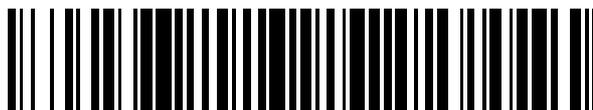


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 490 245**

51 Int. Cl.:

C07D 207/34	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)
C07D 213/30	(2006.01)	C07D 471/02	(2006.01)
C07D 213/61	(2006.01)	A61K 31/381	(2006.01)
C07D 213/64	(2006.01)	A61K 31/40	(2006.01)
C07D 215/14	(2006.01)	A61K 31/437	(2006.01)
C07D 217/16	(2006.01)		
C07D 241/12	(2006.01)		
C07D 241/42	(2006.01)		
C07D 333/38	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2010** **E 10712038 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.06.2014** **EP 2411361**

54 Título: **Compuestos de 1,1,1-trifluor-2-hidroxipropilo**

30 Prioridad:

26.03.2009 EP 09156260

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

03.09.2014

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**HUNZIKER, DANIEL;
LERNER, CHRISTIAN;
MUELLER, WERNER;
OBST SANDER, ULRIKE;
PFLIEGER, PHILIPPE y
WALDMEIER, PIUS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 490 245 T3

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

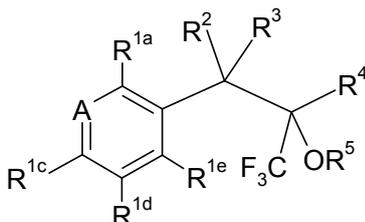
DESCRIPCIÓN

Compuestos de 1,1,1-trifluor-2-hidroxi-propilo

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos de 1,1,1-trifluor-2-hidroxi-propilo, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención actúan como moduladores del receptor de glucocorticoides, con preferencia antagonistas y son útiles para el tratamiento de la diabetes y otros trastornos, por ejemplo la dislipidemia, obesidad, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, desequilibrio suprarrenal o depresión.

10

En particular, la presente invención se refiere a compuestos la fórmula general



en la que

A es C-R^{1b} o N;

15 uno de R^{1c} o R^{1d} es -X-R⁶, en el que

X se elige entre el grupo formado por un enlace, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -C(=O)-, -S(=O)₂-O-, -C(=O)-NR⁷-, -NR⁷-C(=O)-, -S(=O)₂-NR⁷-, -NR⁷-S(=O)₂- y -NR⁸-, en los que

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇ y

20 R⁸ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y piridilo, dicho anillo piridilo está sustituido por carboxilo;

R⁶ se elige entre el grupo formado por

25 fenilo, dicho fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇ sustituido por carboxilo o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, y, además, está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇,

30 fenil-alquilo C₁₋₇, en el que el fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y,

además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇,

35 heteroarilo, dicho heteroarilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y,

además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇,

40 heterociclilo, dicho heterociclilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇,

y, en el caso de que X sea -C(=O)-NR⁷- o -NR⁷-C(=O)-,

45 R⁶ se elige también entre carboxil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇;

50 y los demás de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, halógeno-(alquil C₁₋₇)-sulfoniloxi, hidroxilo, hidroxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-alcoxi C₁₋₇, hidroxil-alcoxi C₁₋₇, amino-alcoxi C₁₋₇, ciano, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-amino-alcoxi C₁₋₇, (alquil C₁₋₇)-carboniloxi-alcoxi C₁₋₇, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₇, di(alquil C₁₋₇)-amino, di(alquenil C₂₋₇)-amino y (alquil C₁₋₇)-sulfonilamino;

R² se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₇, carboxil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, triazolil-alquilo C₁₋₇ y fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos halógeno;

55 R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

o R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃-C₅;

R⁴ es un anillo heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tienilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo, 3,4-dihidro-1H-isoquinolinilo y 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo,
 5 dicho anillo heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por

halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, ciano, alquilo C₁₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-alcoxi C₁₋₇, ciano-alcoxi C₁₋₇, hidroxialcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,

10 (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇,

R⁹R¹⁰N-carbonil-alcoxi C₁₋₇, en el que R⁹ y R¹⁰ se eligen con independencia entre hidrógeno y alquilo C₁₋₇ o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico elegido entre pirrolidina, piperidina, morfolina y tiomorfolina,

15 fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, carboxilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo y alcoxi C₁₋₇;

piridilo,

heterociclilo elegido entre el grupo formado por pirrolidina y piperidina, dicho anillo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por carboxilo o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,

20 fenil-alquilo C₁₋₇,

feniloxi y

fenil-alcoxi C₁₋₇; y

R⁵ es hidrógeno o metilo;

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 Los compuestos de la fórmula I son antagonistas de receptores de glucocorticoides (GR).

Los glucocorticoides son causantes de diversas funciones fisiológicas, incluida la respuesta al estrés, las respuestas inmune e inflamatoria así como la estimulación de gluconeogénesis hepática y la utilización de la glucosa en la periferia. los glucocorticoides actúan a través de un receptor intracelular de glucocorticoides (GR) que pertenece al grupo de los receptores esteroideos nucleados. El GR no activado está localizado en el citoplasma celular y está asociado con diversas proteínas de chaperona. Cuando un ligando activa al receptor, el complejo se traslada al núcleo de la célula e interacciona con el elemento de respuesta a los glucocorticoides, que está situado en varios promotores genéticos. El receptor podría actuar en el núcleo de la célula como homodímero o como heterodímero. Por otra parte, diversos co-activadores o co-represores asociados podrían interactuar también con el complejo. Este amplio abanico de combinaciones posibles conduce a diversas conformaciones de GR y a diversas respuestas fisiológicas posibles.

Las patologías del tipo diabetes, síndrome de Cushing o la depresión se han asociado con un hipercortisolismo entre moderado y severo (Chiodini y col., Eur. J. Endocrinol. vol. 153, pp. 837-844, 2005; Young, Stress vol. 7 (4), pp. 205-208, 2004). Se ha demostrado que la administración de antagonistas de GR es clínicamente activa en la depresión (Flores y col., Neuropsychopharmacology vol. 31, pp. 628-636, 2006) o en el síndrome de Cushing (Chu y col., J. Clin. Endocrinol. Metab. vol. 86, pp. 3568-3573, 2001). Estas evidencias clínicas ilustran el valor clínico potencial de un antagonista potente y selectivo de los GR en muchas indicaciones, por ejemplo en la diabetes, la dislipidemia, la obesidad, la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares o la depresión (Von Geldern y col., J. Med. Chem. vol. 47 (17), pp. 4213-4230, 2004; Hu y col., Drug Develop. Res. vol. 67, pp. 871-883, 2006; Andrews, Handbook of the stress and the brain, vol. 15, pp. 437-450, 2005). Esta estrategia podría mejorar también la sensibilidad periférica a la insulina (Zinker y col., Meta. Clin. Exp. vol. 57, pp. 380-387, 2007) y proteger las células beta del páncreas (Delauney y col., J. Clin. Invest. vol. 100, pp. 2094-2098, 1997).

Los pacientes diabéticos tienen un nivel elevado de glucosa en sangre en ayunas, que se ha relacionado en clínica con un desequilibrio en el control de la gluconeogénesis (DeFronzo, Med. Clin. N. Am. vol. 88, pp. 787-835, 2004). El proceso de la gluconeogénesis hepática está controlado por los glucocorticoides. La administración clínica de un antagonista no específico de los GR (RU486/mifepristona) conduce rápidamente a una disminución del nivel de glucosa en plasma en ayunas en personas voluntarias normales (Garrel y col., J. Clin. Endocrinol. Metab. vol. 80 (2), pp. 379-385, 1995) y crónicamente a una disminución del HbA1c plasmático en los pacientes del síndrome de Cushing (Nieman y col., J. Clin. Endocrinol. Metab. vol. 61 (3), pp. 536-540, 1985). Por otro lado, cuando se administra este fármaco a animales deficientes de leptina normaliza el nivel de glucosa en plasma en ayunas (ratones ob/ob, Gettys y col., Int. J. Obes. vol. 21, pp. 865-873, 1997) así como la actividad de las enzimas gluconeogénicas (ratones db/db, Friedman y col., J. Biol. Chem. vol. 272 (50), pp. 31475-31481, 1997). Se han producido ratones "knockout" específicos de hígado y estos animales presentan una hipoglucemia moderada cuando se alimentan durante 48 h, excluyendo el riesgo de hipoglucemia severa (Opherky y col., Mol. Endocrinol. vol. 18 (6), pp. 1346-1353, 2004).

Se sabe también que la mifepristona estimula el eje formado por el hipotálamo, la glándula pituitaria y la glándula adrenal (HPA) mediante la activación del mecanismo de realimentación, que conduce a un aumento de los corticos-

teroides que circulan en la sangre (Gaillard y col., Pro. Natl. Acad. Sci. vol. 81, pp. 3879-3882, 1984). La mifepristona induce además algunos síntomas de insuficiencia adrenal después de un tratamiento de largo duración (hasta 1 año, ver la revisión de Sitruk-Ware y col., Contraception vol. 68, pp. 409-420, 2003).

Para los moduladores de los GR que se vayan a utilizar en indicaciones tales como la diabetes, la dislipidemia, la obesidad, la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares es necesario limitar el riesgo de activar o de inhibir el eje HPA. Pueden aplicarse diversas estrategias para lograr este objetivo, por ejemplo tener un fármaco de selectividad hepática entre moderada y alta o conseguir un fármaco que no penetre en el cerebro. La selectividad hepática puede lograrse introduciendo en la molécula vectores cuya diana es el hígado o limitando el volumen de distribución de la sustancia en el organismo. Al revés, para los moduladores de los GR que tengan que emplearse en indicaciones del tipo desequilibrio suprarrenal/HPA, insomnio o depresión será necesario obtener un fármaco que tengan una selectividad cerebral entre moderada y alta.

La WO2003/082787 describe compuestos, o un tautómero, profármaco, solvato o su sal; composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y métodos para modular la función receptora del glucocorticoide y métodos para tratar estados o condiciones de enfermedad mediados por la función receptora del glucocorticoide o caracterizadas por procesos inflamatorios, alérgicos o proliferativos en un paciente que utilice estos compuestos.

La WO 2009/040288 describe derivados de 1,1,1-trifluoro-2-hidroxi-3-fenilpropano, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos son antagonistas de receptores de glucocorticoides útiles para el tratamiento y/o prevención de enfermedades tales como diabetes, dislipidemia, obesidad, hipertensión, enfermedades cardiovasculares, desequilibrio suprarrenal o depresión.

La WO2006/135826 describe compuestos, o un tautómero, profármaco, solvato, o su sal, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y métodos para modular la función receptora del glucocorticoide y métodos para tratar estados o condiciones de enfermedad mediados por la función receptora del glucocorticoide o caracterizadas por procesos inflamatorios, alérgicos o proliferativos en un paciente que utilice estos compuestos.

Es, pues, objeto de la presente invención proporcionar moduladores potentes y muy selectivos de los receptores de glucocorticoides (GR), con preferencia antagonistas de GR, con selectividades de varios tejidos. Tales moduladores de GR son útiles como sustancias terapéuticamente activas, en especial para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas con la modulación de los receptores de glucocorticoides.

En la presente descripción, el término "alquilo", solo o en combinación con otros grupos, indica un resto hidrocarburo alifático saturado monovalente de cadena lineal o ramificada, de uno a veinte átomos de carbono, con preferencia de uno a dieciséis átomos de carbono, con mayor preferencia de uno a diez átomos de carbono.

El término "alquilo inferior" o "alquilo C₁₋₇", solo o en combinación, significa un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, con preferencia un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y con preferencia especial un resto alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo C₁₋₇ de cadena lineal o ramificada son el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, los isómeros del pentilo, los isómeros del hexilo y los isómeros del heptilo, con preferencia el metilo y el etilo y con preferencia especial el metilo.

El término "alqueno inferior" o "alqueno C₂₋₇" significa un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene un enlace olefínico y de 1 a 7, con preferencia de 1 a 6 y con preferencia especial de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alqueno son el etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo e isobutenilo. Un ejemplo preferido es el 2-propenilo.

El término "cicloalquilo" o "cicloalquilo C₃₋₇" indica un resto carbocíclico saturado que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Son especialmente preferidos el ciclobutilo y ciclopentilo.

El término "cicloalquilalquilo inferior" o "(cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₇" indica un resto alquilo inferior, ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por cicloalquilo. Un ejemplo preferido es el ciclopropilmetilo.

El término "alcoxi inferior" o "alcoxi C₁₋₇" indica un resto R'-O-, en el que R' es alquilo inferior y el término "alquilo inferior" tiene el significado definido anteriormente. Los ejemplos de restos alcoxi inferior son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi y tert-butoxi, con preferencia metoxi y etoxi y con preferencia especial el etoxi.

El término "alcoxialcoxi inferior" o "(alcoxi C₁₋₇)-alcoxi C₁₋₇" indica restos alcoxi inferior, ya definido antes, en los que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alcoxi inferior se ha reemplazado por otro resto alcoxi. Se incluyen también los grupos en los que el segundo resto alcoxi está sustituido por otro resto alcoxi. Entre los restos alcoxi-alcoxi inferior preferidos están el 1-metoximetoxi, 2-metoxietoxi, 3-metoxipropoxi y 2-(2-metoxietoxi)-etoxi.

El término "hidroxialquilo inferior" o "hidroxi-alquilo C₁₋₇" indica restos alquilo inferior ya definidos antes, en los que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un resto hidroxilo. Entre los restos hidroxialquilo inferior preferidos están el hidroximetilo y el hidroxietilo.

5 El término "hidroxialcoxi inferior" o "hidroxi-alcoxi C₁₋₇" indica un resto alcoxi inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. Un resto hidroxialcoxi inferior preferido es el 2-hidroxietoxi.

10 El término "aminoalcoxi inferior" o "amino-alcoxi C₁₋₇" indica un resto alcoxi inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo amino. Un resto aminoalcoxi inferior preferido es el 2-aminoetoxi.

El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo, siendo preferidos el flúor, el cloro y el bromo.

15 El término "halogeno-alquilo inferior" o "halogeno-alquilo C₁₋₇" significa un resto alquilo inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de sus átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un átomo de halógeno, con preferencia por flúor o cloro, con preferencia especial por flúor. Entre los restos alquilo inferior halogenados preferidos están el trifluorometilo, difluorometilo, trifluoretilo, 2,2-difluoretilo, fluorometilo y clorometilo, siendo especialmente preferidos el trifluorometilo y el 2,2-difluoretilo.

20 El término "halogeno-alcoxi inferior" o "halogeno-alcoxi C₁₋₇" indica un resto alcoxi inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un átomo de halógeno, con preferencia por flúor o cloro, con preferencia especial por flúor. Entre los restos alcoxi inferior halogenados preferidos están el trifluorometoxi, difluorometoxi, fluorometoxi y clorometoxi, siendo especialmente preferido el trifluorometoxi.

25 El término "(alcoxi inferior)-carbonilo" o "(alcoxi C₁₋₇)-carbonilo" indica un resto -CO-OR', en el que R' es alquilo inferior y el término "alquilo inferior" tiene el significado definido previamente. Los restos (alcoxi inferior)-carbonilo preferidos son el metoxicarbonilo y el etoxicarbonilo.

30 El término "(alcoxi inferior)-carbonil-alquilo" o "(alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇" indica un resto alquilo inferior ya definido antes, en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un resto (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo. Un resto (alcoxi inferior)-carbonil-alquilo preferido es el -CH₂-COOCH₃.

35 El término "(alcoxi inferior)-carbonil-alcoxi" o "(alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇" indica un resto alcoxi inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un resto (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo. Un resto (alcoxi inferior)-carbonil-alcoxi preferido es el t-butoxicarbonilmetoxi (-O-CH₂-COO-C(CH₃)₃).

40 El término "(alcoxi inferior)-carbonilaminoalcoxi" o "(alcoxi C₁₋₇)-carbonilamino-alcoxi C₁₋₇" indica un resto alcoxi ya definido antes, en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un resto (alcoxi C₁₋₇)-carbonilamino. Un resto (alcoxi inferior)-carbonilaminoalcoxi es el -O-CH₂-CH₂-NH-COO-C(CH₃)₃.

40 El término "carboxilo" significa un resto -COOH.

45 El término "carboxilalquilo inferior" o "carboxil-alquilo C₁₋₇" indica un resto alquilo inferior, ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un resto carboxilo. Entre los restos carboxil-alquilo inferior preferidos están el carboxilmetilo (-CH₂-COOH) y el carboxiletilo (-CH₂-CH₂-COOH), siendo especialmente preferido el carboxilmetilo.

50 El término "carboxil-alcoxi inferior" o "carboxil-alcoxi C₁₋₇" indica un resto alcoxi inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un resto carboxilo. Un resto carboxil-alcoxi inferior preferido es el carboxilmetoxi (-O-CH₂-COOH).

El término "(alquil C₁₋₇)-carbonilo" significa un resto -CO-R, en el que R es alquilo inferior ya definido antes.

55 El término "(alquil C₁₋₇)-carboniloxi" significa un resto -O-CO-R, en el que R es alquilo inferior ya definido antes.

El término "(alquilo inferior)-carboniloxi-alcoxi" o "(alquil C₁₋₇)-carboniloxi-alcoxi C₁₋₇" significa un resto alcoxi ya definido antes, en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por (alquil C₁₋₇)-carboniloxi. Un resto (alquilo inferior)-carboniloxialcoxi preferido es el -O-CH₂-CH₂-O-CO-CH₃.

60 El término "aminocarbonilalcoxi" o "aminocarbonil-alcoxi C₁₋₇" significa un resto alcoxi inferior ya definido antes, en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por aminocarbonilo. Un resto aminocarbonilalcoxi preferido es el resto -O-CH₂-CO-NH₂.

65 El término "di(alquil C₁₋₇)-amino" significa un resto -NR'R", en el que R' y R" son alquilo inferior ya definido antes.

El término “di(alquenal C₁₋₇)-amino” significa un resto –NR'R”, en el que R' y R” son restos alquenal inferior, ya definido antes. Un resto dialquenilamino preferido es el dialilamino.

El término “(alquil C₁₋₇)-sulfonilo” significa un resto –S(O)₂-R, en el que R es alquilo inferior, ya definido antes.

5 El término “(alquil C₁₋₇)-sulfonilamino” significa un resto –NH-S(O)₂-R, en el que R es alquilo inferior ya definido antes.

El término “halogeno-(alquil C₁₋₇)-sulfonilo” significa un resto –O-S(O)₂-R”, en el que R” es halogeno-alquilo inferior, ya definido antes. Un halogeno-alquilsulfonilo preferido es el trifluorometanosulfonilo.

10

El término “fenilo” significa un resto -O-fenilo.

El término “fenilalquilo inferior” o “fenil-alquilo C₁₋₇” indica un resto alquilo ya definido antes, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un resto fenilo. El resto fenilo puede estar a su vez sustituido. Los restos fenilalquilo inferior preferidos son el bencilo y el fenilo.

15

El término “fenilalcoxi inferior” o “fenil-alcoxi C₁₋₇” significa un resto alcoxi inferior ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un resto fenilo. El resto fenilo puede estar, a su vez, sustituidos. Un resto fenilalcoxi inferior preferido es el benciloxi.

20

El término “fenilcarbonilamino” significa un resto –NH-C(O)-fenilo.

El término “fenilsulfonilo” significa un resto –O-S(O)₂-fenilo.

25

El término “heteroarilo” significa un general un resto aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene por lo menos un átomo de nitrógeno y puede tener además uno o dos átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, por ejemplo el piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo y tienilo. El término “heteroarilo” significa además un resto bicíclico aromático o un resto parcialmente insaturado que contiene dos anillos de 5 ó 6 eslabones, en el que uno o ambos anillos pueden contener uno, dos o tres átomos elegidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, por ejemplo el quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo, 3,4-dihidro-1H-isoquinolinilo y 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b]-[1,4]oxazinilo. Los restos heteroarilo preferidos son el piridilo, el pirazinilo o el 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo.

30

35 El término “sales farmacéuticamente aceptables” indica aquellas sales que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de las bases libres o de los ácidos libres, y no son molestas en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, por ejemplo con el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y similares, o con ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido glicólico, el ácido pirúvico, el ácido oxálico, el ácido málico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido maleico, el ácido fumárico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido cinámico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido salicílico, la N-acetilcisteína y similares. Estas sales pueden obtenerse además por adición de una base inorgánica o una base orgánica a un ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a: las sales de sodio, de potasio, de litio, de amonio, de calcio, de magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a: sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo la isopropilamina, la trimetilamina, la dietilamina, la trietilamina, la tripropilamina, la etanolamina, la lisina, la arginina, la N-etil-piperidina, las resinas de poliimina y similares. Los compuestos de la fórmula I pueden estar presentes también en forma de zwitteriones. Son sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas de los compuestos de la fórmula I los clorhidratos.

50

Los compuestos de la fórmula I pueden estar también solvatados, p.ej. hidratados. La solvatación puede tener lugar en el curso del proceso de obtención o bien p.ej. como consecuencia de las propiedades higroscópicas de un compuesto inicialmente anhidro de la fórmula I o II (hidratación). El término “sales farmacéuticamente aceptables” incluye también a los solvatos fisiológicamente aceptables.

55

“Isómeros” son compuestos que tienen fórmulas moleculares idénticas, pero que difieren en la naturaleza o en la secuencia de unión de sus átomos o en el ordenamiento de sus átomos en el espacio. Los isómeros que se diferencian por el ordenamiento de sus átomos en el espacio se denominan “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares uno de otro se denominan “diastereoisómeros” y los estereoisómeros que son imágenes especulares no superimponibles se denominan “enantiómeros” o algunas veces isómeros ópticos.

60

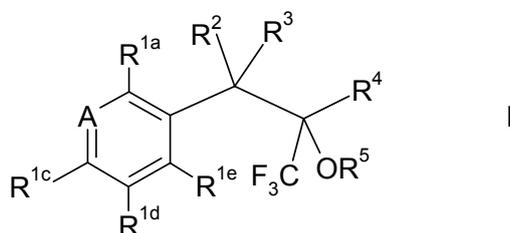
El término “una cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto significa una cantidad de compuesto que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de una enfermedad o prolongar la supervivencia de un sujeto tratado. La determinación de la cantidad terapéuticamente eficaz es incumbencia de los expertos en la materia. La cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención puede variar dentro de amplios límites

65

y puede determinarse de una manera de por sí conocida. Tal dosis puede ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular, incluido el compuesto o compuestos específicos que se van a administrar, la vía de administración, el estado patológico a tratar así como el estado general de salud del paciente tratado. En general, en el caso de la administración oral o parenteral a adultos humanos que pesan aproximadamente 70 kg podría ser adecuada una dosis diaria de 0,1 mg a 5 g, con preferencia de 0,1 mg a 1 g, con mayor preferencia de 0,5 mg a 500 mg y con preferencia muy especial de 1 mg a 300 mg, aunque el límite superior puede rebasarse si se considera indicado. La dosis diaria puede administrarse en forma de dosis única o bien dividirse en varias subdosis o para la administración parenteral puede tomarse en forma de infusión continua.

El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye a todos y cada uno de los materiales compatibles con la administración farmacéutica e incluyen a los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y otros materiales y compuestos compatibles con la administración farmacéutica. Excepto en el caso que el medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto activo, se contempla la utilización de los mismos en las composiciones de la invención. Pueden incorporarse también a las composiciones otros compuestos activos complementarios.

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula general



en la que

A es C-R^{1b} o N;

uno de R^{1c} o R^{1d} es -X-R⁶, en el que

X se elige entre el grupo formado por un enlace, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -C(=O)-, -S(=O)₂-O-, -C(=O)-NR⁷-, -NR⁷-C(=O)-, -S(=O)₂-NR⁷-, -NR⁷-S(=O)₂- y -NR⁸-, en los que

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇ y

R⁸ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y piridilo, dicho anillo piridilo está sustituido por carboxilo;

R⁶ se elige entre el grupo formado por

fenilo, dicho fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇ sustituido por carboxilo o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, y, además, está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇,

fenil-alquilo C₁₋₇, en el que el fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y,

además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇,

heteroarilo, dicho heteroarilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y,

además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇,

heterociclilo, dicho heterociclilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇,

y, en el caso de que X sea -C(=O)-NR⁷- o -NR⁷-C(=O)-,

R⁶ se elige también entre carboxil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇;

y los demás de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por

hidrógeno, alquilo C₁₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇,

halógeno-(alquil C₁₋₇)-sulfonilo, hidroxilo, hidroxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-alcoxi C₁₋₇, hidroxil-alcoxi C₁₋₇, amino-alcoxi C₁₋₇, ciano, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇,

(alcoxi C₁₋₇)-carbonil-amino-alcoxi C₁₋₇, (alquil C₁₋₇)-carbonilo-alcoxi C₁₋₇, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₇, di(alquil C₁₋₇)-amino, di(alquil C₁₋₇)-sulfonilamino;

R² se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₇, carboxil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, triazolil-alquilo C₁₋₇ y fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos halógeno;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇,
o R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₅;

R⁴ es un anillo heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tienilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo, 3,4-dihidro-1H-isoquinolinilo y 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo,

dicho anillo heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por

halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, ciano, alquilo C₁₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-alcoxi C₁₋₇, ciano-alcoxi C₁₋₇, hidroxil-alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,

(alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇,

R⁹R¹⁰N-carbonil-alcoxi C₁₋₇, en el que R⁹ y R¹⁰ se eligen con independencia entre hidrógeno y alquilo C₁₋₇ o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico elegido entre pirrolidina, piperidina, morfolina y tiomorfolina,

fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxil, ciano, carboxilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo y alcoxi C₁₋₇;

piridilo,

heterociclilo elegido entre el grupo formado por pirrolidina y piperidina, dicho anillo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por carboxilo o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,

fenil-alquilo C₁₋₇,

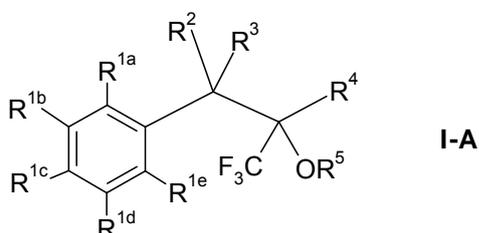
feniloxi y

fenil-alcoxi C₁₋₇; y

R⁵ es hidrógeno o metilo;

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos preferidos de la fórmula I de la invención son aquellos, en los que A es C-R^{1b}, es decir, los compuestos que tienen la fórmula I-A



en la que R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{1e}, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados definidos anteriormente.

Son preferidos además los compuestos de la fórmula I según la invención, en los que uno de R^{1c} y R^{1d} es -X-R⁶, en el que

X se elige entre el grupo formado por un enlace, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -C(=O)-, -S(=O)₂-O-, -C(=O)-NR⁷-, -NR⁷-C(=O)-, -S(=O)₂-NR⁷-, -NR⁷-S(=O)₂- y -NR⁸-, en los que

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇ y

R⁸ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y piridilo, dicho anillo piridilo está sustituido por carboxilo;

R⁶ se elige entre el grupo formado por

fenilo, dicho fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇ sustituido por carboxilo o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,

y, además, está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxil, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇,

fenil-alquilo C₁₋₇, en el que el fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y,

además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxil, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇,

heteroarilo, dicho heteroarilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-

alcoxi C₁₋₇ y,
 además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por
 halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-
 alcoxi C₁₋₇,
 5 heterociclilo, dicho heterociclilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇,
 carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-
 alcoxi C₁₋₇,
 y, en el caso de que X sea -C(=O)-NR⁷- o -NR⁷-C(=O)-,
 R⁶ se elige también entre carboxil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇;
 10 y los demás de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno,
 halógeno y halógeno-alquilo C₁₋₇.

Otro grupo preferido de compuestos de la fórmula I es el formado por aquellos, en los que R^{1c} es -X-R⁶, en el que
 X se elige entre el grupo formado por un enlace, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -
 15 C(=O)-, -S(=O)₂-O-, -C(=O)-NR⁷-, -NR⁷-C(=O)-, -S(=O)₂-NR⁷-, -NR⁷-S(=O)₂- y -NR⁸-, en los que

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇ y

R⁸ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y piridilo, dicho anillo piridilo está sustituido por
 carboxilo;

R⁶ se elige entre el grupo formado por
 20 fenilo, dicho fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇,
 (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y cicloalquilo
 C₃₋₇ sustituido por carboxilo o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,
 y, además, está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado
 por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y
 25 halógeno-alcoxi C₁₋₇,

fenil-alquilo C₁₋₇, en el que el fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇,
 carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-
 alcoxi C₁₋₇ y,

además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por
 30 halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-
 alcoxi C₁₋₇,

heteroarilo, dicho heteroarilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇,
 carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-
 alcoxi C₁₋₇ y,

además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por
 35 halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-
 alcoxi C₁₋₇,

heterociclilo, dicho heterociclilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇,
 carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-
 alcoxi C₁₋₇,

y, en el caso de que X sea -C(=O)-NR⁷- o -NR⁷-C(=O)-,

R⁶ se elige también entre carboxil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇;

y R^{1a}, R^{1b}, R^{1d} y R^{1e} se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇,
 45 (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, halógeno-(alquil C₁₋₇)-
 sulfonilo, hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-alcoxi C₁₋₇, hidroxilo-alcoxi C₁₋₇, amino-alcoxi C₁₋₇,
 ciano, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi
 C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-amino-alcoxi C₁₋₇, (alquil C₁₋₇)-carbonilo-alcoxi C₁₋₇, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₇,
 di(alquil C₁₋₇)-amino, di(alquenoil C₂₋₇)-amino y (alquil C₁₋₇)-sulfonilamino; con mayor preferencia R^{1a}, R^{1b}, R^{1d} y
 50 R^{1e} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno y halógeno-alquilo
 C₁₋₇.

Otro grupo preferido de compuestos de la fórmula I es el formado por aquellos, en los que R^{1d} es -X-R⁶, en el que
 X se elige entre el grupo formado por un enlace, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -
 55 C(=O)-, -S(=O)₂-O-, -C(=O)-NR⁷-, -NR⁷-C(=O)-, -S(=O)₂-NR⁷-, -NR⁷-S(=O)₂- y -NR⁸-, en los que

R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇, y

R⁸ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y piridilo, dicho anillo piridilo está sustituido por
 carboxilo;

R⁶ se elige entre el grupo formado por
 60 fenilo, dicho fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇,
 (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y cicloalquilo
 C₃₋₇ sustituido por carboxilo o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,
 y, además, está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado
 por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y
 halógeno-alcoxi C₁₋₇,

fenil-alquilo C₁₋₇, en el que el fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇,
 carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-

- alcoxi C₁₋₇ y,
 además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por
 halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-
 alcoxi C₁₋₇,
- 5 heteroarilo, dicho heteroarilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇,
 carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-
 alcoxi C₁₋₇ y,
 además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por
 halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-
 alcoxi C₁₋₇,
- 10 heterociclilo, dicho heterociclilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇,
 carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-
 alcoxi C₁₋₇,
- 15 y, en el caso de que X sea C(=O)-NR⁷- o -NR⁷-C(=O)-,
 R⁶ se elige también entre carboxil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇;
 y R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} y R^{1e} se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇,
 (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, halógeno-(alquil C₁₋₇)-
 sulfonilo, hidroxilo, hidroxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-alcoxi C₁₋₇, hidroxil-alcoxi C₁₋₇, amino-alcoxi C₁₋₇,
 20 ciano, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi
 C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-amino-alcoxi C₁₋₇, (alquil C₁₋₇)-carboniloxi-alcoxi C₁₋₇, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₇,
 di(alquil C₁₋₇)-amino, di(alquenil C₂₋₇)-amino y (alquil C₁₋₇)-sulfonilamino; con mayor preferencia R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} y
 R^{1e} con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno y halógeno-alquilo
 C₁₋₇.
- 25 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I según la invención, en los que no más de tres de R^{1a}, R^{1b},
 R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} son hidrógeno. Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en los que R^{1a} es
 halógeno o halógeno-alquilo C₁₋₇, con mayor preferencia R^{1a} es halógeno, con preferencia especial es cloro.
- Un grupo preferido de compuestos de la fórmula I según la presente invención es también el formado por aquellos,
 30 en los que R⁶ se elige entre el grupo formado por
 fenilo, dicho fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇,
 (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y cicloalquilo
 C₃₋₇ sustituido por carboxilo o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,
 y, además, está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado
 35 por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y
 halógeno-alcoxi C₁₋₇,
- fenil-alquilo C₁₋₇, en el que el fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇,
 carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-
 alcoxi C₁₋₇ y,
 40 además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por
 halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-
 alcoxi C₁₋₇,
- heteroarilo, dicho heteroarilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇,
 carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-
 alcoxi C₁₋₇ y,
 45 además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por
 halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-
 alcoxi C₁₋₇, y
- heterociclilo, dicho heterociclilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇,
 carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-
 alcoxi C₁₋₇.
- 50
- Los especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I según la invención, en los que R⁶ es
 fenilo, dicho fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇,
 55 (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y cicloalquilo
 sustituido por carboxilo o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,
 y, además, está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado
 por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇, o
 fenil-alquilo C₁₋₇, en el que el fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇,
 60 (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, y,
 además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por
 halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇.

- 65 Son preferidos además los compuestos de la fórmula I según la invención, en los que R⁶ es heteroarilo y dicho
 heteroarilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-
 carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y, además, está opcionalmente

sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇. Con preferencia, dicho heteroarilo se elige entre el grupo formado por piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, pirazolilo y [1,2,4]oxa-diazolilo, con preferencia especial, dicho heteroarilo es el piridilo.

5 Son también compuestos preferidos de la fórmula I aquellos, en los que R⁶ es heterociclilo, dicho heterociclilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇. Con preferencia especial, dicho heterociclilo es el piperidinilo.

10 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I según la presente invención, en los que X se elige entre el grupo formado por -O-, -O-CH₂-, -CH₂-O- y -O-CH₂-CH₂-O-.

15 Dentro de este grupo son preferidos los compuestos de la fórmula I, en los que X es -O- y R⁶ es carboxil-alquilo C₁₋₇ o (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇.

Son también preferidos los compuestos de la fórmula I según la invención, en los que X se elige entre el grupo formado por un enlace, -CH₂-CH₂- y -CH=CH-.

20 Otro grupo de compuestos preferidos de la fórmula I es el formado por aquellos, en los que X se elige entre el grupo formado por -C(=O)-, -S(=O)₂-O-, -C(=O)-NR⁷-, -NR⁷-C(=O)-, -S(=O)₂-NR⁷-, -NR⁷-S(=O)₂- y -NR⁸-, dicho R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇, y R⁸ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y piridilo, dicho anillo piridilo está sustituido por carboxilo.

25 Dentro de este grupo son preferidos los compuestos de la fórmula I, en los que X es -C(=O)-NR⁷- o -NR⁷-C(=O)-, R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇ y R⁶ es carboxil-alquilo C₁₋₇ o (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇.

Además son preferidos los compuestos de la fórmula I según la presente invención, en los que R² es alquilo C₁₋₇. Con preferencia especial, R² es metilo.

30 Son preferidos los compuestos de la fórmula I según la presente invención, en los que R³ es hidrógeno. Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en los que R² es metilo y R³ es hidrógeno.

35 Son preferidos además los compuestos de la fórmula I según la presente invención, en los que R⁴ es un anillo heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 2-oxo-1,2-dihidro-piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tienilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo, 3,4-dihidro-1H-isoquinolinilo y 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b]-[1,4]oxazinilo, dicho anillo heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por carboxilo o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo.

40 Con mayor preferencia, R⁴ es un anillo heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridilo, pirazinilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolilo, tienilo, pirazolo[1,5-a]piridilo y quinoxalinilo, dicho anillo heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por carboxilo o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo.

45 Son especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I, en los que R⁴ es un anillo heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridilo, pirazinilo y 2-oxo-1,2-di-hidropiridinilo, dicho anillo heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por carboxilo o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo.

50 Son también especialmente preferidos los compuestos de la fórmula I según la invención, en los que R⁴ es un anillo heteroarilo elegido entre el grupo formado por quinolinilo, isoquinolinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo y quinoxalinilo, dicho anillo heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por carboxilo o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo. Es especialmente preferido que R⁴ tenga el significado de quinolinilo.

Son también compuestos preferidos de la fórmula I según la invención aquellos, en los que R⁵ es hidrógeno.

60 Son también preferidos los compuestos de la fórmula I, en la que

A es C-R^{1b} o N;

uno de R^{1c} o R^{1d} es -X-R⁶, en el que

65 X se elige entre el grupo formado por un enlace, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, -C(=O)-, -S(=O)₂-O-, -C(=O)-NR⁷-, -NR⁷-C(=O)-, -S(=O)₂-NR⁷-, -NR⁷-S(=O)₂- y -NR⁸-, en los que R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇ y

R⁸ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y piridilo, dicho anillo piridilo está sustituido por carboxilo;

R⁶ se elige entre el grupo formado por

- 5 fenilo, dicho fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇ sustituido por carboxilo o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, y, además, está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇,
- 10 fenil-alquilo C₁₋₇, en el que el fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y, además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇,
- 15 heteroarilo, dicho heteroarilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y, además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇,
- 20 heterociclilo, dicho heterociclilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇, y, en el caso de que X sea -O-, -C(=O)-NR⁷- o -NR⁷-C(=O)-,

R⁶ se elige también entre carboxil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇;

y los demás de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, halógeno-(alquil C₁₋₇)-sulfonilo, hidroxilo, hidroxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-alcoxi C₁₋₇, hidroxil-alcoxi C₁₋₇, amino-alcoxi C₁₋₇, ciano, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-amino-alcoxi C₁₋₇, (alquil C₁₋₇)-carbonilo-alcoxi C₁₋₇, aminocarbonil-alcoxi C₁₋₇, di(alquil C₁₋₇)-amino, di(alquienil C₂₋₇)-amino y (alquil C₁₋₇)-sulfonilamino;

R² se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₇, carboxil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, triazolil-alquilo C₁₋₇ y fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres grupos halógeno;

R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

o R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃-C₅;

R⁴ es un anillo heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tienilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo, 3,4-dihidro-1H-isoquinolinilo y 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo, dicho anillo heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por

45 halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, ciano, alquilo C₁₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-alcoxi C₁₋₇, ciano-alcoxi C₁₋₇, hidroxil-alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇,

50 R⁹R¹⁰N-carbonil-alcoxi C₁₋₇, en el que R⁹ y R¹⁰ se eligen con independencia entre hidrógeno y alquilo C₁₋₇ o R⁹ y R¹⁰ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico elegido entre pirrolidina, piperidina, morfolina y tiomorfolina,

fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, carboxilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo y alcoxi C₁₋₇;

55 piridilo, heterociclilo elegido entre el grupo formado por pirrolidina y piperidina, dicho anillo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por carboxilo o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,

fenil-alquilo C₁₋₇,

feniloxi y

60 fenil-alcoxi C₁₋₇; y

R⁵ es hidrógeno o metilo; o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los siguientes son compuestos preferidos de la fórmula I de la presente invención:

- 65 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoato de etilo, ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoico, 3-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoato de metilo,

- ácido 2-{4-cloro-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-pirimidina-5-carboxílico,
 5 {4-cloro-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-pirazina-2-carboxilato de metilo,
 ácido 5-{4-cloro-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-pirazina-2-carboxílico,
 6-{4-cloro-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-piridazina-3-carboxilato de metilo,
 5 ácido 6-{4-cloro-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-piridazina-3-carboxílico,
 4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-fenoximetil]-benzoato de etilo,
 ácido 4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-fenoximetil]-benzoico,
 1-{4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-fenoximetil]-fenil}-ciclopropanocarboxilato de
 metilo,
 10 ácido 1-{4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-fenoximetil]-fenil}-ciclopropano-carboxílico,
 {4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-fenoximetil]-fenil}-acetato de metilo,
 ácido {4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-fenoximetil]-fenil}-acético,
 ácido {3-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-fenoximetil]-fenil}-acético,
 15 4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-isoquinolin-5-il-1-metil-propil)-fenoximetil]-benzoato de etilo,
 ácido 4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-isoquinolin-5-il-1-metil-propil)-fenoximetil]-benzoico,
 ácido {4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-isoquinolin-5-il-1-metil-propil)-fenoximetil]-fenil}-acético,
 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-isoquinolin-5-il-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo,
 20 ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de
 metilo,
 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-
 benzoico,
 25 ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-
 benzoico,
 ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-3-fluor-
 benzoico,
 ácido 3-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-
 benzoico,
 30 ácido (4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-fenil)-acético,
 (4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-fenoxi)-acetato de
 etilo,
 ácido (4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-fenoxi)-
 acético,
 35 (5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-fenoxi)-
 acetato de etilo,
 ácido (5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-
 fenoxi)-acético,
 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-4-trifluor-metil-
 40 nicotinato de metilo,
 ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-
 nicotínico,
 ácido 3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-3-
 carboxílico,
 45 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de
 metilo,
 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-
 carboxílico,
 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de
 50 metilo,
 ácido 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 4,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico,
 ácido {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-il}-acético,
 3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-3-carboxilato de
 55 etilo,
 3'-cloro-3-metoxi-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato
 de metilo,
 ácido 3'-cloro-3-metoxi-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-
 carboxílico,
 60 ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 ácido 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 65 4,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-propil]-bifenil-3-carboxilato de etilo,
 ácido 4,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico,

- ácido {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-il}-acético,
3'-cloro-4'-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-4-fluor-bifenil-3-carboxilato de etilo,
- 5 ácido 3'-cloro-4'-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-4-fluor-bifenil-3-carboxílico,
3'-cloro-4'-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxilato de metilo,
- 10 ácido 3'-cloro-4'-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxílico,
3'-cloro-4'-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-metoxi-bifenil-4-carboxilato de metilo,
- 15 ácido 3'-cloro-4'-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-metoxi-bifenil-4-carboxílico,
2-cloro-4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo,
- 20 ácido 2-cloro-4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo,
- 25 ácido 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
5-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de etilo,
- 30 ácido 5-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
2-cloro-5-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de etilo,
- 35 ácido 2-cloro-5-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
4-{2,3-dicloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo,
- 40 ácido 4-{2,3-dicloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
4-{2,3-dicloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo,
- 45 ácido 4-{2,3-dicloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
4-{5-cloro-2-fluor-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo,
- 50 ácido 4-{5-cloro-2-fluor-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo,
- 55 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotinato de metilo,
- 60 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotínico,
2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo,
- 65 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-trifluormetil-nicotínico,
2-cloro-5-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoato de etilo,
ácido 2-cloro-5-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
5-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de etilo,
ácido 5-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-trifluormetil-benzoico,
ácido 3-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,

- ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzoico,
6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo,
- 5 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-trifluormetil-benzoico,
ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-trifluormetil-benzoico,
- 10 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo,
ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
6-{3-cloro-4-[2-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotinato de metilo,
- 15 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotínico,
ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-bifenil-4-carboxílico,
ácido 3'-cloro-4-fluor-4'-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-bifenil-3-carboxílico,
- 20 ácido 5-cloro-6-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinoxalin-6-il-propil)-fenoxi]-nicotínico,
ácido 2-cloro-4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinoxalin-6-il-propil)-fenoxi]-benzoico,
ácido 3'-cloro-4'-[2-(5-ciano-4-metil-tiofen-2-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxílico,
ácido 3'-cloro-4'-[2-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxílico,
- 25 ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(6-ciano-5-metil-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(5-ciano-4-metil-tiofen-2-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(5-ciano-4-metil-tiofen-2-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
ácido 6-{3-cloro-4-[2-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
- 30 5-{2,3-dicloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-pirazina-2-carboxilato de metilo,
ácido 5-{2,3-dicloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-pirazina-2-carboxílico,
2-{2,3-dicloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-metil-propionato de etilo,
- 35 ácido 2-{2,3-dicloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-metil-propiónico,
ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-trifluormetil-benzoico,
- 40 2-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluor-metil-pirimidina-5-carboxilato de metilo,
ácido 2-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-pirimidina-5-carboxílico,
ácido 3-cloro-4-{3-cloro-4-[(1S,2S)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
- 45 ácido 3-cloro-4-{3-cloro-4-[(1R,2R)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
ácido 6-{3-cloro-4-[(1S,2S)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
- 50 ácido 6-{3-cloro-4-[(1R,2R)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
ácido 4-{3-cloro-4-[(1S,2S)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
ácido 4-{3-cloro-4-[(1R,2R)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
- 55 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo,
ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
- 60 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-5-metil-nicotínico,
2-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-pirimidina-5-carboxilato de metilo,
ácido 2-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-pirimidina-5-carboxílico,
- 65

ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-metil-nicotínico,
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 Los compuestos especialmente preferidos de la fórmula I de la presente invención son los siguientes:
 ácido 4-{3-cloro-4-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoico,
 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoximetil}-benzoico,
 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
 10 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzoico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benciloxi}-nicotínico,
 ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzoico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotínico,
 15 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
 ácido 3-cloro-4-{3-cloro-4-[(1R,2R)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[(1S,2S)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 20 ácido 4-{3-cloro-4-[(1S,2S)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

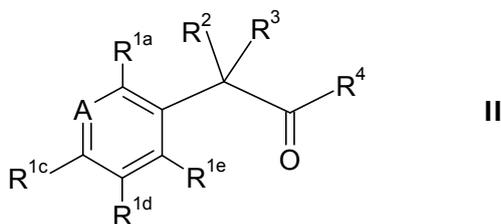
- 25 Además, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I constituyen formas de ejecución preferidas de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula I pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros por ejemplo racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos. Las formas ópticamente activas pueden obtenerse por ejemplo por resolución de los racematos, por síntesis asimétricas o por cromatografía asimétrica (cromatografía con un adsorbente o un eluyente quiral). La invención abarca todas las formas mencionadas. Los compuestos de la fórmula I en su calidad de diastereómeros ópticamente puros constituyen una forma preferida de ejecución de la invención.

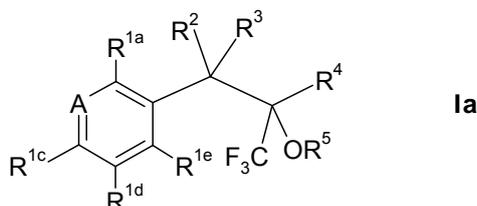
35 Se apreciará que los compuestos de general fórmula I de esta invención pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para obtener derivados que son capaces de reconvertirse "in vivo" en el compuesto original.

Otro aspecto de la presente invención es un proceso de obtención de los compuestos de la fórmula I ya definida antes, dicho proceso consiste en:

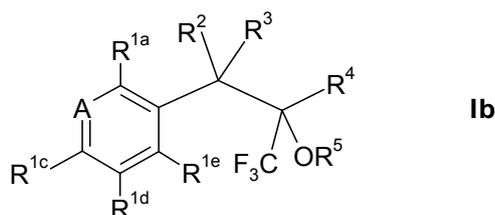
tratar un compuesto de la fórmula II



- 45 en la que A, de R^{1a} a R^{1e}, R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos anteriormente, con trifluormetiltrimetilsilano y un fluoruro apropiado, para obtener un compuesto de la fórmula Ia



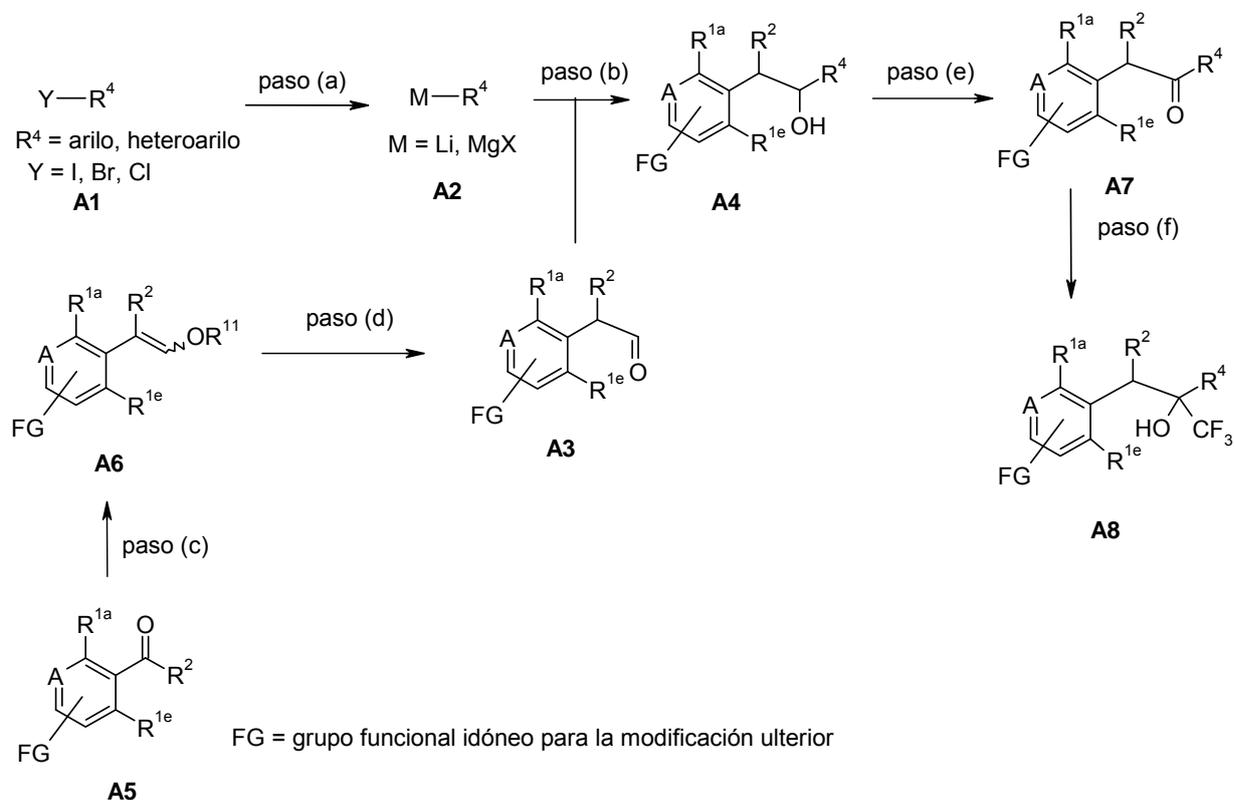
y, si se desea, alquilar el compuesto de la fórmula Ia con yoduro de metilo en presencia de una base del tipo NaH para obtener un compuesto de la fórmula Ib



y, si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse por los métodos que se describen a continuación, por los métodos descritos en los ejemplos o por métodos similares. Los expertos en química orgánica ya conocen las condiciones apropiadas para cada uno de los pasos de reacción. Los métodos generales de síntesis de los compuestos de la fórmula general I se describen en la sección siguiente. Tendrán que aplicarse diferentes métodos de síntesis con el fin de generar los distintos subgrupos de compuestos de la fórmula I descritos en esta solicitud de patente. En el esquema 1 se describe un posible método de obtención con una reacción de Grignard y posterior oxidación del alcohol resultante como pasos clave de la síntesis para obtener el compuesto intermedio clave de la fórmula A8, que permite la posterior síntesis de los compuestos de la fórmula general I.

Esquema 1

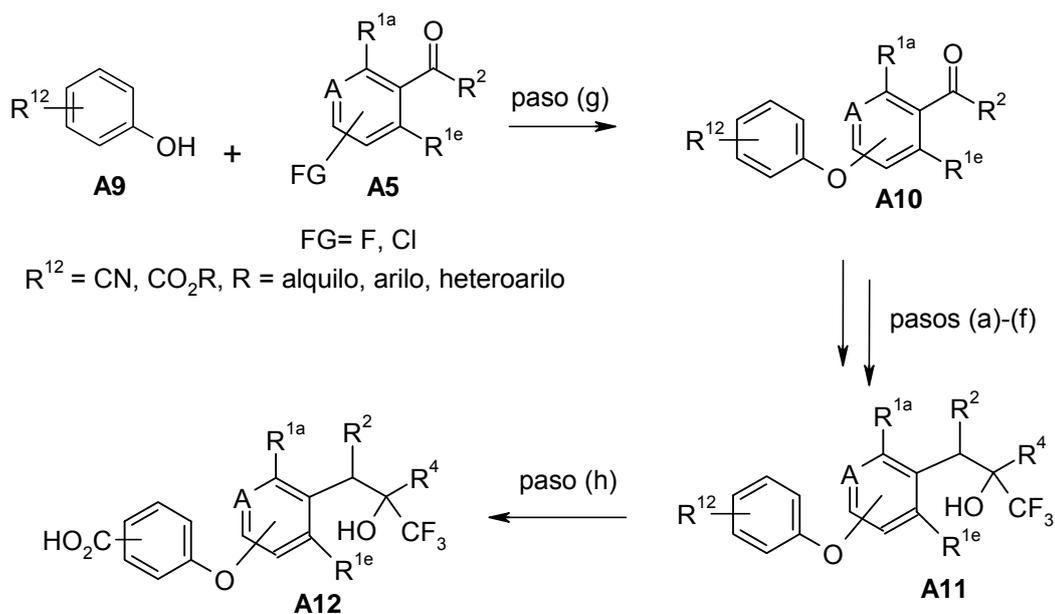


Los materiales de partida idóneos para este método de síntesis son por ejemplo heterociclos de la fórmula A1, por ejemplo las piridinas, quinolinas, isoquinolinas y similares, con grupos funcionales adecuados, por ejemplo halógenos (cloro, bromo, yodo), en las posiciones apropiadas. Los materiales de partida de la fórmula A1 son productos comerciales, compuestos descritos en la bibliografía química o compuestos que pueden obtener por métodos bien conocidos de química orgánica. El reemplazo del átomo de halógeno Y por un metal, por ejemplo litio o magnesio, empleando reactivos tales como el n-butil-litio, cloruro de isopropilmagnesio o metales elementales, por ejemplo magnesio o litio, con preferencia a temperaturas comprendidas entre -78°C y 100°C , en un disolvente apropiado, del tipo THF, MTBE, éter de dietilo, dioxano y similares, permite obtener los compuestos intermedios metalados A2 (esquema 1, paso (a)), a los que se añaden los compuestos intermedios aldehído A3 para obtener los alcoholes A4 (paso (b)). Otro método de obtención de los compuestos intermedios metalados de la estructura A2 consiste en desprotonar heterociclos adecuados, por ejemplo tiofenos, pirroles y similares, con una base fuerte, del tipo LDA, LHMDs, NaH y similares, en un disolvente apropiado del tipo THF, MTBE, éter de dietilo, dioxano y similares, con preferencia a temperaturas comprendidas entre -78°C y temperatura ambiente. Los materiales de partida de la fórmula A3 son productos comerciales, compuestos descritos en la bibliografía química o compuestos

que pueden obtener por métodos bien conocidos de química orgánica. Otra posibilidad de obtención de los aldehídos A3 consiste en convertir una cetona apropiada de la fórmula A5 mediante una reacción de Wittig, por ejemplo por tratamiento con cloruro de (metoximetil)-trifenilfosfonio y una base apropiada, por ejemplo tert-butóxido potásico, LDA, LHMDs y similares, en un disolvente apropiado, por ejemplo THF, MTBE, éter de dietilo, dioxano y similares, a una temperatura apropiada, comprendida con preferencia entre -78°C y 100°C, para obtener un enol-éter A6 (paso (c)), que después se hidroliza por tratamiento con soluciones acuosas de ácidos, por ejemplo el HCl, HBr, H₂SO₄ o similares, a diversas temperaturas, situadas con preferencia entre 0°C y 100°C para generar el aldehído A3 (paso (d)). Los materiales de partida de la fórmula A5 son productos comerciales, compuestos descritos en la bibliografía química o compuestos que pueden obtener por métodos bien conocidos de química orgánica. El alcohol A4 se oxida a cetona A7 por tratamiento con un agente oxidante apropiado, por ejemplo el 4-metil-morfolina-4-óxido y perrutenato de tetrapropilamonio, peryodinano de Dess-Martin o similares, un disolvente adecuado del tipo diclorometano, acetonitrilo o similares, a diversas temperaturas, comprendidas con preferencia entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente (paso (e)). En la bibliografía técnica se han descritos muchos otros métodos de oxidación, que pueden aplicarse para oxidar el alcohol A4. Las cetonas A7 se convierten después en los trifluormetil-alcohol clave A8 por tratamiento con el reactivo de Ruppert y una fuente apropiada de fluoruros, por ejemplo el fluoruro de tetrabutilamonio, fluoruro de tetrametilamonio o similares, en un disolvente apropiado del tipo diclorometano, THF, éter o similares, a temperaturas apropiadas comprendidas entre -50°C y 50°C (paso (f)).

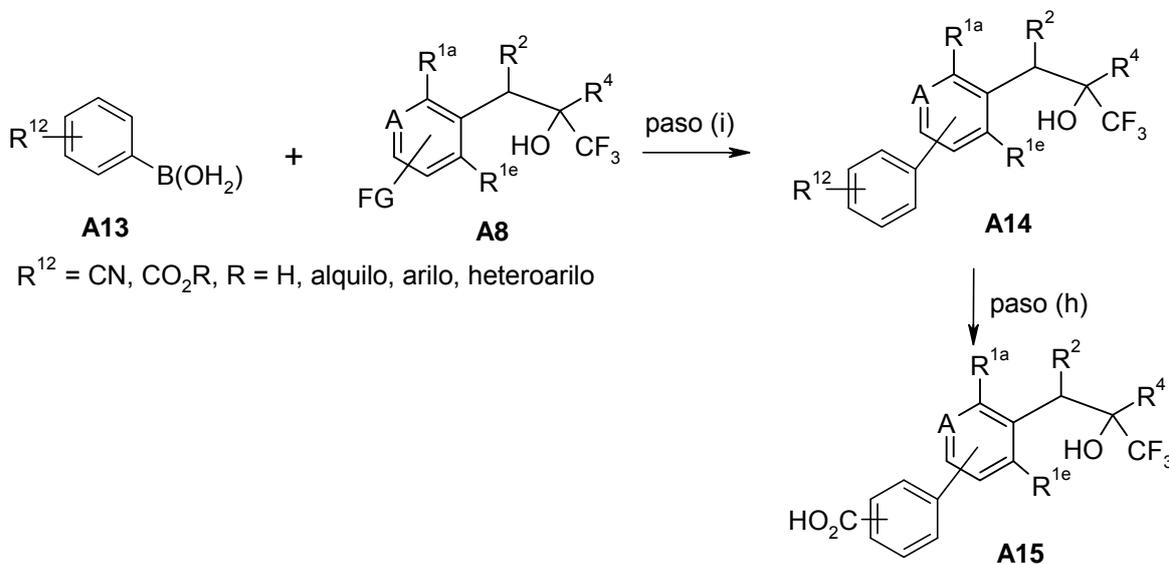
Los compuestos intermedios clave de la fórmula A8 presentan normalmente actividades elevadas en el ensayo GR, sin embargo, normalmente se necesitan diversas modificaciones para introducir algunas propiedades adicionales importantes, por ejemplo la selectividad para el tejido hepático. Pueden aplicarse diferentes métodos para obtener por ejemplo los derivados ácido carboxílico de la fórmula (I).

Esquema 2



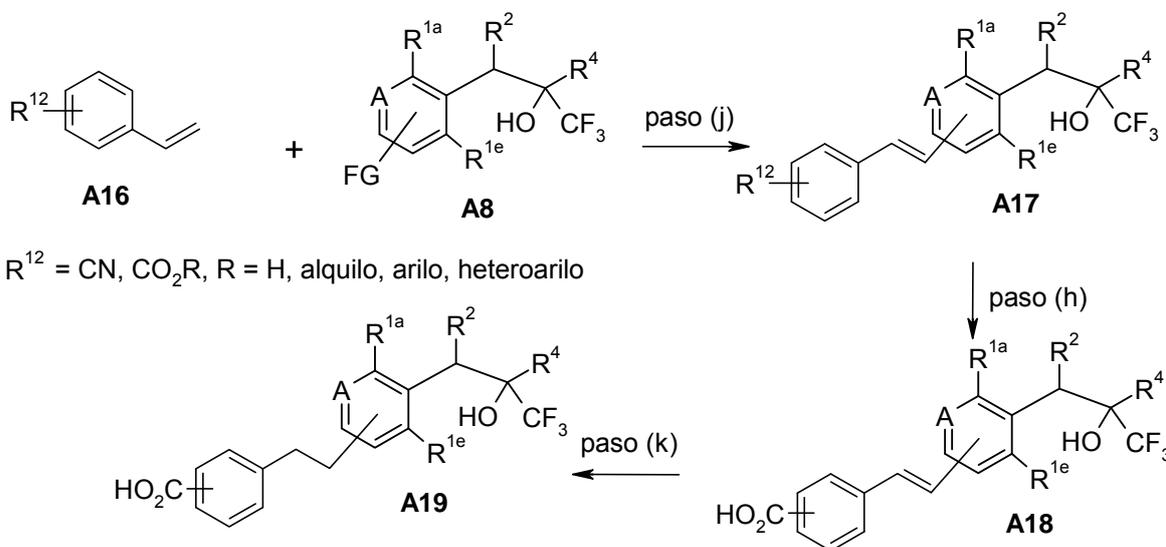
Por ejemplo, si el FG del compuesto intermedio A5 es un halógeno, por ejemplo cloro o con preferencia flúor, en una posición adecuada, el A5 puede reaccionar con un fenol de la fórmula A9 que lleve un grupo nitrilo o éster empleando una base apropiada, por ejemplo carbonato de cesio, hidruro sódico, carbonato potásico o similares, un disolvente adecuado del tipo DMF, DMSO, DMA o similares, a diversas temperaturas, situadas con preferencia entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente (esquema 2, paso (g)). Los ácidos carboxílicos enmascarados están unidos con el anillo aromático ya sea directamente, ya sea mediante diversos engarces, por ejemplo cadenas alquilo o alcoxi. Los materiales de partida de las fórmulas A5 y A9 son productos comerciales, compuestos descritos en la bibliografía química o compuestos que pueden obtener por métodos bien conocidos de química orgánica. Después se convierten los compuestos intermedios ariléter de la fórmula A10 en los compuestos intermedios de la fórmula A11 en los pasos (a) – (f) del modo antes descrito. Los nitrilos o los ésteres se hidrolizan para formar ácidos de la fórmula A12 empleando medios acuosos o básicos (paso (h)). Por ejemplo, se puede hidrolizar un nitrilo o un éster con LiOH, KOH, NaOH acuosos o similares con o sin adición de un disolvente orgánico apropiado o mezcla de disolventes, por ejemplo dioxano, MeOH, THF o similares, a diversas temperaturas, comprendidas con preferencia entre -20°C y la temperatura de reflujo del disolvente empleado en la reacción.

Esquema 3



5 Si el FG del compuesto intermedio A8 es un halógeno, por ejemplo cloro o con preferencia bromo o yodo, o un derivado alcohol oportunamente activado, por ejemplo un triflato, tosilato, mesilato o similares, el compuesto A8 puede seguir modificándose mediante una condensación con ácidos borónicos adecuados o con ésteres de ácidos borónicos A13 que lleven el grupo funcional ácido carboxílico el grupo funcional ácido carboxílico enmascarado (normalmente en forma del éster o nitrilo correspondiente), dicha condensación se realiza en presencia de un catalizador adecuado de paladio, obteniéndose los derivados ácidos carboxílico protegidos A14 (esquema 3, paso 10 (i)). En esta reacción pueden utilizarse muchos sistemas distintos de catalizador, por ejemplo el Pd(PPh₃)₄ puede utilizarse potencialmente para esta reacción, sin embargo ha demostrado ser particularmente beneficioso el uso del aducto de dicloro-(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)paladio(II)-diclorometano. Puede emplearse una gran variedad de disolventes, por ejemplo el dioxano, THF, DMF o similares, con o sin agua y una gran variedad de temperaturas, comprendidas con preferencia entre -20°C y la temperatura de reflujo del disolvente. Los productos de la 15 condensación A14 pueden convertirse seguidamente en los derivados ácido carboxílico libre A15 en el paso (h) del modo antes descrito. Los ácidos carboxílicos están unidos al anillo aromático ya sea directamente, ya sea mediante diversos engarces, por ejemplo cadenas alquilo o alcoxi. Los materiales de partida de la fórmula A13 son productos comerciales, compuestos descritos en la bibliografía química o compuestos que pueden obtener por métodos bien 20 conocidos de química orgánica.

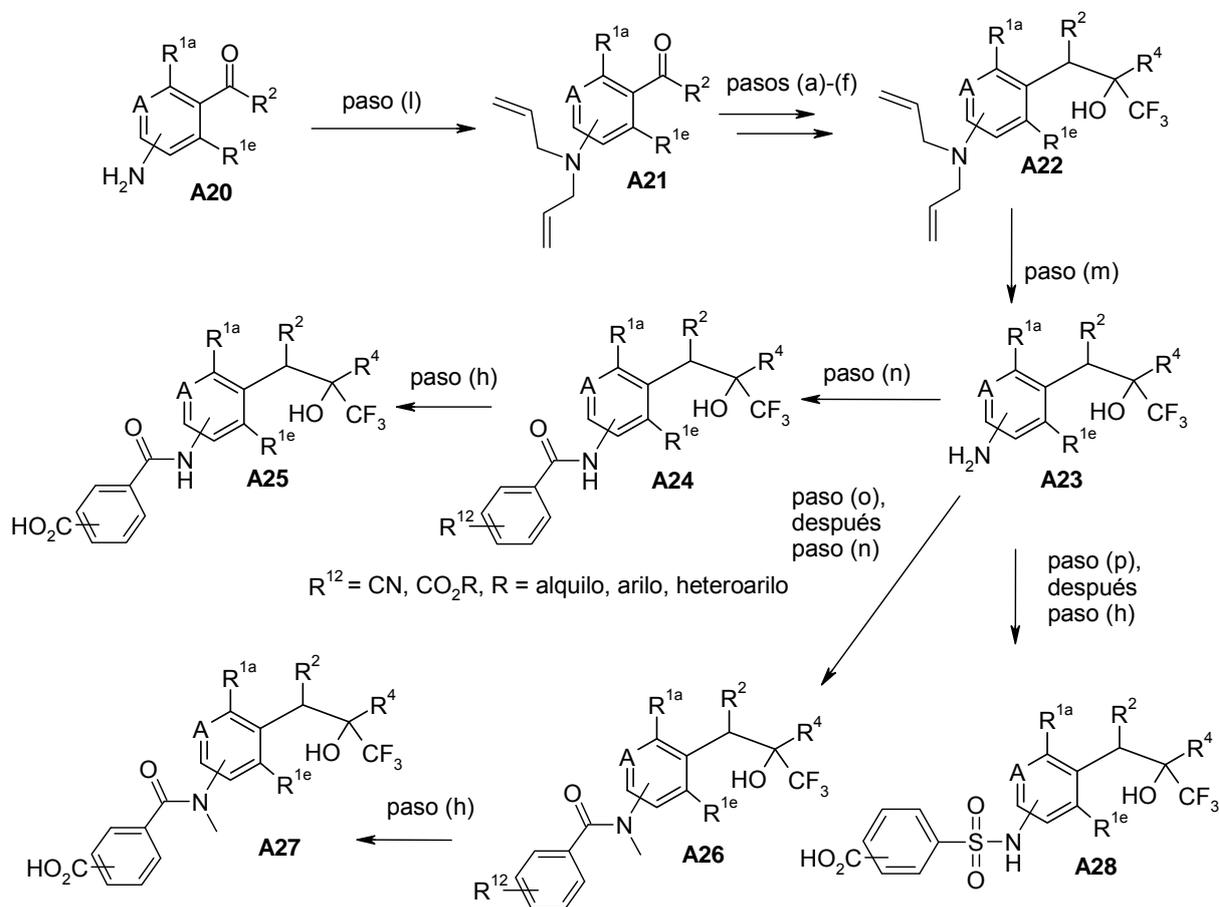
Esquema 4



Si el FG del compuesto intermedio A8 es un halógeno, por ejemplo cloro o con preferencia bromo o yodo, o un derivado alcohol oportunamente activado, por ejemplo un triflato, tosilato, mesilato o similares, el compuesto A8

5 puede seguir modificándose por una condensación de Heck catalizada con paladio con alquenos adecuados A16 que tengan un grupo funcional ácido carboxílico o un grupo funcional ácido carboxílico enmascarado (normalmente en forma del correspondiente éster o nitrilo) en presencia de un catalizador apropiado, formándose los derivados ácido carboxílico protegidos A17 (esquema 4, paso (j)). Para esta reacción pueden utilizarse potencialmente muchos sistemas diferentes de catalizador, por ejemplo el Pd(PPh₃)₄, sin embargo ha demostrado ser particularmente beneficioso el uso del acetato de paladio con tri-*o*-tolilfosfina. Para esta reacción puede emplearse una gran variedad de disolventes, por ejemplo el dioxano, THF, DMF y una gran variedad de temperaturas, comprendidas con preferencia entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente empleado. Los materiales de partida de la fórmula A16 son productos comerciales, compuestos descritos en la bibliografía química o compuestos que pueden obtener por métodos bien conocidos de química orgánica. Los productos de la condensación A17 pueden convertirse seguidamente en los derivados de ácido carboxílico libre A18 en el paso (h) del modo antes descrito. Los ácidos carboxílicos están unidos al anillo aromático directamente o mediante diversos engarces, por ejemplo cadenas alquilo o alcoxi. Los alquenos de la fórmula A18 pueden hidrogenarse en presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo el Pd/Al₂O₃ o similares, en un disolvente adecuado del tipo EtOAc, MeOH, EtOH o similares, a diversas temperaturas, comprendidas con preferencia entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente, formándose los derivados alcano de la fórmula A19 (paso (k)).

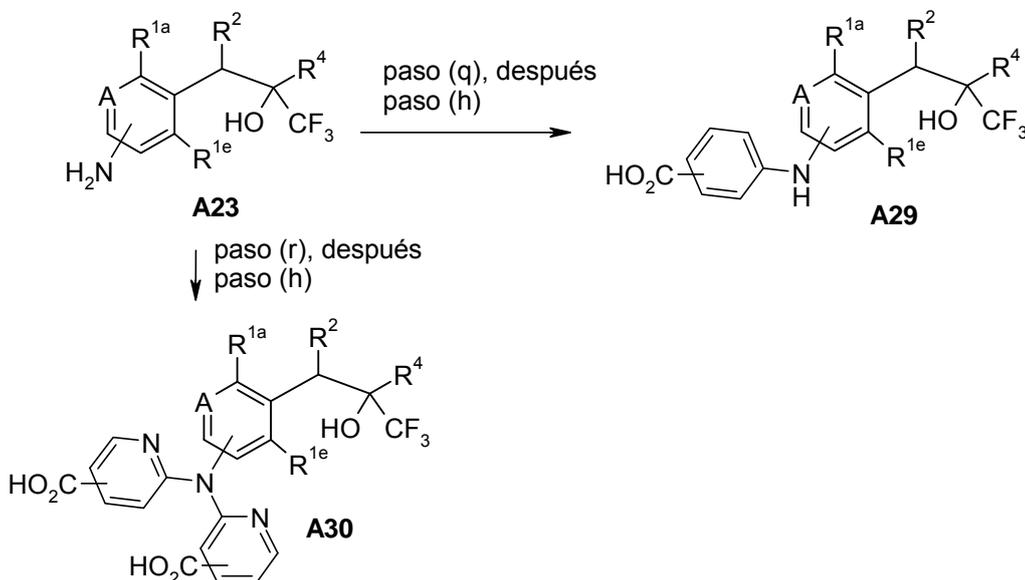
Esquema 5



20 Los derivados anilina de la fórmula A20 pueden protegerse por ejemplo en forma de derivados dialilo de la fórmula A21 (esquema 5, paso (l)). Una posibilidad de efectuar este paso de protección consiste en tratar el compuesto A20 con un exceso de un haluro de alilo, por ejemplo el bromuro de alilo o el cloruro de alilo, con una base apropiada, por ejemplo el carbonato potásico, hidruro sódico o similares, un disolvente adecuado del tipo DMF, DMA o similares, a diversas temperaturas, situadas con preferencia entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente. Los materiales de partida de la fórmula A20 son productos comerciales, compuestos descritos en la bibliografía química o compuestos que pueden obtener por métodos bien conocidos de química orgánica. Por ejemplo, los correspondientes derivados nitro pueden reducirse fácilmente a derivados anilina A20. Las anilinas protegidas de la fórmula A21 se convierten en los pasos (a)-f) del modo antes descrito en los compuestos intermedios de la fórmula A22. Un paso de protección permite obtener las anilinas de la fórmula A23, por ejemplo por tratamiento con ácido dimetilbarbitúrico en presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo el Pd(PPh₃)₄, en un disolvente adecuado del tipo diclorometano, DME o similares, a diversas temperaturas, situadas con preferencia

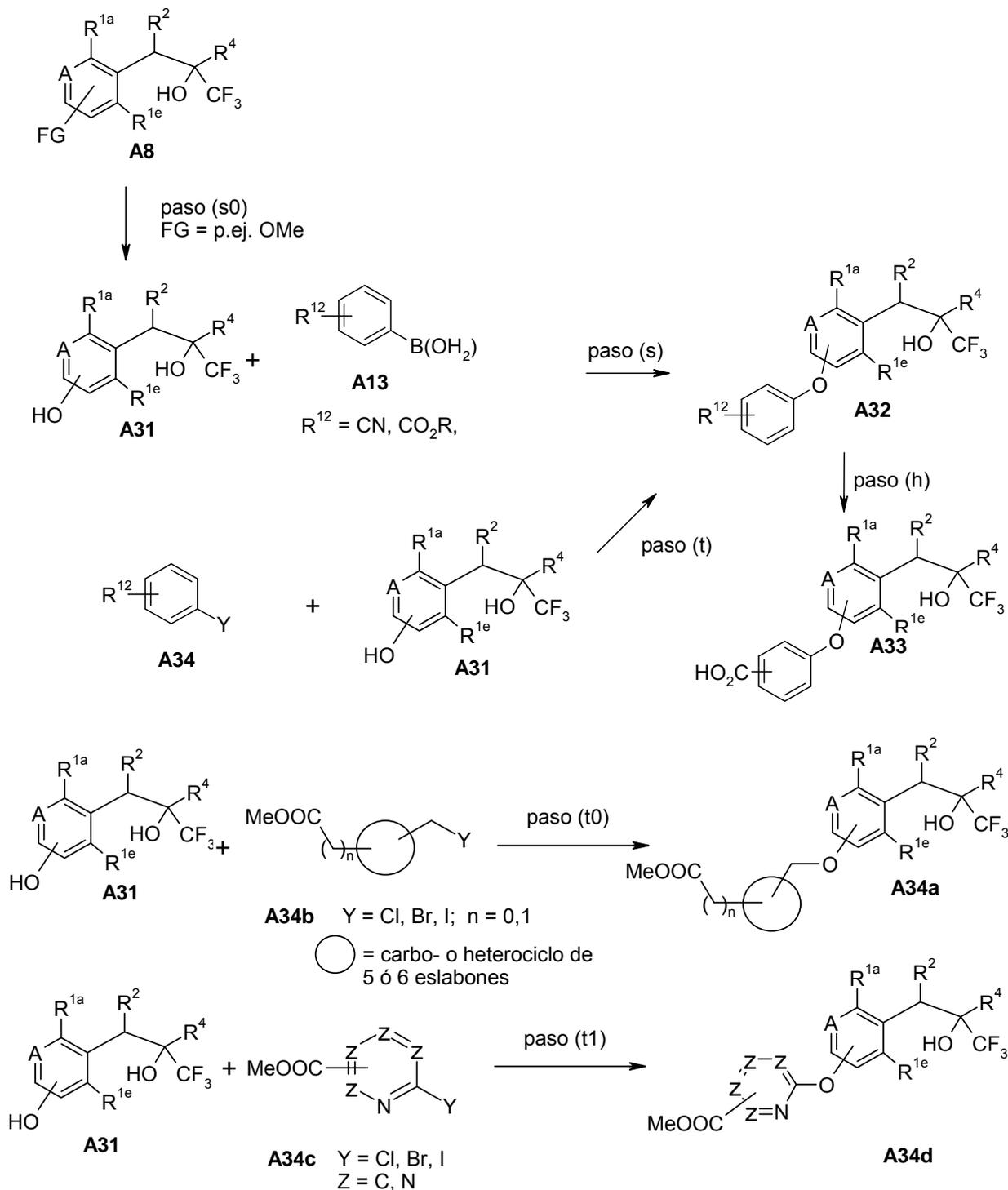
entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente (paso (m)). Pueden aplicarse varios métodos más para proteger y desproteger tales aminas, los ejemplos se encontrarán en T.W. Green "Protective Groups in Organic Synthesis", J. Wiley & Sons, (Nueva York). Las anilinas A23 se convierten en las amidas de la fórmula A24 por ejemplo por tratamiento con un cloruro de ácido apropiado, en un disolvente adecuado del tipo diclorometano, DCE, dioxano, THF, DMF, DMA o similares, en presencia de una base del tipo trietil-amina, N,N-diisopropiletilamina o similares, a diversas temperaturas, comprendidas con preferencia entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente (paso (n)). Pueden aplicarse muchos otros métodos ya conocidos para la formación del enlace amida. Por ejemplo, puede tratarse una anilina de la fórmula A23 con un ácido en presencia de un agente de condensación adecuado, por ejemplo el HBTU, HATU, DCC, EDC o similares, con una base apropiada, por ejemplo trietil-amina, N,N-diisopropiletilamina o similares, a diversas temperaturas, comprendidas con preferencia entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo del disolvente, formándose la amida correspondiente. Las amidas de la fórmula A24 que llevan un ácido carboxílico enmascarado se convierten en los ácidos carboxílicos A25 en el paso (h) del modo antes descrito. Los ácidos carboxílicos enmascarados están unidos al anillo aromático directamente o mediante diversos engarces, por ejemplo cadenas alquilo o alcoxi. Las anilinas A23 pueden N-alquilarse, por ejemplo por aminación reductora con un aldehído del tipo formaldehído empleando el NaBH₄, NaCNBH₃, Na(OAc)₃BH o similares, un disolvente adecuado del tipo MeOH, EtOH o similares, a diversas temperaturas, comprendidas con preferencia entre -20°C y la temperatura de reflujo del disolvente (paso (o)). La formación del enlace amida antes descrito en el paso (n) permite obtener las amidas N-alquiladas de la fórmula A26. Los ácidos carboxílicos enmascarados A26 pueden hidrolizarse en el paso (h) antes descrito, obteniéndose los derivados ácido carboxílico de la fórmula A27. Los ácidos carboxílicos están unidos al anillo aromático directamente o mediante diversos engarces, por ejemplo cadenas alquilo o alcoxi. Las anilinas A23 pueden convertirse también en sulfonamidas de la fórmula A28 por tratamiento con un cloruro de sulfonilo apropiado en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina, N,N-di-isopropiletilamina o similares, un disolvente adecuado del tipo diclorometano, DCE, THF o empleando como disolvente una base del tipo piridina, a diversas temperaturas, comprendidas con preferencia entre -20°C y la temperatura de reflujo del disolvente (paso (p)), y después se efectúa el paso (h) antes descrito para obtener los derivados ácido carboxílico de la fórmula A28. Los ácidos carboxílicos están unidos al anillo aromático directamente o mediante diversos engarces, por ejemplo cadenas alquilo o alcoxi. Los cloruros de ácido y los cloruros de sulfonilo son productos comerciales, compuestos descritos en la bibliografía química o compuestos que pueden obtener por métodos bien conocidos de química orgánica.

Esquema 6



Las anilinas de la fórmula A23 por reacción con ácidos borónicos o ésteres de ácidos borónicos apropiados pueden convertirse en diaril-aminas, por ejemplo por tratamiento con acetato de cobre (II) y trietilamina, piridina o similares, un disolvente adecuado del tipo diclorometano, DCE, ACN, a diversas temperaturas, con preferencia entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente (paso (q)), después se realiza el paso de la hidrólisis (h) antes descrito para obtener los derivados ácido carboxílico de la fórmula A29 (esquema 6). Por tratamiento del compuesto A23 con un éster apropiado de un ácido halonitricófico, por ejemplo el 6-bromonicotinato de metilo, con un catalizador adecuado, por ejemplo el tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) o similares, con 2-di-ciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (X-Phos) o similares, en un disolvente adecuado del tipo tolueno o dioxano o similares, a diversas temperaturas, comprendidas con preferencia entre temperatura ambiente y 200°C en un tubo sellado (paso (r)) se obtienen después del paso de la hidrólisis (h) antes descrito los derivados de ácido dicarboxílico de la fórmula A30.

Esquema 7

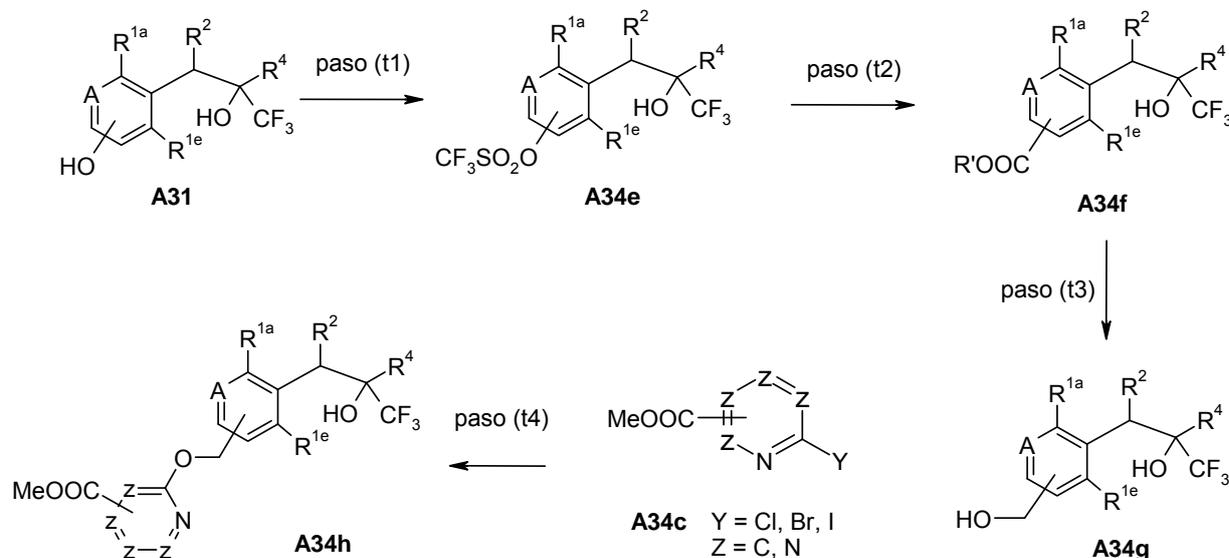


Los fenoles de la fórmula A31 son compuestos intermedios especialmente para la modificación ulterior. Pueden obtenerse fácilmente a partir de los compuestos intermedios de la fórmula A8, en el supuesto de que el FG del A8 sea por ejemplo un fenol protegido, por ejemplo con un grupo metoxi. En este caso, el grupo metoxi del A8 puede eliminarse por ejemplo por tratamiento con ácidos fuertes, por ejemplo el HBr, HCl o similares, a temperaturas elevadas o como alternativa en condiciones muchos más suaves por tratamiento con BBr_3 o similar en disolventes adecuados, por ejemplo THF o diclorometano, formándose los fenoles de la fórmula A31 (esquema 7, paso (s0)).

Estos fenoles de la fórmula A31 pueden convertirse los en éteres de diarilo de la fórmula A32 por tratamiento con ácidos borónicos o ésteres de ácido borónico A13 en presencia de acetato de cobre (II) y un disolvente adecuado

- del tipo diclorometano, DCE, ACN o similares, en presencia de trietil-amina, DMAP u otras bases o utilizando como disolvente una base del tipo piridina, a diversas temperaturas, comprendidas con preferencia entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente (esquema 7, paso (s)). La presencia de tamices moleculares puede intensificar esta reacción. Como alternativa puede sustituirse un bloque de síntesis A34 que lleva un grupo saliente oportunamente activado Y (por ejemplo: Y = flúor) por el fenol A31 en presencia de una base apropiada, por ejemplo carbonato de cesio, hidruro sódico, carbonato potásico o similares, en un disolvente adecuado del tipo DMF, DMA o similares, a diversas temperaturas, comprendidas con preferencia entre temperatura ambiente y 200°C, en un tubo sellado (paso (t)), formándose los éteres de diarilo de la fórmula A32. Los materiales de partida de la fórmula A13 y A34 son productos comerciales, compuestos descritos en la bibliografía química o compuestos que pueden obtener por métodos bien conocidos de química orgánica. Los derivados ácido carboxílico enmascarado A32 pueden convertirse a continuación en los derivados ácido carboxílico libre A33 del modo descrito antes en el paso (h). El grupo funcional ácido carboxílico está unido al anillo aromático ya sea directamente, ya sea mediante engarces del tipo cadenas alquilo o alcoxi.
- Los fenoles A31 pueden modificarse de muchas otras maneras. Por ejemplo, el A31 puede modificarse por alquilación. Para ello se trata el A31 con una base del tipo hidruro sódico, tert-butilato potásico, carbonato potásico, carbonato de plata o similares y después se trata con un haluro de aril-metilo o de heteroaril-metilo A34b en disolventes adecuados, por ejemplo THF, DMF o similares, a diversas temperaturas, formándose los compuestos alquilados de la fórmula A34a. Como alternativa, en condiciones similares, el cloruro de heteroaril-metilo A34b puede reemplazarse por un haluro de heteroarilo de la fórmula A34c que proporcionará éteres de heteroaril-arilo de la fórmula A34d. El fenol A31 puede condensarse también con un haluro de heteroarilo oportunamente funcionalizado de la fórmula A34c por tratamiento con DABCO y otra base amínic, por ejemplo la trietilamina, diisopropilamina o similares, en un disolvente polar, por ejemplo la DMF, formándose los éteres de heteroaril-fenilo A34d. Tanto el A34a como el A34d pueden hidrolizarse para generar los ácidos carboxílicos libres de la fórmula I aplicando las condiciones descritas en el esquema 7, paso (h).

Esquema 8

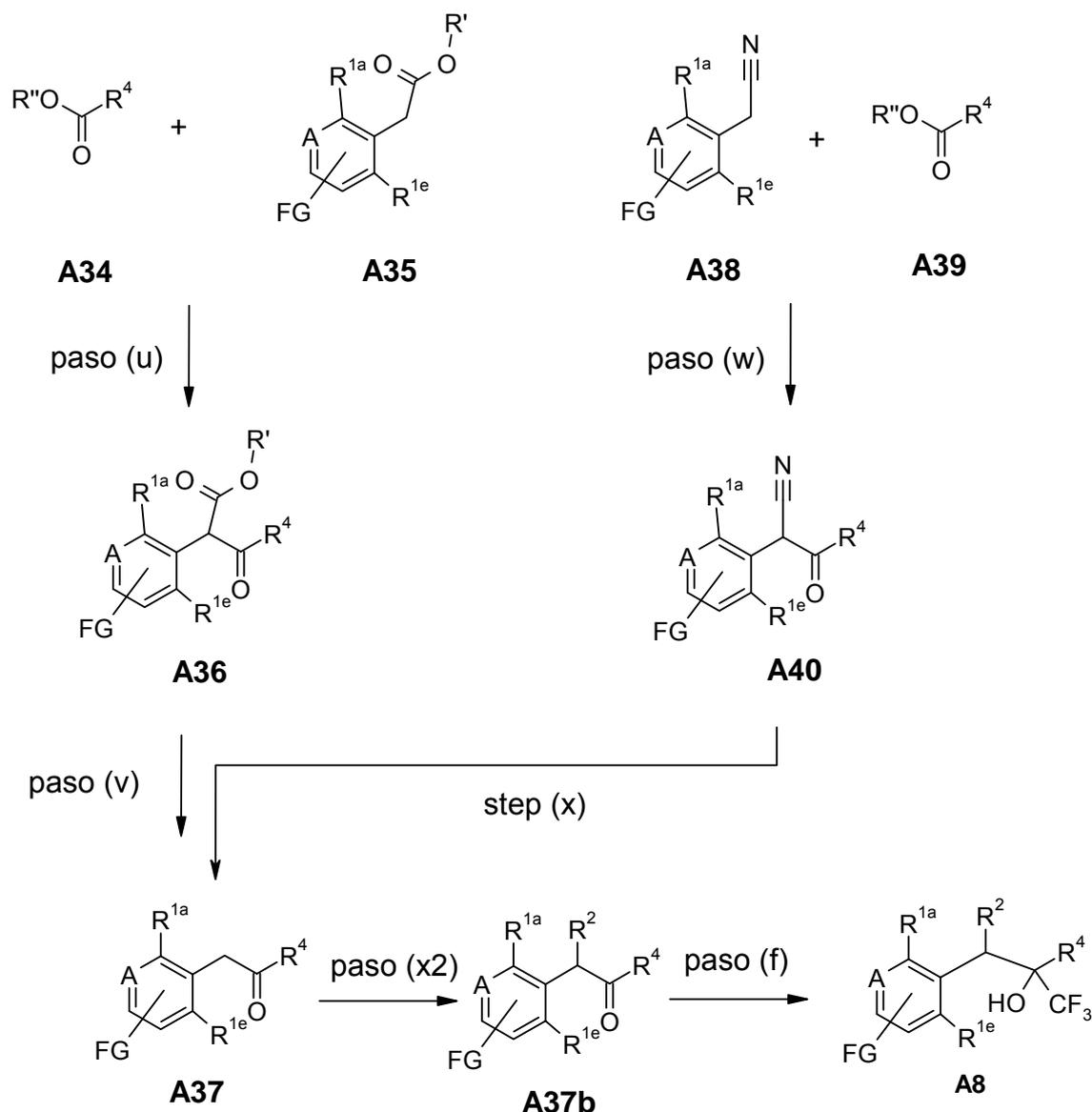


- Otra posibilidad más de modificar los fenoles de la fórmula A31 por homologación se describe en el esquema 8. Los fenoles de la fórmula A31 pueden transformarse en triflatos o similares (p.ej. fórmula A34e) y después someterse a una reacción de carbonilación catalizada con paladio (paso (t2)) para formar los ácidos carboxílicos o los ésteres correspondientes de la fórmula A34f. Los catalizadores y ligandos apropiados para esta transformación son por ejemplo el acetato de paladio (II) y un 1,3-bis(difenilfosfino)propano bidentado, en un disolvente apropiado, por ejemplo la DMF o el DMSO; sin embargo, pueden explorarse también otros componentes adecuados y emplearse potencialmente para esta reacción. El éster A34f puede reducirse al derivado hidroximetilo A34g empleando agentes reductores apropiados, por ejemplo el SMEAH, DIBAL, LAH o similares, en disolventes apropiados, por ejemplo el THF, éter, tolueno o similares, a diversas temperaturas. De modo similar al esquema 7, paso (t1), puede prolongarse el derivado A34g por tratamiento con una base, por ejemplo el hidruro sódico, tert-butilato potásico, carbonato potásico, carbonato de plata y similares, y posterior tratamiento con un haluro de heteroarilo de la fórmula A34c que permitirá obtener un derivado éter de la fórmula A34h. Si se desea, el éster de ácido carboxílico A34a puede hidrolizarse para obtener el ácido carboxílico libre aplicando las condiciones antes descritas en el esquema 7, paso (h).

Un método alternativo de obtención de los compuestos de la fórmula I o de los compuestos intermedios adecuados de la fórmula A8 para la posterior modificación se describe en el esquema 9. Como paso clave de reacción, este método se basa en una condensación de tipo Claisen de los compuestos previos de síntesis:

5

Esquema 9



R⁴ es un anillo heteroarilo, ya definido antes; R^{1a} y R^{1e} corresponden a sustituyentes ya definidos antes; R² tiene el significado definido antes, R' es por ejemplo metilo o etilo.

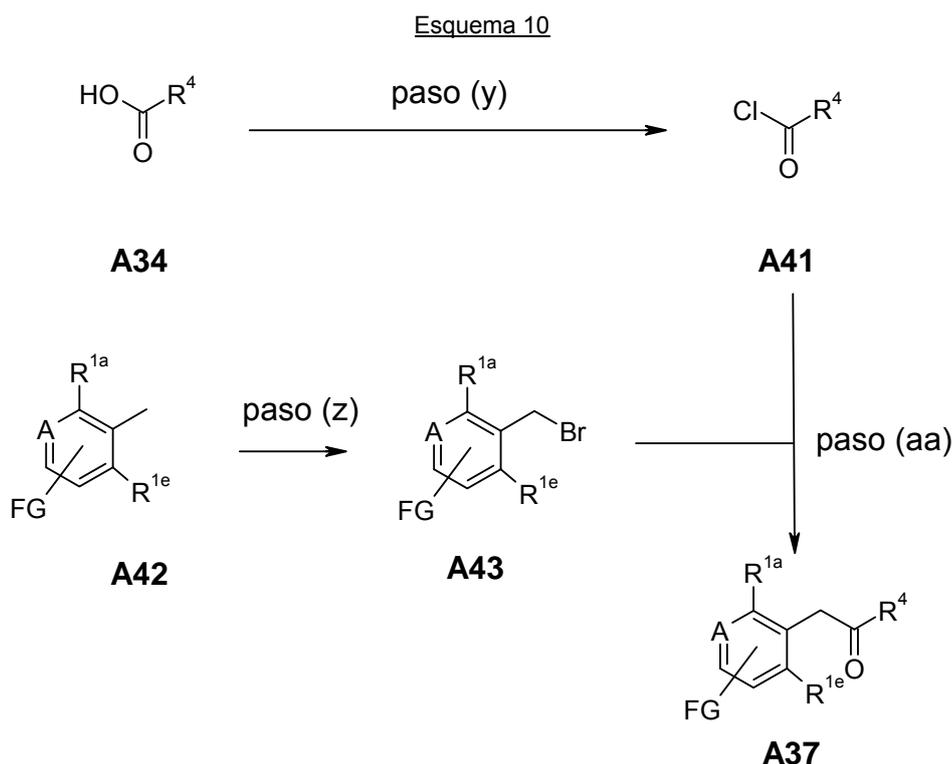
10

Un ácido heteroaril-carboxílico A34 (R'' = H) se activa oportunamente, p.ej. por reacción con el 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y se hace reaccionar con éster del ácido fenil-acético A35, que se desprotona "in situ" con una base apropiada, por ejemplo el NaH o tert-butilato potásico o similares, formándose el compuesto de la fórmula A36 (paso u). La reacción se lleva a cabo a una temperatura entre -10°C y 0°C, en un disolvente adecuado del tipo DMF o THF. Después se saponifica el compuesto A36 y se descarboxila, p.ej. por calentamiento del A36 en una mezcla de DMSO, agua y NaCl a una temperatura de 140°C para formar la cetona A37 (paso (v)). En algunos ejemplos es posible desprotonar un ácido carboxílico de la fórmula A35 (R' = H) dos veces, empleando un exceso (>2 equivalentes) de una base fuerte, del tipo cloruro de tert-butilmagnesio, LHMDs, LDA, NaH o similares, un disolvente adecuado del tipo THF, éter de dietilo, dioxano, DMF o similares, con preferencia a temperaturas comprendidas entre -20°C y 100°C, y tratando la mezcla resultante con un éster de la fórmula A34 (R'' = Me, Et o similares), formándose después de la acidificación y la descarboxilación normalmente espontánea las cetonas de la fórmula A37.

15

20

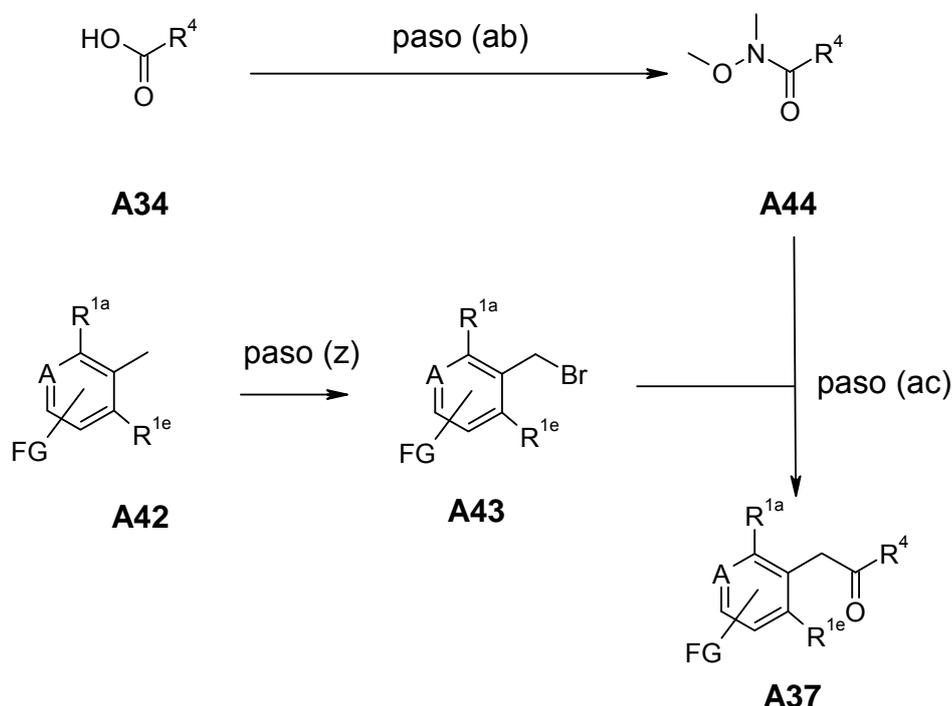
Como alternativa, la cetona A37 puede obtenerse del modo descrito en los pasos (w) y (x) del esquema 9: se desprotona un fenil-acetonitrilo A38 con una base adecuada, por ejemplo el tert-pentilato potásico, hidruro sódico, tert-butilato potásico o similares, un disolvente adecuado del tipo THF o DMF, y se hace reaccionar con un éster de un ácido heteroarilcarboxílico A39 para formar un cetónitrilo de la fórmula A40 (paso (w)). Después se hidroliza el nitrilo de la fórmula A40 y se descarboxila, p.ej. calentando a reflujo una mezcla del A40 con ácido bromhídrico concentrado y después añadiendo una base del tipo NaHCO_3 , formándose la cetona de la fórmula A37 (paso (x)). La posterior transformación de la cetona A37 incluye la alquilación de A37 con un haluro de alquilo apropiado $\text{R}^2\text{-X}$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) en presencia de una base apropiada, por ejemplo LDA, KOtBu , NaH , LiHMDS o similares, a temperaturas comprendidas entre -78 y 100°C , en un disolvente apropiado del tipo DMF, THF, diclorometano o similares, formándose los compuestos intermedios alquil-cetona de la fórmula A37b (paso (x2)). Después puede convertirse la cetona A37b en un compuesto intermedio adecuado de la fórmula A8 del modo descrito previamente en el esquema 1, paso (f).



En el esquema 10 se describe un método adicional de síntesis de los compuestos intermedios cetona A37 efectuando una reacción de tipo Negishi como paso clave de la síntesis. Un primer requisito previo del paso de condensación de tipo Negishi (paso (aa)) es la formación de un cloruro de ácido apropiado de la fórmula A41. Los cloruros de ácido pueden obtenerse por métodos estándar, por ejemplo por tratamiento de un ácido carboxílico libre A34 con cloruro de oxalilo en presencia de una cantidad catalíticamente suficiente de DMF o por tratamiento con SOCl_2 (paso (y)). El cloruro de ácido A41 puede obtenerse "in situ" o puede aislarse. Otro requisito previo de la condensación de Negishi es la disponibilidad de un haluro de bencilo apropiado de la fórmula A43, por ejemplo un bromuro de bencilo. Los bromuros de bencilo de la fórmula A43 son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse fácilmente a partir de los derivados tolueno apropiados de la fórmula A42 por tratamiento con p.ej. N-bromo-succinimida, que es el reactivo bromante de uso más generalizado. Son también posibles otros métodos de síntesis de los compuestos A43, como son el tratamiento de un alcohol bencílico apropiado con HBr , pero no se representan en el esquema 10. En lo que respecta a la condensación de Negishi propiamente dicha, el cloruro de ácido adecuado A41 se trata con cinc en polvo y un catalizador apropiado de paladio, por ejemplo el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), y después con el componente bromuro de bencilo A43 para formar una cetona de la fórmula A37 como principal producto de la condensación. Una vez más, para esta reacción pueden utilizarse potencialmente otras condiciones y otros sistemas conocidos de catalizadores, por ejemplo las temperaturas y los disolventes pueden variarse en gran manera.

Tal como se ha descrito antes, la cetona A37 puede convertirse después en un compuesto intermedio apropiado de la fórmula A8 del modo descrito previamente en el esquema 9, paso (x2) y en el esquema 1, paso (f).

Esquema 11



En el esquema 11 se describe un método adicional para la síntesis de los compuestos intermedios cetona A37 realizando la condensación directa de un anión litio, derivado del bromuro de bencilo A43, con una amida de Weinreb A44. El anión litio se forman "in situ" por tratamiento del bromuro de bencilo A43 con una base apropiada de litio, por ejemplo el n-BuLi, a una temperatura con preferencia entre -100°C y 0°C, un disolvente adecuado del tipo THF, dioxano o similares. La amida de Weinreb puede obtenerse a partir del ácido A34 por métodos ya conocidos de química orgánica.

Tal como se ha descrito anteriormente, la cetona A37 puede convertirse en el compuesto intermedio apropiado de la fórmula A8 del modo descrito previamente en el esquema 9, paso (x2) y en el esquema 1, paso (f).

Todos los materiales de partida son productos comerciales, compuestos que ya se han descrito en la bibliografía química o compuestos que pueden obtenerse por métodos bien conocidos de química orgánica.

Los compuestos de la fórmula I contienen estereocentros y pueden separarse opcionalmente en los enantiómeros ópticamente puros o en los diastereoisómeros por métodos bien conocidos de la técnica, p.ej. por cromatografía HPLC a través de una columna quiral.

Tal como se ha descrito anteriormente, los compuestos de la fórmula I de la presente invención pueden utilizarse como medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas con la modulación de los receptores de glucocorticoides (GR).

En este contexto, la expresión "enfermedades asociadas con la modulación de los receptores de glucocorticoides (GR)" significa enfermedades que pueden tratarse y/o prevenirse con la modulación de los receptores de glucocorticoides (GR), es decir, con preferencia mediante el tratamiento con un antagonista de receptor de glucocorticoide. Tales enfermedades abarcan, pero no se limitan a: la diabetes, con preferencia la diabetes de tipo 2, la dislipidemia, la obesidad, el síndrome metabólico, la hipertensión, el desequilibrio suprarrenal, las enfermedades cardiovasculares, el síndrome de Cushing, la inmunosupresión relacionada con el estrés y los trastornos neurológicos, por ejemplo la depresión.

En un aspecto preferido, la expresión 'enfermedades asociadas con la modulación de receptores de glucocorticoides' se refiere a la diabetes, con preferencia la diabetes de tipo 2, la dislipidemia, la obesidad, la hipertensión, el desequilibrio suprarrenal, las enfermedades cardiovasculares y la depresión. Con mayor preferencia, la expresión 'enfermedades asociadas con la modulación de receptores de glucocorticoides' se refiere a la diabetes, con preferencia la diabetes de tipo 2.

Excepcionalmente, los compuestos de la presente invención pueden ser también útiles para tratar enfermedades inmunes, autoinmunes e inflamatorias, cuando activan selectivamente al receptor de glucocorticoides.

La invención se refiere, pues, también a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto ya definido antes y un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptables.

5 La invención se refiere además a compuestos definidos en páginas anteriores para el uso como sustancias terapéuticamente activas, en particular sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas con la modulación del receptor de glucocorticoides.

10 La invención se refiere además a compuestos de la fórmula I definida antes para el uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas con la modulación del receptor de glucocorticoides.

15 La invención se refiere además al uso de los compuestos de la fórmula I definida antes para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o la prevención de enfermedades asociadas con la modulación del receptor de glucocorticoides. Es preferido el uso de los compuestos de la fórmula I definida antes para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o la prevención de la diabetes.

20 Los compuestos de la presente invención pueden emplearse también en una terapia de combinación con otros fármacos antidiabéticos. Los fármacos antidiabéticos idóneos para el uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: insulina y análogos de insulina (p.ej. insulina LysPro, formulaciones inhalables que contienen insulina); sulfonilureas y análogos (p.ej. clorpropamida, glibenclamida, tolbutamida, tolazamida, acetohexamida, glicipida, gliburida, glimepirida); biguanidas (p. ej. metformina clorhidrato, fenformina, buformina); inhibidores de alfa-glucosidasa (acarbose, epalrestat, miglitol, voglibosa), antagonistas de alfa2 e imidazolininas (p.ej. midaglizol, isaglidol, deriglidol, idazoxan, efaroxan, fluparoxan); tiazolidinadionas y agonistas de PPAR-gamma (p.ej. ciglitazona, pioglitazona clorhidrato, troglitazona, rosiglitazona maleato, balaglitazona); agonistas de PPAR-alfa (p.ej. fenofibrato, gemfibrozilo); agonistas duales de PPAR alfa/gamma (p.ej. muraglitazar, aleglitazar, peliglitazar); inhibidores de dipeptidil-peptidasa-IV (DPP-4) (p.ej. saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina y denagliptina); agonistas de receptor de péptido 1 de tipo glucagón (GLP-1) (p.ej. exenatida (Byetta™), NN2211 (liraglutida), GLP-1(7-36) amida y sus análogos, GLP-1(7-37) y sus análogos, AVE-0010 (ZP-10), R1583 (tasoglutida), GSK-716155 (albiglutida, GSK/Human Genome Sciences), BRX-0585 (Pfizer/ Biorexis) y CJC-1134-PC (Exendin-4:PC-DAC™); secretagogos de insulina (p.ej. linoglririda, nateglinida, repaglinida, mitiglinida calcio hidrato, meglitinida); inhibidores de SGLT-2 (p.ej. dapagliflozina (BMS), sergliflozina (Kissei), AVE 2268 (Sanofi-Aventis)); antagonistas de angiotensina AT1 (p.ej. irbesartan, valsartan); agonistas de amilina (p.ej. pramlintida, AC-137) y activadores de glucoquinasa, por ejemplo los compuestos descritos p.ej. en WO 00/58293 A1.

35 Tal como se ha descrito antes, los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado específicamente que los compuestos de la presente invención son excelentes antagonistas de receptor de glucocorticoide.

Se efectúan los ensayos siguientes con el fin de determinar la actividad de los compuestos de la fórmula I.

40 Ensayo de fijación de receptores de glucocorticoides

La capacidad de las sustancias de fijarse sobre el receptor de glucocorticoide se determina mediante un kit comercial "far red" de ensayo de competidor de receptor de glucocorticoide proporcionado por la empresa Panvera/Invitrogen (PV4302). Se emplea este kit siguiendo las instrucciones del fabricante. Contiene algún receptor de glucocorticoide recombinante humano, de longitud completa, parcialmente purificado, un coactivado relacionado con los péptidos que estabilizan a los GR, un ligando GR fluorescente de fijación estrecha Fluormone™ GS Far Red como trazador marcado y un tampón de exploración. Todos los reactivos se preparan y el ensayo se realiza siguiendo las recomendaciones del fabricante del kit.

50 Resumiendo, el péptido estabilizante de GR y el receptor de glucocorticoide recombinante humano se diluyen ambos en el tampón de exploración (pH 7,4) y se mezclan suavemente (no en el vórtice) poco antes de iniciar en ensayo y se guardan sobre hielo hasta el momento del uso. El ligando marcado fluorescente se diluye también en el tampón de exploración inmediatamente antes del ensayo y se guarda sobre hielo hasta el momento del uso. Las sustancias a ensayar se diluyen previamente en DMSO puro y después se les añade un poco de agua para conseguir una solución patrón de compuesto intermedio al 4,2 % en DMSO. Se mezclan suavemente diez microlitros de la solución patrón del compuesto intermedio con 5 µl de ligando marcado fluorescente diluido y 5 µl de receptor de glucocorticoide recombinante humano diluido en una placa de 384 hoyos (placa de vidrio de volumen bajo, ultratransparente, de Greiner, ref. 788896). Se centrifuga la placa, se sella y se incuba a 22°C durante 3 horas en la oscuridad. Se mide la fluorescencia polarizada con un lector del tipo Zeiss-HTS o bien otro equipo equivalente (610-660 nm).

60 Se ensayan todos los compuestos para determinar la IC₅₀ en un ensayo de diluciones en serie. La concentración que provoca una inhibición del 50% del ligando GR fluorescente Fluormone™ GS Far Red (la IC₅₀) se determina después de ajustar con un modelo sigmoidal de dosis-respuesta a una gráfica del logaritmo de la concentración frente al porcentaje de inhibición medido a diferentes concentraciones. Se calculan los valores K_i a partir de las IC₅₀ empleando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng, Y., Prusoff, W.H., Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973): K_i

ES 2 490 245 T3

= $IC_{50}/[1 + D/Kd]$ en la que D es la concentración del ligando fluorescente y Kd es la constante para la fijación del ligando fluorescente sobre el receptor en las condiciones aplicadas para el ensayo de competición.

5 Los compuestos de la presente invención presentan valores K_i dentro del intervalo comprendido entre 1 nM y 5000 nM, con preferencia entre 1 nM y 1000 nM y con mayor preferencia entre 1 nM y 30 nM, con preferencia especial entre 1 nM y 10 nM. En la siguiente tabla se recogen los valores medidos de algunos compuestos seleccionados de la presente invención.

ejemplo	K_i (μ M)	ejemplo	K_i (μ M)
1	0,0766	133	0,2069
2	0,0215	135	0,2528
3	0,0527	137	1,5804
4	0,1754	139	0,404
5	0,4183	140	0,0034
6	0,0082	141	0,0015
7	0,0381	142	0,0066
8	0,4771	143	0,0046
9	0,119	144	0,0036
10	0,3074	145	0,0019
11	0,084	148	0,0013
12	0,0335	149	0,0018
13	0,0118	150	0,0095
14	0,0028	151	0,0024
15	0,0723	152	0,0033
16	0,0723	153	0,0049
17	0,0339	154	0,0063
18	0,1096	155	0,0462
19	0,0459	156	0,0009
20	0,0029	157	0,0007
21	0,0075	158	0,0071
22	0,0107	159	0,002
23	0,0133	160	0,0016
24	0,0047	161	0,0031
25	0,0115	162	0,0006
26	0,1996	163	0,0238
27	0,0947	164	0,0402
28	0,1145	165	0,0283
29	0,1712	166	0,0062
32	0,2451	167	0,0459
35	0,3374	168	0,0026
36	0,1169	169	0,0181
37	0,1405	170	0,0497
38	0,1553	171	0,0793
39	0,2745	172	0,0038
40	0,1213	173	0,0073
41	0,2887	174	0,0973
42	0,2799	175	0,0764
43	0,1558	176	0,0935
44	0,2282	178	0,0721
47	0,0471	179	0,5047
48	0,1443	180	0,0384
49	0,0186	182	0,4121
50	0,0485	183	0,0075
51	0,1497	184	0,0104
53	0,0149	185	0,0121
54	0,0297	186	0,0682
55	0,0294	187	0,0074
56	0,2074	188	0,0987
57	0,2418	189	0,0055
58	0,0024	190	0,0514
59	0,0112	191	0,0176
61	0,0049	192	0,1993

ES 2 490 245 T3

ejemplo	K _i (μM)	ejemplo	K _i (μM)
62	0,3352	193	0,0103
63	0,0064	194	0,0323
64	0,0663	195	0,017
65	0,2137	196	0,0458
66	0,0044	197	0,0018
67	0,0244	198	0,0034
69	0,1159	199	0,0026
70	0,3148	200	0,0023
73	0,0935	202	0,0479
76	0,1781	203	0,0008
77	0,0139	204	0,0004
78	0,0767	205	0,0013
79	0,0134	206	0,0007
80	0,0021	207	0,0009
81	0,0265	208	0,0004
82	0,0051	209	0,0014
83	0,0056	210	0,002
84	0,0355	211	0,0007
85	0,0014	212	0,0019
86	0,0164	213	0,0004
87	0,0151	214	0,0005
88	0,0012	215	0,0002
89	0,0034	216	0,0002
90	0,0045	217	0,0029
91	0,0071	218	0,0014
92	0,0058	219	0,0017
93	0,0082	220	0,004
94	0,004	221	0,0034
95	0,0036	222	0,0006
96	0,0061	223	0,0047
97	0,0091	224	0,0038
98	0,0409	225	0,0071
99	0,0091	226	0,0244
100	0,0349	227	0,0143
101	0,0094	228	0,0645
102	0,0202	229	0,0112
103	0,0683	230	0,0249
104	0,0874	231	0,0017
105	0,3613	232	0,0146
106	0,0471	233	0,0039
107	0,0308	234	0,0013
109	0,0792	235	0,0018
110	0,0064	236	0,0223
111	0,013	237	0,0243
112	0,0092	238	0,1123
113	0,0136	239	0,0145
114	0,0242	240	0,0822
115	0,0968	241	0,0017
116	0,0406	242	0,0027
117	0,1112	243	0,0018
118	0,0108	244	0,6014
119	0,0204	245	0,0004
120	0,0097	246	0,0005
121	0,0188	247	0,0148
122	0,0107	248	0,0005
123	0,0343	249	0,0042
124	0,0088	250	0,003
125	0,0247	251	0,0005
126	0,0085	252	0,0011
127	0,0055	253	0,0015
129	0,2666	254	0,0095
131	0,4368	255	0,0036

Ensayo de la tirosina-amino-transferasa

Para evaluar las actividades funcionales de agonista o antagonista, se ensayan las sustancias en hepatocitos primarios de rata para determinar su capacidad de modular la actividad de la tirosina-amino-transferasa (TAT). La TAT es una enzima controlada por el receptor de glucocorticoide. La fijación de un agonista sobre el receptor de glucocorticoide conduce a un aumento de la actividad de la TAT en los hepatocitos primarios de rata.

Para conseguir una suspensión de células primarias se anestesia una rata Sprague Dawley, se encanula su hígado, se lava con EDTA y después se somete a infusión de colagenasa. Se disocian las células por acción mecánica, se lavan y se purifican con un gradiente de Percoll. Se distribuyen las células en placas de 96 hoyos con colágeno de tipo I (50 000 células/hoyo). Para evaluar la potencial actividad agonista se pone en contacto la sustancia con las células no tratadas durante 24 h. Después se mide la actividad de la TAT del modo descrito por Granner y col., Method in Enzymology, vol. 80, pp. 633-637.

Para evaluar una potencial actividad antagonista se tratan previamente las células en primer lugar con un antagonista potencial. Pasados treinta minutos se efectúa un tratamiento con dexametasona (20 nM). La actividad de la TAT se mide también al cabo de 24 h.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Pueden administrarse, por ejemplo, por vía peroral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios, por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables o soluciones para infusión o por vía tópica, p.ej. en forma de ungüentos, cremas o aceites.

La producción de las preparaciones farmacéuticas puede efectuarse de una manera que será familiar a los expertos en la técnica de incorporar los compuestos descritos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables en una forma de administración galénica junto con materiales vehículo sólidos o líquidos, idóneos, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos habituales.

Los materiales vehículo idóneos son no solo los materiales vehículo inorgánicos, sino también los materiales vehículo orgánicos. Por tanto, como materiales vehículo para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden emplearse por ejemplo la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales. Los materiales vehículo idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas y los polioles semisólidos y líquidos (pero, en función de la naturaleza del ingrediente activo, es posible que no sean necesarios los vehículos en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales vehículo idóneos para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, el agua, los polioles, la sucrosa, el azúcar invertido y similares. Los materiales vehículo idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles semilíquidos y líquidos. Los materiales vehículo idóneos para las preparaciones tópicas son los glicéridos, los glicéridos semisintéticos y sintéticos, los aceites hidrogenados, las ceras líquidas, las parafinas líquidas, los alcoholes grasos líquidos, los esteroides, los polietilenglicoles y los derivados de celulosa.

Se toman en consideración como adyuvantes farmacéuticos los estabilizantes, conservantes, agentes humectantes y emulsionantes, los agentes que mejoran la consistencia, los agentes que mejoran el sabor, las sales para variar la presión osmótica, las sustancias tampón, los solubilizantes, los colorantes y los agentes enmascarantes y antioxidantes habituales.

La dosificación de los compuestos de la fórmula I puede variar dentro de amplios límites en función de la enfermedad que se pretende controlar, de la edad y el estado general de salud del paciente y del modo de administrar y, obviamente, deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. Para pacientes adultos se toma en consideración una dosis diaria de 1 mg a 1000 mg, en especial de 0,5 mg a 100 mg. En función de la dosis es conveniente administrar la dosis diaria dividida en varias subdosis.

Las preparaciones farmacéuticas contienen de modo conveniente aprox. 0,1-500 mg, con preferencia 0,5-100 mg, de un compuesto de la fórmula I.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la presente invención con mayor detalle. Sin embargo, en modo alguno se pretende limitar con ellos el alcance de la invención.

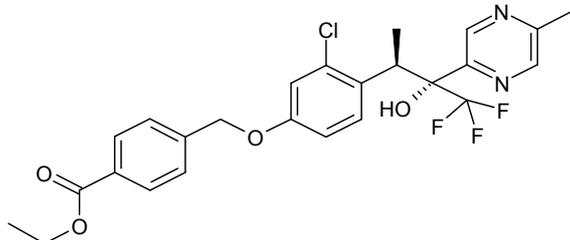
Ejemplos

Abreviaturas: DCM = diclorometano, DMAP = N,N-dimetil-4-aminopiridina, DMF = N,N-dimetilformamida, DMSO = sulfóxido de dimetilo, EDC = clorhidrato de la 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida, EI = impacto de electrones (ionización), HPLC = cromatografía de líquidos de alta eficacia, ISP = spray iónico positivo (modo), RMN = resonancia magnética nuclear, EM = espectro de masas, LC-EM = cromatografía de líquidos + espectro de masas, THF = tetrahidrofurano, CCF = cromatografía de capa fina.

Observaciones generales: las reacciones se efectúan en atmósfera de nitrógeno o de argón, si procede.

Ejemplo 1

5 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoato de etilo



Paso 1: (2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetato de etilo

Con enfriamiento (hielo) se añaden el etanol (8,72 ml, 150 mmoles), DMAP (304 mg, 2 mmoles), EDC (9,56 g, 50 mmoles) y trietilamina (6,91 ml, 50 mmoles) a una solución del ácido (2-cloro-4-metoxi-fenil)-acético (10,00 g, 50 mmoles, [n° de reg. CAS 91367-09-8]) en CH₂Cl₂ (200 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, después se diluye (CH₂Cl₂) y se lava (HCl 1N). Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente. Por purificación del residuo mediante cromatografía de columna (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = 100:0 – 70:30) se obtiene el compuesto epigrafiado (7,27 g, 64%). RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,18 (1H, d), 6,94 (1H, d), 6,79 (1H, dd), 4,17 (2H, q), 3,79 (3H, s), 3,69 (2H, s), 1,26 (3H, t).

Paso 2: 2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-3-(5-metil-pirazin-2-il)-3-oxo-propionato de etilo

Se realizan los pasos 2 y 3 de manera muy similar al método de Gibson y col., J. Org. Chem. 67, 9354, 2002. Se añade el 1,1'-carbonildiimidazol (2,46 g, 15 mmoles) a una solución del ácido 5-metilpirazina-2-carboxílico (2,00 g, 14 mmoles, [n° de reg. CAS 5521-55-1]) en DMF (50 ml) y se agita la mezcla durante 1,5 h a 50°C. A la solución ligeramente marrón se le añaden a -10°C el (2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetato de etilo (3,48 g, 0,15 mmoles) y después el hidruro sódico (al 50 % en aceite mineral, 2,31 g, 48 mmoles) en pequeñas porciones durante 30 min. Se agita la mezcla reaccionante viscosa a 0°C durante 2 h, hasta que finalice la reacción (HPLC-UV). Se vierte la mezcla sobre una solución de NH₄Cl/hielo y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con H₂O y salmuera, se seca (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente. Se obtiene el compuesto epigrafiado (700 mg, 14%) a partir del residuo por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = 100:0 – 70:30). RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ = 9,15 (1H, s), 8,50 (1H, s), 7,28 (1H, d), 6,97 (1H, d), 6,82 (1H, dd), 6,46 (1H, s), 4,21 (2H, q), 3,79 (3H, s), 2,66 (3H, s), 1,23 (3H, t).

Paso 3: 2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-(5-metil-pirazin-2-il)-etanona

Se calienta a 140°C durante 5 h una mezcla del 2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-3-(5-metil-pirazin-2-il)-3-oxo-propionato de etilo (700 mg, 2 mmoles), cloruro sódico (130 mg), agua (55 mg) y DMSO (10 ml). Después de enfriar la mezcla reaccionante, se recoge esta en acetato de etilo y se lava (agua y después salmuera). Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente. Por purificación del residuo mediante cromatografía de columna (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = 100:0 – 80:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (370 mg, 67%). RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ = 9,13 (1H, s), 8,54 (1H, s), 7,18 (1H, d), 6,97 (1H, d), 6,70 (1H, dd), 4,57 (2H, s), 3,80 (3H, s), 2,68 (3H, s); EM (m/e) = 277,0 [MH⁺].

Paso 4: 2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-(5-metil-pirazin-2-il)-propan-1-ona

Se añade lentamente, durante 30 min, una solución de la 2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-(5-metil-pirazin-2-il)-etanona (370 mg, 1,3 mmoles) en DMF (5 ml) a una suspensión de NaH (al 50 % en aceite mineral, 96 mg, 1,9 mmoles) en DMF (2 ml). Pasados 30 min se añade lentamente el yoduro de metilo (199 mg, 1,4 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante 2 d. Se recoge la mezcla reaccionante en acetato de etilo y se lava (agua, después salmuera). Se separa la fase orgánica, se seca (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente, obteniéndose un residuo, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = 100:0 – 80:20), obteniéndose el compuesto epigrafiado (290 mg, 75%). RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ = 9,08 (1H, s), 8,45 (1H, s), 7,11 (1H, d), 6,92 (1H, d), 6,73 (1H, dd), 5,53 (1H, q), 3,75 (3H, s), 2,61 (3H, s), 1,49 (3H, d); EM (m/e) = 291,0 [MH⁺].

Paso 5: 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1,1,1-trifluor-2-(5-metil-pirazin-2-il)-butan-2-ol

Se añade a 0°C el trifluormetiltrimetilsilano (2N en THF, 0,6 ml, 1,2 mmoles) a una solución de la 2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-(5-metil-pirazin-2-il)-propan-1-ona (290 mg, 1,0 mmoles) en THF (7 ml) y después se añade el fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado (31 mg, 0,1 mmoles). Después de agitar a t.amb. durante una noche se aísla el compuesto epigrafiado (87 mg, 24%) de la mezcla reaccionante por HPLC preparativa en fase inversa (columna Agilent Zorbax XdB-C18, gradiente de disolvente CH₃CN del 5 al 95% en agua con un 0,1% de TFA). RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ = 8,75 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,44 (1H, d), 6,64 (1H, d), 6,59 (1H, dd), 5,90 (1H, s), 4,33 (1H, q), 3,67 (3H, s), 2,50 (3H, s), 1,54 (3H, d); EM (m/e, ISP ion neg.) = 359,1 [M-H⁻].

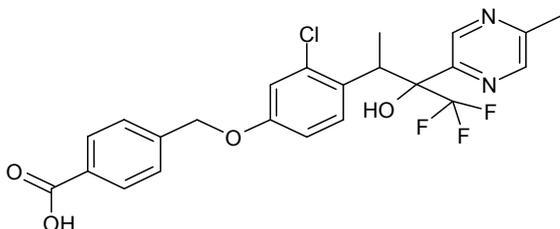
Paso 6: 3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenol

Se disuelve el 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1,1,1-tri-fluor-2-(metil-pirazin-2-il)-butan-2-ol (486 mg, 1,35 mmoles) en Br del 48% (10 ml) y se agita a 105°C (temperatura del baño) durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y una solución acuosa saturada de Na₂CO₃ y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (10 g de gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 9:1=>1:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca (375 mg). EM (m/e) = 347,1 [M+H⁺].

Paso 7: 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoato de etilo
A una solución del 3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenol (120 mg, 0,35 mmoles) en acetona (3 ml) se le añaden el 4-(bromometil)-benzoato de etilo (197 mg, 0,78 mmoles), yoduro potásico (9 mg, 0,05 mmoles) y carbonato potásico (108 mg, 0,78 mmoles). Se agita la mezcla a 60°C durante 17 h. Se concentra la mezcla reaccionante. Se le añaden agua y EtOAc y se extrae la mezcla con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran. Se purifica el producto por cromatografía flash (20 g gel de sílice, heptano/EtOAc = 9:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro (133 mg). EM (m/e, ISP ion neg.) = 507,1 [M-H⁺].

Ejemplo 2

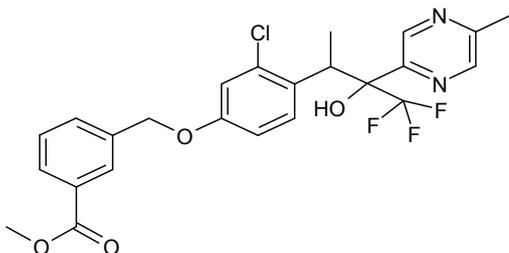
ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoico



A una solución del 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoxi-metil}-benzoato de etilo (ejemplo 1, 130 mg, 0,26 mmoles) en tetrahidrofurano (2,5 ml) y metanol (0,5 ml) se le añade una solución acuosa 1 M de LiOH (0,31 ml). Se agita la mezcla durante a 60°C (temperatura del baño) durante 4 h. Se enfría la mezcla, se acidifica con HCl acuoso 1 M. Se evaporan el tetrahidrofurano y el metanol con vacío. A la suspensión se le añade agua. Se filtra el precipitado, se lava con agua y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (105 mg). EM (m/e, ISP ion neg.) = 479,4 [M-H⁺].

Ejemplo 3

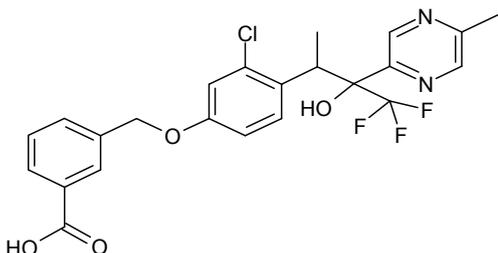
3-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoato de metilo



De modo similar al ejemplo 1, paso 7, se hace reaccionar el 3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenol (ejemplo 1, paso 6) con 3-(bromometil)benzoato de metilo y carbonato potásico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 492,6 [M-H⁺].

Ejemplo 4

ácido 3-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoico

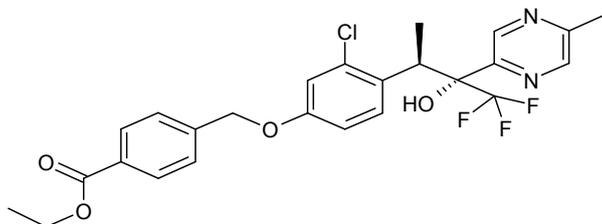


De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoato de metilo (ejemplo 3). Separación después de la acidificación: se extrae la mezcla con AcOEt, se lava con una solución acuosa sat. de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra, se concentra y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM (m/e, ISP ion neg.)= 479,1 [M-H⁻].

5

Ejemplo 5

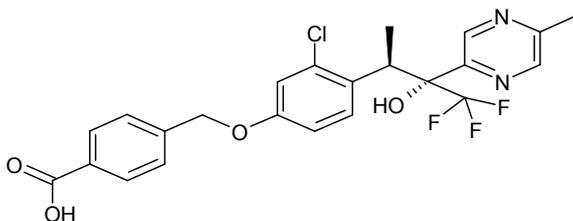
4-{3-cloro-4-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoato de etilo



10 Se separa el 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoato de etilo (ejemplo 1) en sus enantiómeros por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD empleando como fase móvil (etanol+ 0,5% HCOOH) al 10 % en heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 507,1 [M-H⁻].

15 Ejemplo 6

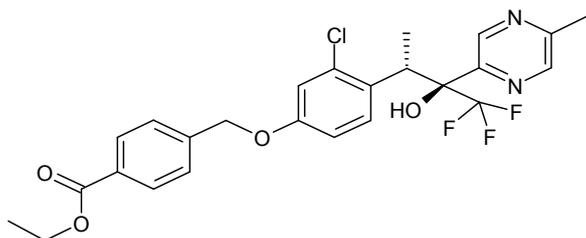
ácido 4-{3-cloro-4-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoico



20 De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 4-{3-cloro-4-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoato de etilo (ejemplo 5). Separación después de la acidificación: se extrae la mezcla con AcOEt, se lava con una solución acuosa sat. de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra, se concentra y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM (m/e, ISP ion neg.) = 479,0 [M-H⁻].

Ejemplo 7

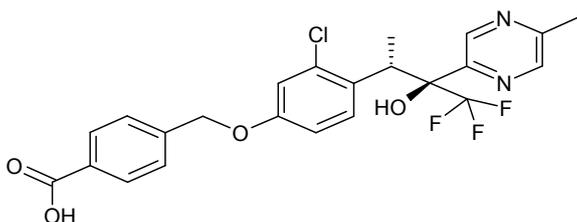
25 4-{3-cloro-4-[(1S,2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoato de etilo



30 Se separa el 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoato de etilo (ejemplo 1) en sus enantiómeros por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD empleando como fase móvil (etanol + 0,5% HCOOH) al 10% en heptano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 507,0 [M-H⁻].

Ejemplo 8

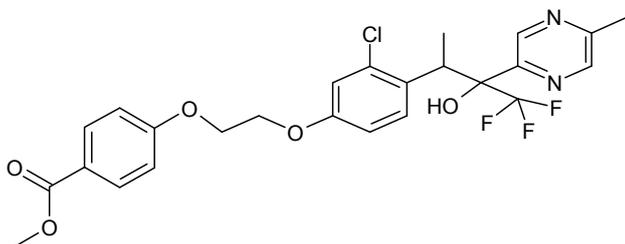
ácido 4-{3-cloro-4-[(1S,2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoico



De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 4-{3-cloro-4-[(1S,2S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoato de etilo (ejemplo 7). Separación después de la acidificación: se extrae la mezcla con AcOEt, se lava con una solución acuosa sat. de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra, se concentra y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM (m/e, ISP ion neg.) = 479,0 [M-H⁻].

Ejemplo 9

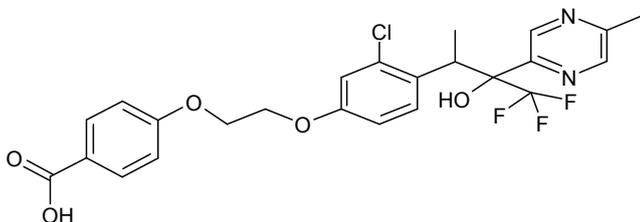
4-(2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoxi}-etoxi)-benzoato de metilo



De modo similar al ejemplo 1, paso 7, se hace reaccionar el 3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenol (ejemplo 1, paso 6) con 4-(2-bromoetoxi)benzenocarboxilato de metilo y carbonato potásico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro. EM (m/e) = 524,9 [M+H⁺].

Ejemplo 10

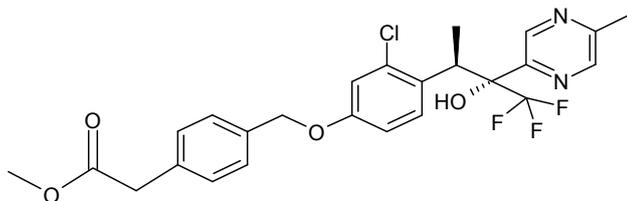
ácido 4-(2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoxi}-etoxi)-benzoico



De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 4-(2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoxi}-etoxi)-benzoato de metilo (ejemplo 9). Separación después de la acidificación: se extrae la mezcla con AcOEt, se lava con una solución acuosa sat. de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra, se concentra y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM (m/e, ISP ion neg.) = 509,1 [M-H⁻].

Ejemplo 11

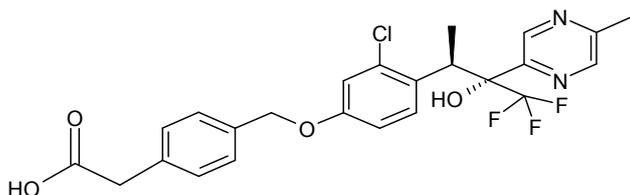
(4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-fenil)-acetato de metilo



De modo similar al ejemplo 1, paso 7, se hace reaccionar el 3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenol (ejemplo 1, paso 6) con 4-(bromometil)fenil-acetato de metilo y carbonato potásico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ceroso incoloro. EM (m/e) = 509,0 [M+H⁺].

Ejemplo 12

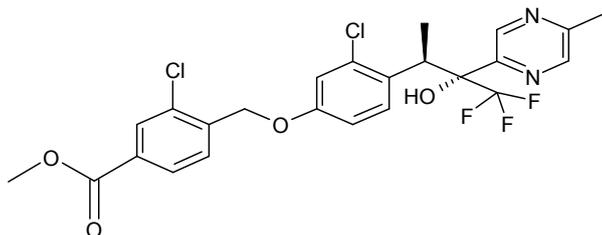
ácido (4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-fenil)-acético



De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el (4-{3-cloro-4-[(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-fenil)-acetato de metilo (ejemplo 11), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 493,0 [M-H⁺].

Ejemplo 13

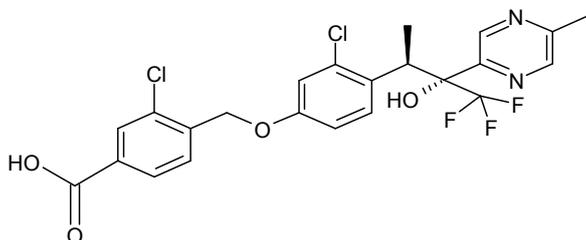
3-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoato de metilo



De modo similar al ejemplo 1, paso 7, se hace reaccionar el 3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenol (ejemplo 1, paso 6) con 4-(bromometil)-3-clorobenzoato de metilo y carbonato potásico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ceroso incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 526,9 [M-H⁺].

Ejemplo 14

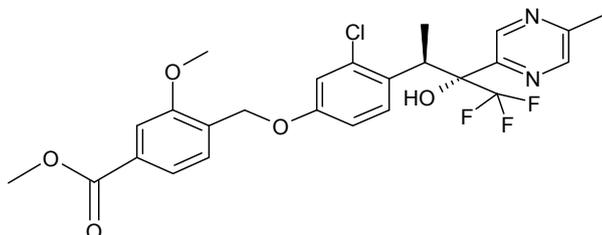
ácido 3-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoico



De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 3-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoato de metilo (ejemplo 13). Separación después de la acidificación: se extrae la mezcla con AcOEt, se lava con una solución acuosa saturada de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra, se concentra y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM (m/e, ISP ion neg.) = 513,5 [M-H⁺].

Ejemplo 15

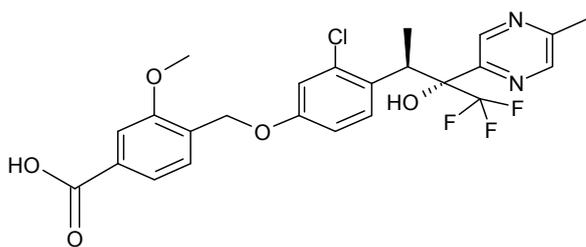
4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-3-metoxi-benzoato de metilo



De modo similar al ejemplo 1, paso 7, se hace reaccionar el 3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenol (ejemplo 1, paso 6) con 4-(bromometil)-3-metoxi-benzoato de metilo y carbonato potásico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ceroso incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 523,1 [M-H⁺].

Ejemplo 16

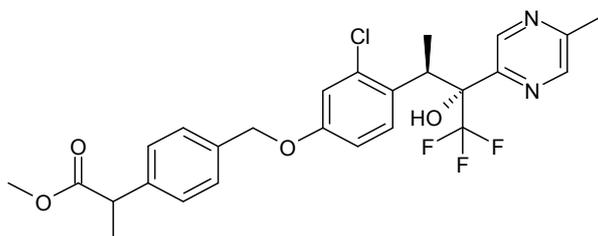
ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-3-metoxi-benzoico



De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-3-metoxi-benzoato de metilo (ejemplo 15). Separación después de la acidificación: se extrae la mezcla con AcOEt, se lava con una solución acuosa saturada de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra, se concentra y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM (m/e, ISP ion neg.) = 509,1 [M-H⁺].

Ejemplo 17

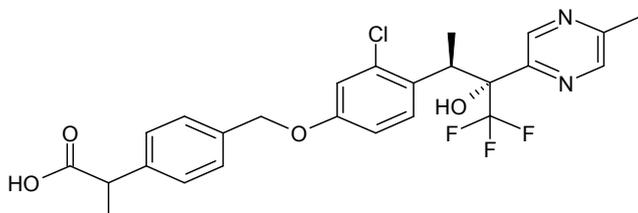
2-(4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-fenil)-propionato de metilo



De modo similar al ejemplo 1, paso 7, se hace reaccionar el 3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenol (ejemplo 1, paso 6) con metil-2-[4-(bromometil)fenil]propionato de metilo (nº de reg. CAS 99807-54-2) y carbonato potásico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso ligeramente amarillo. EM (m/e) = 523,2 [M+H⁺].

Ejemplo 18

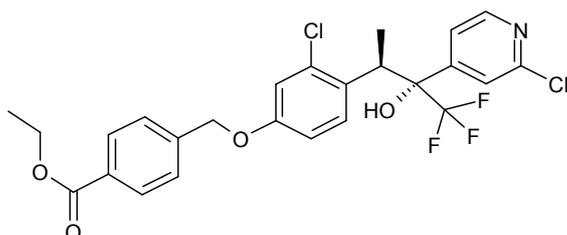
ácido 2-(4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-fenil)-propiónico



De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 2-(4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-fenil)-propionato de metilo (ejemplo 17). Separación después de la acidificación: se extrae la mezcla con AcOEt, se lava con una solución acuosa saturada de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra, se concentra y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 506,9 [M-H⁺].

Ejemplo 19

4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoximetil}-benzoato de etilo



Paso 1: 2-cloro-N-metoxi-N-metil-isonicotinamida
A una suspensión del ácido 2-cloroisonicotínico (20 g, 0,127 moles), N,O-dimetil-hidroxilamina-HCl (19,8 g, 0,203 moles), 4-metilmorfolina (20,5 g, 0,203 moles) y DMAP (1,55 g, 0,013 moles) en diclorometano (300 ml) se le añade a 0°C el EDCI-HCl (29,2 g, 0,152 moles). Se agita la mezcla a 0°C durante 10 min y a temperatura ambiente durante

17 h. Se vierte la mezcla sobre agua/HCl acuoso 1M y se extrae con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. Se seca la fase orgánica con MgSO₄, se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (24,9 g) en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 201,2 [M+H⁺].

5 Paso 2: 2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-(2-cloro-piridin-4-il)-etanona
Se disuelven la 2-cloro-N-metoxi-N-metil-iso-nicotinamida (24,6 g, 0,127 moles) y el 1-bromometil-2-cloro-4-metoxi-benceno [nº de reg. CAS 54788-17-9] (34,7 g, 0,147 moles) en THF (720 ml), se enfrían a -72°C y durante un período de 1,3 h se tratan con n-BuLi 1,6 M en hexanos (157 ml, 0,251 moles) sin superar los -70°C. Se agita la mezcla reaccionante a -72°C durante 15 min, se calienta a -20°C (duración: 35 min) y se trata con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (400 ml). Pasados 5 min, se extrae la mezcla reaccionante dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un aceite anaranjado (46,5 g). Se purifica el residuo por cromatografía flash (600 g gel de sílice, acetato de etilo/heptano = 1:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso anaranjado (17,1 g). EM (m/e, neg. ion) = 294,2 [M-H⁺].

20 Paso 3: 2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-(2-cloro-piridin-4-il)-propan-1-ona
A una solución de la 2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-(2-cloro-piridin-4-il)-etanona (17,1 g, 0,058 moles) en tetrahidrofurano (550 ml) se le añade el hidruro sódico (dispersión al 55%-65% en aceite mineral, 2,43 g, 0,063 moles). Se agita la mezcla a 45°C durante 3 h y después se coloca en un baño de hielo. Se le añade por goteo una solución de yoduro de metilo (9,01 g, 0,0635 moles) en tetrahidrofurano (50 ml). Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla a 35°C durante 3 h. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se extrae dos veces con AcOEt. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/AcOEt = 4:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (14,7 g) en forma de aceite viscoso amarillo. EM (m/e, ISP ion neg.) = 310,3 [M-H⁺].

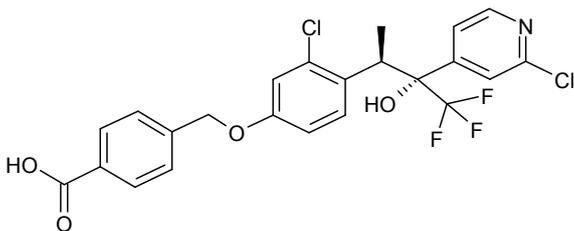
30 Paso 4: 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-1,1,1-trifluor-butan-2-ol
A una solución de la 2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-(2-cloro-piridin-4-il)-propan-1-ona (14,75 g, 0,0475 moles) en tetrahidrofurano (900 ml) se le añade a 0°C una solución de (trifluorometil)-trimetilsilano (14,89 g, 0,104 moles) en tetrahidrofurano (100 ml) (duración: 5 min). Se añade el fluoruro de tetrametilamonio trihidratado 1M en THF (4,76 ml, 4,76 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante 3 h. se añade una segunda porción del fluoruro de tetrametilamonio trihidratado 1M en THF (4,76 ml, 4,47 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se extrae dos veces con AcOEt. Se lavan las fases orgánicas con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose un aceite, que solidifica durante una noche. Se trata el residuo con heptano, se filtra y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (13,85 g) en forma de producto cristalino de color ligeramente amarillo. EM (m/e, ISP ion neg.) = 378,4 [M-H⁺].

40 Paso 5: 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-tri-fluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenol
Se disuelve el 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-1,1,1-trifluor-butan-2-ol (13,35 g, 0,0351 moles) en HBr del 48% (250 ml) y se agita a 105°C (temperatura del baño) durante 7 h. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo-salmuera y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se trata la espuma del residuo con heptano durante una noche. Se filtra el precipitado y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (12,5 g) en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 364,3 [M-H⁺].

50 Paso 6: 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoximetil}-benzoato de etilo
De modo similar al ejemplo 1, paso 7, se hace reaccionar el 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenol (ejemplo 19, paso 5) con el 4-(bromometil)benzoato de etilo y carbonato potásico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 528,3 [M-H⁺].

Ejemplo 20

ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-tri-fluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoximetil}-benzoico

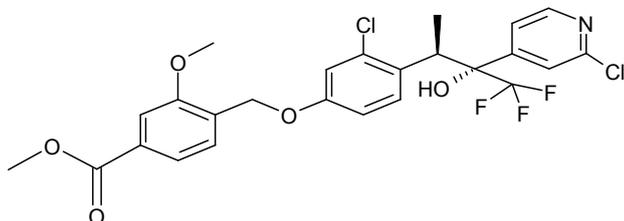


55 De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoximetil}-benzoato de etilo (ejemplo 19). Separación después de la acidificación: se extrae la mezcla con AcOEt,

se lava con una solución acuosa saturada de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra, se concentra y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.)= 498,0 [M-H⁺].

Ejemplo 21

5 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoximetil}-3-metoxi-benzoato de metilo

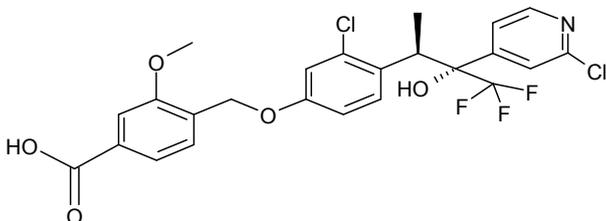


De modo similar al ejemplo 1, paso 7, se hace reaccionar el (3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenol (ejemplo 19, paso 5) con el 4-(bromometil)-3-metoxi-benzoato de metilo y carbonato potásico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 542,1 [M-H⁺].

10

Ejemplo 22

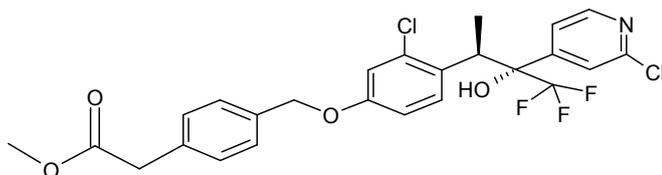
ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-tri-fluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoximetil}-3-metoxi-benzoico



15 De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoximetil}-3-metoxi-benzoato de metilo (ejemplo 21). Separación después de la acidificación: se extrae la mezcla con AcOEt, se lava con una solución acuosa sat. de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra, se concentra y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 527,9 [M-H⁺].

20 Ejemplo 23

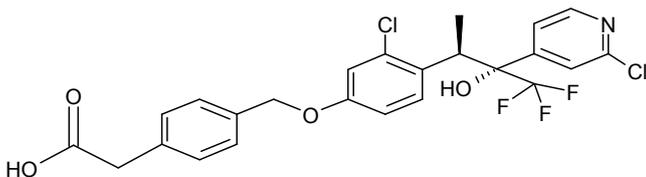
(4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoximetil}-fenil)-acetato de metilo



25 De modo similar al ejemplo 1, paso 7, se hace reaccionar el 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenol (ejemplo 19, paso 5) con 4-(bromometil)fenilacetato de metilo y carbonato potásico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ceroso incoloro. EM (m/e) = 528,1 [M+H⁺].

Ejemplo 24

ácido (4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoximetil}-fenil)-acético



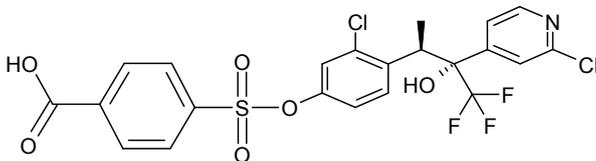
30

De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el (4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoximetil}-fenil)-acetato de metilo (ejemplo 23), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e, ISP ion neg.)= 512,5 [M-H⁺].

35

Ejemplo 25

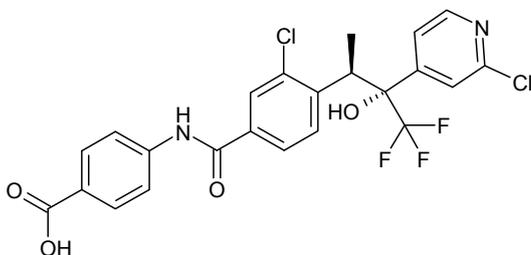
ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxisulfonyl}-benzoico



- 5 Se trata el 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenol (ejemplo 19, paso 5, 183 mg, 0,5 mmoles) en diclorometano (8 ml) con trietil-amina (116 ml, 1,15 mmoles) y se enfría a 0°C. A la solución enfriada se le añade en tres porciones (10 min) el ácido 4-(cloro-sulfonyl)benzoico (132 mg, 0,6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 15 min y a t.amb. durante 2 h y después se diluye con diclorometano (8 ml). Se extrae la mezcla reaccionante con HCl acuoso 1M, se lava la fase orgánica dos veces con agua y salmuera, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra. Se seca el residuo sólido con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (275 mg) en forma de sólido blanco. EM (m/e)= 550,1 [M+H⁺].

Ejemplo 26

ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-benzoico



- 15 Paso 1: Trifluorometanosulfonato de 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilo:
Se trata el 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenol (ejemplo 19, paso 5, 1,83 g) en diclorometano (80 ml) con trietil-amina (1,6 ml), se enfría a -20°C y se trata en 10 minutos con anhídrido trifluorometanosulfónico (0,99 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -20°C durante 15 min y a t.amb. durante 1 h, después se diluye con diclorometano (80 ml). Se lava la fase orgánica con agua (2x) y salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra con vacío. Se agita el residuo sólido con una pequeña cantidad de heptano/acetato de etilo, se filtra y se seca con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón (1,97 g). EM (m/e) = 498,0 (M+H⁺).

- 25 Paso 2: 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoato de metilo
Se trata el trifluorometanosulfonato de 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilo (1,9 g) en DMSO (19 ml) y MeOH (1,73 ml) con acetato de paladio (43 mg) y 1,3-bis(difenilfosino)propano (DPPP) (79 mg). Se introduce el monóxido de carbono en la mezcla reaccionante durante 10 minutos con agitación y se continúa la agitación en atmósfera de CO a 70°C (temperatura del baño) durante 3 h más. Se vierte la mezcla reaccionante oscura sobre agua-hielo (200 ml) y HCl acuoso 1N (24 ml) y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (2x), se secan con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (50 g gel de sílice, heptano/AcOEt = 75:25 => 70:30), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca (924 mg). EM (m/e) = 408,0 (M+H⁺).

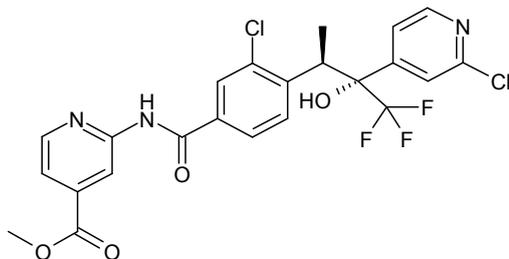
- 35 Paso 3: ácido 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoico
Se trata el 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoato de metilo (62 mg) en THF (1,5 ml) y MeOH (0,3 ml) con LiOH acuoso 1M (0,228 ml) y se agita a 65°C (temperatura del baño) durante 2 h. Se evaporan los disolventes orgánicos con vacío, se diluye el residuo con agua (2 ml) y se acidifica con HCl-1M (0,3 ml). Se filtra el precipitado y se seca con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (54 mg). EM (m/e, ISP ion neg.) = 392,2 (M-H⁺).

- 45 Paso 4: 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-benzoato de metilo
A una solución del ácido 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoico (80 mg, 0,2 mmoles) y 4-amino-benzoato de metilo (34 mg, 0,22 mmoles) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se le añaden la 4-metilmorfolina (62 mg, 0,61 mmoles) y el HBTU (115 mg, 0,3 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 17 h. Se vierte la solución reaccionante sobre agua, se extrae dos veces con AcOEt, se lava con salmuera, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (5 g de gel de sílice, heptano/AcOEt = 4:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (45 mg) en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 527,1 [M+H⁺].

Paso 5: ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-benzoico
De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-benzoato de metilo (40 mg) (a 55°C, 3 h). Separación después de la acidificación: se extrae la mezcla con AcOEt, se lava con una solución acuosa sat. de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra, se concentra y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (39 mg) en forma de sólido amarillo. EM (m/e, ISP ion neg.) = 511,4 [M-H⁺].

Ejemplo 27

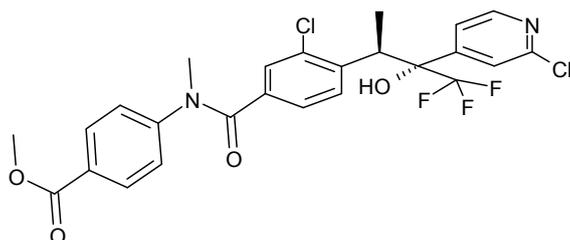
2-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-isonicotinato de metilo



De modo similar al ejemplo 26, paso 4, se hace reaccionar a 80°C durante 5 h el ácido 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoico (ejemplo 26, paso 3) con 2-aminopiridina-4-carboxilato de metilo y HBTU, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 528,3 [M+H⁺].

Ejemplo 28

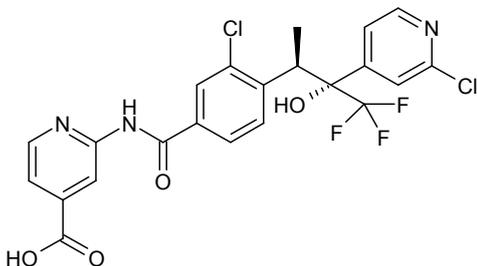
4-({3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoil}-metil-amino)-benzoato de metilo



A una solución del ácido 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoico (ejemplo 26, paso 3, 80 mg, 0,2 mmoles) y 4-metilamino-benzoato de metilo (35 mg, 0,21 mmoles) en diclorometano (4 ml) se le añaden la N-etildisopropilamina (29 mg, 0,22 mmoles) y el PyBroP (95 mg, 0,2 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 17 h. Se extrae la solución reaccionante con salmuera/agua, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (5 g de gel de sílice, heptano/AcOEt = 8:2=>7:3), obteniéndose el compuesto epigrafiado (37 mg) en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 541,3 [M+H⁺].

Ejemplo 29

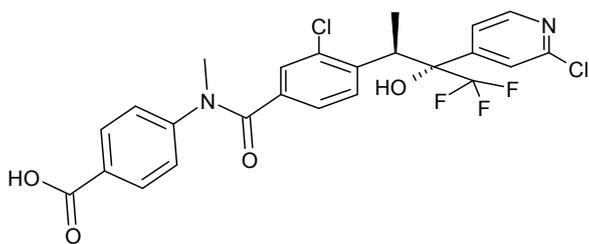
ácido 2-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-isonicotínico



De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 2-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-isonicotinato de metilo (ejemplo 27) (a t.amb., durante 6 h). Separación después de la acidificación: se filtra y se seca con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 512,1 [M-H⁺].

Ejemplo 30

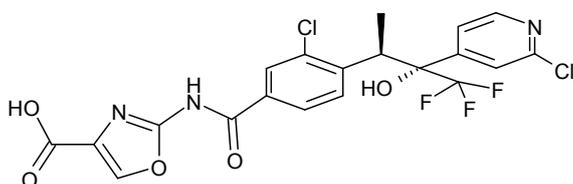
ácido 4-({3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoil}-metil-amino)-benzoico



5 De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 4-({3-cloro-4-[(2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoil)-metil-amino)-benzoato de metilo (ejemplo 28) (t.amb., 17 h). Separación después de la acidificación: se filtra y se seca con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 525,1 [M-H⁺].

Ejemplo 31

ácido 2-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-oxazol-4-carboxílico



10 Paso 1: 2-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-oxazol-4-carboxilato de etilo

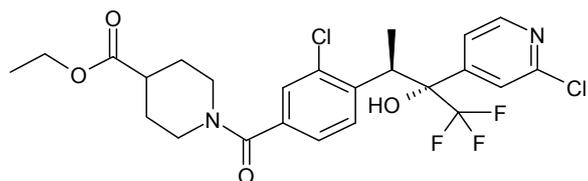
15 De modo similar al ejemplo 26, paso 4, se hace reaccionar a t.amb. durante 17 h el ácido 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-tri-fluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoico (ejemplo 26, paso 3) con 2-aminooxazol-4-carboxilato de etilo y HBTU, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 532,3 [M+H⁺].

Paso 2: ácido 2-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-oxazol-4-carboxílico

20 De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 2-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-oxazol-4-carboxilato de etilo (ejemplo 31, paso 1) (a 45°C, 1 h). Separación después de la acidificación: se extrae la mezcla con AcOEt, se lava con una solución acuosa sat. de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra, se concentra y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 502,9 [M-H⁺].

Ejemplo 32

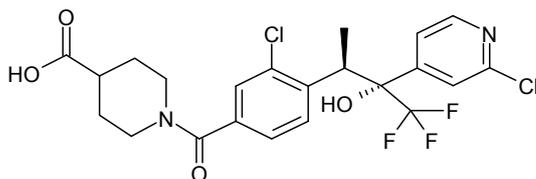
1-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoil}-piperidina-4-carboxilato de etilo



30 De modo similar al ejemplo 26, paso 4, se hace reaccionar a 80°C durante 1,5 h el ácido 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-tri-fluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoico, ejemplo 26, paso 3, con el piperidina-4-carboxilato de etilo y HBTU, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 532,8 [M+H⁺].

Ejemplo 33

ácido 1-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoil}-piperidina-4-carboxílico

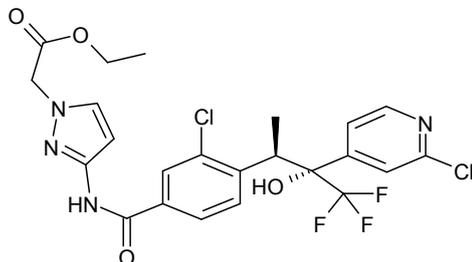


35 De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 1-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoil}-piperidina-4-carboxilato de etilo (ejemplo 32) (a t.amb., 2 h). Separación después de la acidificación: se extrae la mezcla con AcOEt, se lava con una solución acuosa sat. de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra, se

concentra y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 503,3 [M-H⁺].

Ejemplo 34

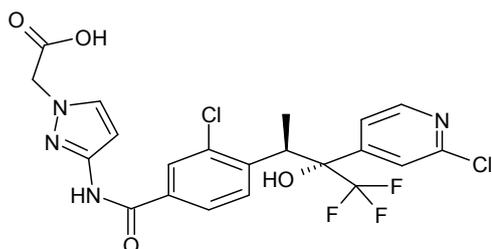
5 (3-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-pirazol-1-il)-acetato de etilo



10 De modo similar al ejemplo 26, paso 4, se hace reaccionar a 80°C durante 2 h el ácido 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoico, ejemplo 26, paso 3, con (3-amino-pirazolil)-acetato de etilo-clorhidrato y HBTU, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro. EM (m/e) = 545,3 [M+H⁺].

Ejemplo 35

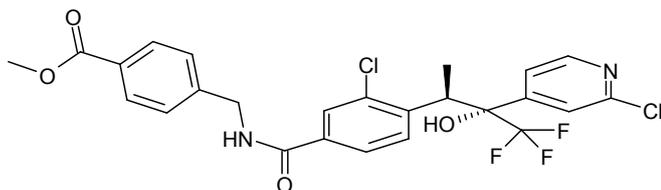
ácido (3-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-pirazol-1-il)-acético



15 De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el (3-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-pirazol-1-il)-acetato de etilo (ejemplo 31, paso 1) (a t.amb., 2 h). Separación después de la acidificación: se extrae la mezcla con AcOEt, se lava con una solución acuosa sat. de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra, se concentra y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 515,3 [M-H⁺].

Ejemplo 36

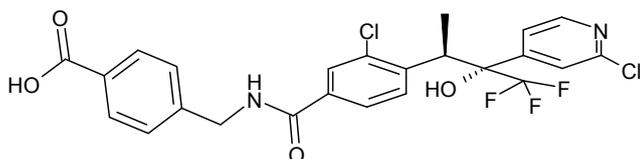
4-((3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino)-metil)-benzoato de metilo



25 De modo similar al ejemplo 26, paso 4, se hace reaccionar a 80°C, 2 h, el ácido 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoico, ejemplo 26, paso 3, con el clorhidrato del 4-(aminometil)benzoato de metilo y HBTU, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 541,2 [M+H⁺].

Ejemplo 37

ácido 4-((3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino)-metil)-benzoico

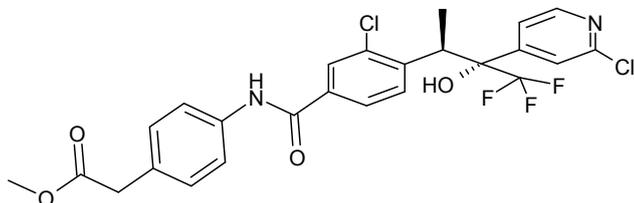


35 De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 4-((3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino)-metil)-benzoato de metilo (ejemplo 36) (a 50°C, 2 h). Separación después de la acidificación: se filtra y

se seca con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 525,2 [M-H⁺].

Ejemplo 38

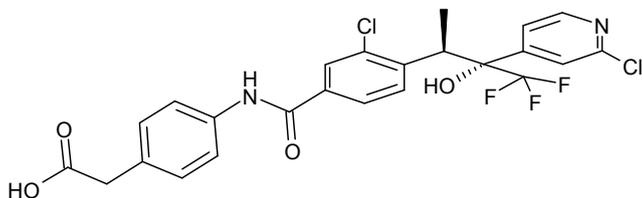
5 (4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-fenil)-acetato de metilo



10 De modo similar al ejemplo 26, paso 4, se hace reaccionar a 80°C durante 4 h el ácido 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoico, ejemplo 26, paso 3, con el (4-aminofenil)acetato de metilo y HBTU, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 541,3 [M+H⁺].

Ejemplo 39

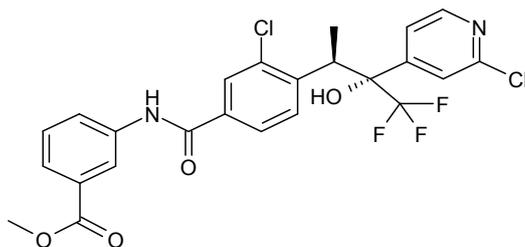
ácido (4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-fenil)-acético



15 De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el (4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-fenil)-acetato de metilo (ejemplo 38) (a t.amb., 2 h). Separación después de la acidificación: se extrae la mezcla con AcOEt, se lava con una solución acuosa sat. de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra, se concentra y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e, ISP ion neg.) = 525,4 [M-H⁺].

Ejemplo 40

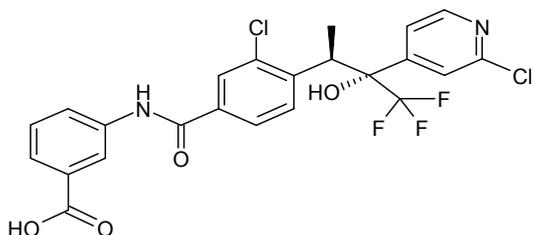
3-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-benzoato de metilo



25 De modo similar al ejemplo 26, paso 4, se hace reaccionar a 80°C durante 4 h el ácido 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoico, ejemplo 26, paso 3, con el 3-aminobenzoato de metilo y HBTU, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 527,3 [M+H⁺].

30 Ejemplo 41

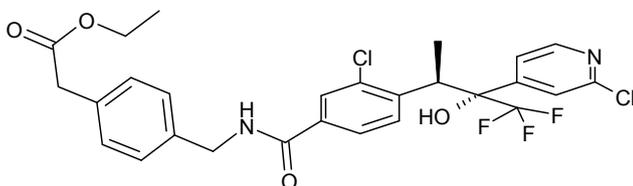
ácido 3-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-benzoico



De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 3-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-benzoato de metilo (ejemplo 40), (a 50°C, 3 h). Separación después de la acidificación: se extrae la mezcla con AcOEt, se lava con una solución acuosa sat. de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (gel de sílice, heptano/AcOEt = 1:2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 511,0 [M-H⁺].

Ejemplo 42

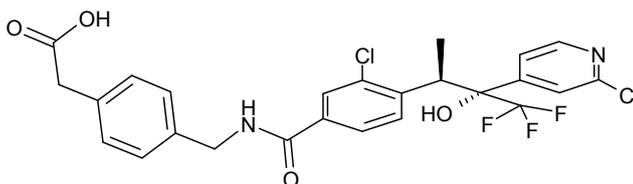
4-({3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-metil)-fenil]-acetato de etilo



De modo similar al ejemplo 26, paso 4, se hace reaccionar a 80°C durante 4 h el ácido 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoico, ejemplo 26, paso 3, con el 4-(aminometil)fenil-acetato de etilo (CAS 17841-69-9) y HBTU, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca. EM (m/e) = 569,0 [M+H⁺].

Ejemplo 43

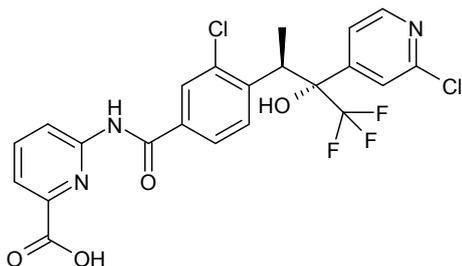
ácido 4-({3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-metil)-fenil]-acético



De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el [4-({3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-metil)-fenil]-acetato de etilo (ejemplo 43) (a 50°C, 2 h). Separación después de la acidificación: se filtra y se seca con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 539,1 [M-H⁺].

Ejemplo 44

ácido 6-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-piridina-2-carboxílico



Paso 1: 6-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-piridina-2-carboxilato de metilo

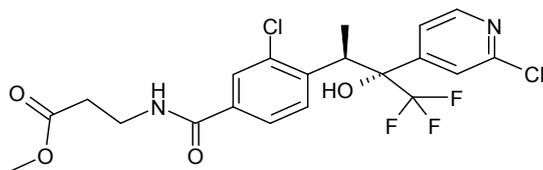
De modo similar al ejemplo 26, paso 4, se hace reaccionar a 80°C durante 17 h el ácido 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoico (ejemplo 26, paso 3) con el 6-aminopicolinato de metilo y HBTU, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 528,3 [M+H⁺].

Paso 2: ácido 6-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-piridina-2-carboxílico

De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 6-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-piridina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 44, paso 1) (a t.amb., 2 h). Separación después de la acidificación: se filtra y se seca con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 513,7 [M-H⁺].

Ejemplo 45

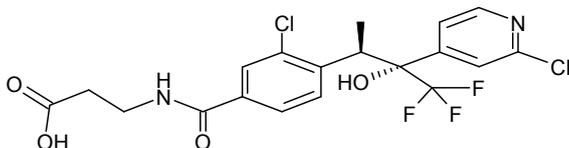
3-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-propionato de metilo



De modo similar al ejemplo 26, paso 4, se hace reaccionar a 80°C durante 2 h el ácido 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoico (ejemplo 26, paso 3) con el clorhidrato del éster metílico de la beta-alanina y HBTU, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 477,0 [M-H⁻].

Ejemplo 46

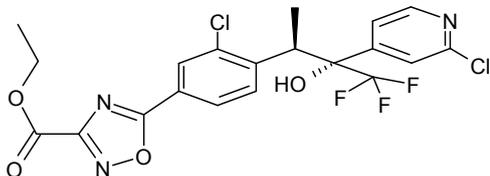
ácido 3-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-tri-fluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico



De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 3-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-propionato de metilo (ejemplo 45) (a t.amb., 1,5 h). Separación después de la acidificación: se extrae la mezcla con AcOEt, se lava con una solución acuosa sat. de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra, se concentra y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 463,1 [M-H⁺].

Ejemplo 47

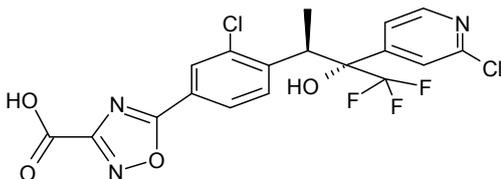
5-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenil}-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de etilo



A una solución del ácido 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoico (ejemplo 26, 150 mg, 0,238 mmoles) en acetato de etilo (5 ml) se la añade a 0°C el CDI (68 mg, 0,42 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C durante 30 min. Se añade más 2-oxoiminoxamato de etilo (55 mg, 0,42 mmoles). Se lava la mezcla reaccionante con agua, una solución acuosa sat. de NaHCO₃ y salmuera, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra. Se disuelve el sólido ceroso residual de color amarillo en N,N-dimetil-formamida (2 ml) y se agita a 90°C durante 3 h y a 140°C durante 2 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se vierte sobre agua (20 ml) y se extrae dos veces con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, heptano/AcOEt = 3:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (113 mg) en forma de sólido ceroso blanco. EM (m/e) = 490,0 [M+H⁺].

Ejemplo 48

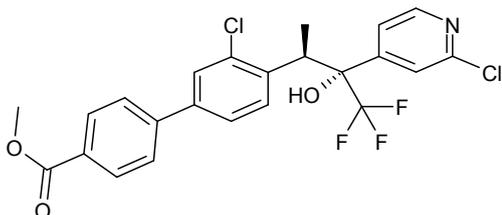
ácido 5-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-tri-fluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenil}-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico



De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 5-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenil}-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de etilo (ejemplo 47) (a t.amb., 2 h). Separación después de la acidificación: se filtra y se seca con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 462,1 [M+H⁺].

Ejemplo 49

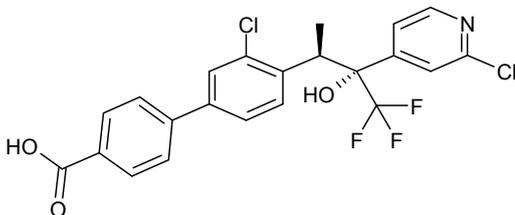
3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo



5 Se tratan el trifluorometanosulfonato de 3-cloro-4'-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilo (ejemplo 26, paso 1, 92 mg, 0,2 mmoles), el ácido (4-metoxicarbonilfenil)borónico (42 mg, 0,3 mmoles) y el 1,1-bis(difenilfosfino)-ferrocenopaladio(II)diclorometano (8 mg, 0,01 mmoles) en dioxano (0,6 ml) con agua (0,44 ml) y una solución 2N de Na₂CO₃ (0,3 ml, 0,6 mmoles) y se agitan en atmósfera de argón a 70°C durante 19 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (10 g de gel de sílice, heptano/ACOEt = 4:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (62 mg). EM (m/e) = 484,1 [M+H⁺].

Ejemplo 50

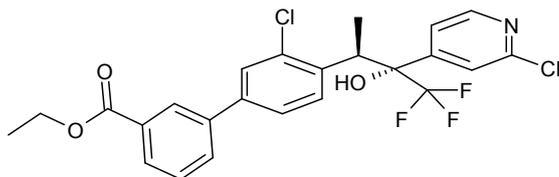
ácido 3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxílico



15 De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo (ejemplo 49), (a 65°C, 3 h). Separación después de la acidificación: se extrae la mezcla con AcOEt, se lava con una solución acuosa sat. de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra, se concentra y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 470,1 [M+H⁺].

Ejemplo 51

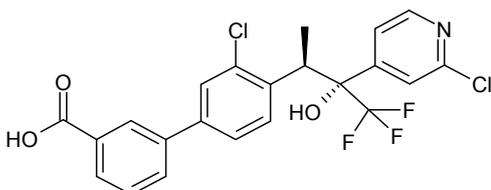
3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-carboxilato de etilo



25 De modo similar al ejemplo 49 se hace reaccionar a 70°C durante 4 h el trifluorometanosulfonato de 3-cloro-4'-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilo (ejemplo 26, paso 1) con el ácido 3-etoxicarbonilfenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco incoloro. EM (m/e) = 498,1 [M+H⁺].

Ejemplo 52

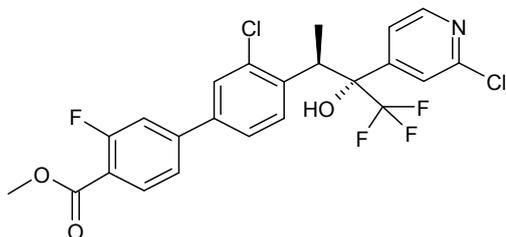
30 ácido 3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-carboxílico



35 De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo (ejemplo 51), (a 50°C, 3 h). Separación después de la acidificación: se extrae la mezcla con AcOEt, se lava con una solución acuosa sat. de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra, se concentra y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 468,1 [M-H⁺].

Ejemplo 53

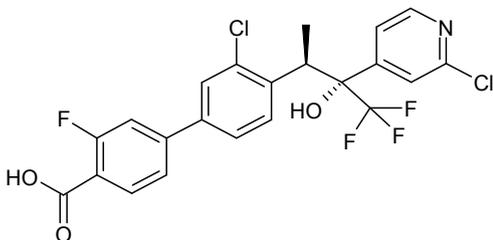
3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxilato de metilo



- 5 De modo similar al ejemplo 49 se hace reaccionar a 70°C, 25 h, el trifluorometanosulfonato de 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilo) (ejemplo 26, paso 1) con el ácido 3-fluor-4-metoxifenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ceroso incoloro. EM (m/e) = 502,1 [M+H⁺].

10 **Ejemplo 54**

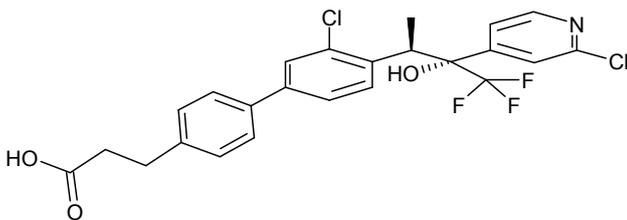
ácido 3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxílico



- 15 De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxilato de metilo (ejemplo 54) (a 55°C, 2 h). Separación después de la acidificación: se filtra y se seca con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 486,1 [M-H⁺].

20 **Ejemplo 55**

ácido 3-{3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-il}-propiónico



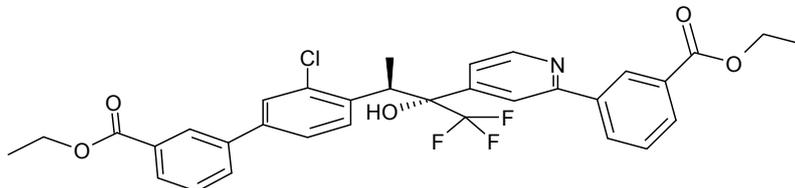
- 25 Paso 1: 3-{3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-il}-propionato de metilo
Se tratan el trifluorometanosulfonato de 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilo (ejemplo 26, paso 1, 100 mg, 0,2 mmoles), el ácido 4-(2-metoxicarbonil)fenil-borónico (53 mg, 0,24 mmoles) y el cloro-{2'-(dimetilamino)-2-bifenilil}-(di-norbornilfosfina)-paladio (3 mg, 0,005 mmoles) en dioxano (0,8 ml) con agua (0,22 ml) y K₃PO₄ (128 mg, 0,6 mmoles) y se agitan a 100°C en atmósfera de argón durante 3 h. A la mezcla reaccionante se le añaden dioxano (0,5 ml), agua (0,022 ml) y cloro-{2'-(dimetilamino)-2-bifenil}-(dinorbornilfosfina)-paladio (2 mg). Se agita la mezcla a 100°C en atmósfera de argón durante 6 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se diluye con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca con MgSO₄ y se concentra con vacío. Se disuelve el producto en bruto en metanol (2 ml) y se trata a 0°C con cloruro de tionilo (56 mg, 0,5 mmoles). Se agita la solución reaccionante a t.amb. durante 5 h. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y una solución acuosa sat. de NaHCO₃ y se extrae dos veces con AcOEt. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa sat. de NaCl, se secan con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (10 g de gel de sílice, heptano/AcOEt = 3:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro (0,028 mg). EM (m/e) = 512,2 [M+H⁺].

- 40 Paso 2: ácido 3-{3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-il}-propiónico
De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 3-{3'-bifenil-4-il}-propionato de metilo (ejemplo 55, paso 1) (a 50°C, 3 h). Separación después de la acidificación: se extrae la mezcla con AcOEt, se lava con una solución acuosa sat. de

NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra, se concentra y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 496,1 [M-H⁺].

Ejemplo 56

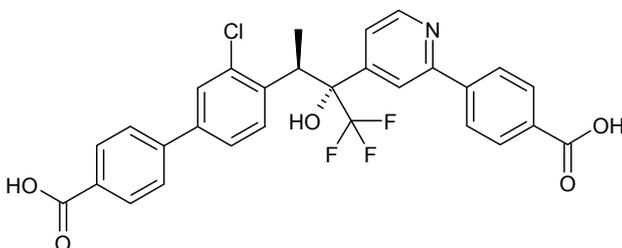
5 3'-cloro-4'-[2-[2-(3-etoxicarbonil-fenil)-piridin-4-il]-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-carboxilato de etilo



10 De modo similar al ejemplo 49 se hace reaccionar el trifluorometanosulfonato de 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilo (ejemplo 26, paso 1) a 70°C durante 4 h con el ácido 3-etoxicarbonil-fenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 612,2 [M+H⁺].

Ejemplo 57

ácido 4'-[2-[2-(4-carboxi-fenil)-piridin-4-il]-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3'-cloro-bifenil-4-carboxílico



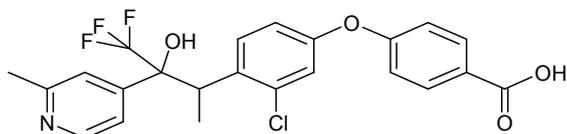
15 Paso 1: 4'-[2-[2-(4-carboxi-fenil)-piridin-4-il]-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3'-cloro-bifenil-4-carboxilato de metilo

20 De modo similar al ejemplo 49 se hace reaccionar el trifluorometanosulfonato de 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilo (ejemplo 26, paso 1) a 70°C durante 19 h con el ácido (4-metoxi-carbonil-fenil)-borónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 584,2 [M+H⁺].

25 Paso 2: ácido 4'-[2-[2-(4-carboxi-fenil)-piridin-4-il]-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3'-cloro-bifenil-4-carboxílico
De modo similar al ejemplo 2 se hidroliza el 4'-[2-[2-(4-carboxi-fenil)-piridin-4-il]-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3'-cloro-bifenil-4-carboxilato de metilo (ejemplo 57, paso 1) (a 65°C, 3 h). Separación después de la acidificación: se extrae la mezcla con AcOEt, se lava con una solución acuosa sat. de NaCl, se seca con MgSO₄, se filtra, se concentra y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 556,1 [M+H⁺].

Ejemplo 58

ácido 4-[3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoxi]-benzoico



30 Paso 1: 4-(4-acetil-3-cloro-fenoxi)-benzonitrilo

35 A una solución de 4-cianofenol (nº de reg. CAS 767-00-0, 1,2 g), 2-cloro-4-fluoracetofenona (nº de reg. CAS 700-35-6, 1,7 g) en DMA (10 ml) se le añade el K₂CO₃ (1,66 g). Se calienta la mezcla a reflujo durante 5 h. El análisis por CCF (heptano/EtOAc = 2:1) indica que la conversión es completa. Se añade agua y se extrae la mezcla con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, formándose un aceite. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/heptano = 1:2), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,8 g) en forma de aceite amarillo. EM (m/e) = 272,2 [M+H⁺].

40 Paso 2: 4-[3-cloro-4-(1-metil-2-oxo-etil)-fenoxi]-benzonitrilo

45 Se añade a temperatura ambiente el tert-butóxido potásico (248 mg) a una solución del 4-(4-acetil-3-cloro-fenoxi)-benzonitrilo (500 mg) y cloruro de (metoximetil)-trifenil-fosfonio (694 mg) en THF (10 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade HCl acuoso del 25% (4 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h y se vierte cuidadosamente sobre una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Después de la neutralización, se extrae la mezcla con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄

y se concentran, formándose un aceite. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/heptano = 1:2), obteniéndose el compuesto epigrafiado (450 mg) en forma de aceite amarillo. EM (m/e, ISP ion neg.) = 284,3 [M-H⁻].

Paso 3: 4-{3-cloro-4-[2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-etil]-fenoxi}-benzonitrilo

- 5 Se añade a -78°C una solución 1,6 M de n-BuLi en hexano (1,05 ml) a la 4-bromo-2-metilpiridina (n° de reg. CAS 22282-99-1, 289 mg) en THF (5 ml). Se agita la solución de color rojo oscuro durante 10 min. Se le añade a -78°C una solución de 4-{3-cloro-4-(1-metil-2-oxo-etil)-fenoxi}-benzonitrilo (400 mg) en THF (5 ml). Se deja calentar la mezcla a 0°C y se agita a esta temperatura durante 15 min. Se le añade una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, formándose un aceite.
- 10 Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/heptano = 1:2), obteniéndose el compuesto epigrafiado (200 mg) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 379,2 [M+H⁺].

Paso 4: 4-{3-cloro-4-[1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-2-oxo-etil]-fenoxi}-benzonitrilo

- 15 Se añaden el 4-metil-morfolina-4-óxido (136 mg) y el perrutenato de tetrapropilamonio (18 mg) a una solución de 4-{3-cloro-4-[2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-etil]-fenoxi}-benzonitrilo (190 mg, 0,5 mmoles) en DCM (5 ml) con tamices moleculares de 3A. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h, se filtra y se concentran, formándose un aceite. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc del 0 al 30 % en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (80 mg) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 377,3 [M+H⁺].

Paso 5: 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoxi}-benzonitrilo

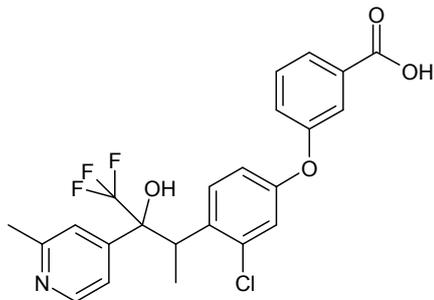
- 20 Se añade una solución 2M de (trifluorometil)trimetil-silano en THF (0,23 ml) y una solución 0,1M de fluoruro de tetrabutilamonio trihidratado en THF (0,42 ml) al 4-{3-cloro-4-[1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-2-oxo-etil]-fenoxi}-benzonitrilo (80 mg) en THF (1 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y se concentra, formándose un aceite. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/heptano = 1:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (60 mg) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 447,1 [M+H⁺].
- 25

Paso 6: ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoxi}-benzoico

- 30 Se calienta a reflujo durante 2 h una suspensión del 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoxi}-benzonitrilo (50 mg) en una solución acuosa 2M de KOH (2 ml). Se acidifica la mezcla por adición de HCl acuoso 2N y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (30 mg) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 466,0 [M+H⁺].

Ejemplo 59

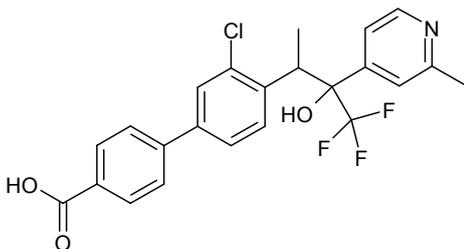
ácido 3-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoxi}-benzoico



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 58 a partir del 3-hidroxibenzonitrilo (n° de reg. CAS 873-62-1). Espuma ligeramente amarilla. EM (m/e) = 466,2 [M+H⁺].

Ejemplo 60

40 ácido 3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico



Paso 1: 3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1,1,1-trifluor-2-(2-metil-piridin-4-il)-butan-2-ol

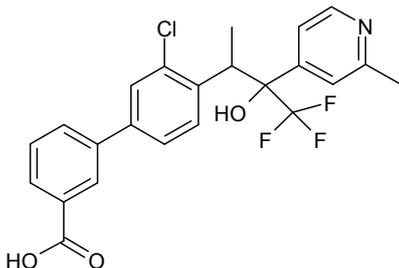
- 45 Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 58, pasos 2-5, a partir de la 2-cloro-4-bromoacetofenona (n° de reg. CAS 252561-81-2). Aceite amarillo. EM (m/e) = 410,0 [M+H⁺].

Paso 2: ácido 3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico

- 5 En un horno microondas se calienta a 160°C durante 30 min una mezcla de 3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1,1,1-trifluor-2-(2-metil-piridin-4-il)-butan-2-ol (10 mg), Pd(PPh₃)₄ (3 mg), Cs₂CO₃ (24 mg) y ácido 4-carboxibencenoborónico (nº de reg. CAS 14047-29-1, 8 mg) en dioxano (2 ml). Se purifica la mezcla por HPLC prep. (columna C18, gradiente de disolvente CH₃CN 30-98% en agua + 0,1% de HCOOH), obteniéndose el compuesto epigrafiado (3 mg) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 450,1 [M+H⁺].

Ejemplo 61

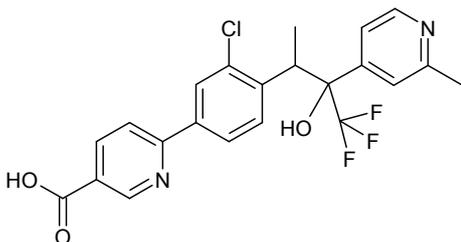
- 10 ácido 3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 60, paso 2, a partir del ácido 3-carboxibencenoborónico (nº de reg. CAS 25487-66-5). Sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 450,1 [M+H⁺].

Ejemplo 62

ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenil}-nicotínico

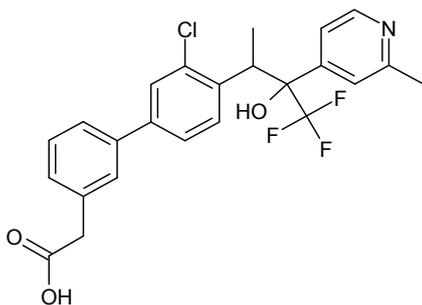


- 20 Paso 1: 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenil}-nicotinato de metilo
Se calienta a 100°C durante 1,5 h una mezcla de bis-(pinacolato)diboro (28 mg), acetato potásico (29 mg), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (2 mg) y 3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1,1,1-trifluor-2-(2-metil-piridin-4-il)-butan-2-ol (ejemplo 60, paso 1, 41 mg) en dioxano (2 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente se añaden agua (0,2 ml), 6-cloronicotinato de metilo (nº de reg. CAS 73781-91-6, 34 mg), un complejo de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]-paladio (II)-diclorometano (11 mg) y Cs₂CO₃ (98 mg). Se calienta la mezcla a 100°C durante 3 h y se purifica por HPLC prep. (columna C18, gradiente de disolvente CH₃CN 20-98% en agua + 0,1% de HCOOH), obteniéndose el compuesto epigrafiado (22 mg) en forma de sólido amarillo. EM (m/e) = 465,1 [M+H⁺].

- 30 Paso 2: ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenil}-nicotínico
Al 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenil}-nicotinato de metilo (22 mg) se le añaden una solución acuosa 1N de LiOH (5 ml), MeOH (2,5 ml) y THF (5 ml). Se agita la solución resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminan los disolventes volátiles con vacío. Se diluye la solución acuosa residual con agua (10 ml), se lava con DCM (10 ml), se acidifica hasta pH 6 con HCl acuoso 1 N y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases de EtOAc, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (21 mg) en forma de aceite amarillo. EM (m/e) = 451,0 [M+H⁺].

Ejemplo 63

ácido {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-bifenil-3-il}-acético



Paso 1: {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-bifenil-3-il}-acetonitrilo

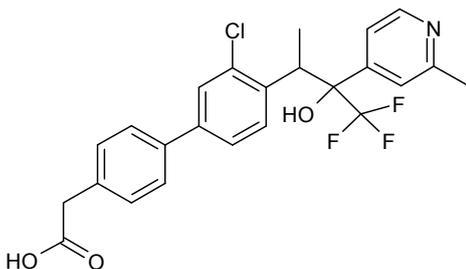
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 60, paso 2, a partir del ácido 3-cianometilfenilborónico (nº de reg. CAS 220616-39-7). Aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 445,3 [M+H⁺].

Paso 2: ácido {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-bifenil-3-il}-acético

10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 58, paso 6, a partir del {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-bifenil-3-il}-acetonitrilo y se purifica por HPLC prep. (columna C18, gradiente de disolvente CH₃CN 20-98% en agua + 0,1% de HCOOH), obteniéndose el compuesto epigrafiado (2 mg) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 464,2 [M+H⁺].

Ejemplo 64

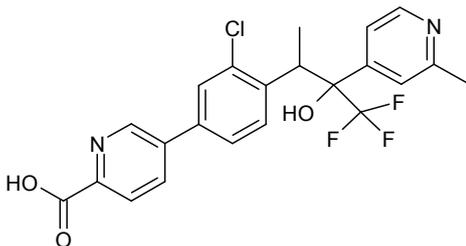
ácido {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-bifenil-4-il}-acético



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 63 a partir del ácido 4-cianometilfenilborónico (nº de reg. CAS 91983-26-5). Sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 464,1 [M+H⁺].

Ejemplo 65

20 ácido 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenil}-piridina-2-carboxílico



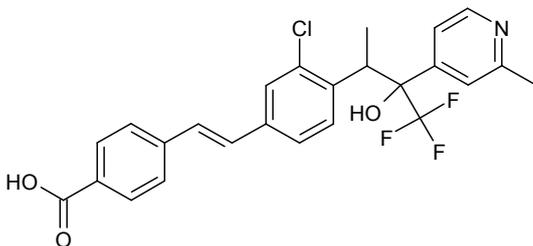
25 Paso 1: 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenil}-piridina-2-carbo-nitrilo
En un tubo sellado se calienta a 100°C durante 10 min una mezcla de 3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1,1,1-trifluor-2-(2-metil-piridin-4-il)-butan-2-ol (ejemplo 60 paso 1, 40 mg), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-paladio(II) (7 mg), Cs₂CO₃ (96 mg) y 2-cianopiridina-5-boronato de pinacol (nº de reg. CAS 741709-63-7, 45 mg) en dioxano (2 ml) y agua (0,2 ml). Se purifica la mezcla por HPLC prep. (columna C18, gradiente de disolvente CH₃CN 30-98% en agua + 0,1% de HCOOH), obteniéndose el compuesto epigrafiado (32 mg) en forma de sólido amarillo. EM (m/e) = 432,2 [M+H⁺].

30 Paso 2: 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenil}-piridina-2-carbo-nitrilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 58, paso 6, a partir del 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenil}-piridina-2-carbonitrilo. Sólido blanco. EM (m/e) = 451,1 [M+H⁺].

35

Ejemplo 66

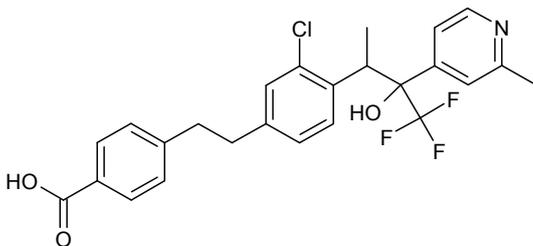
ácido 4-((E)-2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenil}-vinil)-benzoico



- 5 Se añaden la trietil-amina (0,02 ml), el ácido 4-vinilbenzoico (nº de reg. CAS 1075-49-6, 19 mg), la tri-*o*-tolilfosfina (2 mg) y acetato de paladio (1 mg) a una solución de 3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1,1,1-trifluor-2-(2-metil-piridin-4-il)-butan-2-ol (ejemplo 60, paso 1, 41 mg) en DMF (1 ml). Se agita la mezcla a 100°C durante 3 h. Se añade agua y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, formándose un aceite. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc del 0 al 100 % en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado
- 10 (28 mg) en forma de aceite anaranjado. EM (m/e) = 476,1 [M+H⁺].

Ejemplo 67

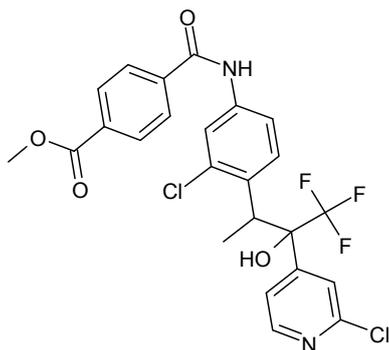
ácido 4-(2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenil}-etil)-benzoico



- 15 Se agita durante una noche en atmósfera de hidrógeno una mezcla del ácido 4-((E)-2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenil}-vinil)-benzoico (ejemplo 66, 12 mg) y paladio/óxido de aluminio(0,3 mg) en EtOAc (2,5 ml). Se filtra la mezcla y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (2 mg) en forma de aceite ligeramente marrón. EM (m/e) = 478,1 [M+H⁺].
- 20

Ejemplo 68

N-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenil}-tereftalamato de metilo



- 25 Paso 1: 1-(4-amino-2-cloro-fenil)-etanona
Se añaden hierro (2,7 g) y cloruro amónico (2,6 g) a una solución de 2'-cloro-4'-nitroacetofenona (nº de reg. CAS 67818-41-1, 960 mg) en etanol (68 ml) y agua (8,1 ml). Se calienta la mezcla a reflujo durante 1 h. Se añade el DCM (35 ml) y se agita durante 2 min. Se filtra la mezcla a través de Celite. Se le añade agua (100 ml) y se extrae con DCM (200 ml, y 2 x 150 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (837 mg) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 170,1 [M+H⁺].
- 30

Paso 2: 1-(2-cloro-4-dialilamino-fenil)-etanona

- Se añaden el bromuro de alilo (10 g) y carbonato potásico (6,8 g) a una solución de la 1-(4-amino-2-cloro-fenil)-etanona (1,4 g) en DMF (15 ml). Se agita la mezcla a 90°C durante 3 h y a 100°C durante 3 h. Se le añade agua (150 ml) y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, formándose
- 35

un aceite. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO_2 , EtOAc del 0 al 15 % en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (2 g) en forma de aceite amarillo. EM (m/e) = 250,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Paso 3: 3-(2-cloro-4-dialilamino-fenil)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-1,1,1-trifluor-butan-2-ol

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 58, pasos 2-5, a partir de la 1-(2-cloro-4-dialilamino-fenil)-etanona en el paso 2. Para efectuar la metalación se trata la 2-cloro-4-yodopiridina (nº de reg. CAS 153034-86-7) en el paso 3 con cloruro de isopropilmagnesio/LiCl a temperatura ambiente en lugar de n-butil-litio. Aceite amarillo. EM (m/e) = 445,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

10 Paso 4: 3-(4-amino-2-cloro-fenil)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-1,1,1-trifluor-butan-2-ol

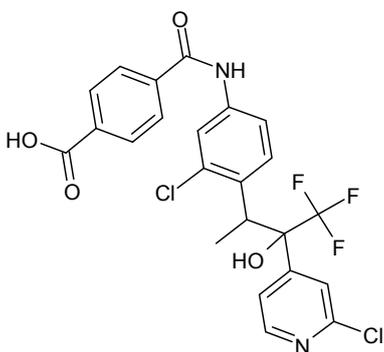
Se añaden el ácido N,N-dimetilbarbitúrico (420 mg) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (117 mg) a una solución de 3-(2-cloro-4-dialil-amino-fenil)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-1,1,1-trifluor-butan-2-ol (300 mg) en DCM (60 ml). Se calienta la mezcla a reflujo durante 3 h. Se añade una solución acuosa 1N de NaOH y se extrae con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran, formándose un aceite. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO_2 , EtOAc del 0 al 50 % en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (170 mg) en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e) = 365,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Paso 5: N-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenil}-tereftalamato de metilo

20 Se añade una solución de 4-clorocarbonilbenzoato de metilo (nº de reg. CAS 7377-26-6, 30 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0,05 ml) en DCM (5 ml) a una solución de 3-(4-amino-2-cloro-fenil)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-1,1,1-trifluor-butan-2-ol (50 mg) en DCM (1 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se añaden más 4-clorocarbonilbenzoato (nº de reg. CAS 7377-26-6, 54 mg) y N,N-diisopropiletilamina (0,1 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se vierte la mezcla sobre a una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (20 ml) y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran, formándose un aceite.
25 Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO_2 , EtOAc del 0 al 30 % en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (57 mg) en forma de espuma blanca. EM (m/e) = 527,0 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 69

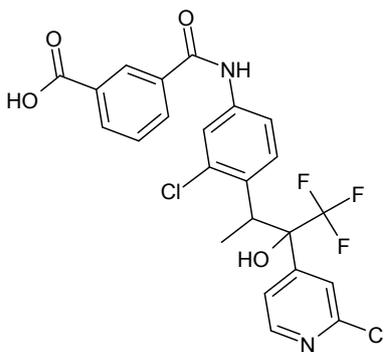
ácido N-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-tri-fluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenil}-tereftalámico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 62, paso 2, por hidrólisis del N-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenil}-tereftalamato de metilo (ejemplo 68). Sólido blanco. EM (m/e) = 513,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$.

Ejemplo 70

ácido N-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-tri-fluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenil}-isofталámico



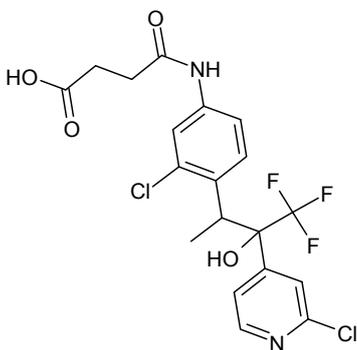
40 Paso 1: N-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenil}-isofталamato de metilo

5 Se añaden el isoftalato de monometilo (nº de reg. CAS 1877-71-0, 22 mg), HBTU (nº de reg. CAS 94790-37-1, 62 mg) y N,N-diisopropil-etil-amina (0,06 ml) a una solución de 3-(4-amino-2-cloro-fenil)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-1,1,1-trifluor-butan-2-ol (ejemplo 60, paso 4, 40 mg) en DMF (2 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, a 50°C durante 1 h y a 80°C durante 1 h. Se añaden más isoftalato de monometilo (nº de reg. CAS 1877-71-0, 20 mg) y N,N-diiso-propil-etil-amina (0,02 ml). Se purifica la mezcla por HPLC prep. (columna C18, gradiente de disolvente CH₃CN 30-98% en agua + 0,1% de HCOOH), obteniéndose el compuesto epigrafiado (13 mg) en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e) = 527,0 [M+H⁺].

10 Paso 2: ácido N-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenil}-isofalámico
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 62, paso 2, por hidrólisis del N-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenil}-isofalamato de metilo. Espuma ligeramente marrón. EM (m/e) = 513,1 [M+H⁺].

Ejemplo 71

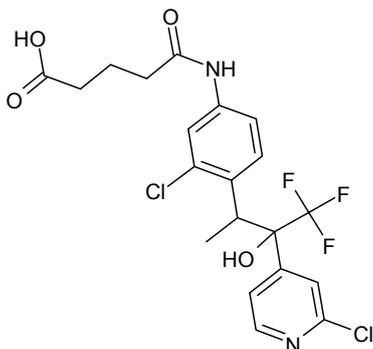
15 ácido N-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-tri-fluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenil}-succinámico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 68, paso 5, a partir del cloruro de 3-carbometoxi-propionilo (nº de reg. CAS 1490-25-1), se hidroliza el éster resultante de manera similar al ejemplo 69. Espuma blanca. EM (m/e) = 467,0 [M+H⁺].

Ejemplo 72

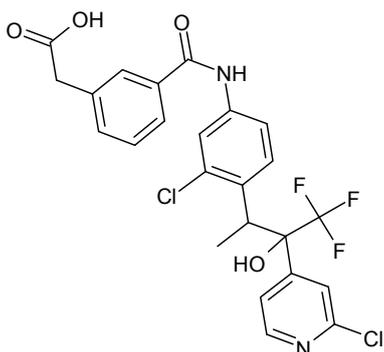
ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-tri-fluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilcarbamoil}-butírico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 71 a partir del 4-(cloroformil)-butirato de metilo (nº de reg. CAS 1501-26-4). Aceite incoloro. EM (m/e) = 479,0 [M+H⁺].

Ejemplo 73

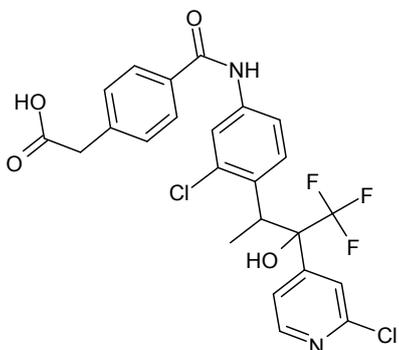
ácido (3-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilcarbamoil}-fenil)-acético



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 70 a partir del 3-carboxifenilacetato de metilo (n° de reg. CAS 113496-14-3), se emplea el HATU (n° de reg. CAS 148893-10-1) en lugar del HBTU para la formación del enlace amida en el paso 1. Espuma blanca. EM (m/e) = 527,0 [M+H⁺].

Ejemplo 74

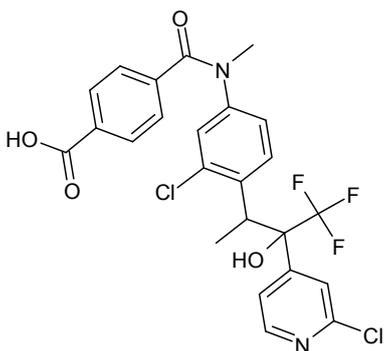
ácido (4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilcarbamoil}-fenil)-acético



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 73 a partir del 4-carboxifenilacetato de metilo (n° de reg. CAS 87524-66-1). Sólido blanco. EM (m/e) = 527,0 [M+H⁺].

Ejemplo 75

15 ácido N-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenil}-N-metil-tereftalámico



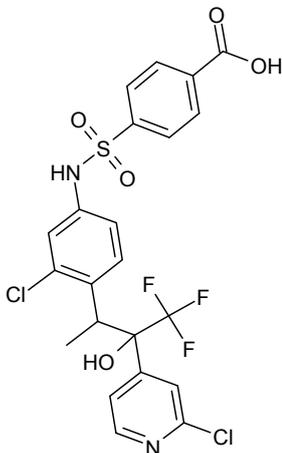
20 Paso 1: 3-(2-cloro-4-metilamino-fenil)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-1,1,1-trifluor-butan-2-ol
Se añade una solución del 3-(4-amino-2-cloro-fenil)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-1,1,1-trifluor-butan-2-ol (ejemplo 68, paso 4, 50 mg) en MeOH (14 ml) y paraformaldehído (21 mg) a una suspensión de NaOMe (44 mg) en MeOH (1 ml). Se calienta la mezcla a reflujo durante 2 h y después se enfría a 0°C. Se añade el NaBH₄ (29 mg) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añade más NaBH₄ (78 mg) y se calienta la mezcla a reflujo durante 30 min. Se añade agua (30 ml) y se extrae con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, formándose un aceite. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc del 0 al 30 % en heptano),
25 obteniéndose el compuesto epigrafiado (19 mg) en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e) = 379,1 [M+H⁺].

Paso 2: ácido N-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenil}-N-metil-tereftalámico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 68, paso 5, a partir del 3-(2-cloro-4-metilamino-fenil)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-1,1,1-trifluor-butan-2-ol. Se hidroliza el éster resultante de manera similar al ejemplo 62, paso 2. Espuma blanca. EM (m/e) = 527,0 [M+H⁺].

5 Ejemplo 76

ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-tri-fluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilsulfamoil}-benzoico



Paso 1: 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilsulfamoil}-benzoato de etilo

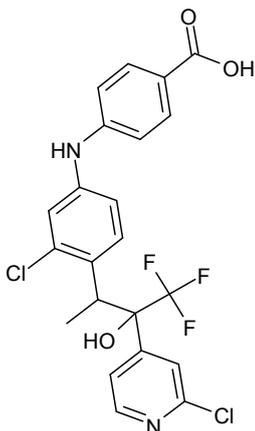
10 Se añade el 4-clorosulfonil-benzoato de etilo (nº de reg. CAS 10486-51-8, 15 mg) a una solución de 3-(4-amino-2-cloro-fenil)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-1,1,1-trifluor-butan-2-ol (ejemplo 68, paso 4, 20 mg) en piridina (0,8 ml). Se agita la solución a temperatura ambiente durante 30 min. Se purifica la mezcla por HPLC prep. (columna C18, gradiente de disolvente CH₃CN 20-98% en agua + 0,1% de HCOOH), obteniéndose el compuesto epigrafiado (18 mg) en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e) = 577,1 [M+H⁺].

15 Paso 2: ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilsulfamoil}-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 62, paso 2, a partir del 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilsulfamoil}-benzoato de etilo. Espuma ligeramente amarilla. EM (m/e) = 549,1 [M+H⁺].

20 Ejemplo 77

ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-tri-fluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilamino}-benzoico



25 Paso 1: 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilamino}-benzoato de metilo

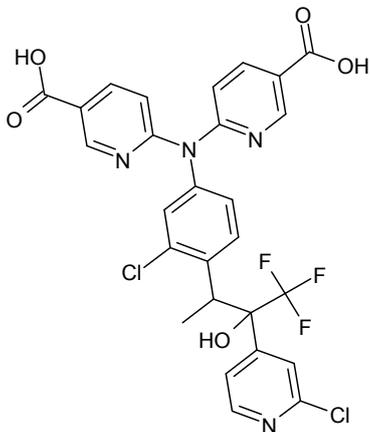
Se añaden el acetato de cobre (II) (60 mg), el ácido (4-metoxicarbonilfenil)borónico (nº de reg. CAS 99768-12-4, 59 mg) y trietilamina (44 mg) a una solución de 3-(4-amino-2-cloro-fenil)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-1,1,1-trifluor-butan-2-ol (ejemplo 68, paso 4, 40 mg) en DCM (4 ml). Se agita la mezcla con tamices moleculares en atmósfera de aire durante 18 h y se concentra, formándose un aceite. Se purifica el residuo por HPLC prep. (columna C18, gradiente de disolvente CH₃CN 30-98% en agua + 0,1% de HCOOH), obteniéndose el compuesto epigrafiado (10 mg) en forma de espuma blanca. EM (m/e) = 499,1 [M+H⁺].

Paso 2: ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilamino}-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 62, paso 2, a partir del 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilamino}-benzoato de metilo. Espuma blanca. EM (m/e) = 485,2 [M+H⁺].

5 Ejemplo 78

ácido 6,6'-(3-cloro-4-(3-(2-cloropiridin-4-il)-4,4,4-trifluor-3-hidroxi-butan-2-il)fenilazanodiil)dinicotínico



Paso 1: 6,6'-(3-cloro-4-(3-(2-cloropiridin-4-il)-4,4,4-trifluor-3-hidroxi-butan-2-il)fenilazanodiil)dinicotinato de dimetilo

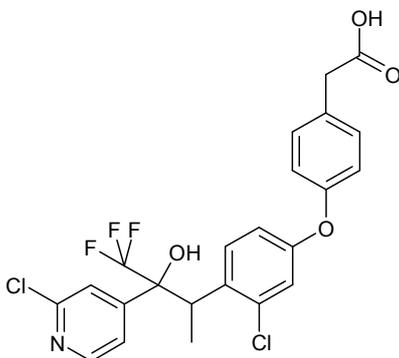
- 10 Se añaden el 6-bromonicotinato de metilo (n° de reg. CAS 26218-78-0, 47 mg) y el K₃PO₄ (70 mg) a una solución de 3-(4-amino-2-cloro-fenil)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-1,1,1-tri-fluor-butan-2-ol (ejemplo 68 paso 4, 40 mg) en tolueno. Se añaden el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (19 mg) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (X-Phos, n° de reg. CAS 564483-18-7, 15 mg) y se agita la mezcla resultante en un tubo sellado a 120°C durante 17 h. Se añaden más tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (19 mg) y 2-diciclo-hexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (X-Phos, n° de reg. CAS 564483-18-7, 15 mg) y se agita la mezcla resultante en un tubo sellado a 120°C durante 22 h. Se concentra la mezcla, formándose un aceite. Se purifica el residuo por HPLC prep. (columna C18, gradiente de disolvente CH₃CN 30-98% en agua + 0,1% de HCOOH), obteniéndose el compuesto epigrafiado (19 mg) en forma de goma incolora. EM (m/e) = 635,0 [M+H⁺].

- 20 Paso 2: ácido 6,6'-(3-cloro-4-(3-(2-cloropiridin-4-il)-4,4,4-trifluor-3-hidroxi-butan-2-il)fenilazanodiil)di-nicotínico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 62, paso 2, a partir del 6,6'-(3-cloro-4-(3-(2-cloropiridin-4-il)-4,4,4-trifluor-3-hidroxi-butan-2-il)fenilazanodiil)-dinicotinato de dimetilo. Sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 607,0 [M+H⁺].

25 Ejemplo 79

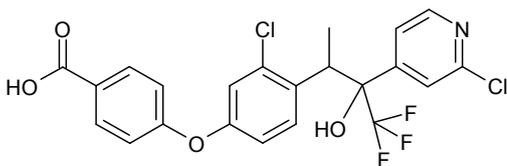
ácido (4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-fenil)-acético



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 58 a partir del 4-hidroxifenilacetato de metilo (n° de reg. CAS 14199-15-6). Para efectuar la metalación se trata la 2-cloro-4-yodopiridina (n° de reg. CAS 153034-86-7) en el paso 2 con cloruro de isopropilmagnesio/LiCl a temperatura ambiente en lugar de n-butil-litio, se hidroliza el compuesto intermedio éster en el paso 6 de modo similar al ejemplo 62, paso 2, con LiOH. Goma incolora. EM (m/e) = 502,0 [M+H⁺].

35 Ejemplo 80

ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-tri-fluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico



Paso 1: 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo

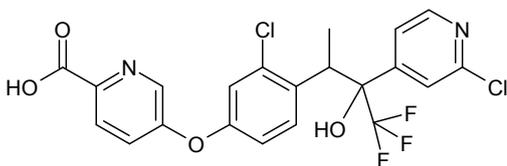
Se añaden el acetato de cobre (II) (30 mg), el ácido (4-metoxicarbonilfenil)borónico (nº de reg. CAS 99768-12-4, 30 mg) y la trietilamina (22 mg) a una solución del 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenol (ejemplo 19, paso 5, 20 mg) en DCM (2 ml). Se agita la mezcla con tamices moleculares en atmósfera de aire durante una noche y se concentra, formándose un aceite. Se purifica el residuo por HPLC prep. (columna C18, gradiente de disolvente CH₃CN 30-98% en agua + 0,1% de HCOOH), obteniéndose el compuesto epigrafiado (15 mg) en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 500,1 [M+H⁺].

Paso 2: ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 62, paso 2, a partir del 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo. Sólido blanco. EM (m/e) = 486,1 [M+H⁺].

Ejemplo 81

ácido 5-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-piridina-2-carboxílico



Paso 1: 5-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-piridina-2-carbo-nitrilo

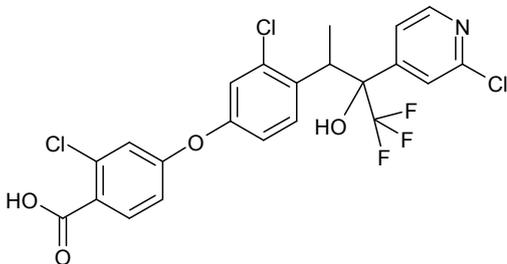
Se añaden el acetato de cobre (II) (55 mg), el 2-cianopiridina-5-boronato de pinacol (nº de reg. CAS 741709-63-7, 69 mg) y la DMAP (61 mg) a una solución de 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenol (ejemplo 19, paso 5, 37 mg) en acetonitrilo (3 ml). Se agita la mezcla con tamices moleculares en atmósfera de aire a 80°C durante 4 h, se filtra a través de Celite y se concentra, formándose un aceite. Se purifica el residuo por HPLC prep. (columna C18, gradiente de disolvente CH₃CN 20-98% en agua + 0,1% de HCOOH), obteniéndose el compuesto epigrafiado (24 mg) en forma de sólido blanco. EM (m/e) = 468,1 [M+H⁺].

Paso 2: ácido 5-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-piridina-2-carboxílico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 58, paso 6, a partir del 5-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-piridina-2-carbonitrilo. Aceite incoloro. EM (m/e) = 487,2 [M+H⁺].

Ejemplo 82

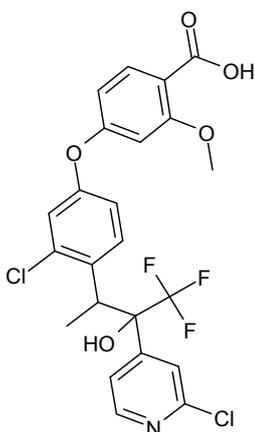
ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 80 a partir del ácido (3-cloro-4-metoxicarbonil)benzenoborónico (nº de reg. CAS 603122-82-3). Sólido blanco. EM (m/e) = 522,1 [M+H⁺].

Ejemplo 83

ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-tri-fluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico

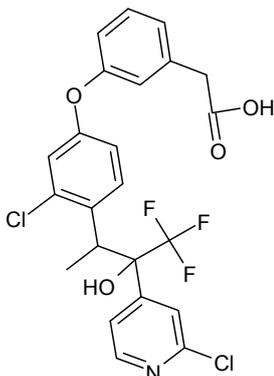


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 81 a partir del 3-metoxi-4-metoxi-carbonilfenilboronato de pinacol (n° de reg. CAS 603122-40-3). Se hidroliza el compuesto intermedio éster de modo similar al ejemplo 60, paso 2, con LiOH. Aceite incoloro. EM (m/e) = 516,1 [M+H⁺].

5

Ejemplo 87

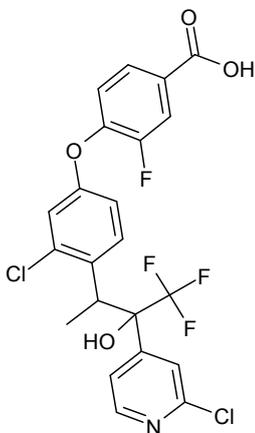
ácido (3-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-fenil)-acético



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 81 a partir del ácido 3-cianometil-fenilborónico (n° de reg. CAS 220616-39-7). Aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 500,0 [M+H⁺].

Ejemplo 88

ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzoico



15

Paso 1: 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzo-nitrilo

Se añaden el 3,4-difluorbenzonitrilo (n° de reg. CAS 64248-62-0, 23 mg) y el Cs₂CO₃ (13 mg) a una solución de 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenol (ejemplo 19, paso 5, 50 mg) en DMF (1 ml).

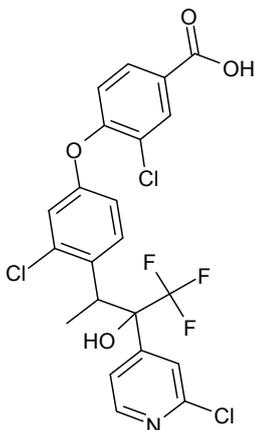
20 En un horno microondas se calienta la mezcla a 120°C durante 30 min. Se purifica la mezcla por HPLC prep.

(columna C18, gradiente de disolvente CH₃CN 30-98% en agua + 0,1% de HCOOH), obteniéndose el compuesto epigrafiado (43 mg) en forma de espuma blanca. EM (m/e) = 485,2 [M+H⁺].

- 5 Paso 2: ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzoico
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 58, paso 6, a partir del 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzonitrilo. Sólido blanco. EM (m/e) = 504,0 [M+H⁺].

Ejemplo 89

- 10 ácido 3-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico

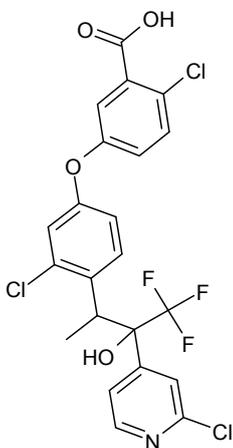


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 88 a partir del 3-cloro-4-fluor-benzonitrilo (nº de reg. CAS 117482-84-5). Goma ligeramente amarilla. EM (m/e) = 522,1 [M+H⁺].

15

Ejemplo 90

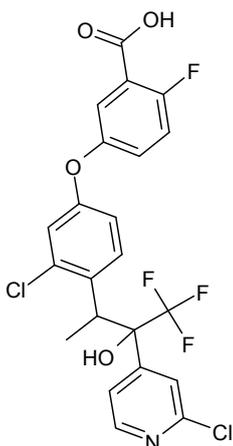
- ácido 2-cloro-5-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 81 a partir del ácido (4-cloro-3-cianofenil)borónico (nº de reg. CAS 871332-95-5). Aceite incoloro. EM (m/e) = 522,1 [M+H⁺].

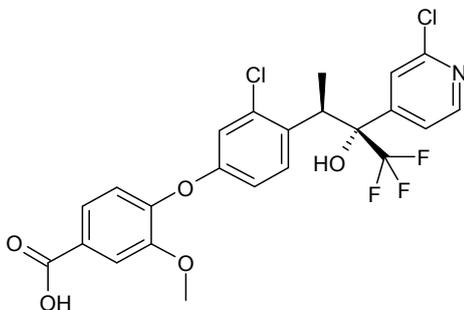
Ejemplo 91

- ácido 5-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico



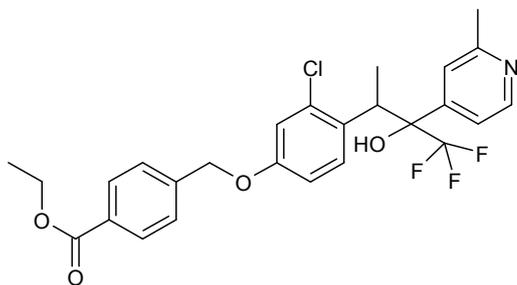
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 81 a partir del ácido 3-ciano-4-fluor-fenilborónico (nº de reg. CAS 214210-21-6). Aceite incoloro. EM (m/e) = 504,0 [M+H⁺].

- 5 Ejemplo 92
ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-metoxi-benzoico



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 58 a partir del 4-hidroxi-3-metoxi-benzonitrilo (nº de reg. CAS 4421-08-3). Para efectuar la metalación, en el paso 3 se trata la 2-cloro-4-yodopiridina (nº de reg. CAS 153034-86-7) con cloruro de isopropilmagnesio/LiCl a temperatura ambiente en lugar de n-butil-litio. Espuma incolora. EM (m/e) = 517,8 [M+H⁺].

- 15 Ejemplo 93
4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoximetil}-benzoato de etilo



- Paso 1: (2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetato de metilo
20 Se añaden con enfriamiento (hielo) el metanol (12,13 ml), DMAP (609 mg), EDC (19,11 g) y trietilamina (13,88 ml) a una solución del ácido (2-cloro-4-metoxi-fenil)-acético (20,00 g, [nº de reg. CAS 91367-09-8]) en CH₂Cl₂ (400 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se acidifica con HCl acuoso 1M hasta pH 2. Se extrae la fase acuosa dos veces con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de
25 aceite incoloro (18,77 g, 88%). EM (m/e) = 215,1 [MH⁺].

Paso 2: 2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-3-oxo-propionato de metilo
Los pasos 2 y 3 se realizan de manera muy similar al método de Gibson y col., J. Org. Chem. 67, 9354, 2003.

Se añade el 1,1'-carbonildiimidazol (12,35 g) a una solución del ácido 2-metilpiridina-4-carboxílico (9,95 g, [n° de reg. CAS 4021-11-8]) en DMF (500 ml). Se agita la mezcla a 50°C durante 1,5 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a -10°C en un baño de hielo-metanol y se añade el (2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetato de metilo (15,57 g) (obtenido en el ejemplo 93, paso 1) a la solución ligeramente marrón, después se añade el hidruro sódico (al 50 % en aceite mineral, 11,59 g) en pequeñas porciones durante 30 minutos. Se agita la mezcla reaccionante viscosa a 0°C durante 1,5 horas, hasta que finalice la reacción. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución sat. de NH₄Cl y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con H₂O y salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo (13,95 g, 43%). EM (m/e) = 334,2 [MH⁺].

Paso 3: 2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-(2-metil-piridin-4-il)-etanona

Se calienta 140°C durante 3 horas una mezcla de 2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-3-(2-metil-piridin-4-il)-3-oxo-propionato de metilo (13,95 g), cloruro sódico (2,71 g), agua (1,14 ml) y DMSO (400 ml). Se continúa la agitación a t.amb. durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (7,56 g, 62%). EM (m/e) = 276,2 [MH⁺].

Paso 4: 2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-(2-metil-piridin-4-il)-propan-1-ona

Se vierte lentamente durante 30 minutos una solución de 2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-(2-metil-piridin-4-il)-etanona (7,56 g) en DMF (140 ml) sobre una suspensión de NaH (al 50 % en aceite mineral, 2,24 g) en DMF (100 ml). Se continúa la agitación durante 30 minutos a t.amb. A continuación se añade por goteo durante un período de 15 minutos el yoduro de metilo (2,57 ml). Se continúa la agitación a t.amb. durante 2,5 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se elimina la DMF residual por co-evaporación con tolueno. Se obtiene la 2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-(2-metil-piridin-4-il)-propan-1-ona en forma de mezcla inseparable del compuesto dimetilado 4-[(E o Z)-2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-metoxi-propenil]-2-metil-piridina (10,22 g). Esta mezcla se trata del modo siguiente:

Se trata a 100°C durante 30 minutos una mezcla de 2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-(2-metil-piridin-4-il)-propan-1-ona y la 4-[(E o Z)-2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-metoxi-propenil]-2-metil-piridina (10,22 g) con H₂SO₄ acuoso del 50% (90 ml). Se enfría la mezcla reaccionante, se vierte sobre hielo y se basifica con una solución sat. de Na₂CO₃ hasta pH 10. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo y se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo (5,99 g, 56%). EM (m/e) = 290,1 [MH⁺].

Paso 5: 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1,1,1-trifluor-2-(2-metil-piridin-4-il)-butan-2-ol

Se añade a 0°C el trifluormetiltrimetilsilano (2M en THF, 25,80 ml) a una solución de 2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-(2-metil-piridin-4-il)-propan-1-ona (5,98 g) en THF (100 ml) y después se añade el fluoruro de tetrabutylamonio trihidratado (1,32 g). Se continúa la agitación a t.amb. durante 2 horas. Se enfría la mezcla reaccionante, se vierte sobre hielo y se basifica con una solución sat. de Na₂CO₃. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo y se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla (5,96 g, 80%). EM (m/e) = 360,1 [MH⁺].

Paso 6: 3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenol

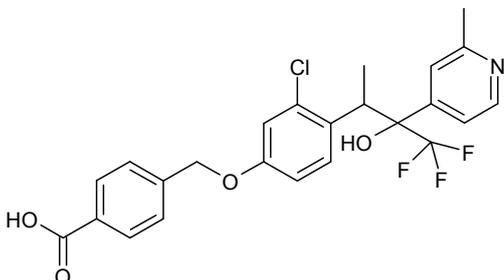
Se calienta a reflujo durante 4 horas una solución de 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1,1,1-trifluor-2-(2-metil-piridin-4-il)-butan-2-ol (2,77 g) en HBr acuoso (del 48%, 50 ml). Se enfría la mezcla reaccionante, se vierte sobre hielo y se basifica con una solución sat. de Na₂CO₃ hasta pH 10. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo y se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora (2,34 g, 88%). EM (m/e) = 346,1 [MH⁺].

Paso 7: 4-[3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoximetil]-benzoato de etilo

Se añade una solución de 3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenol (800 mg) en DMF (10 ml) a una suspensión de NaH (al 60 % en aceite mineral, 204 mg) en DMF (8 ml) durante un período de 20 minutos. Se continúa la agitación a t.amb. durante 30 minutos. Se enfría la mezcla a 0°C y se le añade en porciones durante un período de 15 minutos el 4-(bromometil)-benzoato de etilo (591 mg, [n° de reg. CAS 26496-94-6]) disuelto en DMF (7 ml). Se continúa la agitación a t.amb. durante 1 hora. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora (625 mg, 53%). EM (m/e) = 508,0 [MH⁺].

Ejemplo 94

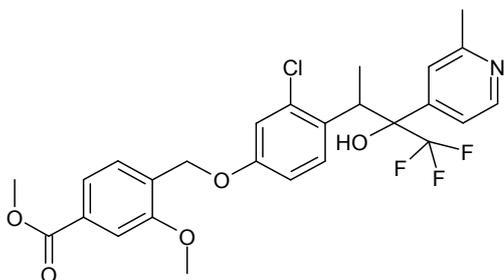
ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoximetil}-benzoico



- 5 Se disuelve el 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoximetil}-benzoato de etilo (250 mg) en THF/metanol = 5/1 (6 ml) y después se le añade una solución acuosa de LiOH (1,0 M, 0,54 ml). Se calienta la mezcla a 50°C durante 3,5 horas. Se enfría la mezcla reaccionante y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en agua (5 ml) y se le añade una solución acuosa de HCl (1,0 M, 0,54 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante 15 minutos y después a 0°C durante 1 hora. Se filtra el precipitado resultante y se lava con agua fría. Se elimina el agua residual por co-evaporación con tolueno. Se seca el sólido resultante con vacío. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro (220 mg, 93%). EM (m/e) = 480,1 [MH⁺].
- 10

Ejemplo 95

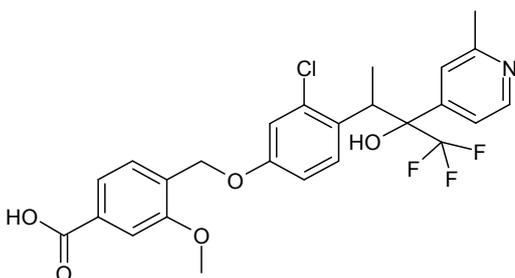
4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoximetil}-3-metoxi-benzoato de metilo



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 93, paso 7, a partir del 3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenol (obtenido en el ejemplo 93, paso 6) por alquilación con 4-(bromometil)-3-metoxibenzoato de metilo [n° de reg. CAS 70264-94-7]. EM (m/e) = 524,0 [MH⁺].
- 20

Ejemplo 96

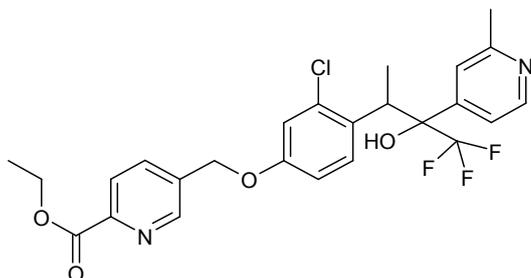
ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoximetil}-3-metoxi-benzoico



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 94 a partir del 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoximetil}-3-metoxi-benzoato de metilo (obtenido en el ejemplo 95). EM (m/e) = 509,9 [MH⁺].

Ejemplo 97

5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoximetil}-piridina-2-carboxilato de etilo

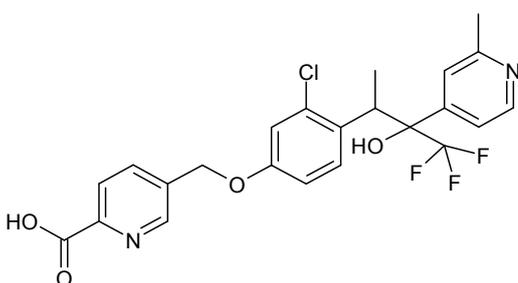


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 93, paso 7, a partir del 3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenol (obtenido en el ejemplo 93, paso 6) por alquilación con 5-(clorometil)-piridina-2-carboxilato de etilo [n° de reg. CAS 39977-48-5]. EM (m/e) = 509,1 [MH⁺].

5

Ejemplo 98

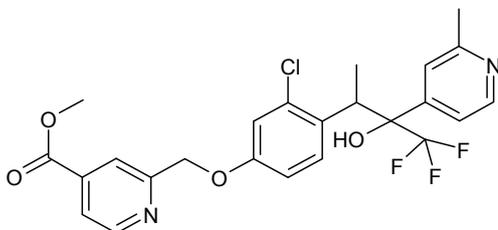
ácido 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoximetil}-piridina-2-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 94 a partir del 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoximetil}-piridina-2-carboxilato de etilo (obtenido en el ejemplo 97). EM (m/e) = 481,0 [MH⁺].

Ejemplo 99

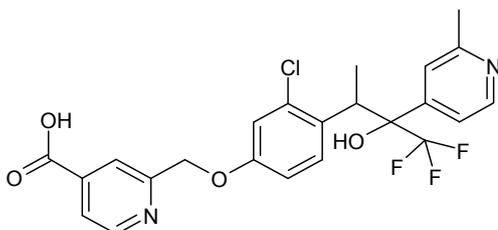
15 2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoximetil}-isonicotinato de metilo



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 93, paso 7, a partir del 3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenol (obtenido en el ejemplo 93, paso 6) por alquilación con 4-piridinacarboxilato de 2-(clorometil)-metilo [n° de reg. CAS 125104-36-1]. EM (m/e) = 495,3 [MH⁺].

Ejemplo 100

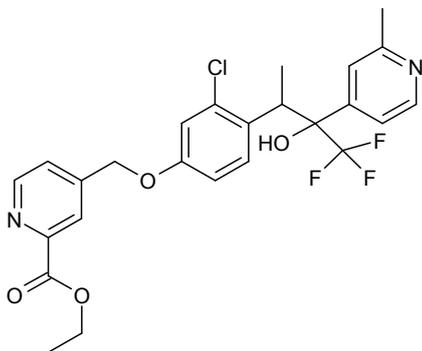
ácido 2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoximetil}-isonicotínico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 94 a partir del 2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoximetil}-isonicotinato de metilo (obtenido en el ejemplo 99). EM (m/e) = 481,0 [MH⁺].

Ejemplo 101

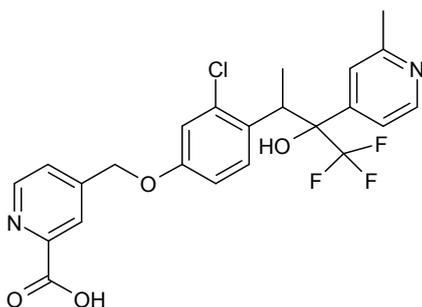
4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoxyetil}-piridina-2-carboxilato de etilo



- 5 Se disuelven el 3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenol (100 mg, obtenido en el ejemplo 93, paso 6) y el 4-(bromometil)-piridina-2-carboxilato de etilo (85 mg, [n° de reg. CAS 153994-03-7]) en DMF (5 ml) y después se les añade el carbonato de plata (80 mg). Se calienta la mezcla a 80°C durante 3 horas. Se enfría la mezcla reaccionante, se vierte sobre agua-hielo y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amarilla (98 mg, 63%). EM (m/e) = 509,3 [MH⁺].
- 10

Ejemplo 102

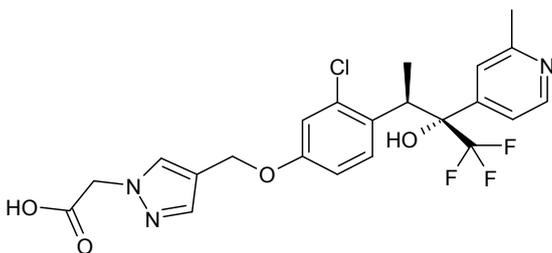
ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoxyetil}-piridina-2-carboxílico



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 94 a partir del 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoxyetil}-piridina-2-carboxilato de etilo (obtenido en el ejemplo 101). EM (m/e) = 481,2 [MH⁺].
- 20

Ejemplo 103

ácido (4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoxyetil}-pirazol-1-il)-acético



- 25 Paso 1: 4-(tert-butildimetil-silaniloximetil)-1H-pirazol
Se disuelve el (1H-pirazol-4-il)-metanol (368 mg, [n° de reg. CAS 25222-43-9]) en DMF (15 ml) y se enfría a 0°C. A esta solución se le añaden la trietilamina (455 mg), la 4-dimetilaminopiridina (46 mg) y el tert-butildimetilcloro-silano (678 mg). Se continúa la agitación a t.amb. durante 2 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo y se extrae con cloroformo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 0:100, después acetato de etilo:metanol = 95:5), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo (348 mg, 42%). EM (m/e) = 213,3 [MH⁺].
- 30

Paso 2: [4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-pirazol-1-il]-acetato de metilo

Se disuelve el 4-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-1H-pirazol (348 mg) en DMF (12 ml) y se enfría a 0°C. A esta solución se le añade el NaH (al 60 % en aceite mineral, 111 mg). Se agita la mezcla a 0°C durante 30 minutos y después se le añade por goteo el bromoacetato de metilo (0,23 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae con cloroformo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 0:100), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo (484 mg, 98%). EM (m/e) = 285,0 [MH⁺].

10 Paso 3: (4-hidroximetil-pirazol-1-il)-acetato de metilo

Se disuelve el [4-(tert-butil-dimetil-silaniloxi-metil)-pirazol-1-il]-acetato de metilo (539 mg) en CH₃CN (8 ml) y después se le añade una solución acuosa de HF (del 47-51%, 0,33 ml). Se continúa la agitación a t.amb. durante 2 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución de tampón fosfato (pH 7,0) y se extrae con cloroformo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (229 mg, 67%). EM (m/e) = 171,2 [MH⁺].

Paso 4: (4-clorometil-pirazol-1-il)-acetato de metilo

Se disuelve el (4-hidroximetil-pirazol-1-il)-acetato de metilo (194 mg) en 1,2-dicloroetano (2 ml) y cloruro de tionilo (0,7 ml). Se calienta la solución a reflujo durante 2,5 horas. Se enfría la mezcla reaccionante y se concentra con vacío. Se vierte el residuo sobre agua-hielo y se basifica con una solución sat. de Na₂CO₃ hasta pH 11. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo y se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, heptano:acetato de etilo = de 100:0 a 50:50), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (81 mg, 36%). EM (EI) = 188,0 [M⁺].

Paso 5: (4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoximetil}-pirazol-1-il)-acetato de metilo

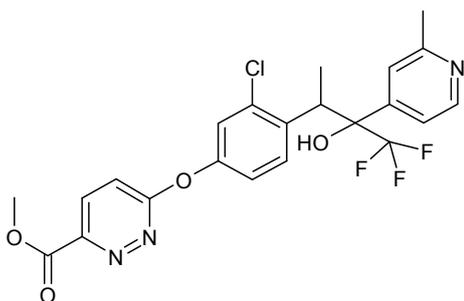
Se añade durante 10 minutos una solución de 3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenol (93 mg, obtenido en el ejemplo 93, paso 6) en DMF (2 ml) a una suspensión de NaH (al 60 % en aceite mineral, 24 mg) en DMF (1 ml). Se continúa la agitación a t.amb. durante 30 minutos. Se enfría la mezcla a 0°C y se le añade por goteo durante un período de 5 minutos el (4-clorometil-pirazol-1-il)-acetato de metilo (61 mg, obtenido en el ejemplo 103, paso 4) disuelto en DMF (2 ml). Se continúa la agitación a t.amb. durante 2 horas y después se añade el NaI (3 mg). Se calienta la mezcla a 50°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante, se vierte sobre hielo y se extrae dos veces con cloroformo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se evapora el disolvente. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de heptano en acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma ligeramente amarilla (13 mg, 10%). EM (m/e) = 498,2 [MH⁺].

Paso 6: ácido (4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoximetil}-pirazol-1-il)-acético

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 94 a partir del (4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoximetil}-pirazol-1-il)-acetato de metilo (obtenido en el ejemplo 103, paso 5). EM (m/e) = 484,2 [MH⁺].

45 Ejemplo 104

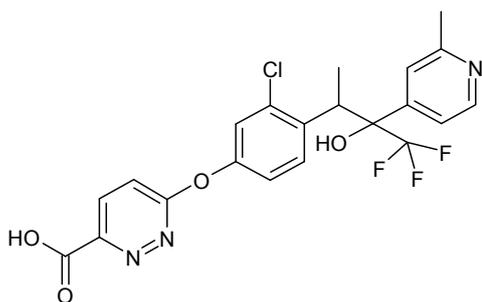
6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoxi}-piridazina-3-carboxilato de metilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 93, paso 7, a partir del 3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenol (obtenido en el ejemplo 93, paso 6) por alquilación con 6-cloropiridazina-3-carboxilato de metilo [n° de reg. CAS 65202-50-8]. EM (m/e) = 482,0 [MH⁺].

Ejemplo 105

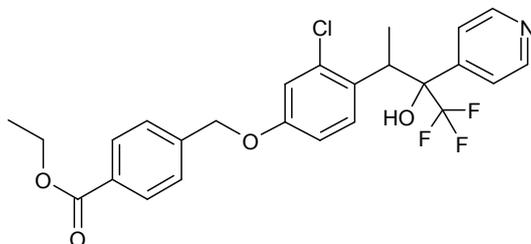
ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoxi}-piridazina-3-carboxílico



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 94 a partir del 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoxi}-piridazina-3-carboxilato de metilo (obtenido en el ejemplo 104) con la siguiente modificación: después de precipitar con una solución acuosa de HCl (1,0 M) y filtrar, se purifica el sólido resultante por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo:metanol:ácido acético = de 100:0:0 a 85:15:0,5). EM (m/e) = 468,0 [MH⁺].

Ejemplo 106

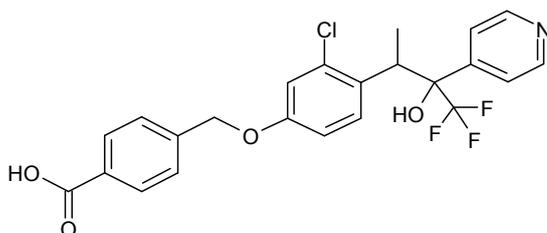
- 10 4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-piridin-4-il-propil)-fenoximetil]-benzoato de etilo



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 93, pasos de 2 a 7, a partir del ácido 4-piridinacarboxílico [nº de reg. CAS 55-22-1] y (2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetato de metilo [nº de reg. CAS 84706-18-6] por alquilación con 4-(bromometil)-benzoato de etilo [nº de reg. CAS 26496-94-6]. EM (m/e) = 494,2 [MH⁺].

Ejemplo 107

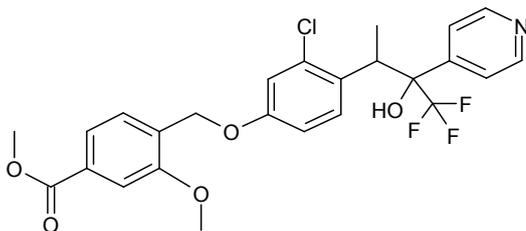
ácido 4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-piridin-4-il-propil)-fenoximetil]-benzoico



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 94 a partir del 4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-piridin-4-il-propil)-fenoxi-metil]-benzoato de etilo (obtenido en el ejemplo 106). EM (ion neg., m/e) = 464,0 [(M-H)].

Ejemplo 108

25 4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-piridin-4-il-propil)-fenoximetil]-3-metoxi-benzoato de metilo

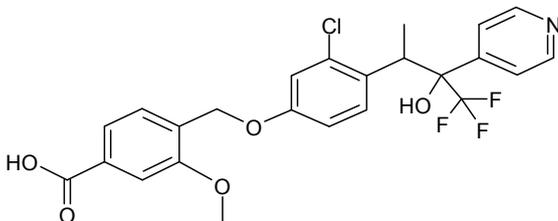


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 93, pasos de 2 a 7, a partir del ácido 4-piridinacarboxílico [nº de reg. CAS 55-22-1] y 2-cloro-4-metoxi-bencenoacetato de metilo [nº de reg. CAS 84706-18-6] por alquilación con 4-(bromometil)-3-metoxibenzoato de metilo [nº de reg. CAS 70264-94-7]. EM (m/e) = 510,2 [MH⁺].

5

Ejemplo 109

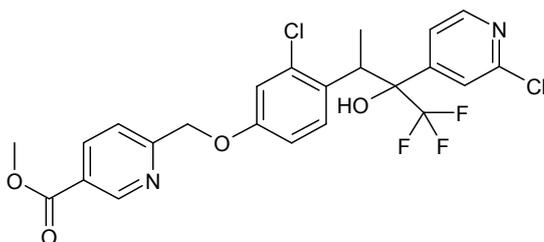
ácido 4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-piridin-4-il-propil)-fenoximetil]-3-metoxi-benzoico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 94 a partir del 4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-piridin-4-il-propil)-fenoxi-metil]-3-metoxi-benzoato de metilo (obtenido en el ejemplo 108). EM (m/e) = 496,4 [MH⁺].

Ejemplo 110

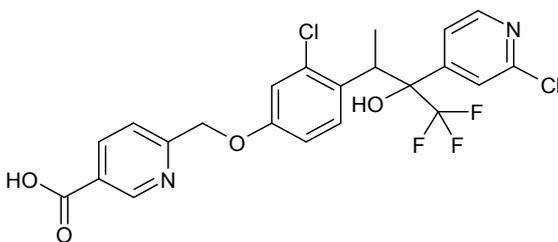
15 6-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoximetil}-nicotinato de metilo



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 93, paso 7, a partir del 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenol (obtenido en el ejemplo 19, paso 5) por alquilación con 6-(bromometil)-nicotinato de metilo [nº de reg. CAS 131803-48-0]. EM (m/e) = 515,0 [MH⁺].

Ejemplo 111

ácido 6-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoximetil}-nicotínico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 94 a partir del 6-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoximetil}-nicotinato de metilo (obtenido en el ejemplo 110). EM (m/e) = 501,0 [MH⁺].

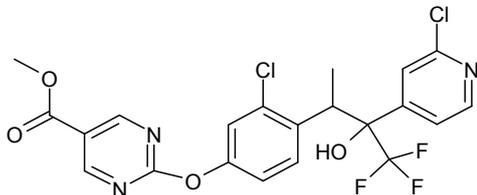
Ejemplo 112

30 5-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoximetil}-pirazina-2-carboxilato de metilo

sólido resultante por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo:metanol:ácido acético = de 100:0:0 a 85:15:0,5). EM (m/e) = 488,1 [MH⁺].

Ejemplo 116

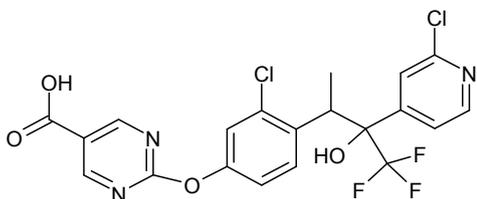
5 2-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-pirimidina-5-carboxilato de metilo



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 101 a partir del 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenol (obtenido en el ejemplo 19, paso 5) y 2-cloro-pirimidina-5-carboxilato de metilo [n° de reg. CAS 287714-35-6]. EM (m/e) = 502,1 [MH⁺].

Ejemplo 117

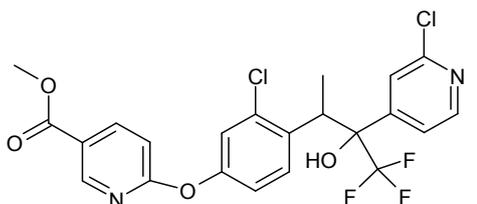
ácido 2-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-pirimidina-5-carboxílico



15 Se disuelve el 2-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-pirimidina-5-carboxilato de metilo (27 mg) en THF/metanol = 5/1 (2,5 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añade una solución acuosa de LiOH (1,0 M, 0,092 ml). Se agita la mezcla a 0°C durante 1 hora. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se acidifica con HCl acuoso 1M hasta pH 1. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo y se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo:heptano = de 50:50 a 100:0), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma amorfa incolora (2,2 mg, 8,4%). EM (ion neg., m/e) = 486,4 [(M-H)].

Ejemplo 118

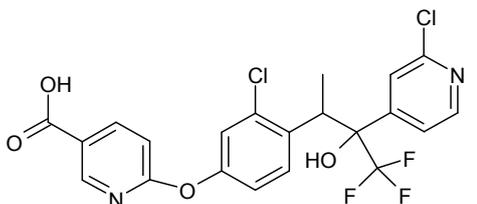
25 6-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 101 a partir del 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenol (obtenido en el ejemplo 19, paso 5) y 6-cloronicotinato de metilo [n° de reg. CAS 73781-91-6]. EM (m/e) = 501,0 [MH⁺].

Ejemplo 119

ácido 6-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico

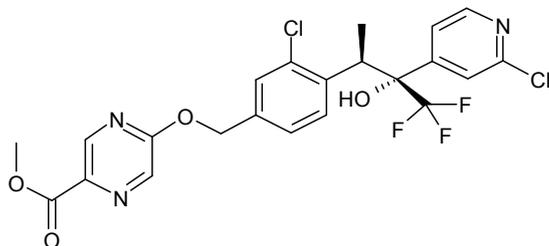


35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 117 a partir del 6-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo (obtenido en el ejemplo 118) con la

siguiente modificación: después de extraer y concentrar, se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo:metanol = 90:10). EM (m/e) = 487,2 [MH⁺].

Ejemplo 120

5 5-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benciloxi}-pirazina-2-carboxilato de metilo



Paso 1: 3-(2-cloro-4-hidroxi-metil-fenil)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-1,1,1-trifluor-butan-2-ol

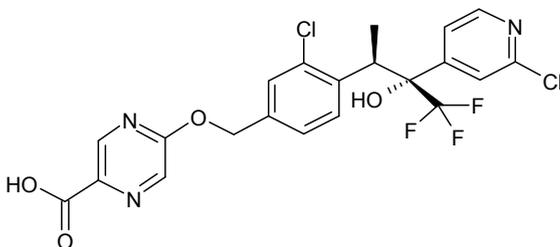
10 Se disuelve el 3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoato de metilo (450 mg, obtenido en el ejemplo 26, paso 2) en CH₂Cl₂ (10 ml) en atmósfera de argón. Se enfría la solución a -15°C en un baño de hielo-metanol y se le añade por goteo una solución de DIBAL-H (1M en CH₂Cl₂, 2,76 ml). Se continúa la agitación y se deja calentar la mezcla a 0°C durante un período de 2 horas. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se extrae con acetato de etilo. Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora (422 mg, 91%). EM (m/e) = 380,1 [MH⁺].

Paso 2: 5-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benciloxi}-pirazina-2-carboxilato de metilo

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 93, paso 7, a partir del 3-(2-cloro-4-hidroxi-metil-fenil)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-1,1,1-trifluor-butan-2-ol (obtenido en el ejemplo 120, paso 1) por alquilación con 5-cloro-2-pirazinacarboxilato de metilo [n° de reg. CAS 33332-25-1]. EM (m/e) = 516,1 [MH⁺].

Ejemplo 121

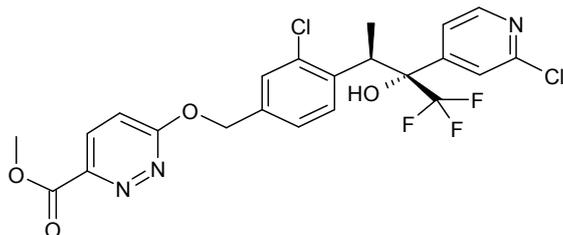
ácido 5-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benciloxi}-pirazina-2-carboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 94 a partir del 5-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benciloxi}-pirazina-2-carboxilato de metilo (obtenido en el ejemplo 120, paso 2) con la siguiente modificación: después de precipitar con una solución acuosa de HCl (1,0 M) y filtrar, se purifica el sólido resultante por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo:metanol:ácido acético = de 100:0:0 a 85:15:0,5). EM (m/e) = 502,1 [MH⁺].

Ejemplo 122

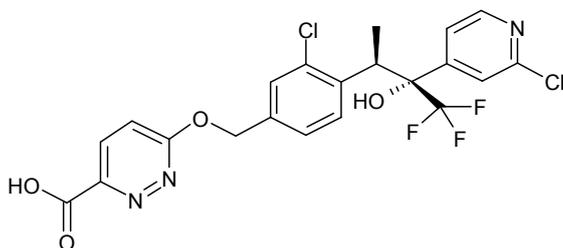
6-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benciloxi}-piridazina-3-carboxilato de metilo



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 93, paso 7, a partir del 3-(2-cloro-4-hidroxi-metil-fenil)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-1,1,1-trifluor-butan-2-ol (obtenido en el ejemplo 120, paso 1) por alquilación con 6-cloropiridazina-3-carboxilato de metilo [n° de reg. CAS 65202-50-8]. EM (m/e) = 516,1 [MH⁺].

Ejemplo 123

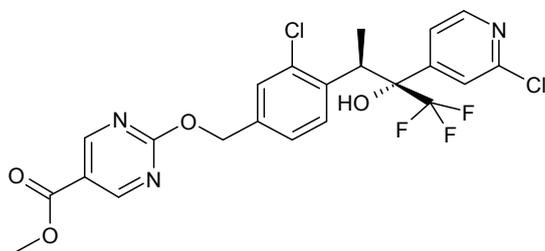
ácido 6-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benciloxi}-piridazina-3-carboxílico



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 94 a partir del 6-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benciloxi}-piridazina-3-carboxilato de metilo (obtenido en el ejemplo 122). EM (m/e) = 502,0 [MH⁺].

Ejemplo 124

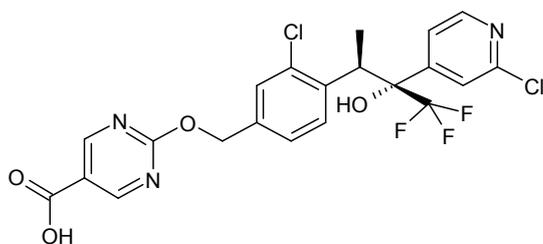
- 10 2-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benciloxi}-pirimidina-5-carboxilato de metilo



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 93, paso 7, a partir del 3-(2-cloro-4-hidroximetil-fenil)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-1,1,1-trifluor-butan-2-ol (obtenido en el ejemplo 120, paso 1) por alquilación con 2-cloropirimidina-5-carboxilato de metilo [n° de reg. CAS 287714-35-6]. EM (m/e) = 516,1 [MH⁺].

Ejemplo 125

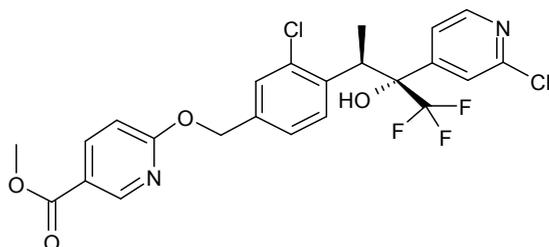
ácido 2-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benciloxi}-pirimidina-5-carboxílico



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 94 a partir del 2-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benciloxi}-pirimidina-5-carboxilato de metilo (obtenido en el ejemplo 124) con la siguiente modificación: después de precipitar con una solución acuosa de HCl (1,0 M) y filtrar, se purifica el sólido resultante por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo:metanol:ácido acético = de 100:0:0 a 90:10:0,5). EM (ion neg., m/e) = 499,9 [(M-H)].

Ejemplo 126

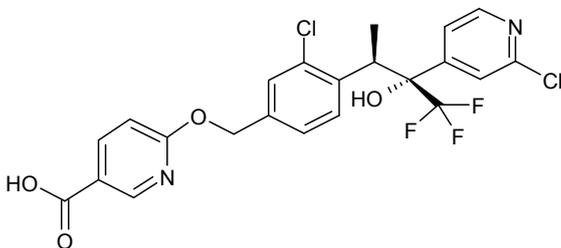
6-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benciloxi}-nicotinato de metilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 93, paso 7, a partir del 3-(2-cloro-4-hidroximetil-fenil)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-1,1,1-trifluor-butan-2-ol (obtenido en el ejemplo 120, paso 1) por alquilación con 6-cloronicotinato de metilo [n° de reg. CAS 73781-91-6]. EM (m/e) = 515,1 [MH⁺].

5 Ejemplo 127

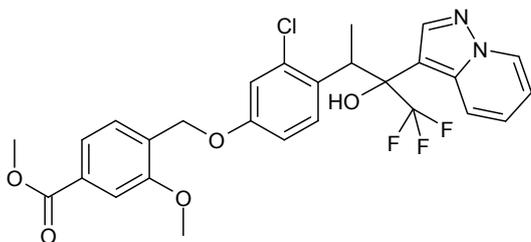
ácido 6-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benciloxi}-nicotínico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 94 a partir del 6-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benciloxi}-nicotinato de metilo (obtenido en el ejemplo 126). EM (m/e) = 501,0 [MH⁺].

Ejemplo 128

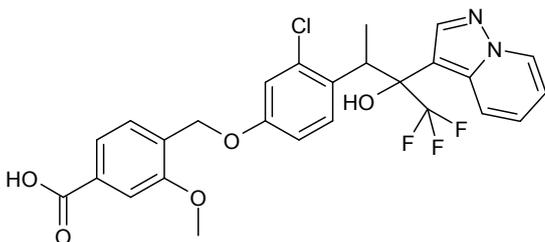
4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-propil)-fenoximetil]-3-metoxi-benzoato de metilo



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 93, pasos de 2 a 7, a partir del ácido pirazolo[1,5-a]piridina-3-carboxílico [n° de reg. CAS 16205-46-2] y (2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetato de metilo [n° de reg. CAS 84706-18-6] por alquilación con 4-(bromometil)-3-metoxibenzoato de metilo [n° de reg. CAS 70264-94-7]. EM (m/e) = 549,2 [MH⁺].

Ejemplo 129

ácido 4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-propil)-fenoximetil]-3-metoxi-benzoico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 94 a partir del 4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-pirazolo[1,5-a]piridin-3-il-propil)-fenoximetil]-3-metoxi-benzoato de metilo (obtenido en el ejemplo 128). EM (m/e) = 535,1 [MH⁺].

30 Ejemplo 130

4-[4-cloro-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi]-2-metoxi-benzoato de metilo

Paso 7: 4-cloro-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenol

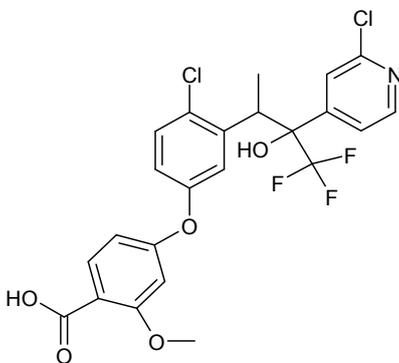
Se disuelve el 3-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-2-(2-cloro-piridin-4-il)-1,1,1-trifluor-butan-2-ol (293 mg) en CH₂Cl₂ (30 ml) y se enfría a 0°C. Se le añade por goteo una solución de tribromuro de boro (1M en CH₂Cl₂, 3,08 ml) y se continúa la agitación a 0°C durante 1 hora. Se diluye la mezcla reaccionante con CH₂Cl₂, se extrae con una solución sat. de NaHCO₃ y salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo en heptano = 3:7), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro (230 mg, 81%). EM (m/e) = 366,0 [MH⁺].

Paso 8: 4-{4-cloro-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-metoxi-benzoato de metilo

Se disuelve el 4-cloro-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenol (50 mg) en CH₃CN (2 ml). A esta solución se le añaden el 3-metoxi-4-metoxycarbonil-fenilboronato de pinacol (120 mg, [n° de reg. CAS 603122-40-3]), acetato cúprico (II) (74,5 mg) y 4-dimetilaminopiridina (66,7 mg). Se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 18 horas. Se enfría la mezcla, se vierte sobre agua, se extrae con acetato de etilo y se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía en fase amino (acetato de etilo:heptano = 2:3), obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido incoloro (24 mg, 33%). EM (ion neg., m/e) = 527,9 [(M-H)].

Ejemplo 131

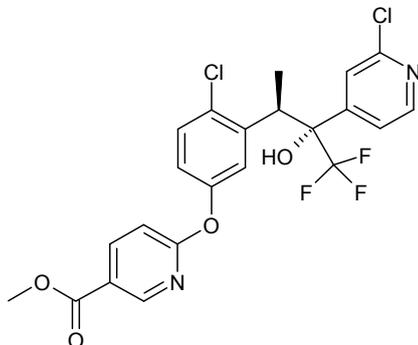
ácido 4-{4-cloro-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-metoxi-benzoico



Se disuelve el 4-{4-cloro-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-metoxi-benzoato de metilo (23 mg, obtenido en el ejemplo 130, paso 8) en THF/metanol = 5/1 (2,5 ml) y después se le añade una solución acuosa de LiOH (1,0M, 0,074 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche y después a 50°C durante 1 hora. Se enfría la mezcla reaccionante y se concentra. Se vierte el residuo sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se acidifica la fase acuosa con HCl acuoso 2 M hasta pH 1 y se extrae tres veces con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se evapora el disolvente. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro (14 mg, 63%), que se emplea sin más purificación. EM (ion neg., m/e) = 514,1 [(M-H)].

Ejemplo 132

6-{4-cloro-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo

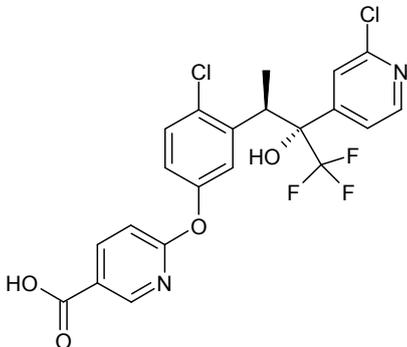


Se añade el 4-cloro-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenol (obtenido en el ejemplo 130, paso 7) a una solución de 6-cloro-nicotinato de metilo (41 mg, [n° de reg. CAS 73781-91-6]) en DMF (0,6 ml) y después se le añade la trietilamina (0,021 ml). Se continúa la agitación durante 10 minutos a t.amb. Se añade el 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (1,9 mg) y se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua, se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se

concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo:heptano = 3:7), obteniéndose el compuesto deseado en forma de goma incolora (14 mg, 25%). EM (ion neg., m/e) = 499,1 [(M-H)].

Ejemplo 133

5 ácido 6-{4-cloro-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico

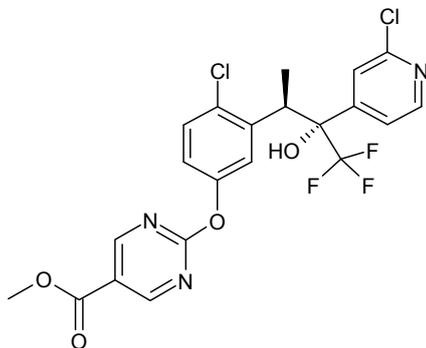


10 Se disuelve el 6-{4-cloro-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo (14 mg, obtenido en el ejemplo 132) en THF (5 ml). Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se le añade una solución acuosa de LiOH (1,0 M, 0,048 ml). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se acidifica la fase acuosa con HCl acuoso 2 M hasta pH 1 y se extrae tres veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se evapora el disolvente. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (12 mg, 88%), que se emplea sin más purificación. EM (ion neg., m/e) = 485,0 [(M-H)].

15

Ejemplo 134

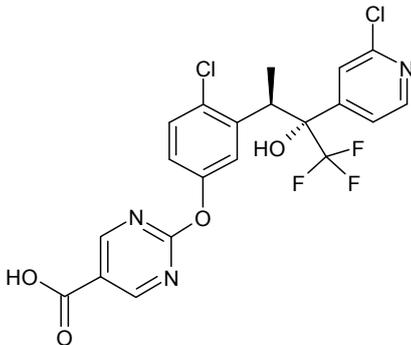
2-{4-cloro-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-pirimidina-5-carboxilato de metilo



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 132 a partir del 4-cloro-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenol (obtenido en el ejemplo 130, paso 7) con 2-cloro-pirimidina-5-carboxilato de metilo [nº de reg. CAS 287714-35-6]. EM (ion neg., m/e) = 500,0 [(M-H)].

Ejemplo 135

ácido 2-{4-cloro-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-pirimidina-5-carboxílico



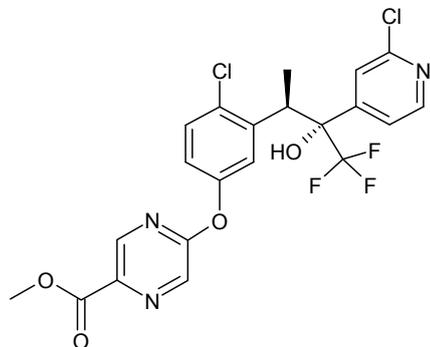
25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 133 a partir del 2-{4-cloro-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-pirimidina-5-carboxilato de metilo (obtenido en el

ejemplo 134) con la siguiente modificación: después de extraer y concentrar, se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo:metanol = 75:25). EM (ion neg., m/e) = 486,1 [(M-H)].

Ejemplo 136

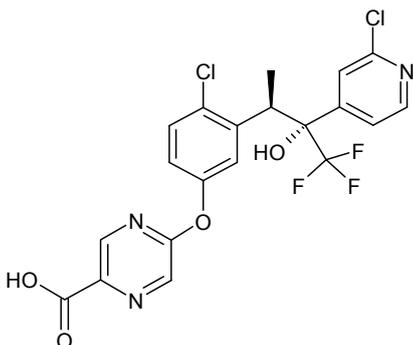
5 5-{4-cloro-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-pirazina-2-carboxilato de metilo



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 132 a partir del 4-cloro-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenol (obtenido en el ejemplo 130, paso 7) con 5-cloro-pirazina-2-carboxilato de metilo [n° de reg. CAS 33332-25-1]. EM (m/e) = 502,1 [MH⁺].

Ejemplo 137

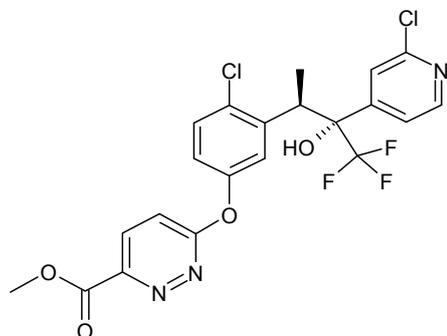
10 ácido 5-{4-cloro-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-pirazina-2-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 133 a partir del 5-{4-cloro-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-pirazina-2-carboxilato de metilo (obtenido en el ejemplo 136) con la siguiente modificación: después de extraer y concentrar, se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo:metanol = 75:25). EM (ion neg., m/e) = 486,0 [(M-H)].

Ejemplo 138

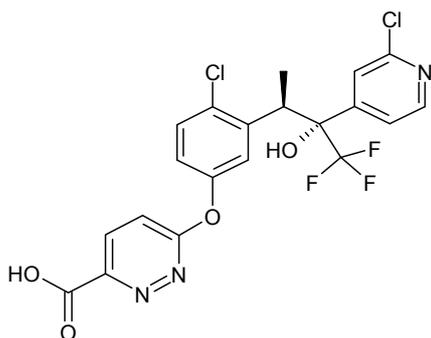
20 6-{4-cloro-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-piridazina-3-carboxilato de metilo



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 132 a partir del 4-cloro-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenol (obtenido en el ejemplo 130, paso 7) con 6-cloro-piridazina-3-carboxilato de metilo [CAS Reg. No.65202-50-8]. EM (m/e) = 502,1 [MH⁺].

Ejemplo 139

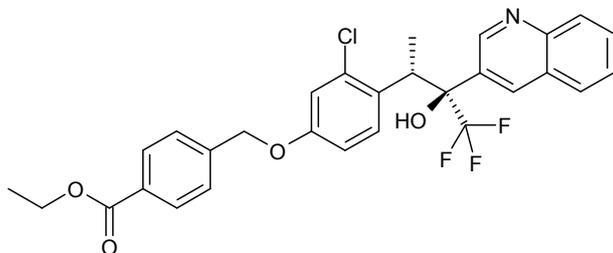
ácido 6-{4-cloro-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-piridazina-3-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 133 a partir del 6-[4-cloro-3-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi]-piridazina-3-carboxilato de metilo (obtenido en el ejemplo 138) con la siguiente modificación: después de extraer y concentrar, se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo:metanol = 75:25). EM (m/e) = 488,1 [MH⁺].

Ejemplo 140

4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-fenoximetil]-benzoato de etilo



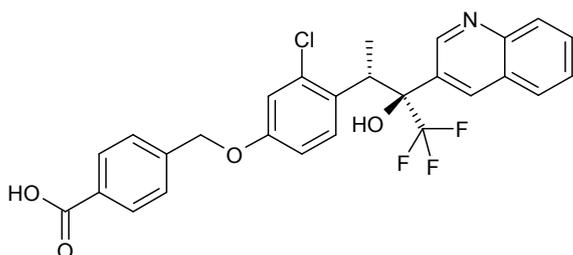
10 Pasos de 1 a 4: 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1,1,1-tri-fluor-2-quinolin-3-il-butan-2-ol
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 189, pasos de 1 a 4, a partir del (2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetato de metilo y ácido quinolina-3-carboxílico. Sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 396,0 [M+H⁺].

20 Paso 5: 3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-fenol
Se suspende el 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1,1,1-tri-fluor-2-quinolin-3-il-butan-2-ol (2,60 g) en HBr acuoso (del 48%, 52 ml). Se agita la mezcla a 80°C durante 16 h, a 105°C durante 20 h, a 110°C durante 7 h y a 120°C durante 6 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo/EtOAc, se neutraliza con una solución acuosa sat. de Na₂CO₃ y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua y se seca (MgSO₄). Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, ciclohexano => ciclohexano/EtOAc = 1:1 => EtOAc/MeOH = 9:1 => 1:1) y a continuación se precipita en EtOAc caliente, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,83 g) en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 382,1 [M+H⁺].

25 Paso 6: 4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-fenoximetil]-benzoato de etilo
A una suspensión de 3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-fenol (68 mg) en N,N-dimetilacetamida (1 ml) se le añade a 0°C el NaH (dispersión al 55 % en aceite mineral, 8,5 mg). Se agita la mezcla a 0°C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 1 h. Se le añade el 4-(bromometil)benzoato de etilo (48 mg) y se agita la mezcla durante una noche. Dado que la reacción todavía no ha terminado, se añaden yoduro de tetrabutilamonio (6,5 mg) y NaH (dispersión al 55 % en aceite mineral, 8,5 mg) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y a 50°C durante 2 h. Se añade el 4-(bromometil)benzoato de etilo (4 mg) y se agita la mezcla a 50°C durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentran. Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, ciclohexano => ciclohexano/EtOAc = 1:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (40 mg) en forma de sólido anaranjado. EM (m/e) = 543,8 [M+H⁺].

Ejemplo 141

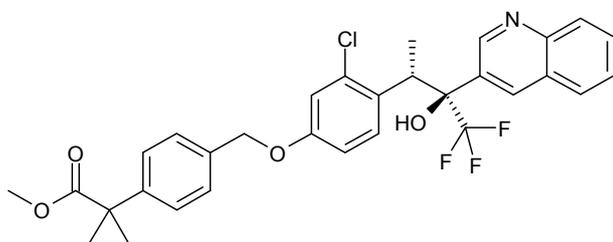
ácido 4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-fenoximetil]-benzoico



5 A una solución de 4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-fenoximetil]-benzoato de etilo (ejemplo 140, 30 mg) en tetrahidrofurano (1 ml) y etanol (1 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa 1 M de LiOH (0,3 ml). Se agita la mezcla a 0°C durante 2 h. Se añade más solución de LiOH (0,23 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se acidifica con HCl acuoso 1 M. Después de añadir agua se forma un precipitado. Se filtra la suspensión, se lava el sólido con éter de dietilo y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro (19 mg). EM (m/e) = 515,9 [M+H⁺].

Ejemplo 142

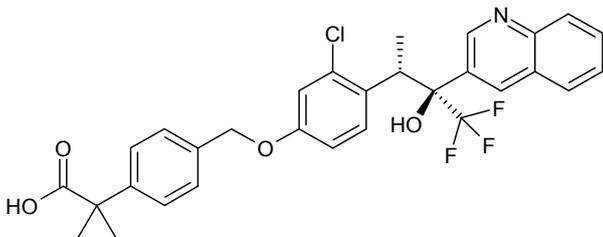
10 1-{4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-fenoximetil]-fenil}-ciclopropano-carboxilato de metilo



15 De modo similar al ejemplo 140, paso 6, se hace reaccionar el 3-cloro-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-fenol (ejemplo 140, paso 5) con 1-(4-bromometil-fenil)-ciclopropanocarboxilato de metilo (CAS 873372-30-6), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 570,4 [M+H⁺].

Ejemplo 143

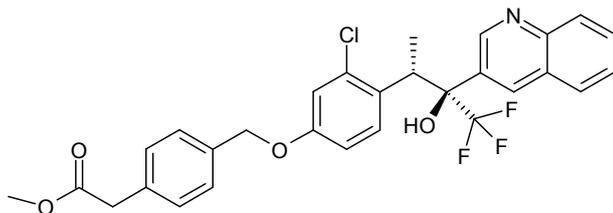
ácido 1-{4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-fenoximetil]-fenil}-ciclo-propanocarboxílico



20 De modo similar al ejemplo 141 se hidroliza el 1-{4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-fenoximetil]-fenil}-ciclopropanocarboxilato de metilo (ejemplo 142), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 556,1 [M+H⁺].

Ejemplo 144

25 {4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-fenoximetil]-fenil}-acetato de metilo

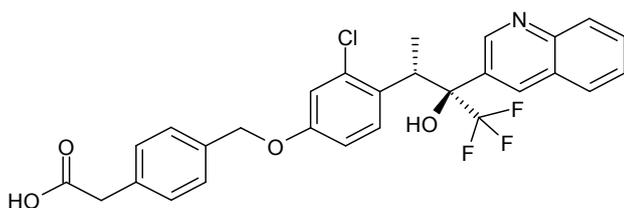


De modo similar al ejemplo 140, paso 6, se hace reaccionar el 3-cloro-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-fenol (ejemplo 140, paso 5) con (4-bromometil-fenil)-acetato de metilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 543,7 [M+H⁺].

30

Ejemplo 145

ácido {4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-fenoximetil]-fenil}-acético

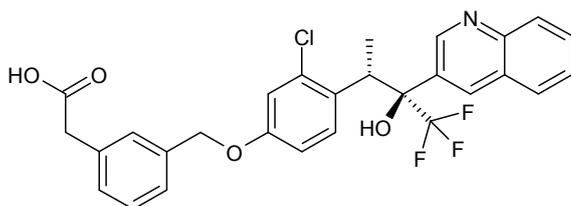


De modo similar al ejemplo 141 se hidroliza el {4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-fenoximetil]-fenil}-acetato de metilo (ejemplo 144), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 529,8 [M+H⁺].

5

Ejemplo 146

ácido {3-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-fenoximetil]-fenil}-acético

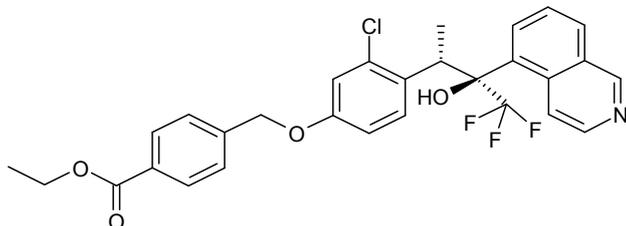


De modo similar al ejemplo 140, paso 6, se hace reaccionar el 3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-fenol (ejemplo 140, paso 5) con (3-clorometil-fenil)-acetato de metilo, obteniéndose el {3-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-fenoximetil]-fenil}-acetato de metilo. Se hidroliza este compuesto de modo similar al ejemplo 141, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 530,1 [M+H⁺].

15

Ejemplo 147

4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-isoquinolin-5-il-1-metil-propil)-fenoximetil]-benzoato de etilo



Pasos de 1 a 4: 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1,1,1-tri-fluor-2-isoquinolin-5-il-butan-2-ol

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 189, pasos de 1 a 4, a partir del (2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetato de metilo y ácido isoquinolina-5-carboxílico. Aceite marrón. EM (m/e, ISP ion neg.) = 368,0 [M-H⁺].

Paso 5: 3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-iso-quinolin-5-il-1-metil-propil)-fenol

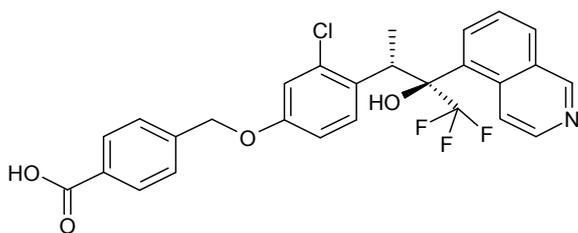
Se enfría a -70°C una solución de 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1,1,1-trifluor-2-isoquinolin-5-il-butan-2-ol (50 mg) en diclorometano (1,3 ml). Se le añade una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (0,505 ml) y se agita la mezcla a -70°C durante 30 min y a 0°C durante 1 h. Se le añaden una mezcla de agua-hielo y una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae la mezcla con diclorometano. Se lava la fase orgánica con agua y se seca (MgSO₄). Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, ciclohexano/EtOAc de 1:0 => 0:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (45 mg) en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 382,1 [M+H⁺].

Paso 6: 4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-iso-quinolin-5-il-1-metil-propil)-fenoximetil]-benzoato de etilo

A una solución de 3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-isoquinolin-5-il-1-metil-propil)-fenol (40 mg) en N,N-dimetilacetamida (1 ml) se le añaden el 4-(bromometil)-benzoato de etilo (18 mg) y carbonato de cesio (23 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade agua-hielo y se extrae la mezcla con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua y se seca (MgSO₄). Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, ciclohexano/EtOAc de 1:0 => 0:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (28 mg) en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 544,2 [M+H⁺].

Ejemplo 148

ácido 4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-iso-quinolin-5-il-1-metil-propil)-fenoximetil]-benzoico

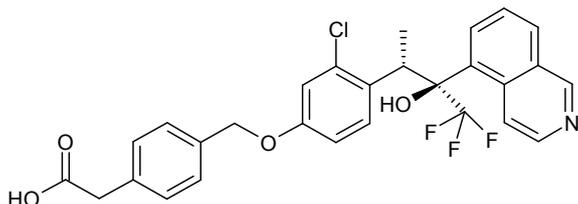


De modo similar al ejemplo 141 se hidroliza el 4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-isoquinolin-5-il-1-metil-propil)-fenoximetil]-benzoato de etilo (ejemplo 147), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 516,2 [M+H⁺].

5

Ejemplo 149

ácido {4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-iso-quinolin-5-il-1-metil-propil)-fenoximetil]-fenil}-acético

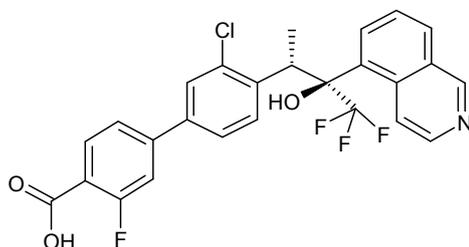


De modo similar al ejemplo 140, paso 6, se hace reaccionar el 3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-isoquinolin-5-il-1-metil-propil)-fenol (ejemplo 147, paso 5) con (4-bromometil-fenil)-acetato de metilo, obteniéndose {4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-isoquinolin-5-il-1-metil-propil)-fenoximetil]-fenil}-acetato de metilo. Se hidroliza este compuesto de modo similar al ejemplo 141, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 528,0 [M-H⁺].

15

Ejemplo 150

ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-isoquinolin-5-il-1-metil-propil)-bifenil-4-carboxílico



Paso 1: trifluorometanosulfonato de 3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-isoquinolin-5-il-1-metil-propil)-fenilo
A una suspensión de 3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-isoquinolin-5-il-1-metil-propil)-fenol (ejemplo 147, paso 5, 190 mg) en diclorometano (8 ml) se le añade la trietilamina (116 mg). Se enfría la mezcla a -20°C y se le añade el anhídrido trifluorometanosulfónico (172 mg). Se agita la mezcla a -20°C durante 20 min y a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluye la mezcla con diclorometano y se lava con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, ciclohexano/EtOAc de 1:0 => 3:2), obteniéndose el compuesto epigrafiado (88 mg) en forma de sólido incoloro.

25

Paso 2: 3'-cloro-3-fluor-4'-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-isoquinolin-5-il-1-metil-propil)-bifenil-4-carboxilato de metilo

En atmósfera de argón, a una suspensión de trifluorometanosulfonato de 3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-isoquinolin-5-il-1-metil-propil)-fenilo (86 mg), ácido 3-fluor-4-metoxicarbonilfenil-borónico (50 mg) y un aducto de dicloro[1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]-diclorometano (7 mg) en dioxano (0,5 ml) se le añaden agua (0,4 ml) y una solución acuosa 2 M de carbonato sódico (0,25 ml). Se agita la mezcla a 80°C durante 5 h. Se filtra la mezcla y al líquido filtrado se le añade agua. Se extrae la mezcla con EtOAc. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, ciclohexano/EtOAc de 1:0 => 2:3), obteniéndose el compuesto epigrafiado (12 mg) en forma de sólido incoloro.

35

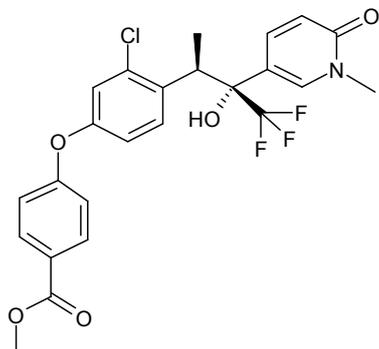
Paso 3: ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-isoquinolin-5-il-1-metil-propil)-bifenil-4-carboxílico

De modo similar al ejemplo 141 se hidroliza el 3'-cloro-3-fluor-4'-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-isoquinolin-5-il-1-metil-propil)-bifenil-4-carboxilato de metilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 502,1 [M-H⁺].

40

Ejemplo 151

4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo



Pasos de 1 a 4: 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1,1,1-trifluor-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-butan-2-ol

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 189, pasos de 1 a 4, a partir del (2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetato de metilo y ácido 6-metoxi-nicotínico. Sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 376,1 [M+H⁺].

Paso 5: 5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1H-piridin-2-ona

10 A una solución del 3-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1,1,1-trifluor-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-butan-2-ol (212 mg) en dioxano (8,5 ml) se le añade HCl concentrado (0,934 ml). Se agita la mezcla a 100°C durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se le añaden EtOAc y agua y se extrae la mezcla con EtOAc. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtran y se concentra a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado (207 mg) en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 360,0 [M-H⁻].

Paso 6: 5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona

15 A una solución de la 5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1H-piridin-2-ona (100 mg) en N,N-dimetilacetamida (1,5 ml) se le añade K₂CO₃ pulverizado (42 mg) e yodometano (41 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Se le añaden EtOAc y agua y se extrae la mezcla con EtOAc. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra a sequedad. Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, ciclohexano/EtOAc de 1:1 => 0:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (113 mg, que contiene un 10,7 % en peso de N,N-dimetilacetamida) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 376,1 [M+H⁺].

Paso 7: 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona

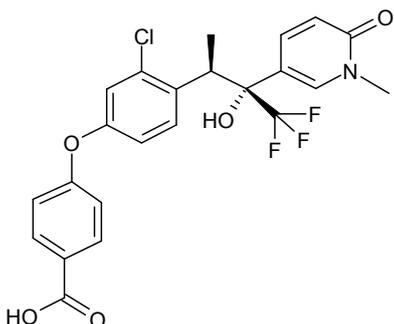
20 De modo similar al ejemplo 147, paso 5, se hace reaccionar el 5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona con BBr₃, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 360,0 [M-H⁻].

Paso 8: 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo

25 A una solución de la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (64 mg) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) se le añaden el ácido 4-metoxi-carbonilfenil-borónico (96 mg), acetato de cobre (II) (96 mg), tamices moleculares y piridina (70 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente en atmósfera de aire con exclusión de la humedad durante 18 horas. Se filtra la mezcla, se diluye con CH₂Cl₂ y se lava con HCl 1 M. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra a sequedad. Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, ciclohexano/EtOAc de 4:1 => 0:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (91 mg) en forma de espuma incolora. EM (m/e, ISP ion neg.) = 494,1 [M-H⁻].

Ejemplo 152

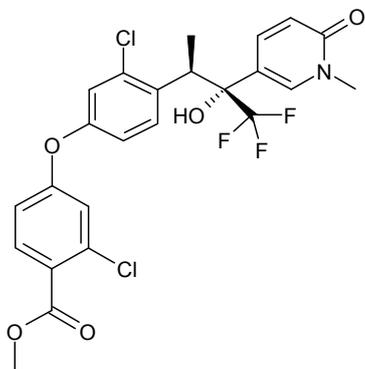
40 ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoico



De modo similar al ejemplo 141 se hidroliza el 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo (ejemplo 151), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 480,1 [M-H⁺].

5 Ejemplo 153

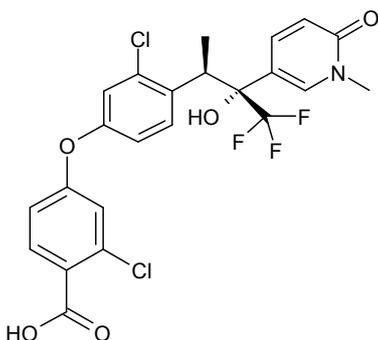
2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo



- 10 De modo similar al ejemplo 151, paso 8, se hace reaccionar la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 151, paso 7) con ácido 3-cloro-4-metoxicarbonilfenilborónico, acetato de cobre (II) y piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 530,1 [M+H⁺].

Ejemplo 154

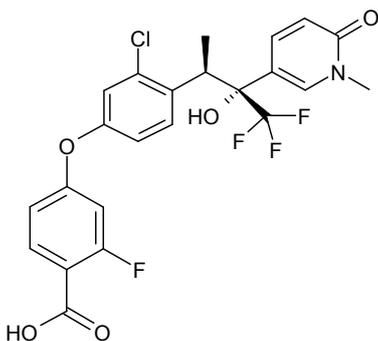
- 15 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoico



- 20 De modo similar al ejemplo 141 se hidroliza el 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo (ejemplo 153), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 514,3 [M-H⁺].

Ejemplo 155

- 25 ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico

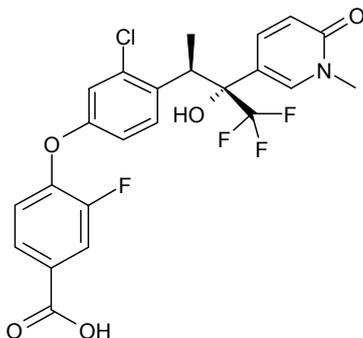


De modo similar al ejemplo 151, paso 8, se hace reaccionar la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 151, paso 7) con ácido 3-fluor-4-metoxicarbonilfenilborónico, acetato de cobre (II) y piridina. Se hidroliza el producto de esta reacción de modo similar al ejemplo 141, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 498,1 [M-H⁺].

5

Ejemplo 156

ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzoico



10

Paso 1: 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzonitrilo

A una solución de la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 151, paso 7, 100 mg) en N,N-dimetilacetamida (2 ml) se le añaden el 3,4-difluorbenzonitrilo (46 mg) y carbonato de cesio (272 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se le añaden EtOAc y agua-hielo y se extrae la mezcla con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a sequedad. Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, ciclohexano/EtOAc de 95:5 => 0:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (133 mg) en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 481,1 [M+H⁺].

15

Paso 2: ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzoico

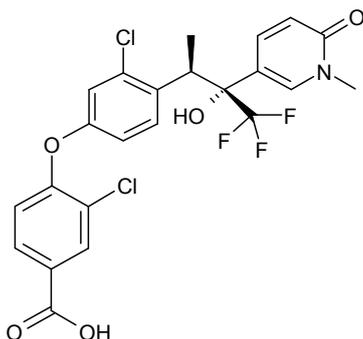
A una suspensión del 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzonitrilo (100 mg) en una solución acuosa 2 M de KOH (5,2 ml) se le añade el dioxano (1 ml). Se agita la mezcla a 90°C durante 30 minutos. Se añade agua y se acidifica la mezcla con HCl acuoso 2 M. Se recoge el sólido por filtración, se lava con agua y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (99 mg) en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 498,1 [M-H⁺].

25

Ejemplo 157

ácido 3-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoico

30



Paso 1: 3-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzonitrilo

De modo similar al ejemplo 156, paso 1, se hace reaccionar la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 151, paso 7) con 3-cloro-4-fluorbenzonitrilo y carbonato de cesio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 497,3 [M+H⁺].

35

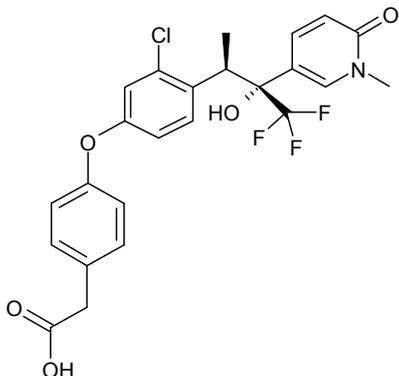
Paso 2: ácido 3-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoico

40

De modo similar al ejemplo 156, paso 2, se hidroliza el 3-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzo-nitrilo con KOH acuoso, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 514,3 [M-H⁻].

5 Ejemplo 158

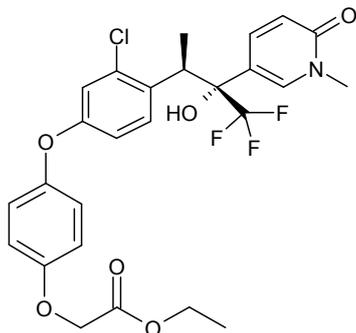
ácido (4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-fenil)-acético



10 De modo similar al ejemplo 151, paso 8, se hace reaccionar la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 151, paso 7) con ácido 4-cianometilfenilborónico, acetato de cobre (II) y piridina. Se hidroliza el producto de esta reacción con KOH acuoso de modo similar al ejemplo 156, paso 2, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 494,1 [M-H⁻].

15 Ejemplo 159

(4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-fenoxi)-acetato de etilo

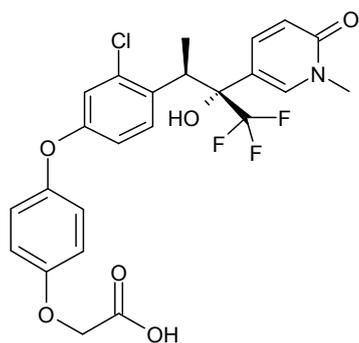


20 A una solución de la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 151, paso 7, 150 mg) en acetonitrilo (8 ml) se le añaden el etilfenoxiacetato-4-boronato de pinacol (393 mg), acetato de cobre (II) (231 mg), tamices moleculares y 4-dimetilaminopiridina (203 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente en atmósfera de aire con exclusión de la humedad durante 18 horas, a 80°C durante 6 horas y a 70°C durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtra la mezcla, se diluye con EtOAc y se lava con HCl 1 M. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra a sequedad. Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, ciclohexano/EtOAc de 1:0 => 0:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (100 mg) en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 540,4 [M+H⁺].

25

Ejemplo 160

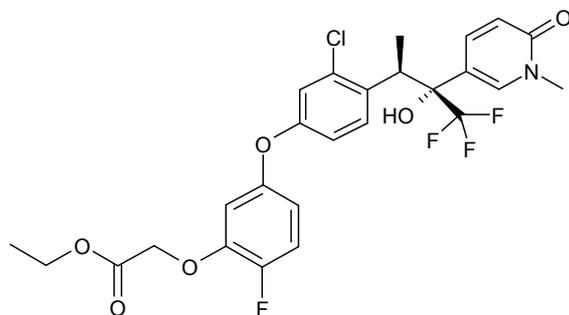
ácido (4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-fenoxi)-acético



De modo similar al ejemplo 141 se hidroliza el (4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-fenoxi)-acetato de etilo (ejemplo 159), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 510,2 [M-H⁺].

Ejemplo 161

(5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-fenoxi)-acetato de etilo



Paso 1: 5-{2-[2-cloro-4-(4-fluor-3-metoxi-fenoxi)-fenil]-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil}-1-metil-1H-piridin-2-ona

De modo similar al ejemplo 151, paso 8, se hace reaccionar la 5-{2-[2-cloro-4-(4-fluor-3-metoxi-fenoxi)-fenil]-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil}-1-metil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 151, paso 7) con ácido 4-fluor-3-metoxifenilborónico, acetato de cobre (II) y piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 486,3 [M+H⁺].

Paso 2: 5-{2-[2-cloro-4-(4-fluor-3-hidroxi-fenoxi)-fenil]-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil}-1-metil-1H-piridin-2-ona

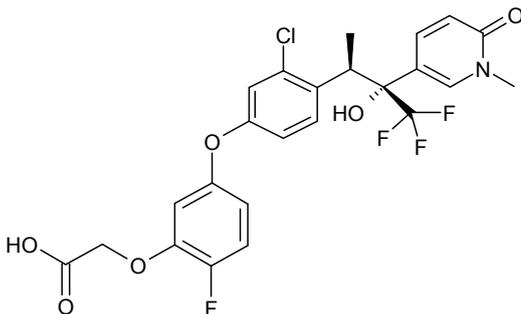
De modo similar al ejemplo 147, paso 5, se hace reaccionar la 5-{2-[2-cloro-4-(4-fluor-3-metoxi-fenoxi)-fenil]-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil}-1-metil-1H-piridin-2-ona con BBr₃, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 472,2 [M+H⁺].

Paso 3: (5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-fenoxi)-acetato de etilo

De modo similar al ejemplo 147, paso 6, se hace reaccionar la 5-{2-[2-cloro-4-(4-fluor-3-hidroxi-fenoxi)-fenil]-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil}-1-metil-1H-piridin-2-ona con bromoacetato de etilo y carbonato de cesio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 558,2 [M+H⁺].

Ejemplo 162

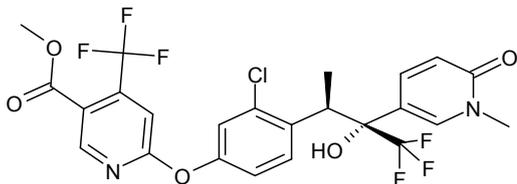
ácido (5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-fenoxi)-acético



De modo similar al ejemplo 141, se hidroliza el (5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-fenoxi)-acetato de etilo (ejemplo 161), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 528,2 [M-H⁻].

5 Ejemplo 163

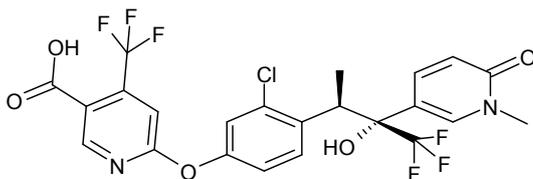
6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotinato de metilo



- 10 A una solución de la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 151, paso 7, 180 mg) en N,N-dimetilacetamida (2 ml) se le añaden el 6-cloro-4-(trifluormetil)-nicotinato de metilo (119 mg), trietilamina (65 mg) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (8 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h y se diluye con EtOAc. Se le añade agua. Se extrae la mezcla con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, ciclohexano/EtOAc de 7:3 => EtOAc), obteniéndose el compuesto epigrafiado (273 mg) en forma de espuma incolora. EM (m/e) = 565,3 [M+H⁺].

Ejemplo 164

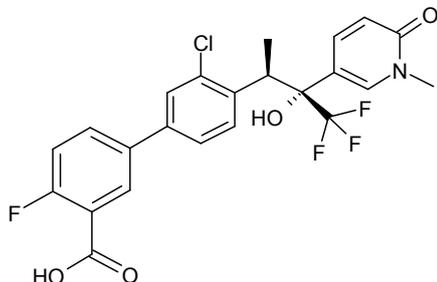
ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotínico



- 20
- 25 A una solución del 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotinato de metilo (ejemplo 163, 65 mg) en tetrahidrofurano (0,5 ml) se le añade a 0°C una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (0,23 ml). Se agita la mezcla a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 3 h. Se enfría la mezcla en un baño de hielo. Se le añaden HCl acuoso 2 M (0,12 ml) y EtOAc. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, ciclohexano/EtOAc de 1:1 => EtOAc => EtOAc/MeOH 4:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (61 mg) en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 551,3 [M+H⁺].

30 Ejemplo 165

ácido 3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico



35 Paso 1: 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-acetil]-1-metil-1H-piridin-2-ona

- A una suspensión del ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico (606 mg) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añaden una gota de N,N-dimetilformamida y el cloruro de oxalilo (803 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h y se concentra a sequedad. Se le añaden el 1,2-dimetoxietano y se evapora de nuevo el disolvente, obteniéndose el cloruro de ácido en bruto. A una suspensión de cinc en polvo (517 mg) en 1,2-dimetoxietano (5 ml) se le añade el tetrakis(tri-fenilfosfina)paladio(0) (55 mg). Se añade una suspensión del cloruro de ácido en 1,2-dimetoxietano (5 ml). Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se le añade lentamente, durante 30 min, una solución de 4-bromo-1-bromometil-2-cloro-benceno (1,125 g) en 1,2-dimetoxietano (5 ml). Se agita la mezcla a 0°C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado. Se

purifica el producto por cromatografía (SiO₂, ciclohexano/EtOAc de 7:3 => 0:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (603 mg, no completamente puro) en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 338,0 [M-H⁺].

Paso 2: 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-propionil]-1-metil-1H-piridin-2-ona

5 A una solución de la 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-acetil]-1-metil-1H-piridin-2-ona obtenida en el paso 1 (583 mg) en tetrahidrofurano (12 ml) se le añade el hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 72 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y a 40°C durante 30 min. Se enfría la mezcla en un baño de hielo. Se le añade por goteo el yoduro de metilo (267 mg). Pasados 10 min se retira el baño de hielo y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se añaden el hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 35 mg) y el yoduro de metilo (121 mg) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua-hielo y se extrae con EtOAc. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, ciclohexano/EtOAc de 7:3 => 0:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (353 mg) en forma de espuma incolora. EM (m/e, ISP ion neg.) = 352,0 [M-H⁺].

15 Paso 3: 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona

A una solución de la 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-propionil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (328 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añade a 0°C el (trifluormetil)trimetil-silano (solución 2 M en tetrahidrofurano, 0,69 ml). Se añade el fluoruro de tetrametilamonio (9 mg) y se agita la mezcla a 0°C durante 50 min y a temperatura ambiente durante 30 min. Se añade una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (0,83 ml), se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y se mantiene en el frigorífico a 4°C durante una noche. Se añade agua y se extrae la mezcla con EtOAc. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH de 1:0 => 95:5), obteniéndose el compuesto epigrafiado (156 mg) en forma de espuma incolora. EM (m/e, ISP ion neg.) = 421,8 [M-H⁺].

25 Paso 4: 3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-3-carbonitrilo

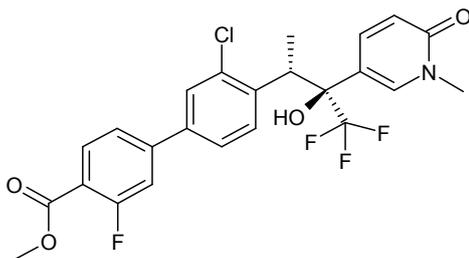
De modo similar al ejemplo 150, paso 2, se hace reaccionar la 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona con ácido 3-ciano-4-fluorfenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (m/e, ISP ion neg.) = 463,2 [M-H⁺].

30 Paso 5: ácido 3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico

De modo similar al ejemplo 156, paso 2, se hidroliza el 3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-3-carbonitrilo con KOH acuoso, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 482,0 [M-H⁺].

Ejemplo 166

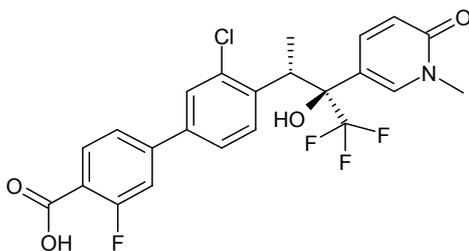
3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo



40 De modo similar al ejemplo 150, paso 2, se hace reaccionar la 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 165, paso 3) con ácido 3-fluor-4-metoxicarbonilfenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 498,2 [M+H⁺].

Ejemplo 167

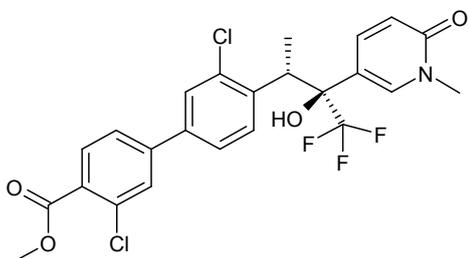
45 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico



De modo similar al ejemplo 141, se hidroliza el 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo (ejemplo 166), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 482,1 [M-H⁻].

Ejemplo 168

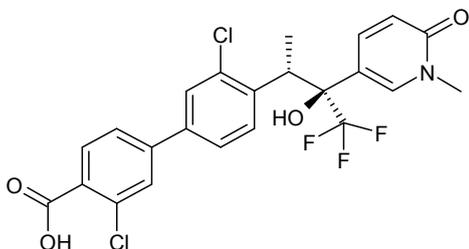
3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo



De modo similar al ejemplo 150, paso 2, se hace reaccionar la 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 165, paso 3) con ácido 3-cloro-4-metoxicarbonilfenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 514,4 [M+H⁺].

Ejemplo 169

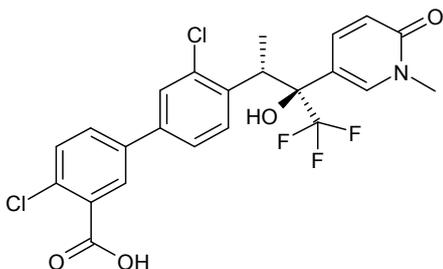
ácido 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico



De modo similar al ejemplo 141, se hidroliza el 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo (ejemplo 168), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 498,0 [M-H⁻].

Ejemplo 170

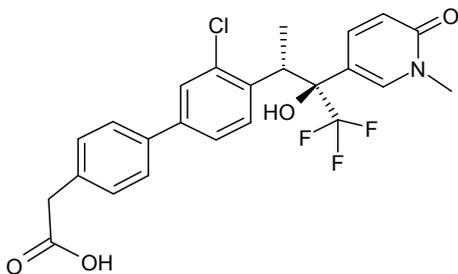
ácido 4,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico



De modo similar al ejemplo 150, paso 2, se hace reaccionar la 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 165, paso 3) con ácido 4-cloro-3-etoxicarbonilfenilborónico. Se hidroliza el producto de esta reacción de modo similar al ejemplo 141, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 498,1 [M-H⁻].

Ejemplo 171

ácido {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-il}-acético



5 Paso 1: {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-il}-acetonitrilo

De modo similar al ejemplo 150, paso 2, se hace reaccionar la 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 165, paso 3) con ácido 4-cianometilfenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 461,3 [M+H⁺].

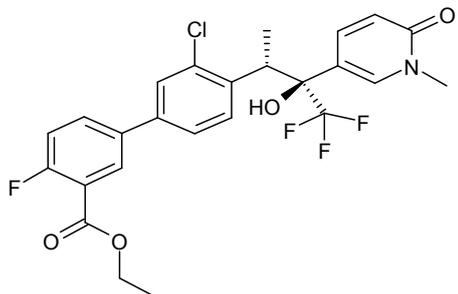
10 Paso 2: ácido {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-il}-acético

De modo similar al ejemplo 156, paso 2, se hidroliza el {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-il}-aceto-nitrilo con KOH acuoso, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 478,1 [M-H⁻].

15

Ejemplo 172

3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-3-carboxilato de etilo

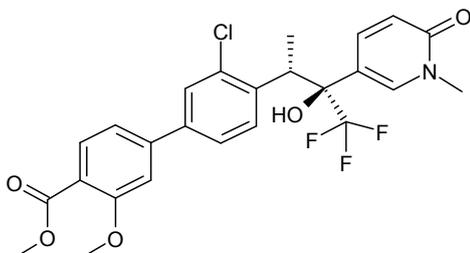


20 De modo similar al ejemplo 150, paso 2, se hace reaccionar la 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 165, paso 3) con ácido 4-fluor-3-etoxicarbonilfenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (m/e) = 512,4 [M+H⁺].

25

Ejemplo 173

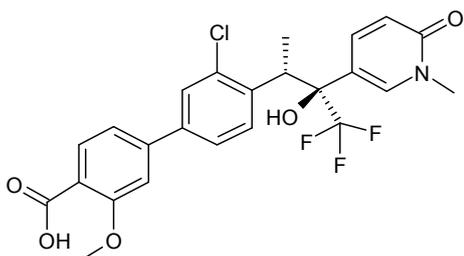
3'-cloro-3-metoxi-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo



30 De modo similar al ejemplo 150, paso 2, se hace reaccionar la 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 165, paso 3) con ácido 3-metoxi-4-metoxicarbonilfenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 510,2 [M+H⁺].

Ejemplo 174

35 ácido 3'-cloro-3-metoxi-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico

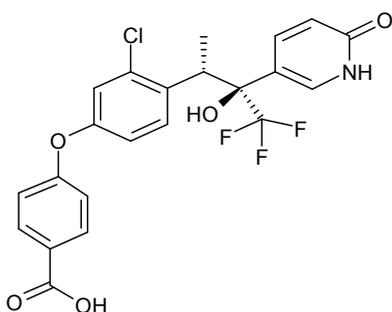


De modo similar al ejemplo 141, se hidroliza el 3'-cloro-3-metoxi-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo (ejemplo 173), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 494,1 [M-H⁻].

5

Ejemplo 175

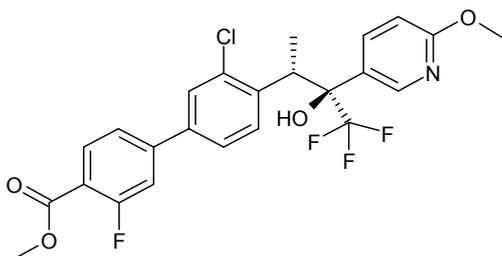
ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoico



- 10 Paso 1: 2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-etanona
De modo similar al ejemplo 165, paso 1, se convierte el ácido 6-metoxinicotínico en el cloruro de ácido y después se hace reaccionar con el 4-bromo-1-bromometil-2-cloro-benceno, obteniéndose el compuesto epigrafiado (no completamente puro) en forma de sólido ligeramente amarillo.
- 15 Pasos de 2 a 3: 3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1,1,1-trifluor-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-butan-2-ol
De modo similar al ejemplo 165, pasos 2 y 3, se alquila la 2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-etanona con yodometano, obteniéndose la 2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-(6-metoxi-piridin-3-il)-propan-1-ona que después se convierte en el compuesto epigrafiado. Aceite incoloro. EM (m/e) = 424,0 [M+H⁺].
- 20 Pasos 4 y 5: 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo
A una solución del 3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1,1,1-trifluor-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-butan-2-ol (200 mg) en tetrahidrofurano (4,1 ml) se le añade el triisopropilborano (338 mg). Se enfría la mezcla a -78°C. Se añade por goteo una solución 1,6 M de n-butil-litio en hexano (0,62 ml). Se agita la mezcla a -78°C durante 5 h y a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade agua (4 ml) y se agita durante 15 min. Se extrae la mezcla con EtOAc. Se concentra la fase orgánica a sequedad. Se hace reaccionar el ácido borónico en bruto de modo similar al ejemplo 151, paso 8, con 4-hidroxibenzoato de metilo, acetato de cobre (II) y piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado (22 mg).
- 25
- 30 Pasos 6: ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoico
A una solución del 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo (22 mg) en dioxano (0,65 ml) se le añade HCl acuoso conc. (88 mg). Se agita la mezcla a 100°C durante 1 h. Se concentra la mezcla a sequedad. Se disuelve el residuo en tetrahidrofurano (0,1 ml) y metanol (0,1 ml). Se le añade una solución acuosa 2 M de NaOH (0,22 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se acidifica la mezcla con HCl acuoso 2 M. Se evaporan los disolventes orgánicos. Se filtra el precipitado, se lava con agua y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro (15 mg). EM (m/e, ISP ion neg.) = 466,0 [M-H⁻].
- 35

Ejemplo 176

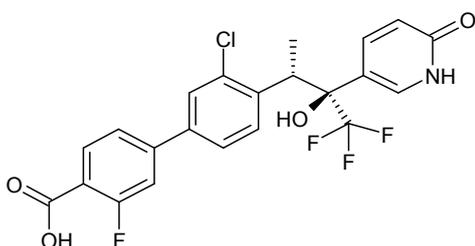
3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo



De modo similar al ejemplo 150, paso 2, se hace reaccionar el 3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1,1,1-trifluor-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-butan-2-ol (ejemplo 175, paso 3) con ácido 3-fluor-4-metoxicarbonilfenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (m/e) = 498,2 [M+H⁺].

Ejemplo 177

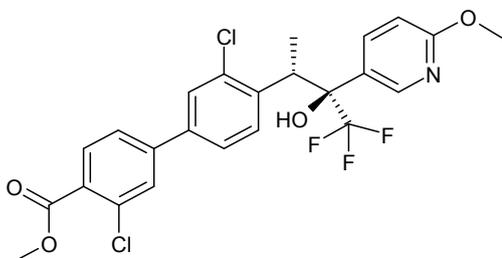
ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico



De modo similar al ejemplo 175, paso 6, se trata el 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo (ejemplo 176) en primer lugar con HCl acuoso en dioxano y después con NaOH acuoso en tetrahidrofurano/metanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 468,1 [M-H⁺].

Ejemplo 178

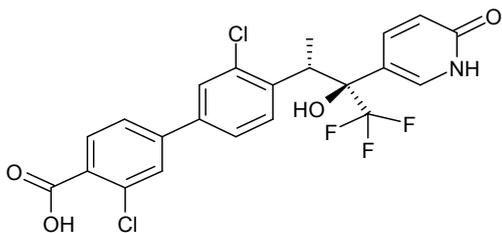
3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo



De modo similar al ejemplo 150, paso 2, se hace reaccionar el 3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1,1,1-trifluor-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-butan-2-ol (ejemplo 175, paso 3) con ácido 3-cloro-4-metoxicarbonilfenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (m/e) = 514,4 [M+H⁺].

Ejemplo 179

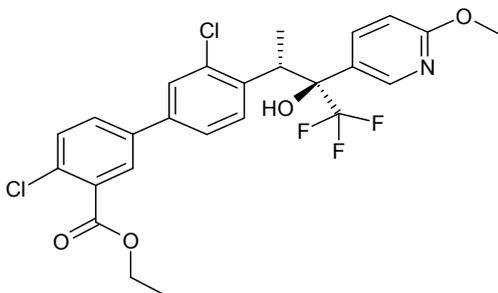
ácido 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico



De modo similar al ejemplo 175, paso 6, se trata el 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo (ejemplo 178) en primer lugar con HCl acuoso en dioxano, después con NaOH acuoso en tetrahidrofurano/metanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 484,1 [M-H⁺].

Ejemplo 180

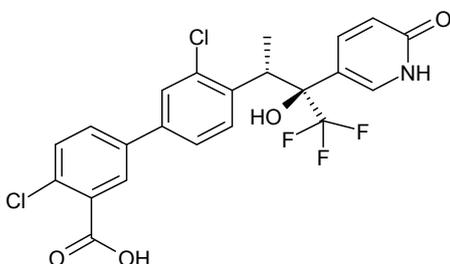
4,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-propil]-bifenil-3-carboxilato de etilo



5 De modo similar al ejemplo 150, paso 2, se hace reaccionar el 3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1,1,1-trifluor-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-butan-2-ol (ejemplo 175, paso 3) con ácido 4-cloro-3-etoxicarbonilfenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (m/e) = 528,2 [M+H⁺].

Ejemplo 181

ácido 4,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico

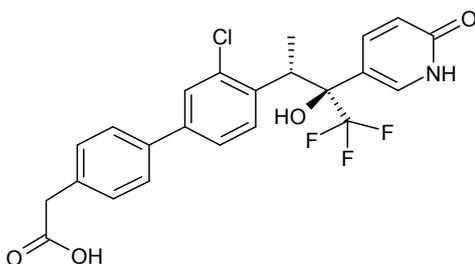


10 De modo similar al ejemplo 175, paso 6, se trata el 4,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-propil]-bifenil-3-carboxilato de etilo (ejemplo 180) en primer lugar con HCl acuoso en dioxano, y después con NaOH acuoso en tetrahidrofurano/metanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 484,1 [M-H⁺].

15

Ejemplo 182

ácido {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-il}-acético



20 Paso 1: {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-propil]-bifenil-4-il}-aceto-nitrilo
De modo similar al ejemplo 150, paso 2, se hace reaccionar el 3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1,1,1-trifluor-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-butan-2-ol (ejemplo 175, paso 3) con ácido 4-cianometilfenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (m/e) = 461,3 [M+H⁺]

25

Paso 2: {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-il}-acetonitrilo
A una solución del {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-propil]-bifenil-4-il}-acetonitrilo (87 mg) en dioxano (2,8 ml) se le añade HCl acuoso conc. (0,31 ml). Se agita la mezcla a 100°C durante 1,5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade agua y se extrae la mezcla con EtOAc. Se concentra la fase orgánica a sequedad y se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH de 1:0 => 9:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (59 mg) en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 447,3 [M+H⁺].

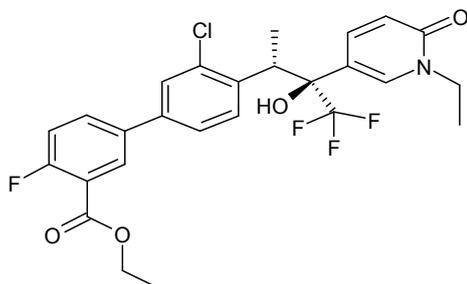
30

Paso 3: ácido {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-il}-acético
De modo similar al ejemplo 156, paso 2, se hidroliza el {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-il}-acetonitrilo con KOH acuoso, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 464,1 [M-H⁺].

35

Ejemplo 183

3'-cloro-4'-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-4-fluor-bifenil-3-carboxilato de etilo



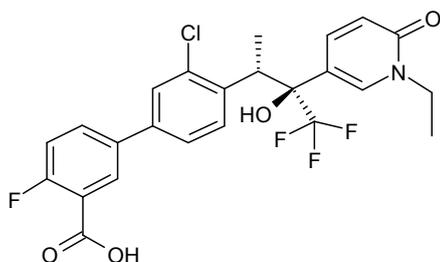
5 Paso 1: 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-1H-piridin-2-ona
De modo similar al ejemplo 182, paso 2, se convierte el 3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1,1,1-trifluor-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-butan-2-ol (ejemplo 175, paso 3) en el compuesto epigrafiado por tratamiento con HCl concentrado en dioxano. Sólido incoloro. EM (m/e) = 410,1 [M+H⁺].

10 Paso 2: 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-1-etil-1H-piridin-2-ona
A una solución de la 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1H-piridin-2-ona (354 mg) en N,N-dimetilacetamida (4,7 ml) se le añade carbonato potásico en polvo (131 mg) e yoduro de etilo (141 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añade agua y se extrae la mezcla con EtOAc. Se lava la fase orgánica con agua y se seca (MgSO₄). Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH de 1:0 => 9:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (324 mg) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 438,2 [M+H⁺].

15 Paso 3: 3'-cloro-4'-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-4-fluor-bifenil-3-carboxilato de etilo
De modo similar al ejemplo 150, paso 2, se hace reaccionar la 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-1-etil-1H-piridin-2-ona con ácido 4-fluor-3-etoxicarbonilfenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (m/e) = 526,3 [M+H⁺].

Ejemplo 184

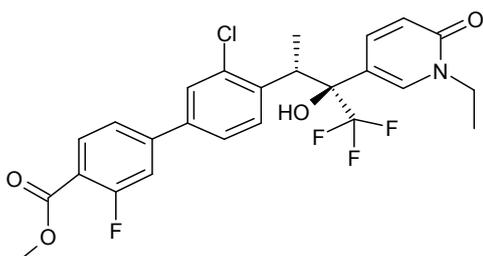
25 ácido 3'-cloro-4'-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-4-fluor-bi-fenil-3-carboxílico



30 De modo similar al ejemplo 141 se hidroliza el 3'-cloro-4'-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-4-fluor-bifenil-3-carboxilato de etilo (ejemplo 183), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 496,1 [M-H⁺].

Ejemplo 185

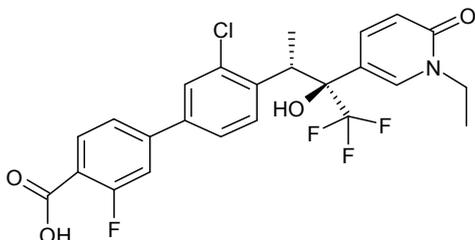
35 3'-cloro-4'-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxilato de metilo



De modo similar al ejemplo 150, paso 2, se hace reaccionar la 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-1-etil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 183, paso 2) con ácido 3-fluor-4-metoxicarbonilfenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (m/e) = 512,3 [M+H⁺].

5 Ejemplo 186

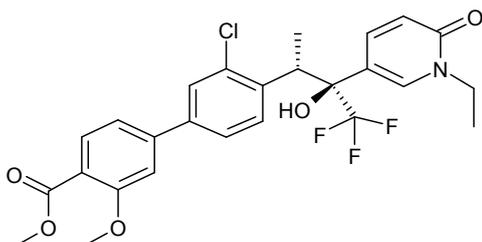
ácido 3'-cloro-4'-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bi-fenil-4-carboxílico



10 De modo similar al ejemplo 141, se hidroliza el 3'-cloro-4'-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxilato de metilo (ejemplo 185), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 496,1 [M-H⁻].

Ejemplo 187

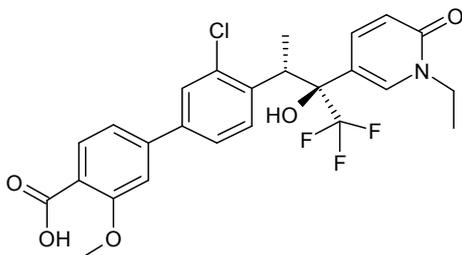
15 3'-cloro-4'-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-metoxi-bifenil-4-carboxilato de metilo



20 De modo similar al ejemplo 150, paso 2, se hace reaccionar la 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-1-etil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 183, paso 2) con ácido 3-metoxi-4-metoxicarbonilfenilborónico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 524,2 [M+H⁺].

Ejemplo 188

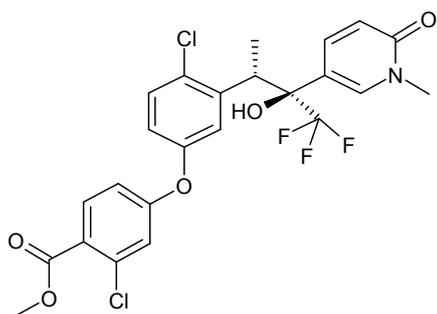
25 ácido 3'-cloro-4'-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-metoxi-bifenil-4-carboxílico



30 De modo similar al ejemplo 141, se hidroliza el 3'-cloro-4'-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-metoxi-bifenil-4-carboxilato de metilo (ejemplo 187), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 508,1 [M-H⁻].

Ejemplo 189

2-cloro-4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo



Pasos 1 y 2: 5-[2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-acetil]-1-metil-1H-piridin-2-ona

5 A una solución del ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico (7,95 g) en N,N-dimetilformamida (385 ml) se le añade el 1,1'-carbonildiimidazol (8,42 g). Se agita la mezcla a 50°C durante 70 min. Se enfría la mezcla a -10°C y se le añade el (2-cloro-5-metoxi-fenil)-acetato de metilo (10,61 g). Se añade en porciones durante 30 min el hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 6,59 g). Se calienta lentamente la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 6 h. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo (800 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro amónico (250 ml) y se extrae con acetato de etilo (5x). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a sequedad. Se disuelve el residuo en sulfóxido de dimetilo (100 ml). Se añaden NaCl (3,15 g) y agua (1,32 ml) y se calienta la mezcla a 140°C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añade agua-hielo y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra a sequedad, obteniéndose un sólido ligeramente marrón. Se lava el sólido con ciclohexano y una pequeña cantidad de diclorometano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. Se obtiene más producto por purificación cromatográfica de las aguas madres ((SiO₂, ciclohexano/EtOAc de 7:3 => EtOAc). Sólido incoloro (9,37 g). EM (m/e) = 292,1 [M+H⁺].

Paso 3: 5-[2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-propionil]-1-metil-1H-piridin-2-ona

20 A una suspensión de la 5-[2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-acetil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (9,35 g) en tetrahidrofurano (110 ml) se le añade en tres porciones el hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,35 g). Se agita la mezcla a 40°C durante 1 h y se coloca en un baño de hielo. Se le añade por goteo el yoduro de metilo (5,01 g). Se agita la mezcla a 0°C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 2 h. Se le añade acetato de etilo y se lava la mezcla con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra a sequedad. Se lava el residuo con ciclohexano, se filtra y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (9,45 g). EM (m/e) = 306,2 [M+H⁺].

Paso 4: 5-[2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona

30 De modo similar al ejemplo 165, paso 3, se hace reaccionar la 5-[2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-propionil]-1-metil-1H-piridin-2-ona con (trifluormetil)trimetilsilano y fluoruro de tetrametilamonio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente gris. EM (m/e) = 376,2 [M+H⁺].

Paso 5: 5-[2-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona

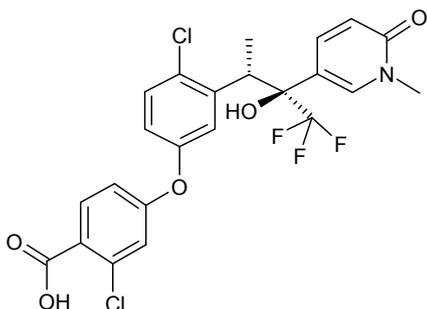
35 De modo similar al ejemplo 147, paso 5, se hace reaccionar la 5-[2-(2-cloro-5-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona con BBr₃, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e, ISP ion neg.) = 360,0 [M-H⁺].

Paso 6: 2-cloro-4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo

40 De modo similar al ejemplo 151, paso 8, se hace reaccionar la 5-[2-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona con ácido 3-cloro-4-metoxi-carbonilfenilborónico, acetato de cobre (II) y piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 530,1 [M+H⁺].

Ejemplo 190

45 ácido 2-cloro-4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoico

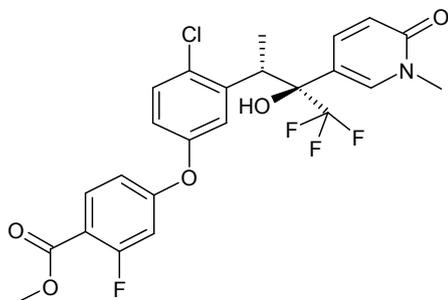


De modo similar al ejemplo 141, se hidroliza el 2-cloro-4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo (ejemplo 189), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 514,3 [M-H⁻].

5

Ejemplo 191

ácido 2-cloro-4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoico



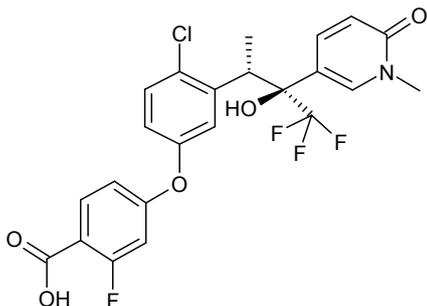
10

De modo similar al ejemplo 151, paso 8, se hace reaccionar la 5-[2-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 189, paso 5) con ácido 3-fluor-4-metoxicarbonilfenilborónico, acetato de cobre (II) y piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 514,4 [M+H⁺].

15

Ejemplo 192

4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo

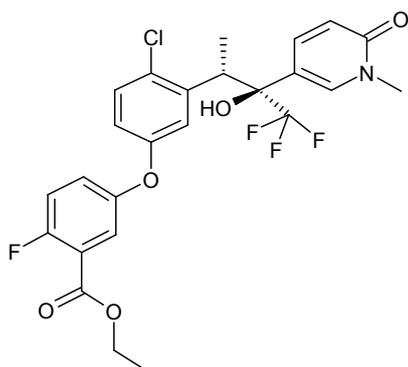


20

De modo similar al ejemplo 141, se hidroliza el ácido 2-cloro-4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoico (ejemplo 191), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 498,1 [M-H⁻].

Ejemplo 193

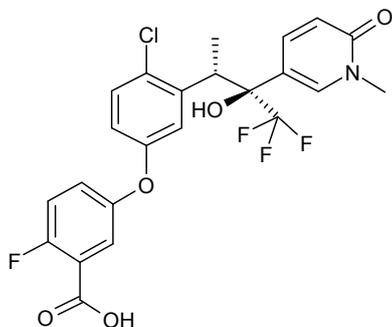
5-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de etilo



De modo similar al ejemplo 151, paso 8, se hace reaccionar la 5-[2-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 189, paso 5) con ácido 4-fluor-3-etoxicarbonilfenilborónico, acetato de cobre (II) y piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (m/e) = 528,2 [M+H⁺].

Ejemplo 194

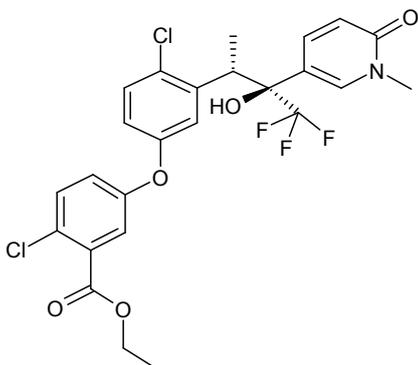
ácido 5-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico



De modo similar al ejemplo 141, se hidroliza el 5-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de etilo (ejemplo 193), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 498,1 [M-H⁺].

Ejemplo 195

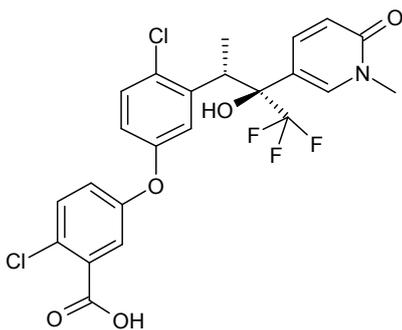
2-cloro-5-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de etilo



De modo similar al ejemplo 151, paso 8, se hace reaccionar la 5-[2-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 189, paso 5) con ácido 4-cloro-3-etoxicarbonilfenilborónico, acetato de cobre (II) y piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (m/e) = 544,2 [M+H⁺].

Ejemplo 196

ácido 2-cloro-5-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoico

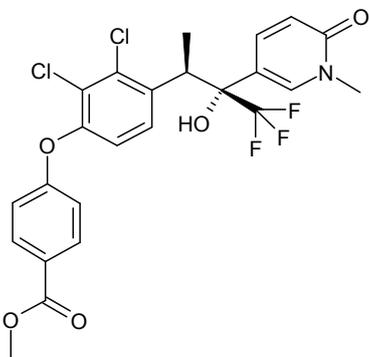


De modo similar al ejemplo 141, se hidroliza el 2-cloro-5-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de etilo (ejemplo 195), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 514,3 [M-H⁻].

5

Ejemplo 197

4-{2,3-dicloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo



10

Pasos de 1 a 3: 5-[2-(2,3-dicloro-4-metoxi-fenil)-propionil]-1-metil-1H-piridin-2-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 189, pasos 1-3, a partir del (2,3-dicloro-4-metoxifenil)acetato de metilo y ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico. Sólido incoloro. EM (m/e) = 340,1 [M+H⁺].

15

Paso 4: 5-[2-(2,3-dicloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona

De modo similar al ejemplo 165, paso 3, se hace reaccionar la 5-[2-(2,3-dicloro-4-metoxi-fenil)-propionil]-1-metil-1H-piridin-2-ona con (trifluormetil)trimetilsilano y fluoruro de tetrametilamonio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg..) = 408,2 [M-H⁺].

20

Paso 5: 5-[2-(2,3-dicloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona

De modo similar al ejemplo 147, paso 5, se hace reaccionar la 5-[2-(2,3-dicloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona con BBr₃, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e, ISP ion neg.) = 393,8 [M-H⁺].

25

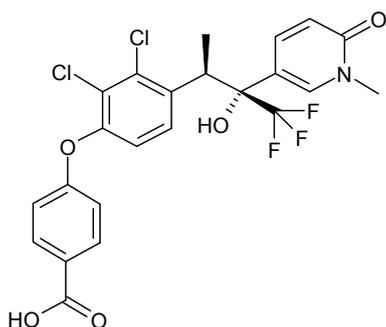
Paso 6: 4-{2,3-dicloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo

De modo similar al ejemplo 151, paso 8, se hace reaccionar la 5-[2-(2,3-dicloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona con ácido 4-metoxicarbonilfenilborónico, acetato de cobre (II) y piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 528,2 [M-H⁺].

30

Ejemplo 198

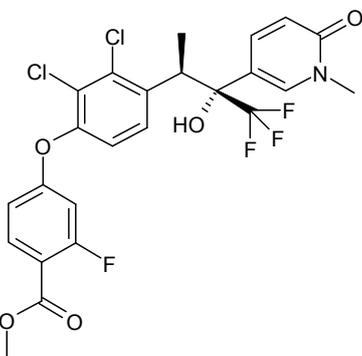
ácido 4-{2,3-dicloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoico



5 De modo similar al ejemplo 141, se hidroliza el 4-{2,3-dicloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo (ejemplo 197), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 514,3 [M-H⁺].

Ejemplo 199

4-{2,3-dicloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo

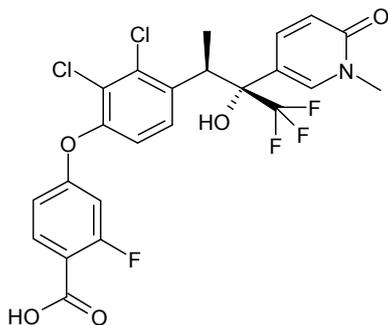


10 De modo similar al ejemplo 151, paso 8, se hace reaccionar la 5-[2-(2,3-dicloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 197, paso 5) con ácido 3-fluor-4-metoxicarbonilfenilborónico, acetato de cobre (II) y piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 546,2 [M-H⁺].

15

Ejemplo 200

ácido 4-{2,3-dicloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico

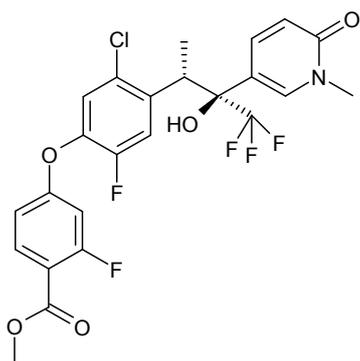


20 De modo similar al ejemplo 141, se hidroliza el 4-{2,3-dicloro-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo (ejemplo 199), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 532,1 [M-H⁺].

Ejemplo 201

4-{5-cloro-2-fluor-4-[3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo

25



Paso 1: 5-[2-(2-cloro-5-fluor-4-metoxi-fenil)-propionil]-1-metil-1H-piridin-2-ona

5 De modo similar al ejemplo 165, paso 1, se convierte el ácido 1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico en el cloruro de ácido y después se hace reaccionar con 1-bromometil-2-cloro-5-fluor-4-metoxi-benceno (n° de reg. CAS [853569-69-4]), obteniéndose el compuesto epigrafiado. Sólido blanco mate. EM (m/e) = 310,2 [M+H⁺].

Pasos de 2 a 3: 5-[2-(2-cloro-5-fluor-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona

10 De modo similar al ejemplo 165, pasos 2 y 3, se alquila la 5-[2-(2-cloro-5-fluor-4-metoxi-fenil)-propionil]-1-metil-1H-piridin-2-ona con yodometano, obteniéndose la 5-[2-(2-cloro-5-fluor-4-metoxi-fenil)-propionil]-1-metil-1H-piridin-2-ona que después se convierte en el compuesto epigrafiado. Sólido incoloro. EM (m/e) = 394,1 [M+H⁺].

Paso 4: 5-[2-(2-cloro-5-fluor-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona

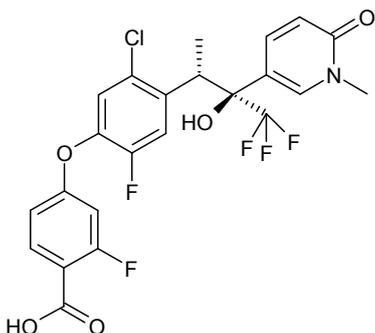
15 De modo similar al ejemplo 147, paso 5, se hace reaccionar la 5-[2-(2-cloro-5-fluor-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona con BBr₃, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente amarilla. EM (m/e) = 380,3 [M+H⁺].

Paso 5: 4-{5-cloro-2-fluor-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo

20 De modo similar al ejemplo 151, paso 8, se hace reaccionar la 5-[2-(2-cloro-5-fluor-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona con ácido 3-fluor-4-metoxicarbonilfenilborónico, acetato de cobre (II) y piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 532,2 [M+H⁺].

Ejemplo 202

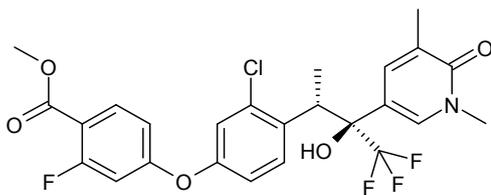
25 ácido 4-{5-cloro-2-fluor-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico



30 De modo similar al ejemplo 141, se hidroliza el 4-{5-cloro-2-fluor-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo (ejemplo 201), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 516,3 [M-H⁺].

Ejemplo 203

35 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo



Pasos de 1 a 4: 5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 189, pasos de 1 a 4, a partir del (2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetato de metilo y ácido 1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico (CAS [677762-39-9]). Sólido blanco mate. EM (m/e) = 390,1 [M+H⁺].

Paso 5: 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona

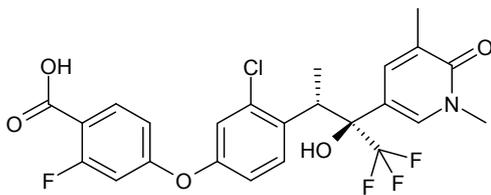
10 De modo similar al ejemplo 147, paso 5, se hace reaccionar la 5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona con BBr₃, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 376,2 [M+H⁺].

Paso 6: 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo

15 De modo similar al ejemplo 151, paso 8, se hace reaccionar la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona con ácido 3-fluor-4-metoxicarbonilfenilborónico, acetato de cobre (II) y piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 528,2 [M+H⁺].

Ejemplo 204

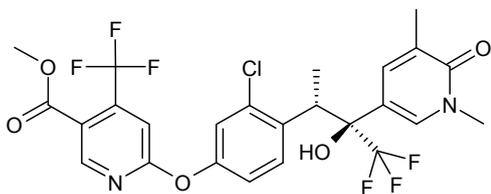
20 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico



25 De modo similar al ejemplo 141, se hidroliza el 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo (ejemplo 203), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 512,2 [M-H⁺].

Ejemplo 205

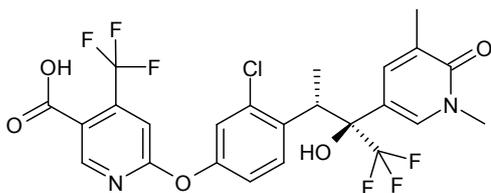
6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotinato de metilo



30 De modo similar al ejemplo 163, se hace reaccionar 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 203, paso 5) con metil-6-cloro-4-(trifluormetil)-nicotinato en presencia de trietilamina y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 579,3 [M+H⁺].

Ejemplo 206

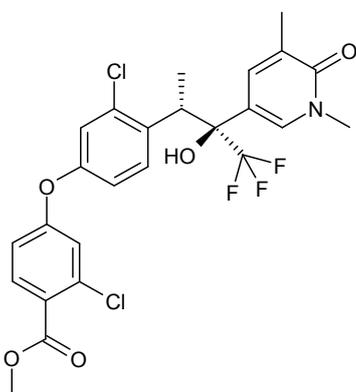
35 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotínico



5 De modo similar al ejemplo 164, se hidroliza el 6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluor-metil-nicotinato de metilo (ejemplo 163), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 563,2 [M-H⁺].

Ejemplo 207

2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo

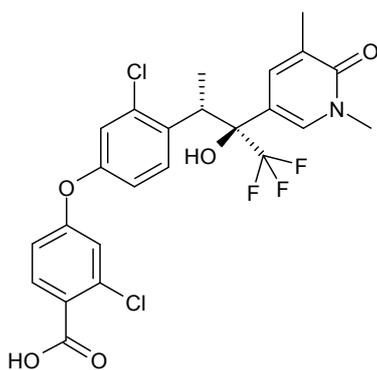


10 De modo similar al ejemplo 151, paso 8, se hace reaccionar la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 203, paso 5) con ácido 3-cloro-4-metoxicarbonilfenilborónico, acetato de cobre (II) y piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 544,2 [M+H⁺].

15

Ejemplo 208

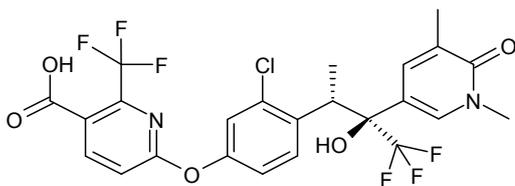
ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico



20 De modo similar al ejemplo 141, se hidroliza el 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo (ejemplo 207), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 528,2 [M-H⁺].

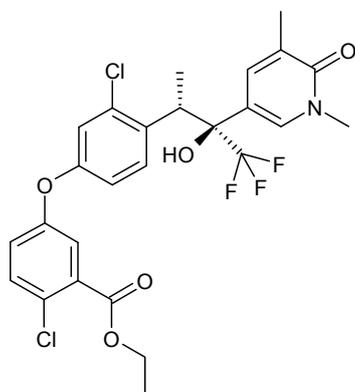
Ejemplo 209

25 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-trifluormetil-nicotínico



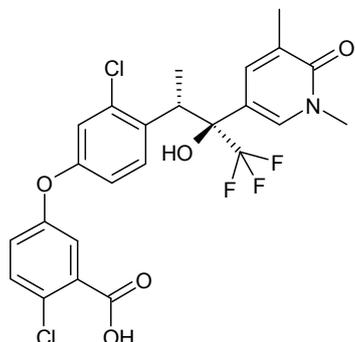
5 A una solución de 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 203, paso 5, 60 mg) en N,N-dimetilacetamida (2 ml) se le añade el tert-butilato potásico (21,5 mg) y 6-cloro-2-trifluorometil-nicotinato de etilo (81 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añade una solución acuosa 0,2 M de LiOH (4,79 ml), se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h y se enfría en un baño de hielo. Se acidifica la mezcla con HCl acuoso 1 M y se extrae con acetato de etilo. Se concentra la fase orgánica a sequedad y se purifica el producto por cromatografía ((SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH de 1:0 => 3:1). Sólido blanco mate (22 mg). EM (m/e) = 565,2 [M+H⁺].

10 **Ejemplo 210**
2-cloro-5-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoato de etilo



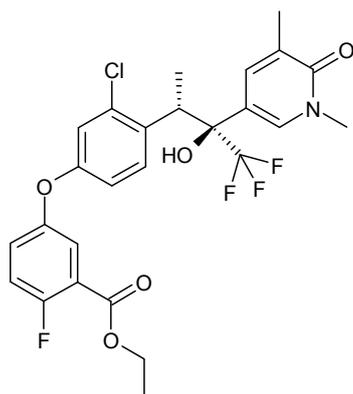
15 De modo similar al ejemplo 151, paso 8, se hace reaccionar la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluorometil-propil]-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 203, paso 5) con ácido 4-cloro-3-etoxicarbonilfenilborónico, acetato de cobre (II) y piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 558,2 [M+H⁺].

20 **Ejemplo 211**
ácido 2-cloro-5-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico



25 De modo similar al ejemplo 141, se hidroliza el 2-cloro-5-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoato de etilo (ejemplo 210), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 528,2 [M-H⁺].

30 **Ejemplo 212**
5-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de etilo

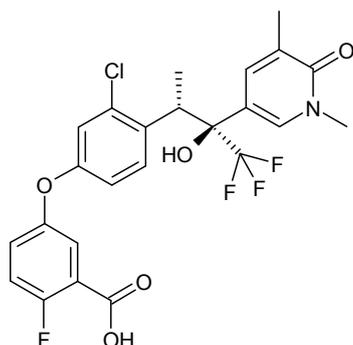


De modo similar al ejemplo 151, paso 8, se hace reaccionar la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 203, paso 5) con ácido 3-etoxicarbonil-4-fluorfenilborónico, acetato de cobre (II) y piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 542,2 [M+H⁺].

5

Ejemplo 213

ácido 5-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico

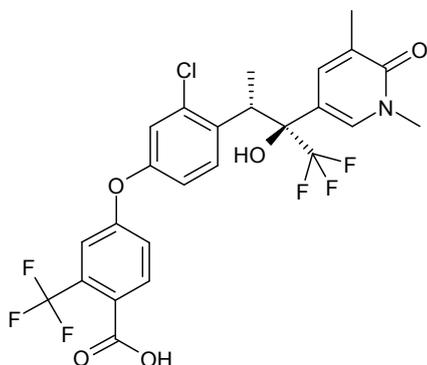


10

De modo similar al ejemplo 141, se hidroliza el 5-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de etilo (ejemplo 212), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 512,2 [M-H⁻].

Ejemplo 214

ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-trifluormetil-benzoico



20

Paso 1: 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-trifluormetil-benzaldehído

A una solución agitada de 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 203, paso 5, 80 mg) en N,N-dimetil-acetamida (1,5 ml) se le añaden el 4-fluor-2-(trifluormetil)-benzaldehído (63 mg) y carbonato de cesio (208 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se añade agua y se extrae la mezcla con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra. Se purifica el producto por cromatografía (SiO₂, ciclohexano/EtOAc de 1:0 => 0:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado (111 mg) en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 548,2 [M+H⁺].

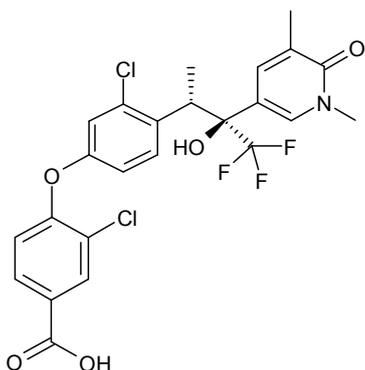
25

Paso 2: ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-trifluorometil-benzoico

- 5 A una solución del 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-trifluorometil-benzaldehído (105 mg) en tert-butanol (1 ml) y 2-metil-2-buteno (0,12 ml) se le añade a 0°C una solución de clorito sódico (28 mg) y dihidrogenofosfato sódico dihidratado (34 mg) en agua (0,8 ml). Se agita la mezcla a 0°C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 4,5 h. Se acidifica la mezcla con HCl acuoso 1 M y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (104 mg) en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 562,1 [M-H⁺].

10 Ejemplo 215

ácido 3-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico



- 15 Paso 1: 3-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzonitrilo

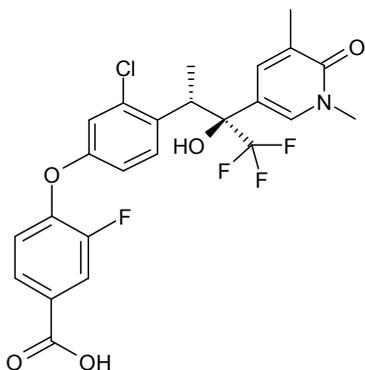
De modo similar al ejemplo 156, paso 1, se hace reaccionar la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 203, paso 5) con 3-cloro-4-fluorbenzonitrilo y carbonato de cesio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 511,2 [M+H⁺].

- 20 Paso 2: ácido 3-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico

De modo similar al ejemplo 156, paso 2, se hidroliza el 3-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzonitrilo con KOH acuoso, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 530,0 [M+H⁺].

25 Ejemplo 216

ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzoico



- 30 Paso 1: 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzonitrilo

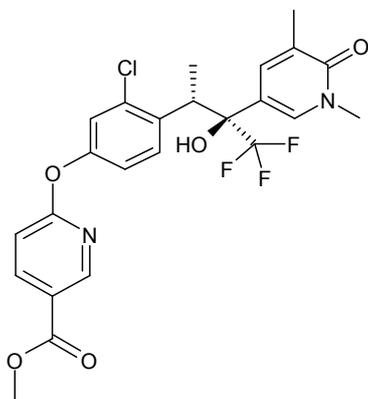
De modo similar al ejemplo 156, paso 1, se hace reaccionar la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 203, paso 5) con 3,4-difluorbenzonitrilo y carbonato de cesio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 495,2 [M+H⁺].

- 35 Paso 2: ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzoico

De modo similar al ejemplo 156, paso 2, se hidroliza el 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzonitrilo con KOH acuoso, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 514,4 [M+H⁺].

5 Ejemplo 217

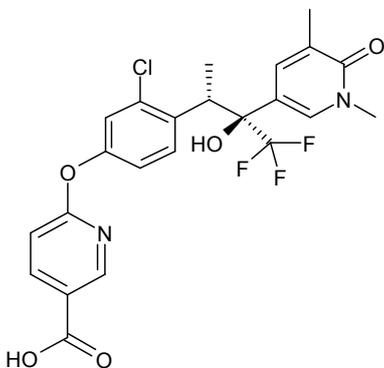
6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo



10 De modo similar al ejemplo 163, se hace reaccionar la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 203, paso 5) con 6-cloro-nicotinato de metilo en presencia de trietilamina y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 511,2 [M+H⁺].

15 Ejemplo 218

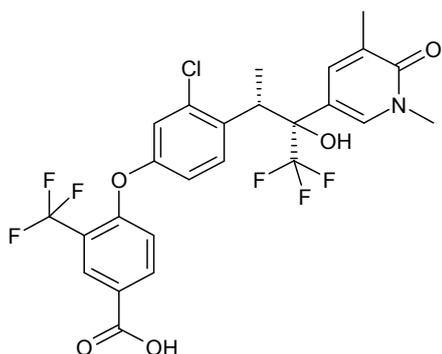
ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico



20 De modo similar al ejemplo 164, se hidroliza el 6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo (ejemplo 217), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 495,1 [M-H⁺].

Ejemplo 219

25 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzoico



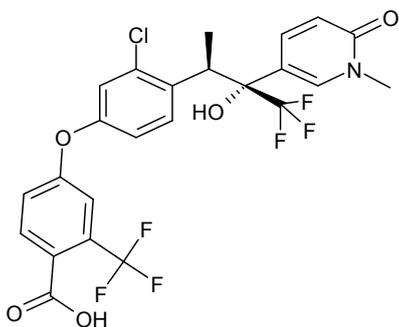
Paso 1: 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzaldehído

5 De modo similar al ejemplo 214, paso 1, se hace reaccionar la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 203, paso 5) con 4-fluor-3-(trifluorometil)benzaldehído en presencia de carbonato de cesio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 548,1 [M+H⁺].

10 Paso 2: ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzoico

De modo similar al ejemplo 214, paso 2, se oxida el 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzaldehído con clorito sódico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 562,0 [M-H⁺].

15 Ejemplo 220
ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-trifluorometil-benzoico



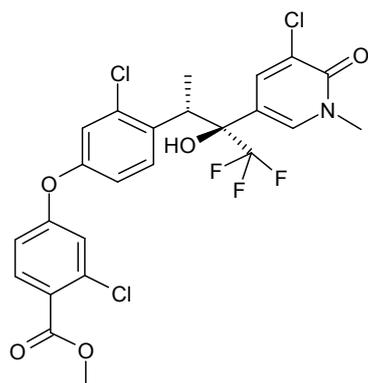
20 Paso 1: 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-trifluorometil-benzaldehído

25 De modo similar al ejemplo 214, paso 1, se hace reaccionar la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 151, paso 7) con 4-fluor-2-(trifluorometil)benzaldehído en presencia de carbonato de cesio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 532,0 [M-H⁺].

Paso 2: ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-trifluorometil-benzoico

30 De modo similar al ejemplo 214, paso 2, se oxida el 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-trifluorometil-benzaldehído con clorito sódico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 548,1 [M-H⁺].

35 Ejemplo 221
2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo



Pasos de 1 a 4: 3-cloro-5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona

5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 189, pasos de 1 a 4, a partir del (2-cloro-4-metoxi-fenil)-acetato de metilo y ácido 5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carboxílico (CAS [677762-31-1]). Sólido blanco mate. EM (m/e) = 410,1 [M+H⁺].

Paso 5: 3-cloro-5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona

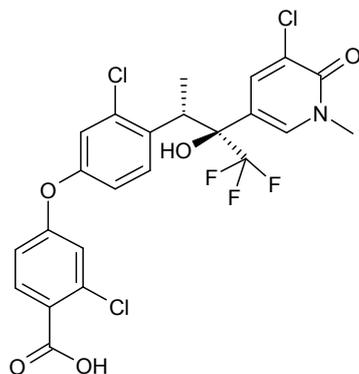
10 De modo similar al ejemplo 147, paso 5, se hace reaccionar la 3-cloro-5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona con BBr₃, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 393,8 [M-H⁺].

Paso 6: 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxy}-benzoato de metilo

15 De modo similar al ejemplo 151, paso 8, se hace reaccionar la 3-cloro-5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona con ácido 3-cloro-4-metoxicarbonilfenilborónico, acetato de cobre (II) y piridina, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma incolora. EM (m/e) = 564,1 [M+H⁺].

Ejemplo 222

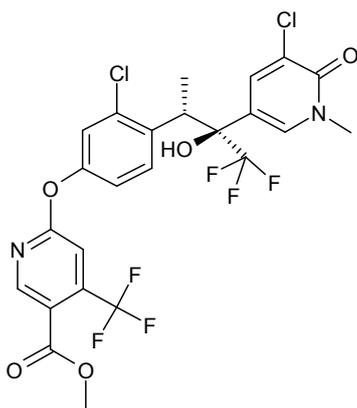
20 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxy}-benzoico



25 De modo similar al ejemplo 141, se hidroliza el 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxy}-benzoato de metilo (ejemplo 221), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 550,0 [M-H⁺].

Ejemplo 223

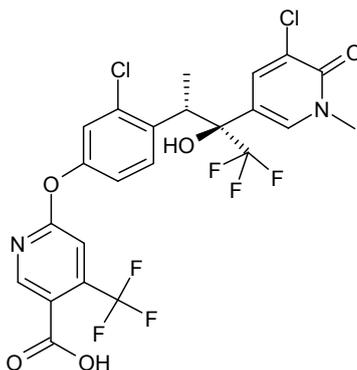
30 6-{3-cloro-4-[2-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxy}-4-trifluormetil-nicotinato de metilo



De modo similar al ejemplo 163, se hace reaccionar la 3-cloro-5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluor-metil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 221, paso 5) con metil-6-cloro-4-(trifluormetil)-nicotinato en presencia de trietilamina y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 599,1 [M+H⁺].

Ejemplo 224

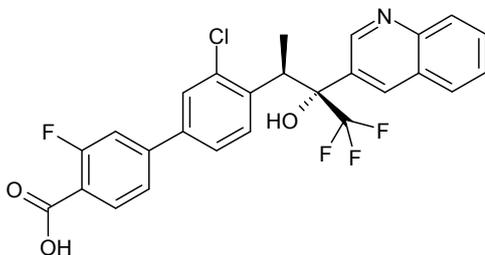
ácido 6-{3-cloro-4-[2-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotínico



De modo similar al ejemplo 164, se hidroliza el 6-{3-cloro-4-[2-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluor-metil-nicotinato de metilo (ejemplo 223), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e, ISP ion neg.) = 583,0 [M-H⁻].

Ejemplo 225

ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-bifenil-4-carboxílico



Paso 1: 3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1,1,1-trifluor-2-quinolin-3-il-butan-2-ol

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 58, pasos 2-5, a partir de la 2-cloro-4-bromo-acetofenona (nº de reg. CAS 252561-81-2) y 3-bromoquinolina (nº de reg. CAS 5332-24-1). Aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 446,1 [M+H⁺].

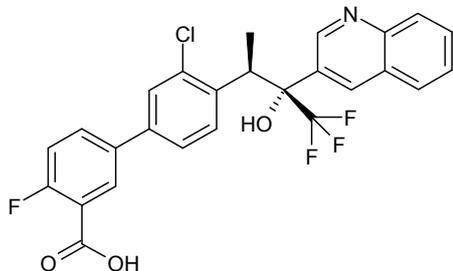
Paso 2: ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-bifenil-4-carboxílico

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 60, paso 2, a partir del 3-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1,1,1,1-trifluor-2-quinolin-3-il-butan-2-ol y ácido 3-fluor-4-metoxicarbonilfenil-borónico (nº de reg. CAS 505083-04-

5). Se hidroliza el éster resultante por adición de una solución acuosa de LiOH (1N) a la mezcla reaccionante. Aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 504,1 [M+H⁺].

Ejemplo 226

5 ácido 3'-cloro-4-fluor-4'-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-bifenil-3-carboxílico

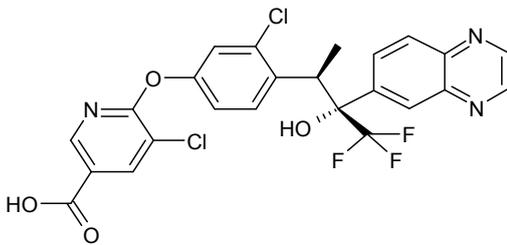


Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 225 a partir del ácido 3-etoxicarbonil-4-fluorfenilborónico (nº de reg. CAS 874219-36-0). Aceite ligeramente amarillo. EM (m/e) = 504,1 [M+H⁺].

10

Ejemplo 227

ácido 5-cloro-6-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinoxalin-6-il-propil)-fenoxi]-nicotínico



15 Paso 1: 2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-quinoxalin-6-il-etanona

Se añade una solución 2M de cloruro de tert-butil-magnesio (nº de reg. CAS 677-22-5) en éter de dietilo (5,9 ml) al ácido 2-cloro-4-metoxifenilacético (1,173 g, nº de reg. CAS 91367-09-8) en THF (10 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min. Se le añade una solución de 6-quinoxalinacarboxilato de metilo (1 g, nº de reg. CAS 23088-23-5) en THF (3 ml) y se agita la mezcla resultante durante una noche. Se añaden HCl acuoso (del 25%, 1,5 ml) y agua (30 ml) y se extrae con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, formándose un aceite. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc/heptano = 1:2), obteniéndose el compuesto epigrafiado (480 mg) en forma de sólido ligeramente marrón. EM (m/e) = 313,2 [M+H⁺].

20

Paso 2: 3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinoxalin-6-il-propil)-fenol

25 Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 1, pasos 4 - 5, y desprotección con BBr₃ de modo similar al ejemplo 147, paso 5, a partir de la 2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-quinoxalin-6-il-etanona. Espuma ligeramente amarilla. EM (m/e) = 381,2 [M+H⁺].

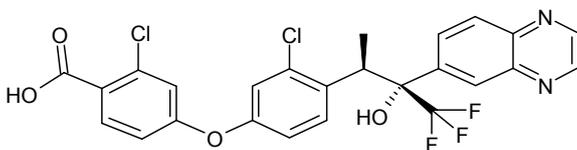
Paso 3: ácido 5-cloro-6-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinoxalin-6-il-propil)-fenoxi]-nicotínico

30 Se añade el DABCO (2 mg) a una mezcla de 5,6-dicloro-nicotinato de metilo (27 mg, Nº de reg. CAS 56055-54-0), 3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinoxalin-6-il-propil)-fenol (50 mg) y trietilamina (17 mg) en DMF (5 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añade una solución acuosa de LiOH (1N, 1 ml) y se agita durante 2 horas para hidrolizar el compuesto intermedio éster. Se purifica la mezcla por HPLC prep. (columna C18, gradiente de disolvente CH₃CN 20-98% en agua + 0,1% de HCOOH), obteniéndose el compuesto epigrafiado (10 mg) en forma de espuma blanca. EM (m/e) = 536,1 [M+H⁺].

35

Ejemplo 228

ácido 2-cloro-4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinoxalin-6-il-propil)-fenoxi]-benzoico

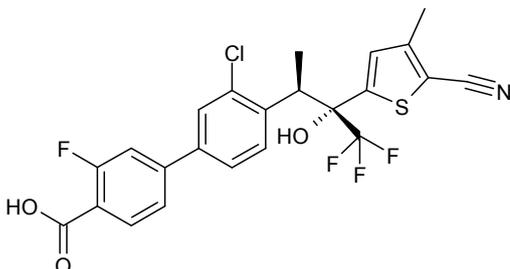


40

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 82 a partir del 3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinoxalin-6-il-propil)-fenol (ejemplo 227, paso 2). Espuma ligeramente amarilla. EM (m/e) = 537,2 [M+H⁺].

Ejemplo 229

ácido 3'-cloro-4'-[2-(5-ciano-4-metil-tiofen-2-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxílico



5 Paso 1: 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-propil]-3-metil-tiofeno-2-carbonitrilo

Se añade a 0°C una solución de n-butil-litio (1,6M) en hexanos (0,18 ml) a una solución de diisopropilamina (0,212 ml) en THF (2 ml). Se agita la mezcla durante 5 min y se enfría a -78°C. Se añade a -78°C el 3-metiltiofeno-2-carbonitrilo (184 mg, nº de reg. CAS 55406-13-8) y se agita durante 30 min. Se añade a -78°C una solución de la 2-(4-bromo-2-clorofenil)etanona (248 mg, nº de reg. CAS 749932-89-6, obtenida de modo similar al ejemplo 58, paso 2, a partir de la 2-cloro-4-bromoacetofenona [nº de reg. CAS 252561-81-2]) en THF (1 ml). Se agita la mezcla durante 20 min y después se le añade agua (0,2 ml). Se filtra la mezcla a través de Celite y se concentra, formándose un aceite. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc del 0 al 100 % en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (100 mg) en forma de aceite incoloro. EM (m/e) = 370,0 [M+H⁺].

15 Paso 2: 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-tiofeno-2-carbonitrilo

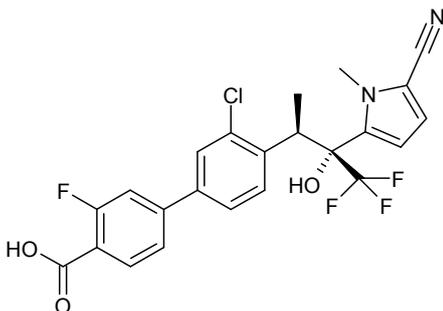
Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 58, pasos 4 y 5, a partir del 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-propil]-3-metil-tiofeno-2-carbonitrilo. Aceite ligeramente amarillo. EM (m/e, ISP ion neg.) = 436,3 [M-H⁺].

20 Paso 3: ácido 3'-cloro-4'-[2-(5-ciano-4-metil-tiofen-2-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxílico

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 60, paso 2, a partir del 5-[2-(4-bromo-2-cloro-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-tiofeno-2-carbonitrilo y ácido 3-fluor-4-metoxicarbonilfenilborónico (nº de reg. CAS 505083-04-5). Se hidroliza el éster resultante por adición de una solución acuosa de LiOH (1N) a la mezcla reaccionante. Sólido ligeramente amarillo. EM (m/e, ISP ion neg.) = 496,3 [M-H⁺].

Ejemplo 230

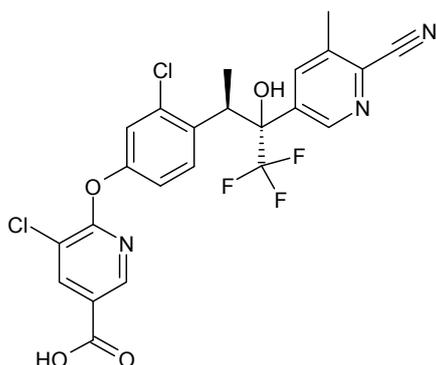
ácido 3'-cloro-4'-[2-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxílico



30 Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 229 a partir del 1-metilpirrol-2-carbonitrilo (nº de reg. CAS 34884-10-1). Espuma ligeramente amarilla. EM = 498,1 [M+H₂O].

Ejemplo 231

35 ácido 5-cloro-6-[3-cloro-4-[2-(6-ciano-5-metil-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi]-nicotínico



Paso 1: 5-yodo-3-metil-piridina-2-carbonitrilo

Se añade a 0°C una solución de NaNO₂ (738 mg) en agua (3,2 ml) a una mezcla de 5-amino-3-metilpiridina-2-carbonitrilo (950 mg, nº de reg. CAS 252056-70-5) en HCl acuoso 5N (8,2 ml) y se agita a 0°C durante 10 min. Se añade lentamente a 0°C una solución de KI (2,6 g) en agua (3,2 ml). Pasados 5 min a temperatura ambiente se añade agua (10 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 5 min más. Se añade a 0°C el EtOAc (25 ml) y después NaOH acuoso 6N (5,9 ml). Se separan las fases. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de Na₂S₂O₃, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía flash (SiO₂, EtOAc del 0 al 30 % en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,2 g) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 254,0 [M+H⁺].

Paso 2: 5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-3-metil-piridina-2-carbonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 58, pasos 2-5, a partir de la 1-(2-cloro-4-metoxifenil)-1-etanona (nº de reg. CAS 41068-36-4). En el paso 3 para efectuar la metalación se trata a -20°C el 5-yodo-3-metil-piridina-2-carbonitrilo con cloruro de isopropilmagnesio/LiCl en lugar de n-butil-litio. Sólido ligeramente amarillo. EM (m/e) = 383,2 [M+H⁺].

Paso 3: 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-3-metil-piridina-2-carbonitrilo

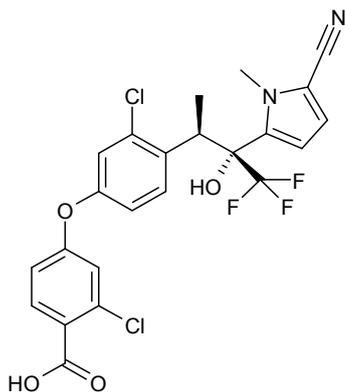
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 147, paso 5, a partir del 5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-piridina-2-carbonitrilo. Sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 369,2 [M-H⁺].

Paso 4: ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(6-ciano-5-metil-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 227, paso 3, a partir del 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-piridina-2-carbonitrilo. EM (m/e, ISP ion neg.) = 524,1 [M-H⁺].

Ejemplo 232

ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico



Paso 1: 5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 58, pasos 2-5, a partir de la 1-(2-cloro-4-metoxifenil)-1-etanona (nº de reg. CAS 41068-36-4). Para efectuar la metalación, en el paso 3 se trata a -70°C el pirrol-2-carbonitrilo (nº de reg. CAS 34884-10-1) con LDA en lugar de n-butil-litio. Sólido ligeramente amarillo. EM (m/e, ISP ion neg.) = 371,1 [M-H⁺].

Paso 2: 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo

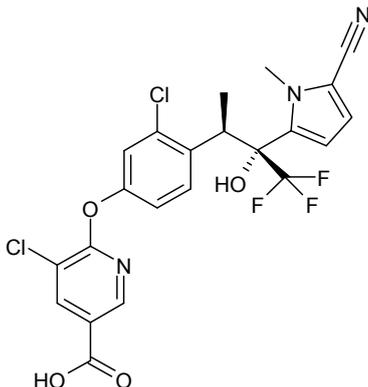
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 147, paso 5, a partir del 5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo. Sólido blanco. EM (m/e, ISP ion neg.) = 357,1 [M-H⁺].

- 5 Paso 3: ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico

Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 82 a partir del 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1-metil-1H-pirrol-2-carbo-nitrilo. Espuma blanca. EM (m/e, ISP ion neg.) = 512,1 [M-H⁺].

10 Ejemplo 233

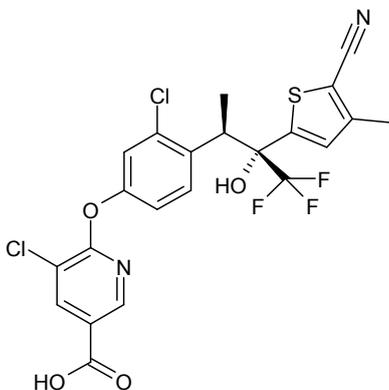
ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 227, paso 3, a partir del 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (ejemplo 232 paso 2). EM (m/e) = 516,0 [M+H⁺].

Ejemplo 234

ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(5-ciano-4-metil-tiofen-2-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico



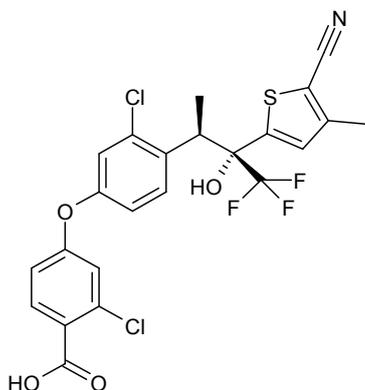
- 20 Paso 1: 5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-3-metil-tiofeno-2-carbonitrilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 58, pasos 2-5, a partir de la 1-(2-cloro-4-metoxifenil)-1-etanona (nº de reg. CAS 41068-36-4). Para efectuar la metalación, en el paso 3 se trata a -70°C el 3-metiltiofeno-2-carbonitrilo (nº de reg. CAS 55406-13-8) con LDA en lugar de n-butil-litio. Aceite amarillo. EM (m/e, ISP ion neg.) = 388,3 [M-H⁺].

- 25 Paso 2: 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluormetil-propil]-3-metil-tiofeno-2-carbonitrilo
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 147, paso 5, a partir del 5-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-tiofeno-2-carbonitrilo. Espuma ligeramente marrón. EM (m/e, ISP ion neg.) = 374,2 [M-H⁺].

- 30 Paso 3: ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(5-ciano-4-metil-tiofen-2-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico
35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 227, paso 3, a partir del 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-3-metil-tiofeno-2-carbonitrilo. Espuma blanca. EM (m/e, ISP ion neg.) = 530,0 [M-H⁺].

Ejemplo 235

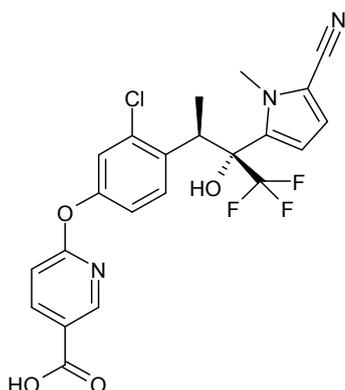
ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(5-ciano-4-metil-tiofen-2-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico



5 Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito en el ejemplo 82 a partir del 5-[(1S,2R)-2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-3-metil-tiofeno-2-carbonitrilo (ejemplo 234, paso 2). Espuma blanca. EM (m/e, ISP ion neg.) = 529,1 [M-H⁺].

Ejemplo 236

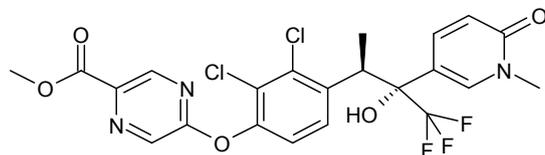
ácido 6-{3-cloro-4-[2-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al descrito en el ejemplo 227, paso 3, a partir del 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-1-metil-1H-pirrol-2-carbonitrilo (ejemplo 232 paso 2) y 6-cloro-nicotinato de metilo (nº de reg. CAS 73781-91-6). Espuma blanca. EM (m/e, ISP ion neg.) = 477,9 [M-H⁺].

Ejemplo 237

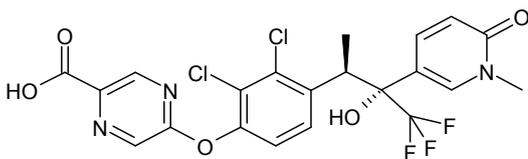
5-{2,3-dicloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-pirazina-2-carboxilato de metilo



20 De modo similar al ejemplo 163, se hace reaccionar a t.amb. durante 4 h la 5-[2-(2,3-dicloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-1-metil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 197, paso 5; 150 mg, 0,38 mmoles) con 5-cloro-2-piridazinacarboxilato de metilo (67 mg, 0,38 mmoles), 0,069 ml de TEA y 6 mg de DABCO en 2 ml de DMF, obteniéndose 184 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (M+H⁺) = 532,1.

Ejemplo 238

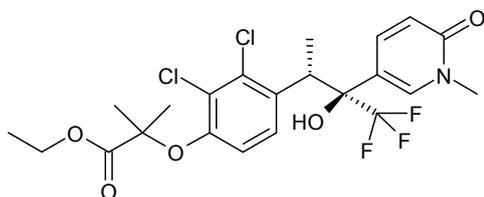
ácido 5-{2,3-dicloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-pirazina-2-carboxílico



5 Se trata el 5-[(2,3-dicloro-4-[(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi)-pirazina-2-carboxilato de metilo (ejemplo 237; 160 mg, 0,3 mmoles) en 1,2 ml de THF con 0,6 ml de NaOH acuoso 1N y se agita a t.amb. durante 2 h. Después de añadir 1 ml de HCl 1N, se extrae la mezcla reaccionante dos veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 156 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM ($M+H^+$) = 518,1.

10 Ejemplo 239

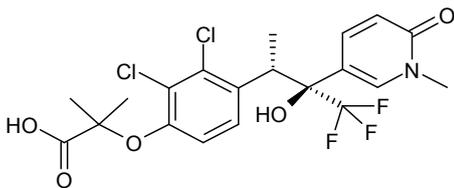
2-[(2,3-dicloro-4-[(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi)-2-metil-propionato de etilo



15 Se disuelven la 5-[(2-(2,3-dicloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil)-1-metil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 197, paso 5; 198 mg, 0,50 mmoles) y el 2-bromo-2-metil-propionato de etilo (0,23 ml, 1,5 mmoles) en 1 ml de dimetilacetamida y se tratan con 60 mg de NaOH (finamente pulverizado). Después de agitar durante 3 h a t.amb. se añade el 2-bromo-2-metil-propionato de etilo (0,11 ml, 0,75 mmoles) y después 30 mg de NaOH (finamente pulverizado). Después de agitar durante 19 h a t.amb., se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo (10 ml) y se ajusta el pH a 3 con HCl acuoso 2N. Se extrae la mezcla reaccionante dos veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (8 g de SiO₂, EtOAc/heptano = 2:1), obteniéndose 118 mg del compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso incoloro. EM ($M+H^+$) = 510,2.

25 Ejemplo 240

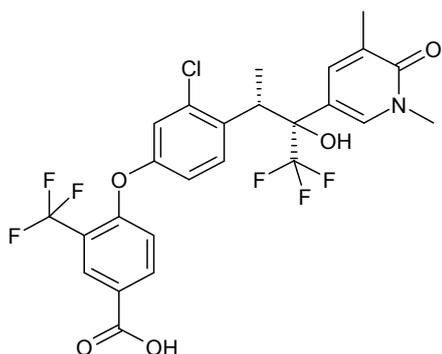
ácido 2-[(2,3-dicloro-4-[(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi)-2-metil-propiónico



30 De modo similar al ejemplo 238, se hidroliza a 50°C durante 3 h el 2-[(2,3-dicloro-4-[(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi)-2-metil-propionato de etilo (ejemplo 239; 104 mg, 0,2 mmoles), obteniéndose 96 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. EM ($M+H^+$) = 482,0.

Ejemplo 241

35 ácido 4-[(3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi)-3-trifluorometil-benzoico



Paso 1: 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzaldehído

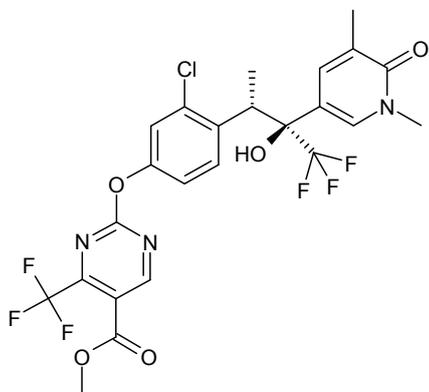
5 De modo similar al ejemplo 214, paso 1, se hace reaccionar la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-tri-fluorometil-propil]-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 203, paso 5) con 4-fluor-3-(trifluorometil)benzaldehído en N,N-dimetilacetamida en presencia de carbonato de cesio, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM (m/e) = 548,1 [M+H⁺].

10 Paso 2: ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzoico

De modo similar al ejemplo 214, paso 2, se trata el 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzaldehído con clorito sódico en presencia de dihidrogenofosfato sódico dihidratado en tert-butanol, 2-metil-2-buteno y agua, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 562,0 [M-H⁻].

Ejemplo 242

2-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-tri-fluorometil-pirimidina-5-carboxilato de metilo

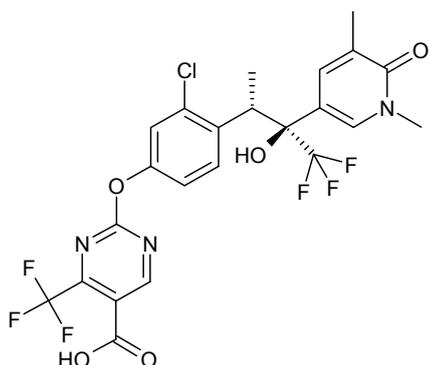


20 De modo similar al ejemplo 163, se hace reaccionar la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluorometil-propil]-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 203, paso 5) con 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina-5-carboxilato en presencia de trietilamina y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 580,2 [M+H⁺].

25

Ejemplo 243

ácido 2-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico

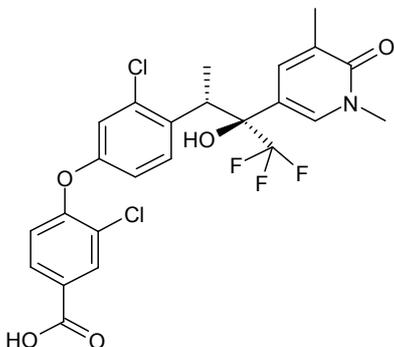


De modo similar al ejemplo 141, se hidroliza el 2-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluor-metil-pirimidina-5-carboxilato de metilo (ejemplo 242), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 566,1 [M+H⁺].

5

Ejemplo 244

ácido 3-cloro-4-{3-cloro-4-[(1S,2S)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico



10

Paso 1: 3-cloro-4-{3-cloro-4-[(1S,2S)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzonitrilo y 3-cloro-4-{3-cloro-4-[(1R,2R)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzonitrilo

15 Se separa el 3-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzonitrilo (ejemplo 215, paso 1) en sus enantiómeros por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD empleando como fase móvil etanol al 5 % en heptano, obteniéndose los compuestos epigrafiados en forma de sólidos incoloros.

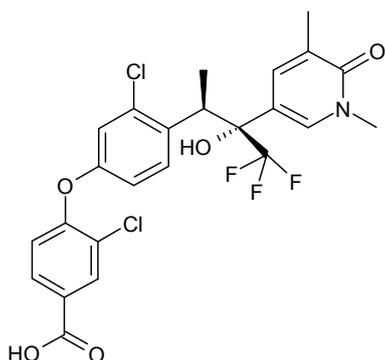
20 Paso 2: ácido 3-cloro-4-{3-cloro-4-[(1S,2S)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico

De modo similar al ejemplo 156, paso 2, se hidroliza el 3-cloro-4-{3-cloro-4-[(1S,2S)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzonitrilo con KOH acuoso, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 528,1 [M-H⁺].

25

Ejemplo 245

ácido 3-cloro-4-{3-cloro-4-[(1R,2R)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico

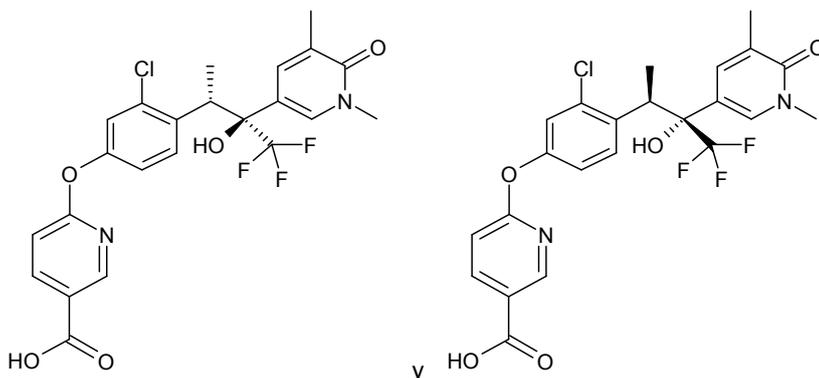


De modo similar al ejemplo 156, paso 2, se hidroliza el 3-cloro-4-{3-cloro-4-[(1R,2R)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzonitrilo (ejemplo 244, paso 1) con KOH acuoso, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 528,1 [M-H⁺].

Ejemplos 246 y 247

ácido 6-{3-cloro-4-[(1S,2S)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico y

10 ácido 6-{3-cloro-4-[(1R,2R)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico

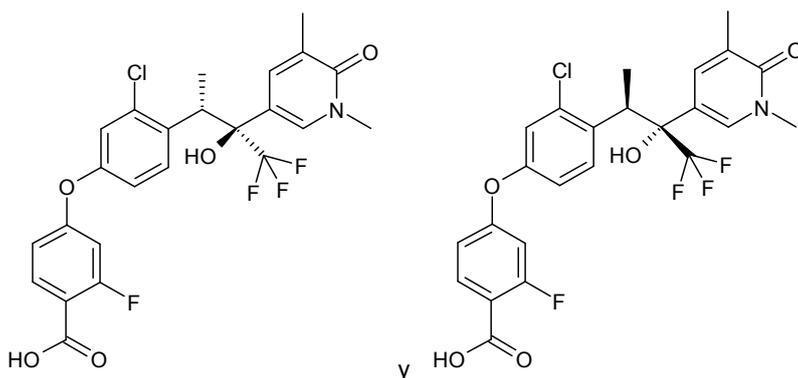


15 Se separa el ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico (ejemplo 218) en sus enantiómeros por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD empleando como fase móvil (etanol+ 0,5% HCOOH) al 15% en heptano, obteniéndose el ácido 6-{3-cloro-4-[(1S,2S)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico en forma de sólido incoloro, EM (m/e, ISP ion neg.) = 495,1 [M-H⁺] y el ácido 6-{3-cloro-4-[(1R,2R)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico en forma de sólido incoloro, EM (m/e, ISP ion neg.) = 495,1 [M-H⁺].

Ejemplos 248 y 249

25 ácido 4-{3-cloro-4-[(1S,2S)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico y

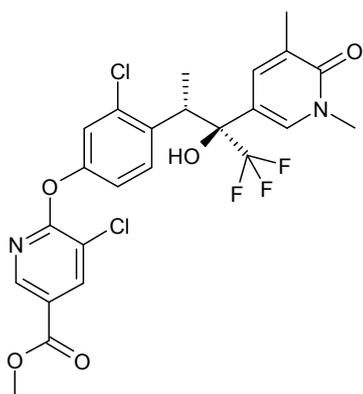
ácido 4-{3-cloro-4-[(1R,2R)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico



Se separa el ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico (ejemplo 204) en sus enantiómeros por HPLC quiral en una columna Chiralpak AD empleando como fase móvil (etanol+ 0,5% HCOOH) al 15% en heptano, obteniéndose el ácido 4-{3-cloro-4-[(1S,2S)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico en forma de sólido incoloro, EM (m/e, ISP ion neg.) = 512,2 [M-H⁺] y el ácido 4-{3-cloro-4-[(1R,2R)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico en forma de sólido incoloro, EM (m/e, ISP ion neg.) = 512,2 [M-H⁺].

Ejemplo 250

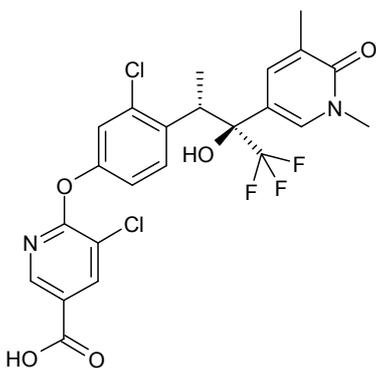
5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo



De modo similar al ejemplo 163, se hace reaccionar la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 203, paso 5) con metil-5,6-dicloronicotinato en presencia de trietilamina y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 545,2 [M+H⁺].

Ejemplo 251

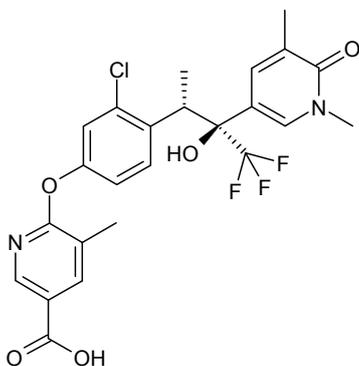
ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico



De modo similar al ejemplo 164, se hidroliza el 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo (ejemplo 250), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 528,8 [M-H⁻].

5 Ejemplo 252

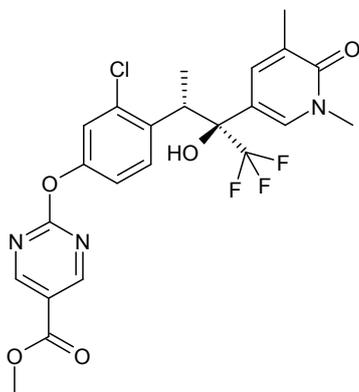
ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-5-metil-nicotínico



- 10 De modo similar al ejemplo 163, se hace reaccionar 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 203, paso 5) con 5-ciano-2-fluor-3-picolina en presencia de trietilamina y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano. Se hidroliza el producto de esta reacción con KOH acuoso de modo similar al ejemplo 156, paso 2, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 509,1 [M-H⁻].

15 Ejemplo 253

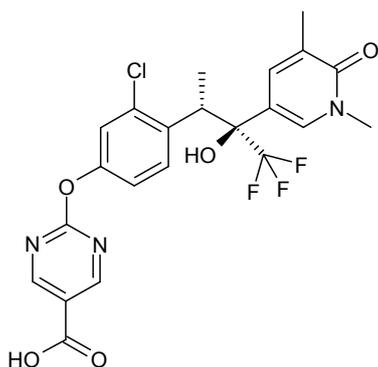
2-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-pirimidina-5-carboxilato de metilo



- 20 De modo similar al ejemplo 163, se hace reaccionar la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 203, paso 5) con 2-cloropirimidina-5-carboxilato de metilo en presencia de trietilamina y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 512,2 [M+H⁺].

25 Ejemplo 254

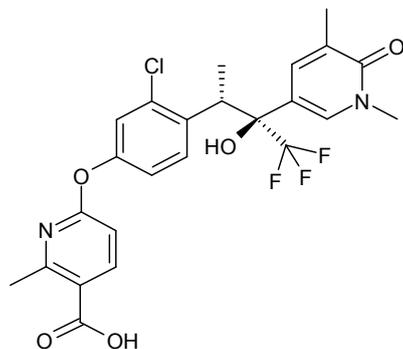
ácido 2-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-pirimidina-5-carboxílico



De modo similar al ejemplo 164, se hidroliza el 2-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-pirimidina-5-carboxilato de metilo (ejemplo 253), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e, ISP ion neg.) = 496,1 [M-H⁻].

Ejemplo 255

ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-metil-nicotínico



Paso 1: 6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-metil-nicotinonitrilo

De modo similar al ejemplo 163, se hace reaccionar la 5-[2-(2-cloro-4-hidroxi-fenil)-1-hidroxi-1-trifluormetil-propil]-1,3-dimetil-1H-piridin-2-ona (ejemplo 203, paso 5) con 5-ciano-2-fluor-6-picolina en presencia de trietilamina y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 492,1 [M+H⁺].

Paso 2: ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-metil-nicotínico

De modo similar al ejemplo 156, paso 2, se hidroliza el 6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-metil-nicotinonitrilo con KOH acuoso, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro. EM (m/e) = 511,2 [M+H⁺].

Ejemplo A

Pueden fabricarse por métodos convencionales tabletas recubiertas de película que contengan los siguientes ingredientes:

Ingredientes

núcleo:

	por tableta	
compuesto de la fórmula (I)	10,0 mg	200,0 mg
celulosa microcristalina	23,5 mg	43,5 mg
lactosa hidratada	60,0 mg	70,0 mg
Povidona K30	12,5 mg	15,0 mg
almidón-glicolato sódico	12,5 mg	17,0 mg
estearato magnésico	1,5 mg	4,5 mg
(peso del núcleo)	120,0 mg	350,0 mg
película de recubrimiento:		
hidroxipropil-metil-celulosa	3,5 mg	7,0 mg
polietilenglicol 6000	0,8 mg	1,6 mg
talco	1,3 mg	2,6 mg

óxido de hierro (amarillo)	0,8 mg	1,6 mg
dióxido de titanio	0,8 mg	1,6 mg

Se tamiza el ingrediente activo y se mezcla con celulosa microcristalina y se granula la mezcla con una solución de polivinilpirrolidona en agua. Se mezcla el granulado con almidón-glicolato sódico y estearato magnésico y se comprime, obteniéndose núcleos de 120 y 350 mg, respectivamente. Se barnizan los núcleos con una solución/suspensión acuosa de la composición de capa de película recién descrita.

5

Ejemplo B

Por métodos convencionales pueden fabricarse cápsulas que contengan los siguientes ingredientes:

<u>Ingredientes</u>	<u>por cápsula</u>
compuesto de la fórmula (I)	25,0 mg
lactosa	150,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
talco	5,0 mg

Se tamizan los componentes, se mezclan y se envasan en cápsulas de tamaño 2.

10 Ejemplo C

Las soluciones inyectables pueden tener la composición siguiente:

compuesto de la fórmula (I)	3,0 mg
gelatina	150,0 mg
fenol	4,7 mg
carbonato sódico, para obtener un pH final	= 7
agua para soluciones inyectables, hasta	1,0 ml

Ejemplo D

15 Por métodos convencionales se pueden fabricar cápsulas de gelatina blanda que contengan los ingredientes

siguientes.

Contenido de la cápsula	
compuesto de la fórmula (I)	5,0 mg
cera amarilla	8,0 mg
aceite de soja hidrogenado	8,0 mg
aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34,0 mg
aceite de soja	110,0 mg
peso del contenido de la cápsula	165,0 mg
cápsula de gelatina	
gelatina	75,0 mg
glicerina 85 %	32,0 mg
Karion 83	8,0 mg
	(materia seca)
dióxido de titanio	0,4 mg
óxido de hierro amarillo	1,1 mg

Se disuelve el ingrediente activo en una masa fundida de los demás ingredientes y se envasa la mezcla en cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda y su contenido se tratan con arreglo a los procedimientos usuales.

20 Ejemplo E

De un modo convencional pueden fabricarse bolsitas que contengan los ingredientes siguientes:

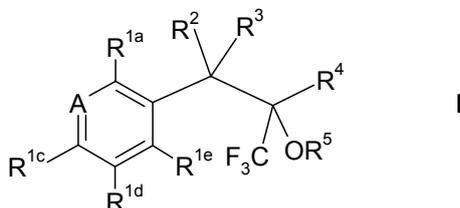
compuesto de la fórmula (I)	50,0 mg
lactosa, polvo fino	1015,0 mg
celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400,0 mg
carboximetil-celulosa sódica	14,0 mg
polivinilpirrolidona K 30	10,0 mg
estearato magnésico	10,0 mg
aditivos saborizantes	1,0 mg

25

Se mezcla el ingrediente activo con la lactosa, la celulosa microcristalina y la carboximetil-celulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona y agua. Se mezcla el granulado con estearato magnésico y los aditivos saborizantes y se envasa en bolsitas.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general



- 5 en la que
 A es C-R^{1b} o N;
 uno de R^{1c} o R^{1d} es -X-R⁶, en el que
 X se elige entre el grupo formado por un enlace, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-
 -O-, -C(=O)-, -S(=O)₂-O-, -C(=O)-NR⁷-, -NR⁷-C(=O)-, -S(=O)₂-NR⁷-, -NR⁷-S(=O)₂- y -NR⁸-, en los que
 10 R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇ y
 R⁸ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y piridilo, dicho anillo piridilo está sustituido por
 carboxilo;
 R⁶ se elige entre el grupo formado por
 15 fenilo, dicho fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-
 alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi
 C₁₋₇ y cicloalquilo C₃₋₇ sustituido por carboxilo o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,
 y, además, está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo
 formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo,
 20 alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇,
 fenil-alquilo C₁₋₇, en el que el fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo
 C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-
 carbonil-alcoxi C₁₋₇ y,
 además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado
 por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y
 25 halógeno-alcoxi C₁₋₇,
 heteroarilo, dicho heteroarilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇,
 carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-
 carbonil-alcoxi C₁₋₇ y,
 además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado
 por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y
 30 halógeno-alcoxi C₁₋₇,
 heterociclilo, dicho heterociclilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇,
 carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-
 carbonil-alcoxi C₁₋₇,
 y, en el caso de que X -C(=O)-NR⁷- o -NR⁷-C(=O)-,
 35 R⁶ se elige también entre carboxil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇;
 y los demás de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por:
 hidrógeno, alquilo C₁₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₇, halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇,
 halógeno-(alquil C₁₋₇)-sulfonilo, hidroxilo, hidroxil-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-alcoxi C₁₋₇, hidroxil-alcoxi
 40 C₁₋₇, amino-alcoxi C₁₋₇, ciano, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi
 C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-amino-alcoxi C₁₋₇, (alquil C₁₋₇)-carboniloxil-alcoxi C₁₋₇,
 aminocarbonil-alcoxi C₁₋₇, di(alquil C₁₋₇)-amino, di(alquienil C₂₋₇)-amino y (alquil C₁₋₇)-sulfonil-amino;
 R² se elige entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₇, carboxil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-
 carbonil-alquilo C₁₋₇, triazolil-alquilo C₁₋₇ y fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres
 45 grupos halógeno;
 R³ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;
 o R² y R³ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃-C₅;
 R⁴ es un anillo heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 2-oxo-1,2-
 dihidropiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tienilo,
 50 pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]-piridilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo,
 3,4-dihidro-1H-isoquinolinilo y 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazinilo,
 dicho anillo heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo
 formado por:
 55 halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, ciano, alquilo C₁₋₇, (cicloalquil C₃₋₇)-alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇, (alcoxi
 C₁₋₇)-alcoxi C₁₋₇, ciano-alcoxi C₁₋₇, hidroxil-alcoxi C₁₋₇, halógeno-alcoxi C₁₋₇, carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇,
 carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,
 (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇,

R^9R^{10} N-carbonil-alcoxi C_{1-7} , en el que R^9 y R^{10} se eligen con independencia entre hidrógeno y alquilo C_{1-7} o R^9 y R^{10} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico elegido entre pirrolidina, piperidina, morfolina y tiomorfolina,

fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} , hidroxilo, ciano, carboxilo, (alcoxi C_{1-7})-carbonilo y alcoxi C_{1-7} ;

piridilo,

heterociclilo elegido entre el grupo formado por pirrolidina y piperidina, dicho anillo heterociclilo está sin sustituir o sustituido por carboxilo o (alcoxi C_{1-7})-carbonilo,

fenil-alquilo C_{1-7} ,

feniloxi y

fenil-alcoxi C_{1-7} ; y

R^5 es hidrógeno o metilo;

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en los que A es $C-R^{1b}$.

3. Compuestos de la fórmula I según las reivindicaciones 1 ó 2, en los que uno de R^{1c} y R^{1d} es $-X-R^6$, en el que X se elige entre el grupo formado por un enlace, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-C(=O)-$, $-S(=O)_2-O-$, $-C(=O)-NR^7-$, $-NR^7-C(=O)-$, $-S(=O)_2-NR^7-$, $-NR^7-S(=O)_2-$ y $-NR^8-$, en los que

R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} , y

R^8 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} y piridilo, dicho anillo piridilo está sustituido por carboxilo;

R^6 se elige entre el grupo formado por:

fenilo, dicho fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C_{1-7} , carboxil-alcoxi C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonilo, (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alquilo C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alcoxi C_{1-7} y cicloalquilo C_{3-7} sustituido por carboxilo o (alcoxi C_{1-7})-carbonilo,

y, además, está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} , hidroxilo, ciano, (alquil C_{1-7})-sulfonilo, alcoxi C_{1-7} y halógeno-alcoxi C_{1-7} ,

fenil-alquilo C_{1-7} , en el que el fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C_{1-7} , carboxil-alcoxi C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonilo, (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alquilo C_{1-7} y (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alcoxi C_{1-7} y,

además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} , hidroxilo, ciano, (alquil C_{1-7})-sulfonilo, alcoxi C_{1-7} y halógeno-alcoxi C_{1-7} ,

heteroarilo, dicho heteroarilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C_{1-7} , carboxil-alcoxi C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonilo, (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alquilo C_{1-7} y (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alcoxi C_{1-7} y,

además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} , hidroxilo, ciano, (alquil C_{1-7})-sulfonilo, alcoxi C_{1-7} y halógeno-alcoxi C_{1-7} ,

heterociclilo, dicho heterociclilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C_{1-7} , carboxil-alcoxi C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonilo, (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alquilo C_{1-7} y (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alcoxi C_{1-7} ,

y, en el caso de que X sea $-O-$, $-C(=O)-NR^7-$ o $-NR^7-C(=O)-$,

R^6 se elige también entre carboxil-alquilo C_{1-7} y (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alquilo C_{1-7} ;

y los demás de R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} y R^{1e} se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno y halógeno-alquilo C_{1-7} .

4. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en los que R^{1c} es $-X-R^6$, en el que

X se elige entre el grupo formado por un enlace, $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-O-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-CH_2-O-$, $-C(=O)-$, $-S(=O)_2-O-$, $-C(=O)-NR^7-$, $-NR^7-C(=O)-$, $-S(=O)_2-NR^7-$, $-NR^7-S(=O)_2-$ y $-NR^8-$, en los que

R^7 es hidrógeno o alquilo C_{1-7} , y R^8 se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C_{1-7} y piridilo, dicho anillo piridilo está sustituido por carboxilo;

R^6 se elige entre el grupo formado por

fenilo, dicho fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C_{1-7} , carboxil-alcoxi C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonilo, (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alquilo C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alcoxi C_{1-7} y cicloalquilo C_{3-7} sustituido por carboxilo o (alcoxi C_{1-7})-carbonilo,

y, además, está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} , hidroxilo, ciano, (alquil C_{1-7})-sulfonilo, alcoxi C_{1-7} y halógeno-alcoxi C_{1-7} ,

fenil-alquilo C_{1-7} , en el que el fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C_{1-7} , carboxil-alcoxi C_{1-7} , (alcoxi C_{1-7})-carbonilo, (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alquilo C_{1-7} y (alcoxi C_{1-7})-carbonil-alcoxi C_{1-7} y,

- además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇,
- 5 heteroarilo, dicho heteroarilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y,
- además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇,
- 10 heterociclilo, dicho heterociclilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇,
- y, en el caso de que X sea -O-, -C(=O)-NR⁷- o -NR⁷-C(=O)-,
- 15 R⁶ se elige también entre carboxil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇;
- y R^{1a}, R^{1b}, R^{1d} y R^{1e} se eligen con independencia entre sí entre el grupo formado por hidrógeno, halógeno y halógeno-alquilo C₁₋₇.
5. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en los que no más de tres de R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} son hidrógeno.
- 20 6. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en los que R⁶ se elige entre el grupo formado por
- fenilo, dicho fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y
- 25 cicloalquilo C₃₋₇ sustituido por carboxilo o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,
- y, además, está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇,
- fenil-alquilo C₁₋₇, en el que el fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-
- 30 alcoxi C₁₋₇ y,
- además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-alcoxi C₁₋₇,
- 35 heteroarilo, dicho heteroarilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-
- alcoxi C₁₋₇ y,
- además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-
- 40 alcoxi C₁₋₇, y
- heterociclilo, dicho heterociclilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-
- alcoxi C₁₋₇.
- 45 7. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en los que R⁶ es
- fenilo, dicho fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y cicloalquilo
- 50 C₃₋₇ sustituido por carboxilo o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo,
- y, además, está opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇, o
- fenil-alquilo C₁₋₇, en el que el fenilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇, y,
- además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇ y alcoxi C₁₋₇.
- 55 8. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en los que R⁶ es
- heteroarilo, dicho heteroarilo se elige entre el grupo formado por piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, oxazolilo, pirazolilo y [1,2,4]oxadiazolilo y dicho heteroarilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo
- 60 C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇ y,
- además, opcionalmente sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, halógeno-alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇, hidroxilo, ciano, (alquil C₁₋₇)-sulfonilo, alcoxi C₁₋₇ y halógeno-
- alcoxi C₁₋₇.
- 65 9. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, en los que R⁶ es

heterociclilo, dicho heterociclilo está sustituido por un grupo elegido entre carboxilo, carboxil-alquilo C₁₋₇, carboxil-alcoxi C₁₋₇, (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo, (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alquilo C₁₋₇ y (alcoxi C₁₋₇)-carbonil-alcoxi C₁₋₇.

- 5 10. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en los que X se elige entre el grupo formado por -O-, -O-CH₂-, -CH₂-O- y -O-CH₂-CH₂-O-.
11. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en los que X se elige entre el grupo formado por un enlace, -CH₂-CH₂- y -CH=CH-.
- 10 12. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, en los que X se elige entre el grupo formado por -C(=O)-, -S(=O)₂-O-, -C(=O)-NR⁷-, -NR⁷-C(=O)-, -S(=O)₂-NR⁷-, -NR⁷-S(=O)₂- y -NR⁸-, en los que R⁷ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇, y R⁸ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo C₁₋₇ y piridilo, dicho anillo piridilo está sustituido por carboxilo.
- 15 13. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12, en los que R² es alquilo C₁₋₇.
14. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, en los que R³ es hidrógeno.
- 20 15. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 14, en los que R⁴ es un anillo heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 2-oxo-1,2-dihidro-piridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tienilo, pirazolo[1,5-a]piridilo, imidazo[1,2-a]piridilo, quinoxalinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, indazolilo, 3,4-dihidro-1H-isoquinolinilo y 3,4-dihidro-2H-pirido[3,2-b]-[1,4]oxazinilo, dicho anillo heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por carboxilo o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo.
- 25 16. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15, en los que R⁴ es un anillo heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridilo, pirazinilo, 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolilo, tienilo, pirazolo[1,5-a]piridilo y quinoxalinilo, dicho anillo heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por carboxilo o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo.
- 30 17. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16, en los que R⁴ es un anillo heteroarilo elegido entre el grupo formado por piridilo, pirazinilo y 2-oxo-1,2-dihidropiridinilo, dicho anillo heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por carboxilo o (alcoxi C₁₋₇)-carbonilo.
- 35 18. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 16, en los que R⁴ es un anillo heteroarilo elegido entre el grupo formado por quinolinilo, isoquinolinilo, pirazolo[1,5-a]piridilo y quinoxalinilo, dicho anillo heteroarilo está sin sustituir o sustituido por uno, dos o tres sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, alcoxi C₁₋₇ y fenilo, dicho fenilo está sin sustituir o sustituido por carboxilo o (alcoxi 1-7)-carbonilo.
- 40 19. Compuestos de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 18, en los que R⁵ es hidrógeno.
- 45 20. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por:
 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoato de etilo,
 ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoico,
 50 3-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoato de metilo,
 ácido 3-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoico,
 4-{3-cloro-4-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoato de etilo,
 ácido 4-{3-cloro-4-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoico,
 4-{3-cloro-4-[(1S,2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoato de etilo,
 55 ácido 4-{3-cloro-4-[(1S,2S)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoico,
 4-(2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoxi}-etoxi)-benzoato de metilo,
 ácido 4-(2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoxi}-etoxi)-benzoico,
 (4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-fenil)-acetato de metilo,
 ácido (4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-fenil)-acético,
 60 3-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoato de metilo,
 ácido 3-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoico,
 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-3-metoxi-benzoato de metilo,
 ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-3-metoxi-benzoico,
 2-(4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-fenil)-propionato de metilo,
 65 ácido 2-(4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-fenil)-propiónico,
 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoximetil}-benzoato de etilo,

ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoximetil}-benzoico,
 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoximetil}-3-metoxi-benzoato de metilo,
 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoximetil}-3-metoxi-benzoico,
 (4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoximetil}-fenil)-acetato de metilo,
 5 ácido (4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoximetil}-fenil)-acético,
 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxisulfonil}-benzoico,
 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-pirazolo-4-carboxílico,
 2-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-isonicotinato de metilo,
 4-({3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoil}-metil-amino)-benzoato de metilo,
 10 ácido 2-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-isonicotínico,
 ácido 4-({3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoil}-metil-amino)-benzoico,
 ácido 2-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-oxazol-4-carboxílico,
 1-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoil}-piperidina-4-carboxilato de etilo,
 15 (3-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoil}-piperidina-4-carboxílico,
 (3-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-pirazol-1-il)-acetato de etilo,
 ácido (3-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-pirazol-1-il)-acético,
 4-({3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-metil)-benzoato de metilo,
 ácido 4-({3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-metil)-benzoico,
 (4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-fenil)-acetato de metilo,
 20 ácido (4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-fenil)-acético,
 3-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-benzoato de metilo,
 ácido 3-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-benzoico,
 [4-({3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-metil)-fenil]-acetato de etilo,
 25 ácido [4-({3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-metil)-fenil]-acético,
 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-piridina-2-carboxílico,
 3-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-propionato de metilo,
 ácido 3-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benzoilamino}-propiónico,
 5-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenil}-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxilato de etilo,
 30 ácido 5-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenil}-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico,
 3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 ácido 3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-carboxilato de etilo,
 ácido 3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-carboxílico,
 35 ácido 3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 ácido 3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 3'-cloro-4'-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-4-il)-propiónico,
 3'-cloro-4'-[2-(2-(3-etoxicarbonil-fenil)-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-bifenil-3-carboxilato de etilo,
 ácido 4'-[2-(2-(4-carboxi-fenil)-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3'-cloro-bifenil-4-carboxílico,
 40 ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
 ácido 3-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
 ácido 3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico,
 45 ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenil}-nicotínico,
 ácido {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-bifenil-3-il)-acético,
 ácido {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-bifenil-4-il)-acético,
 ácido 5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenil}-piridina-2-carboxílico,
 ácido 4-((E)-2-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenil}-vinil)-benzoico,
 ácido 4-({3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(2-metil-piridin-4-il)-propil]-fenil}-etil)-benzoico,
 N-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenil}-tereftalamato de metilo,
 50 ácido N-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenil}-tereftalámico,
 ácido N-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenil}-isofталámico,
 ácido N-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenil}-succinámico,
 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilcarbamoil}-butírico,
 ácido (3-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilcarbamoil}-fenil)-acético,
 55 ácido (4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilcarbamoil}-fenil)-acético,
 ácido N-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenil}-N-metil-tereftalámico,
 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilsulfamoil}-benzoico,
 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenilamino}-benzoico,
 ácido 6,6'-(3-cloro-4-(3-(2-cloropiridin-4-il)-4,4,4-trifluor-3-hidroxi-2-il)fenilazanodil)dinicotínico,
 60 ácido (4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-fenil)-acético,
 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
 ácido 5-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-piridina-2-carboxílico,
 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
 65 ácido 2-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
 ácido (4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-fenoxi)-acético,

- ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-isoquinolin-5-il-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo,
 ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo,
 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
 ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
 ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzoico,
 ácido 3-cloro-4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
 ácido (4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-fenil)-acético,
 (4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-fenoxi)-acetato de etilo,
 ácido (4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-fenoxi)-acético,
 (5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-fenoxi)-acetato de etilo,
 ácido (5-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-fenoxi)-acético,
 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-4-trifluor-metil-nicotinato de metilo,
 ácido 6-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-4-trifluormetil-nicotínico,
 ácido 3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico,
 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 ácido 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 4,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico,
 ácido {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-il}-acético,
 3'-cloro-4-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-3-carboxilato de etilo,
 3'-cloro-3-metoxi-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 ácido 3'-cloro-3-metoxi-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-carboxílico,
 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-1-metil-propil]-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 ácido 3,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-3-carboxilato de etilo,
 ácido 4,3'-dicloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-3-carboxílico,
 ácido {3'-cloro-4'-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-bifenil-4-il}-acético,
 3'-cloro-4'-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-4-fluor-bifenil-3-carboxilato de etilo,
 ácido 3'-cloro-4'-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-4-fluor-bifenil-3-carboxílico,
 3'-cloro-4'-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 ácido 3'-cloro-4'-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxílico,
 3'-cloro-4'-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-metoxi-bifenil-4-carboxilato de metilo,
 ácido 3'-cloro-4'-[2-(1-etil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-metoxi-bifenil-4-carboxílico,
 2-cloro-4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo,

- ácido 2-cloro-4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo,
- 5 ácido 4-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
5-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de etilo,
- 10 ácido 5-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
2-cloro-5-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de etilo,
- 15 ácido 2-cloro-5-{4-cloro-3-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
4-{2,3-dicloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo,
- 20 ácido 4-{2,3-dicloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-benzoico,
4-{5-cloro-2-fluor-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo,
- 25 ácido 4-{5-cloro-2-fluor-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de metilo,
- 30 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluorometil-nicotinato de metilo,
- 35 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluorometil-nicotínico,
2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo,
- 40 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-trifluorometil-nicotínico,
- 45 2-cloro-5-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoato de etilo,
ácido 2-cloro-5-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
- 50 5-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoato de etilo,
ácido 5-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
- 55 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-trifluorometil-benzoico,
ácido 3-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
- 60 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzoico,
6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo,
- 65 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzoico,
ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-trifluorometil-benzoico,
2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoato de metilo,
ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
6-{3-cloro-4-[2-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluorometil-nicotinato de metilo,

- ácido 6-{3-cloro-4-[2-(5-cloro-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluorometil-nicotínico,
 ácido 3'-cloro-3-fluor-4'-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 3'-cloro-4-fluor-4'-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinolin-3-il-propil)-bifenil-3-carboxílico,
 5 ácido 5-cloro-6-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinoxalin-6-il-propil)-fenoxi]-nicotínico,
 ácido 2-cloro-4-[3-cloro-4-(3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-quinoxalin-6-il-propil)-fenoxi]-benzoico,
 ácido 3'-cloro-4'-[2-(5-ciano-4-metil-tiofen-2-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxílico,
 ácido 3'-cloro-4'-[2-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-3-fluor-bifenil-4-carboxílico,
 10 ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(6-ciano-5-metil-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
 ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(5-ciano-4-metil-tiofen-2-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(5-ciano-4-metil-tiofen-2-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
 15 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(5-ciano-1-metil-1H-pirrol-2-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 5-{2,3-dicloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-pirazina-2-carboxilato de metilo,
 ácido 5-{2,3-dicloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-pirazina-2-carboxílico,
 20 2-{2,3-dicloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-metil-propionato de etilo,
 ácido 2-{2,3-dicloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-2-metil-propiónico,
 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-trifluorometil-benzoico,
 25 2-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxilato de metilo,
 ácido 2-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluorometil-pirimidina-5-carboxílico,
 ácido 3-cloro-4-{3-cloro-4-[(1S,2S)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
 30 ácido 3-cloro-4-{3-cloro-4-[(1R,2R)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[(1S,2S)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 35 ácido 6-{3-cloro-4-[(1R,2R)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 ácido 4-{3-cloro-4-[(1S,2S)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
 40 ácido 4-{3-cloro-4-[(1R,2R)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,
 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotinato de metilo,
 ácido 5-cloro-6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,
 45 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-5-metil-nicotínico,
 2-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-pirimidina-5-carboxilato de metilo,
 50 ácido 2-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-pirimidina-5-carboxílico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-metil-nicotínico,
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 55 21. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, elegidos entre el grupo formado por:
 ácido 4-{3-cloro-4-[(1R,2R)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(5-metil-pirazin-2-il)-propil]-fenoximetil}-benzoico,
 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoximetil}-benzoico,
 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,
 60 ácido 4-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzoico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(2-cloro-piridin-4-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-benciloxi}-nicotínico,
 ácido 4-{3-cloro-4-[3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-2-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-propil]-fenoxi}-3-fluor-benzoico,
 ácido 6-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-4-trifluorometil-nicotínico,
 65 ácido 2-cloro-4-{3-cloro-4-[2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,

ácido 3-cloro-4-{3-cloro-4-[(1R,2R)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-benzoico,

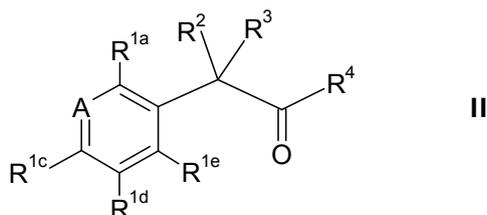
ácido 6-{3-cloro-4-[(1S,2S)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-nicotínico,

5 ácido 4-{3-cloro-4-[(1S,2S)-2-(1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-1-metil-propil]-fenoxi}-2-fluor-benzoico,

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

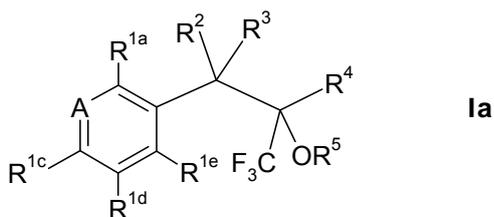
22. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20, dicho proceso consiste en:

10 tratar un compuesto de la fórmula II



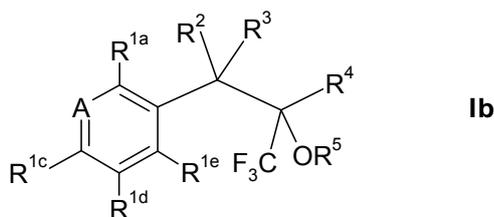
en la que A, de R^{1a} a R^{1e}, R², R³ y R⁴ tienen los significados definidos en la reivindicación 1, con trifluorometiltrimetilsilano y un fluoruro apropiado,

15 para obtener un compuesto de la fórmula Ia



en donde R⁵ es hidrógeno,

y, si se desea, alquilar el compuesto de la fórmula Ia con yoduro de metilo en presencia de una base del tipo NaH para obtener un compuesto de la fórmula Ib



20 en donde R⁵ es hidrógeno,
y, si se desea, convertir el compuesto obtenido en una sal farmacéuticamente aceptable.

23. Composiciones farmacéuticas que contienen compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 21 así como un vehículo y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

24. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 23 para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación del receptor de glucocorticoides, en donde esta enfermedad se elige del grupo constituido por diabetes, dislipidemia, obesidad, síndrome metabólico, hipertensión, desequilibrio suprarrenal, enfermedades cardiovasculares, síndrome de Cushing, inmunodepresión relacionada con el estrés y trastornos neurológicos.

25. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 21 para el uso como sustancias terapéuticamente activas.

26. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 21 para el uso como sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación del receptor de glucocorticoides, en donde esta enfermedad se elige del grupo constituido por diabetes, dislipidemia, obesidad, síndrome metabólico, hipertensión, desequilibrio suprarrenal, enfermedades cardiovasculares, síndrome de Cushing, inmunodepresión relacionada con el estrés y trastornos neurológicos.

27. Compuestos según la reivindicación 26 para el uso como sustancias terapéuticamente activas destinadas al tratamiento y/o prevención de la diabetes.

5 28. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 21 para el uso como sustancias terapéuticamente activas en combinación con otro fármaco antidiabético.

10 29. El uso de los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 21 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la modulación del receptor de glucocorticoides, en donde esta enfermedad se elige del grupo constituido por diabetes, dislipidemia, obesidad, síndrome metabólico, hipertensión, desequilibrio suprarrenal, enfermedades cardiovasculares, síndrome de Cushing, inmunodepresión relacionada con el estrés y trastornos neurológicos.

30. El uso según la reivindicación 29 para el tratamiento y/o prevención de la diabetes.