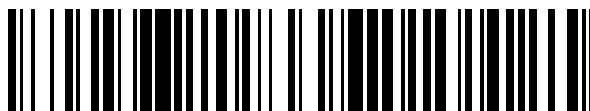


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 739**

51 Int. Cl.:

**C07C 235/34** (2006.01)

**C07C 237/10** (2006.01)

**C07C 313/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2009 E 09709250 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2257524**

54 Título: **Aminoalquilbifenilo N,N-disustituidos antagonistas de receptores de prostaglandina D<sub>2</sub>**

30 Prioridad:

**01.02.2008 US 25597 P**  
**31.10.2008 US 110496 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**15.04.2016**

73 Titular/es:

**BRICKELL BIOTECH, INC. (100.0%)**  
**2600 SW Third Avenue, Suite 350**  
**Miami, FL 33129, US**

72 Inventor/es:

**HUTCHINSON, JOHN HOWARD;**  
**STEARNS, BRIAN ANDREW;**  
**SCOTT, JILL MELISSA;**  
**TRUONG, YEN PHAM;**  
**ROPPE, JEFFREY ROGER;**  
**STOCK, NICHOLAS SIMON;**  
**ARRUDA, JEANNIE M.;**  
**SEIDERS, THOMAS JON;**  
**WANG, BOWEI y**  
**VOLKOTS, DEBORAH**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 566 739 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**

Aminoalquilbifenilo N,N-disustituidos antagonistas de receptores de prostaglandina D<sub>2</sub>

**Campo de la invención**

5 Se describen en la presente memoria compuestos, métodos para hacer dichos compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprenden dichos compuestos, y métodos de uso de dichos compuestos para tratar, prevenir o diagnosticar enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con la prostaglandina D<sub>2</sub>.

**Antecedentes de la invención**

10 Las prostaglandinas son lípidos ácidos derivados del metabolismo del ácido araquidónico por acción de enzimas ciclooxigenasa y sintasas corriente abajo. Las prostaglandinas tienen una variedad diversa de actividades y tienen una función bien reconocida en el dolor y la inflamación. La prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) es un mediador lipídico ácido derivado del metabolismo del ácido araquidónico por las ciclooxigenasas y sintasas PGD<sub>2</sub>. La PGD<sub>2</sub> es producida por mastocitos, macrófagos y linfocitos T<sub>H2</sub> en respuesta a daño tisular local, así como a la inflamación alérgica en enfermedades tales como el asma, rinitis y dermatitis atópica. La PGD<sub>2</sub> exógena aplicada a vías aéreas bronquiales elucida muchas características de una respuesta asmática, sugiriendo que la PGD<sub>2</sub> tiene una función proinflamatoria importante en enfermedades alérgicas

15 La PGD<sub>2</sub> se une a una serie de receptores, que incluyen el receptor de prostanoideos de tipo tromboxano (TP), receptor de PGD<sub>2</sub> (DP, conocido también como DP<sub>1</sub>) y molécula homóloga al receptor de quimioattractores expresada en células Th2 (CRTH2; también conocido como DP<sub>2</sub>). DP<sub>2</sub> está asociado con la promoción de la quimiotaxis y activación de linfocitos T<sub>H2</sub>, eosinófilos y basófilos. En particular, la PGD<sub>2</sub> se une a DP<sub>2</sub>, y media su efecto por la elevación dependiente de G<sub>i</sub> de los niveles de calcio y reducción del AMP cíclico intracelular. En los linfocitos T<sub>H2</sub>, se estimula la producción de citoquinas IL4, IL5 e IL13. Estas citoquinas se han implicado en numerosas acciones biológicas incluyendo, solo a modo de ejemplo, la producción de inmunoglobulina E, respuesta de las vías aéreas, secreción mucosa y reclutamiento de eosinófilos.

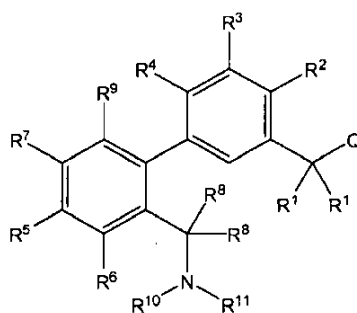
20 El documento WO2004/058164 describe derivados de ácido carboxílico que se dice que son útiles para modular receptores CRTH2 y/o otros de la PGD<sub>2</sub> que son útiles en el tratamiento de afecciones inflamatorias e inmunitarias relacionadas.

**Resumen de la invención**

30 Se describen en la presente memoria compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos, métodos para (a) diagnosticar, prevenir o tratar la inflamación alérgica y no alérgica, (b) mitigar signos adversos y síntomas que están asociados con la inflamación, y/o (c) controlar trastornos inmunológicos, proliferativos. Estos trastornos pueden surgir de uno o más de una etiología genética, iatrogénica, inmunológica, infecciosa, oncológica, tóxica, quirúrgica y/o traumática. En un aspecto, los métodos, compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos descritos en la presente memoria comprenden antagonistas de receptores de PGD<sub>2</sub>. En un aspecto los métodos, compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos descritos en la presente memoria comprenden antagonistas de DP<sub>2</sub>.

35 Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII), y fórmula (VIII), sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables, y solvatos farmacéuticamente aceptables, que son antagonistas de DP<sub>2</sub>, y se usan para tratar mamíferos que padecen una o más afecciones o enfermedades dependientes de la PGD<sub>2</sub>, incluyendo, pero no limitado a asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, artritis, alergia, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, infarto de miocardio, aneurisma, accidente cerebrovascular, cáncer, choque endotóxico, enfermedades proliferativas y afecciones inflamatorias. En algunas realizaciones, las afecciones o enfermedades dependientes de la PGD<sub>2</sub> incluyen aquellas en donde está presente y/o se observa un exceso absoluto o relativo de PGD<sub>2</sub>. En un aspecto, el mamífero es un ser humano.

45 En un aspecto, es un compuesto que tiene la estructura de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



Fórmula (I)

en donde,

Q es tetrazolilo o -C(=O)-Q<sup>1</sup>;

Q<sup>1</sup> es -OH, -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -NH-OH, o -NH-CN;

5 cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de H, F y -CH<sub>3</sub>;

10 cada uno de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> es independientemente H, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OR<sup>13</sup>, -SR<sup>12</sup>, -S(=O)-R<sup>12</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>12</sup>, -OC(=O)R<sup>12</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -CH(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>-R<sup>13</sup>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -SCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH(R<sup>13</sup>), -NHC(=O)R<sup>12</sup>, -NHC(=O)O-R<sup>12</sup>, -C(OH)(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, un heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, un fenilo sustituido o no sustituido, un naftilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o un heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, -OCH<sub>2</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -OCH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido), o -OCH<sub>2</sub>-(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido);

cada R<sup>8</sup> es H;

15 R<sup>10</sup> es -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>15</sup>, -C(=O)N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NR<sup>19</sup>)N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub> o -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;

R<sup>14</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, un heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(un heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(un arilo sustituido o no sustituido), o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(un heteroarilo sustituido o no sustituido); o

20 R<sup>14</sup> es L<sup>3</sup>-X<sup>3</sup>-Q<sup>3</sup>;

L<sup>3</sup> es un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

X<sup>3</sup> es un enlace, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, o -NR<sup>13</sup>-;

25 Q<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, un heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(un heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(un arilo sustituido o no sustituido), o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(un heteroarilo sustituido o no sustituido);

30 R<sup>15</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, un heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(arilo sustituido o no sustituido), o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

35 cada R<sup>16</sup> es independientemente H, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(arilo sustituido o no sustituido), o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo sustituido o no sustituido); o

dos grupos R<sup>16</sup> unidos al mismo átomo de N se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;

R<sup>19</sup> se selecciona de H, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>12</sup>, -CN, y -NO<sub>2</sub>;

40 R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OH, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-S(=O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -(alquilen

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NH<sub>2</sub>, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)OH, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), o -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)NH<sub>2</sub>.

R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(arilo sustituido o no sustituido), o -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(arilo sustituido o no sustituido), y -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(heteroarilo sustituido o no sustituido); o

dos grupos R<sup>13</sup> unidos al mismo átomo de N se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido.

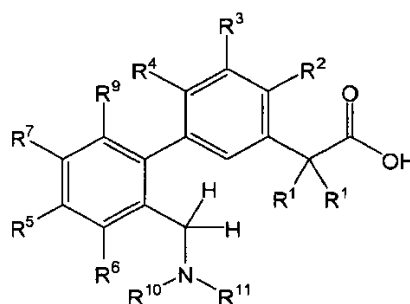
Para todas y cada una de las realizaciones, los sustituyentes se seleccionan de entre un subconjunto de las alternativas listadas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, Q es -C(=O)-Q<sup>1</sup>. En otras realizaciones, Q es tetrazolilo. En algunas realizaciones, Q<sup>1</sup> es -OH, o -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En otras realizaciones, Q<sup>1</sup> es -OH, -OCH<sub>3</sub>, o -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otras realizaciones más, Q<sup>1</sup> es -OH.

En algunos casos, R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)OH, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)NH<sub>2</sub>.

En un aspecto, al menos uno de R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es H. En un aspecto, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son H. En otro aspecto, al menos uno de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es H. En otro aspecto, al menos dos de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son H.

En un aspecto, al menos dos de R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> son H. En otro aspecto, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> son H. En otro aspecto, al menos dos de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> son H. En otro aspecto, al menos tres de R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> son H.

En un aspecto, el compuesto de fórmula (I) tiene la estructura de fórmula (II):



Fórmula (II).

En ciertas realizaciones, cada R<sup>1</sup> es H.

En algunas realizaciones, cada uno de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -OR<sup>13</sup>, -SR<sup>12</sup>, -S(=O)R<sup>12</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>12</sup>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En algunas otras realizaciones, cada uno de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de H, halógeno, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En otras realizaciones más, cada uno de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de H, halógeno, -OH, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, y -CF<sub>3</sub>.

En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es H, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OR<sup>13</sup>, -SR<sup>12</sup>, -S(=O)R<sup>12</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(=O)-R<sup>12</sup>, -OC(=O)R<sup>12</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -CH(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -SCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, -OCH<sub>2</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -OCH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido), o -OCH<sub>2</sub>-(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido).

En algunas otras realizaciones, R<sup>4</sup> es H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -OCH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -OCH<sub>2</sub>-C(=O)R<sup>12</sup>, -OCH<sub>2</sub>-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), o -OCH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido).

5 En algunas realizaciones,  $R^5$  es H, halógeno,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^{13}$ ,  $-\text{SR}^{12}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{12}$ ,  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{R}^{12}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{OCO}_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{CH}(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{SCH}_2\text{CO}_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{C}(\text{OH})(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{alquilo C}_1\text{-C}_6$ , fluoroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ , heterocicloalquilo  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , heteroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , fenilo sustituido o no sustituido, naftilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido.

En algunas realizaciones,  $R^{10}$  es  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{15}$  o  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{16})_2$ .

10 En algunas realizaciones,  $R^{14}$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , fluoroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , heteroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , o cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$ ; o  $R^{14}$  es  $\text{L}^3\text{-X}^3\text{-Q}^3$ ;  $\text{L}^3$  es un alquileo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ;  $\text{X}^3$  es un enlace,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-$  o  $-\text{NR}^{13}-$ ;  $\text{Q}^3$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , fluoroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ , un heterocicloalquilo  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido,  $-(\text{alquil C}_1\text{-C}_4)\text{-}(\text{cicloalquilo C}_3\text{-C}_{10})$ ,  $-(\text{alquil C}_1\text{-C}_4)\text{-}(\text{un heterocicloalquilo C}_2\text{-C}_{10} \text{ sustituido o no sustituido})$ ,  $-(\text{alquil C}_1\text{-C}_4)\text{-}(\text{un arilo sustituido o no sustituido})$ , o  $-(\text{alquil C}_1\text{-C}_4)\text{-}(\text{un heteroarilo sustituido o no sustituido})$ .

15 En algunas realizaciones,  $R^{15}$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , fluoroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , heteroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ , un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido,  $-(\text{alquil C}_1\text{-C}_4)\text{-}(\text{cicloalquilo C}_3\text{-C}_{10})$ ,  $-(\text{alquil C}_1\text{-C}_4)\text{-}(\text{arilo sustituido o no sustituido})$ , o  $-(\text{alquil C}_1\text{-C}_4)\text{-}(\text{heteroarilo sustituido o no sustituido})$ ;

20 En algunas realizaciones, cada  $R^{16}$  es independientemente H, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , fluoroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , heteroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ , un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido,  $-(\text{alquil C}_1\text{-C}_4)\text{-}(\text{cicloalquilo C}_3\text{-C}_{10})$ ,  $-(\text{alquil C}_1\text{-C}_4)\text{-}(\text{arilo sustituido o no sustituido})$ , o  $-(\text{alquil C}_1\text{-C}_4)\text{-}(\text{heteroarilo sustituido o no sustituido})$ .

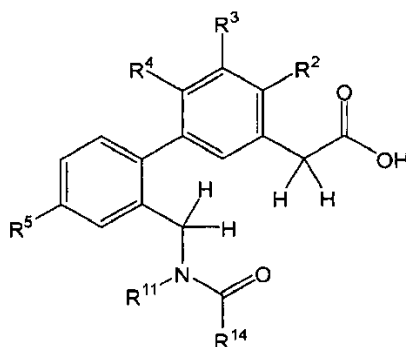
En algunas realizaciones,  $R^{14}$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , fluoroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , heteroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , o cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$ ; o  $R^{14}$  es  $\text{L}^3\text{-X}^3\text{-Q}^3$ ;  $\text{L}^3$  es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ , o  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ;  $\text{X}^3$  es un  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-$ , o  $-\text{NR}^{13}-$ ;  $\text{Q}^3$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , fluoroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$ , un fenilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido,  $-\text{CH}_2\text{-}(\text{un fenilo sustituido o no sustituido})$ , o  $-\text{CH}_2\text{-}(\text{un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido})$ .

25 En algunas realizaciones,  $R^{15}$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , fluoroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , heteroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$ , un fenilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido,  $-\text{CH}_2\text{-}(\text{cicloalquilo C}_3\text{-C}_6)$ ,  $-\text{CH}_2\text{-}(\text{fenilo sustituido o no sustituido})$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{fenilo sustituido o no sustituido})$ ,  $-\text{CH}_2\text{-}(\text{heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido})$  o  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido})$ .

30 En algunas realizaciones, cada  $R^{16}$  es independientemente H, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , fluoroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , heteroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$ , un fenilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido,  $-\text{CH}_2\text{-}(\text{cicloalquilo C}_3\text{-C}_6)$ ,  $-\text{CH}_2\text{-}(\text{un fenilo sustituido o no sustituido})$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{un fenilo sustituido o no sustituido})$ ,  $-\text{CH}_2\text{-}(\text{un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido})$ , o  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-}(\text{un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido})$ .

En un aspecto,  $R^{10}$  es  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ .

35 En un aspecto, el compuesto de fórmula (I) tiene la estructura de fórmula (III):



Fórmula (III)

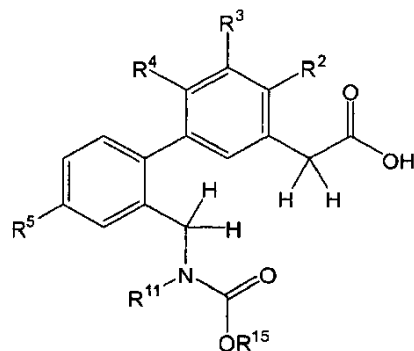
En algunas realizaciones,  $R^{14}$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , fluoroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$ ; o  $R^{14}$  es  $\text{L}^3\text{-X}^3\text{-Q}^3$ ;

$\text{L}^3$  es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  o  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ;  $\text{X}^3$  es  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})-$  o  $-\text{S}(=\text{O})_2-$ ;  $\text{Q}^3$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , fluoroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$ , un fenilo sustituido o no sustituido, o  $-\text{CH}_2\text{-}(\text{un fenilo sustituido o no sustituido})$ .

40 En otras realizaciones,  $R^{14}$  es alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , fluoroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$ . En otras realizaciones,  $R^{14}$  es  $\text{L}^3\text{-X}^3\text{-Q}^3$ ;  $\text{L}^3$  es  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$  o  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ ;  $\text{X}^3$  es  $-\text{O}-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})-$  o  $-\text{S}(=\text{O})_2-$ ;  $\text{Q}^3$  es un fenilo sustituido o no sustituido, o  $-\text{CH}_2\text{-}(\text{un fenilo sustituido o no sustituido})$ .

En un aspecto,  $R^{10}$  es  $-C(=O)OR^{15}$ .

En un aspecto, el compuesto de fórmula (I) tiene la estructura de fórmula (IV):



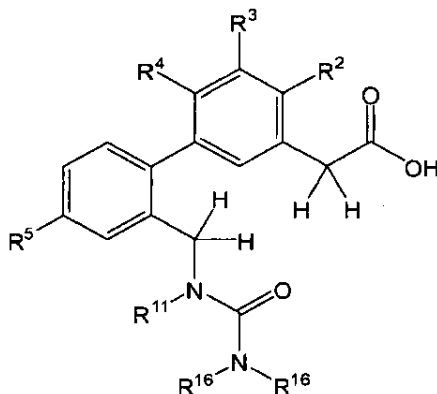
Fórmula (IV).

- 5 En un aspecto,  $R^{15}$  es alquilo  $C_1-C_6$ ,  $-CH_2$ -(fenilo sustituido o no sustituido),  $-CH(CH_3)$ -(fenilo sustituido o no sustituido),  $-CH_2$ -(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido) o  $-CH(CH_3)$ -(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido).

En otro aspecto,  $R^{15}$  es  $-CH_2$ -(fenilo sustituido o no sustituido), o  $-CH(CH_3)$ -(fenilo sustituido o no sustituido). En otro aspecto,  $R^{15}$  es  $-CH_2$ -(fenilo sustituido o no sustituido).

En un aspecto,  $R^{10}$  es  $-C(=O)N(R^{16})_2$ .

- 10 En un aspecto, el compuesto de fórmula (I) tiene la estructura de fórmula (V):



Fórmula (V).

- 15 En algunas realizaciones, cada  $R^{16}$  es independientemente H, alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , un fenilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido,  $-CH_2$ -(un fenilo sustituido o no sustituido),  $-CH(CH_3)$ -(un fenilo sustituido o no sustituido),  $-CH_2$ -(un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido), o  $-CH(CH_3)$ -(un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido). En otras realizaciones, un  $R^{16}$  es H y el otro  $R^{16}$  es  $-CH_2$ -(un fenilo sustituido o no sustituido),  $-CH(CH_3)$ -(un fenilo sustituido o no sustituido),  $-CH_2$ -(un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido), o  $-CH(CH_3)$ -(un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido). En otras realizaciones más, un  $R^{16}$  es H y el otro  $R^{16}$  es  $-CH_2$ -(un fenilo sustituido o no sustituido), o  $-CH(CH_3)$ -(un fenilo sustituido o no sustituido). En un aspecto, un  $R^{16}$  es H y el otro  $R^{16}$  es  $-CH_2$ -(un fenilo sustituido o no sustituido).
- 20 En un aspecto,  $R^{10}$  es  $-S(=O)_2R^{15}$ . En algunas realizaciones,  $R^{15}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , un fenilo opcionalmente sustituido, un naftilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas otras realizaciones,  $R^{15}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ , un fenilo opcionalmente sustituido, un naftilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones más,  $R^{15}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , o un fenilo opcionalmente sustituido.
- 25 En algunas realizaciones,  $R^{10}$  es  $-C(=NR^{19})N(R^{16})_2$ ; cada  $R^{16}$  es independientemente H,  $-CN$ , alquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , un cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido,  $-(alquil\ C_1-C_4)$ -(cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido),  $-(alquil\ C_1-C_4)$ -(heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido),  $-(alquil\ C_1-C_4)$ -(arilo opcionalmente sustituido) y  $-(alquil\ C_1-C_4)$ -(heteroarilo opcionalmente sustituido); o dos grupos

R<sup>16</sup> unidos al mismo átomo de N se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, R<sup>10</sup> es -C(=NR<sup>19</sup>)NH(R<sup>16</sup>); R<sup>16</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un fenilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, -CH<sub>2</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -CH<sub>2</sub>-(fenilo opcionalmente sustituido) o -CH<sub>2</sub>-(heteroarilo opcionalmente sustituido); R<sup>19</sup> es -CN.

En un aspecto, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son H.

En un aspecto, R<sup>4</sup> es H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es H, F, Cl, Br, -OH, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> o -OCF<sub>3</sub>. En otras realizaciones, R<sup>4</sup> es -OCH<sub>3</sub>.

10 En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, i-propilo, -tBu, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -S(=O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(=O)<sub>2</sub>(fenilo sustituido o no sustituido), -NHS(=O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHS(=O)<sub>2</sub>(fenilo sustituido o no sustituido), -NHS(=O)<sub>2</sub>(heteroarilo sustituido o no sustituido), -C(=O)-(fenilo sustituido o no sustituido), -C(=O)CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(=O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -C(=O)NH(tBu), -C(=O)NH(iPr), -C(=O)NH(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>),  
15 -C(=O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), -C(=O)NH(fenilo sustituido o no sustituido), -C(=O)NH(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido), -NHC(=O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(=O)(fenilo sustituido o no sustituido), -NHC(=O)(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido), -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, o -NHC(=O)NH(fenilo sustituido o no sustituido).

En algunas otras realizaciones, R<sup>5</sup> es F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, i-propilo, -tBu, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -S(=O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHS(=O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(=O)CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(=O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -C(=O)NH(tBu), -C(=O)NH(iPr), -C(=O)NH(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), -C(=O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>) o -NHC(=O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>).

20 En un aspecto, R<sup>5</sup> es F, Cl, Br, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -S(=O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHS(=O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -NHC(=O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). En otro aspecto, R<sup>5</sup> es F, Cl, Br, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> o -OCF<sub>3</sub>. En una realización particular, R<sup>5</sup> es -CF<sub>3</sub>.

25 En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, naftilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido.

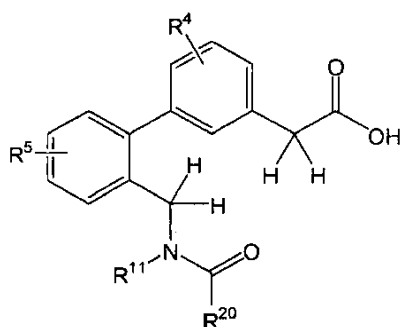
En otras realizaciones, R<sup>5</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo, naftilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo y quinoxalinilo.

30 En otras realizaciones más, R<sup>5</sup> es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo, naftilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo y quinoxalinilo. En un aspecto, R<sup>5</sup> es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, indolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo y quinoxalinilo. En otro aspecto, R<sup>5</sup> es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo.

35 En algunas realizaciones, R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>. En otras realizaciones, R<sup>11</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. En otras realizaciones más, R<sup>11</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

45 En un aspecto, el compuesto de fórmula (I) tiene la estructura de fórmula (VII).

En un aspecto, se describe en la presente memoria un compuesto que tiene la estructura de fórmula (VII), sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, o profármacos farmacéuticamente aceptables:



Fórmula (VII)

en donde,

$R^4$  es H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

5  $R^5$  es H, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OR<sup>13</sup>, -SR<sup>12</sup>, -S(=O)R<sup>12</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>12</sup>, -OC(=O)R<sup>12</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -CH(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH(R<sup>13</sup>), -NHC(=O)R<sup>12</sup>, -NHC(=O)OR<sup>12</sup>, -C(OH)(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

10  $R^{20}$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH(CH<sub>3</sub>)-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>O-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH(CH<sub>3</sub>)-O-(fenilo sustituido o no sustituido), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-(fenilo sustituido o no sustituido), -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido), -O-CH(CH<sub>3</sub>)-(fenilo sustituido o no sustituido), -NR<sup>16</sup>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>16</sup>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -NR<sup>16</sup>-CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido), o -NR<sup>16</sup>-CH(CH<sub>3</sub>)-(fenilo sustituido o no sustituido), en donde si el fenilo de R<sup>20</sup> está sustituido, entonces el fenilo está sustituido con 0, 1 o 2 grupos R<sup>21</sup>;

15 cada R<sup>21</sup> se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -CF<sub>3</sub>;

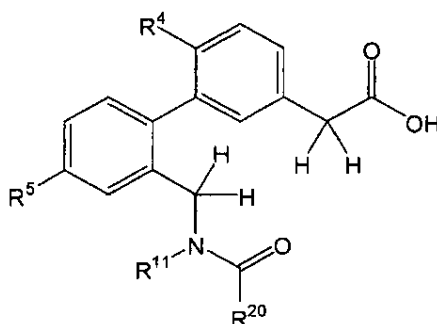
R<sup>16</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

20 En un aspecto, el compuesto de fórmula (VII) tiene la estructura de fórmula (VIII):



Fórmula (VIII).

En un aspecto, R<sup>11</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

25 En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es H, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OR<sup>13</sup>, -SR<sup>12</sup>, -S(=O)R<sup>12</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>12</sup>, -OC(=O)R<sup>12</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH(R<sup>13</sup>), -NHC(=O)R<sup>12</sup>, -NHC(=O)OR<sup>12</sup>, -C(OH)(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente de H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En algunas realizaciones, R<sup>20</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -CH<sub>2</sub>O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>O-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH(CH<sub>3</sub>)-O-(fenilo sustituido o no sustituido), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido), -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido), -O-



CH(CH<sub>3</sub>)-(fenilo sustituido o no sustituido), -NR<sup>16</sup>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>16</sup>-CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido), o -NR<sup>16</sup>-CH(CH<sub>3</sub>)-(fenilo sustituido o no sustituido), en donde si el fenilo de R<sup>20</sup> está sustituido, entonces el fenilo está sustituido con 0, 1 o 2 grupos R<sup>21</sup>.

- 5 En otras realizaciones, R<sup>20</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>O-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH(CH<sub>3</sub>)-O-(fenilo sustituido o no sustituido), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido), en donde si el fenilo de R<sup>20</sup> está sustituido, entonces el fenilo está sustituido con 0, 1 o 2 grupos R<sup>21</sup>; cada R<sup>21</sup> se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> y -CF<sub>3</sub>.

En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es H, F, Cl, Br, -OH, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> o -OCF<sub>3</sub>.

- 10 En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es H, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NHS(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(=O)CH<sub>3</sub>, -OC(=O)CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH.

En algunas realizaciones, R<sup>4</sup> es H, F, Cl, Br, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> o -OCF<sub>3</sub>.

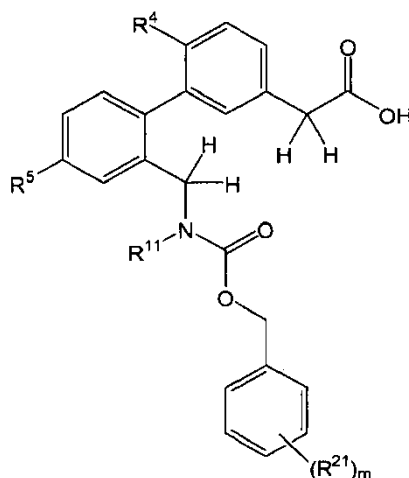
En otras realizaciones, R<sup>5</sup> es halógeno, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> o -OCH<sub>3</sub>.

- 15 En algunas realizaciones, R<sup>20</sup> es -CH<sub>3</sub>, ciclopropilo, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>O-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido), en donde si el fenilo de R<sup>20</sup> está sustituido, entonces el fenilo está sustituido con 0, 1 o 2 grupos R<sup>21</sup>; cada R<sup>21</sup> se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> y -CF<sub>3</sub>.

En un aspecto, R<sup>20</sup> es -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido) o -O-CH(CH<sub>3</sub>)-(fenilo sustituido o no sustituido); en donde si el fenilo de R<sup>20</sup> está sustituido, entonces el fenilo está sustituido con 0, 1 o 2 grupos R<sup>21</sup>; cada R<sup>21</sup> se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> y -CF<sub>3</sub>.

- 20 En otro aspecto, R<sup>20</sup> es -O-CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido), en donde si el fenilo de R<sup>20</sup> está sustituido, entonces el fenilo está sustituido con 0, 1 o 2 grupos R<sup>21</sup>; cada R<sup>21</sup> se selecciona independientemente de F, Cl y Br.

En un aspecto, el compuesto de fórmula (VIII) tiene la siguiente estructura:



en donde, m es 0, 1 o 2.

- 25 En un aspecto, R<sup>4</sup> es F, Cl, Br, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> o -OCF<sub>3</sub>.

En un aspecto, R<sup>5</sup> es F, Cl, Br, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> o -OCH<sub>3</sub>.

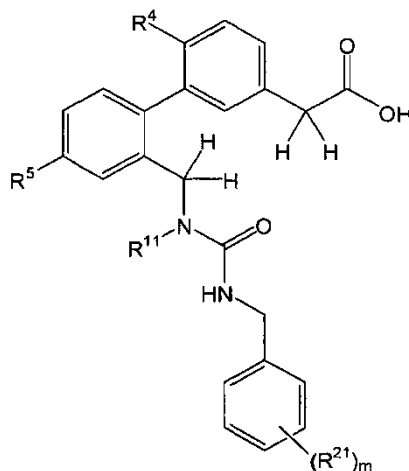
En un aspecto, R<sup>11</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

- 30 En algunas realizaciones, R<sup>20</sup> es -NR<sup>16</sup>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>16</sup>-CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido), o -NR<sup>16</sup>-CH(CH<sub>3</sub>)-(fenilo sustituido o no sustituido), en donde si el fenilo de R<sup>20</sup> está sustituido, entonces el fenilo está sustituido con 0, 1 o 2 grupos R<sup>21</sup>; cada R<sup>21</sup> se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> y -CF<sub>3</sub>; R<sup>16</sup> es H, -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

En un aspecto, R<sup>20</sup> es -NH-CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido), en donde si el fenilo de R<sup>20</sup> está sustituido, entonces el fenilo está sustituido con 0, 1 o 2 grupos R<sup>21</sup>; cada R<sup>21</sup> se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> y -CF<sub>3</sub>.

- 35 En un aspecto, m es 0. En otro aspecto, m es 1. En otro aspecto, m es 2.

En un aspecto, el compuesto de fórmula (VIII) tiene la siguiente estructura:



en donde, m es 0, 1 o 2.

En un aspecto, R<sup>4</sup> es F, Cl, Br, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> o -OCF<sub>3</sub>.

5 En otro aspecto, R<sup>5</sup> es F, Cl, Br, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> o -OCH<sub>3</sub>.

En otro aspecto más, R<sup>11</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

En un aspecto, cada R<sup>21</sup> se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> y -CF<sub>3</sub>.

En un aspecto, R<sup>4</sup> es -OCH<sub>3</sub>.

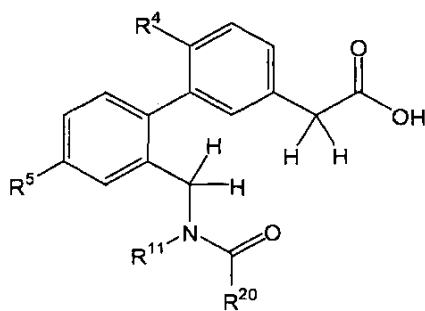
En un aspecto, R<sup>5</sup> es -CF<sub>3</sub>.

10 En otro aspecto, R<sup>11</sup> es -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

En otro aspecto más, cada R<sup>21</sup> se selecciona independientemente de F, Cl y Br.

En un aspecto, m es 0; R<sup>4</sup> es -OCH<sub>3</sub>; R<sup>5</sup> es -CF<sub>3</sub>; R<sup>11</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

15 En un aspecto, se describe en la presente memoria un compuesto que tiene la estructura de fórmula (VIII), sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables o profármacos farmacéuticamente aceptables:



Fórmula (VIII)

en donde,

R<sup>4</sup> es H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

20 R<sup>5</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, un heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, un fenilo sustituido o no sustituido, un naftilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o un heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido, en donde si R<sup>5</sup> está sustituido, entonces R<sup>5</sup> está sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>21</sup>

R<sup>20</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, -CH<sub>2</sub>O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -CH<sub>2</sub>O-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH(CH<sub>3</sub>)-O-(fenilo sustituido o no sustituido), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no

sustituido), -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido), -O-CH(CH<sub>3</sub>)-(fenilo sustituido o no sustituido), -NR<sup>16</sup>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>16</sup>-CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido), o -NR<sup>16</sup>-CH(CH<sub>3</sub>)-(fenilo sustituido o no sustituido), en donde si el fenilo de R<sup>20</sup> está sustituido, entonces el fenilo está sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>21</sup>;

5 cada R<sup>21</sup> se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -CF<sub>3</sub>;

R<sup>16</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

10 En un aspecto, R<sup>4</sup> es H, F, Cl, Br, -OH, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> o -OCF<sub>3</sub>; R<sup>11</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

15 En un aspecto, R<sup>5</sup> es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo, naftilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo y quinoxalinilo, donde si R<sup>5</sup> está sustituido, entonces R<sup>5</sup> está sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>21</sup>.

20 En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de fenilo, naftilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo y quinoxalinilo, donde si R<sup>5</sup> está sustituido, entonces R<sup>5</sup> está sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>21</sup>.

25 En un aspecto, R<sup>5</sup> es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, donde si R<sup>5</sup> está sustituido, entonces R<sup>5</sup> está sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>21</sup>; cada R<sup>21</sup> se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> y -CF<sub>3</sub>.

30 En algunas realizaciones, R<sup>20</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>O-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH(CH<sub>3</sub>)-O-(fenilo sustituido o no sustituido), -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-O-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido), en donde si el fenilo de R<sup>20</sup> está sustituido, entonces el fenilo está sustituido con 0, 1 o 2 grupos R<sup>21</sup>; cada R<sup>21</sup> se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> y -CF<sub>3</sub>.

35 En un aspecto, R<sup>20</sup> es -CH<sub>3</sub>, ciclopropilo, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>O-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido), en donde si el fenilo de R<sup>20</sup> está sustituido, entonces el fenilo está sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>21</sup>; cada R<sup>21</sup> se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> y -CF<sub>3</sub>.

En algunas realizaciones, R<sup>20</sup> es -O-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido) o -O-CH(CH<sub>3</sub>)-(fenilo sustituido o no sustituido); en donde si el fenilo de R<sup>20</sup> está sustituido, entonces el fenilo está sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>21</sup>; cada R<sup>21</sup> se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> y -CF<sub>3</sub>.

40 En otras realizaciones, R<sup>20</sup> es -O-CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido), en donde si el fenilo de R<sup>20</sup> está sustituido, entonces el fenilo está sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>21</sup>; cada R<sup>21</sup> se selecciona independientemente de F, Cl y Br.

En algunas realizaciones, R<sup>20</sup> es -NR<sup>16</sup>-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -NR<sup>16</sup>-CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido) o -NR<sup>16</sup>-CH(CH<sub>3</sub>)-(fenilo sustituido o no sustituido), en donde si el fenilo de R<sup>20</sup> está sustituido, entonces el fenilo está sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>21</sup>; cada R<sup>21</sup> se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> y -CF<sub>3</sub>; R<sup>16</sup> es H, -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

45 En otras realizaciones, R<sup>20</sup> es -NH-CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido), en donde si el fenilo de R<sup>20</sup> está sustituido, entonces el fenilo está sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>21</sup>; cada R<sup>21</sup> se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> y -CF<sub>3</sub>.

En un aspecto, R<sup>4</sup> es F, Cl, Br, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> o -OCF<sub>3</sub>; R<sup>11</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

En otras realizaciones más, R<sup>4</sup> es -OCH<sub>3</sub>. En otras realizaciones más, R<sup>11</sup> es -CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

50 En un aspecto, R<sup>5</sup> es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolinilo y isoquinolinilo, donde si R<sup>5</sup>

está sustituido, entonces  $R^5$  está sustituido con 1 o 2 grupos  $R^{21}$ ; cada  $R^{21}$  se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> y -CF<sub>3</sub>.

5 En un aspecto,  $R^{20}$  es -R<sup>14</sup>, -OR<sup>15</sup> o -N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub> como se describe en la presente memoria. En un aspecto,  $R^{20}$  es -R<sup>14</sup> como se describe en la presente memoria. En algunas realizaciones,  $R^{20}$  es -OR<sup>15</sup> como se describe en la presente memoria. En algunas realizaciones,  $R^{20}$  es -N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub> como se describe en la presente memoria.

Está contemplada en la presente memoria cualquier combinación de los grupos descritos antes para las diferentes variables. A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sus sustituyentes los elige el experto en la técnica para proporcionar restos y compuestos estables.

10 Los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII), y fórmula (VIII), son antagonistas de DP<sub>2</sub>. En realizaciones específicas, el antagonista de DP<sub>2</sub> es selectivo para DP<sub>2</sub>. En otras realizaciones, el antagonista de DP<sub>2</sub> también es antagonista de DP<sub>1</sub>. En algunas realizaciones, el antagonista de DP<sub>2</sub> también es antagonista de TP (receptor de tromboxano).

15 En otras realizaciones, se presentan en la presente memoria sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

En un aspecto, se proporciona en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 Se describe en la presente memoria métodos para tratar una afección o enfermedad dependiente de PGD<sub>2</sub> en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de DP<sub>2</sub> que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII). Se describe en la presente memoria un método para tratar a un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria al mamífero que lo necesite.

25 Se describe en la presente memoria un método para tratar el asma en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria al mamífero que lo necesite. Se describe en la presente memoria un método para tratar el asma en un mamífero, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto proporcionado en la presente memoria, tal como, por ejemplo, un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), al mamífero que lo necesite.

30 En otro aspecto, son compuestos presentados en la tabla 1 y tabla 2 o sales farmacéuticamente aceptables, que antagonizan DP<sub>2</sub> y se usan para tratar pacientes que padecen una o más afecciones o enfermedades dependientes de PGD<sub>2</sub>, que incluyen, pero no se limitan a asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, artritis, alergia, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, infarto de miocardio, aneurisma, accidente cerebrovascular, cáncer, choque endotóxico, trastornos proliferativos y afecciones inflamatorias.

35 Los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) son antagonistas de DP<sub>2</sub>. En otras realizaciones adicionales o alternativas, dichos antagonistas de DP<sub>2</sub> también antagonizan otros receptores de PGD<sub>2</sub> relacionados. Los receptores de PGD<sub>2</sub> relacionados incluyen, pero no se limitan a DP<sub>1</sub> y TP.

En realizaciones adicionales o alternativas, los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) están incluidos en composiciones farmacéuticas o medicamentos usados para tratar una afección o enfermedad dependiente de PGD<sub>2</sub> o mediada por PGD<sub>2</sub> en un paciente.

45 En otro aspecto, compuestos de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), se usan para tratar o prevenir afecciones inflamatorias. Las afecciones inflamatorias incluyen, pero no se limitan a asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, aterosclerosis, aneurisma aórtico, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.

50 En otro aspecto, los compuestos de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), se usan para tratar o prevenir enfermedades inmunológicas. En un aspecto los trastornos inmunológicos incluyen, pero no se limitan a alergia o la respuesta excesiva o inadecuada a un antígeno endógeno o exógeno. En ciertas realizaciones, el trastorno inmunológico se caracteriza por la desregulación inmunitaria que no va acompañada de inflamación.

En otro aspecto, los compuestos de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), se usan para tratar o prevenir trastornos proliferativos. En un aspecto, los trastornos proliferativos incluyen, pero no se limitan a cáncer y trastornos no cancerosos, que incluyen, pero no limitan a los que implican tejidos de la piel o linfáticos.

- 5 En otro aspecto, los compuestos de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), se usan para tratar o prevenir el dolor.

En aspectos adicionales, dichas afecciones son iatrogénicas y los aumentos o la localización anormal de  $PGD_2$  son inducidos por otras terapias o procedimientos médicos o quirúrgicos. En otras realizaciones, la afección o enfermedad dependiente de  $PGD_2$  o mediada por  $PGD_2$  es causada por cirugía.

- 10 En otros aspectos, los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos descritos en la presente memoria se usan para prevenir la actividad celular de la  $PGD_2$ . En otros aspectos, dichos compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos comprenden antagonistas de  $DP_2$  descritos en la presente memoria, para el tratamiento del asma por modulación de la actividad de enzimas o proteínas en un paciente, en donde dichas enzimas o proteínas están implicadas en la ruta de la  $PGD_2$  tal como, a modo de ejemplo,  $DP_2$ . En otros aspectos  
15 más, los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos descritos en la presente memoria se usan en combinación con otros tratamientos médicos o modalidades quirúrgicas.

- Se describen en la presente memoria métodos para reducir/antagonizar la activación por la  $PGD_2$  del  $DP_2$  en un mamífero, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de un compuesto que  
20 tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

Se describen en la presente memoria métodos para modular, incluyendo reducir y/o antagonizar la activación de  $DP_2$ , directa o indirectamente, en un mamífero que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

- 25 Se describen en la presente memoria métodos para modular, incluyendo reducir y/o antagonizar la actividad de  $PGD_2$  en un mamífero, directa o indirectamente, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

- Se describen métodos para tratar afecciones o enfermedades dependientes de  $PGD_2$  o mediadas por  $PGD_2$ , que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).  
30

- Se describen en la presente memoria métodos para tratar la inflamación, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).  
35

Se describen en la presente memoria métodos para tratar anomalías inmunológicas que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

- Se describen en la presente memoria métodos para tratar enfermedades respiratorias que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII). En una realización adicional de este aspecto, la enfermedad respiratoria es el asma. En una realización adicional de este aspecto, la enfermedad respiratoria incluye, pero no se limita al síndrome de dificultad respiratoria en el adulto y asma alérgica (extrínseca), asma no alérgica (intrínseca), asma aguda grave, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma inducida por alérgeno, asma sensible a la aspirina, asma inducida por el ejercicio, asma neutrofílica, hiperventilación isocápnica, asma que aparece en la infancia, asma de inicio en la edad adulta, asma con tos variante, asma ocupacional, asma resistente a esteroides, asma estacional.  
40  
45

- Se describen en la presente memoria métodos para tratar enfermedades respiratorias que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII). En una realización adicional de este aspecto, la enfermedad respiratoria es la rinitis. La enfermedad respiratoria puede incluir, pero no se limita a rinitis alérgica (extrínseca), rinitis no alérgica (intrínseca), rinitis crónica, rinitis inducida por alérgenos, rinitis sensible a la aspirina, rinitis de aparición en la infancia, rinitis de inicio en la edad adulta, rinitis ocupacional, rinitis resistente a esteroides, rinitis estacional, rinitis perenne, rinosinusitis y poliposis nasal.  
50

- 55 Se describen en la presente memoria métodos para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la

estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII). En una realización adicional de este aspecto, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluye, pero no se limita a la bronquitis crónica y/o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías aéreas y fibrosis quística.

5 Se describen en la presente memoria métodos para prevenir la secreción mucosa mayor y/o edema en una enfermedad o afección, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

10 Se describen en la presente memoria métodos para tratar la vasoconstricción, aterosclerosis y sus secuelas, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, aneurisma aórtico, vasculitis, arritmia cardíaca y accidente cerebrovascular, que comprenden administrar al mamífero una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

15 Se describen en la presente memoria métodos para tratar la lesión por reperfusión de un órgano después de isquemia del órgano y/o choque endotóxico que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

20 Se describen en la presente memoria métodos para reducir la vasoconstricción en un mamífero, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

25 Se describen en la presente memoria métodos para disminuir o prevenir un aumento de la presión arterial de un mamífero, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

Se describen en la presente memoria métodos para prevenir el reclutamiento de eosinófilos y/o basófilos y/o células dendríticas y/o neutrófilos y/o monocitos o células TH2, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

30 Se describen en la presente memoria métodos para prevenir o tratar el remodelado, pérdida o ganancia óseas anómalas, incluyendo enfermedades o afecciones como, a modo de ejemplo, osteopenia, osteoporosis, enfermedad de Paget, cáncer, traumatismo, cirugía y otras enfermedades, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

35 Se describen en la presente memoria métodos para prevenir la inflamación ocular y la conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis vernal y la conjuntivitis papilar, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

40 Se describen en la presente memoria métodos para tratar trastornos del SNC, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII). Los trastornos del SNC incluyen, pero no se limitan a esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer u otra enfermedad degenerativa, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, isquemia retiniana, disfunción cognitiva post-quirúrgica, migraña, neuropatía periférica/dolor neuropático, lesión de la médula espinal, edema cerebral y lesión en la cabeza.

45 Se describen en la presente memoria métodos para tratar el cáncer, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII). El tipo de cáncer incluye, pero no se limita a cáncer pancreático y otros tumores sólidos o hematológicos.

50 Se describen en la presente memoria métodos para tratar el choque endotóxico y el choque séptico, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

55 Se describen en la presente memoria métodos para tratar la artritis reumatoide y la osteoartritis, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de

cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

5 Se describen en la presente memoria métodos para tratar o prevenir el aumento de enfermedades gastrointestinales, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII). Dichas enfermedades incluyen, a modo de ejemplo solo, gastritis crónica, gastroenteritis eosinófila y disfunción motora gástrica.

10 Se describen en la presente memoria métodos para tratar enfermedades renales, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII). Dichas enfermedades incluyen, solo a modo de ejemplo, necrosis tubular aguda, glomerulonefritis, nefrotoxicidad por ciclosporina, isquemia renal y lesión por reperfusión.

15 Se describen en la presente memoria métodos para prevenir o tratar la insuficiencia renal aguda o crónica, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

Se describen en la presente memoria métodos para tratar el dolor que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

20 Se describen en la presente memoria métodos para disminuir aspectos inflamatorios de infecciones agudas en uno o más órganos sólidos o tejidos como el riñón con pielonefritis aguda.

25 Se describen en la presente memoria métodos para prevenir o tratar trastornos agudos o crónicos que implican el reclutamiento o activación de eosinófilos, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

30 Se describen en la presente memoria métodos para prevenir o tratar la enfermedad erosiva aguda o crónica o disfunción motora del tracto gastrointestinal, causada por fármacos antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo inhibidores de la ciclooxigenasa 1 o 2 selectivos o no selectivos), que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

Se describen en la presente memoria métodos para prevenir o tratar el rechazo o la disfunción en un órgano o tejido trasplantado, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

35 Se describen en la presente memoria métodos para tratar respuestas inflamatorias de la piel, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII). Dichas respuestas inflamatorias de la piel incluyen, a modo de ejemplo, dermatitis, dermatitis de contacto, eczema, urticaria, rosácea y cicatrización. Otro aspecto son métodos para reducir las lesiones psoriásicas en la piel,  
40 articulaciones u otros tejidos u órganos, que comprenden administrar al mamífero una cantidad eficaz de un primer compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

45 Se describen en la presente memoria métodos para tratar la cistitis, incluyendo, solo a modo de ejemplo, la cistitis intersticial, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

50 Se describen en la presente memoria métodos para el tratamiento de la poliserositis familiar recurrente, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

Se describen en la presente memoria métodos para tratar el síndrome hepatorenal, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

55 Se describen en la presente memoria métodos para modular la respuesta inmunitaria frente a antígenos endógenos o exógenos.

Se describen en la presente memoria métodos para tratar respuestas alérgicas agudas o crónicas a sustancias exógenas que se han ingerido tales como alimentos (p. ej. cacahuetes) o fármacos (p. ej., penicilina, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o similares).

5 Se describe en la presente memoria el uso de un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección inflamatoria en un animal en el que la actividad de al menos una proteína asociada a la PGD<sub>2</sub> contribuye a la patología y/o los síntomas de la enfermedad o afección. En una realización de este aspecto, la proteína de la ruta de la PGD<sub>2</sub> es CRTH2. La enfermedad o afecciones inflamatorias descritas en la presente memoria son enfermedades respiratorias, cardiovasculares o proliferativas.

10 En cualquiera de las descripciones mencionadas en lo que antecede hay casos en los que: (a) la cantidad eficaz del compuesto se administra de forma sistémica al mamífero; y/o (b) la cantidad eficaz del compuesto se administra por vía oral al mamífero; y/o (c) la cantidad eficaz del compuesto se administra por vía intravenosa al mamífero; y/o (d) la cantidad eficaz del compuesto se administra por inhalación; y/o (e) la cantidad eficaz del compuesto se administra por administración nasal; o y/o (f) la cantidad eficaz del compuesto se administra por inyección al mamífero; y/o (g) la cantidad eficaz del compuesto se administra por vía tópica (dérmica) al mamífero; y/o (h) la cantidad eficaz del compuesto se administra por vía administración oftálmica; y/o (i) la cantidad eficaz del compuesto se administra por vía rectal al mamífero.

20 En cualquiera de las descripciones mencionadas antes hay casos en los que el mamífero es un ser humano, incluyendo realizaciones en donde el ser humano tiene una afección asmática o una o más de otras afecciones seleccionadas del grupo que consiste en asma alérgica (extrínseca), asma no alérgica (intrínseca), asma aguda grave, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma inducida por alérgeno, asma sensible a la aspirina, asma inducida por el ejercicio, asma neutrofílica, hiperventilación isocápica, asma que aparece en la infancia, asma de inicio en la edad adulta, asma con tos variante, asma ocupacional, asma resistente a esteroides o asma estacional, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o hipertensión pulmonar o fibrosis pulmonar intersticial. En cualquiera de los aspectos mencionados antes, hay realizaciones adicionales en las que el mamífero es un modelo animal para la inflamación pulmonar, ejemplos de los cuales se proporcionan en la presente memoria.

25 En cualquiera de las descripciones mencionadas antes hay casos que comprenden las administraciones individuales de la cantidad eficaz del compuesto, que incluyen realizaciones adicionales en las que (i) el compuesto se administra una vez; (ii) el compuesto se administra al mamífero múltiples veces a lo largo de un día; (iii) de forma continua; o (iv) de forma continuada.

30 En cualquiera de las descripciones mencionadas antes hay casos que comprenden administraciones múltiples de la cantidad eficaz del compuesto, que incluyen realizaciones adicionales en las que (i) el compuesto se administra de forma continua o intermitente: como en una dosis individual; (ii) el tiempo entre administraciones múltiples es cada 6 horas; (iii) el compuesto se administra al mamífero cada 8 horas. En realizaciones adicionales o alternativas, el método comprende un periodo de descanso del fármaco, en donde la administración del compuesto se suspende temporalmente o la dosis del compuesto que se está administrando se reduce temporalmente; al final del periodo de descanso del fármaco, se reanuda la administración del compuesto. En una realización, la duración del periodo de descanso del fármaco varía de 2 días a 1 año.

35 En cualquiera de los casos mencionados en lo que antecede que implican el tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de PGD<sub>2</sub> hay realizaciones adicionales que comprenden administrar al menos un agente adicional además de la administración de un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII). En diferentes realizaciones, cada agente se administra en cualquier orden, incluyendo de forma simultánea. En ciertas realizaciones, el al menos un agente adicional es, solo a modo de ejemplo, un agente antiinflamatorio, un compuesto diferente que tiene la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), un antagonista del receptor DP<sub>1</sub>, un antagonista del receptor de TP, o un antagonista del receptor DP<sub>2</sub> diferente.

40 En otros casos, un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), se combina con un agente adicional que es un agente respiratorio, que incluye, pero no se limita a antihistaminas (p. ej., Zyrtec®), broncodilatadores, LABA (p. ej., salmeterol), teofilina, moduladores de IgE (p. ej., Xolair® y omalizumab), esteroides (p. ej., fluticasona).

45 En casos adicionales o alternativos, el agente antiinflamatorio es, solo a modo de ejemplo, un modulador de la ruta de leucotrienos tales como antagonistas del receptor CysLT1 (p. ej., montelukast), un antagonista del receptor CysLT2, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa (p. ej., zileuton), un inhibidor de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (p. ej., MK-0591, MK-886, DG-031 (BAY X1005), ácido 3-[3-*terc*-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico, ácido 3-[3-*terc*-butilsulfanil-1-[4-(6-etoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico), un inhibidor de la hidrolasa LTA4, un inhibidor de la sintasa LTC<sub>4</sub>, un antagonista del receptor BLT1 o un antagonista del receptor BLT2.



En cualquiera de las descripciones mencionadas antes que implican el tratamiento de trastornos proliferativos, incluyendo el cáncer, hay realizaciones adicionales que comprenden administrar al menos un agente adicional, que incluye, solo a modo de ejemplo, alemtuzumab, trióxido de arsénico, asparaginasa (pegilada o no), bevacizumab, cetuximab, compuestos basados en platino tales como el cisplatino, cladribina, daunorubicina/doxorubicina/idarubicina, irinotecán, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemtuzumab, metotrexato, Paclitaxel™, taxol, temozolomida, tioguanina, o clases de fármacos que incluyen hormonas (un antiestrógeno, un antiandrógeno o análogos de la hormona liberadora de gonadotropina), interferones tales como interferón alfa, mostazas nitrogenadas tales como busulfán o melfalán o mecloretamina, retinoides tales como tretinoína, inhibidores de topoisomerasa tales como irinotecán o topotecán, inhibidores de tirosina quinasa tales como gefinitinib o imatinib, o agentes para tratar señales o síntomas inducidos por dicha terapia incluyendo alopurinol, filgrastim, granisetrón/ondansetrón/palonosetrón, dronabinol.

Cualquiera de las descripciones mencionadas antes que implican la terapia de un trastorno inmunológico que requiere la inmunosupresión o que implica la terapia de órganos o tejidos o células trasplantados, son realizaciones adicionales que comprenden administrar al menos un agente adicional, que incluye, solo a modo de ejemplo, azatioprina, un corticosteroide, ciclofosfamida, ciclosporina, dacluzimab, micofenolato mofetilo, OKT3, rapamicina, tacrolimus o timoglobulina.

Cualquiera de las descripciones mencionadas antes que implican la terapia de la cistitis intersticial, son realizaciones adicionales que comprenden administrar al menos un agente adicional seleccionado de, p. ej., dimetilsulfóxido, omalizumab, y polisulfato de pentosán.

Cualquiera de las descripciones mencionadas antes que implican la terapia de trastornos óseos, son realizaciones adicionales que comprenden administrar al menos un agente adicional tal como, solo a modo de ejemplo, minerales, vitaminas, bisfosfonatos, esteroides anabólicos, hormona paratiroidea o análogos e inhibidores de la catepsina K, dronabinol.

Cualquiera de las descripciones mencionadas antes que implican la prevención o tratamiento de la inflamación, son realizaciones adicionales que comprenden: (a) controlar la inflamación en un mamífero; (b) medir la broncoconstricción en un mamífero; (c) medir el reclutamiento de eosinófilos y/o basófilos y/o células dendríticas y/o neutrófilos y/o monocitos y/o linfocitos, en un mamífero; (d) controlar la secreción mucosa en un mamífero; (e) medir el edema de la mucosa en un mamífero.

En cualquiera de las descripciones mencionadas antes, las enfermedades o afecciones dependientes de  $PGD_2$  o mediadas por  $PGD_2$  incluyen, pero no se limitan al asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, artritis, alergia, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, infarto de miocardio, aneurisma, accidente cerebrovascular, cáncer y choque endotóxico.

Otros objetos, características y ventajas de los compuestos, métodos y composiciones descritos en la presente memoria serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones específicas, se dan solo a modo de ilustración.

### Descripción detallada de la invención

La prostaglandina  $D_2$  ( $PGD_2$ ) es un lípido ácido derivado del metabolismo del ácido araquidónico por las ciclooxigenasas y las sintasas  $PGD_2$ . La  $PGD_2$  es producida por mastocitos, macrófagos y linfocitos  $T_H2$  en respuesta al daño de tejido local, así como en respuesta a la inflamación alérgica observada en enfermedades tales como el asma, rinitis y dermatitis atópica. Más específicamente, la  $PGD_2$  exógena aplicada a las vías aéreas bronquiales produce muchas respuestas que son características del asma aguda.

La  $PGD_2$  es el principal producto de mastocitos que actúa a través de dos receptores, los receptores prostanoides de tipo D (DP, también conocidos como  $DP_1$ ) y moléculas homólogas al receptor de quimioattractores expresadas en células  $Th2$  (CRTH2, también conocidos como  $DP_2$ ).  $DP_2$  media la quimiotaxis de eosinófilos, basófilos y linfocitos  $Th2$ , y el receptor  $DP_1$  tiene una función importante en el tráfico de eosinófilos. Los antagonistas de  $DP_1$  no inhiben la liberación de eosinófilos cuando es inducida por los agonistas selectivos de  $DP_2$ . Sin embargo, los eosinófilos en muestras de médula ósea humana expresan los receptores  $DP_1$  y  $DP_2$  en niveles similares, y la sangre periférica humana expresa tanto  $DP_1$  como  $DP_2$ , pero el receptor  $DP_1$  es expresado en niveles menores. De acuerdo con esto, la quimiotaxis de los eosinófilos de la sangre periférica humana es inhibida por antagonistas tanto de  $DP_1$  como de  $DP_2$ . Por consiguiente, los antagonistas de  $DP_1$ ,  $DP_2$  y dobles de  $DP_1/DP_2$  son útiles en el tratamiento de la inflamación alérgica.

La activación de  $DP_2$  está asociada con la quimiotaxis y activación de linfocitos  $T_H2$ , eosinófilos y basófilos. En particular, la  $PGD_2$  se une a  $DP_2$  y media muchos de sus efectos a través de una elevación dependiente de  $G_i$  de los niveles de calcio intracelular y reducción del AMP cíclico. En los linfocitos  $T_H2$ , también es estimulada la producción de citoquinas IL4, IL5 e IL13 por la activación de  $DP_2$ . Estas citoquinas se han implicado en numerosas acciones

biológicas incluyendo, solo a modo de ejemplo, la producción de inmunoglobulina E, respuesta de las vías aéreas, secreción mucosa y reclutamiento de eosinófilos.

Los términos CRTH2 y DP<sub>2</sub>, se refiere al mismo receptor y se usan de forma intercambiable en la presente memoria. Igualmente, otro nombre común para DP es DP<sub>1</sub>, y los dos términos se usan de forma intercambiable en la presente memoria.

Actividad biológica ilustrativa

Las prostaglandinas (PG) son mediadores fisiológicos de ácidos lipídicos reconocidos producidos por la liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana celular y se convierten en prostaglandinas por la acción de las ciclooxigenasas COX<sub>1</sub> y COX<sub>2</sub> y PG sintasas. Las ciclooxigenasas convierten secuencialmente el ácido araquidónico en el endoperóxido cíclico de la prostaglandina G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) y posteriormente, prostaglandina H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>). Dependiendo del tejido, señal fisiológica y/o tipo de sintasa, la PGH<sub>2</sub> se puede convertir en numerosas prostaglandinas diferentes, tales como PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>α, y PGI<sub>2</sub> así como tromboxano A<sub>2</sub>, otra molécula eicosanoide de señalización. Estos mediadores producen entonces una amplia variedad de respuestas fisiológicas incluyendo la vasoconstricción o dilatación, agregación de plaquetas, transporte de calcio, sensibilización del dolor, liberación de hormonas, respuestas inflamatoria e inmunitaria, y crecimiento celular.

La prostaglandina D<sub>2</sub> es un metabolito principal producido por el producto intermedio PGH<sub>2</sub> por la PGD<sub>2</sub> sintasa hematopoyética o PGD<sub>2</sub> sintasa lipocalina. En el cerebro y el sistema nervioso central, la PGD<sub>2</sub> se produce y se cree que funciona en la percepción del dolor y la regulación del sueño. En otros tejidos, la PGD<sub>2</sub> se produce principalmente en mastocitos activados por inmunoglobulina E (IgE) y en menor medida, en macrófagos, células dendríticas, linfocitos T 2 auxiliares (T<sub>H</sub>2) y otros leucocitos. En la célula, la PGD<sub>2</sub> es metabolizada rápidamente y se convierte en otros efectores corriente abajo, que incluyen Δ<sup>12</sup>PGJ<sub>2</sub>, 9α11βPGF<sub>2</sub>, 13,14-dihidro-15-ceto-PGD<sub>2</sub>, y 15-desoxi-Δ<sup>12,14</sup>PGD<sub>2</sub>.

La PGD<sub>2</sub> derivada de mastocitos se produce con altas concentraciones en respuesta a la estimulación por un alérgeno. Estudios en especies preclínicas han observado las siguientes características cuando se aplica la PGD<sub>2</sub> a preparaciones in vivo, o su exceso de producción se modifica por manipulación genética:

- Vasodilatación que conduce a eritema (erupción) y potenciación de edema (habones).
- Reclutamiento de eosinófilos y linfocitos TH2.
- Modulación de la producción de citoquinas TH2.
- Broncoconstricción.

Se ha mostrado que inyección de PGD<sub>2</sub> en piel humana produce un eritema de larga duración, potencia los efectos de otros mediadores en la induración e infiltración de leucocitos en la piel humana y potencia la formación de edema en la piel de rata. Lo más probable es que estos efectos de la PGD<sub>2</sub>, como los de otras prostaglandinas vasodilatadoras, se deban a un mayor flujo sanguíneo a la lesión inflamada y por lo tanto, lo más probable es que sean mediados predominantemente por el receptor DP<sub>1</sub>. Aunque estas observaciones dejan claro que DP<sub>1</sub> media los efectos vasculares de la PGD<sub>2</sub>, la capacidad de la PGD<sub>2</sub> para promover los cambios celulares asociados con la inflamación, no se debe a la acción sobre DP<sub>1</sub>.

Los principales receptores que son activados por la PGD<sub>2</sub> o sus metabolitos y median sus efectos son DP<sub>1</sub>, CRTH2 (o DP<sub>2</sub>) y TP.

DP<sub>1</sub> (o DP) es un receptor acoplado a proteína G con siete dominios transmembranales que, tras la activación por unión a la PGD<sub>2</sub>, conduce a un aumento de los niveles de cAMP intracelular. DP<sub>1</sub> es expresado en el cerebro, músculo liso bronquial, músculo liso vascular y de las vías aéreas, células dendríticas y plaquetas, e induce broncodilatación dependiente de PGD<sub>2</sub>, vasodilatación, inhibición de la agregación de plaquetas y supresión de la producción de citoquinas. Los análisis genéticos de la función de DP<sub>1</sub> usando ratones con inactivación génica, han mostrado que los ratones que carecen de DP no desarrollan respuestas asmáticas en un modelo de asma inducido por ovoalbúmina. El análisis de los antagonistas selectivos de DP en modelos de rinitis alérgica en cobayos demostró la notable inhibición de las respuestas nasales tempranas, evaluadas por estornudos, exudación de plasma en la mucosa e infiltración de eosinófilos. El antagonismo de DP alivia la exudación de plasma inducida por alérgeno en la conjuntiva en un modelo de conjuntivitis alérgica en cobayos y la infiltración de eosinófilos inducida por antígeno en el pulmón en un modelo de asma en cobayos.

La mayor parte de la actividad proinflamatoria de la PGD<sub>2</sub> es a través de la interacción con DP<sub>2</sub> (o CRTH2). DP<sub>2</sub> es un receptor acoplado a la proteína G y típicamente es expresado en alta cantidad en linfocitos T<sub>H</sub>2, eosinófilos y basófilos. La activación de DP<sub>2</sub> funciona para activar y reclutar directamente linfocitos T<sub>H</sub>2 y eosinófilos. Los linfocitos T<sub>H</sub>2 activados producen y segregan citoquinas inflamatorias, que incluyen IL4, IL5 e IL13. A pesar de la unión de la PGD<sub>2</sub> con una afinidad similar a DP<sub>1</sub>, DP<sub>2</sub> no está estructuralmente relacionado con DP<sub>1</sub> y señala por un mecanismo diferente, los efectos de DP<sub>2</sub> son mediados por la elevación dependiente de Gi de los niveles de calcio intracelular y reducción de los niveles intracelulares de AMP cíclico. La activación de DP<sub>2</sub> es importante en el reclutamiento de eosinófilos en respuesta a la estimulación alérgica en tejidos tales como mucosa, vías aéreas

bronquiales y piel. La aplicación sea de PGD<sub>2</sub> o de agonistas selectivos de DP<sub>2</sub> exacerbaban y potencian las respuestas alérgicas en el pulmón y la piel. La activación de DP<sub>2</sub> parece que tiene una función importante en mediar las respuestas alérgicas, y por lo tanto el uso de antagonistas de la activación por la PGD<sub>2</sub> del receptor DP<sub>2</sub> son un enfoque atractivo para tratar el componente inflamatorio de enfermedades alérgicas tales como el asma, rinitis y dermatitis.

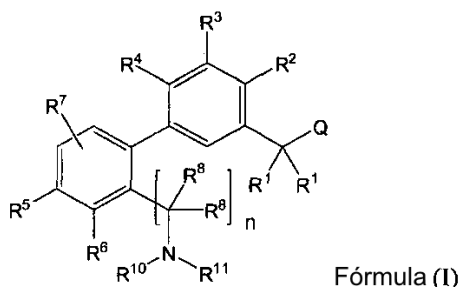
Los receptores de TP funcionan principalmente para antagonizar los efectos del receptor DP<sub>1</sub> tales como la promoción de la broncoconstricción, vasoconstricción y agregación de plaquetas. Aunque el ligando principal del receptor de TP es el tromboxano A<sub>2</sub>, también se une y es activado por el derivado de la PGD<sub>2</sub>, 9α11βPGF<sub>2</sub>. TP es un receptor prostanoide acoplado a Gq que se une al tromboxano con alta afinidad, promoviendo la agregación de plaquetas y la constricción de músculo liso tanto vascular como de las vías aéreas. La PGD<sub>2</sub> activa el receptor de TP en el músculo bronquial humano, probablemente por la formación del metabolito 11-cetoreductasa de 9α11βPGF<sub>2</sub>. Los efectos broncoconstrictores de TP dominan sobre los efectos broncodilatadores de DP<sub>1</sub> en las vías aéreas.

DP<sub>1</sub> y DP<sub>2</sub> tienen funciones fundamentales, y complementarias, en la respuesta fisiológica de los animales a la PGD<sub>2</sub> y el bloqueo de uno o ambos de estos receptores puede demostrar beneficio en el alivio de enfermedades o afecciones alérgicas provocadas por la PGD<sub>2</sub>, tales como, pero no limitadas a rinitis alérgica, asma, dermatitis y conjuntivitis alérgica.

#### Compuestos

Los compuestos descritos en la presente memoria, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables, antagonizan o modulan DP<sub>2</sub> y se usan para tratar pacientes que padecen afecciones o enfermedades dependientes de PGD<sub>2</sub> o mediadas por PGD<sub>2</sub>, que incluyen, pero no se limitan al asma, rinitis, dermatitis y afecciones inflamatorias.

Un aspecto es un compuesto que tiene la estructura of fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



en donde,

n es 1, 2, 3 o 4;

Q es -C(=O)-Q<sup>1</sup>, -SO<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>12</sup>, -CH<sub>2</sub>OH o tetrazolilo;

Q<sup>1</sup> es -OH, -OR<sup>13</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -NH-OH o NH-CN;

cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

ambos grupos R<sup>1</sup> considerados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

cada uno de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente H, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OR<sup>13</sup>, -SR<sup>12</sup>, -S(=O)R<sup>12</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>12</sup>, -OC(=O)R<sup>12</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -CH(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -SCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH(R<sup>13</sup>), -NHC(=O)R<sup>12</sup>, -NHC(=O)OR<sup>12</sup>, -C(OH)(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterocicloalquilo, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo, y -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heteroarilo; o

cada uno de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente -X<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>-Q<sup>2</sup>, donde,

X<sup>1</sup> es un enlace, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, o -NR<sup>13</sup>-;

L<sup>1</sup> es un enlace o un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

$Q^2$  es  $-CO_2R^{13}$ ,  $-C(=O)R^{12}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-C(=O)NHSO_2R^{12}$ , un cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido; un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada  $R^8$  se selecciona cada uno independientemente de H, halógeno, alquilo  $C_1-C_4$  y halogenoalquilo  $C_1-C_4$ ; o

5 ambos grupos  $R^8$  se consideran junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo  $C_3-C_6$ ;

$R^{10}$  es  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{15}$ ,  $-C(=O)N(R^{16})_2$ ,  $-S(=O)_2N(R^{16})_2$  o  $-S(=O)_2R^{15}$ ;

10  $R^{14}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , un cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un  $-(alquil\ C_1-C_4)-cicloalquilo$  opcionalmente sustituido, un  $-(alquil\ C_1-C_4)-heterocicloalquilo$  opcionalmente sustituido, un  $-(alquil\ C_1-C_4)-arilo$  opcionalmente sustituido o un  $-(alquil\ C_1-C_4)-heteroarilo$  opcionalmente sustituido; o

$R^{14}$  es  $L^3-X^3-Q^3$ ;

$L^3$  es un alquileno  $C_1-C_6$ ;

$X^3$  es un enlace,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$  o  $-NR^{13}-$ ;

15  $Q^3$  es un alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, fluoroalquilo  $C_{1-6}$ , un cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un  $-(alquil\ C_1-C_4)-(cicloalquilo\ C_3-C_{10})$  opcionalmente sustituido, un  $(alquil\ C_1-C_4)-heterocicloalquilo$  opcionalmente sustituido, un  $(alquil\ C_1-C_4)-arilo$  opcionalmente sustituido, o un  $(alquil\ C_1-C_4)-heteroarilo$  opcionalmente sustituido;

20  $R^{15}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , un cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un  $-(alquil\ C_1-C_4)-cicloalquilo$  opcionalmente sustituido, un  $-(alquil\ C_1-C_4)-heterocicloalquilo$  opcionalmente sustituido, un  $-(alquil\ C_1-C_4)-arilo$  opcionalmente sustituido o un  $-(alquil\ C_1-C_4)-heteroarilo$  opcionalmente sustituido;

25 cada  $R^{16}$  es independientemente H,  $-CN$ , alquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , un cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un  $-(alquil\ C_1-C_4)-cicloalquilo$  opcionalmente sustituido, un  $-(alquil\ C_1-C_4)-heterocicloalquilo$  opcionalmente sustituido, un  $-(alquil\ C_1-C_4)-arilo$  opcionalmente sustituido o un  $-(alquil\ C_1-C_4)-heteroarilo$  opcionalmente sustituido; o

30 dos grupos  $R^{16}$  unidos al mismo átomo de N se consideran junto con el átomo al que están unidos para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

35  $R^{11}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , halogenoalquilo  $C_1-C_6$ , (un cicloalquilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido), (un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido), un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido,  $(alquilen\ C_1-C_6)-R^{17}$ ,  $-(alquilen\ C_1-C_6)-O-R^{17}$ ,  $-(alquilen\ C_1-C_6)-S-R^{17}$ ,  $-(alquilen\ C_1-C_6)-S(=O)-R^{17}$ ,  $-(alquilen\ C_1-C_6)-S(=O)_2-R^{17}$ ,  $-(alquilen\ C_1-C_6)-NR^{13}-R^{17}$ ,  $-(alquilen\ C_1-C_6)-C(=O)-R^{17}$ ,  $-(alquilen\ C_1-C_6)-C(=O)O-R^{17}$ ,  $-(alquilen\ C_1-C_6)-OC(=O)-R^{17}$ ,  $-(alquilen\ C_1-C_6)-NR^{13}C(=O)-R^{17}$  o  $-(alquilen\ C_1-C_6)-C(=O)NR^{13}-R^{17}$ ;

40  $R^{17}$  es H, alquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , halogenoalquilo  $C_1-C_6$ , un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un bencilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

45  $R^{12}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, un  $-(alquil\ C_1-C_4)-cicloalquilo$  sustituido o no sustituido, un  $-(alquil\ C_1-C_4)-heterocicloalquilo$  sustituido o no sustituido, un  $-(alquil\ C_1-C_4)-arilo$  sustituido o no sustituido, o un  $-(alquil\ C_1-C_4)-heteroarilo$  sustituido o no sustituido; y

50 cada  $R^{13}$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, un  $-(alquil\ C_1-C_4)-cicloalquilo$  sustituido o no sustituido, un  $-(alquil\ C_1-C_4)-heterocicloalquilo$  sustituido o no sustituido, un  $-(alquil\ C_1-C_4)-arilo$  sustituido o no sustituido, y un  $-(alquil\ C_1-C_4)-heteroarilo$  sustituido o no sustituido; o

dos grupos  $R^{13}$  unidos al mismo átomo de N se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde:

Q es tetrazolilo o  $-C(=O)-Q^1$ ;

$Q^1$  es  $-OH$ ,  $-O(\text{alquilo } C_1-C_4)$ ,  $-NHSO_2R^{12}$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-NH-OH$  o  $NH-CN$ ;

cada  $R^1$  se selecciona independientemente de H, F y  $-CH_3$ ;

5 cada uno de  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^9$  es independientemente H, halógeno,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OH$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-S(=O)-R^{12}$ ,  $-S(=O)_2R^{12}$ ,  $-NHS(=O)_2R^{12}$ ,  $-C(=O)R^{12}$ ,  $-OC(=O)R^{12}$ ,  $-CO_2R^{13}$ ,  $-OCO_2R^{13}$ ,  $-CH(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-NH-CH_2CO_2R^{13}$ ,  $-OCH_2CO_2R^{13}$ ,  $-SCH_2CO_2R^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-OC(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-NHC(=O)NH(R^{13})$ ,  $-NHC(=O)R^{12}$ ,  $-NHC(=O)OR^{12}$ ,  $-C(OH)(R^{13})_2$ , alquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalcoxi  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , un heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$  sustituido o no sustituido, un fenilo sustituido o no sustituido, un naftilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o un heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido,  $-OCH_2$ -(cicloalquilo  $C_3-C_6$ ),  $-OCH_2$ -(fenilo sustituido o no sustituido), o  $-OCH_2$ -(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido);

cada  $R^8$  es H;

$R^{10}$  es  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{15}$ ,  $-C(=O)N(R^{16})_2$ ,  $-C(=NR^{19})N(R^{16})_2$ ,  $-S(=O)_2N(R^{16})_2$  o  $-S(=O)_2R^{15}$ ;

15  $R^{14}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , un heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$  sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido,  $-(\text{alquil } C_1-C_4)\text{-(cicloalquilo } C_3-C_{10})$ ,  $-(\text{alquil } C_1-C_4)\text{-(un heterocicloalquilo } C_2-C_{10} \text{ sustituido o no sustituido)}$ ,  $-(\text{alquil } C_1-C_4)\text{-(un arilo sustituido o no sustituido)}$ , o  $-(\text{alquil } C_1-C_4)\text{-(un heteroarilo sustituido o no sustituido)}$ ;

$R^{14}$  es  $L^3-X^3-Q^3$ ;

$L^3$  es un alquileo  $C_1-C_4$ ;

20  $X^3$  es un enlace,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$  o  $-NR^{13}-$ ;

$Q^3$  es alquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , un heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$  sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido,  $-(\text{alquil } C_1-C_4)\text{-(cicloalquilo } C_3-C_{10})$ ,  $-(\text{alquil } C_1-C_4)\text{-(un heterocicloalquilo } C_2-C_{10} \text{ sustituido o no sustituido)}$ ,  $-(\text{alquil } C_1-C_4)\text{-(un arilo sustituido o no sustituido)}$ , o  $-(\text{alquil } C_1-C_4)\text{-(un heteroarilo sustituido o no sustituido)}$ ;

25  $R^{15}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , un heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$  sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido,  $-(\text{alquil } C_1-C_4)\text{-(cicloalquilo } C_3-C_{10})$ ,  $-(\text{alquil } C_1-C_4)\text{-(heterocicloalquilo } C_2-C_{10} \text{ sustituido o no sustituido)}$ ,  $-(\text{alquil } C_1-C_4)\text{-(arilo sustituido o no sustituido)}$ , o  $-(\text{alquil } C_1-C_4)\text{-(heteroarilo sustituido o no sustituido)}$ ;

30 cada  $R^{16}$  es independientemente H,  $-CN$ , alquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$  sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido,  $-(\text{alquil } C_1-C_4)\text{-(cicloalquilo } C_3-C_{10})$ ,  $-(\text{alquil } C_1-C_4)\text{-(heterocicloalquilo } C_2-C_{10} \text{ sustituido o no sustituido)}$ ,  $-(\text{alquil } C_1-C_4)\text{-(arilo sustituido o no sustituido)}$ , o  $-(\text{alquil } C_1-C_4)\text{-(heteroarilo sustituido o no sustituido)}$ ; o

35 dos grupos  $R^{16}$  unidos al mismo átomo de N se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;

$R^{19}$  se selecciona de H,  $-S(=O)_2R^{12}$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-C(=O)R^{12}$ ,  $-CN$  y  $-NO_2$ ;

40  $R^{11}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , halogenoalquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,  $-(\text{alquilen } C_1-C_6)\text{-OH}$ ,  $-(\text{alquilen } C_1-C_6)\text{-O-(alquilo } C_1-C_4)$ ,  $-(\text{alquilen } C_1-C_6)\text{-S-(alquilo } C_1-C_4)$ ,  $-(\text{alquilen } C_1-C_4)\text{-S(=O)-(alquilo } C_1-C_4)$ ,  $-(\text{alquilen } C_1-C_6)\text{-S(=O)}_2\text{-(alquilo } C_1-C_4)$ ,  $-(\text{alquilen } C_1-C_6)\text{-NH}_2$ ,  $-(\text{alquilen } C_1-C_6)\text{-N(CH}_3)_2$ ,  $-(\text{alquilen } C_1-C_6)\text{-C(=O)-(alquilo } C_1-C_4)$ ,  $-(\text{alquilen } C_1-C_6)\text{-C(=O)OH}$ ,  $-(\text{alquilen } C_1-C_6)\text{-C(=O)O(alquilo } C_1-C_4)$ , o  $-(\text{alquilen } C_1-C_6)\text{-C(=O)NH}_2$ ;

45  $R^{12}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , un cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$  sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido,  $-(\text{alquil } C_1-C_4)\text{-(cicloalquilo } C_3-C_{10} \text{ sustituido o no sustituido)}$ ,  $-(\text{alquil } C_1-C_4)\text{-(heterocicloalquilo } C_2-C_{10} \text{ sustituido o no sustituido)}$ ,  $-(\text{alquil } C_1-C_4)\text{-(arilo sustituido o no sustituido)}$ , o  $-(\text{alquil } C_1-C_4)\text{-(heteroarilo sustituido o no sustituido)}$ ;

50 cada  $R^{13}$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , un cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$  sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido,  $-(\text{alquil } C_1-C_4)\text{-(cicloalquilo } C_3-C_{10} \text{ sustituido o no sustituido)}$ ,  $-(\text{alquil } C_1-C_4)\text{-(heterocicloalquilo } C_2-C_{10} \text{ sustituido o no sustituido)}$ ,  $-(\text{alquil } C_1-C_4)\text{-(arilo sustituido o no sustituido)}$ , y  $-(\text{alquil } C_1-C_4)\text{-(heteroarilo sustituido o no sustituido)}$ ; o

dos grupos R<sup>13</sup> unidos al mismo átomo de N se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido;

en donde "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático que es saturado o insaturado, de cadena ramificada o lineal; y

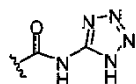
- 5 en donde "cicloalquilo" se refiere a un radical no aromático, alifático, monocíclico o policíclico, en donde cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono y en donde el cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado.

10 Para todas y cada una de las realizaciones, los sustituyentes se pueden seleccionar de un subconjunto de las alternativas citadas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, n es 1 o 2. En otras realizaciones, n es 2, 3 o 4. En otras realizaciones más, n es 3 o 4. En otras realizaciones más, n es 1.

En algunas realizaciones, cuando n es 1; R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> o R<sup>16</sup> es un resto acíclico; y R<sup>11</sup> es un -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>17</sup> o -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-R<sup>17</sup>; cuando R<sup>17</sup> no es un anillo cíclico.

En algunas realizaciones, cuando n es 1; y R<sup>14</sup> es un anillo cíclico; entonces R<sup>17</sup> no es un anillo cíclico.

- 15 En algunas realizaciones, Q es -C(=O)-Q<sup>1</sup>, -SO<sub>2</sub>NHC(=O)R<sup>12</sup>, o tetrazolilo. En otras realizaciones, Q es -C(=O)-Q<sup>1</sup>, o tetrazolilo. En otras realizaciones, Q se selecciona de -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>Me, -CO<sub>2</sub>Et, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHOH, -C(=O)NH-CN, tetrazolilo, -C(=O)-NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup> o



. En algunas otras realizaciones, Q se selecciona de -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>Me, -CO<sub>2</sub>Et, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(=O)-NHSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En otras realizaciones, Q es C(=O)-Q<sup>1</sup>. En algunas otras realizaciones más, Q es -CO<sub>2</sub>H.

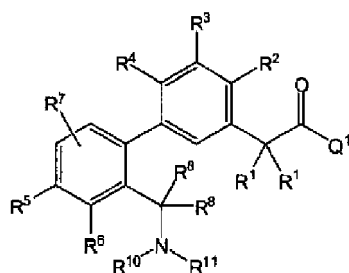
- 20 En algunas realizaciones, Q<sup>1</sup> es OH, -OR<sup>13</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup> o -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>. En algunas otras realizaciones, Q<sup>1</sup> es -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. En algunas otras realizaciones, Q<sup>1</sup> es -OH, -OCH<sub>3</sub> o -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

En realizaciones alternativas, cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de H, F, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o ambos grupos R<sup>1</sup> considerados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un ciclopropilo, ciclobutilo o ciclohexilo.

- 25 En algunas realizaciones, cada R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de H, F, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En un aspecto, cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de H, F, y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y cada R<sup>8</sup> se selecciona cada uno independientemente de H, F y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En algunas otras realizaciones, cada R<sup>8</sup> se selecciona cada uno independientemente de H, F y -CH<sub>3</sub>. En un aspecto, cada R<sup>8</sup> es H.

En otro aspecto, Q es -C(=O)-Q<sup>1</sup> y n es 1 y el compuesto de fórmula (I) tiene la estructura



Fórmula (I)

- 30 en donde,

Q<sup>1</sup> es -OH, -OR<sup>13</sup>, -NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -NH-OH o NH-CN;

cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente de H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o ambos grupos R<sup>1</sup> considerados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

- 35 cada uno de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente H, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OR<sup>13</sup>, -SR<sup>12</sup>, -S(=O)-R<sup>12</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>12</sup>, -OC(=O)R<sup>12</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -CH(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -NH-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -SCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=O)-R<sup>12</sup>, -NHC(=O)OR<sup>12</sup>, -C(OH)(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido, o un grupo opcionalmente
- 40

sustituido seleccionado de -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterocicloalquilo, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo, y -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heteroarilo opcionalmente sustituido; o

cada uno de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente -X<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>-Q<sup>2</sup>, donde,

X<sup>1</sup> es un enlace, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>- o NR<sup>13</sup>-;

5 L<sup>1</sup> es un enlace o un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

Q<sup>2</sup> es -CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(=O)R<sup>12</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada R<sup>8</sup> se selecciona cada uno independientemente de H, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

10 ambos grupos R<sup>8</sup> se consideran junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>10</sup> es -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>15</sup>, -C(=O)N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub> o -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>;

15 R<sup>14</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo opcionalmente sustituido, un -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo opcionalmente sustituido o un -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heteroarilo opcionalmente sustituido; o

R<sup>14</sup> es L<sup>3</sup>-X<sup>3</sup>-Q<sup>3</sup>;

L<sup>3</sup> es un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

X<sup>3</sup> es un enlace, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, o NR<sup>13</sup>-;

20 Q<sup>3</sup> es un alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un fluoroalquilo C<sub>1-6</sub>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un (alquil C<sub>1-4</sub>)-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) opcionalmente sustituido, un (alquil C<sub>1-4</sub>)-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un (alquil C<sub>1-4</sub>)-arilo opcionalmente sustituido, o un (alquil C<sub>1-4</sub>)-heteroarilo opcionalmente sustituido;

25 R<sup>15</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo opcionalmente sustituido, un -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo opcionalmente sustituido o un -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heteroarilo opcionalmente sustituido;

30 cada R<sup>16</sup> es independientemente H, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo opcionalmente sustituido, un -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo opcionalmente sustituido o un -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heteroarilo opcionalmente sustituido; o

35 dos grupos R<sup>16</sup> unidos al mismo átomo de N se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

40 R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, (un cicloalquilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido), (un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido), un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido, (alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>17</sup>, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-R<sup>17</sup>, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-R<sup>17</sup>, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-R<sup>17</sup>, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>17</sup>, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>13</sup>-R<sup>17</sup>, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-R<sup>17</sup>, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-O-R<sup>17</sup>-, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OC(=O)-R<sup>17</sup>-, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>13</sup>C(=O)-R<sup>17</sup> o -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)NR<sup>13</sup>-R<sup>17</sup>;

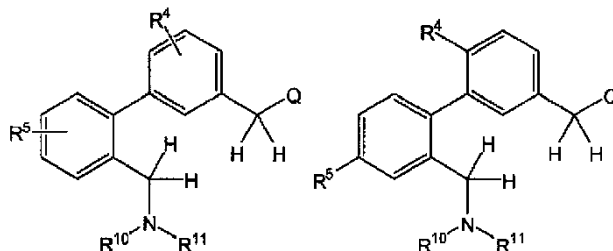
45 R<sup>17</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un bencilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

50 R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, un -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, un -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un (alquil C<sub>1-4</sub>)-arilo sustituido o no sustituido, o un -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heteroarilo sustituido o no sustituido; y

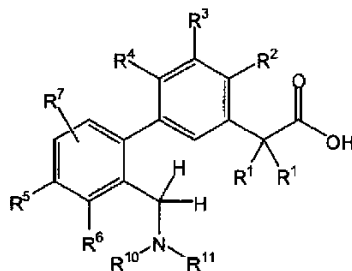
cada  $R^{13}$  se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, un -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo sustituido o no sustituido, un -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, un -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo sustituido o no sustituido, y un -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heteroarilo sustituido o no sustituido; o

dos grupos  $R^{13}$  unidos al mismo átomo de N se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

En una realización, el compuesto de fórmula (I) tiene una de las siguientes estructuras:



En una realización, el compuesto de fórmula (I) tiene la estructura de fórmula (II):



Fórmula (II).

En otras realizaciones, cada  $R^1$  se selecciona independientemente de H, F y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En algunas otras realizaciones, cada  $R^1$  se selecciona independientemente de H, F y -CH<sub>3</sub>. En algunas otras realizaciones, cada  $R^1$  se selecciona independientemente de H y F. En algunas otras realizaciones más, cada  $R^1$  es H.

En un aspecto, cada uno de  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$  y  $R^7$  es independientemente H, halógeno, -CN, -OH, -OR<sup>13</sup>, -SR<sup>12</sup>, -S(=O)R<sup>12</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>12</sup>, -OC(=O)R<sup>12</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido.

En un aspecto,  $R^4$  es H, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OR<sup>13</sup>, -SR<sup>12</sup>, -S(=O)R<sup>12</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>12</sup>, -OC(=O)R<sup>12</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -CH(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -SCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido; o  $R^4$  es -X<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>-Q<sup>2</sup>, donde, X<sup>1</sup> es un enlace, o -O-; L<sup>1</sup> es un enlace o un alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; Q<sup>2</sup> es -CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

En un aspecto,  $R^5$  es H, halógeno, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OR<sup>13</sup>, -SR<sup>12</sup>, -S(=O)R<sup>12</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>12</sup>, -OC(=O)R<sup>12</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -CH(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -SCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH(R<sup>13</sup>), -NHC(=O)R<sup>12</sup>, -NHC(=O)OR<sup>12</sup>, -C(OH)(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterocicloalquilo, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo, y -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heteroarilo opcionalmente sustituido; o  $R^5$  es independientemente -X<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>-Q<sup>2</sup>, donde, X<sup>1</sup> es un enlace, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, o -NR<sup>13</sup>-; L<sup>1</sup> es un enlace o un alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; Q<sup>2</sup> es -CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(=O)R<sup>12</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones,  $R^{10}$  es -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>15</sup>, -C(=O)N(R<sup>15</sup>)<sub>2</sub>, o -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>,  $R^{14}$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo opcionalmente sustituido, un -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo opcionalmente sustituido o un -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heteroarilo opcionalmente sustituido;  $R^{15}$  es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-







H y el otro R<sup>16</sup> es -CH<sub>2</sub>- (un fenilo sustituido o no sustituido), o -CH(CH<sub>3</sub>)- (un fenilo sustituido o no sustituido). En otras realizaciones más, un R<sup>16</sup> es H y el otro R<sup>16</sup> es -CH<sub>2</sub>- (un fenilo sustituido o no sustituido).

En un aspecto, R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

5 En algunas realizaciones, cada uno de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente H, halógeno, -CN, -OH, -OR<sup>13</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

10 En algunas otras realizaciones, R<sup>5</sup> es H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -OR<sup>13</sup>, -SR<sup>12</sup>, -S(=O)R<sup>12</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -NH-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -C(=O)R<sup>12</sup>, -OC(=O)R<sup>12</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -OCO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -SCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -NHC(=O)R<sup>12</sup>, -NHC(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>), -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterocicloalquilo, -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo y -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heteroarilo.

En algunas otras realizaciones, cada uno de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> es independientemente H, halógeno, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

15 En algunos aspectos, R<sup>5</sup> es H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, i-propilo, -tBu, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>(fenilo opcionalmente sustituido), -NHS(=O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHS(=O)<sub>2</sub>(fenilo opcionalmente sustituido), -NHS(=O)<sub>2</sub>(heteroarilo opcionalmente sustituido), -C(=O)(fenilo opcionalmente sustituido), -C(=O)CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(=O)NH-(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -C(=O)NH(tBu), -C(=O)NH(iPr), -C(=O)NH(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), -C(=O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), -C(=O)NH(fenilo opcionalmente sustituido), -C(=O)NH(heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido), -C(=O)NH(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido), NHC(=O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(=O)(fenilo opcionalmente sustituido), -NHC(=O)(heteroarilo opcionalmente sustituido), -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NH(fenilo opcionalmente sustituido), o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de bencilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, fenilo, piridinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, 1-metilpirazol-4-ilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo e isoxazolilo.

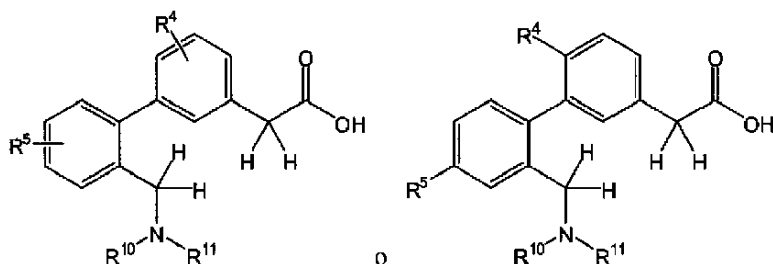
En algunas realizaciones, R<sup>5</sup> es H, F, Cl, Br, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -C(=O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -NHC(=O)(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 5-amino-pirazin-2-ilo, pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 3-metil-3H-imidazol-4-ilo, oxazolilo o 2-metil-3H-imidazol-4-ilo.

30 En otras realizaciones, R<sup>4</sup> es H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -OR<sup>13</sup>, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o R<sup>4</sup> es -X<sup>1</sup>-L<sup>1</sup>-Q<sup>2</sup>, donde, X<sup>2</sup> es -O-; L<sup>1</sup> es un alquilenos C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; Q<sup>2</sup> es -CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(=O)R<sup>12</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

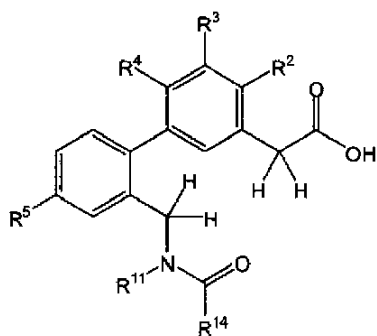
35 En otros aspectos, R<sup>4</sup> es H, F, Cl, Br, -CN, -OH, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O-(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-CO<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -O-(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -O-(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido), -O-(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(un arilo opcionalmente sustituido) o -O-(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(un heteroarilo opcionalmente sustituido).

En otras realizaciones, R<sup>4</sup> es H, F, Cl, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>-ciclopropilo, -OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H o -OBn.

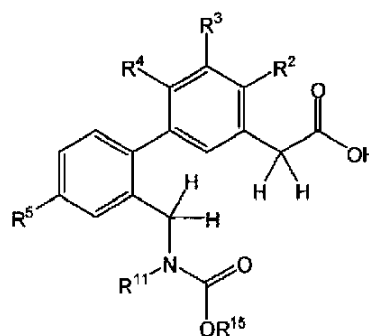
En una realización, el compuesto de fórmula (I) tiene una de las siguientes estructuras:



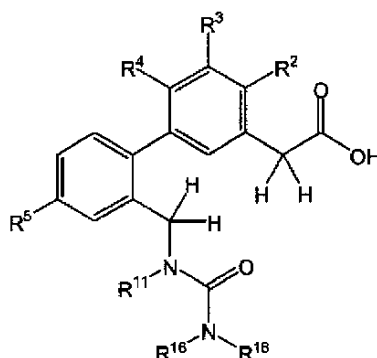
En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) tienen una estructura de fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V) o fórmula (VI):



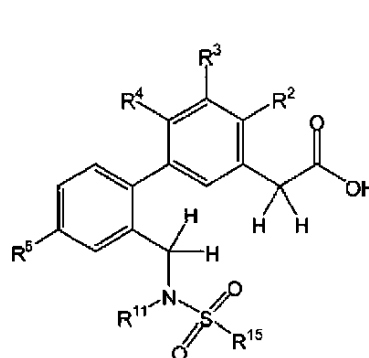
Fórmula (III),



Fórmula (IV),

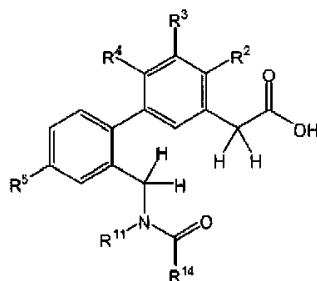


Fórmula (V),



Fórmula (VI),

En algunas realizaciones, los compuestos descritos tienen una estructura de fórmula (III):



Fórmula (III).

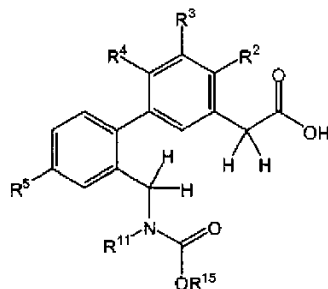
- 5 En algunas realizaciones, R<sup>14</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-cicloalquilo opcionalmente sustituido, un -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo opcionalmente sustituido o un -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heteroarilo opcionalmente sustituido; o R<sup>14</sup> es -L<sup>3</sup>-X<sup>3</sup>-Q<sup>3</sup>; L<sup>3</sup> es un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; X<sup>3</sup> es un enlace, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, o NR<sup>13</sup>-; Q<sup>3</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) opcionalmente sustituido, un (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo opcionalmente sustituido o un (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heteroarilo opcionalmente sustituido.
- 10
- 15 En algunas realizaciones, R<sup>14</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o R<sup>14</sup> es -L<sup>3</sup>-X<sup>3</sup>-Q<sup>3</sup>; L<sup>3</sup> es un alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; X<sup>3</sup> es un enlace, -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>- o -NR<sup>13</sup>-; Q<sup>3</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, un fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) opcionalmente sustituido, un (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo opcionalmente sustituido o un (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heteroarilo opcionalmente sustituido.
- 20

En otras realizaciones, R<sup>14</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-arilo opcionalmente sustituido o un -(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-heteroarilo opcionalmente sustituido.

En otras realizaciones más,  $R^{14}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , un cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido.

En otras realizaciones más,  $R^{14}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$  o heteroalquilo  $C_1-C_6$ . En otras realizaciones,  $R^{14}$  es alquilo  $C_1-C_6$ .

5 En algunas realizaciones, los compuestos descritos tienen una estructura de fórmula (IV):



Fórmula (IV).

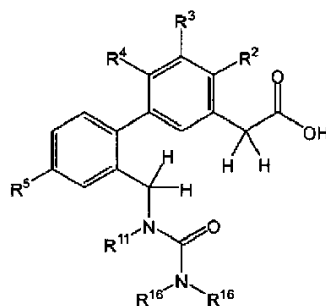
10 En algunas realizaciones,  $R^{15}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , un cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un -(alquil  $C_1-C_4$ )-cicloalquilo opcionalmente sustituido, un -(alquil  $C_1-C_4$ )-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un -(alquil  $C_1-C_4$ )-arilo opcionalmente sustituido o un -(alquil  $C_1-C_4$ )-heteroarilo opcionalmente sustituido.

En otras realizaciones,  $R^{15}$  es heteroalquilo  $C_1-C_6$ , un cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un -(alquil  $C_1-C_4$ )-cicloalquilo opcionalmente sustituido, un -(alquil  $C_1-C_4$ )-arilo opcionalmente sustituido o un -(alquil  $C_1-C_4$ )-heteroarilo opcionalmente sustituido.

15 En algunas realizaciones,  $R^{15}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , un cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un -(alquil  $C_1-C_4$ )-cicloalquilo opcionalmente sustituido, un -(alquil  $C_1-C_4$ )-arilo opcionalmente sustituido, o un -(alquil  $C_1-C_4$ )-heteroarilo opcionalmente sustituido.

20 En algunas realizaciones,  $R^{15}$  es un -(alquil  $C_1-C_4$ )-cicloalquilo opcionalmente sustituido, un -(alquil  $C_{1-4}$ )-arilo opcionalmente sustituido, o un -(alquil  $C_1-C_4$ )-heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R^{15}$  es un -(alquil  $C_1-C_4$ )-fenilo opcionalmente sustituido.

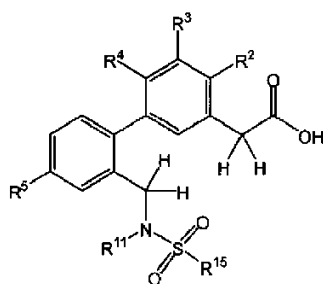
En algunas realizaciones, los compuestos descritos tienen una estructura de fórmula (V):



Fórmula (V).

25 En algunas realizaciones, cada  $R^{16}$  es independientemente H, alquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , un cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un -(alquil  $C_1-C_4$ )-cicloalquilo opcionalmente sustituido, un -(alquil  $C_1-C_4$ )-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un -(alquil  $C_1-C_4$ )-arilo opcionalmente sustituido o un -(alquil  $C_1-C_4$ )-heteroarilo opcionalmente sustituido; o dos grupos  $R^{16}$  se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas otras realizaciones, cada  $R^{16}$  es independientemente H, alquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , un cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un -(alquil  $C_1-C_4$ )-cicloalquilo opcionalmente sustituido, un -(alquil  $C_1-C_4$ )-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un -(alquil  $C_1-C_4$ )-arilo opcionalmente sustituido o un -(alquil  $C_1-C_4$ )-heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas otras realizaciones, un  $R^{16}$  es H o alquilo  $C_1-C_6$  y el otro  $R^{16}$  es un -(alquil  $C_1-C_4$ )-fenilo opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos tienen una estructura de fórmula (VI):



Fórmula (VI).

- En algunas realizaciones,  $R^{15}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , un cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un -(alquil  $C_1-C_4$ )-cicloalquilo opcionalmente sustituido, un -(alquil  $C_1-C_4$ )-heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, un -(alquil  $C_1-C_4$ )-arilo opcionalmente sustituido o un -(alquil  $C_1-C_4$ )-heteroarilo opcionalmente sustituido. En otras realizaciones,  $R^{15}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , un cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido.
- En algunas realizaciones,  $R^{11}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , halogenoalquilo  $C_1-C_6$ , (un cicloalquilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido), (un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido), un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido, (alquilen  $C_1-C_6$ )- $R^{17}$ , -(alquilen  $C_2-C_6$ )-O- $R^{17}$ , -(alquilen  $C_2-C_6$ )-S- $R^{17}$ , -(alquilen  $C_2-C_6$ )-S(=O)- $R^{17}$ , -(alquilen  $C_1-C_6$ )-S(=O) $_2$ - $R^{17}$ , -(alquilen  $C_2-C_6$ )-NR $^{13}$ - $R^{17}$ , -(alquilen  $C_1-C_6$ )-C(=O)- $R^{17}$ , -(alquilen  $C_1-C_6$ )-C(=O)O- $R^{17}$ , -(alquilen  $C_2-C_6$ )-OC(=O)- $R^{17}$ , -(alquilen  $C_2-C_6$ )-NR $^{13}$ C(=O)- $R^{17}$  o -(alquilen  $C_1-C_6$ )-C(=O)NR $^{13}$ - $R^{17}$ .
- En algunas realizaciones,  $R^{11}$  es heteroalquilo  $C_1-C_6$ , (un cicloalquilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido), (un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido), un arilo opcionalmente sustituido, o un heteroarilo opcionalmente sustituido, -(alquilen  $C_2-C_6$ )-O- $R^{17}$ , -(alquilen  $C_2-C_6$ )-S- $R^{17}$ , -(alquilen  $C_2-C_6$ )-S(=O)- $R^{17}$ , -(alquilen  $C_1-C_6$ )-S(=O) $_2$ - $R^{17}$ , -(alquilen  $C_2-C_6$ )-NR $^{13}$ - $R^{17}$ , -(alquilen  $C_1-C_6$ )-C(=O)- $R^{17}$  o -(alquilen  $C_1-C_6$ )-C(=O)NR $^{13}$ - $R^{17}$ .
- En algunas realizaciones,  $R^{11}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , halogenoalquilo  $C_1-C_6$ , -(alquilen  $C_2-C_6$ )-O- $R^{17}$ , -(alquilen  $C_2-C_6$ )-S- $R^{17}$ , -(alquilen  $C_2-C_6$ )-S(=O)- $R^{17}$ , -(alquilen  $C_1-C_6$ )-S(=O) $_2$ - $R^{17}$ , -(alquilen  $C_2-C_6$ )-NR $^{13}$ - $R^{17}$ , -(alquilen  $C_1-C_6$ )-C(=O)- $R^{17}$ , -(alquilen  $C_1-C_6$ )-C(O)- $R^{17}$ , o -(alquilen  $C_1-C_6$ )-C(=O)NR $^{13}$ - $R^{17}$ ;  $R^{17}$  es H, alquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , halogenoalquilo  $C_1-C_6$ , un cicloalquilo opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido o un bencilo opcionalmente sustituido.
- En algunas realizaciones,  $R^{11}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , halogenoalquilo  $C_1-C_6$ , (un cicloalquilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido), (un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido), un arilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, -(alquilen  $C_1-C_6$ )-(arilo opcionalmente sustituido), -(alquilen  $C_1-C_6$ )-O-(alquilo  $C_1-C_6$ ), -(alquilen  $C_1-C_6$ )-OH, -(alquilen  $C_1-C_6$ )-NH $_2$ , -(alquilen  $C_1-C_6$ )-NH(alquilo  $C_1-C_6$ ), -(alquilen  $C_1-C_6$ )-N(alquilo  $C_1-C_6$ ) $_2$ , -(alquilen  $C_1-C_6$ )-C(=O)OH, o -(alquilen  $C_1-C_6$ )-C(=O)NH $_2$ .
- En algunas realizaciones,  $R^{11}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , halogenoalquilo  $C_1-C_6$ , -(alquilen  $C_1-C_6$ )-(arilo opcionalmente sustituido), -(alquilen  $C_1-C_6$ )-O-(alquilo  $C_1-C_6$ ), -(alquilen  $C_1-C_6$ )-OH, -(alquilen  $C_1-C_6$ )-NH $_2$ , -(alquilen  $C_1-C_6$ )-NH(alquilo  $C_1-C_6$ ), -(alquilen  $C_1-C_6$ )-N(alquilo  $C_1-C_6$ ) $_2$ , -(alquilen  $C_1-C_6$ )-C(=O)OH o -(alquilen  $C_1-C_6$ )-C(=O)NH $_2$ .
- En algunas realizaciones,  $R^{11}$  es (un cicloalquilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido), (un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido), un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido.
- En algunas realizaciones,  $R^{11}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , halogenoalquilo  $C_1-C_6$ , -(alquilen  $C_1-C_6$ )-C(=O)OH, -(alquilen  $C_1-C_6$ )-C(=O)O-(alquilo  $C_1-C_6$ ) o -(alquilen  $C_1-C_6$ )-C(=O)NH $_2$ , (un cicloalquilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido), (un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico opcionalmente sustituido), un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido.
- En algunas otras realizaciones,  $R^{11}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , halogenoalquilo  $C_1-C_6$ , -(alquilen  $C_1-C_6$ )-C(=O)OH, -(alquilen  $C_1-C_6$ )-C(=O)O-(alquilo  $C_1-C_6$ ), o -(alquilen  $C_1-C_6$ )-C(=O)NH $_2$ . En algunas otras realizaciones más,  $R^{11}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$  o halogenoalquilo  $C_1-C_6$ . En algunas otras realizaciones más,  $R^{11}$  es alquilo  $C_1-C_6$  o halogenoalquilo  $C_1-C_6$ . En algunas otras realizaciones más,  $R^{11}$  es alquilo  $C_1-C_6$ . En un aspecto,  $R^{11}$  es alquilo  $C_1-C_6$  o cicloalquilo  $C_3-C_6$ .

En otros casos más, R<sup>11</sup> es cicloalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>17</sup>, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-R<sup>17</sup>, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S-R<sup>17</sup>, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)-R<sup>17</sup>, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>17</sup>, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>13</sup>-R<sup>17</sup>, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)-R<sup>17</sup>, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)O-R<sup>17</sup>, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-OC(=O)-R<sup>17</sup>, -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>13</sup>C(=O)-R<sup>17</sup> o -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-C(=O)NR<sup>13</sup>-R<sup>17</sup>; R<sup>17</sup> es un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunos otros casos, R<sup>11</sup> es cicloalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>17</sup>; R<sup>17</sup> es un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

En algunos otros casos, R<sup>11</sup> es cicloalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-R<sup>17</sup>; R<sup>17</sup> es un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, bencilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

En algunas realizaciones, R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, un fenilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido. En otra realización, R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un fenilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o un fenilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En un aspecto, R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En un aspecto, R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

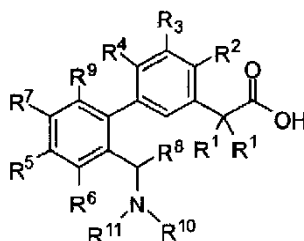
En algunas realizaciones, cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, un fenilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un fenilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, un fenilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente de H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En un aspecto, cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En un aspecto, cada R<sup>13</sup> se selecciona independientemente de H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En un aspecto, R<sup>1</sup> es como se define en la tabla 1 y tabla 2. En un aspecto, R<sup>2</sup> es como se define en la tabla 1 y tabla 2. En un aspecto, R<sup>3</sup> es como se define en la tabla 1 y tabla 2. En un aspecto, R<sup>4</sup> es como se define en la tabla 1 y tabla 2. En un aspecto, R<sup>5</sup> es como se define en la tabla 1 y tabla 2. En un aspecto, R<sup>6</sup> es como se define en la tabla 1. En un aspecto, R<sup>7</sup> es como se define en la tabla 1. En un aspecto, R<sup>8</sup> es como se define en la tabla 1. En un aspecto, R<sup>9</sup> es como se define en la tabla 1. En un aspecto, R<sup>10</sup> es como se define en la tabla 1 y tabla 2. En un aspecto, R<sup>11</sup> es como se define en la tabla 1 y tabla 2.

Cualquier combinación de los grupos descritos antes para las diferentes variables está contemplada en la presente memoria. A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sus sustituyentes los selecciona el experto en la técnica para proporcionar restos y compuestos estables.

En un aspecto, los compuestos descritos en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a los descritos en la tabla 1 y tabla 2:

Tabla 1:



	R <sup>1</sup> , R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>10</sup>
1-1	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-2	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-3	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-4	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-5	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -OH	-C(=O)-CH <sub>3</sub>

	R <sup>1</sup> R <sup>1'</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>10</sup>
1-6	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - OCH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-7	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-8	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -CO <sub>2</sub> H	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-9	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> -C(=O)- NH <sub>2</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-10	H,H	H	H	F	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-11	H,H	H	H	F	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-12	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	Ciclopropilo	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-13	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	(S)-Indan-1-ilo	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-14	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	(R)-Indan-1-ilo	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-15	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	(1R,2S)-2- Hidroxiindan- 1-ilo	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-16	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	(1R,2S)-2- Metoxi-indan- 1-ilo	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-17	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	Indan-2-ilo	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-18	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	Ph	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-19	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> Ph	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-20	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -Ph	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-21	H, CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-22	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-23	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>3</sub>
1-24	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> Ph	-C(=O)-OCH <sub>3</sub>
1-25	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -Ph	-C(=O)-OCH <sub>3</sub>
1-26	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	Indan-2-ilo	-C(=O)-OCH <sub>3</sub>
1-27	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-C(=O)- OCH <sub>2</sub> Ph
1-28	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- OCH <sub>2</sub> Ph
1-29	H,H	H	H	F	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-C(=O)- OCH <sub>2</sub> Ph
1-30	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	Ciclobutilo	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-31	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	Ciclopentilo	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-32	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CF <sub>3</sub>
1-33	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- ciclopropilo
1-34	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	Ciclobutilo	-C(=O)- OCH <sub>2</sub> Ph
1-35	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	Ciclopentilo	-C(=O)- OCH <sub>2</sub> Ph
1-36	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	Ciclopropilo	-C(=O)- OCH <sub>2</sub> Ph
1-37	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-38	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- OCH <sub>2</sub> -(3,5- diclorofenilo)
1-39	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- OCH <sub>2</sub> -(2- clorofenilo)
1-40	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- OCH <sub>2</sub> -(3,5- difluorofenilo)
1-41	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH- (4-fluoro- fenilo)



	R <sup>1</sup> R <sup>1'</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>10</sup>
1-42	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> -(4-cloro-fenilo)
1-43	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> -(3-clorofenilo)
1-44	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-O-CH(CH <sub>3</sub> )-(4-clorofenilo)
1-45	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH(CH <sub>3</sub> )-(OPh)
1-46	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
1-47	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-NH-(2-bromofenilo)
1-48	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-, CH <sub>2</sub> OPh
1-49	H,H	H	H	F	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> Ph
1-50	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-51	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH-C(=O)-CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-52	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	pirazol-1-il	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-53	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	o-Tolilo	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-54	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	Tiazol-2-ilo	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-55	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	2-Metil-pirimidin -4-ilo	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-56	H,H	H	H	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-57	H,H	OCH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-58	H,H	H	H	F	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-59	H,H	H	H	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-60	H,H	H	H	Ciclo-propilo	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-61	H,H	H	H	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-62	H,H	CH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-63	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-64	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH-C(=O)-CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-65	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH-C(=O)-OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-66	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-67	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-68	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	Pirrolidin -1-ilo	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-69	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	Pirazol-1-ilo	H	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-70	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	Ciclo-propilo	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-71	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	Fenilo	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-72	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	Oxazol-2-ilo	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-73	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	1H-Pirazol-4-ilo	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>

	R <sup>1</sup> R <sup>1'</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>10</sup>
1-74	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	Piridin-2-ilo	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-75	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-O-(ciclopropilo)
1-76	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-NHCH <sub>3</sub>
1-77	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>3</sub>	-C(=O)-ciclopropilo
1-78	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-ciclopentilo
1-79	H,H	H	H	Cl	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-80	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-Ph
1-81	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-piridin-2-ilo
1-82	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-(pirazin-2-ilo)
1-83	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-3-ilo)
1-84	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	Br	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-85	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-NH-C(=O)-CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-86	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-NH-C(=O)-OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-87	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-NH-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-88	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	Pirrolidin-1-ilo	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-89	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	Pirazol-1-ilo	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-90	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	-SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-91	F,F	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-92	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> Ph
1-93	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>2</sub> O-(4-clorofenilo)
1-94	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-N(CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> )-(CH <sub>2</sub> Ph)
1-96	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-NHCH <sub>2</sub> Ph
1-97	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-(pirrolidin-1-ilo)
1-98	H, CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> Ph
1-99	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-NH-CN
1-100	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-SO <sub>2</sub> -(4-clorofenilo)
1-101	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -Ph	-SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>
1-104	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-CH(CH <sub>3</sub> )-CH(Ph)(OH)	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-107	H,H	OCH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> Ph
1-108	H,H	H	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> Ph

	R <sup>1</sup> R <sup>1'</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>10</sup>
1-109	H,H	H	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> Ph
1-110	H,H	H	H	Cl	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> Ph
1-111	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=N-CN)-NHCH <sub>2</sub> Ph
1-112	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=N-CN)-NHCH <sub>2</sub> -(ciclohexilo)
1-113	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=N-CN)-NHCHC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
1-114	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=N-CN)-NHCH <sub>2</sub> -(4-metoxifenilo)
1-115	CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-116	CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> Ph
1-117	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>2</sub> SPh
1-118	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -O-(4-clorofenilo)
1-119	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>2</sub> -SO-Ph
1-120	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>2</sub> -SO <sub>2</sub> -Ph
1-121	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-NHPh
1-122	H,H	H	H	H	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> Ph
1-123	H,H	H	H	H	H	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> -(3,5-difluorofenilo)
1-124	H,H	CF <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> Ph
1-125	H,H	Cl	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> Ph
1-126	H,H	H	F	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> Ph
1-127	H,H	F	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> Ph
1-128	H,H	H	H	-OCH <sub>2</sub> -Ph	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> Ph
1-129	H,H	H	H	-OCH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> Ph
1-130	H,H	H	H	-OCH <sub>2</sub> -(ciclopropilo)	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> Ph
1-131	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-(1-(2,4-diclorofenilo)-cicloprop-1-ilo)
1-132	F,F	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> Ph
1-135	H,H	H	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-(ciclopropilo)
1-136	H,H	H	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-(ciclopropilo)

	R <sup>1</sup> R <sup>1'</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>10</sup>
1-137	H,H	H	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-138	H,H	H	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-139	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- NHCH <sub>2</sub> - (piridin-2-ilo)
1-140	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- NHCH <sub>2</sub> -(4- clorofenilo)
1-143	H,H	H	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- OCH <sub>2</sub> Ph
1-144	H,H	H	H	Ph	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- OCH <sub>2</sub> Ph
1-145	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C(=N-CN)- NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>
1-146	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=N-CN)- NHCH (ciclopropilo)
1-147	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=N-CN)- NHCH <sub>2</sub> - (piridin-2-ilo)
1-148	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>2</sub> - (pirazol-1-ilo)
1-149	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>2</sub> - (2-metil- imidazol-1- ilo)
1-150	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>2</sub> - ([1,2,4]triazol -1-ilo)
1-151	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>2</sub> - (pirrolidin-1- ilo)
1-152	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- NHCH <sub>2</sub> -(3,4- diclorofenilo)
1-153	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH- (C=O)- CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- OCH <sub>2</sub> Ph
1-154	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH- C(=O)- (4-cloro- fenilo)	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- OCH <sub>2</sub> Ph
1-155	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH-SO <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- OCH <sub>2</sub> Ph
1-156	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	NH-SO <sub>2</sub> - (4-cloro- fenilo)	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- OCH <sub>2</sub> Ph
1-157	H,H	H	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- NHCH <sub>2</sub> Ph
1-158	H,H	H	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- NHCH <sub>2</sub> Ph
1-159	H,H	H	F	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- NHCH <sub>2</sub> Ph
1-163	H,H	H	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>3</sub>
1-164	H,H	H	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>3</sub>
1-165	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- NHCH <sub>2</sub> -(3,5- diclorofenilo)
1-168	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- OCH <sub>2</sub> -(4- fluorofenilo)

	R <sup>1</sup> R <sup>1'</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>10</sup>
1-169	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- OCH <sub>2</sub> -(4- fluorofenilo)
1-170	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- (ciclopropilo)
1-171	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- (ciclopropilo)
1-172	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- NHCH <sub>2</sub> Ph
1-173	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- NHCH <sub>2</sub> Ph
1-174	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- OCH <sub>2</sub> -(4- clorofenilo)
1-175	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- OCH <sub>2</sub> -(4- clorofenilo)
1-176	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- NHCH <sub>2</sub> -(4- fluorofenilo)
1-177	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- NHCH <sub>2</sub> -(3- clorofenilo)
1-178	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- NHCH <sub>2</sub> -(3,5- difluorofenilo)
1-179	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(R)-C(=O)- NH- CH(CH <sub>3</sub> )(4- clorofenilo)
1-180	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	(S)-C(=O)- NH- CH(CH <sub>3</sub> )(4- clorofenilo)
1-181	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
1-182	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-NH- (ciclopropilo)
1-183	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	F	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- OCH <sub>2</sub> Ph
1-184	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	F	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-185	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	F	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- NHCH <sub>2</sub> -(4- clorofenilo)
1-186	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	F	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- (ciclopropilo)
1-187	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	F	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- NHCH <sub>2</sub> Ph
1-188	H,H	H	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- OCH <sub>2</sub> -(4- clorofenilo)
1-189	H,H	H	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- OCH <sub>2</sub> -(4- clorofenilo)
1-190	H,H	H	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- OCH <sub>2</sub> -(4- fluorofenilo)
1-191	H,H	H	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- OCH <sub>2</sub> -(4- fluorofenilo)

	R <sup>1</sup> R <sup>1'</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>10</sup>
1-192	H,H	H	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-NHCH <sub>2</sub> -(4-clorofenilo)
1-193	H,H	H	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-NHCH <sub>2</sub> -(4-clorofenilo)
1-194	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> -(4-fluorofenilo)
1-195	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> -(4-clorofenilo)
1-196	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-(ciclopropilo)
1-197	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-NHCH <sub>2</sub> Ph
1-198	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-NHCH <sub>2</sub> -(piridin-3-ilo)
1-199	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-NHCH <sub>2</sub> -(piridin-4-ilo)
1-200	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-NHCH-(6-cloropiridin-3-ilo)
1-201	H,H	H	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-NHCH <sub>3</sub>
1-202	H,H	H	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(O)NHCH <sub>3</sub>
1-203	H,H	H	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-Ph
1-204	H,H	H	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-Ph
1-206	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-(ciclobutilo)
1-207	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>2</sub> Ph
1-208	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
1-209	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-(1-idroxi-cicloprop-1-ilo)
1-210	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-NH <sub>2</sub>
1-211	H, CH <sub>3</sub>	H	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-212	H, CH <sub>3</sub>	H	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-(ciclopropilo)
1-213	H, CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>
1-214	H, CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-(ciclopropilo)
1-215	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> Ph
1-216	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -(OH)	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> Ph
1-217	H, CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-(ciclopropilo)
1-218	H,H	H	Cl	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-(ciclopropilo)
1-219	H,H	H	Cl	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-NHCH <sub>2</sub> Ph
1-220	H,H	H	H	OH	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-NHCH <sub>2</sub> Ph

	R <sup>1</sup> R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>10</sup>
1-221	H,H	H	Cl	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- CH <sub>2</sub> O-(4- clorofenilo)
1-222	H, CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- NHCH <sub>2</sub> Ph
1-223	H, CH <sub>3</sub>	H	Cl	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	NHCH <sub>2</sub> Ph
1-224	H,(R) -CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- (ciclopropilo)
1-225	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- (ciclopropilo)
1-226	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	COOH	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- OCH <sub>2</sub> Ph
1-227	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	6-Etoxi- piridin-3- ilo	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- ciclopropilo
1-228	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	6-Etoxi- piridin-3- ilo	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- NHCH <sub>2</sub> Ph
1-229	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	6-Etoxi- piridin-3- ilo	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- CH <sub>2</sub> O-(4- clorofenilo)
1-230	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	Quinolin- 7-ilo	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- (ciclopropilo)
1-231	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	Quinolin- 7-ilo	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- NHCH <sub>2</sub> Ph
1-232	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	Quinolin- 7-ilo	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- CH <sub>2</sub> O-(4- clorofenilo)
1-233	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	1-Metil- 1H- pirazol- 4-ilo	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- (ciclopropilo)
1-234	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	1-Metil- 1H- pirazol- 4-ilo	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- NHCH <sub>2</sub> Ph
1-236	CH <sub>3</sub> , CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- (ciclopropilo)
1-237	H, (R)- CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- (ciclopropilo)
1-238	H,(S) -CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	C(=O)- (ciclopropilo)
1-239	H,(R) -CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- NHCH <sub>2</sub> Ph
1-240	H,(S) -CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- NHCH <sub>2</sub> Ph
1-241	H, H	H	H	OCH <sub>3</sub>	SCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- (ciclopropilo)
1-242	H, H	H	Cl	H	SCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- (ciclopropilo)
1-243	H, CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-NH- (ciclopropilo)
1-244	H,H	H	H	H	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- (ciclopropilo)
1-245	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
1-246	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
1-247	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	Br	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- (ciclopropilo)

	R <sup>1</sup> R <sup>1'</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>10</sup>
1-249	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	5-fluoro- piridin-2- ilo	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- (ciclopropilo)
1-250	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	5- Metoxi- pirimidin- 2-ilo	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- (ciclopropilo)
1-252	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- NHCH <sub>2</sub> -(4- hidroxifenilo)
1-253	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- NHCH <sub>2</sub> -(2- hidroxifenilo)
1-254	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	6-Etoxi- piridin-3- ilo	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-Ph
1-255	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	6-Etoxi- piridin-3- ilo	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- CH <sub>2</sub> Ph
1-256	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	6-Etoxi- piridin-3- ilo	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph
1-257	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	H	H	H	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)- NHCH <sub>2</sub> -(3- hidroxifenilo)

Los compuestos en la tabla 1 se denominan:

- 5 ácido {2'-[(acetil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-1); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-2); ácido (2'-[[acetil-(2,2-dimetil-propil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-3); ácido (2'-[[acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-4); ácido (2'-[[acetil-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-5); ácido (2'-[[acetil-(2-metoxi-etil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-6); ácido (2'-[[acetil-(2-dimetilamino-etil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-7); ácido {2'-[(acetil-carboximetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-8); ácido {2'-[(acetil-carbamoilmetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-9); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-10); ácido (2'-[[acetil-{2,2,2-trifluoro-etil}-amino]-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-11); ácido {2'-[(acetil-ciclopropil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-12); ácido {2'-[(S)-acetil-indan-1-il-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-13); ácido {2'-[(R)-acetil-indan-1-il-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-14); ácido (2'-[[acetil-((1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-15); ácido (2'-[[acetil-((1R,2S)-2-metoxi-indan-1-il)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-16); ácido {2'-[(acetil-indan-2-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-17); ácido {2'-[(acetil-fenil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-18); ácido {2'-[(acetil-bencil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-19); ácido {2'-[(acetil-fenetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-20); ácido 2-{2'-[[acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propionico (Compuesto 1-21); ácido {2'-[1-(acetil-etil-amino)-etil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-22); ácido {2'-[(etil-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-23); ácido {2'-[(bencil-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-24); ácido {6-metoxi-2'-[(metoxicarbonil-fenetil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-25); ácido {2'-[(Indan-2-il-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-26); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-27); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-28); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-metil-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-29); ácido {2'-[(acetil-ciclobutil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-30); ácido {2'-[(acetil-ciclopentil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-31); ácido (2'-[[etil-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-32); ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-33); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-ciclobutil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-34); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-ciclopentil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-



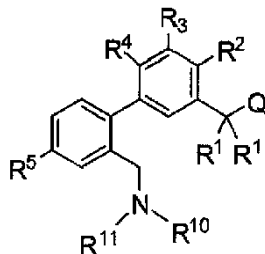
acético (Compuesto 1-35); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-ciclopropil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-36); ácido 2'-[[acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil]-5'-carboximetil-2'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (Compuesto 1-37); ácido (2'-[[[(3,5-dicloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-38); ácido (2'-[[[(2-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-39); ácido (2'-[[[(3,5-difluoro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-40); ácido (2'-[[[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-41); ácido (2'-[[[(4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-42); ácido (2'-[[[(3-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-43); ácido [2'-[[[1-(4-cloro-fenil)-etoxicarbonil]-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-44); ácido (2'-[[[etil-(2-fenoxi-propionil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-45); ácido (2'-[[[etil-(2-metoxi-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-46); ácido {2'-[3-(2-bromo-fenil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-47); ácido (2'-[[[etil-(2-fenoxi-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-48); ácido (2'-[[[benciloxicarbonil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-49); ácido (2'-[[[acetil-etil-amino)-metil]-4'-bromo-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-50); ácido {4'-acetilamino-2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-51); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-pirazol-1-il-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-52); ácido {2'-[(acetil-o-tolil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-53); ácido {2'-[(acetil-tiazol-2-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-54); ácido (2'-[[[acetil-(2-metil-pirimidin-4-il)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-55); ácido {2'-[[[acetil-etil-amino)-metil]-6-metil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-56); ácido {2'-[[[acetil-etil-amino)-metil]-4-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-57); ácido {2'-[[[acetil-metil-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-58); ácido {2'-[[[acetil-metil-amino)-metil]-6-metil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-59); ácido {2'-[[[acetil-etil-amino)-metil]-6-ciclopropil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-60); ácido {2'-[[[acetil-etil-amino)-metil]-6,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-61); ácido {2'-[[[acetil-etil-amino)-metil]-4-metil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-62); ácido {2'-[[[acetil-metil-amino)-metil]-4'-bromo-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-63); ácido {4'-acetilamino-2'-[(acetil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-64); ácido {2'-[[[acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-metoxicarbonilamino-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-65); ácido {2'-[[[acetil-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonilamino-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-66); ácido {2'-[[[acetil-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonil-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-67); ácido {2'-[[[acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-pirrolidin-1-il-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-68); ácido {2'-[[[acetil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-pirazol-1-il-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-69); ácido {2'-[[[acetil-etil-amino)-metil]-4'-ciclopropil-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-70); ácido {2'-[[[acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-[1,1',4',1''terfenil-3-il]-acético (Compuesto 1-71); ácido {2'-[[[acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-oxazol-2-il-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-72); ácido {2'-[[[acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(1*H*-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-73); ácido {2'-[[[acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-piridin-2-il-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-74); ácido {2'-[[[ciclopropoxycarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-75); ácido [2'-(1-etil-3-metil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-76); ácido {2'-[[[ciclopropanocarbonil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-77); ácido {2'-[[[ciclopentanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-78); ácido {2'-[[[acetil-etil-amino)-metil]-6-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-79); ácido {2'-[[[benzoil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-80); ácido (2'-[[[etil-(piridina-2-carbonil)-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-81); ácido (2'-[[[etil-(pirazina-2-carbonil)-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-82); ácido {2'-[[[etil-(1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonil)-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-83); ácido {2'-[[[acetil-etil-amino)-metil]-5'-bromo-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-84); ácido {5'-acetilamino-2'-[[[acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-85); ácido {2'-[[[acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-metoxicarbonilamino-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-86); ácido {2'-[[[acetil-etil-amino)-metil]-5'-metanosulfonilamino-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-87); ácido {2'-[[[acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-pirrolidin-1-il-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-88); ácido {2'-[[[acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-pirazol-1-il-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-89); ácido {2'-[[[acetil-etil-amino)-metil]-3'-metanosulfonil-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-90); ácido {2'-[[[acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-difluoro-acético (Compuesto 1-91); ácido (2'-[[[(2-benciloxi-acetil)-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-92); ácido [2'-[[[2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-93); ácido [2'-[3-bencil-1,3-dietil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-94); ácido [2'-[3-bencil-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-96); ácido (2'-[[[etil-(pirrolidina-1-carbonil)-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-97); ácido 2'-[2'-[[[benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propionico (Compuesto 1-98); ácido [2'-[3-ciano-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-99); ácido (2'-[[[4-cloro-bencenosulfonil)-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-100); ácido {2'-[[[metanosulfonil-fenil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-101); ácido (2'-[[[acetil-((1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-104); ácido {2'-[[[benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-107); ácido {2'-[[[benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-108); ácido {2'-[[[benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-109); ácido {2'-

[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-110); ácido [2'-(*N*-bencil-*N*'-ciano-*N*-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-111); ácido [2'-(*N*-ciano-*N*'-ciclohexilmetil-*N*-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-112); ácido {2'-[*N*'-ciano-*N*'-(2,2-dimetil-propil)-*N*-etil-guanidinometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-113); ácido {2'-[*N*'-ciano-*N*'-(4-metoxi-bencil)-guanidinometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-114); ácido 2-{2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-propiónico (Compuesto 1-115); ácido 2-{2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-propiónico (Compuesto 1-116); ácido (2'-[[etil-(2-fenilsulfonil-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-117); ácido [2'-{[(2-(4-cloro-fenoxi)-2-metil-propionil]-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-118); ácido (2'-{[(2-bencenosulfonil-acetil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-119); ácido (2'-{[(2-bencenosulfonil-acetil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-120); ácido [2'-(1-metil-3-fenil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-121); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6'-metoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-122); ácido (2'-{[(3,5-difluoro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6'-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-123); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-124); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-125); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-126); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-127); ácido {6-benciloxi-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-128); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-etoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-129); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-ciclopropilmetoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-130); ácido [2'-{[(1-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-131); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-difluoro-acético (Compuesto 1-132); ácido {5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-135); ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-136); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-137); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-138); ácido [2'-(1-etil-3-piridin-2-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-139); ácido {2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-140); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-143); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4"-trifluorometil-[1,1',2',1"]terfenil-4'-il}-acético (Compuesto 1-144); ácido [2'-(*N*'-ciano-*N*'-etil-*N*'-propil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-145); ácido [2'-(*N*'-ciano-*N*'-ciclopropilmetil-*N*-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-146); ácido [2'-(*N*'-ciano-*N*-etil-*N*'-piridin-2-ilmetil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-147); ácido {2'-[[etil-(2-pirazol-1-il-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-148); ácido [2'-{[etil-(2-metilimidazol-1-il)-acetil]-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-149); ácido (2'-[[etil-(2-[1,2,4]triazol-1-il-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-150); ácido (2'-[[etil-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-151); ácido {2'-[3-(3,4-dicloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-152); ácido [4'-acetilamino-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-153); ácido [2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(4-cloro-benzoilamino)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-154); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonilamino-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-155); ácido [2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-156); ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-157); ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-158); ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-159); ácido [2'-[[etil-metoxicarbonil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-163); ácido {5-cloro-2'-[[etil-metoxicarbonil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-164); ácido {2'-[3-(3,5-dicloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-165); ácido (2'-[[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil]-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-168); ácido (2'-[[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil]-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-169); ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-170); ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-171); ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-172); ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-173); ácido (2'-[[4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-174); ácido (2'-[[4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-175); ácido {2'-[1-etil-3-(4-fluoro-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-176); ácido {2'-[3-(3-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-177); ácido {2'-[3-(3,5-difluoro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-178); ácido (2'-{3-[(*R*)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-179); ácido (2'-{3-[(*S*)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-180); ácido [2'-(1,3-dietil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-181); ácido [2'-(3-ciclopropil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-182); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-183); ácido [2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-

bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-184); ácido {2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-185); ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-186); ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-187); ácido (5-cloro-2'-[[4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-188);  
5 ácido (2'-[[4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-189); ácido (5-cloro-2'-[[etil-(4-fluorobenciloxicarbonil)-amino]-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-190); ácido (2'-[[etil-(4-fluorobenciloxicarbonil)-amino]-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-191); ácido {5-cloro-2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-192); ácido {2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-193); ácido (2'-[[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil]-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-194); ácido (2'-[[4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-195); ácido {2'-[[ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-196); ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-197); ácido [2'-(1-etil-3-piridin-3-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-198); ácido [2'-(1-etil-3-piridin-4-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-199); ácido [2'-[3-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-200); ácido [5-cloro-2'-(1-etil-3-metil-ureidometil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-201); ácido [2'-(1-etil-3-metil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-202); ácido {2'-[(benzoil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-203); ácido {2'-[(benzoil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-204);  
20 ácido {2'-[(ciclobutanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-206); ácido {2'-[[etil-fenilacetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-207); ácido (2'-[[etil-(3-fenil-propionil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-208); ácido (2'-[[etil-(1-hidroxi-ciclopropanocarbonil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-209); ácido {2'-[[1-etil-ureido)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-210); ácido 2-[2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-211); ácido 2-[5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-212); ácido 2-[2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-213); ácido 2-[2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-214); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonil-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-215); ácido [2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-216); ácido 2-[2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-217); ácido {5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5'-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-218); ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-5'-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-219); ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-220); ácido [5-cloro-2'-[[2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino)-metil]-5'-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-221); ácido 2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-222); ácido 2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-223); ácido (R)-2-[2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-224); ácido (S)-2-[2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-225); ácido 2-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5'-carboximetil-2'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (Compuesto 1-226); ácido [2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-227); ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-228); ácido [2'-[[2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino)-metil]-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-229); ácido {2'-[[ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-quinolin-7-il-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-230); ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-quinolin-7-il-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-231); ácido [2'-[[2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-quinolin-7-il-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-232); ácido [2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5-metoxi-4'-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-233); ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-234); ácido 2-[2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-2-metil-propiónico (Compuesto 1-236); ácido (R)-2-[2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-237); ácido (S)-2-[2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-238); ácido (R)-2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-239); ácido (S)-2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-240); ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-metilsulfanil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-241); ácido {5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metilsulfanil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-242); ácido 2-[2'-(3-ciclopropil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-243); ácido {2'-[[ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-244); ácido (2'-[[2,2-dimetil-propionil)-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-245); ácido [2'-[[etil-isobutiril-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-246); ácido {4'-bromo-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-247); ácido [2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(5-fluoro-piridin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-249); ácido [2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-250); ácido [2'-[1-etil-3-(4-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-252); ácido [2'-[1-etil-3-(2-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-253); ácido [2'-[(benzoil-etil-amino)-metil]-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-254); ácido {4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-2'-[[etil-fenilacetil-amino)-metil]-6-metoxi-

bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-255); ácido (4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-2'-[[etil-(3-fenil-propionil)-amino]-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-256); ácido [2'-[1-etil-3-(3-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-257).

Tabla 2:



5

Comp. nº	R <sup>1</sup> , R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>11</sup>	R <sup>10</sup>	Q
2-1	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>	-C(=O)-NH-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
2-2	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH <sub>3</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (OH)
2-3	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-ciclopropilo	-CN
2-4	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> Ph	-CN
2-5	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> Ph	Teixazol-1-il
2-6	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> Ph	-C(=O)NH <sub>2</sub>
2-7	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-ciclopropilo	Tetrazol-1-il
2-8	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-ciclopropilo	-C(=O)NH <sub>2</sub>
2-9	H,H	H	H	OH	CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-NHCH <sub>2</sub> Ph	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
2-10	H, (R)-CH <sub>3</sub>	H	C F <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-NHCH <sub>2</sub> Ph	(R)-C(=O)-NH-CH(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> Ph)
2-11	H, (S)-CH <sub>3</sub>	H	C F <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-NHCH <sub>2</sub> Ph	(R)-C(=O)-NH-CH(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> Ph)
2-12	H, (R)-CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-ciclopropilo	-C(=O)-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)
2-13	H, (S)-CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-ciclopropilo	-C(=O)-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)
2-14	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CO <sub>2</sub> H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> Ph	-C(=O)-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
2-15	H, (R)-CH <sub>3</sub>	H	C F <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-ciclopropilo	-C(=O)-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)
2-16	H,(S)-CH <sub>3</sub>	H	C F <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-ciclopropilo	-C(=O)-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)
2-17	H,H	H	H	OCH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-C(=O)-NHCH <sub>2</sub> Ph	-C(=O)-O-(ácido (2S,3S,4S,5R,6S)-3,4,5-trihidroxi-tetrahidropiran-2-carboxílico)

Los compuestos de la tabla 2 se denominan:

*N*-Etil-*N*-[5'-(2-metanosulfonilamino-2-oxo-etil)-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil]-acetamida (Compuesto 2-1); *N*-etil-*N*-[5'-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil]-acetamida (Compuesto 2-2); (5'-cianometil-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-etil-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto 2-3); éster bencílico del ácido (5'-cianometil-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-etil-carbámico (Compuesto 2-4); éster bencílico del ácido etil-[2'-metoxi-5'-(2*H*-tetrazol-5-ilmetil)-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil]-carbámico (Compuesto 2-5); éster bencílico del ácido (5'-carbamoilmetil-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-etil-carbámico (Compuesto 2-6); etil-[2'-metoxi-5'-(2*H*-tetrazol-5-ilmetil)-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto 2-7); (5'-carbamoilmetil-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-etil-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto 2-8); éster etílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 2-9); (R)-2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-*N*-((R)-1-metil-2-fenil-etil)-propionamida (Compuesto 2-10); (S)-2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-*N*-((R)-1-metil-2-fenil-etil)-propionamida (Compuesto 2-11); etil-{2'-metoxi-5'-[(R)-1-metil-2-((4R,SS)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto 2-12); etil-[2'-metoxi-5'-[(S)-1-metil-2-((4R,SS)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto 2-13); 2-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5'-etoxicarbonilmetil-2'-metoxi-bifenil-4-carboxílico ácido (Compuesto 2-14); etil-[3'-[(R)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4,5'-bis-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil]-amida

del ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto 2-15); etil-{3'-[(S)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4,5'-bis-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto 2-16); y ácido (2S,3S,4S,5R,6S)-6-{2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acetoxi}-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-carboxílico (Compuesto 2-17).

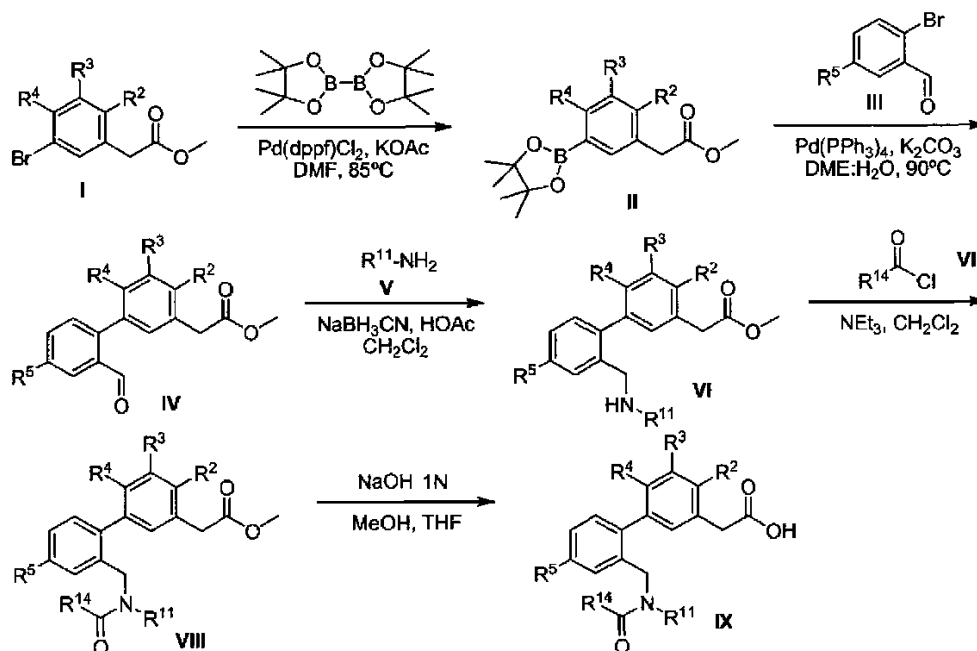
## 5 Síntesis de compuestos

Los compuestos descritos en la sección previa se sintetizan usando técnicas sintéticas convencionales o usando métodos conocidos en la técnica en combinación con métodos descritos en la presente memoria. Además, los disolventes, temperaturas y otras condiciones de reacción presentadas en la presente memoria pueden variar.

Los materiales de partida usados para la síntesis de los compuestos descritos en la sección previa se sintetizan o se obtienen a partir de fuentes comerciales, tales como, pero no limitadas a Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar, y similares. Los compuestos descritos en la presente memoria y otros compuestos relacionados que tienen diferentes sustituyentes, se sintetizan usando técnicas y materiales conocidos, incluyendo los que se encuentran en March, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 4<sup>a</sup> Ed., (Wiley 1992); Carey y Sundberg, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 4<sup>a</sup> Ed., Vol. A y B (Plenum 2000, 2001), y Green y Wuts, *PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS* 3<sup>a</sup> Ed., (Wiley 1999). Los métodos generales para preparar los compuestos se pueden modificar usando reactivos y condiciones adecuadas para la introducción de los diferentes restos encontrados en las fórmulas proporcionadas en la presente memoria.

Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden preparar de acuerdo con el esquema 1.

Esquema 1:



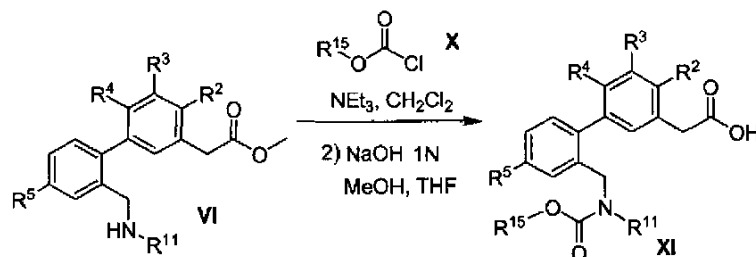
En un aspecto, ésteres de fenilo de ácidos acético de estructura I que tienen un grupo haluro, se han reaccionar con un agente de borilación usando condiciones de reacción mediadas por metal de transición para formar compuestos boronato de estructura II. Los compuestos de boronato de estructura II se hacen reaccionar con 2-halogenobenzaldehídos de estructura III en condiciones de acoplamiento mediadas por paladio para formar biaril-aldehídos de estructura IV. Los biaril-aldehídos de estructura IV se hacen reaccionar con aminas de estructura V en condiciones de aminación reductora para formar aminas de estructura VI. Las aminas de estructura VI después se hacen reaccionar con cloruros de ácido de estructura VII para formar amidas de estructura VIII. El grupo éster de las amidas de estructura VIII después se hidroliza para formar compuestos ácidos carboxílicos de estructura IX.

Otras reacciones de acoplamiento mediadas por metales para formar biarilos incluyen, pero no se limitan a las reacciones de Suzuki, acoplamientos cruzados de Stille, acoplamientos de Negishi, acoplamientos de Kumada, reacciones de Ullmann, acoplamiento de Hiyama, y variantes de los mismos ("Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", Armin de Meijere (Editor), François Diederich (Editor), John Wiley & Sons; 2<sup>a</sup> edición, 2004; Özdemur, et al., *Tetrahedron*, 2005, 61, 9791-9798; Ackermann, et al., *Org. Lett.*, 2006, 8, 3457-3460; Blakey, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 6046-6047; Dai, et al., *Org. Lett.*, 2004, 6, 221-224; Yoshikai, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 17978-17979; Tang, et al., *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 2167-2169; Murata, et al., *Synthesis*, 2001, 2231-2233).

En algunas realizaciones, las aminas estructura **VI** se hacen reaccionar con, pero no limitado a un ácido carboxílico y reactivo de acoplamiento tal como EDC, DCC, BOP, HATU o similares, o un éster activado de ácido carboxílico o un haluro de ácido, cloroformiato de alquilo, cloroformiato de arilo, cloroformiato de bencilo, alquilisocianato, bencilisocianato, arilisocianato, cloruro de alquilsulfonilo, cloruro de arilsulfonilo, cloruro de heteroarilsulfonilo, o similares, en diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dimetoxietano o similares, en presencia de una base con impedimento estérico tal como trietilamina, diisopropiltilamina, N-metilmorfolina, piridina o similares, para dar los compuestos de fórmula (I).

Los carbamatos de estructura **XI** se preparan como se indica en el esquema 2:

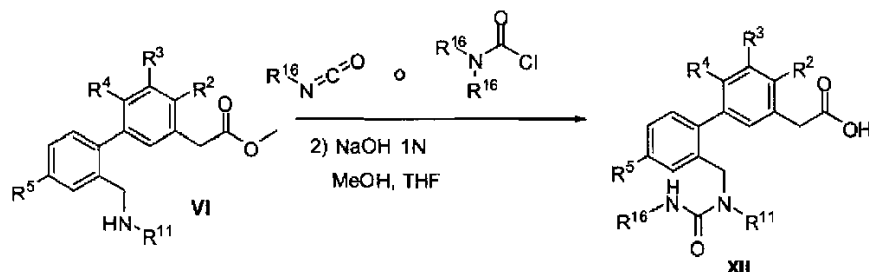
Esquema 2:



La reacción de aminas de estructura **VI** con cloroformiatos de estructura **X** proporciona carbamatos, que después de hidrólisis del resto éster, proporciona carbamatos de estructura **XI**. Los métodos para preparar los carbamatos incluyen los encontrados en, p. ej., Greene, T.W. y Wuts, P.G.M "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª Edición, pág. 549, New York:Wiley, 1999. En un aspecto, las alquilaminas (compuestos de estructura **VI**) se tratan con fosgeno o un equivalente a fosgeno, tal como, por ejemplo, cloroformiato de triclorometilo o carbonilimidazol, para dar un compuesto intermedio, que después se trata con un compuesto que contiene hidroxilo  $R^{15}$ -OH para proporcionar los carbamatos de estructura **XI**.

La síntesis de ureas de estructura **XII** se representa en el esquema 3:

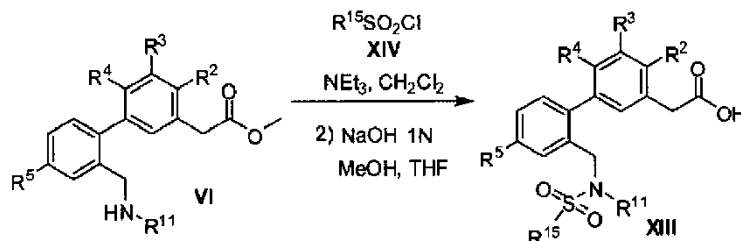
Esquema 3:



La reacción de bencilaminas de estructura **XII** con isocyanatos o cloruros de carbamoilo proporciona ureas de estructura **XII** después de hidrólisis del grupo éster. Los métodos comunes para la síntesis de isocyanatos incluyen la transposición de Curtius de acil-azidas y la transposición de Lossen de ácidos hidroxámicos.

La síntesis de sulfonamidas de estructura **XIII** se representa en el esquema 3:

Esquema 3:



La reacción de las aminas de estructura **VI** con cloruros de sulfonilo de estructura **XIV** proporciona sulfonamidas que después se tratan con NaOH para proporcionar las sulfonamidas de estructura **XIII**.

En las reacciones descritas, en algunas realizaciones es necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, cuando se desea que estos estén en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Los grupos protectores se usan para bloquear algunos o todos los restos reactivos y prevenir que dichos grupos participen en reacciones químicas hasta que se retiren los grupos protectores. En una realización, cada grupo reactivo se puede retirar por un medio diferente. Se describe una descripción detallada de los grupos protectores y técnicas aplicables para la creación de grupos protectores y su retirada en Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, y Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994.

#### Formas adicionales de compuestos

En ciertas realizaciones, los compuestos de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V) fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), se preparan como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable (que es un tipo de una sal farmacéuticamente aceptable) haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable, incluyendo, pero no limitado a ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico y similares; y ácidos orgánicos tales como acético ácido, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido arilsulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbicyclo-[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, 4,4'-metilbis-(ácido 3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butylacético, ácido lauril-sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico y ácido mucónico.

Por "farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria, se refiere a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no anula la actividad biológica o propiedades del compuesto, y es relativamente no tóxico, es decir, el material se puede administrar a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables o interactuar de una forma perjudicial con ninguno de los componentes de la composición en la que está contenido.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una formulación de un compuesto que no produce irritación significativa a un organismo al que se le administra y no anula la actividad biológica y propiedades del compuesto. En algunas realizaciones, las sales farmacéuticamente aceptables se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), con ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables también se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o magnesio, una sal de bases orgánicas tales como dicitohexilamina, *N*-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares.

En otras realizaciones, los compuestos de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V) fórmula (VI), fórmula (VI) o fórmula (VIII), se preparan una como sal farmacéuticamente aceptable, haciendo reaccionar la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable, incluyendo, pero no limitado a bases orgánicas tales como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*-metilglucamina, y similares, o con una base inorgánica tal como hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares.

Debe entenderse que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de disolvente o sus formas cristalinas, en particular solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y opcionalmente se forman durante el procedimiento de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el disolvente es alcohol. Los solvatos de los compuestos de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V) fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), se preparan o se forman convenientemente durante los procedimientos descritos en la presente memoria. Solo a modo de ejemplo, los hidratos de los compuestos de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V) fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), se preparan convenientemente por recristalización en una mezcla de disolventes acuoso/orgánico, usando disolventes orgánicos que incluyen, pero no se limitan a dioxano, tetrahidrofurano, etanol o metanol. Además, los compuestos proporcionados en la presente memoria pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas. En general, se considera que las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de los compuestos y métodos proporcionados en la presente memoria.

En otras realizaciones más, los compuestos de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V) fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), se preparan en diferentes formas, incluyendo, pero no limitadas a formas amorfas, formas molidas y formas de nanopartículas. Además, los compuestos de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V) fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), incluyen formas cristalinas, también conocidas como polimorfos. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. Los polimorfos normalmente tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros de infrarrojo, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. Diferentes factores tales como el disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización y la temperatura de almacenamiento, pueden hacer que domine una sola forma cristalina.

En algunas realizaciones, hay sitios en la parte de anillo aromático de los compuestos de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V) fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), que son susceptibles de diferentes reacciones metabólicas. Por lo tanto, la incorporación de sustituyentes adecuados en las estructuras de anillos aromáticos reducirá, minimizará o eliminará esta ruta metabólica. En realizaciones específicas, el sustituyente adecuado para disminuir o eliminar la susceptibilidad del anillo aromático a reacciones metabólicas es, solo a modo de ejemplo, un halógeno o un grupo alquilo.

En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria se marcan con isótopos (p. ej., con un radioisótopo) o por otros medios, incluyendo, pero no limitado, el uso de restos cromóforos o fluorescentes, marcadores bioluminiscentes o marcadores quimioluminiscentes.

En otra realización más, los compuestos de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V) fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), tienen uno o más estereocentros y cada centro existe independientemente en la configuración R o S. Los compuestos presentados en la presente memoria incluyen todas las formas diastereoisómeras, enantiómeras y epímeras, así como sus mezclas adecuadas. En ciertas realizaciones, los compuestos de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V) fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), se preparan como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar una pareja de compuestos diastereoisómeros, separando los diastereoisómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. En algunas realizaciones, la resolución de enantiómeros se lleva a cabo usando derivados diastereoisómeros covalentes de los compuestos descritos en la presente memoria. En otras realizaciones, se usan complejos disociables (p. ej., sales diastereoisómeras cristalinas). Los diastereoisómeros tienen distintas propiedades físicas (p. ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y, en realizaciones específicas, se separan aprovechando estas diferencias. En estas realizaciones, los diastereoisómeros se separan por cromatografía quiral o por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias de solubilidad. Después el enantiómero ópticamente puro se recupera, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no produzca racemización. Jean Jacques, André Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981.

Además, en ciertas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria existen como isómeros geométricos. Los compuestos y métodos proporcionados en la presente memoria incluyen todos los isómeros, cis, trans, sin, anti, entgegen (E) y zusammen (Z), así como las mezclas adecuadas de los mismos. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria existen como tautómeros. Se pretende que todos los tautómeros estén dentro del alcance de las fórmulas moleculares descritas en la presente memoria. En realizaciones adicionales de los compuestos y métodos proporcionados en la presente memoria, están previstas las mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, que son resultado de una sola etapa de preparación, combinación o interconversión.

Alguna terminología química

Salvo que se indique lo contrario, los siguientes términos usados en esta solicitud, que incluye la memoria descriptiva y reivindicaciones, tienen las definiciones dadas a continuación. Debe observarse que, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el", "la", incluyen las referencias en plural salvo que el contexto indique claramente otra cosa. Salvo que se indique lo contrario, se usan métodos convencionales de espectroscopía de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología. En esta solicitud, el uso de "o" o "y" significa "y/o" salvo que se indique lo contrario. Además, el uso del término "incluyendo" así como otras formas tales como "que incluye", "incluye" e "incluido", no es limitante.

Un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo (alquil)O-, donde el alquilo es como se define en la presente memoria.

Un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático. El resto alquilo puede ser un grupo alquilo saturado, que significa que no contiene ninguna unidad de insaturación (p. ej., dobles enlaces carbono-carbono o triples enlaces carbono-carbono). El resto alquilo también puede ser un resto alquilo insaturado, que significa que contiene al menos una unidad de insaturación. El resto alquilo, sea saturado o insaturado, puede ser ramificado, de cadena lineal o cíclico. El punto de unión de un alquilo es en un átomo de carbono sp<sup>3</sup> que no es parte de un anillo.



5 El resto "alquilo" puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (siempre que aparezca en la presente memoria, un intervalo numérico tal como "de 1 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado, p. ej., "de 1 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre el caso del término "alquilo" donde no se indica intervalo numérico). En un aspecto, los grupos alquilo se seleccionan del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, alilo, but-2-enilo, but-3-enilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, y similares. En un aspecto, un alquilo es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En otros aspectos, un alquilo es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

10 El término "alquilamina" se refiere al grupo -N(alquil)<sub>x</sub>H<sub>y</sub>, donde x e y se seleccionan del grupo x=1, y=1 y x=2, y=0. En algunas realizaciones, cuando x=2 e y=0, los grupos alquilo considerados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un sistema de anillo cíclico.

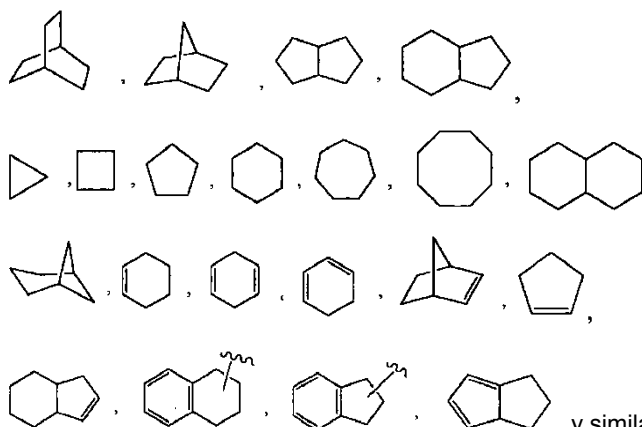
15 Una "amida" es un resto químico con la fórmula -C(=O)NHR o -NHC(=O)R, donde R se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido por un carbono del anillo) y heteroalíclico (unido por un carbono del anillo). Una amida puede ser una molécula de aminoácido o péptido unido a un compuesto de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), formando así un profármaco. Se forma la amida opcionalmente en cualquier amina o cadena lateral de carboxilo en los compuestos descritos en la presente memoria, según se desee. Véase, p. ej. Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3<sup>a</sup> Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999.

20 El término "aromático" se refiere a un anillo plano que tiene un sistema de electrones π deslocalizados que contiene 4n+2 π electrones, donde n es un número entero. Los anillos aromáticos pueden estar formados de 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más de 10 átomos. Los anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos. El término "aromático" incluye tanto grupos arilo carbocíclicos ("arilo", p. ej., fenilo) como arilo heterocíclicos (o "heteroarilo" o "heteroaromático") (p. ej., piridina). El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillos condensados (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono).

25 El término "carbocíclico" se refiere a un anillo o sistema de anillos donde los átomos que forman la cadena principal del anillo son todos átomos de carbono. Por lo tanto, el término distingue los anillos carbocíclicos de los heterocíclicos en los que la cadena principal del anillo contiene al menos un átomo que es diferente de carbono.

30 Como se usa en la presente memoria, el término "arilo" se refiere a un anillo aromático en donde cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Los anillos de arilo están formados de 5, 6, 7, 8, 9 o más de 9 átomos de carbono. En un aspecto, un arilo es un arilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>. Los grupos arilo están opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a fenilo y naftalenilo. En un aspecto, un arilo es un fenilo o naftilo. En otro aspecto, un arilo es un fenilo, Dependiendo de la estructura, un grupo arilo puede ser un monorrádical o un dirradical (es decir, un grupo arileno).

35 El término "cicloalquilo" se refiere a un radical no aromático, alifático, monocíclico o policíclico, en donde cada uno de los átomos de carbono que forman el anillo (es decir, átomos de la cadena principal) es un átomo de carbono. Los cicloalquilos pueden ser saturados o parcialmente insaturados. Los cicloalquilos pueden estar condensados con un anillo aromático, y el punto de unión es en un carbono que no es un átomo de carbono del anillo aromático. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo. En otros casos, los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a los siguientes restos:



45 y similares. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo se seleccionan de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En otras realizaciones, los grupos cicloalquilo se seleccionan de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo bicíclicos se seleccionan de indanilo, indenilo y 1,2,3,4-tetrahydronaftalenilo. Los grupos

cicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Dependiendo de la estructura, un grupo cicloalquilo puede ser un monorradical o un dirradical (es decir, un grupo cicloalquileo, tal como, pero no limitado a ciclopropan-1,1-diilo, ciclobutan-1,1-diilo, ciclopentan-1,1-diilo, ciclohexan-1,1-diilo, cicloheptan-1,1-diilo, y similares).

5 El término "éster" se refiere a un resto químico de fórmula  $-COOR$ , donde R se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido por un carbono del anillo) y heteroalíclico (unido por un carbono del anillo). Se esterifica cualquier cadena lateral de hidroxilo o carboxilo en los compuestos descritos en la presente memoria, si se desea. Los ejemplos de procedimientos y grupos específicos para hacer dichos ésteres se encuentran en fuentes tales como Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999.

10 El término "halogeno-" o alternativamente "halógeno" o "haluro" significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

El término "halogenoalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido por uno o más átomos de haluro. En un aspecto, un halogenoalquilo es un halogenoalquilo  $C_1-C_4$ .

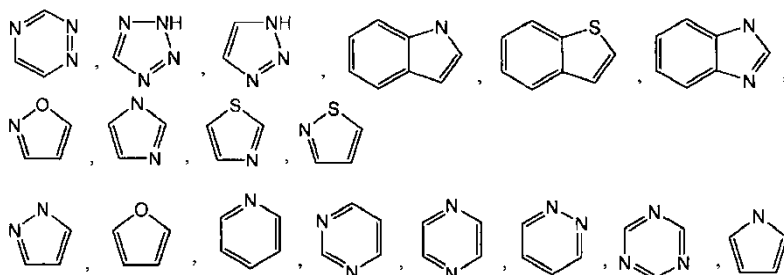
15 El término "fluoroalquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido por un átomo de flúor. En un aspecto, un fluoroalquilo es un fluoroalquilo  $C_1-C_4$ . Los ejemplos de fluoroalquilos incluyen,  $-CF_3$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CH_2CF_3$  y  $-CF_2CF_3$ .

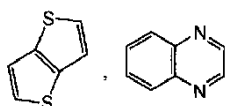
20 El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos de la cadena principal del alquilo se seleccionan de un átomo distinto de carbono, p. ej., oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo o combinaciones de los mismos. En un aspecto, heteroalquilo se refiere a un grupo alquilo en el que uno de los átomos de la cadena principal del alquilo es oxígeno, nitrógeno o azufre. En otro aspecto, el heteroalquilo se refiere a un grupo alquilo en el que uno de los átomos de la cadena principal del alquilo es oxígeno. En un aspecto, un heteroalquilo es un heteroalquilo  $C_2-C_6$ .

25 El término "heterociclo" se refiere a grupos heteroaromáticos y heteroalíclicos que contienen de 1 a 4 heteroátomos, cada uno seleccionado de O, S y N, en donde cada grupo heterocíclico tiene de 4 a 10 átomos en el sistema de anillo, y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contiene dos átomos de O o S adyacentes. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen solo 3 átomos en sus sistema anular, pero los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos 5 átomos en su sistema anular. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos condensados con benzo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 3 miembros es aziridinilo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidino. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 6 miembros es piridinilo, y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinilo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotieno, oxazolidinilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, aziridinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditiolanilo, dihidropirano, dihidrotieno, dihidrofurano, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolizino. Los ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizino, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos anteriores, derivados de los grupos citados antes, pueden estar unidos por C o unidos por N, cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido por N) o pirrol-3-ilo (unido por C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo o imidazol-3-ilo (ambos unidos por N) o imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo (todos unidos por C). Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos condensados con benzo. Los heterociclos no aromáticos pueden estar sustituidos con uno o dos restos oxo (=O), tal como pirrolidin-2-ona.

35  
40  
45

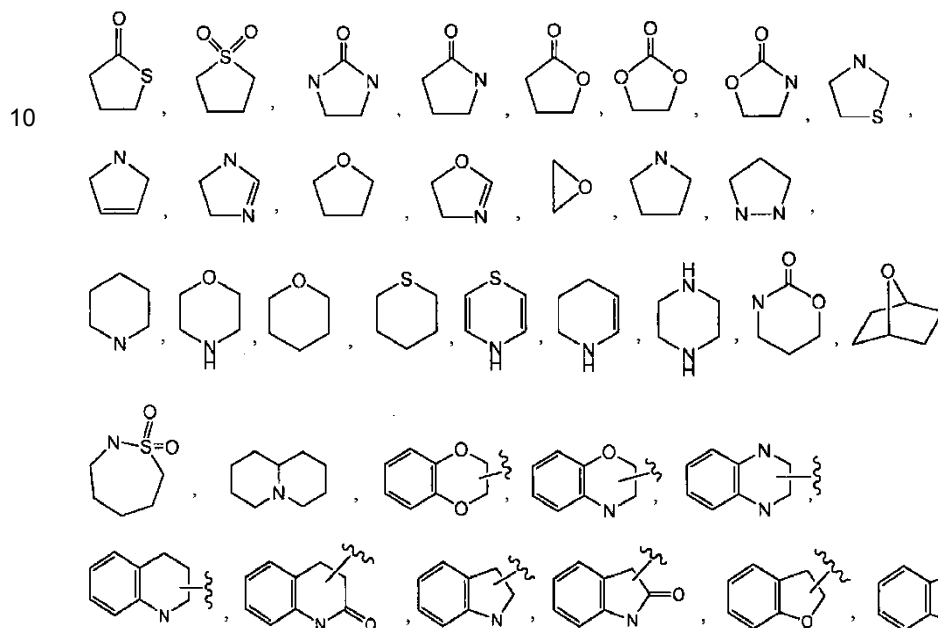
Los términos "heteroarilo" o alternativamente "heteroaromático" se refieren a un grupo arilo que incluye uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes restos:





5 y similares. Un resto "heteroaromático" o "heteroarilo" que contiene N se refiere a un grupo aromático en el que al menos uno de los átomos de la cadena principal del anillo es un átomo de nitrógeno. En un aspecto, el heteroarilo es un heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>. En otro aspecto, el heteroarilo es un heteroarilo C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>. En algunos casos, el heteroarilo incluye al menos un átomo de N en el anillo. En un aspecto, el heteroarilo monocíclico es un heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>. En un aspecto, el heteroarilo bicíclico es un heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>.

Un grupo "heterocicloalquilo" o "heteroalíclico" se refiere a un grupo cicloalquilo que incluye al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los radicales pueden estar condensados con un arilo o heteroarilo. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo, también denominados heterociclos no aromáticos, incluyen:



15 realizaciones, el heterocicloalquilo se selecciona de oxazolidinonilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotienilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotiopirranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo e indolinilo. El término heteroalíclico también incluye todas las formas de anillo de los hidratos de carbono, incluyendo, pero no limitado a los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos. En un aspecto, un heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>. En otro aspecto, un heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>10</sub>.

20 El término "enlace" o "enlace sencillo" se refiere a un enlace químico entre dos átomos, o dos restos cuando los átomos unidos por el enlace se considera que son parte de una subestructura mayor.

25 La expresión "anillo de n° de miembros" incluye cualquier estructura cíclica. La expresión "n° de miembros" se pretende que indique el número de átomos de la cadena principal que constituyen el anillo. Por lo tanto, por ejemplo, ciclohexilo, piridinilo, piranilo y tiopiranilo son anillos de 6 miembros y ciclopentilo, pirrolilo, furanilo y tiofenilo son anillos de 5 miembros.

El término "resto" se refiere a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. Los restos químicos a menudo son entidades químicas reconocidas insertadas en o adjuntadas a una molécula.

30 El término "acíclico" se refiere a un resto en donde el punto de unión del resto al resto de la molécula es en un átomo que no es parte de un anillo. Los ejemplos no limitantes de grupos acíclicos incluyen alquilo, halogenoalquilo, heteroalquilo, alcoxi, bencilo, y similares.

El término "cíclico" se refiere a un resto en donde el punto de unión al resto de la molécula es en un átomo que es parte de un anillo. Los ejemplos no limitantes de grupos cíclicos incluyen cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, y similares.

35 La expresión "opcionalmente sustituido" o "sustituido" significa que el grupo mencionado puede estar sustituido con uno o más grupos adicionales individual e independientemente seleccionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ciano, halógeno, carbonilo, tiocarbonilo, nitro, halogenoalquilo, fluoroalquilo, y amino, incluyendo grupos amino mono y disustituídos, y los derivados protegidos de los mismos. A modo de ejemplo, un sustituyente opcional

5 puede ser haluro, -CN, -NO<sub>2</sub>, o L<sub>s</sub>R<sub>s</sub>, en donde cada L<sub>s</sub> se selecciona independientemente de un enlace, -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>-, -NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, S(=O)<sub>2</sub>NH-, -NH-S(=O)<sub>2</sub>-, -OC(=O)NH-, -NHC(=O)O-, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o -(alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>); y cada R<sub>s</sub> se selecciona independientemente de H, alquilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo. En un aspecto, los grupos sustituidos están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -O(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y -O(fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). En otro aspecto más, los grupos sustituidos están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl, Br, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub> y -CF<sub>3</sub>. En otras realizaciones más, los grupos sustituidos están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de F, Cl y Br. En un aspecto, grupos sustituidos están sustituidos con uno de los grupos precedentes. Los grupos protectores que pueden formar los derivados protegidos de los sustituyentes anteriores, se pueden encontrar en fuentes tales como Greene y Wuts, véase antes.

10 En ciertas realizaciones, los compuestos presentados en la presente memoria tienen uno o más estereocentros y cada centro puede existir independientemente en la configuración R o S. Los compuestos presentados en la presente memoria incluyen todas las formas diastereoisómeras, enantiómeras y epímeras, así como mezclas adecuadas de los mismos. Los estereoisómeros se obtienen, si se desea, por métodos tales como la separación de estereoisómeros por columnas de cromatografía quiral.

15 Los métodos y formulaciones descritos en la presente memoria incluyen el uso de *N*-óxidos (si es adecuado), formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos que tienen la estructura de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V) fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), así como metabolitos activos de estos compuestos, que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, los compuestos pueden existir como tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados en la presente memoria. En realizaciones específicas, los compuestos descritos en la presente memoria, existen en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. En otras realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria existen en forma no solvatada.

#### Alguna terminología farmacéutica y médica

El término "aceptable" con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se usa en la presente memoria, significa que no tiene efecto perjudicial prolongado en la salud general del sujeto que se está tratando.

30 El término "modular", como se usa en la presente memoria, significa interaccionar con un objetivo directa o indirectamente para así alterar la actividad del objetivo, incluyendo, solo a modo de ejemplo, potenciar la actividad del objetivo, inhibir la actividad del objetivo, limitar la actividad del objetivo o extender la actividad del objetivo.

El término "modulador", como se usa en la presente memoria, se refiere a una molécula que interacciona con un objetivo directa o indirectamente. Las interacciones incluyen, pero no se limitan a interacciones de un agonista, agonista parcial, un agonista inverso y antagonista. En una realización, un modulador es un antagonista.

35 El término "agonista", como se usa en la presente memoria, se refiere a una molécula tal como un compuesto, un fármaco, un activador de enzima o un modulador hormonal, que se une a un receptor específico y produce una respuesta en la célula. Un agonista imita la acción de un ligando endógeno (tal como prostaglandina, hormona o neurotransmisor) que se une al mismo receptor.

40 El término "antagonista", como se usa en la presente memoria, se refiere a una molécula tal como un compuesto que disminuye, inhibe o previene la acción de otra molécula o la actividad de un sitio del receptor. Los antagonistas incluyen, pero no se limitan a antagonistas competitivos, antagonistas no competitivos, antagonistas incompetitivos, antagonistas parciales y agonistas inversos.

Los antagonistas competitivos se unen de forma reversible a receptores en el mismo sitio de unión (sitio activo) que el ligando endógeno o agonista, pero sin activar el receptor.

45 Los antagonistas no competitivos (llamados también antagonistas alostéricos) se unen a un sitio de unión claramente separado del agonista, ejerciendo su acción en ese receptor por el otro sitio de unión. Los antagonistas no competitivos no compiten con agonistas por la unión. Los antagonistas unidos pueden producir una menor afinidad de un agonista por ese receptor, o alternativamente pueden prevenir cambios conformacionales en el receptor necesarios para la activación del receptor después de que se una al agonista.

50 Los antagonistas incompetitivos difieren de los antagonistas no competitivos en que requieren la activación del receptor por un agonista antes de que puedan unirse a un sitio de unión alostérico separado.

55 Los agonistas parciales se definen como fármacos que, cuando se dan a un receptor, pueden diferir en la amplitud de la respuesta funcional que producen después de la ocupación máxima del receptor. Aunque son agonistas, los agonistas parciales pueden actuar como un antagonista competitivo si se coadministran con un agonista completo, ya que compiten con el agonista completo por la ocupación del receptor, y producir una disminución neta en la activación del receptor observada con el agonista entero solo.

Un agonista inverso puede tener efectos similares a un antagonista, pero produce un conjunto distinto de respuestas biológicas corriente abajo. Los receptores constitutivamente activos que presentan actividad intrínseca o basal pueden tener agonistas inversos, que no solo bloquean los efectos de los agonistas que se unen como un antagonista clásico, sino que inhiben la actividad basal del receptor.

- 5 El término "dependiente de PGD<sub>2</sub>", como se usa en la presente memoria, se refiere a afecciones o trastornos que no se producirían, o no se producirían en la misma extensión, en ausencia de la PGD<sub>2</sub>.

El término "mediado por PGD<sub>2</sub>", como se usa en la presente memoria, se refiere a afecciones o trastornos que podrían producirse en ausencia de PGD<sub>2</sub> pero pueden producirse en presencia de PGD<sub>2</sub>.

- 10 El término "asma", como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier trastorno de los pulmones caracterizado por variaciones en el flujo gaseoso pulmonar asociado con la constricción de las vías aéreas por cualquier causa (intrínseca, extrínseca o ambas; alérgica o no alérgica). El término asma se puede usar con uno o más adjetivos para indicar la causa.

- 15 El término "rinitis", como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier trastorno de la nariz en el que hay una inflamación del revestimiento mucoso de la nariz por cualquier causa (intrínseca, extrínseca o ambas; alérgica o no alérgica).

La expresión "enfermedad ósea", como se usa en la presente memoria, se refiere a una enfermedad o afección del hueso, que incluye, pero no limitado a la remodelación, pérdida o ganancia ósea inadecuadas, osteopenia, osteomalacia, osteofibrosis y enfermedad de Paget.

- 20 La expresión "enfermedad cardiovascular", como se usa en la presente memoria, se refiere a enfermedades que afectan al corazón o vasos sanguíneos o ambos, que incluyen, pero no se limitan a: arritmia (auricular o ventricular o ambas); aterosclerosis y sus secuelas; angina; alteraciones del ritmo cardiaco; isquemia miocárdica; infarto de miocardio; aneurisma cardiaco o vascular; vasculitis, accidente cerebrovascular; arteriopatía obstructiva periférica de una extremidad, un órgano o un tejido; lesión por reperfusión después de isquemia del cerebro, corazón u otro órgano o tejido; choque endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, enfermedad de la válvula cardiaca, insuficiencia cardiaca, presión arterial anómala; choque, vasoconstricción (incluyendo la asociada con migrañas); anomalía vascular, inflamación, insuficiencia limitada a un solo órgano o tejido.

- 30 El término "cáncer", como se usa en la presente memoria, se refiere a un crecimiento anormal de células que tienden a proliferar de una forma no controlada, y en algunos casos a metastatizar (extenderse). Los tipos de cáncer incluyen, pero no se limitan a tumores sólidos (tales como los de vejiga, intestino, cerebro, mama, endometrio, corazón, riñón, pulmón, tejido linfático (linfoma), ovario, páncreas u otro órgano endocrino (tiroides), próstata, piel (melanoma) o tumores hematológicos (tales como las leucemias).

El término "vehículo", como se usa en la presente memoria, se refiere a compuestos químicos relativamente no tóxicos o agentes que facilitan la incorporación de un compuesto en células o tejidos.

- 35 Los términos "co-administración" o similares, como se usa en la presente memoria, se entiende que abarcan la administración de agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y se pretende que incluyan regímenes de tratamiento en los que los agentes se administran por la misma o diferente vía de administración o al mismo tiempo o en tiempos diferentes.

- 40 El término "trastorno dermatológico", como se usa en la presente memoria, se refiere a un trastorno de la piel. Dichos trastornos dermatológicos incluyen, pero no se limitan a trastornos proliferativos o inflamatorios de la piel, tales como dermatitis atópica, trastornos ampollosos, colagenosis, dermatitis de contacto, eczema, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjogren-Larsson, urticaria.

- 45 El término "diluyente" se refiere a compuestos químicos que se usan para diluir el compuesto de interés antes del suministro. Los diluyentes también se pueden usar para estabilizar compuestos porque pueden proporcionar un entorno más estable. Se usan sales disueltas en disoluciones tampón (que también pueden proporcionar control o mantenimiento de pH) como diluyentes en la técnica, incluyendo, pero no limitado a una disolución salina tamponada con fosfato.

- 50 Las expresiones "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en la presente memoria, se refiere a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se va a administrar, que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. El resultado puede ser la reducción y/o alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se describe en la presente memoria, para proporcionar una disminución clínicamente significativa de síntomas de la enfermedad. Una cantidad "eficaz" adecuada en cualquier caso individual se puede determinar usando técnicas, tales como un estudio de aumento de la dosis.

Los términos "potenciar" o "potenciación", como se usan en la presente memoria, significan aumentar o prolongar la potencia o duración de un efecto deseado. Por lo tanto, en relación con potenciar el efecto de agentes terapéuticos, el término "potenciación" se refiere a la capacidad para aumentar o prolongar, en potencia o duración, el efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema. Una "cantidad eficaz potenciadora", como se usa en la presente memoria, se refiere a una cantidad adecuada para potenciar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

Los términos "fibrosis" o "trastorno fibrosante" como se usa en la presente memoria, se refiere a afecciones que siguen la inflamación aguda o crónica y están asociadas con la acumulación anormal de células y/o colágeno e incluyen, pero no se limitan a la fibrosis de órganos o tejidos individuales, tales como el corazón, pulmón, articulaciones, pulmón o piel, e incluye trastornos como fibrosis pulmonar idiopática y alveolitis fibrosante criptogénica.

El término "iatrogénico" significa una afección, trastorno o enfermedad dependiente de PGD<sub>2</sub> o mediada por PGD<sub>2</sub> creada o empeorada por tratamiento médico o quirúrgico.

La expresión "trastornos inflamatorios" se refiere a aquellas enfermedades o afecciones que se caracterizan por uno o más signos de dolor, calor, enrojecimiento, hinchazón y pérdida de función (temporal o permanente). La inflamación tiene muchas formas e incluye, pero no se limita a la inflamación que es una o más de las siguientes: aguda, adhesiva, atrófica, catarral, crónica, cirrótica, difusa, diseminada, exudativa, fibrinoide, fibrinosa, focal, granulomatosa, hiperplásica, hipertrófica, intersticial, metastásica, necrótica, obliterante, parenquimatosa, plásica, productiva, proliferativa, pseudomembranosa, purulenta, esclerosante, seroplásica, serosa, simple, específica, subaguda, supurativa, tóxica, traumática y/o ulcerativa. Los trastornos inflamatorios incluyen además, sin estar limitados a los que afectan a los vasos sanguíneos (poliarteritis, arteritis temporal); articulaciones (artritis: cristalina, osteoartritis, psoriásica, reactiva, reumatoide, de Reiter); tracto gastrointestinal (colitis); piel (dermatitis); o múltiples órganos y tejidos (lupus eritematosos sistémico).

La expresión "trastornos inmunológicos" se refieren a aquellas enfermedades o afecciones que se caracterizan por la respuesta inadecuada o perjudicial a un antígeno endógeno o exógeno, que puede producir disfunción o destrucción celular y por consiguiente disfunción o destrucción de un órgano o tejido, y que pueden ir acompañados o no de signos o síntomas de inflamación.

Los términos "kit" y "artículo de fabricación" se usan como sinónimos.

Un "metabolito" de un compuesto descrito en la presente memoria es un derivado de un compuesto que se forma cuando el compuesto es metabolizado. La expresión "metabolito activo" se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando el compuesto es metabolizado. El término "metabolizado", como se usa en la presente memoria, se refiere a la suma de los procesos (incluyendo, pero no limitado a reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas) por los cuales una sustancia particular es cambiada por un organismo. Por lo tanto, las enzimas pueden producir alteraciones estructurales específicas a un compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza una variedad de reacciones oxidativas y reductoras, mientras que las uridina difosfato glucuroniltransferasas catalizan la transferencia de una molécula de ácido glucurónico activada a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfhidrilo libres. Los metabolitos de los compuestos descritos en la presente memoria opcionalmente se identifican por administración de los compuestos a un hospedante y análisis de las muestras de tejido del hospedante, o por incubación de los compuestos con células hepáticas in vitro y análisis de los compuestos resultantes.

Las expresiones "enfermedad neurodegenerativa" o "trastorno del sistema nervioso", como se usan en la presente memoria, se refieren a afecciones que alteran la estructura o función del cerebro, médula espinal o sistema nervioso periférico, incluyendo, pero no limitado a la enfermedad de Alzheimer, edema cerebral, isquemia cerebral, esclerosis múltiple, neuropatías, enfermedad de Parkinson, los encontrados después de traumatismo por contusión o quirúrgico (incluyendo disfunción cognitiva posquirúrgica y lesión de la médula espinal o tronco cerebral), así como los aspectos neurológicos de trastornos tales como enfermedad de disco degenerativo o ciática. El acrónimo "SNC" se refiere a trastornos del sistema nervioso central, es decir, cerebro y médula espinal.

Las expresiones "enfermedad ocular" o "enfermedad oftálmica", como se usan en la presente memoria, se refieren a enfermedades que afectan al ojo o los ojos y potencialmente también a los tejidos de alrededor. Las enfermedades oculares u oftálmicas incluyen, pero no se limitan a conjuntivitis, retinitis, escleritis, uveítis, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, conjuntivitis papilar.

La expresión "cistitis intersticial" se refiere a un trastorno caracterizado por incomodidad abdominal inferior, micción frecuente y a veces dolorosa que no es causada por anomalías anatómicas, infección, toxinas, traumatismo o tumores.

La expresión "combinación farmacéutica", como se usa en la presente memoria, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un principio activo e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los principios activos. La expresión "combinación fija" significa que los principios activos, p. ej., un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII)

y un coagente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una entidad o dosis individual. La expresión "combinación no fija" significa que los principios activos, p. ej., un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) y un coagente, se administran a un paciente como entidades separadas sea simultáneamente, al mismo tiempo o secuencialmente con límites de tiempo entremedias no específicos, donde dicha administración proporciona niveles eficaces de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia con cóctel, p. ej., la administración de tres o más principios activos.

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersante, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Existen múltiples técnicas de administración de un compuesto en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a: la administración intravenosa, oral, con aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar y tópica.

La expresión "enfermedad respiratoria", como se usa en la presente memoria, se refiere a enfermedades que afectan a los órganos que están implicados en la respiración, tales como nariz, garganta, laringe, trompas de Eustaquio, tráquea, bronquios, pulmones, músculos relacionados (p. ej., diafragma e intercostales) y nervios. Las enfermedades respiratorias incluyen, pero no se limitan a asma, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto y asma alérgico (extrínseco), asma no alérgico (intrínseco), asma aguda grave, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma inducida por alérgeno, asma sensible a la aspirina, asma inducida por el ejercicio, asma neutrofílica, hiperventilación isocápnica, asma que aparece en la infancia, asma de inicio en la edad adulta, asma con tos variante, asma ocupacional, asma resistente a esteroides, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que incluye bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías aéreas y fibrosis quística e hipoxia.

El término "sujeto" o "paciente" abarca mamíferos y no mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a cualquier miembro de la clase mamíferos: seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés, y otras especies de simios y monos; animales de granja como vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Los ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a aves, peces y similares. En una realización de los métodos y composiciones proporcionados en la presente memoria, el mamífero es un ser humano.

El términos "trata", "tratar" o "tratamiento", como se usan en la presente memoria, incluyen aliviar, anular o mejorar síntomas de una enfermedad o afección, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de síntomas, inhibir la enfermedad o afección, p. ej., deteniendo el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviando la enfermedad o afección, produciendo retroceso de la enfermedad o afección, aliviando una afección causada por la enfermedad o afección, o parando los síntomas de la enfermedad o afección de forma profiláctica y/o terapéutica.

#### Vías de administración

Las vías de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a la administración oral, intravenosa, rectal, con aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transmucosa, transdérmica, vaginal, ótica, nasal y tópica. Además, solo a modo de ejemplo, el suministro parenteral incluye las inyecciones intramuscular, subcutánea, intravenosa, intramedular, así como inyecciones intratecal, intraventricular directa, intraperitoneal, intralinfática e inyecciones intranasales.

En ciertas realizaciones, un compuesto como se describe en la presente memoria se administra de una forma local en lugar de sistémica, por ejemplo, por inyección del compuesto directamente en un órgano, a menudo en una preparación de depósito o formulación de liberación sostenida. En realizaciones específicas, se administran formulaciones de acción prolongada por implante (por ejemplo, subcutáneo o intramuscular) o por inyección intramuscular. Además, en otras realizaciones, el fármaco se suministra en un sistema de liberación de fármaco dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con anticuerpo específico del órgano. En dichas realizaciones, los liposomas son dirigidos a y absorbidos selectivamente por el órgano. En otras realizaciones más, el compuesto como se describe en la presente memoria, se proporciona en forma de una formulación de liberación rápida, en forma de una formulación de liberación prolongada, o en forma de una formulación de liberación intermedia. En otras realizaciones más, el compuesto descrito en la presente memoria se administra por vía tópica.

#### Composición/formulación farmacéutica

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se formulan en composiciones farmacéuticas. En realizaciones específicas, las composiciones farmacéuticas se formulan de una forma convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y compuestos auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar de forma farmacéutica. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Cualquiera de las técnicas, vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables se usan como adecuados para formular las composiciones

farmacéuticas descritas en la presente memoria: Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19ª Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; y *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7ª Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

Se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V) fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) y un diluyente(s), excipiente(s) o vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s). En ciertas realizaciones, los compuestos descritos se administran como composiciones farmacéuticas en las que los compuestos de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V) fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), se mezclan con otros principios activos, como en terapia de combinación. Están abarcadas en la presente memoria todas las combinaciones de principios activos expuestos en las terapias de combinación en la siguiente sección y a lo largo de esta descripción. En realizaciones específicas, las composiciones farmacéuticas incluyen uno o más compuestos de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI) fórmula (VII) o fórmula (VIII).

Una composición farmacéutica, como se usa en la presente memoria, se refiere a una mezcla de un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V) fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En algunas realizaciones, en la práctica de los métodos de tratamiento o uso proporcionados en la presente memoria, se administran cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V) fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) proporcionados en la presente memoria, en una composición farmacéutica a un mamífero que tiene una enfermedad o afección que se va a tratar. En realizaciones específicas, el mamífero es un ser humano. En ciertas realizaciones, las cantidades terapéuticamente eficaces varían dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. Los compuestos descritos en la presente memoria se usan solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

En una realización, uno o más compuestos de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V) fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), se formulan en una solución acuosa. En realizaciones específicas, la solución acuosa se selecciona, solo a modo de ejemplo, de un tampón fisiológicamente compatible, tal como solución de Hank, solución de Ringer o tampón salino fisiológico. En otras realizaciones, uno o más compuestos de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V) fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), se formulan para la administración transmucosa. En realizaciones específicas, las formulaciones transmucosa incluyen penetrantes que son adecuados para la barrera que se va a permear. En otras realizaciones más en donde los compuestos descritos en la presente memoria se formulan para otras inyecciones parenterales, las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas o no acuosas. En realizaciones específicas, dichas soluciones incluyen tampones fisiológicamente compatibles y/o excipientes.

En otra realización, los compuestos descritos en la presente memoria se formulan para la administración oral. Los compuestos descritos en la presente memoria, que incluyen los compuestos de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V) fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), se formulan combinando los compuestos activos con, p. ej., vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. En diferentes realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se formulan en formas farmacéuticas orales que incluyen, solo a modo de ejemplo, comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, elixires, pastas, suspensiones y similares.

En ciertas realizaciones, las preparaciones farmacéuticas para uso oral se obtienen mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos después de añadir agentes auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como: por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica; u otros tales como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato cálcico. En realizaciones específicas, se añaden opcionalmente agentes disgregantes. Los agentes disgregantes incluyen, solo a modo de ejemplo, croscarmelosa sódica reticulada, polivinilpirrolidona, agar o ácido alginico o una de sus sales tal como alginato sódico.

En una realización, se proporcionan formas farmacéuticas, tales como núcleos de grageas y comprimidos, con uno o más revestimientos adecuados. En realizaciones específicas, se usan soluciones de azúcar concentradas para el revestimiento de la forma farmacéutica. Las soluciones de azúcar, contienen opcionalmente componentes adicionales, tales como, solo a modo de ejemplo, goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. También se añaden opcionalmente colorantes y/o pigmentos a los revestimientos con fines de identificación.



Adicionalmente, los colorantes y/o pigmentos se usan opcionalmente para caracterizar diferentes combinaciones de las dosis de compuesto activo.

En ciertas realizaciones, cantidades terapéuticamente eficaces de al menos uno de los compuestos descritos en la presente memoria, se formulan en otras formas farmacéuticas orales. Las formas farmacéuticas orales incluyen cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas selladas, blandas, hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. En realizaciones específicas, las cápsulas de ajuste por presión contienen los principios activos mezclados con una o más cargas. Las cargas incluyen, solo a modo de ejemplo, lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio, y opcionalmente, estabilizantes. En otras realizaciones, las cápsulas blandas contienen uno o más compuestos activos que se disuelven o suspenden en un líquido adecuado. Los líquidos adecuados incluyen, solo a modo de ejemplo, uno o más aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicol líquido. Además, se añaden opcionalmente estabilizantes.

En otras realizaciones, se formulan cantidades terapéuticamente eficaces de al menos uno de los compuestos descritos en la presente memoria para la administración bucal o sublingual. Las formulaciones para la administración bucal o sublingual incluyen, solo a modo de ejemplo, comprimidos, pastillas o geles. En otras realizaciones más, los compuestos descritos en la presente memoria se formulan para la inyección parenteral, incluyendo formulaciones adecuadas para la inyección de bolo o infusión continua. En realizaciones específicas, las formulaciones para inyección se presentan en forma farmacéutica unitaria (p. ej., en ampollas) o en envases de múltiples dosis. Opcionalmente, se añaden conservantes a las formulaciones para inyección. En otras realizaciones más, la composición farmacéutica de cualquier compuesto de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), se formula en una forma adecuada para la inyección parenteral como suspensiones, soluciones o emulsiones estériles, en vehículos aceitosos o acuosos. Las formulaciones para inyección parenteral opcionalmente contienen agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. En realizaciones específicas, las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. En realizaciones adicionales, se preparan suspensiones de los compuestos activos como suspensiones aceitosas para inyección adecuadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados para usar en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria incluyen, solo a modo de ejemplo, aceites grasos tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos o liposomas. En algunas realizaciones específicas, las suspensiones acuosas para inyección contienen sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión contiene estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos, para permitir la preparación de soluciones muy concentradas. Alternativamente, en otras realizaciones, el principio activo está en forma de polvo para constituir con un vehículo adecuado, p. ej., agua estéril exenta de pirógenos, antes de usar.

En otras realizaciones más, los compuestos de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) se administran por vía tópica. Los compuestos descritos en la presente memoria se formulan en una variedad de composiciones administrables por vía tópica, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barras medicinales, bálsamos, cremas o pomadas. Dichas composiciones farmacéuticas contienen opcionalmente solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

En otras realizaciones más, los compuestos de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V) fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), se formulan para la administración transdérmica. En realizaciones específicas, las formulaciones transdérmicas usan dispositivos de suministro transdérmico y parches de suministro transdérmico y pueden ser emulsiones lipófilas o soluciones acuosas tamponadas, disueltos y/o dispersos en un polímero o un adhesivo. En diferentes realizaciones, dichos parches están hechos para el suministro continuo, por pulsos o según demanda de los agentes farmacéuticos. En realizaciones adicionales, el suministro transdérmico de los compuestos de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V) fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) se lleva a cabo mediante parches iontoforéticos y similares. En ciertas realizaciones, los parches transdérmicos proporcionan suministro controlado de los compuestos de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII). En realizaciones específicas, la velocidad de adsorción se ralentiza usando membranas controladoras de la velocidad o atrapando el compuesto dentro de una matriz de polímero o gel. En realizaciones alternativas, se usan potenciadores de la absorción para aumentar la absorción. Los potenciadores de la absorción o vehículos incluyen disolventes farmacéuticamente aceptables absorbibles que ayudan al paso por la piel. Por ejemplo, en una realización, los dispositivos transdérmicos están en forma de venda que comprende un elemento posterior, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para suministrar el compuesto a la piel del hospedante a una velocidad controlada y predeterminada y a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

En otras realizaciones, los compuestos de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V) fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), se formulan para la administración por inhalación. Las diferentes formas adecuadas para la administración por inhalación incluyen, pero no se limitan a aerosoles, nieblas o polvos. Las composiciones farmacéuticas de cualquiera de los compuestos de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula

(IV), fórmula (V) fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) se suministran de forma conveniente en forma de una presentación de pulverización de aerosol de paquetes presurizados o un nebulizador, usando un propulsor adecuado (p. ej., diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado). En realizaciones específicas, la unidad de dosificación de un aerosol presurizado se determina proporcionando una

5 válvula para suministrar una cantidad medida. En algunas realizaciones, se formulan cápsulas y cartuchos tal como de, solo a modo de ejemplo, gelatina, para usar en un inhalador o insuflador, que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

En otras realizaciones más, los compuestos de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), se formulan en composiciones rectales tales como enemas, geles rectales, espumas rectales aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina, o enemas de retención, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos, así como

10 polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, PEG, y similares. En las formas de supositorio de las composiciones, primero se funde una cera de bajo punto de fusión tal como, pero no limitado a una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, opcionalmente en combinación con manteca de cacao.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se formulan de cualquier forma convencional, usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y agentes auxiliares que facilitan el procesado de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Cualesquiera técnicas, vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables se usan como adecuados y comprendidos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), se pueden fabricar en una forma convencional tal como, solo a modo de ejemplo, por medios convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigado, emulsión, encapsulación, atrapamiento o procesos de compresión.

15 20

Las composiciones farmacéuticas incluyen al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, y al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), descritos en la presente memoria como un principio activo. El principio activo está en una forma de ácido libre o base libre, o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, los métodos y composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria incluyen el uso de N-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. Todos los tautómeros de los compuestos descritos en la presente memoria están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados en la presente memoria. Además, los compuestos descritos en la presente memoria abarcan formas no solvatadas así como formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en la presente memoria, también se considera que están descritos en la presente memoria. Además, las composiciones farmacéuticas incluyen opcionalmente otros agentes, vehículos, adyuvantes medicinales o farmacéuticos, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de disolución, sales para regular la presión osmótica, tampones y/o u otras sustancias terapéuticamente valiosas.

25 30 35

Los métodos para preparar las composiciones que comprenden los compuestos descritos en la presente memoria, incluyen formular los compuestos con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, inertes, para formar un sólido, semisólido o líquido. Las composiciones sólidas incluyen, pero no se limitan a polvos, comprimidos, gránulos dispersables, cápsulas, sellos y supositorios. Las composiciones líquidas incluyen soluciones en las que se disuelve un compuesto, emulsiones que comprenden un compuesto, o una solución que contiene liposomas, micelas o nanopartículas que comprenden un compuesto como se describe en la presente memoria. Las composiciones semisólidas incluyen, pero no se limitan a geles, suspensiones y cremas. La forma de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria incluyen soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para la solución o suspensión en un líquido antes de usar, o como emulsiones. Estas composiciones también contienen opcionalmente cantidades minoritarias de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes de tamponamiento del pH, etc.

40 45

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), de forma ilustrativa, tiene la forma de un líquido donde los agentes están presentes en solución, en suspensión o ambos. Típicamente, cuando la composición se administra como una solución o suspensión, una primera parte del agente está presente en solución y una segunda parte del agente está presente en forma de partículas, en suspensión en una matriz líquida. En algunas realizaciones, una composición líquida incluye una formulación en gel. En otras realizaciones, la composición líquida es acuosa.

50 55

En ciertas realizaciones, la suspensión acuosa útil contiene uno o más polímeros como agentes de suspensión. Los polímeros útiles incluyen polímeros solubles en agua tales como polímeros celulósicos, p. ej. hidroxipropilmetilcelulosa, y polímeros insolubles en agua tales como polímeros que contienen carboxilo reticulados. Algunas composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria comprenden un polímero mucoadhesivo, seleccionado, por ejemplo, de carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metacrilato de metilo), poli(acrilamida), policarbófilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato sódico y dextrano.

60

Las composiciones útiles también incluyen, opcionalmente, agentes solubilizantes para ayudar a la solubilidad de un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII). El término "agente solubilizante" en general incluye agentes que producen la formación de una solución micelar o una solución verdadera del agente. Algunos tensioactivos no iónicos aceptables, por ejemplo, el polisorbato 80, son útiles como agentes solubilizantes, como pueden serlo glicoles, poliglicoles, p. ej., polietilenglicol 400, y éteres de glicol oftálmicamente aceptables.

Además, las composiciones farmacéuticas útiles incluyen opcionalmente uno o más agentes de ajuste del pH o agentes de tamponamiento, que incluyen ácidos tales como ácidos acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases tales como hidróxido sódico, fosfato sódico, borato sódico, citrato sódico, acetato sódico, lactato sódico y trishidroximetilaminometano; y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato sódico y cloruro amónico. Dichos ácidos, bases y tampones están incluidos en una cantidad necesaria para mantener el pH de la composición en un intervalo aceptable.

Además, las composiciones útiles también incluyen, opcionalmente, una o más sales en una cantidad necesaria para llevar la osmolalidad de la composición a un intervalo aceptable. Dichas sales incluyen las que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfato; las sales adecuadas incluyen cloruro sódico, cloruro potásico, tiosulfato sódico, bisulfato sódico y sulfato amónico.

Otras composiciones farmacéuticas útiles incluyen opcionalmente uno o más conservantes para inhibir la actividad microbiana. Los conservantes adecuados incluyen sustancias que contienen mercurio tales como Merfen y tiomersal; dióxido de cloro estabilizado; y compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio.

Otras composiciones útiles incluyen uno o más tensioactivos para potenciar la estabilidad física o para otros fines. Los tensioactivos no iónicos adecuados incluyen glicéridos de ácidos grasos polioxietilenados y aceites vegetales, p. ej., aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado (60); y éteres de alquilo polioxietilenados y éteres de alquilo y fenilo, p. ej., octoxinol 10, octoxinol 40.

Otras composiciones útiles más pueden incluir uno o más antioxidantes para potenciar la estabilidad química cuando se requiera. Los antioxidantes adecuados incluyen, solo a modo de ejemplo, ácido ascórbico y metabisulfito sódico.

En ciertas realizaciones, las composiciones de suspensiones acuosas se envasan en un recipiente de una sola dosis que no se puede volver a cerrar. Alternativamente, se usan envases de múltiples dosis que se pueden volver a cerrar, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición.

En realizaciones alternativas, se usan otros sistemas de suministro para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y emulsiones son ejemplos de vehículos o soportes de suministro útiles en la presente memoria. En ciertas realizaciones, se usan también disolventes orgánicos tales como *N*-metilpirrolidona. En realizaciones adicionales, los compuestos descritos en la presente memoria se suministran usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Son útiles en la presente memoria diferentes materiales de liberación sostenida. En algunas realizaciones, las cápsulas de liberación sostenida liberan los compuestos durante unas semanas hasta más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, se pueden usar estrategias adicionales para la estabilización de proteínas.

En ciertas realizaciones, las formulaciones descritas en la presente memoria comprenden uno o más antioxidantes, agentes quelantes de metales, compuestos que contienen tiol y/o otros agentes estabilizantes generales. Los ejemplos de dichos agentes estabilizantes incluyen, pero no se limitan a: (a) glicerol de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 2% en p/v, (b) metionina de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1% en p/v, (c) monotioglicerol de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 2% en p/v, (d) EDTA de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM, (e) ácido ascórbico de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2% en p/v, (f) polisorbato 80 de 0,003% a aproximadamente 0,02% en p/v, (g) polisorbato 20 de 0,001% a aproximadamente 0,05% en p/v, (h) arginina, (i) heparina, (j) sulfato de dextrano, (k) ciclodextrinas, (l) pentosano polisulfato y otros heparinoides, (m) cationes divalentes tales como magnesio y cinc; o (n) combinaciones de los mismos.

#### Métodos de administración y regímenes de tratamiento

En una realización, el compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), se usa en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de PGD<sub>2</sub> o mediadas por PGD<sub>2</sub>. Además, un método para tratar cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en la presente memoria en un sujeto que necesite dicho tratamiento, implica la administración de composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente aceptables, profármacos

farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables, en cantidades terapéuticamente eficaces para dicho sujeto.

5 En ciertas realizaciones, las composiciones que contienen el o los compuestos descritos en la presente memoria, se administran para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En ciertas aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya padece una enfermedad o afección, en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad o afección. Las cantidades eficaces para usar dependen de la gravedad y evolución de la enfermedad o afección, la terapia previa, el estado de salud del paciente, el peso y la respuesta a los fármacos, y el criterio del método que lo trata. Las cantidades terapéuticamente eficaces se determinan opcionalmente por métodos que incluyen, pero no se limitan a un ensayo clínico de aumento de la dosis.

10 En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos descritos en la presente memoria se administran a un paciente susceptible o de otra manera en riesgo de una enfermedad, trastorno o afección particular. Dicha cantidad se define que es una "cantidad o dosis profilácticamente eficaz". En este uso, las cantidades exactas también dependen del estado de salud, peso del paciente, y similares. Cuando se usan en un paciente, las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y evolución de la enfermedad, trastorno o afección, terapia previa, el estado de salud del paciente y la respuesta a los fármacos, y el criterio del médico que lo trata.

15 En ciertas realizaciones en donde la afección del paciente no mejora, a criterio del médico la administración de los compuestos se hace de forma crónica, es decir, durante un periodo de tiempo prolongado, incluyendo a lo largo de la duración de la vida del paciente, con el fin de mejorar o controlar de otro forma o limitar los síntomas de la enfermedad o afección del paciente.

20 En ciertas realizaciones en donde el estado de un paciente no mejora, la administración de los compuestos se hace de forma continua; o, alternativamente, la dosis del fármaco que se está administrando se puede reducir temporalmente o suspender temporalmente durante un determinado periodo de tiempo (es decir, un "periodo de reposo farmacológico"). En realizaciones específicas, la duración del periodo de reposo farmacológico es entre 2 días y 1 año, incluyendo solo a modo de ejemplo, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días, 35 días, 50 días, 70 días, 100 días, 120 días, 150 días, 180 días, 200 días, 250 días, 280 días, 300 días, 320 días, 350 días y 365 días. La reducción de la dosis durante un periodo de reposo farmacológico es, solo a modo de ejemplo, de 10%-100%, incluyendo solo a modo de ejemplo 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% y 100%.

30 Una vez que se ha producido la mejora de la afección del paciente, se administra una dosis de mantenimiento, si es necesario. Posteriormente, en realizaciones específicas, la dosis o la frecuencia de administración, o ambos, se reducen en función de los síntomas, a un nivel en el que se mantenga la mejoría de la enfermedad, trastorno o afección. Sin embargo, en ciertas realizaciones, el paciente requiere el tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier recaída de los síntomas.

35 La cantidad de un agente dado que corresponde a dicha cantidad varía dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la afección y su gravedad, la identidad (p. ej., peso) del sujeto o el hospedante que necesite tratamiento, pero, no obstante, se puede determinar de acuerdo con las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo, p. ej., el agente específico que se está administrando, la vía de administración, la afección que se está tratando y el sujeto o el hospedante que se está tratando. Sin embargo, en general, las dosis usadas para el tratamiento del humano adulto típicamente están en el intervalo de 0,02-5000 mg al día. En un aspecto, la dosis está en el intervalo de 1-1500 mg al día, 1-500 mg al día, 1-250 mg al día, o 1-100 mg al día. En una realización, la dosis deseada se presenta de forma conveniente como una sola dosis o en dosis divididas administradas simultáneamente (o a lo largo de un periodo de tiempo corto) o a intervalos adecuados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis al día.

45 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en la presente memoria está en formas farmacéuticas unitarias para la administración individual de dosis exactas. En la forma farmacéutica unitaria, la formulación se divide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas de uno o más compuestos. En realizaciones específicas, la dosis unitaria está en forma de un envase que contiene cantidades discretas de la formulación. Los ejemplos no limitantes son comprimidos o cápsulas envasados y polvos en viales o ampollas. Las composiciones de suspensiones acuosas se envasan opcionalmente en recipientes de una sola dosis que no se pueden volver a cerrar. Alternativamente, se usan envases de múltiples dosis que se pueden volver a cerrar, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición. Solo a modo de ejemplo, las formulaciones para inyección parenteral, en algunas realizaciones, se presentan en forma farmacéutica unitaria, que incluye, pero no se limitan a ampollas, o en envases multidosis con un conservante añadido.

55 En una realización, las dosis diarias adecuadas para el compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), descrito en la presente memoria son de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. En realizaciones específicas, una dosificación diaria indicada en un mamífero grande, que incluye pero no se limita a seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg, administrados de forma conveniente en dosis divididas, incluyendo, pero no limitado hasta 4 veces al día o en forma de liberación prolongada. En ciertas

realizaciones, las formas farmacéuticas unitarias adecuadas para administración oral comprenden de aproximadamente 1 a 500 mg de principio activo, de aproximadamente 1 a 250 mg de principio activo, o de aproximadamente 1 a 100 mg de principio activo. En otras realizaciones, la dosificación diaria o la cantidad de principio activo en la forma farmacéutica es mayor o menor que los intervalos indicados en la presente memoria, basándose en el número de variables en relación con un régimen de tratamiento individual. En diferentes realizaciones, las dosis diarias y unitarias se alteran dependiendo de una serie de variables que incluyen, pero no se limitan a la actividad del compuesto usado, la enfermedad o afección que se va a tratar, el modo de administración, los requisitos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o afección que se va a tratar, y el criterio del médico.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos regímenes terapéuticos se determinan por procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, que incluyen, pero no se limitan a la determinación de la  $DL_{50}$  (la dosis letal para 50% de la población) y la  $DE_{50}$  (la dosis terapéuticamente eficaz en 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se expresa como la relación entre la  $DL_{50}$  y la  $DE_{50}$ . En ciertas realizaciones, los datos obtenidos de los ensayos de cultivos celulares y estudios en animales se usan en la formulación del intervalo de dosis diario terapéuticamente eficaz y/o la cantidad de dosis unitaria terapéuticamente eficaz para usar en mamíferos, incluyendo seres humanos. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria de los compuestos descritos en la presente memoria está dentro de un intervalo de concentraciones en la circulación que incluyen la  $DE_{50}$  con toxicidad mínima. En ciertas realizaciones, el intervalo de dosis diario y/o la cantidad de dosis unitaria varía dentro de este intervalo dependiendo de la forma farmacéutica usada y la vía de administración usada.

Uso de antagonistas de  $DP_2$  para prevenir y/o tratar enfermedades o afecciones dependientes de  $DP_2$  o mediadas por  $DP_2$

El tratamiento de las enfermedades o afecciones dependientes de  $DP_2$  o mediadas por  $DP_2$  se diseña para modular la actividad de  $DP_2$ ,  $DP_1$  y/o TP. En algunas realizaciones, dicha modulación incluye antagonizar la actividad de  $DP_2$ . En otras realizaciones, dicha modulación incluye antagonizar  $DP_2$  y  $DP_1$ . Por ejemplo, en una realización, se administra un antagonista de  $DP_2$  con el fin de disminuir la transducción de señal iniciada por la  $PGD_2$  dentro del individuo.

De acuerdo con un aspecto, las composiciones y usos descritos en la presente memoria incluyen composiciones y usos para tratar, prevenir, invertir, detener o ralentizar el avance de enfermedades o afecciones dependientes de  $PGD_2$  o mediadas por  $PGD_2$  una vez que son clínicamente evidentes, o tratar los síntomas asociados con o relacionados con enfermedades o afecciones dependientes de  $PGD_2$  o mediadas por  $PGD_2$ , administrando al sujeto un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII). En ciertas realizaciones, el sujeto ya tiene una enfermedad o afección dependiente de  $PGD_2$  o mediada por  $PGD_2$  en el momento de la administración, o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o afección dependiente de  $PGD_2$  o mediada por  $PGD_2$ .

En algunos aspectos, la actividad de  $DP_2$  en un mamífero es modulada directa o indirectamente por la administración de (al menos) una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) a un mamífero. Dicha modulación incluye, pero no se limita a reducir y/o inhibir la actividad de  $DP_2$ . En aspectos adicionales, la actividad de la  $PGD_2$  en un mamífero se modula directa o indirectamente, incluyendo reducción y/o inhibición, por la administración de (al menos una vez) una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) o formulación farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) a un mamífero. Dicha modulación incluye, pero no se limita a reducir y/o inhibir la actividad de la  $DP_2$ .

Como se describe en la presente memoria la prevención y/o tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de  $PGD_2$  o mediadas por  $PGD_2$  comprende administrar a un mamífero al menos una vez una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) o formulación farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII). En realizaciones específicas, el compuesto administrado al mamífero es un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII). Se describe un método para tratar enfermedades o afecciones dependientes de  $PGD_2$  o mediadas por  $PGD_2$  que incluyen, pero no se limitan a enfermedades y trastornos óseos, enfermedades y trastornos cardiovasculares, enfermedades y trastornos inflamatorios, enfermedades y trastornos inmunológicos, enfermedades y trastornos dermatológicos, enfermedades y trastornos oculares, cáncer y otras enfermedades y trastornos proliferativos, enfermedades y trastornos respiratorios y trastornos no cancerosos.

Solo a modo de ejemplo, se describen en la presente memoria métodos para tratar enfermedades respiratorias, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) o formulación farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII). Solo a modo de ejemplo, en algunas realizaciones, la enfermedad respiratoria es el asma. Otras enfermedades respiratorias incluyen, pero no se limitan al síndrome de dificultad respiratoria en el adulto y asma alérgico (extrínseco), asma no alérgico (intrínseco), asma aguda grave, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma inducida por alérgeno, asma sensible a la aspirina, asma inducida por el ejercicio, asma neutrofilica, hiperventilación isocápnica, asma que aparece en la infancia, asma de inicio en la edad adulta, asma con tos variante, asma ocupacional, asma resistente a esteroides, asma estacional, rinitis alérgica, respuestas vasculares, choque endotóxico, fibrogénesis, fibrosis pulmonar, enfermedades alérgicas, inflamación crónica y síndrome de dificultad respiratoria en el adulto.

Solo a modo de ejemplo, están incluidos en dichos métodos de tratamiento descritos, métodos para prevenir la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) o formulación farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII). Además, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica incluye, pero no se limita a la bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías aéreas y fibrosis quística.

Solo a modo de ejemplo, están incluidos en dichos métodos de tratamiento descritos, métodos para prevenir la mayor secreción mucosa y/o edema en una enfermedad o afección, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) o formulación farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

Solo a modo de ejemplo, están incluidos en los métodos de prevención/tratamiento descritos en la presente memoria, métodos para prevenir o tratar la vasoconstricción, aterosclerosis y sus secuelas, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, aneurisma aórtico, vasculitis y accidente cerebrovascular, que comprenden administrar al menos una vez a un mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) o formulación farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

Solo a modo de ejemplo, están incluidos en los métodos de prevención/tratamiento descritos en la presente memoria métodos reducir la lesión por reperfusión cardiaca después de isquemia miocárdica y/o choque endotóxico, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) o formulación farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

Solo a modo de ejemplo, están incluidos en los métodos de prevención/tratamiento descritos en la presente memoria métodos para reducir la constricción de los vasos sanguíneos en un mamífero, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) o formulación farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

Solo a modo de ejemplo, están incluidos en los métodos de prevención/tratamiento descritos en la presente memoria métodos para disminuir o prevenir un aumento de la presión arterial de un mamífero, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) o formulación farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

Solo a modo de ejemplo, están incluidos en los métodos de prevención/tratamiento descritos en la presente memoria métodos para prevenir o tratar el reclutamiento de eosinófilos y/o basófilos y/o células dendríticas y/o neutrófilos y/o monocitos y/o células T, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) o formulación farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

Solo a modo de ejemplo, están incluidos en los métodos de prevención/tratamiento descritos en la presente memoria métodos para prevenir o tratar el remodelado, pérdida o ganancia ósea anómalos, que incluyen enfermedades o afecciones como, a modo de ejemplo, osteopenia, osteoporosis, enfermedad de Paget, cáncer y otras

enfermedades, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) o formulación farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

5 Solo a modo de ejemplo, están incluidos en los métodos de prevención/tratamiento descritos en la presente memoria, métodos para prevenir la inflamación ocular y conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis vernal y conjuntivitis papilar, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) o formulación farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

10 Solo a modo de ejemplo, están incluidos en los métodos de prevención/tratamiento descritos en la presente memoria, métodos para prevenir la otitis, otitis media, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) o formulación farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

15 Solo a modo de ejemplo, están incluidos en los métodos de prevención/tratamiento descritos en la presente memoria, métodos para prevenir trastornos del SNC, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) o formulación farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII). Los trastornos del SNC incluyen, pero no se limitan a la esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, isquemia cerebral, isquemia retiniana, disfunción cognitiva posquirúrgica, migraña, neuropatía/dolor neuropático periférico, lesión de la médula espinal, edema cerebral y lesión en la cabeza.

20 Solo a modo de ejemplo, están incluidos en los métodos de prevención/tratamiento descritos en la presente memoria, métodos para el tratamiento del cáncer que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII), o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII). El tipo de cáncer puede incluir, pero no se limita a cáncer pancreático y otros tumores sólidos o hematológicos.

25 Solo a modo de ejemplo, están incluidos en los métodos de prevención/tratamiento descritos en la presente memoria, métodos para prevenir o reducir la posibilidad de choque endotóxico y choque séptico, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) o formulación farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

30 Solo a modo de ejemplo, están incluidos en los métodos de prevención/tratamiento descritos en la presente memoria, métodos para prevenir, tratar o aliviar la artritis reumatoide y la osteoartritis, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) o formulación farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

35 Solo a modo de ejemplo, están incluidos en los métodos de prevención/tratamiento descritos en la presente memoria, métodos para prevenir el aumento, reducir la incidencia de o tratar enfermedades gastrointestinales, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) o formulación farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII). Dichas enfermedades gastrointestinales incluyen, solo a modo de ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), colitis y enfermedad de Crohn.

40 Solo a modo de ejemplo, están incluidos en los métodos de prevención/tratamiento descritos en la presente memoria, métodos para la reducción o tratamiento de la inflamación y/o para prevenir, reducir las incidencias de o tratar el rechazo de trasplante agudo o crónico (incluyendo cualquier anomalía vascular asociada con el rechazo agudo o crónico), o prevenir o tratar tumores o acelerar la curación de heridas, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) o formulación farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

Solo a modo de ejemplo, están incluidos en los métodos de prevención/tratamiento descritos en la presente memoria, métodos para prevenir o tratar el rechazo o la disfunción en un órgano o tejido trasplantado, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) o formulación farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

Solo a modo de ejemplo, están incluidos en los métodos de prevención/tratamiento descritos en la presente memoria, métodos para tratar el dolor, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) o formulación farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

Solo a modo de ejemplo, están incluidos en los métodos de prevención/tratamiento descritos en la presente memoria, métodos para tratar las respuestas inflamatorias de la piel, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) o formulación farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII). Dichas respuestas inflamatorias de la piel incluyen, solo a modo de ejemplo, psoriasis, dermatitis, dermatitis de contacto, eczema, urticaria, rosácea, curación de heridas y cicatrización. En otro aspecto hay métodos para reducir las lesiones psoriásicas en la piel, articulaciones u otros tejidos u órganos, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) o formulación farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

Solo a modo de ejemplo, están incluidos en los métodos de prevención/tratamiento descritos en la presente memoria, métodos para el tratamiento de la cistitis, que incluye, p. ej., la cistitis intersticial, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) o formulación farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

Solo a modo de ejemplo, están incluidos en los métodos de prevención/tratamiento descritos en la presente memoria, métodos para el tratamiento de la poliserositis familiar recurrente, que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) o formulación farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII).

En un aspecto, compuestos de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) se usan en el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones dependientes de PGD<sub>2</sub> o mediadas por PGD<sub>2</sub>, descritas en la presente memoria. En un aspecto, los compuestos de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) son antagonistas de DP<sub>2</sub>. En un aspecto, los compuestos of fórmula (I) presentan actividad moduladora despreciable en los receptores CETP y/o PPAR. Los ensayos de CETP son conocidos (Epps et al. *Chem. Phys. Lipids*. 77, 51-63, 1995). Los ensayos de PPAR son conocidos (ejemplo 48 del documento US 2006/0058301).

#### Tratamientos de combinación

En algunos casos, es adecuado administrar al menos un antagonista de DP<sub>2</sub> descrito en la presente memoria, en combinación con otro agente terapéutico. Solo a modo de ejemplo, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente tras recibir uno de los compuestos descritos en la presente memoria es la inflamación, entonces puede ser adecuado administrar un agente antiinflamatorio en combinación con el agente terapéutico inicial. O, en algún caso, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en la presente memoria es potenciada por la administración de un adyuvante (es decir, por sí solo el adyuvante puede tener un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, se potencia el beneficio terapéutico global para el paciente). O en algunos casos, el beneficio experimentado por un paciente aumenta administrando uno de los compuestos descritos en la presente memoria con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene beneficio terapéutico. En un caso específico, el beneficio terapéutico de tratar el asma administrando al menos uno de los compuestos descritos en la presente memoria, aumenta proporcionando también al paciente otros agentes terapéuticos o terapias para el asma. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se esté tratando, el beneficio global experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.



En ciertos casos, se usarán diferentes dosis terapéuticamente eficaces de los compuestos descritos en la presente memoria, en la formulación de la composición farmacéutica y/o regímenes de tratamiento, cuando los compuestos descritos en la presente memoria se administran en combinación con uno o más agentes adicionales, tal como un fármaco terapéuticamente eficaz adicional, un adyuvante o similares. Las dosis terapéuticamente eficaces de fármacos y otros agentes para usar en regímenes de tratamiento de combinación, se pueden determinar por medios similares a los expuestos en lo que antecede para los propios principios activos. Además, los métodos de prevención/tratamiento descritos en la presente memoria abarcan el uso de dosificación metronómica, es decir, proporcionar dosis menores más frecuentes, con el fin de minimizar los efectos secundarios tóxicos. En algunos casos, un régimen de tratamiento de combinación abarca regímenes de tratamiento en los que la administración de un antagonista de DP<sub>2</sub> descrito en la presente memoria se inicia antes de, durante o después del tratamiento con un segundo agente descrito antes, y continua hasta cualquier momento durante el tratamiento con un segundo agente o después de terminar el tratamiento con el segundo agente. También incluye tratamientos en los que un antagonista de DP<sub>2</sub> descrito en la presente memoria y el segundo agente que se está usando en combinación, se administran simultáneamente o en diferentes tiempos y/o a intervalos decrecientes o crecientes durante el periodo de tratamiento. El tratamiento de combinación incluye además tratamientos periódicos para empezar y parar en diferentes tiempos para ayudar a la asistencia clínica del paciente. Por ejemplo, en un caso, un antagonista de DP<sub>2</sub> descrito en la presente memoria en el tratamiento de combinación se administra semanalmente al inicio del tratamiento, disminuyendo a quincenalmente y disminuyendo más según sea adecuado.

Se proporcionan en la presente memoria composiciones y usos para la terapia de combinación. De acuerdo con un aspecto, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se usan para tratar afecciones dependientes de PGD<sub>2</sub> o mediadas por PGD<sub>2</sub>. De acuerdo con otro aspecto, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se usan para tratar enfermedades respiratorias (p. ej., asma), donde el tratamiento con un antagonista de DP<sub>2</sub> está indicado y para inducir broncodilatación en un sujeto. En una realización, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se usan para tratar enfermedades de inflamación de las vías aéreas o nasales, tales como el asma y la rinitis.

En una realización, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se usan para tratar a un sujeto que padece un trastorno dirigido por inflamación vascular. En una realización, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se usan para tratar enfermedades inflamatorias de la piel tales como la dermatitis atópica.

En ciertas realizaciones, las terapias de combinación descritas en la presente memoria se usan como parte de un régimen de tratamiento específico dirigido a proporcionar un efecto beneficioso de la acción simultánea de un DP<sub>2</sub> descrito en la presente memoria y un tratamiento concurrente. Se entiende que el régimen de dosificación para tratar, prevenir o mejorar la o las afecciones para las que se busca el alivio, se modifica de acuerdo con una variedad de factores. Estos factores incluyen el tipo de trastorno respiratorio y el tipo de broncoconstricción o inflamación que padece el sujeto, así como la edad, peso, sexo, dieta y afección médica del sujeto. Por lo tanto, en algunos casos, el régimen de dosificación usado realmente varía, y en algunas realizaciones, se desvía de los regímenes de dosificación expuestos en la presente memoria.

Para terapias de combinación descritas en la presente memoria, las dosis de los compuestos coadministrados varía dependiendo del tipo de cofármaco usado, del fármaco específico usado, de la enfermedad o afección que se está tratando, etc. En realizaciones adicionales, cuando se coadministra con uno o más agentes biológicamente activos, el compuesto proporcionado en la presente memoria se administra simultáneamente con el o los agentes biológicamente activos, o secuencialmente. Si se administra secuencialmente, el médico que atiende decide la secuencia adecuada de administración de la proteína en combinación con el o los agentes biológicamente activos.

En terapias de combinación, los múltiples agentes terapéuticos (uno de los cuales es uno de los compuestos descritos en la presente memoria) se administran en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si la administración es simultánea, los múltiples agentes terapéuticos se proporcionan, solo a modo de ejemplo, en una forma única unificada, o en múltiples formas (p. ej., como una sola píldora o como dos píldoras separadas). En un caso, uno de los agentes terapéuticos se da en dosis múltiples, y en otro, dos (o más si están presentes) se dan como dosis múltiples. En algunas realizaciones de administración no simultánea, el tiempo entre las dosis múltiples varía desde cero semanas a menos de 4 semanas. Además, los métodos de combinación, composiciones y formulaciones no están limitados al uso de solo dos agentes; también está previsto el uso de múltiples combinaciones terapéuticas.

En realizaciones adicionales, el antagonista de DP<sub>2</sub> descrito en la presente memoria se usa en combinación con procedimientos que proporcionan beneficio adicional o sinérgico al paciente. Solo a modo de ejemplo, se espera que los pacientes encuentren beneficio terapéutico y/o profiláctico en los métodos descritos en la presente memoria, en donde los antagonistas de DP<sub>2</sub> descritos en la presente memoria, y/o combinaciones con otros agentes terapéuticos, se combinan con análisis genético para determinar si el individuo es portador de un gen mutante que se sabe que está correlacionado con determinadas enfermedades o afecciones.

El antagonista de DP<sub>2</sub> descrito en la presente memoria, y las terapias de combinación, se administra antes, durante o después de la aparición de la enfermedad o afección, y el tiempo de la administración de la composición que contiene un compuesto varía. Por lo tanto, en una realización, los compuestos descritos en la presente memoria se

usan como un tratamiento profiláctico y se administran de forma continua a sujetos propensos a desarrollar afecciones o enfermedades, con el fin de prevenir la aparición de la enfermedad o afección. En otra realización, los compuestos y las composiciones se administran a un sujeto durante, o tan pronto como sea posible después del inicio de los síntomas. La administración de los compuestos se inicia en las primeras 48 horas del inicio de los síntomas, preferiblemente en las primeras 48 horas del inicio de los síntomas, más preferiblemente en las primeras 6 horas de inicio de los síntomas, y los más preferiblemente en las 3 horas del inicio de los síntomas. La administración inicial se logra por cualquier vía práctica, tal como por ejemplo, por inyección intravenosa, una inyección de bolo, infusión a lo largo de 5 minutos a aproximadamente 5 horas, una píldora, una cápsula, parche transdérmico, suministro bucal, y similares, o combinaciones de los mismos. En casos específicos, un compuesto descrito en la presente memoria se administra tan pronto como es posible en la práctica después de que se detecte o sospeche el inicio de una enfermedad o afección, y durante un periodo de tiempo necesario para el tratamiento de la enfermedad, tal como, por ejemplo, de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 3 meses. En algunos casos, el periodo requerido para el tratamiento eficaz varía, y el periodo de tratamiento se ajusta para adecuarse a las necesidades específicas de cada sujeto. Por ejemplo, en casos específicos, se administra un compuesto descrito en la presente memoria o una formulación que contiene el compuesto, durante al menos 2 semanas, aproximadamente de 1 mes a aproximadamente 5 años, o de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 3 años.

Solo a modo de ejemplo, las terapias que combinan antagonistas de DP<sub>2</sub> descritos en la presente memoria con inhibidores de la síntesis de PGD<sub>2</sub> o antagonistas del receptor de PGD<sub>2</sub>, que actúan en el mismo o en diferentes puntos de la ruta de síntesis de la PGD<sub>2</sub>, se describen en la presente memoria para el tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de PGD<sub>2</sub> o mediadas por PGD<sub>2</sub>. Además, solo a modo de ejemplo, se describen en la presente memoria terapias que combinan antagonistas de DP<sub>2</sub> descritos en la presente memoria con inhibidores de la inflamación para el tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de PGD<sub>2</sub> o mediadas por PGD<sub>2</sub>.

En otro aspecto descrito en la presente memoria, los métodos de tratamiento de las afecciones o enfermedades dependientes de PGD<sub>2</sub> o mediadas por PGD<sub>2</sub> incluyen la administración a un paciente de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en la presente memoria, en combinación con un agente antiinflamatorio que incluye, pero no se limita a fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y corticosteroides (glucocorticoides). Los agentes antiinflamatorios incluyen, pero no se limitan a: Artrotec, mesalamina, Auralgan, sulfasalazina, Daypro, etodolaco, Ponstan y Solu-medrol; agentes antiinflamatorios no esteroideos: corticosteroides; y moduladores de la ruta de leucotrienos (p. ej. montelukast, zileuton).

Solo a modo de ejemplo, el asma es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por eosinofilia pulmonar e hiperreactividad de las vías aéreas. En pacientes con asma, la PGD<sub>2</sub> es liberada de mastocitos, eosinófilos y basófilos. La PGD<sub>2</sub> está implicada en la contracción del músculo liso de las vías aéreas, un aumento de la permeabilidad vascular y secreciones de moco, y se ha descrito que atrae y activa células inflamatorias en las vías aéreas de asmáticos. Por lo tanto, en otro caso descrito en la presente memoria, los métodos para el tratamiento de enfermedades respiratorias incluyen la administración a un paciente de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en la presente memoria en combinación con un agente antiinflamatorio.

Los AINE incluyen, pero no se limitan a: aspirina, ácido salicílico, ácido gentsílico, colina, salicilato de magnesio, salicilato de colina, salicilato de colina y magnesio, salicilato de colina, salicilato de magnesio, salicilato de sodio, diflunisal, carprofeno, fenoprofeno, fenoprofeno de calcio, flurobiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, nabutona, ketoloraco, ketorolaco trometamina, naproxeno, oxaprozina, diclofenaco, etodolaco, indometacina, sulindac, tolmetina, meclufenamato, meclufenamato de sodio, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, inhibidores específicos de la COX-2 (tales como, pero no limitado a celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, CS-502, JTE-522, L-745,337 y NS398).

Los corticosteroides, incluyen, pero no se limitan a: betametasona (Celestone), prednisona (Deltason), alclometasona, aldosterona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, cortisona, cortivazol, deflazacort, desoxicorticosterona, desonida, desoximetasona, desoxicortona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, fluclorolona, fludrocortisona, fludroxicortida, flumetasona, flunisolida, fluocinolona acetónido, fluocinonida, fluocortina, fluocortolona, fluorometolona, fluperolona, fluprednido, fluticasona, formocortal, halcinonida, halometasona, hidrocortisona/cortisol, aceponato de hidrocortisona, buteprato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, loteprednol, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, aceponato de metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicartrato, prednisona/prednisolona, rimexolona, tixocortol, triamcinolona y ulobetason.

También se describen en la presente memoria, métodos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de PGD<sub>2</sub> o mediadas por PGD<sub>2</sub> que incluyen la administración a un paciente de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en la presente memoria en combinación con AINE y donadores de NO o AINE e inhibidores de la bomba de protones.

También se describen en la presente memoria, métodos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de PGD<sub>2</sub> o mediadas por PGD<sub>2</sub> que incluyen administrar a un paciente compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en la presente memoria, en combinación con otros antagonistas del receptor de PGD<sub>2</sub> que incluyen, pero no se limitan a antagonistas del receptor DP<sub>1</sub> y antagonistas del receptor de

TP. También se describen en la presente memoria, métodos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de PGD<sub>2</sub> o mediadas por PGD<sub>2</sub> que incluyen administrar a un paciente compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en la presente memoria, en combinación con un antagonista del receptor DP<sub>1</sub>. Los antagonistas del receptor DP<sub>1</sub> incluyen, pero no se limitan a BWA868C (Sharif et al., *Br. J. Pharmacol.*, Nov 2000; 131(6):1025-38), MK-0524 (Sturino et al., *J. Med. Chem.*, 2007, 50, 794-806 y Cheng et al., *PNAS*, 25 abril 2006;103(17):6682-7) y S-5751 (Arimura et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, agosto 2001; 298(2):411-9). Para algunos pacientes, la formulación o método más adecuado de uso de dichos tratamientos de combinación depende del tipo de trastorno dependiente de PGD<sub>2</sub> o mediado por PGD<sub>2</sub>, el periodo de tiempo en el que el antagonista de DP<sub>2</sub> actúa para tratar el trastorno y/o el periodo de tiempo en el que el antagonista del receptor DP<sub>1</sub> actúa para prevenir la actividad del receptor DP<sub>1</sub>. Solo a modo de ejemplo, algunos casos descritos en la presente memoria proporcionan dichos tratamientos de combinación que se usan para tratar a un paciente que padece trastornos respiratorios tales como asma y rinitis.

También se describen en la presente memoria, métodos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de PGD<sub>2</sub> o mediadas por PGD<sub>2</sub> que incluyen administrar a un paciente compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en la presente memoria, en combinación con un antagonista del receptor de TP. Los antagonistas del receptor de TP incluyen, pero no se limitan a Ramatroban ("Bayer™"), GR32191 (Beasley et al., *J. Appl. Physiol.*, abril 1989; 66(4):1685-93), ICI192605 (Boersma et al., *Br. J. Pharmacol.*, dic 1999;128(7):1505-12) y derivados o análogos de los mismos. Dichas combinaciones se pueden usar para tratar trastornos dependientes de PGD<sub>2</sub> o mediados por PGD<sub>2</sub>, incluyendo trastornos respiratorios.

En un caso, la coadministración de un antagonista del receptor DP<sub>2</sub> con un antagonista del receptor DP<sub>1</sub> o un antagonista de receptor de TP tiene beneficio terapéutico sobre y por encima del beneficio derivado de la administración de un antagonista de DP<sub>2</sub>, un antagonista de DP<sub>1</sub> o un antagonista de TP solos. En el caso de que la inhibición sustancial de la actividad de la PGD<sub>2</sub> tenga efectos indeseados, la inhibición parcial de esta ruta a través de la mejora de los efectos de los agonistas proinflamatorios combinado con el bloqueo del receptor DP<sub>1</sub>, receptor TP y/o receptor DP<sub>2</sub> puede proporcionar beneficios terapéuticos sustanciales, en particular para enfermedades respiratorias.

También se describen en la presente memoria, métodos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de PGD<sub>2</sub> o mediadas por PGD<sub>2</sub>, tales como trastornos proliferativos, incluyendo el cáncer, que comprenden administrar a un paciente compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en la presente memoria, en combinación con al menos uno agente adicional seleccionado, solo a modo de ejemplo, de alemtuzumab, trióxido de arsénico, asparaginasa (pegilada o no), bevacizumab, cetuximab, compuestos basados en platino tales como cisplatino, cladribina, daunorubicina/doxorubicina/idarubicina, irinotecán, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemtuzumab, metotrexato, Paclitaxel™, taxol, temozolomida, tioguanina, o clases de fármacos que incluyen hormonas (un antiestrógeno, un antiandrógeno o análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, interferones tales como interferón alfa, mostazas nitrogenadas tales como busulfán o melfalán o mecloretamina, retinoides tales como tretinoína, inhibidores de topoisomerasa tales como irinotecán o topotecán, tirosina quinasa inhibidores tales como gefitinib o imatinib, o agentes para tratar señales o síntomas inducidos por dicha terapia que incluyen alopurinol, filgrastim, granisetron/ondansetrón/palonosetrón, dronabinol.

También se describen en la presente memoria, métodos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de PGD<sub>2</sub> o mediadas por PGD<sub>2</sub>, tales como la terapia de órganos, tejidos o células trasplantadas, que comprenden administrar a un paciente compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en la presente memoria, en combinación con al menos un agente adicional seleccionado, solo a modo de ejemplo, de azatioprina, un corticosteroide, ciclofosfamida, ciclosporina, dacluzimab, micofenolato mofetilo, OKT3, rapamicina, tacrolimus, timoglobulina.

También se describen en la presente memoria, métodos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de PGD<sub>2</sub> o mediadas por PGD<sub>2</sub>, tales como la aterosclerosis, que comprenden administrar a un paciente compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en la presente memoria, en combinación con al menos un agente adicional seleccionado, solo a modo de ejemplo, de inhibidores de la HMG-CoA reductasa (p. ej., estatinas en su forma lactonizada o de dihidroxi-ácido abierto y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, que incluyen, pero no limitadas a lovastatina; simvastatina; forma abierta de dihidroxiácido de la simvastatina, en particular sus sales de amonio o calcio; pravastatina, en particular su sal de sodio; fluvastatina, en particular su sal de sodio; atorvastatina, en particular su sal de calcio; nisvastatina, también denominada NK-104; rosuvastatina); agentes que tienen tanto efectos de alteración de lípidos como otras actividades farmacéuticas; inhibidores de la HMG-CoA sintasa; inhibidores de la absorción de colesterol tales como ezetimiba; inhibidores de la proteína de transferencia del éster de colesterol (CETP), por ejemplo JTT-705 y CP529, 414; inhibidores de la escualeno epoxidasa; inhibidores de la escualeno sintetasa (también conocidos como inhibidores de la escualeno sintasa); inhibidores de la acil-coenzima A:colesterol aciltransferasa (ACAT) incluyendo inhibidores selectivos de ACAT-1 o ACAT-2, así como inhibidores dobles de ACAT-1 y 2; inhibidores de la proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (MTP); probucol; niacina; secuestrantes de ácidos biliares; inductores del receptor de LDL (lipoproteína de baja densidad); inhibidores de la agregación de plaquetas, por ejemplo antagonistas del receptor de glicoproteína IIb/IIIa-fibrinógeno y aspirina; agonistas del receptor gamma activado por

- proliferador de peroxisomas humano (PPAR $\gamma$ ), que incluyen los compuestos normalmente denominados glitazonas, por ejemplo troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona e incluyen los compuestos incluidos en la clase estructural conocida como tiazolidinadionas así como los agonistas de PPAR $\gamma$  fuera de la clase estructura de las tiazolidinadionas; agonistas de PPAR $\alpha$  tales como clofibrato, fenofibrato incluyendo fenofibrato micronizado, y gemfibrozilo; agonistas dobles de PPAR  $\alpha/\gamma$  tales como la 5-[(2, 4-dioxo-5-tiazolidinil)metil]-2-metoxi-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-benzamida, conocida como KRP-297; vitamina B6 (también conocida como piridoxina) y sus sales farmacéuticamente aceptables tales como la sal de HCl; vitamina B12 (también conocida como cianocobalamina); ácido fólico o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables tales como la sal de sodio y la sal de metilglucamina; vitaminas antioxidantes tales como vitamina C y E y beta-caroteno; beta-bloqueantes; antagonistas de la angiotensina II tales como losartán; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina tales como enalapril y captopril; bloqueantes de canales de calcio tales como nifedipina y diltiazam; antagonistas de endotelina; agentes que potencian la expresión del gen ABC1; ligandos de FXR y LXR incluyendo tanto inhibidores como agonistas; compuestos bisfosfonato tales como alendronato sódico; e inhibidores de la ciclooxigenasa-2 tales como rofecoxib y celecoxib.
- También se describen en la presente memoria, métodos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de PGD<sub>2</sub> o mediadas por PGD<sub>2</sub>, tales como la terapia del accidente cerebrovascular, que comprenden administrar a un paciente compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en la presente memoria, en combinación con al menos un agente adicional seleccionado, solo a modo de ejemplo, de inhibidores de COX-2; inhibidores de la óxido nítrico sintasa, tales como la N-(3-(aminometil)encil)acetamidina; inhibidores de la quinasa Rho, tales como fasudil; antagonistas del receptor de tipo 1 de la angiotensina II, que incluyen candesartán, losartán, irbesartán, eprosartán, telmisartán y valsartán; inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa 3; bloqueantes de canales de sodio o calcio, que incluyen crobenetina; inhibidores de la MAP quinasa p38, que incluyen SKB 239063; inhibidores de la tromboxano AX sintetasa, que incluye isbogrel, ozagrel, ridogrel y dazoxiben; estatinas (inhibidores de la HMG CoA reductasa), que incluyen lovastatina, simvastatina, dihidroxiácido abierto de la simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, nisvastatina y rosuvastatina; neuroprotectores, que incluyen depuradores de radicales libres, bloqueantes de canales de calcio, antagonistas de aminoácidos excitatorios, factores de crecimiento, antioxidantes, tales como edaravona, vitamina C, TROLOX™, citicolina y miniciclina, e inhibidores de astrocito reactivo, tales como ácido (2R)-2-propiloctanoico; bloqueantes beta-adrenérgicos, tales como propranolol, nadolol, timolol, pindolol, labetalol, metoprolol, atenolol, esmolol y acebutolol; antagonistas del receptor de NMDA, que incluyen memantina; antagonistas de NR2B, tales como traxoprodilo; agonistas de 5-HT1A; antagonistas de receptor plaquetario de fibrinógeno, que incluyen tirofibán y lamifibán; inhibidores de trombina; antitrombóticos, tales como argatrobán; agentes antihipertensivos, tales como enalapril; vasodilatadores, tales como ciclandelato; antagonistas de nociceptina; antagonistas de DP1V; inhibidores de CETP; agonistas inversos de GABA 5; y moduladores de receptores de andrógenos selectivos.
- También se describen en la presente memoria, métodos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de PGD<sub>2</sub> o mediadas por PGD<sub>2</sub>, tales como la terapia de fibrosis pulmonar, que comprenden administrar a un paciente compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en la presente memoria, en combinación con al menos un agente adicional seleccionado de, solo a modo de ejemplo, agentes antiinflamatorios, tales como corticosteroides, azatioprina o ciclofosfamida.
- También se describen en la presente memoria, métodos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de PGD<sub>2</sub> o mediadas por PGD<sub>2</sub>, tales como la terapia de la cistitis intersticial, que comprenden administrar a un paciente compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en la presente memoria, en combinación con al menos un agente seleccionado, solo a modo de ejemplo, de dimetilsulfóxido, omalizumab y pentosano polisulfato.
- También se describen en la presente memoria, métodos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de PGD<sub>2</sub> o mediadas por PGD<sub>2</sub>, tales como la terapia de trastornos óseos, que comprenden administrar a un paciente compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en la presente memoria, en combinación con al menos un agente seleccionado, solo a modo de ejemplo, de minerales, vitaminas, bisfosfonatos, esteroides anabólicos, hormona paratiroidea o análogos, e inhibidores de la catepsina K.
- También se describen en la presente memoria, métodos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de PGD<sub>2</sub> o mediadas por PGD<sub>2</sub>, tales como la terapia de trastornos respiratorios (p. ej., asma, EPOC y rinitis), que comprenden administrar a un paciente compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en la presente memoria, en combinación con al menos un agente respiratorio. Los agentes respiratorios incluyen, pero no se limitan a broncodilatadores (p. ej., agentes simpaticomiméticos y derivados de xantina), antagonistas del receptor de leucotrienos, inhibidores de la formación de leucotrienos, moduladores de leucotrienos, descongestionantes nasales, enzimas respiratorias, tensioactivos pulmonares, antihistaminas (p. ej., Mepiramina (pirilamina), antazolina, dienhidramina, carbinoxamina, doxilamina, clemastina, dimenhidrinato, feniramina, clorfenamina (clorfeniramina), dexclorfeniramina, bromfeniramina, triprolidina, cetirizina, ciclizina, clorciclizina, hidroxizina, meclizina, loratadina, desloratidina, prometazina, alimemazina (trimeprazina), ciproheptadina, azatadina, ketotifeno, acrivastina, astemizol, cetirizina, mizolastina, terfenadina, azelastina, levocabastina, olopatadina, levocetirizina, fexofenadina), mucolíticos, corticosteroides, glucocorticoides, anticolinérgicos, antitusivos,

analgésicos, expectorantes, albuterol, efedrina, epinefrina, fomoterol, metaproterenol, terbutalina, budesonida, ciclesonida, dexametasona, flunisolida, propionato de fluticasona, acetónido de triamcinolona, bromuro de ipratropio, pseudoefedrina, teofilina, montelukast, zafirlukast, pranlukast, tomelukast, ambrisentán, bosentán, enrasentán, sitaxsentán, tezosentán, iloprost, treprostinil, pirfenidona, inhibidores de FLAP, moduladores de FLAP, inhibidores de 5-LO, antagonistas del receptor de BLT1 y antagonistas del receptor de BLT2.

En un caso específico se describen en la presente memoria, métodos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de PGD<sub>2</sub> o mediadas por PGD<sub>2</sub>, tales como la terapia del asma y/o EPOC, que comprenden administrar a un paciente agentes antiinflamatorios. En algunos casos, los métodos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de PGD<sub>2</sub> o mediadas por PGD<sub>2</sub>, tales como la terapia del asma y/o EPOC, comprenden administrar a un paciente compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en la presente memoria, en combinación con al menos un agente adicional seleccionado de, pero no limitado a epinefrina, isoproterenol, orciprenalina, broncodilatadores, glucocorticoides, modificadores de leucotrienos, estabilizantes de mastocitos, xantinas, anticolinérgicos, agonistas β-2, inhibidores de FLAP, moduladores de FLAP o inhibidores de 5-LO. Los agonistas de β-2 incluyen, pero no se limitan a agonistas de β-2 de actuación corta (p. ej., salbutamol (albuterol), levalbuterol, terbutalina, pirbuterol, procateterol, metaproterenol, fenoterol y mesilato de bitolterol) y agonistas de β-2 de acción prolongada (p. ej., salmeterol, formoterol, bambuterol y clenbuterol). Los inhibidores de FLAP y/o moduladores de FLAP incluyen, pero no se limitan a ácido 3-[3-*terc*-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico, ácido 3-[3-*terc*-butilsulfanil-1-[4-(6-etoxi-piridin-3-il)-bencil]-5-(5-metil-piridin-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico, MK-886, MK-0591, DG-031 (BAY-x1005) y compuestos encontrados en los documentos US 2007/0225285, US 2007/0219206, US 2007/0173508, US 2007/0123522 y US 2007/0105866.

Los glucocorticoides incluyen, pero no se limitan a beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona y mometasona. Los anticolinérgicos incluyen, pero no se limitan a ipratropio y tiotropio. Los estabilizantes de mastocitos incluyen, pero no se limitan a cromoglicato y nedocromil. Las xantinas incluyen, pero no se limitan a aminofilina, teobromina y teofilina. Los antagonistas de leucotrienos incluyen, pero no se limitan a montelukast, tomelukast, pranlukast y zafirlukast. Los inhibidores de 5-LO incluyen, pero no se limitan a zileuton, VIA-2291 (ABT761), MK-0633, CJ-13,610 (PF-4191834), AZ-4407 y ZD-2138 y compuestos encontrados en los documentos US 2007/0149579, WO2007/016784.

En otro caso específico descrito en la presente memoria, los métodos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de PGD<sub>2</sub> o mediadas por PGD<sub>2</sub>, tales como la terapia de la rinitis, comprenden administrar a un paciente compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos en la presente memoria, en combinación con al menos un agente adicional seleccionado de, solo a modo de ejemplo, antihistaminas, antagonistas de leucotrienos, corticosteroides y descongestionantes. Los antagonistas de leucotrienos incluyen, pero no se limitan a montelukast, tomelukast, pranlukast y zafirlukast.

En otro caso, los métodos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de PGD<sub>2</sub> o mediadas por PGD<sub>2</sub>, incluyen administrar un antagonista de DP<sub>2</sub> descrito en la presente memoria en combinación con otros agentes para tratar enfermedades o afecciones respiratorias. Los agentes terapéuticos usados en el tratamiento de afecciones y trastornos respiratorios, tales como, pero no limitados al asma, incluyen: glucocorticoides, tales como, ciclesonida, beclometasona, budesonida, flunisolida, fluticasona, mometasona, y triamcinolona; modificadores de leucotrienos, tales como montelukast, zafirlukast, pranlukast, y zileutón; estabilizantes de mastocitos, tales como, cromoglicato (cromolin) y nedocromil; antimuscarínicos/anticolinérgicos, tales como, ipratropio, oxitropio y tiotropio; metilxantinas, tales como teofilina y aminofilina; antihistamina, tales como, mepiramina (pirilamina), antazolina, difenhidramina, carbinoxamina, doxilamina, clemastina, dimenhidrinato, feniramina, clorfenamina (clorfeniramina), dexclorfenamina, bromfeniramina, triprolidina, ciclizina, clorciclizina, hidroxizina, meclizina, prometazina, alimemazina (trimeprazina), ciproheptadina, azatadina, ketotifeno, acrivastina, astemizol, cetirizina, loratadina, mizolastina, terfenadina, fexofenadina, levocetirizina, desloratadina, fexofenadina; omalizumab, un bloqueante de IgE; agonistas del receptor beta2-adrenérgico, tales como: agonistas del receptor beta2-adrenérgico de acción corta, tales como, salbutamol (albuterol), levalbuterol, terbutalina, pirbuterol, procateterol, metaproterenol, fenoterol, mesilato de bitolterol; agonistas del receptor beta2-adrenérgico de acción prolongada, tales como salmeterol, formoterol, bambuterol.

En un caso los antagonista de DP<sub>2</sub> descritos en la presente memoria se administran en combinación con uno o más agentes usados para tratar el asma, que incluyen, pero no limitado a: inhaladores de combinación (inhalación oral de fluticasona y salmeterol (p. ej. Advair)); agonistas de beta-2 inhalados (inhalador de albuterol; solución nebulizadora de albuterol; formoterol; inhalación oral de isoproterenol; levalbuterol; inhalación de metaproterenol; inhalación oral de acetato de pirbuterol; inhalación de aerosol de salmeterol; inhalación de polvo de salmeterol; inhalador de terbutalina); corticosteroides inhalados (inhalación oral de beclometasona; solución de inhalación de budesonida; inhalador de budesonida; inhalación oral de flunisolida; aerosol de inhalación de fluticasona; polvo de fluticasona para inhalación oral; polvo de inhalación de mometasona; inhalación oral de triamcinolona); modificadores de leucotrienos (montelukast; zafirlukast; pranlukast; tomelukast; zileutón); estabilizantes de mastocitos (inhalador de cromolin; inhalación oral de nedocromil oral); anticuerpos monoclonales (omalizumab); agonistas de Beta-2 orales

(jarabe oral de albuterol; comprimidos orales de albuterol; metaproterenol; terbutalina); broncodilatador (aminofilina; oxtrifilina; teofilina).

5 En un caso, los antagonistas de DP<sub>2</sub> descritos en la presente memoria se administran en combinación con uno o más agentes usados para tratar la alergia, que incluyen, pero no se limitan a: combinaciones de antihistamina y descongestionante (cetirizina y pseudoefedrina; desloratadina y pseudoefedrina ER; fexofenadina y pseudoefedrina; loratadina y pseudoefedrina); antihistaminas (pulverizador nasal de azelastina; bromfeniramina; suspensión oral de bromfeniramina; carbinoxamina; cetirizina; clorfeniramina; clemastina; desloratadina; dexclorfeniramina ER; jarabe oral de dexclorfeniramina; difenhidramina oral; fexofenadina; loratadina; prometazina); descongestionantes (pseudoefedrina); modificadores de leucotrienos (montelukast; gránulos de montelukast); anticolinérgicos nasales (ipratropio); corticosteroides nasales (inhalación nasal de beclometasona; inhalador nasal de budesonida; inhalación nasal de flunisolida; inhalación nasal de fluticasona; pulverizador nasal de mometasona; inhalación nasal de triamcinolona; pulverizador nasal de triamcinolona); descongestionantes nasales (fenilefrina); estabilizantes de mastocitos nasales (pulverizador nasal de cromolin).

15 En un caso, los antagonistas de DP<sub>2</sub> descritos en la presente memoria se administran en combinación con uno o más agentes usados para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que incluyen, pero no se limitan a: anticolinérgicos (inhalación oral de bromuro de ipratropio); inhaladores de combinación (albuterol e ipratropio (p. ej. Combivent, DuoNeb); inhalación oral de fluticasona y salmeterol (p. ej. Advair)); corticosteroides (comprimidos de dexametasona; acetato de fludrocortisona; comprimidos de hidrocortisona; metilprednisolona; prednisolona líquida; prednisona oral; triamcinolona oral); agonistas de beta-2 inhalados (inhalador de albuterol; solución nebulizadora de albuterol; formoterol; inhalación oral de isoproterenol; levalbuterol; inhalación de metaproterenol; inhalación oral de acetato de pirbuterol; inhalación oral de salmeterol; inhalación de polvo de salmeterol; inhalador de terbutalina); corticosteroides inhalados (inhalación oral de beclometasona; solución de inhalación de budesonida; inhalador de budesonida; inhalación oral de flunisolida; aerosol de inhalación de fluticasona; polvo de fluticasona para inhalación oral; inhalación oral de triamcinolona); mucolíticos (guaifenesina); agonistas de Beta-2 orales (jarabe oral de albuterol; comprimidos orales de albuterol; metaproterenol; terbutalina); broncodilatador (aminofilina; oxtrifilina; teofilina).

En un caso, los antagonistas de DP<sub>2</sub> descritos en la presente memoria se administran a un paciente en combinación con corticosteroides inhalados.

30 En un caso, los antagonistas de DP<sub>2</sub> descritos en la presente memoria se administran a un paciente en combinación con agonistas del receptor beta2-adrenérgico. En una realización, los antagonistas de DP<sub>2</sub> descritos en la presente memoria se administran a un paciente en combinación con agonistas del receptor beta2-adrenérgico de acción corta. En un caso, los antagonistas de DP<sub>2</sub> descritos en la presente memoria se administran a un paciente en combinación con agonistas del receptor beta2-adrenérgico de acción prolongada.

35 Como se describe en la presente memoria, la administración de compuestos de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) se diseña para antagonizar la actividad de DP<sub>2</sub>. Por ejemplo, en realizaciones específicas, la administración de un inhibidor de DP<sub>2</sub> disminuye la transducción de señales iniciada por PGD<sub>2</sub> en el individuo.

40 Por lo tanto, los métodos descritos en la presente memoria incluyen el diagnóstico o determinación de si un paciente padece o no una enfermedad o afección dependiente de PGD<sub>2</sub> o mediada por PGD<sub>2</sub>, administrando al sujeto un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VII) o fórmula (VIII) o formulación farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (II), fórmula (III), fórmula (IV), fórmula (V), fórmula (VI), fórmula (VI) o fórmula (VIII), y determinando si el paciente responde o no al tratamiento

#### Kits/artículos de fabricación

45 Para usar en las aplicaciones terapéuticas descritas en la presente memoria, también se describen en la presente memoria kits y artículos de fabricación. Dichos kits pueden comprender un soporte, envase o recipiente que está compartimentalizado para recibir uno o más recipientes tales como viales, tubos y similares, comprendiendo cada uno de los recipientes uno de los elementos separado para usar en un método descrito en la presente memoria. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringas y tubos de ensayo. Los recipientes están formados de cualquier material aceptable incluyendo, p. ej., vidrio o plástico.

55 Por ejemplo, el o los recipientes pueden comprender uno o más compuestos descritos en la presente memoria, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente como se describe en la presente memoria. El o los envases tienen opcionalmente un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipientes puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable mediante una aguja de inyección hipodérmica). Dichos kits comprenden opcionalmente un compuesto con una descripción de identificación o etiqueta o instrucciones relacionadas con su uso en los métodos descritos en la presente memoria.

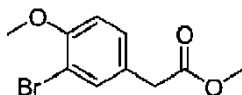
Un kit típicamente comprenderá uno o más recipientes adicionales, cada uno con uno o más de diferentes materiales (tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada, y/o dispositivos) convenientes desde un punto de vista comercial y del usuario, para el uso de un compuesto descrito en la presente memoria. Los ejemplos no limitantes de dichos materiales incluyen, pero no se limitan a tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; soporte, envase, recipiente, vial y/o etiquetas de tubo que citan el contenido y/o instrucciones de uso, e insertos del envase con instrucciones para el uso. Típicamente también se incluirá un conjunto de instrucciones.

Puede haber una etiqueta en o asociada con el recipiente. Puede haber una etiqueta sobre el recipiente cuando letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta están unidos, moldeados o grabados en el propio recipiente; una etiqueta puede estar asociada con un recipiente cuando está presente dentro de un receptáculo o soporte que también contiene el recipiente, p. ej., como un inserto del envase. Una etiqueta se puede usar para indicar que el contenido es para usar para una aplicación terapéutica específica. La etiqueta también puede indicar directrices para el uso del contenido, tal como en los métodos descritos en la presente memoria.

### Ejemplos

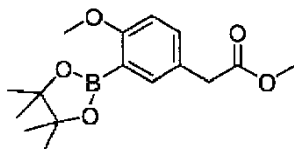
Estos ejemplos se proporcionan solo con fines ilustrativos y no limitan el alcance de las reivindicaciones proporcionadas en la presente memoria. En los siguientes ejemplos, M+H (o M+23) se refieren a datos de espectrometría de masas que se obtuvieron, donde M representa el pico del ion molecular.

Ejemplo 1: Síntesis de ácido {2'-[(acetil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-1)



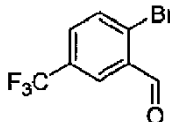
Etapa 1: éster metílico del ácido (3-bromo-4-metoxi-fenil)-acético

Al ácido (3-bromo-4-metoxi-fenil)-acético (5,226 g, 21,32 mmol) en MeOH (52 ml) se añadió cloruro de tionilo (3,1 ml, 42,65 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez que no se veía material de partida por análisis de LCMS, la mezcla se concentró y después se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y disolución acuosa de NaOH 1 N. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título.



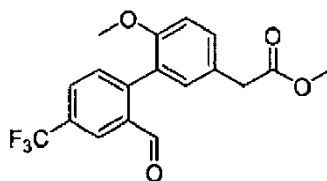
Etapa 2: éster metílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético

Se combinaron el éster metílico del ácido (3-bromo-4-metoxi-fenil)-acético (5,1 g, 19,68 mmol), bis(pinacolato)diboro (6,54 g, 25,59 mmol), y acetato potásico (5,80 g, 59,05 mmol) en DMF (100 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La disolución se purgó con N<sub>2</sub>, y después se añadió (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (0,805 g, 0,98 mmol) y la reacción se calentó a 85°C durante la noche. Después de 16 horas todavía se observaba material de partida, por lo que se añadió (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (0,808 g, 0,98 mmol) adicional, y la reacción se agitó a 85°C durante la noche. Una vez que no se veía material de partida por análisis de LCMS, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O y se filtró a través de Celite. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-100%) para dar el compuesto del título.



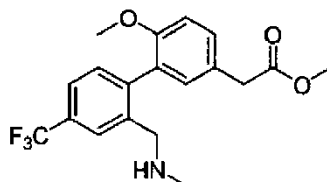
Etapa 3: 2-bromo-5-trifluorometil-benzaldehído

Al (2-bromo-5-trifluorometil-fenil)-metanol (2,216 g, 8,69 mmol) y N-óxido de la N-metilmorfolina (2,051 g, 17,38 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (44 ml) y MeCN (2,2 ml) se añadió perrutenato de tetrapropilamonio (0,311 g, 0,87 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Una vez que no se veía material de partida por análisis de tlc, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.



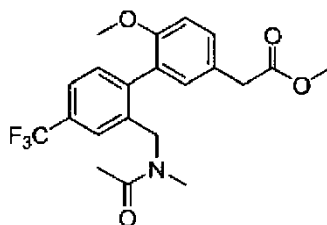
Etapa 4: (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético éster metílico del ácido

Se combinaron el 2-bromo-5-trifluorometil-benzaldehído (4,152 g, 16,41 mmol), éster metílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético (4,988 g, 16,41 mmol), y carbonato potásico (5,67 g, 41,03 mmol) en DME (40 ml) y H<sub>2</sub>O (20 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se purgó con N<sub>2</sub>, y después se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,9 g, 1,64 mmol), y la reacción se calentó a 90°C durante 10 horas. Una vez que no se veía material de partida por análisis de LCMS, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-100%) para dar el compuesto del título.



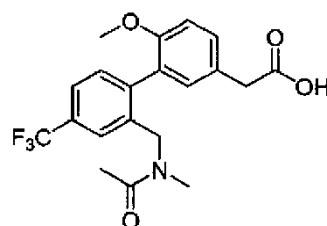
Etapa 5: éster metílico del ácido (6-metoxi-2'-metilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Al éster metílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,228 g, 0,65 mmol) y metilamina (2 M en THF; 0,5 ml, 0,84 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,4 ml) se añadió cianoborohidruro sódico (0,061 g, 0,97 mmol), seguido de acético ácido (1 gota). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, hasta que no se veía material de partida por análisis de LCMS. La disolución se neutralizó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título.



Etapa 6: éster metílico del ácido {2'-[(acetil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Al éster metílico del ácido (6-metoxi-2'-metilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,114 g, 0,31 mmol) y trietilamina (0,05 ml, 0,34 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,2 ml) se añadió cloruro de acetilo (0,02 ml, 0,34 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez que no se veía material de partida por análisis de LCMS, la mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O, y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-100%) para dar el compuesto del título.



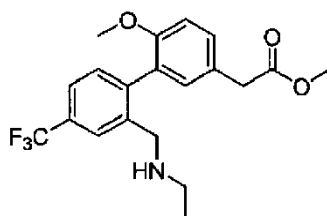
Etapa 7: ácido {2'-[(acetil-metil-amino)-metil]-8-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

El éster metílico del ácido {2'-((acetil-metil-amino)-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (0,038 g, 0,09 mmol) se disolvió en THF (0,38 ml), MeOH (0,3 ml), y disolución acuosa de NaOH 1 N (0,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez que no se veía material de partida por análisis de LCMS, la mezcla



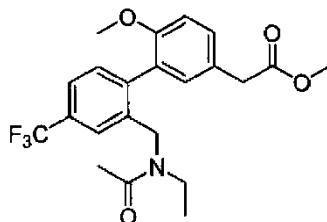
- se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ , y la capa acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y el material aislado se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se neutralizó con disolución acuosa saturada  $\text{NaHCO}_3$ . La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. La capa acuosa se acidificó y se extrajo con  $\text{EtOAc}$ , y la capa orgánica se concentró para dar producto adicional. M+H es 396.

Ejemplo 2: Síntesis de ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-2)



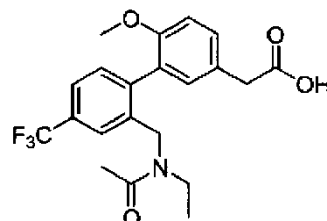
- 10 Etapa 1: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y etilamina (2 M en THF).



Etapa 2: éster metílico del ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

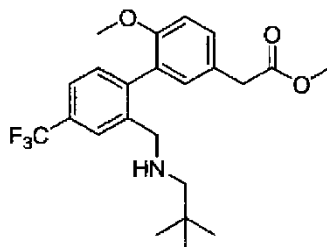
- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de acetilo.



Etapa 3: ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

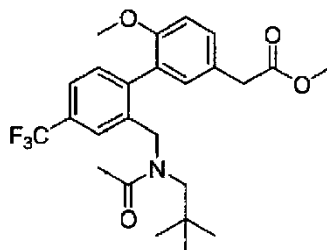
- 20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 410.

Ejemplo 3: Síntesis de ácido (2'-[(acetil-(2,2-dimetil-propil)-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-3)



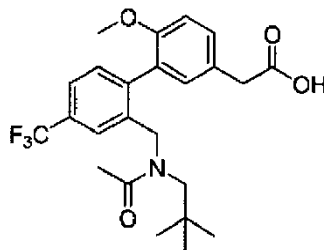
Etapa 1: éster metílico del ácido {2'-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y neopentilamina.



- 5 Etapa 2: éster metílico del ácido (2'-[[acetil-(2,2-dimetil-propil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido {2'-[(2,2-dimetil-propilamino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de acetilo.

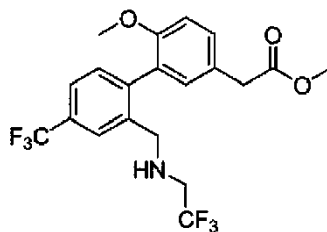


- 10 Etapa 3: ácido (2'-[[acetil-(2,2-dimetil-propil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

El éster metílico del ácido (2'-[[acetil-(2,2-dimetil-propil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,152 g, 0,33 mmol) se disolvió en THF (1,5 ml), MeOH (1,2 ml), y disolución acuosa de NaOH 1 N (0,72 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Una vez que no se veía material de partida por análisis de LCMS, la mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y disolución acuosa de HCl 1 N, y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título. M+H es 452.

- 15

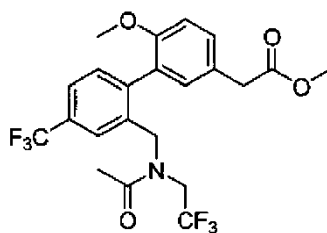
Ejemplo 4: Síntesis de ácido (2'-[[acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-4)



- 20 Etapa 1: éster metílico del ácido {6-metoxi-2'-[(2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

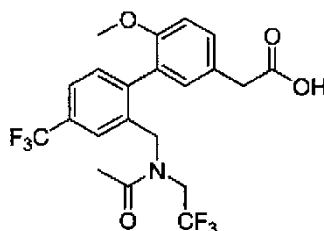
El hidrocloreto de la 2,2,2-trifluoroetilamina (0,101 g, 0,71 mmol) se trató con acetato sódico (0,061 g, 0,71 mmol) en MeOH (1 ml) calentando y con tratamiento con ultrasonidos. Se añadió éster metílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,207 g, 0,59 mmol) en MeOH (2 ml), seguido de cianoborohidruro sódico (0,069 g, 1,06 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez que no se veía material de partida por análisis de LCMS, la mezcla se inactivó con H<sub>2</sub>O y se extrajo dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título.

- 25



Etapa 2: éster metílico del ácido (2'-[[acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

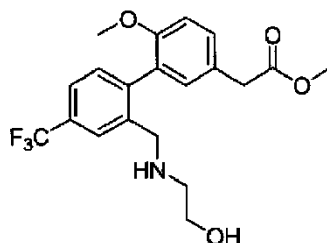
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido {6-metoxi-2'-[(2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de acetilo.



Etapa 3: ácido (2'-[[acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

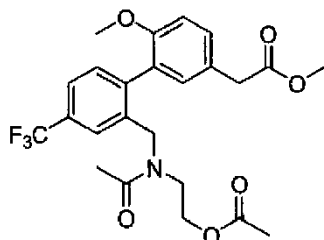
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (2'-[[acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 464.

Ejemplo 5: Síntesis de ácido (2'-[[acetil-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-5)



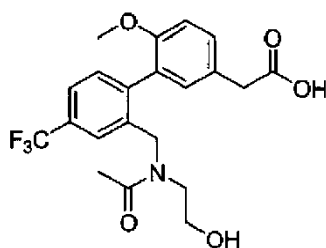
- 15 Etapa 1: éster metílico del ácido {2'-[[2-hidroxi-etilamino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y etanolamina.



Etapa 2: éster metílico del ácido (2'-[[2-acetoxi-etil)-acetil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

- 20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido {2'-[[2-hidroxi-etilamino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de acetilo.

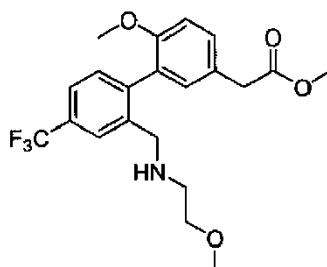


Etapa 3: ácido (2'-[[acetil-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-[[2-acetoxi-etil)-acetil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 426.

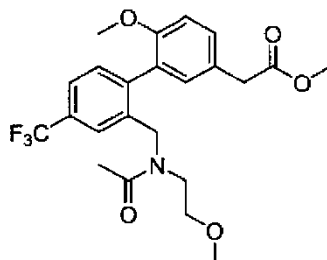
5

Ejemplo 6: Síntesis de ácido (2'-[[acetil-(2-metoxi-etil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-6)



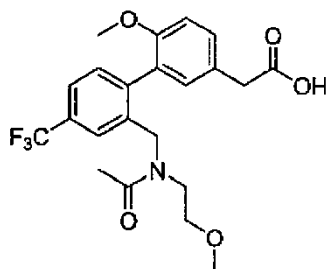
Etapa 1: éster metílico del ácido {6-metoxi-2'-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y 2-metoxietilamina.



Etapa 2: éster metílico del ácido (2'-[[acetil-(2-metoxi-etil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido {6-metoxi-2'-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de acetilo.

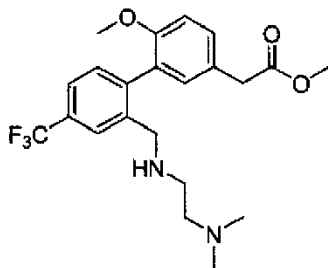


Etapa 3: éster metílico del ácido (2'-[[acetil-(2-metoxi-etil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (2'-[[acetil-(2-metoxi-etil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 440.

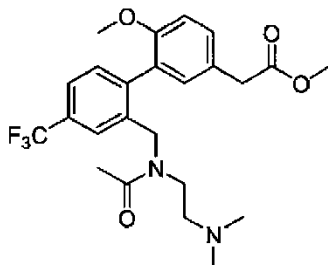
20

Ejemplo 7: Síntesis de ácido (2'-[[acetil-(2-dimetilamino-etil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-7)



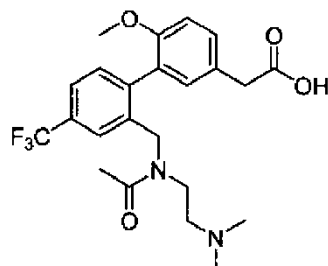
Etapa 1: éster metílico del ácido (2'-[[2-(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y N,N-dimetiletilendiamina.



Etapa 2: éster metílico del ácido (2'-[[acetil-(2-dimetilamino-etil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

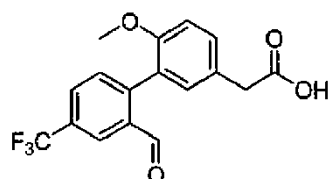
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-[[2-(2-dimetilamino-etilamino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de acetilo.



Etapa 3: ácido (2'-[[acetil-(2-dimetilamino-etil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (2'-[[2-(2-dimetilamino-etil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 453.

Ejemplo 8: Síntesis de ácido (2'-[[acetil-carboximetil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-8)

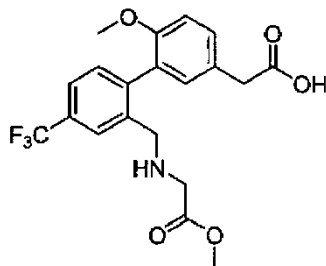


20

Etapa 1: ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

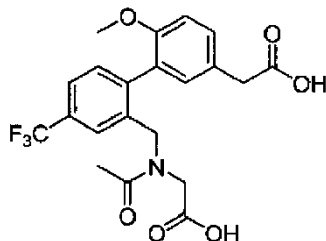
Al éster metílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,301 g, 0,85 mmol) en MeOH (2,4 ml) y THF (3 ml) se añadió disolución acuosa de NaOH 1 N (1,9 ml), y la disolución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una vez que no se veía material de partida por análisis de LCMS, la reacción se neutralizó

con disolución acuosa de HCl 1 N y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 50-100%, seguido de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 5%) para dar el compuesto del título.



5 Etapa 2: ácido {6-metoxi-2'-[(metoxicarbonilmetil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

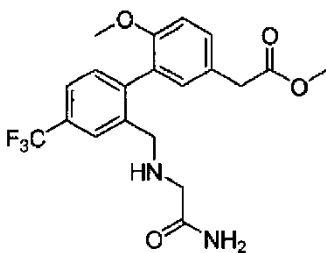
Se combinaron en un matraz hidroclicloruro del éster metílico de glicina (0,057 g, 0,44 mmol) y acetato sódico (0,038 g, 0,44 mmol). Se añadió ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,099 g, 0,29 mmol) en MeOH (3 ml), seguido de cianoborohidruro sódico (0,029 g, 0,44 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Una vez que no se veía material de partida por análisis de LCMS, la mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título.



Etapa 3: ácido {2'-[(acetil-carboximetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

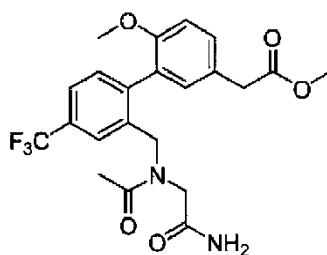
Se combinaron el ácido {6-metoxi-2'-[(metoxicarbonilmetil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (0,094 g, 0,23 mmol), cloruro de acetilo (0,03 ml, 0,46 mmol), y trietilamina (0,08 ml, 0,57 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez que no se veía material de partida por análisis de LCMS, se añadió disolución acuosa de NaOH 1 N. Después de agitar a temperatura ambiente durante 45 minutos, el análisis por LCMS indicaba que se habían hidrolizado ambos ácidos al ácido libre, y por lo tanto la mezcla se neutralizó con disolución acuosa de HCl 1 N y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título. M+H es 440.

20 Ejemplo 9: Síntesis de ácido {2'-[(acetil-carbamoilmetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-9)



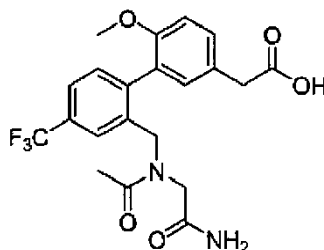
Etapa 1: éster metílico del ácido {2'-[(carbamoilmetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

25 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético e hidroclicloruro de glicinamida.



Etapa 2: éster metílico del ácido {2'-[(acetil-carbamoilmetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

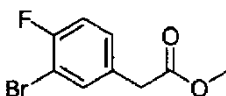
5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido {2'-[(carbamoilmetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético y cloruro de acetilo.



Etapa 3: ácido {2'-[(acetil-carbamoilmetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

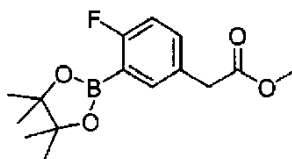
10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(acetil-carbamoilmetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético. M+H es 439.

Ejemplo 10: Síntesis de ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-10)



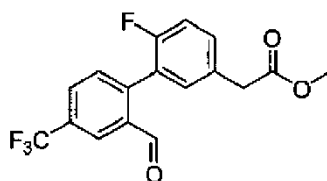
Etapa 1: éster metílico del ácido (3-bromo-4-fluoro-fenil)-acético

15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 1, usando el siguiente material de partida: ácido (3-bromo-4-fluoro-fenil)-acético.



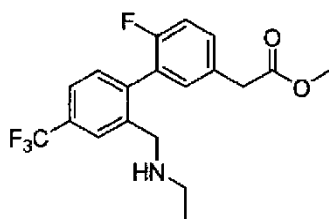
Etapa 2: éster metílico del ácido [4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético

20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (3-bromo-4-fluoro-fenil)-acético y bis(pinacolato)diboro.



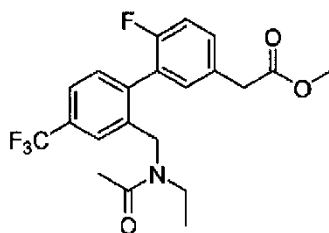
Etapa 3: éster metílico del ácido (6-fluoro-2'-formil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

25 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 2-bromo-5-trifluorometil-benzaldehído y éster metílico del ácido [4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético; el producto aislado se purificó más por HPLC preparativa.



Etapa 4: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

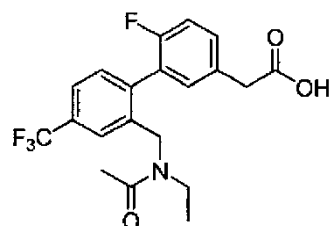
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (6-fluoro-2'-formil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y etilamina (2 M en THF).



5

Etapa 5: éster metílico del ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

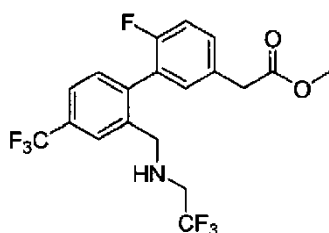
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de acetilo.



10 Etapa 6: ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 398.

Ejemplo 11: Síntesis de ácido (2'-[[acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-11)

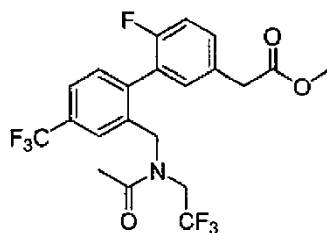


15

Etapa 1: éster metílico del ácido [6-fluoro-2'-[(2,2,2-trifluoro-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

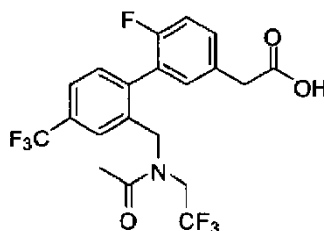
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (6-fluoro-2'-formil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético e hidrocloreto de 2,2,2-trifluoroetilamina.





Etapa 2: éster metílico del ácido (2'-[[acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

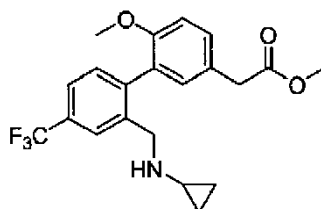
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido {6-fluoro-2'-[(2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de acetilo.



Etapa 3: ácido (2'-[[acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

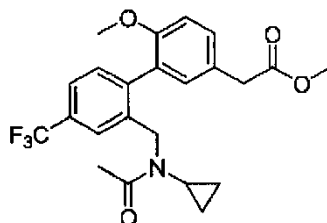
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-[[acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 452.

Ejemplo 12: Síntesis de ácido {2'-[(acetil-ciclopropil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-12)



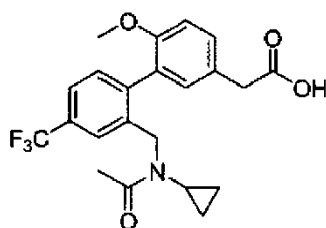
- 15 Etapa 1: éster metílico del ácido (2'-ciclopropilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y ciclopropilamina.



Etapa 2: éster metílico del ácido {2'-[(acetil-ciclopropil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

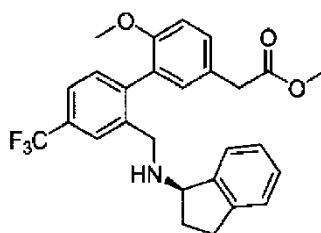
- 20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-ciclopropilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de acetilo.



Etapa 3: ácido {2'-[(acetil-ciclopropil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

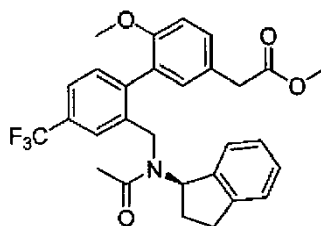
5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(acetil-ciclopropil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 422.

Ejemplo 13: Síntesis de ácido {2'-[(R)-acetil-indan-1-il-amino)-metil]-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-13)



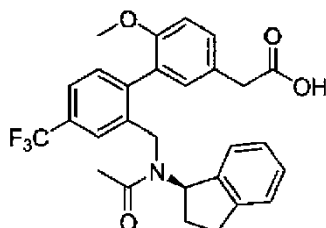
Etapa 1: éster metílico del ácido [2'-((R)-indan-1-ilaminometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y (R)-(-)-1-aminoindano.



Etapa 2: éster metílico del ácido {2'-[(R)-acetil-indan-1-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

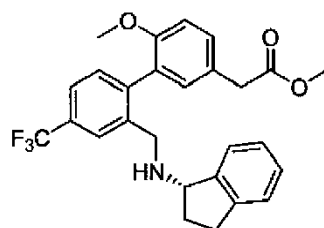
15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido [2'-((R)-indan-1-ilaminometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético y cloruro de acetilo.



Etapa 3: ácido {2'-[(R)-acetil-indan-1-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

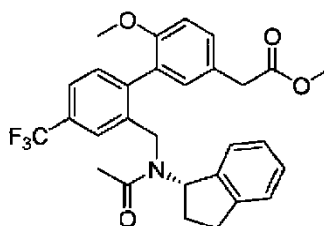
20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(R)-acetil-indan-1-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 498.

Ejemplo 14: Síntesis de ácido {2'-[(S)-acetil-indan-1-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-14)



Etapa 1: éster metílico del ácido [2'-((S)-indan-1-ilaminometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

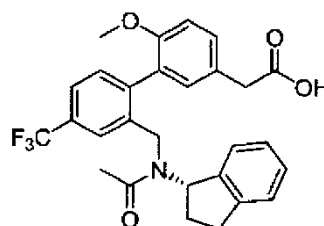
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y (S)-(+)-1-aminoindano.



5

Etapa 2: éster metílico del ácido {2'-[(S)-acetil-indan-1-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido [2'-((S)-indan-1-ilaminometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético y cloruro de acetilo.

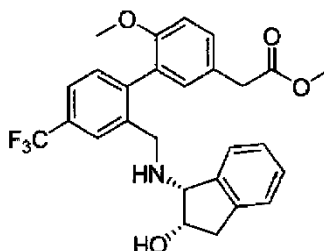


10

Etapa 3: ácido {2'-[(S)-acetil-indan-1-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

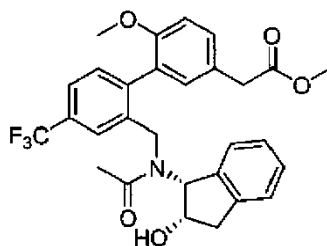
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(S)-acetil-indan-1-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 498.

15 Ejemplo 15: Síntesis de ácido (2'-{[acetil-((1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-15)



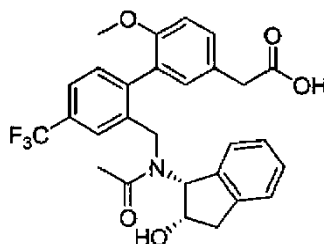
Etapa 1: éster metílico del ácido {2'-{[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y (1S,2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol.



Etapa 2: éster metílico del ácido (2'-[acetil-((1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

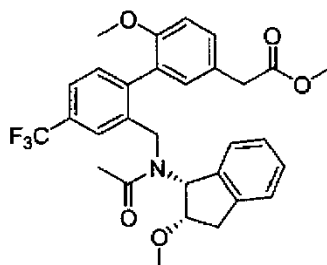
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido {2'-[[(1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de acetilo.



Etapa 3: ácido (2'-[acetil-((1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

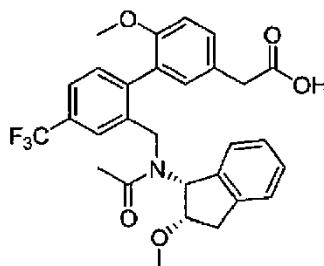
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (2'-[acetil-((1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 514.

Ejemplo 16: Síntesis de ácido (2'-[acetil-((1R,2S)-2-metoxi-indan-1-il)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-16)



- 15 Etapa 1: éster metílico del ácido (2'-[acetil-((1R,2S)-2-metoxi-indan-1-il)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

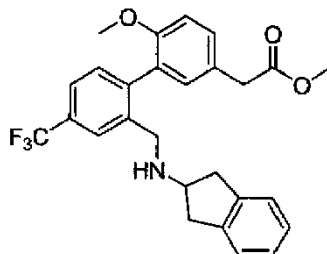
- 20 Al éster metílico del ácido (2'-[acetil-((1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,163 g, 0,31 mmol) y yodometano (0,02 ml, 0,34 mmol) en DMF (1,6 ml) se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite mineral; 0,015 g, 0,37 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez que se veía una cantidad mínima de material de partida por análisis de LCMS, la disolución se diluyó con disolución acuosa de HCl 1 N y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido (2'-[acetil-((1R,2S)-2-metoxi-indan-1-il)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

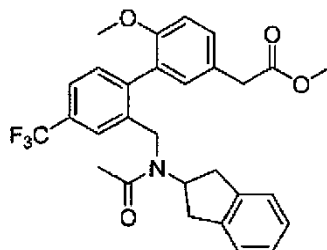
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (2'-[acetil-((1R,2S)-2-metoxi-indan-1-il)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 528.

5 Ejemplo 17: Síntesis de ácido {2'-[acetil-indan-2-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-17)



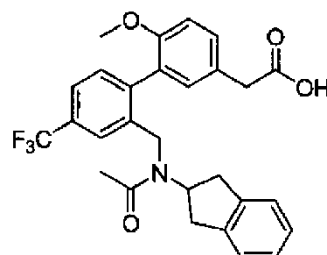
Etapa 1: éster metílico del ácido [2'-(indan-2-ilaminometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético e hidrocloreto de 2-aminoindano.



Etapa 2: éster metílico del ácido {2'-[(acetil-indan-2-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

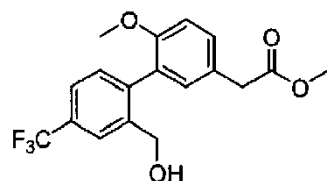
15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido [2'-(indan-2-ilaminometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético y cloruro de acetilo.



Etapa 3: ácido {2'-[(acetil-indan-2-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

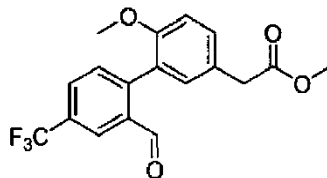
20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido {2'-[(acetil-indan-2-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 498.

Ejemplo 18: Síntesis de ácido {2'-[(acetil-fenil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-18)



Etapa 1: éster metílico del ácido (2'-hidroximetil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

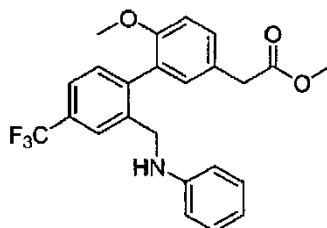
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: (2-bromo-5-trifluorometil-fenil)-metanol y éster metílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético.



5

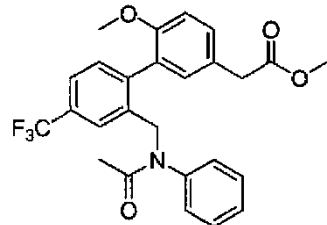
Etapa 2: éster metílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (2'-hidroximetil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético.



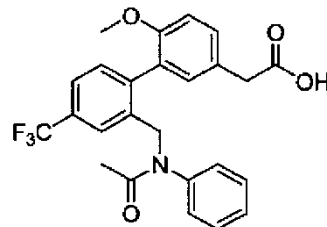
10 Etapa 3: éster metílico del ácido (6-metoxi-2'-fenilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y anilina.



Etapa 4: éster metílico del ácido {2'-[(acetil-fenil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

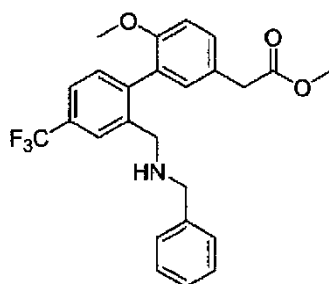
15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (6-metoxi-2'-fenilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de acetilo.



Etapa 5: ácido {2'-[(acetil-fenil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

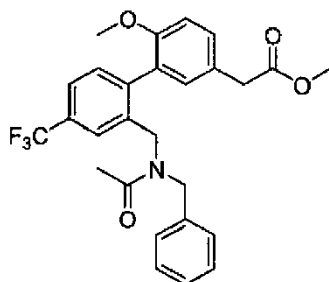
20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(acetil-fenil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 458.

Ejemplo 19: Síntesis de ácido {2'-[(acetil-bencil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-19)



Etapa 1: [2'-((bencilamino-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético éster metílico del ácido

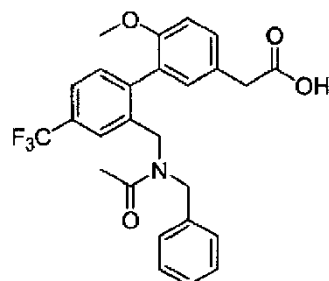
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y bencilamina.



5

Etapa 2: éster metílico del ácido {2'-[(acetil-bencil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido [2'-((bencilamino-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de acetilo.

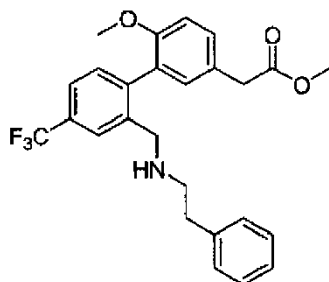


10

Etapa 3: ácido {2'-[(acetil-bencil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

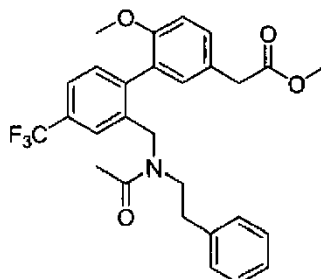
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(acetil-bencil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 472.

15 Ejemplo 20: Síntesis de ácido {2'-[(acetil-fenil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-20)



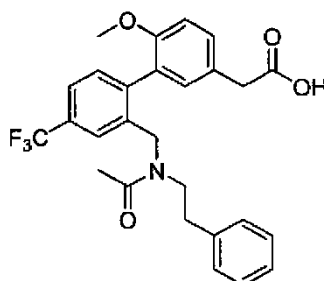
Etapa 1: éster metílico del ácido [6-metoxi-2'-(fenetilamino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y 2-feniletilamina.



Etapa 2: éster metílico del ácido {2'-[(acetil-fenetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

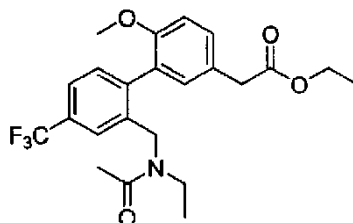
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido [6-metoxi-2'-(fenetilamino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético y cloruro de acetilo.



Etapa 3: ácido {2'-[(acetil-fenetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

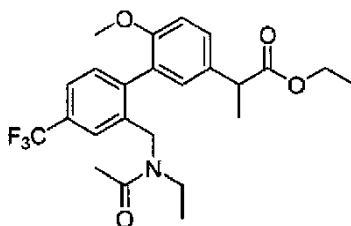
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(acetil-fenetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 486.

Ejemplo 21: Síntesis de ácido 2-{2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico (Compuesto 1-21)



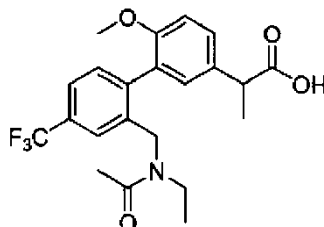
- 15 Etapa 1: éster etílico del ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético
- Al éster metílico del ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,292 g, 0,69 mmol) en MeOH (2,3 ml) y THF (2,9 ml) se añadió disolución acuosa de NaOH 1 N (1,7 ml), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se neutralizó con disolución acuosa de HCl 1 N, y la capa acuosa se separó y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en EtOH, y se añadió cloruro de tionilo (0,11 ml, 1,51 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos, hasta que no se veía material de partida por análisis de LCMS. La disolución se neutralizó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y la capa acuosa se separó y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título.
- 20
- 25





Etapa 2: éster etílico del ácido 2-{2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico

5 Se combinaron el éster etílico del ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (0,143 g, 0,33 mmol) y yodometano (0,02 ml, 0,36 mmol) en THF (1,5 ml) y se enfriaron a -78°C. Se añadió hexametildisilazida de sodio (1 M en THF; 0,36 ml, 0,36 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a -78°C. Una vez que no se veía material de partida por análisis de LCMS, la mezcla se inactivó con disolución acuosa de HCl 1 N y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-100%) para dar el compuesto del título.

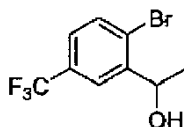


10

Etapa 3: ácido 2-{2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico

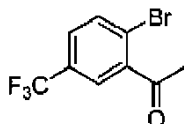
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 2-{2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico. M+H es 424.

15 Ejemplo 22: Síntesis de ácido {2'-[1-(acetil-etil-amino)-etil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-22)



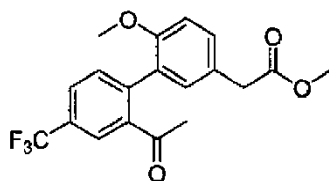
Etapa 1: 1-(2-bromo-5-trifluorometil-fenil)-etanol

20 Al 2-bromo-5-trifluorometil-benzaldehído (1,0 g, 3,95 mmol) en THF (10 ml) a 0°C en atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió yoduro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico; 2,6 ml, 7,91 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas, y después se inactivó con disolución acuosa saturada NH<sub>4</sub>Cl y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título.



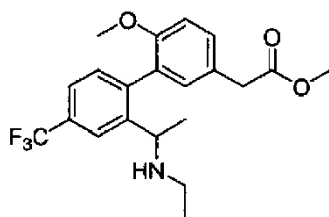
25 Etapa 2: 1-(2-bromo-5-trifluorometil-fenil)-etanona

30 Se combinaron el 1-(2-bromo-5-trifluorometil-fenil)-etanol (0,914 g, 3,40 mmol), N-óxido de N-metilmorfolina (0,731 g, 6,24 mmol), y perrutenato de tetrapropilamonio (0,109 g, 0,31 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 ml) y MeCN (0,9 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Una vez que no se veía material de partida por análisis de LCMS, la mezcla se filtró a través de Celite y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-100%) para dar el compuesto del título.



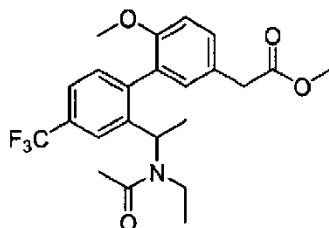
Etapa 3: éster metílico del ácido (2'-acetil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 1-(2-bromo-5-trifluorometil-fenil)-etanona y éster metílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-  
5 [1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético.



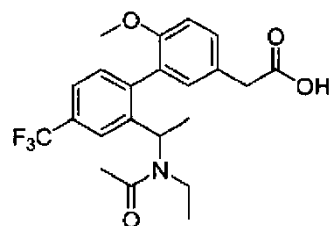
Etapa 4: éster metílico del ácido [2'-(1-etilamino-etil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

Se combinaron el éster metílico del ácido (2'-acetil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,222 g, 0,61 mmol),  
10 etilamina (2 M en THF; 0,46 ml, 0,91 mmol), cianoborohidruro sódico (0,058 g, 0,91 mmol), y ácido acético (0,05 ml, 0,91 mmol) en MeOH (2,2 ml) y se calentaron a 60°C durante la noche. El análisis de LCMS mostró que quedaba material de partida, de modo que la reacción se agitó a 60°C a lo largo de un fin de semana. Una vez que se vio una cantidad mínima de material de partida por análisis de LCMS, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con disolución acuosa saturada NaHCO<sub>3</sub>. La disolución se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título.



15 Etapa 5: éster metílico del ácido {2'-[1-(acetil-etil-amino)-etil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

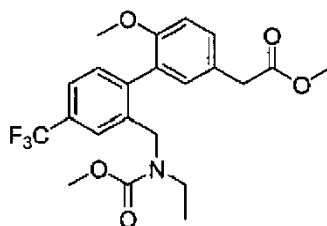
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido [2'-(1-etilamino-etil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético y cloruro de acetilo.



20 Etapa 6: ácido {2'-[1-(acetil-etil-amino)-etil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

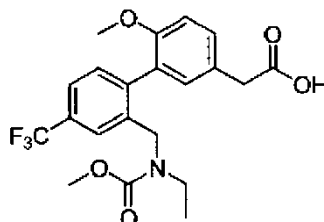
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[1-(acetil-etil-amino)-etil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 424.

25 Ejemplo 23: Síntesis de ácido {2'-[(etil-metoxicarbonil-amino)-etil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-23)



Etapa 1: éster metílico del ácido {2'-[(etil-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

5 Al éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,091 g, 0,24 mmol) y trietilamina (0,05 ml, 0,36 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se añadió cloroforniato de metilo (0,03 ml, 0,36 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Una vez que no se veía material de partida por análisis de LCMS, la reacción se inactivó con H<sub>2</sub>O y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa acuosa se separó y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-100%) para dar el compuesto del título.

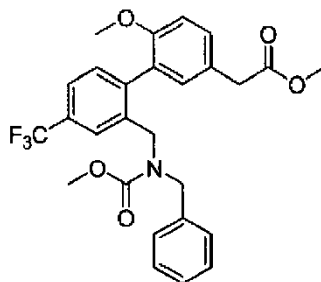


10

Etapa 2: ácido {2'-[(etil-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

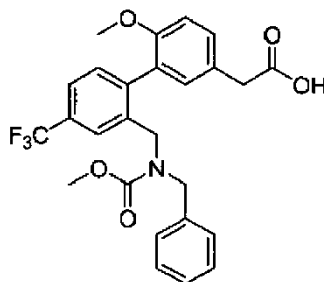
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(etil-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 426.

15 Ejemplo 24: Síntesis de ácido {2'-[(bencil-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-24)



Etapa 1: éster metílico del ácido {2'-[(bencil-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

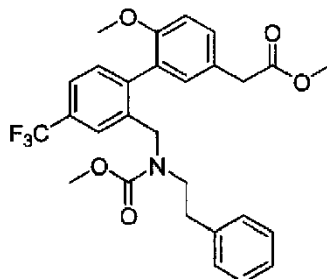
20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido [2'-[(bencilamino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético y cloroforniato de metilo.



Etapa 2: ácido {2'-[(bencil-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

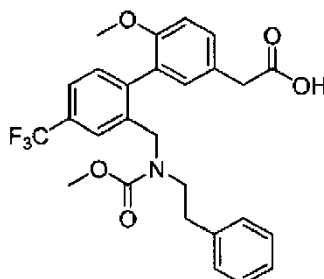
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(bencil-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 488.

- 5 Ejemplo 25: Síntesis de ácido {6-metoxi-2'-[(metoxicarbonil-fenetil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-25)



Etapa 1: éster metílico del ácido {6-metoxi-2'-[(metoxicarbonil-fenetil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido [6-metoxi-2'-(fenetilamino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético y cloroformiato de metilo.

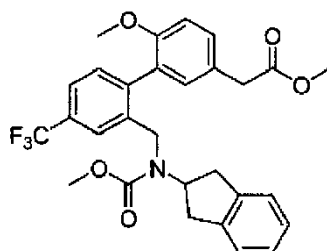


Etapa 2: ácido {6-metoxi-2'-[(metoxicarbonil-fenetil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida:

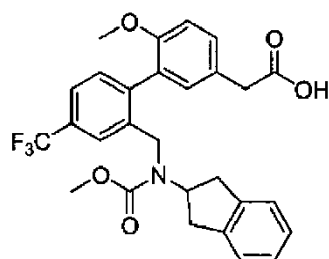
- 15 éster metílico del ácido {6-metoxi-2'-[(metoxicarbonil-fenetil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 502.

Ejemplo 26: Síntesis de ácido {2'-[(indan-2-il-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-26)



- 20 Etapa 1: éster metílico del ácido {2'-[(indan-2-il-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido [2'-(indan-2-ilaminometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético y cloroformiato de metilo.

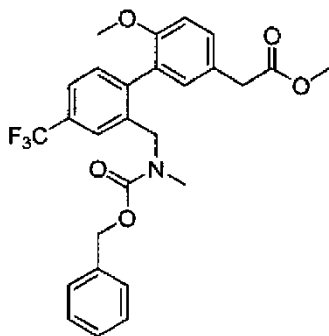


Etapa 2: ácido {2'-[(indan-2-il-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida:

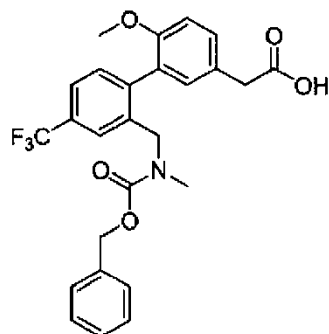
- 5 éster metílico del ácido {2'-[(indan-2-il-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 514.

Ejemplo 27: Síntesis de ácido {2'-[(benciloxicarbonil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-27)



- 10 Etapa 1: éster metílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

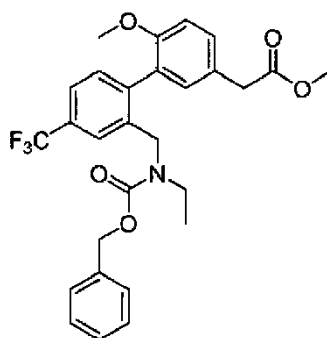
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (6-metoxi-2'-metilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloroformiato de bencilo.



- 15 Etapa 2: ácido {2'-[(benciloxicarbonil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 488.

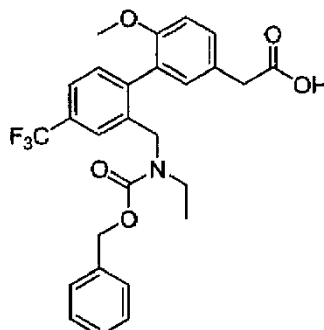
- 20 Ejemplo 28: Síntesis de ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-28)



Etapa 1: éster metílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloroformiato de bencilo.

5

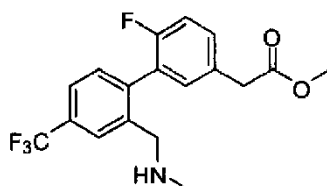


Etapa 2: ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 502.

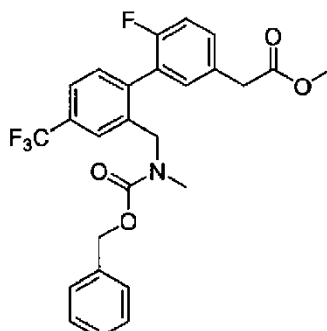
10

Ejemplo 29: Síntesis de ácido {2'-[(benciloxicarbonil-metil-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-29)



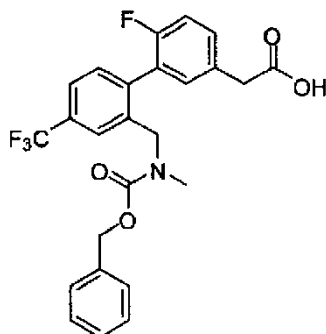
Etapa 1: éster metílico del ácido (6-fluoro-2'-metilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (6-fluoro-2'-formil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y metilamina (2 M en THF).



Etapa 2: éster metílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-metil-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

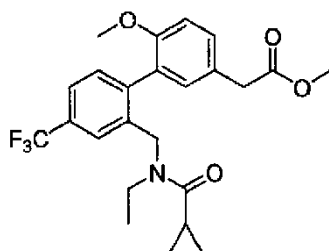
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 23, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (6-fluoro-2'-metilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloroformiato de bencilo.



5 Etapa 3: ácido {2'-[(benciloxicarbonil-metil-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

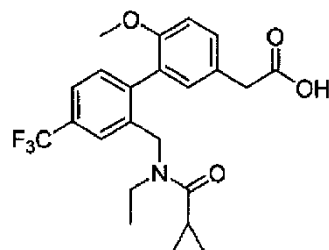
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 Etapa 7, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-metil-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 476.

10 Ejemplo 30: Síntesis de ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-33)



Etapa 1: éster metílico del ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

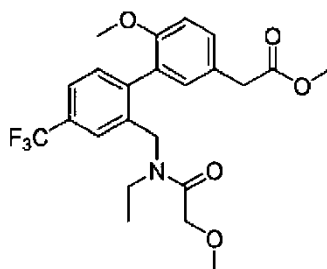
15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



Etapa 2: ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 436.

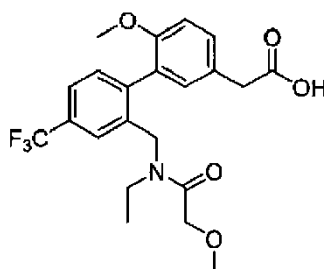
Ejemplo 31: Síntesis de ácido (2'-[[etil-(2-metoxi-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-46)



Etapa 1: éster metílico del ácido (2'-[[etil-(2-metoxi-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de metoxiacetilo.

5

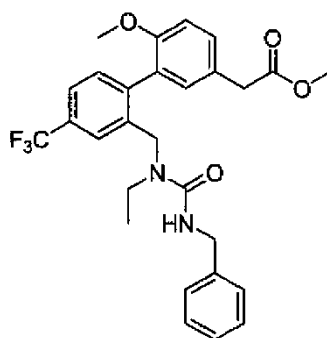


Etapa 2: ácido (2'-[[etil-(2-metoxi-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

El éster metílico del ácido (2'-[[etil-(2-metoxi-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,135 g, 0,31 mmol) en THF (2 ml) se trató con disolución acuosa de LiOH 1 N (2 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó con disolución acuosa de HCl 1 N y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. M+H es 440.

10

Ejemplo 32: Síntesis de ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-96)



15

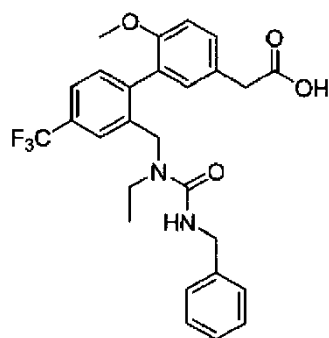
Etapa 1: éster metílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

Al éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,207 g, 0,54 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) a 0°C se añadió diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,19 mmol), seguido de fosgeno (20% en tolueno; 0,34 ml, 0,65 mmol), y la reacción se agitó durante 2 horas a 0°C. Después se añadió bencilamina (0,09 ml, 0,81 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió trietilamina (0,1 ml, 0,72 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. Se añadieron bencilamina (0,09 ml, 0,81 mmol) y diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,19 mmol) adicionales, y la reacción se agitó durante 3 horas, hasta que no se veía material de partida por análisis de LCMS. La mezcla se repartió entre H<sub>2</sub>O y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la capa acuosa se separó y se extrajo dos veces CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 20-40%) para dar el compuesto del título.

20

25



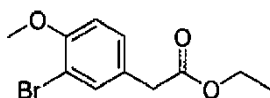


Etapa 2: ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético. M+H es 501.

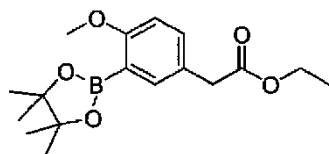
Síntesis alternativa: Al éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (preparado como se describe en el ejemplo 1, etapa 1 pero usando EtOH en lugar de MeOH; 44,9 g, 0,114 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (450 ml) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (24 ml, 0,17 mol), seguido de isocianato de bencilo (16,7 ml, 0,136 mol), y la reacción se agitó durante 2 horas hasta que no se veía material de partida por análisis de LCMS. La mezcla se repartió entre H<sub>2</sub>O y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la capa acuosa se separó y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-60%) para dar el éster etílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético. La hidrólisis del éster etílico de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7, proporcionó el ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético.

Ejemplo 33: Síntesis de ácido [2'-(N'-bencil-N"-ciano-N-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-111)



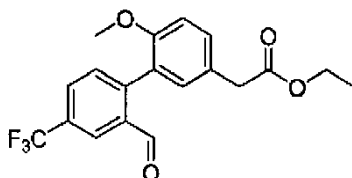
Etapa 1: éster etílico del ácido (3-bromo-4-metoxi-fenil)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido 3-bromo-4-metoxifenilacético y etanol.



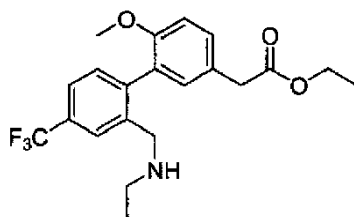
Etapa 2: éster etílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético

Se combinaron el éster etílico del ácido (3-bromo-4-metoxi-fenil)-acético (27,4 g, 100,3 mmol), bis(pinacolato)diboro (25,47 g, 100,3 mmol), y acetato potásico (24,6 g, 250,8 mmol) en 1,4-dioxano (250 ml) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La disolución se purgó con N<sub>2</sub>, y después se añadió (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (4,10 g, 5,02 mmol) y la reacción se calentó a 110°C durante la noche. La mezcla se filtró a través de Celite y se repartió entre EtOAc y salmuera. La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 20-60%) para dar el compuesto del título.



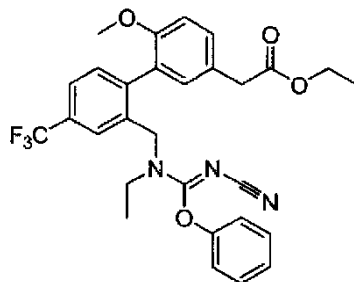
Etapa 3: éster etílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 2-bromo-5-(trifluorometil)benzaldehído y éster etílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético.



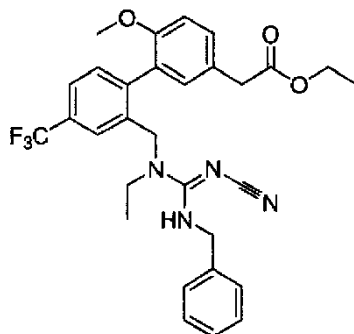
5 Etapa 4: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Al éster etílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (1,0 g, 2,73 mmol) en MeOH (8 ml) se añadió etilamina (2 M en THF; 5 ml, 10 mmol), seguido de acético ácido (0,23 ml, 4,09 mmol). Después de añadir cianoborohidruro sódico (0,260 g, 4,14 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente y se vigiló por análisis de LCMS. La reacción no llegó a completarse nunca, de modo que la mezcla se concentró y se repartió entre EtOAc y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0-6%) para dar el compuesto del título.



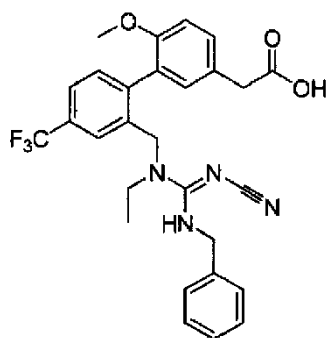
15 Etapa 5: éster etílico del ácido [2'-(3-ciano-1-etil-2-fenil-isoureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

Se combinaron el éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,50 g, 1,26 mmol) y cianocarbonimidato de difenilo (0,60 g, 2,51 mmol) en MeCN (5 ml) y se agitó a 40°C hasta que no se veía material de partida por análisis de LCMS. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 10-40%) para dar el compuesto del título.



20 Etapa 6: éster etílico del ácido [2'-(N'-bencil-N''-ciano-N-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

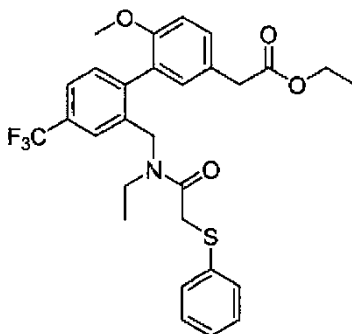
Se combinaron el éster etílico del ácido [2'-(3-ciano-1-etil-2-fenil-isoureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (0,10 g, 0,17 mmol) y bencilamina (0,04 ml, 0,34 mmol) en EtOH (1 ml) y se calentaron a 60°C. La reacción se vigiló por análisis de LCMS, y se añadió bencilamina (0,04 ml, 0,34 mmol) adicional para que se completara la reacción. Se añadió más bencilamina (0,10 ml, 0,92 mmol) y la reacción se calentó durante un total de 48 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-50%) para dar el compuesto del título.



Etapa 7: ácido [2'-(N'-bencil-N''-ciano-N-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

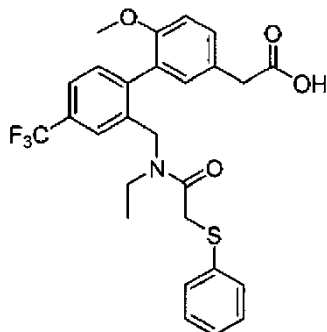
- 5 El éster etílico del ácido [2'-(N'-bencil-N''-ciano-N-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (0,055 g, 0,1 mmol) en THF (2 ml) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml) se trató con hidróxido de litio (0,02 g, 0,5 mmol), y la reacción se vigiló por análisis de LCMS. Una vez que no se veía material de partida, la mezcla se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. Se añadió ácido cítrico para neutralizar la disolución a pH 3, y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron dos veces del CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar el compuesto del título. M+H es 525.

- 10 Ejemplo 34: Síntesis de ácido (2'-[[etil-(2-fenilsulfanil-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-117)



Etapa 1: éster etílico del ácido (2'-[[etil-(2-fenilsulfanil-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

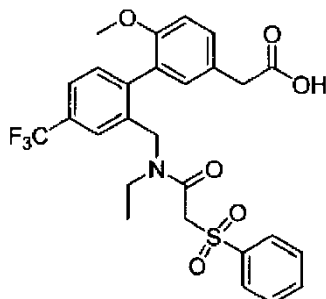
- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de (feniltio)acetilo.



Etapa 2: ácido (2'-[[etil-(2-fenilsulfanil-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

- 20 El éster etílico del ácido (2'-[[etil-(2-fenilsulfanil-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,291 g, 0,53 mmol) en THF (3 ml) se trató con disolución acuosa de LiOH 1 N (3 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó con disolución acuosa de HCl 1 N y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 30-70%) para dar el compuesto del título. M+H es 518.

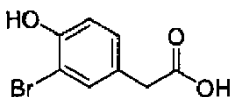
Ejemplo 35: Síntesis de ácido (2'-[[2-bencenosulfonil-acetil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-120)



Etapa 1: ácido (2'-[[2-bencenosulfonil-acetil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

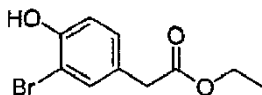
- 5 Al ácido (2'-[[etil-(2-fenilsulfanil-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,096 g, 0,19 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (0,083 g, 0,37 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. M+H es 550.

- 10 Ejemplo 36: Síntesis de ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4"-trifluorometil-[1,1';2',1"]terfenil-4'-il)-acético (Compuesto 1-144)



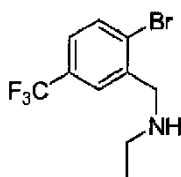
Etapa 1: ácido (3-bromo-4-hidroxi-fenil)-acético

- 15 Se calentó ácido 3-bromo-4-metoxifenilacético (1,3 g, 5,6 mmol) en una disolución de bromuro de hidrógeno (3 ml) y acético ácido (3 ml) a  $100^\circ\text{C}$  durante la noche. Después la mezcla se repartió entre EtOAc y  $\text{H}_2\text{O}$ , y la capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título.



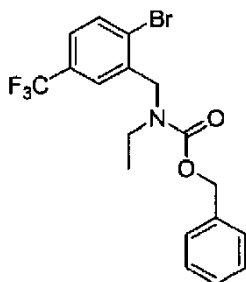
Etapa 2: éster etílico del ácido (3-bromo-4-hidroxi-fenil)-acético

- 20 El ácido (3-bromo-4-hidroxi-fenil)-acético (5,6 mmol) en EtOH (20 ml) se trató con ácido sulfúrico (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título.



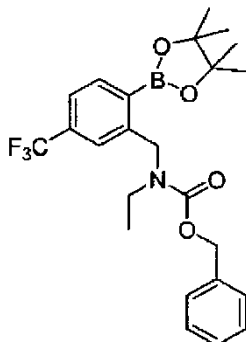
Etapa 3: (2-Bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-amina

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 2-bromo-5-(trifluorometil)benzaldehído y etilamina (2 M en THF).



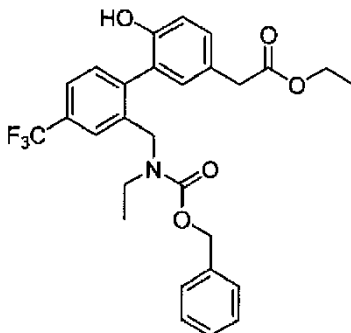
Etapa 4: éster bencílico del ácido (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-carbámico

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-amina y cloroformiato de bencilo.



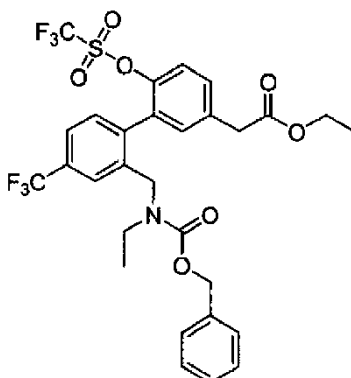
5 Etapa 5: éster bencílico del ácido etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster bencílico del ácido (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-carbámico y bis(pinacolato)diboro.



Etapa 6: éster etílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

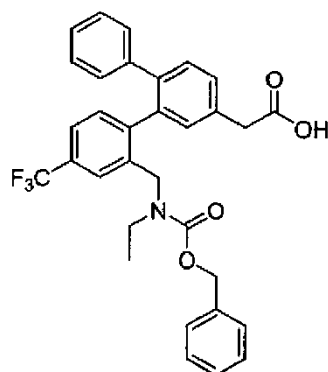
10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (3-bromo-4-hidroxi-fenil)-acético y éster bencílico del ácido etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico.



15 Etapa 7: éster etílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-trifluorometanosulfonyloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

A una suspensión de éster etílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (0,120 g, 0,23 mmol) y carbonato de cesio (0,090 g, 0,28 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonylimida) (0,092 g, 0,26 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O, y la capa acuosa se separó y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.

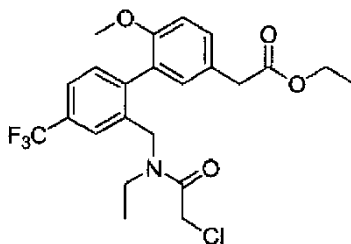
20



Etapa 8: ácido {2'-[(benciloxycarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-[1,1';2',1'']terfenil-4'-il)-acético

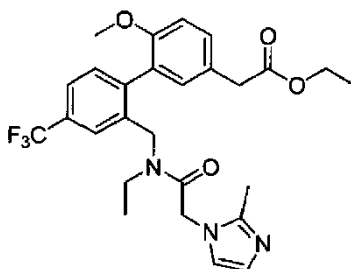
5 Una disolución del éster etílico del ácido {2'-[(benciloxycarbonil-etil-amino)-metil]-6-trifluorometanosulfonilo-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,11 g, 0,17 mmol), ácido fenilborónico (0,023 g, 0,19 mmol), y carbonato potásico (0,070 g, 0,51 mmol) en DME:H<sub>2</sub>O 2:1 (5 ml) se purgó con N<sub>2</sub> durante 15 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,020 g, 0,02 mmol) y la reacción se purgó con N<sub>2</sub> durante otros 10 minutos, y después se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O, y la capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. M+H es 548.

10 Ejemplo 37: Síntesis de ácido [2'-{(etil-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-acetil]-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-149)



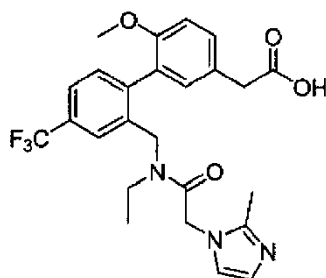
Etapa 1: éster etílico del ácido (2'-{[(2-cloro-acetil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético ácido y cloruro de cloroacetilo.



Etapa 2: éster etílico del ácido [2'-{(etil-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-acetil]-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

20 Al 2-metilimidazol (0,047 g, 0,57 mmol) en DMF (2 ml) a 0°C se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral; 0,031 g, 0,78 mmol), y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió éster etílico del ácido (2'-{[(2-cloro-acetil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,52 mmol) en DMF, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El análisis por LCMS mostró que quedaba mucho material de partida, de modo que se añadió yoduro de tetrabutilamonio (0,005 g, 0,01 mmol), y la reacción se agitó durante 3 horas. El análisis por LCMS  
25 mostró que no se había producido cambio, de modo que se añadió hidruro sódico adicional (60% en aceite mineral; 0,031 g, 0,78 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O, y la capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con H<sub>2</sub>O, y después se secaron y concentraron para dar el compuesto del título.

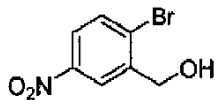


Etapa 3: ácido [2'-((etil-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-acetil]-amino)-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-((etil-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-acetil]-amino)-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético. M+H es 490.

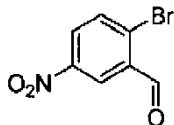
5

Ejemplo 38: Síntesis de ácido [2'-((benciloxicarbonil-etil-amino)-metil)-4'-(4-cloro-benzoilamino)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-154)



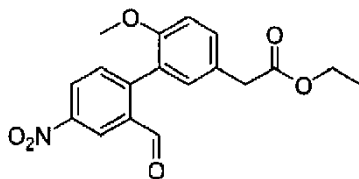
Etapa 1: (2-bromo-5-nitro-fenil)-metanol

10 Al ácido 2-bromo-5-nitrobenzoico (5 g, 20 mmol) a 0°C se añadió complejo de borano-tetrahidrofurano (1 M en THF; 200 ml, 200 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con disolución acuosa de HCl 1 N para dar el compuesto del título.



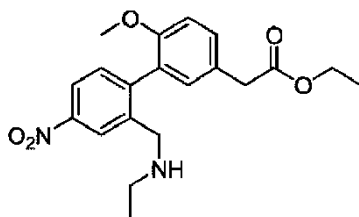
Etapa 2: 2-bromo-5-nitro-benzaldehído

15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 3, usando el siguiente material de partida: (2-bromo-5-nitro-fenil)-metanol.



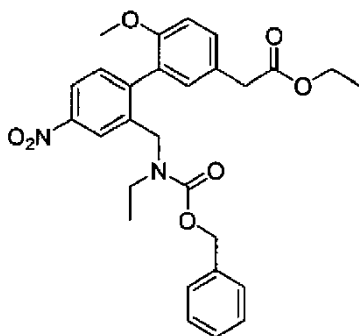
Etapa 3: éster etílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-nitro-bifenil-3-il)-acético

20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 2-bromo-5-nitro-benzaldehído y éster etílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético.



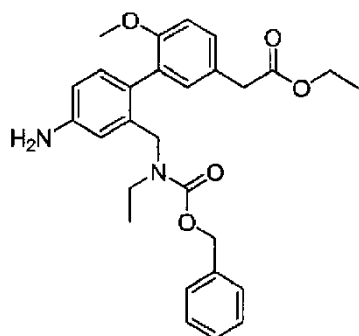
Etapa 4: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-nitro-bifenil-3-il)-acético

25 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-nitro-bifenil-3-il)-acético y etilamina (2 M en THF).



Etapa 5: éster etílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-nitro-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-nitro-bifenil-3-il)-acético y cloroformiato de bencilo.

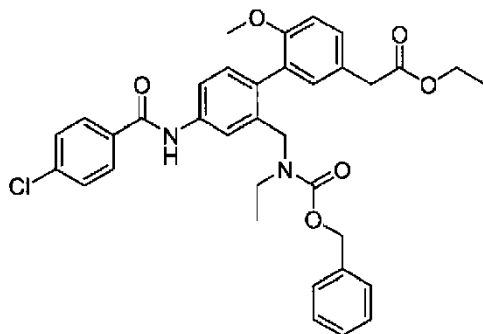


5

Etapa 6: éster etílico del ácido {4'-amino-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético

A una disolución del éster etílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-nitro-bifenil-3-il}-acético (0,70 g, 1,75 mmol) en EtOH (70 ml) se añadió cloruro de estaño (II) (1,97 g, 8,75 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 5 h, y después la mezcla se acidificó a pH 1 con HCl concentrado y se diluyó con EtOAc. La mezcla bifásica resultante se filtró a través de Celite, y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se neutralizó a pH 7 con NaOH sólido y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se filtraron y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.

10

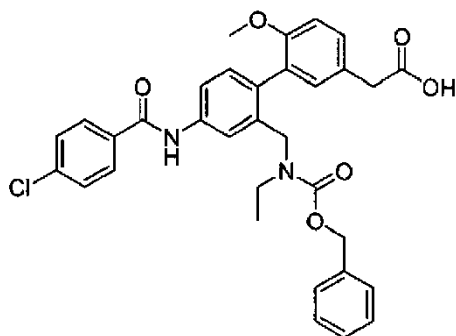


15

Etapa 7: éster etílico del ácido [2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(4-cloro-benzoilamino)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético

Se hicieron reaccionar el éster etílico del ácido {4'-amino-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético (0,08 g, 0,2 mmol), cloruro de 4-clorobenzoilo (0,04 ml, 0,3 mmol), y trietilamina en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar el compuesto del título.

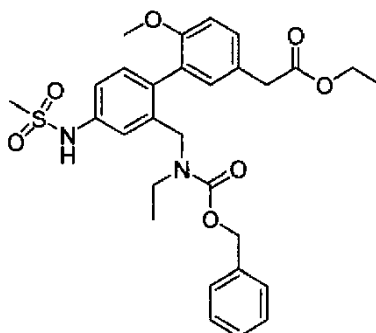




Etapa 8: ácido [2'-[(benciloxycarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(4-cloro-benzoil-amino)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético

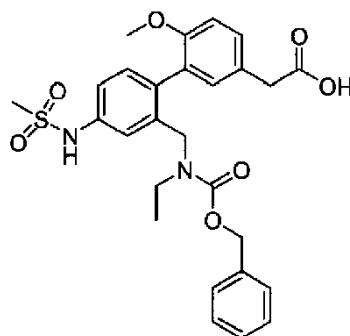
El éster etílico del ácido [2'-[(benciloxycarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(4-cloro-benzoil-amino)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (0,2 mmol) se hidrolizó con hidróxido de litio para dar el compuesto del título.

- 5 Ejemplo 39: Síntesis de ácido {2'-[(benciloxycarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonil-amino-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-155)



Etapa 1: éster etílico del ácido {2'-[(benciloxycarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonil-amino-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético

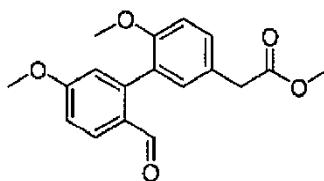
- 10 Se hicieron reaccionar el éster etílico del ácido {4'-amino-2'-[(benciloxycarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético (0,080 g, 0,2 mmol), cloruro de metanosulfonilo (0,04 ml, 0,3 mmol) y trietilamina en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido {2'-[(benciloxycarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonil-amino-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético

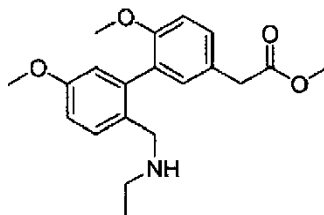
- 15 El éster etílico del ácido {2'-[(benciloxycarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonil-amino-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético (0,2 mmol) se hidrolizó con hidróxido de litio para dar el compuesto del título.

Ejemplo 40: Síntesis de ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-196)



Etapa 1: éster metílico del ácido (2'-formil-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético

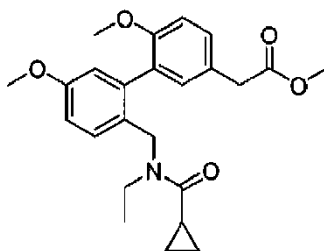
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (3-bromo-4-metoxi-fenil)-acético y ácido 2-formil-5-metoxifenilborónico.



5

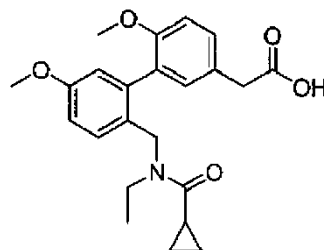
Etapa 2: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-formil-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético y etilamina (2 M en THF).



10 Etapa 3: éster metílico del ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il}-acético

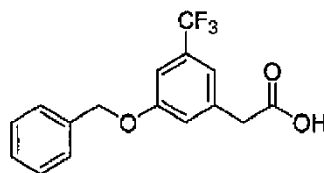
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



Etapa 4: ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il}-acético

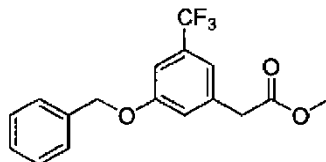
15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il}-acético.

Ejemplo 41: Síntesis de ácido [2'-(1-etil-3-metil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-202)



20 Etapa 1: ácido (3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético

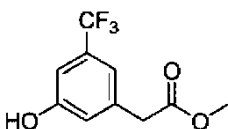
Al ácido 3-fluoro-5-(trifluorometil)fenilacético (2,0 g, 9,0 mmol) y alcohol bencilico (1,9 ml, 18,0 mmol) en NMP (10 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral; 0,8 g, 19,8 mmol), y la reacción se agitó a 120°C durante 3 horas. La mezcla se acidificó y se extrajo con EtOAc, y el material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.



5

Etapa 2: éster metílico del ácido (3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético

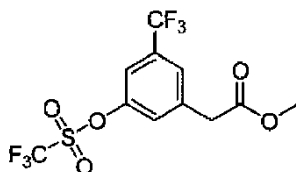
A una disolución de ácido (3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético (1,5 g, 4,8 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (2 ml), y la reacción se agitó a 80°C durante 1 hora. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.



10

Etapa 3: éster metílico del ácido (3-hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-acético

El éster metílico del ácido (3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético (4,8 mmol) en EtOH se trató con paladio sobre carbón al 10% (10% en peso), y se agitó con un balón de H<sub>2</sub> a 60°C durante la noche. La mezcla se filtró para separar el paladio y después se concentró para dar el compuesto del título.

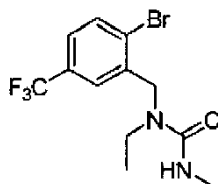


15

Etapa 4: éster metílico del ácido (3-trifluorometanosulfonilo-5-trifluorometil-fenil)-acético

A una disolución del éster metílico del ácido (3-hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-acético (0,5 g, 2,1 mmol) en DMF (10 ml) se añadió carbonato de cesio (1,4 g, 4,3 mmol), seguido de *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (0,83 g, 2,3 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez que no se veía material de partida por análisis de LCMS, la mezcla se trató con EtOAc y H<sub>2</sub>O, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.

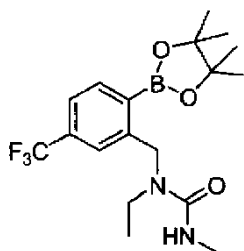
20



Etapa 5: 1-(2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-1-etil-3-metil-urea

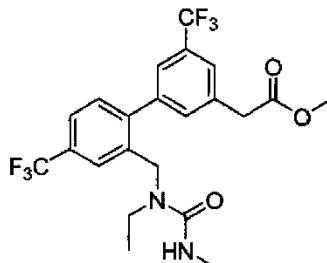
A la (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-amina (0,5 g, 1,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) se añadió trietilamina (0,5 ml, 3,5 mmol), seguido de isocianato de metilo (0,121 g, 2,2 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 30 minutos. La mezcla se trató con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.

25



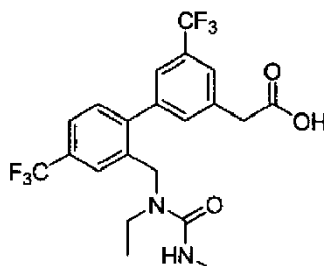
Etapa 6: 1-etil-3-metil-1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-urea

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: 1-(2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-1-etil-3-metil-urea y bis(pinacolato)diboro.



5 Etapa 7: éster metílico del ácido [2'-(1-etil-3-metil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

10 El éster metílico del ácido (3-trifluorometanosulfoniloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético (0,063 g, 0,18 mmol), 1-etil-3-metil-1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-urea (0,070 g, 0,18 mmol), carbonato potásico (0,062 g, 0,45 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,021 g, 0,02 mmol) se combinaron en DME:H<sub>2</sub>O 2:1 (3 ml) y se desgasificaron con N<sub>2</sub> durante 10 minutos. Después, la reacción se agitó a 90°C durante 2 horas, hasta que no se veía material de partida por análisis de LCMS. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se usó directamente en la etapa de hidrólisis.

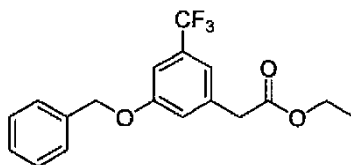


Etapa 8: ácido [2'-(1-etil-3-metil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

15 Al éster metílico del ácido [2'-(1-etil-3-metil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (0,18 mmol) se añadió LiOH acuoso 1 N:1,4-dioxano 1:1 (2 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió disolución acuosa de HCl para acidificar la disolución a pH 3, y la mezcla se extrajo con EtOAc. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título. M+H es 463.

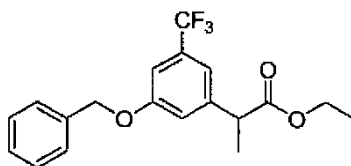
Ejemplo 42: Síntesis de ácido (R)-2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 2-10)

20



Etapa 1: éter etílico del ácido (3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético

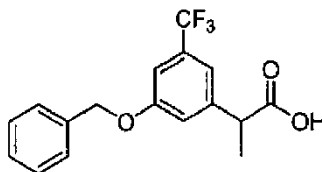
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 41, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: ácido (3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético y etanol.



25

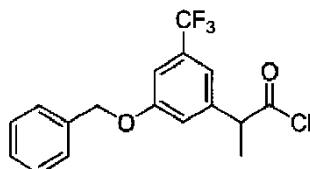
Etapa 2: éster etílico del ácido 2-(3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-propiónico

- 5 A una disolución del éster etílico del ácido (3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético (5,0 g, 14,8 mmol) en DMF (50 ml) a 0°C en atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral; 0,65 g, 16,3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió yodometano (1 ml, 16,3 mmol) y la reacción se vigiló por análisis de LCMS y tlc. Después de tratamiento con EtOAc y H<sub>2</sub>O, el material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.



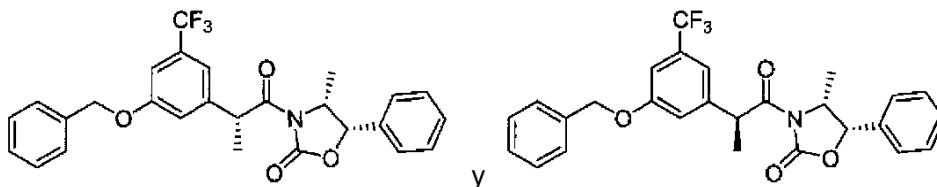
Etapa 3: ácido 2-(3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-propiónico

- 10 El éster etílico del ácido 2-(3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-propiónico (1,4 g, 4,0 mmol) en MeOH:THF:H<sub>2</sub>O 2:2:1 se trató con disolución acuosa de LiOH 1 N (3 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó con disolución acuosa de HCl al 10% y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.



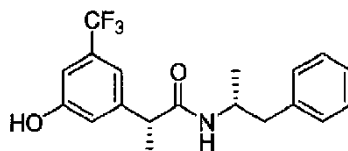
Etapa 4: cloruro de 2-(3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-propionilo

- 15 A una disolución de ácido 2-(3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-propiónico (1,4 g, 4,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió cloruro de oxalilo (0,76 ml, 8,0 mmol), seguido de 3 gotas de DMF. Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, la mezcla se concentró para dar el compuesto del título.



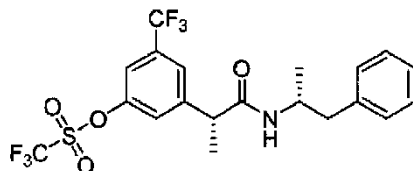
Etapa 5: (4R,5S)-3-[(R)-2-(3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-propionil]-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona y (4R,5S)-3-[(S)-2-(3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-propionil]-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona

- 20 A una disolución de (4R,5S)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona (0,644 g, 3,6 mmol) en THF (20 ml) a -78°C se añadió lentamente n-butil-litio (2,5 M en THF; 1,8 ml, 4,0 mmol). Después de agitar durante 1 hora a -78°C, se añadió lentamente cloruro de 2-(3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-propionilo (4,0 mmol) en THF (10 ml), y la reacción se agitó durante 1,5 horas. La mezcla se trató con EtOAc y H<sub>2</sub>O, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar los compuestos del título como productos separados.



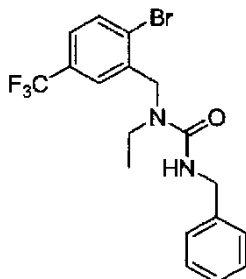
- 25 Etapa 6: (R)-2-(3-Hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-N-((R)-1-metil-2-fenil-etil)-propionamida

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 41, etapa 3, usando el siguiente material de partida: (4R,5S)-3-[(R)-2-(3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-propionil]-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona.



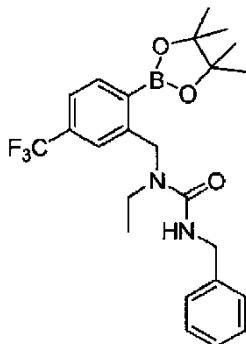
Etapa 7: éster de 3-[(R)-1-((R)-1-metil-2-fenil-etilcarbamoil)-etil]-5-trifluorometil-fenilo del ácido trifluorometanosulfónico

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 41, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: (R)-2-(3-hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-N-((R)-1-metil-2-fenil-etil)-propionamida y N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida).



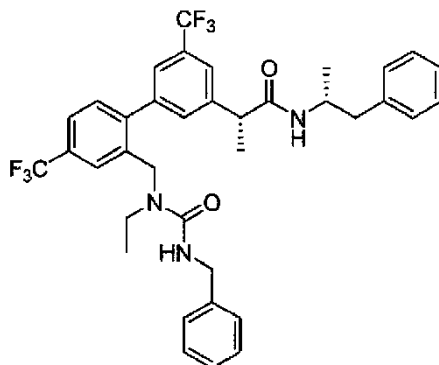
Etapa 8: 3-bencil-1-(2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-1-etil-urea

A una disolución de (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-amina (1,5 g, 5,3 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió diisopropiletilamina (1,7 ml, 13,3 mmol). Después se añadió gota a gota fosgeno (1,9 M en tolueno; 4,2 ml, 8,0 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas. Se añadió trietilamina (1,48 ml, 10,6 mmol) seguido de bencilamina (0,87 ml, 8,0 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después de tratamiento con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ , el material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.



Etapa 9: 3-bencil-1-etil-1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-urea

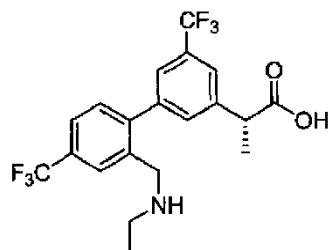
Se combinaron la 3-bencil-1-(2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-1-etil-urea (2,0 g, 4,8 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,7 g, 7,2 mmol), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (0,40 g, 0,48 mmol), y acetato potásico (1,4 g, 14,4 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) en atmósfera de  $\text{N}_2$ . La disolución se purgó con  $\text{N}_2$  durante 10 minutos, y la reacción se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante 3 horas. Una vez que no se veía material de partida por análisis de LCMS, la mezcla se trató con EtOAc y salmuera, y el material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.



Etapa 10: (R)-2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-N-((R)-1-metil-2-fenil-etil)-propionamida

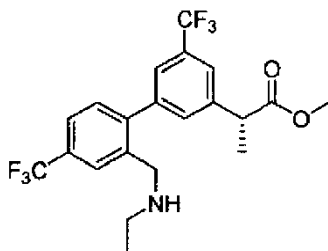
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster de 3-[(R)-1-((R)-1-metil-2-fenil-etilcarbamoil)-etil]-5-trifluorometil-fenilo del ácido trifluorometanosulfónico y 3-bencil-1-etil-1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-urea. M+H es 670.

- 5 Ejemplo 43: Síntesis de ácido (R)-2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-239)



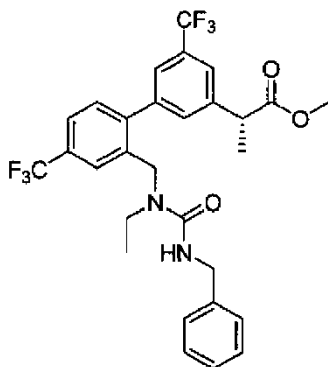
Etapa 1: ácido (R)-2-(2'-etilaminometil-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico

- 10 Se trató la (R)-2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-N-((R)-1-metil-2-fenil-etil)-propionamida (0,08 g, 0,12 mmol) con disolución acuosa de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 5 N en 1,4-dioxano a 100°C durante 24 horas. La mezcla se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título.



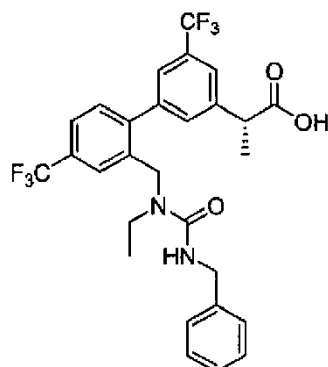
Etapa 2: éster metílico del ácido (R)-2-(2'-etilaminometil-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico

- 15 El ácido (R)-2-(2'-etilaminometil-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico (0,04 g, 0,10 mmol) en MeOH (2 ml) se trató con 2 gotas de ácido sulfúrico a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró, y el material bruto se usó directamente en la siguiente etapa.



Etapa 3: éster metílico del ácido (R)-2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico

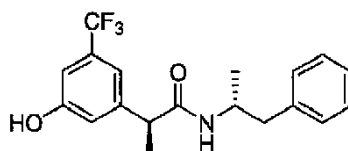
- 20 El éster metílico del ácido (R)-2-(2'-etilaminometil-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico (0,10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se trató con trietilamina (0,03 ml, 0,20 mmol) e isocianato de bencilo (0,02 ml, 0,20 mmol) a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se trató con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O para dar el compuesto del título.



Etapa 4: ácido (R)-2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico

5 A una disolución de éster metílico del ácido (R)-2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (0,036 g, 0,06 mmol) en THF:H<sub>2</sub>O 1:1 se añadió hidróxido de litio (0,005 g, 0,12 mmol) y peróxido de hidrógeno (29% en agua; 0,01 ml, 0,12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después la mezcla se acidificó a pH 5 con disolución acuosa de HCl al 10%. La disolución se extrajo con EtOAc, y el material bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. M+H es 553.

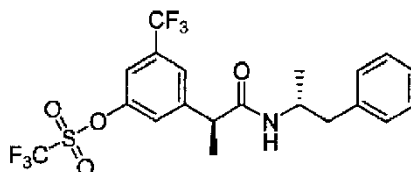
Ejemplo 44: Síntesis de (S)-2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-N-((R)-1-metil-2-fenil-etil)-propionamida (Compuesto 2-11)



10

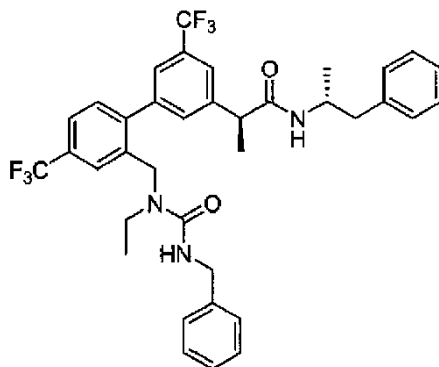
Etapa 1: (S)-2-(3-hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-N-((R)-1-metil-2-fenil-etil)-propionamida

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 41, etapa 3, usando el siguiente material de partida: (4R,5S)-3-[(S)-2-(3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-propionil]-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona.



15 Etapa 2: éster de 3-[(S)-1-((R)-1-metil-2-fenil-etilcarbamoyl)-etil]-5-trifluorometil-fenilo del ácido trifluorometanosulfónico

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 41, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: (S)-2-(3-hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-N-((R)-1-metil-2-fenil-etil)-propionamida y N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida).



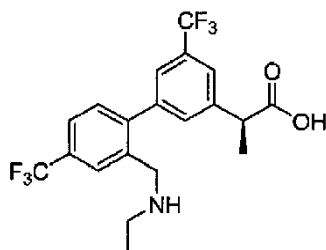
20

Etapa 3: (S)-2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-N-((R)-1-metil-2-fenil-etil)-propionamida



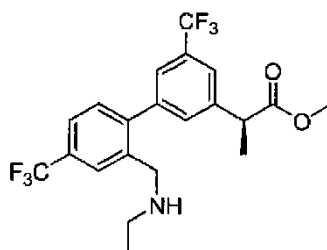
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster de 3-[(S)-1-((R)-1-metil-2-fenil-etilcarbamoil)-etil]-5-trifluorometil-fenilo del ácido trifluorometanosulfónico y 3-bencil-1-etil-1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-urea, M+H es 670.

- 5 Ejemplo 45: Síntesis de ácido (S)-2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-240)



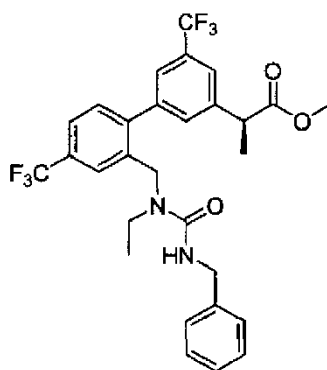
Etapa 1: ácido (S)-2-(2'-etilaminometil-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico

- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 43, etapa 1, usando el siguiente material de partida: (S)-2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-N-((R)-1-metil-2-fenil-etil)-propionamida.



Etapa 2: éster metílico del ácido (S)-2-(2'-etilaminometil-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico

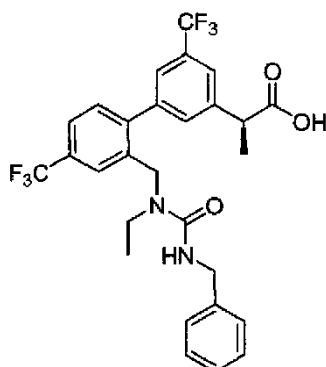
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 43, etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido (S)-2-(2'-etilaminometil-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico.



- 15 Etapa 3: éster metílico del ácido (S)-2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 43, etapa 3, usando los siguientes materiales de partida:

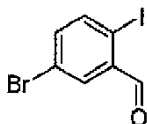
éster metílico del ácido (S)-2-(2'-etilaminometil-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico e isocianato de bencilo.



Etapa 4: ácido (S)-2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico

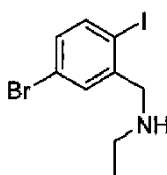
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 43, etapa 4, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (S)-2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico. M+H es 553.

Ejemplo 46: Síntesis de ácido (4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-2'-[etil-(3-fenil-propionil)-amino]-metil)-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-256)



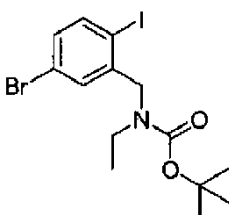
Etapa 1: 5-bromo-2-yodo-benzaldehído

Al 5-bromo-2-yodobenzonitrilo (7,4 g, 24,2 mmol) en THF (40 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$  se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1 M en hexanos; 24,2 ml, 24,2 mmol) a lo largo de 5 minutos, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se vigiló por análisis de tlc. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, todavía había material de partida presente, por lo que la mezcla se enfrió a  $0^{\circ}\text{C}$  y se añadió hidruro de diisobutilaluminio adicional (1 M en hexanos; 10,0 ml, 10,0 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, no se veía material de partida por análisis de tlc, por lo que la mezcla se inactivó con cuidado con disolución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  recién preparada y se diluyó con EtOAc. La mezcla se agitó enérgicamente durante 1 hora y después se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y el aceite resultante solidificó al reposar. El sólido se agitó enérgicamente en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y disolución acuosa de HCl 1 N y la capa acuosa se separó y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título.



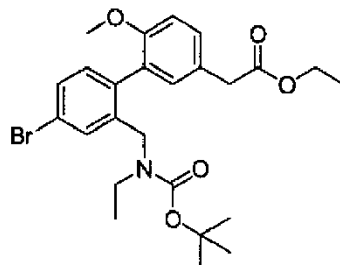
Etapa 2: (5-bromo-2-yodo-bencil)-etil-amina

Al 5-bromo-2-yodo-benzaldehído (5,0 g, 16,1 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió etilamina (2 M en MeOH; 16 ml, 24,0 mmol), seguido de acético ácido (1,0 ml, 17,8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se añadió cianoborohidruro sódico (2,0 g, 31,8 mmol) a lo largo de 5 minutos, y la reacción se agitó a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana. La mezcla se concentró y se repartió entre EtOAc y disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (MeOH en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  al 0-5%) para dar el compuesto del título.



Etapa 3: éster *terc*-butílico del ácido (5-bromo-2-yodo-bencil)-etil-carbámico

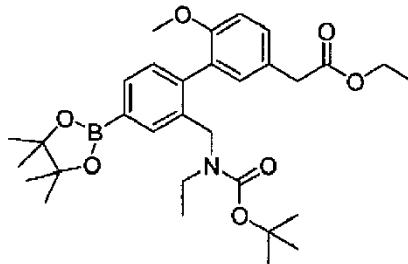
La (5-bromo-2-yodo-bencil)-etil-amina (4,05 g, 11,9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) se trató con dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,12 g, 14,3 mmol) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con H<sub>2</sub>O, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título.



5

Etapa 4: éster etílico del ácido {4'-bromo-2'-[(*terc*-butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster *terc*-butílico del ácido (5-bromo-2-yodo-bencil)-etil-carbámico y éster etílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético.

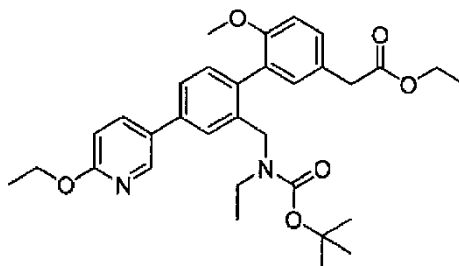


10

Etapa 5: éster etílico del ácido [2'-[(*terc*-butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-3-il]-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido {4'-bromo-2'-[(*terc*-butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético y bis(pinacolato)diboro.

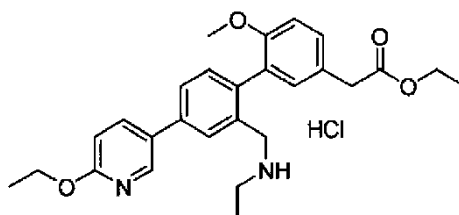
15



Etapa 6: éster etílico del ácido [2'-[(*terc*-butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-(metoxi-bifenil-3-il)-acético

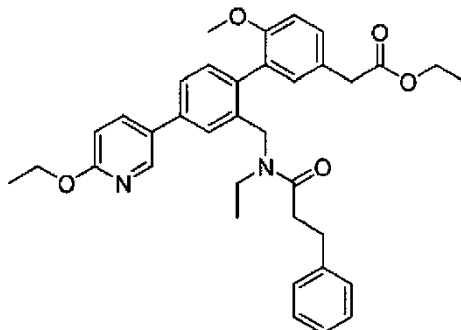
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [2'-[(*terc*-butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-3-il]-acético y 5-bromo-2-etoxipiridina.

20



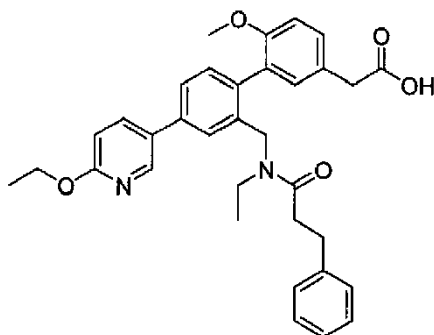
Etapa 7: éster etílico del ácido [4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-2'-etilaminometil-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético, hidrocloreuro

El éster etílico del ácido [2'-[(*tert*-butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (1,09 g, 2,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (6 ml, 24,0 mmol) a temperatura ambiente, hasta que se vio la conversión completa por análisis de LCMS. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título.



5 Etapa 8: éster etílico del ácido (4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-2'-[[etil-(3-fenil-propionil)-amino]-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético

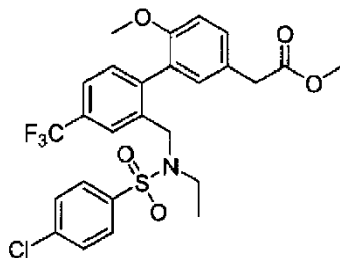
10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-2'-etilaminometil-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético, hidroccloruro, y el cloruro de hidrocinnamoilo.



Etapa 9: ácido (4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-2'-[[etil-(3-fenil-propionil)-amino]-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético

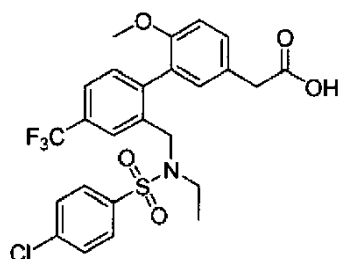
15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido (4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-2'-[[etil-(3-fenil-propionil)-amino]-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético. M+H es 553.

Ejemplo 47: Síntesis de ácido (2'-[[4-cloro-bencenosulfonil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-100)



20 Etapa 1: éster metílico del ácido (2'-[[4-cloro-bencenosulfonil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

25 Al éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,096 g, 0,25 mmol) y cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (0,070 g, 0,33 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se añadió trietilamina (0,06 ml, 0,45 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Una vez que no se veía material de partida por análisis de LCMS, la disolución se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-100%) para dar el compuesto del título.

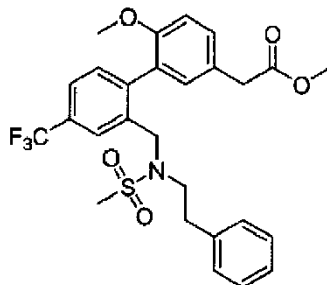


Etapa 2: ácido (2'-[[4-cloro-bencenosulfonyl]-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (2'-[[4-cloro-bencenosulfonyl]-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 542.

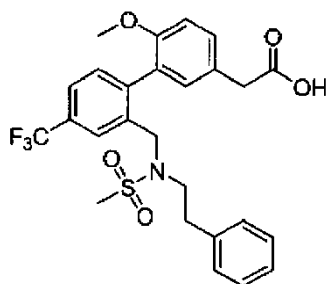
5

Ejemplo 48: Síntesis de ácido {2'-[(metanosulfonyl-fenetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-101)



Etapa 1: éster metílico del ácido {2'-[(metanosulfonyl-fenetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

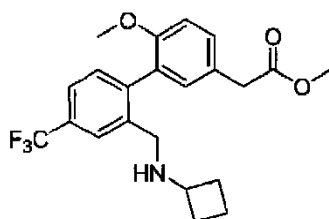
- 10 Al éster metílico del ácido [6-metoxi-2'-(fenetilamino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (0,068 g, 0,15 mmol) y trietilamina (0,02 ml, 0,16 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se añadió cloruro de metanosulfonylo (0,01 ml, 0,16 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Todavía había material de partida presente por análisis de LCMS, por lo que se añadió cloruro de metanosulfonylo adicional, y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron cloruro de metanosulfonylo y trietilamina adicionales después 20 horas para que la reacción se completara. Después la disolución se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O, y la capa acuosa se separó y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.
- 15



Etapa 2: ácido {2'-[(metanosulfonyl-fenetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

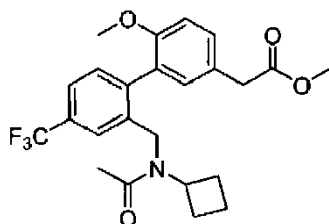
- 20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(metanosulfonyl-fenetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+23 es 544.

Ejemplo 49: Síntesis de ácido {2'-[(acetil-ciclobutil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-30)



Etapa 1: éster metílico del ácido (2'-ciclobutilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

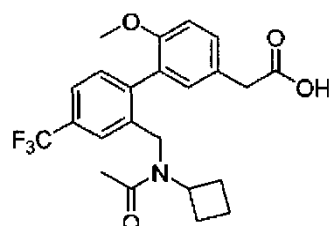
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y ciclobutilamina.



5

Etapa 2: éster metílico del ácido {2'-[(acetil-ciclobutil-amino)-metil]-trimetoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-ciclobutilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de acetilo.

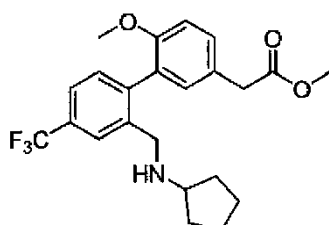


10

Etapa 3: ácido {2'-[(acetil-ciclobutil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

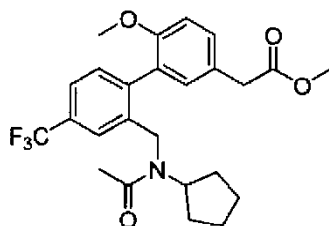
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(acetil-ciclobutil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 436.

15 Ejemplo 50: Síntesis de ácido {2'-[(acetil-ciclopentil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-31)



Etapa 1: éster metílico del ácido (2'-ciclopentilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

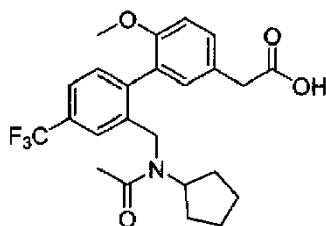
20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y ciclopentilamina.



Etapa 2: éster metílico del ácido {2'-[(acetyl-ciclopentil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-ciclopentilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de acetilo.

5

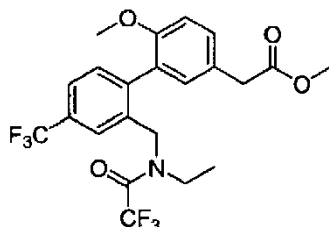


Etapa 3: ácido {2'-[(acetyl-ciclopentil-amino)-metil] -6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(acetyl-ciclopentil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 450.

10

Ejemplo 51: Síntesis de ácido (2'-[[etil-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-32)

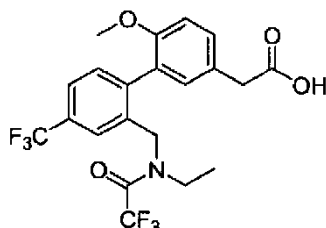


Etapa 1: éster metílico del ácido (2'-[[etil-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

15

Una disolución del éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,106 g, 0,28 mmol) y trietilamina (0,06 ml, 0,42 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se enfrió a -78°C. Se añadió anhídrido trifluoroacético (0,06 ml, 0,42 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LCMS indicaba que todavía había presente material de partida, por lo que se añadieron trietilamina y anhídrido trifluoroacético adicionales. Después de 2 horas, la mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O, y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-100%) para dar el compuesto del título.

20

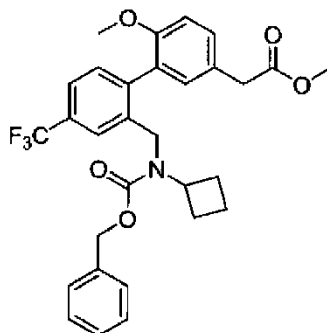


Etapa 2: ácido (2'-[[etil-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (2'-[[etil-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 464.

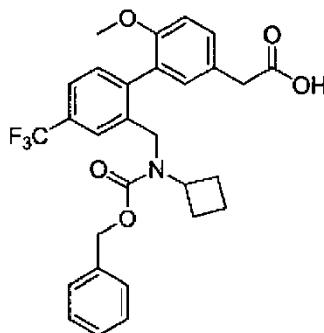
25

Ejemplo 52: Síntesis de ácido {2'-[(benciloxicarbonil-ciclobutil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-34))



5 Etapa 1: éster metílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-ciclobutil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

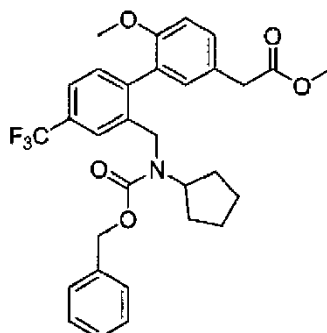
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-ciclobutilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloroformiato de bencilo.



10 Etapa 2: ácido {2'-[(benciloxicarbonil-ciclobutil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-ciclobutil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 528.

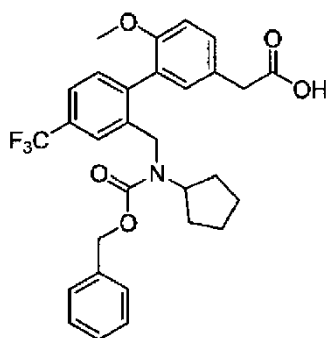
15 Ejemplo 53: Síntesis de ácido {2'-[(benciloxicarbonil-ciclopentil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-35)



Etapa 1: éster metílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-ciclopentil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-ciclopentilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloroformiato de bencilo.

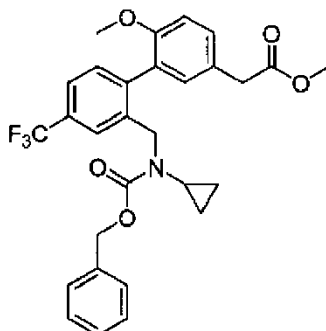




Etapa 2: ácido {2'-[(benciloxycarbonil-ciclopentil-amino)-metil]-6-methoxy-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

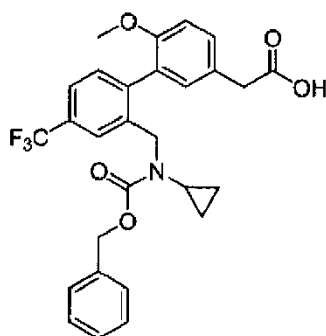
5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(benciloxycarbonil-ciclopentil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético, M+H es 542.

Ejemplo 54: Síntesis de ácido {2'-[(benciloxycarbonil-ciclopropil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-36)



10 Etapa 1: éster metílico del ácido {2'-[(benciloxycarbonil-ciclopropil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

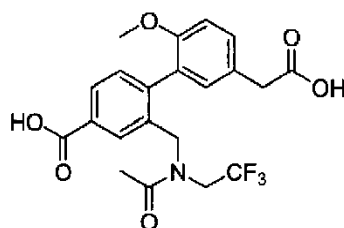
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-ciclopropilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloroformiato de bencilo.



15 Etapa 2: ácido {2'-[(benciloxycarbonil-ciclopropil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

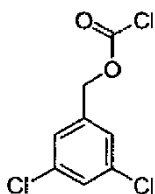
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(benciloxycarbonil-ciclopropil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 514.

20 Ejemplo 55: Síntesis de ácido 2-[[acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil]-5'-carboximetil-2'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (Compuesto 1-37)



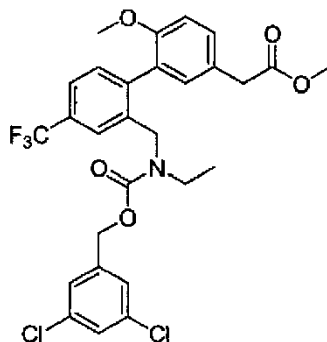
5 Se disolvió ácido (2'-[[acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,709 g, 1,46 mmol) en disolución acuosa de NaOH 1 N (4 ml, 4 mmol) calentando, y se agitó a 100°C durante 1 hora. Se añadió etilenglicol (10 ml) y la reacción se agitó a 150°C durante 3 horas. Se añadieron gránulos de hidróxido sódico (0,727 g, 18,2 mmol) y la reacción se agitó a 150°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se neutralizó con disolución acuosa de HCl 1 N y se extrajo dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó por HPLC preparativa. El material aislado se volvió a purificar por HPLC preparativa HPLC para dar el compuesto del título. M+H es 440.

10 Ejemplo 56: Síntesis de ácido (2'-[[3,5-dicloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-38)



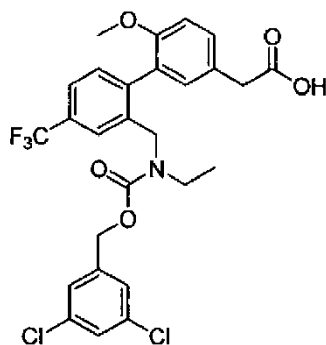
Etapa 1: cloroformiato de 3,5-diclorobencilo

15 Al alcohol 3,5-diclorobencílico (0,201 g, 1,06 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 ml) se añadió fosgeno (20% en tolueno; 0,42 ml, 0,79 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos para dar el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa.



Etapa 2: éster metílico del ácido (2'-[[3,5-dicloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

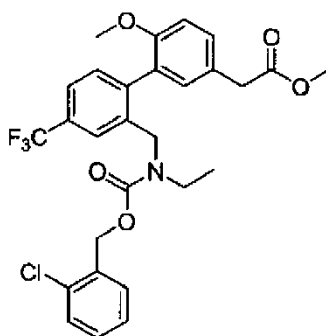
20 Al éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,101 g, 0,26 mmol) y diisopropiletilamina (0,23 ml, 1,32 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se añadió cloroformiato de 3,5-diclorobencilo (1,06 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se decantaron y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.



Etapa 3: ácido (2'-((3,5-dicloro-benciloxicarbonil)-etil-amino)-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

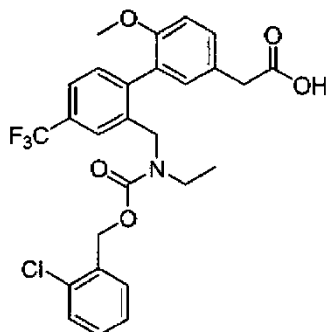
5 El éster metílico del ácido (2'-((3,5-dicloro-benciloxicarbonil)-etil-amino)-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,088 g, 0,15 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (0,8 ml) se hidrolizó con disolución acuosa de NaOH 1 N (0,5 ml) durante 2,5 horas. La mezcla se acidificó con disolución acuosa de HCl 1 N y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se decantaron y se concentraron, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. M+H es 571.

Ejemplo 57: Síntesis de ácido (2'-((2-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino)-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-39)



10 Etapa 1: éster metílico del ácido (2'-((2-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino)-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

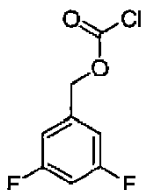
15 Al éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-5-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,103 g, 0,27 mmol) y trietilamina (0,06 ml, 0,40 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) se añadió cloroformiato de 2-clorobencilo (0,06 ml, 0,40 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O, y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se decantaron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-100%) para dar el compuesto del título.



20 Etapa 2: ácido (2'-((2-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino)-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

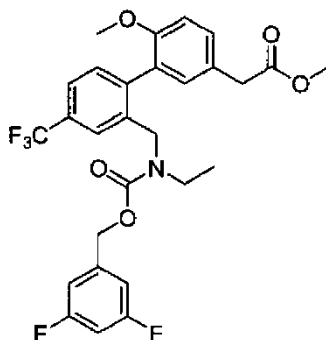
El éster metílico del ácido (2'-((2-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino)-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,27 mmol) en THF (1 ml) y MeOH (0,8 ml) se hidrolizó con disolución acuosa de NaOH 1 N (0,7 ml) durante 1 hora. La mezcla se acidificó con disolución acuosa de HCl 1 N y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título. M+H es 536.

Ejemplo 58: Síntesis de ácido (2'-[[3,5-difluoro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-40)



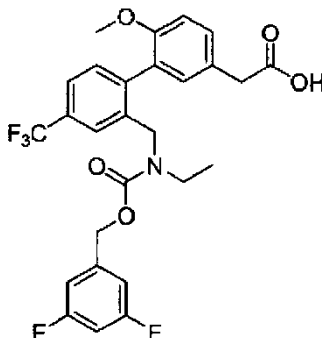
Etapa 1: cloroformiato de 3,5-difluorobencilo

- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 56, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: alcohol 3,5-difluorobencílico y fosgeno (20% en tolueno).



Etapa 2: éster metílico del ácido (2'-[[3,5-difluoro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

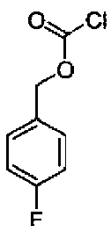
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 56, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloroformiato de 3,5-difluorobencilo.



Etapa 3: ácido (2'-[[3,5-difluoro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

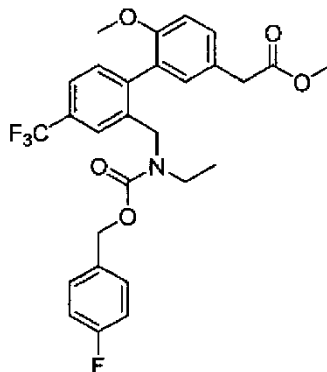
- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 56, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (2'-[[3,5-difluoro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 538.

Ejemplo 59: Síntesis de ácido (2'-[[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-41)



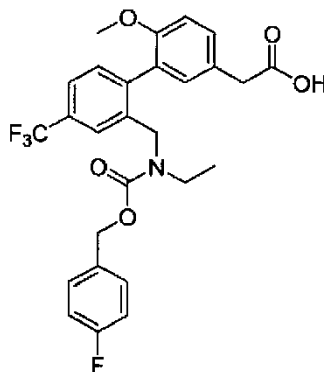
## Etapa 1: cloroformiato de 4-fluorobencilo

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 56, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: alcohol 4-fluorobencílico y fosgeno (20% en tolueno).



- 5 Etapa 2: éster metílico del ácido (2'-[[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 56, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloroformiato de 4-fluorobencilo.

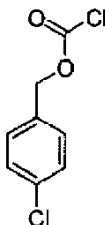


10

## Etapa 3: ácido (2'-[[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

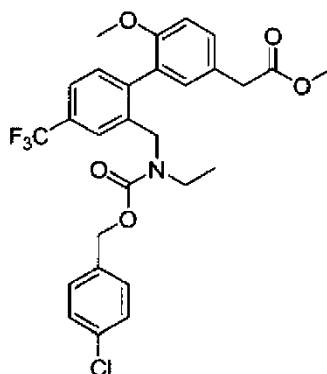
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 56, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (2'-[[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 520.

- 15 Ejemplo 60: Síntesis de ácido (2'-[[4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-42)



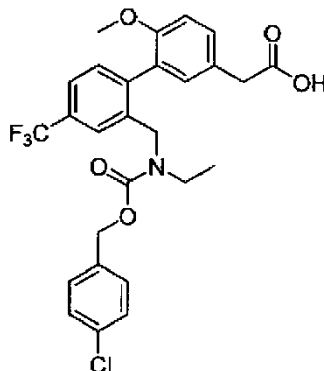
## Etapa 1: cloroformiato de 4-clorobencilo

- 20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 56, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: alcohol 4-clorobencílico y fosgeno (20% en tolueno).



Etapa 2: éster metílico del ácido (2'-[[4-(4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

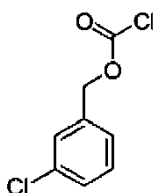
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 56, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloroformiato de 4-clorobencilo.



Etapa 3: ácido (2'-[[4-(4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

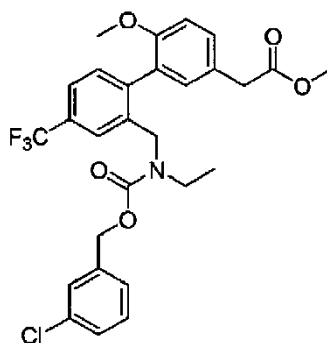
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 56, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (2'-[[4-(4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 536.

Ejemplo 61: Síntesis de ácido (2'-[[3-(3-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-43)



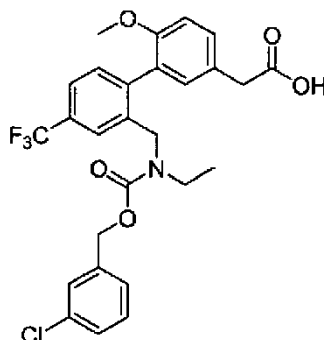
- 15 Etapa 1: cloroformiato de 3-clorobencilo

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 56, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: alcohol 3-clorobencílico y fosgeno (20% en tolueno).



Etapa 2: éster metílico del ácido (2'-[[3-cloro-benciloxicarbonil]-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

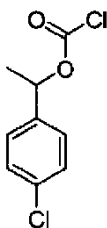
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 56, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloroformiato de 3-clorobencilo.



Etapa 3: ácido (2'-[[3-cloro-benciloxicarbonil]-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

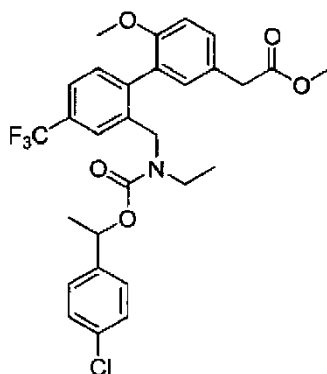
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 56, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (2'-[[3-cloro-benciloxicarbonil]-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 536.

Ejemplo 62: Síntesis de ácido [2'-([1-(4-cloro-fenil)-etoxicarbonil]-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-44)



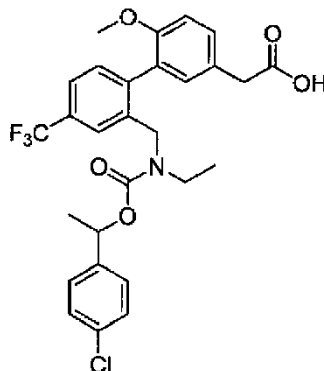
- 15 Etapa 1: cloroformiato de 1-(4-clorofenil)etilo

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 56, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: 1-(4-clorofenil)etanol y fosgeno (20% en tolueno).



Etapa 2: éster metílico del ácido [2'-((1-(4-cloro-fenil)-etoxicarbonil]-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

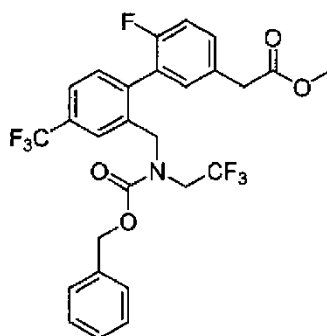
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 56, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloroformiato de 1-(4-clorofenil)etilo.



Etapa 3: ácido [2'-((1-(4-cloro-fenil)-etoxicarbonil]-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 56, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido [2'-((1-(4-cloro-fenil)-etoxicarbonil]-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético. M+H es 550.

Ejemplo 63: Síntesis de ácido (2'-[[benciloxycarbonil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-49)

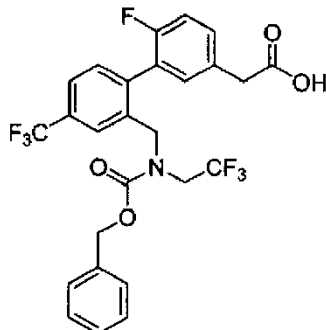


- 15 Etapa 1: éster metílico del ácido (2'-[[benciloxycarbonil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

- 20 Se combinaron el éster metílico del ácido {6-fluoro-2'-[(2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (0,26 g, 0,62 mmol), cloroformiato de bencilo (0,13 ml, 0,93 mmol), y trietilamina (0,13 ml, 0,93 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,1 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por LCMS indicaba que todavía había material de partida presente, por lo que se añadieron cloroformiato de bencilo (0,13 ml, 0,93 mmol) y trietilamina (0,13 ml, 0,93 mmol) adicionales, y la reacción se agitó durante 1 hora. Todavía había material de partida presente, por lo que se llevó a cabo un tratamiento acuoso y el residuo se disolvió en DMF y se enfrió a 0°C. Se



añadió hidróxido sódico (60% en aceite mineral; 0,030 g, 0,75 mmol) seguido de cloroformiato de bencilo (0,13 ml, 0,93 mmol), y la reacción se agitó durante 20 minutos. La mezcla se trató con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O, y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.

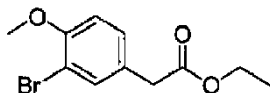


5

Etapa 2: ácido (2'-[[benciloxicarbonil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

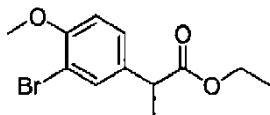
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 56, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (2'-[[benciloxicarbonil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 544.

- 10 Ejemplo 64: Síntesis de ácido 2-{2'-[[benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-98)



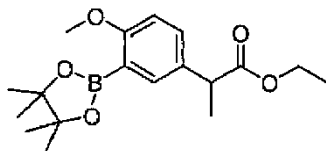
Etapa 1: éster etílico del ácido (3-bromo-4-metoxi-fenil)-acético

- 15 Una disolución de ácido 3-bromo-4-metoxifenilacético (3,0 g, 12,2 mmol) en EtOH y ácido sulfúrico se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla se concentró y se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O, y la capa orgánica se separó para dar el compuesto del título.



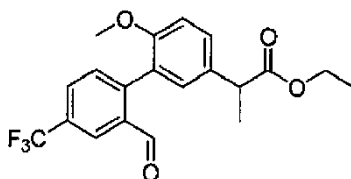
Etapa 2: éster etílico del ácido 2-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-propiónico

- 20 Al éster etílico del ácido (3-bromo-4-metoxi-fenil)-acético (12,2 mmol) en THF se añadió yodometano (0,75 ml, 12,2 mmol), y la mezcla se enfrió a -78°C. Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en THF; 12,2 ml, 12,2 mmol) y el tratamiento posterior dio el compuesto del título.



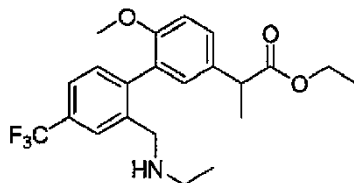
Etapa 3: éster etílico del ácido 2-[4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-propiónico

- 25 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 2-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-propiónico y bis(pinacolato)diboro.



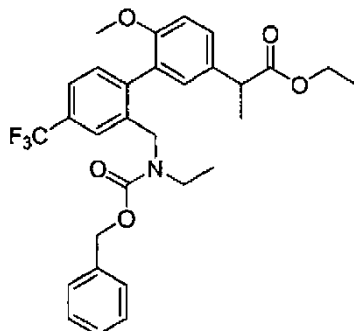
Etapa 4: éster etílico del ácido 2-(2'-formil-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 2-[4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-propiónico y 2-bromo-5-(trifluorometil)benzaldehído.



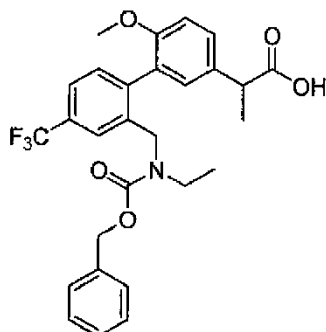
5 Etapa 5: éster etílico del ácido 2-(2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 2-(2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico y metilamina (2 M en THF).



10 Etapa 6: éster etílico del ácido 2-{2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico

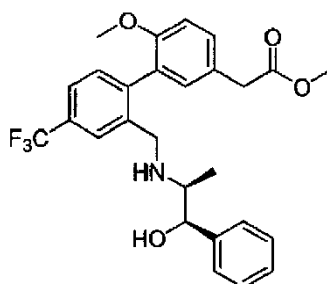
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 2-(2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico y cloroformiato de bencilo.



15 Etapa 7: ácido 2-{2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico

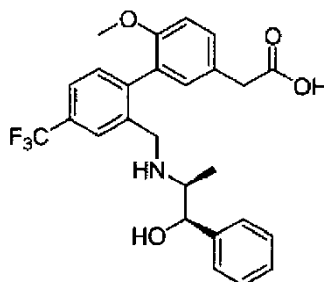
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 2-{2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico.

20 Ejemplo 65: Síntesis de ácido {2'-[[(1S,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etilamino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-102)



Etapa 1: éster metílico del ácido {2'-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etilamino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

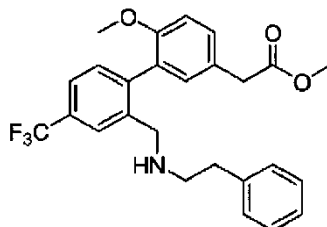
5 Se combinaron el éster metílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,094 g, 0,27 mmol), (1R,2S)-(-)-norefedrina (0,054 g, 0,35 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,113 g, 0,53 mmol) en dicloroetano (1 ml). Se añadió acético ácido (1 gota), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. El análisis por tlc mostró que solo había presente material de partida, por lo que la reacción se calentó a 50°C y se agitó durante la noche. El análisis por LCMS que todavía estaba presente el mismo material de partida, por lo que se añadieron (1R,2S)-(-)-norefedrina (0,057 g, 0,38 mmol), y triacetoxiborohidruro sódico (0,115 g, 0,53 mmol), y la reacción se agitó durante 3,5 horas a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y la capa acuosa se extrajo dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-100%) para dar el compuesto del título.



15 Etapa 2: ácido {2'-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etilamino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

El éster metílico del ácido {2'-[(1S,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etilamino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (0,021 g, 0,04 mmol) en MeOH (0,33 ml) y THF (0,4 ml) se trató con disolución acuosa de NaOH 1 N (0,1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El análisis por LCMS mostraba que todavía había material de partida presente, por lo que se añadió disolución acuosa de NaOH 1 N (0,05 ml) adicional, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El análisis por LCMS mostraba que todavía quedaba material de partida, por lo que se añadió disolución acuosa de NaOH 1 N (0,1 ml) adicional, y la reacción se agitó durante 4 horas. Después de tratamiento con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y disolución acuosa de HCl 1 N, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título.

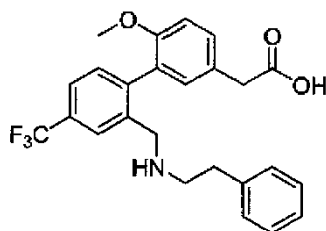
Ejemplo 66: Síntesis de ácido [6-metoxi-2'-(fenetilamino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-103)



25 Etapa 1: éster metílico del ácido [6-metoxi-2'-(fenetilamino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

A una disolución de éster metílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,277 g, 0,79 mmol) y 2-feniletilamina (0,15 ml, 1,18 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,251 g, 1,18 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por LCMS indicaba que todavía había material de partida presente, por lo que se añadió 2-feniletilamina (0,15 ml, 1,18 mmol) adicional junto con acético ácido (1 gota), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El análisis por LCMS mostraba que todavía quedaba material de partida, de modo que se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,260 g, 1,23 mmol) adicional y la reacción se agitó durante 2,5 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,500 g, 2,36

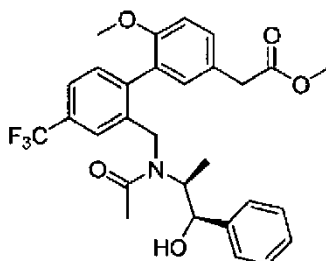
mmol) adicional, y la reacción se agitó durante 1,5 horas, hasta que no se veía material de partida por análisis de LCMS. La mezcla se trató y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-100%) para dar el compuesto del título.



5 Etapa 2: ácido [6-metoxi-2'-(fenetilamino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

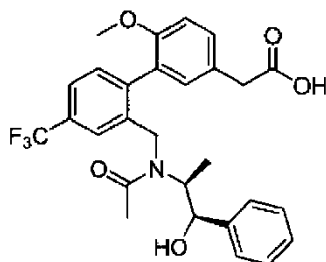
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 65, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido [6-metoxi-2'-(fenetilamino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético.

Ejemplo 67: Síntesis de ácido (2'-[[acetil-((1S,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-104)



10 Etapa 1: éster metílico del ácido {2'-[[acetil-((1S,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

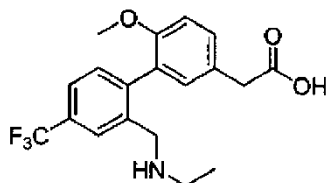
15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido {2'-[[((1S,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etilamino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético y cloruro de acetilo.



20 Etapa 2: ácido (2'-[[acetil-((1S,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (2'-[[acetil-((1S,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 516.

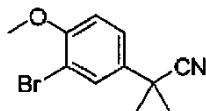
Ejemplo 68: Síntesis de ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-105)



Etapa 1: ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 7, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético.

Ejemplo 69: Síntesis de ácido 2-{2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-propiónico (Compuesto 1-115)

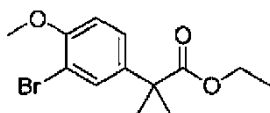


5

Etapa 1: 2-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo

Al 3-bromo-4-metoxifenilacetone nitrilo (1,013 g, 4,48 mmol) y yodometano (0,62 ml, 9,85 mmol) en THF (10 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$  se añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio (1M en THF; 9,9 ml, 9,9 mmol), y la reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 20 minutos. La mezcla se repartió entre EtOAc y disolución acuosa de HCl 1 N, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título.

10



Etapa 2: éster etílico del ácido 2-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico

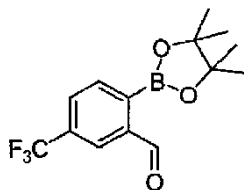
El 2-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo (1,166 g, 4,48 mmol) se trató con hidróxido potásico (2,1 g, 35,8 mmol) en t-BuOH (10 ml) y la reacción se agitó a  $85^{\circ}\text{C}$  durante la noche. El análisis por LCMS indicaba que quedaba material de partida, por lo que la mezcla se trató con EtOAc y disolución acuosa de HCl 1 N, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en EtOH calentando, y después se añadió cloruro de tionilo (0,65 ml, 8,96 mmol), y la reacción se agitó durante 1 hora. El análisis por LCMS indicaba que no se había producido reacción, por lo tanto se añadió cloruro de tionilo adicional, y la reacción se agitó durante otras 4 horas. Se añadió (5 gotas), y la reacción se agitó a temperatura de reflujo, pero el análisis por LCMS indicaba que no se había producido reacción. La mezcla se neutralizó con disolución acuosa de NaOH 1 N y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y las capas orgánicas se combinaron y concentraron. El residuo se disolvió en etilenglicol (10 ml) y se trató con hidróxido potásico (2,26 g, 40,2 mmol) y  $\text{H}_2\text{O}$  (1 ml) para asegurar la hidrólisis completa al ácido. La reacción se agitó durante la noche a  $150^{\circ}\text{C}$ , y después se enfrió a temperatura ambiente y se trató con EtOAc y disolución acuosa de HCl 1 N. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se decantó y se concentró, y el residuo se disolvió en EtOH (10 ml) y se trató con cloruro de tionilo (0,65 ml, 8,96 mmol). El análisis por LCMS indicaba que después de 20 minutos no se había producido reacción, de modo que se añadió ácido sulfúrico, y la reacción se agitó a  $80^{\circ}\text{C}$  durante 4 días. La mezcla se repartió entre  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , y la capa acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se decantaron y concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-100%) para dar el compuesto del título.

15

20

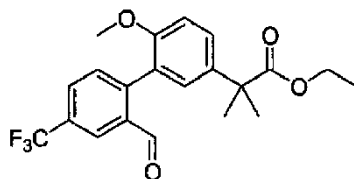
25

30



Etapa 3: 2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-benzaldehído

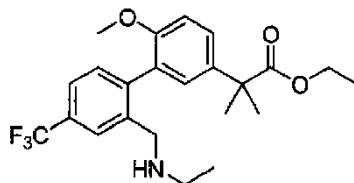
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: 2-bromo-5-trifluorometil-benzaldehído y bis(pinacolato)diboro.



35

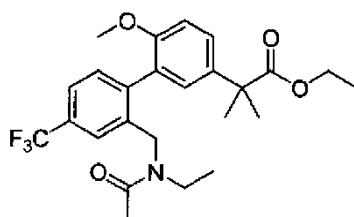
Etapa 4: éster etílico del ácido 2-(2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-2-metil-propiónico

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 2-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico y 2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-benzaldehído.



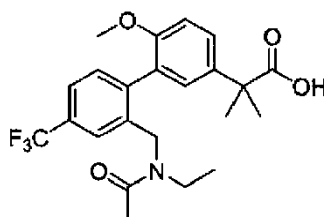
- 5 Etapa 5: éster etílico del ácido 2-(2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-2-metil-propiónico

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 2-(2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-2-metil-propiónico y etilamina (2 M en THF).



- 10 Etapa 6: éster etílico del ácido 2-{2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-propiónico

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 2-(2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-2-metil-propiónico y cloruro de acetilo.

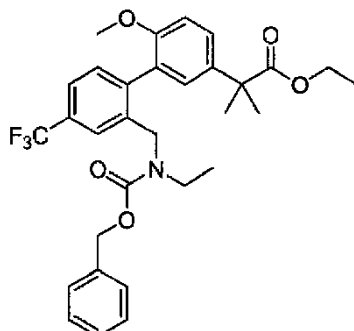


- 15 Etapa 7: ácido 2-{2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-propiónico

Al éster etílico del ácido 2-{2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-propiónico (0,290 g, 0,63 mmol) en THF (2,6 ml) y EtOH (2 ml) se añadió disolución acuosa de NaOH 1 N (1,9 ml), y la reacción se agitó a 50°C durante la noche. El análisis por LCMS indicaba que todavía había material de partida presente, por lo que se añadió disolución acuosa de NaOH 1 N (1 ml) adicional, y la reacción se agitó a 70°C durante 2 horas. Se añadió disolución acuosa de NaOH 1 N (1 ml) adicional, y la reacción se agitó durante otras 6 horas. La mezcla se trató con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y disolución acuosa de HCl 1 N, y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se decantó y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. M+H es 438.

- 20

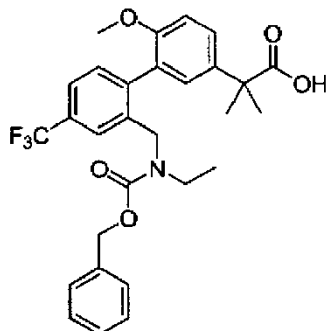
Ejemplo 70: Síntesis de ácido 2-{2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-propiónico (Compuesto 1-116)



Etapa 1: éster etílico del ácido 2-{2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-propiónico

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 2-(2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-2-metil-propiónico y cloroformiato de bencilo.

5

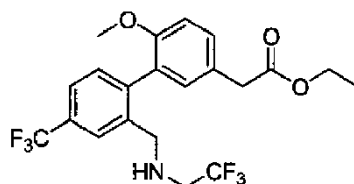


Etapa 2: ácido 2-{2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-propiónico

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 69, etapa 7, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 2-{2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-propiónico. M+H es 530.

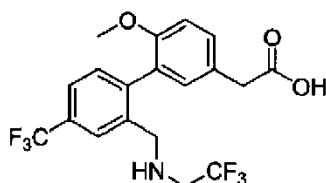
10

Ejemplo 71: Síntesis de ácido {6-metoxi-2'-[(2,2,2-trifluoro-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-133)



Etapa 1: éster etílico del ácido {6-metoxi-2'-[(2,2,2-trifluoro-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

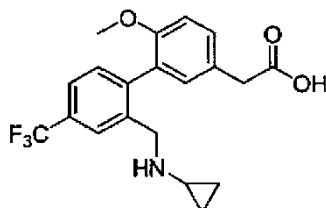
15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 4, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y el hidrocloreuro de 2,2,2-trifluoroetilamina.



Etapa 2: ácido {6-metoxi-2'-[(2,2,2-trifluoro-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

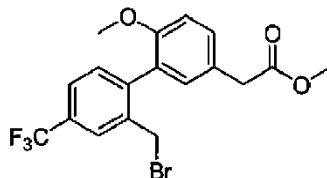
20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {6-metoxi-2'-[(2,2,2-trifluoro-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético.

Ejemplo 72: Síntesis de ácido (2'-ciclopropilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-134)



Se combinaron el ácido {2'-[(benciloxicarbonil-ciclopropil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (0,054 g, 0,10 mmol) y paladio sobre carbón al 10% (17,5 g) en MeOH (2 ml) y se agitaron con un balón de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró y se concentró para dar para dar el compuesto del título.

Ejemplo 73: Síntesis de ácido (2'-aminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-141)

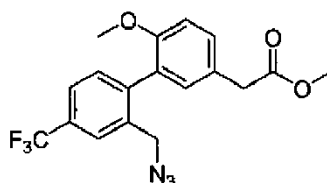


5

Etapa 1: éster metílico del ácido (2'-bromometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Al éster metílico del ácido (2'-hidroximetil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (1,855 g, 5,23 mmol) en DME (19 ml) se añadió tribromuro de fósforo (0,74 ml, 7,85 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a 0°C, y se añadieron disolución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-100%) para dar el compuesto del título.

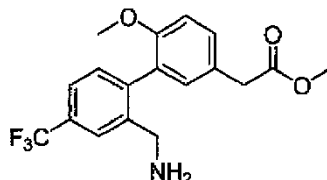
10



Etapa 2: éster metílico del ácido (2'-azidometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Al éster metílico del ácido (2'-bromometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,867 g, 2,08 mmol) en DMSO (9 ml) se añadió azida sódica (0,175 g, 2,49 mmol), y la reacción se agitó a 60°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O, y después salmuera, y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título.

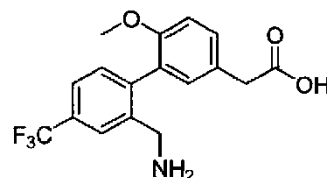
15



Etapa 3: éster metílico del ácido (2'-aminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Se combinaron el éster metílico del ácido (2'-azidometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,784 g, 2,07 mmol) y paladio sobre carbón al 10% (440 g) en MeOH (8 ml) y se agitaron con un balón de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron y el material aislado se diluyó con EtOAc y se neutralizó con disolución acuosa saturada NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se decantó y se concentró para dar el compuesto del título.

25



Etapa 4: ácido (2'-aminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

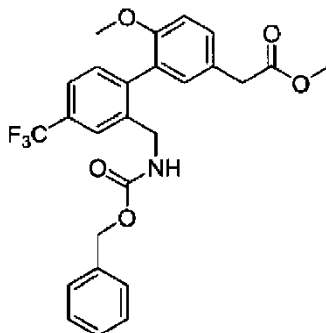
El éster metílico del ácido (2'-aminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,058 g, 0,17 mmol) en THF (0,59 ml) y MeOH (0,47 ml) se trató con disolución acuosa de NaOH 1 N (0,17 ml, 0,17 mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El análisis por LCMS indicaba que todavía había material de partida presente, de modo que la reacción se agitó a 50°C durante 4,5 horas. El análisis por LCMS mostraba que no se había producido cambio, de modo que se añadió disolución acuosa de NaOH 1 N (0,20 ml, 0,20 mmol) adicional, y la reacción se

30



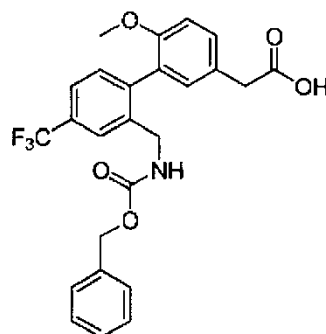
agitó a 50°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó con disolución acuosa de HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y después se diluyó con salmuera y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título.

- 5 Ejemplo 74: Síntesis de ácido [2'-(benciloxycarbonilamino-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-142)



Etapa 1: éster metílico del ácido [2'-(benciloxycarbonilamino-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

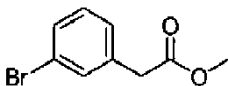
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-aminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloroformiato de bencilo.



Etapa 2: ácido [2'-(benciloxycarbonilamino-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

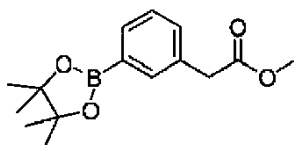
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido [2'-(benciloxycarbonilamino-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético.

- 15 Ejemplo 75: Síntesis de ácido {2'-[(benciloxycarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-143)



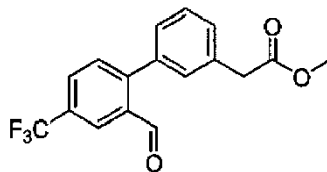
Etapa 1: éster metílico del ácido (3-bromo-fenil)-acético

- 20 Al ácido 3-bromofenilacético (5,03 g, 23,4 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió cloruro de tionilo (3,4 ml, 46,8 mmol), y la reacción se agitó a 65°C durante 5 horas. La mezcla se concentró, y el residuo se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla se hizo básica con disolución acuosa de NaOH 1 N, y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título.



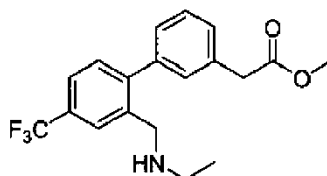
- 25 Etapa 2: éster metílico del ácido [3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (3-bromo-fenil)-acético y bis(pinacolato)diboro.



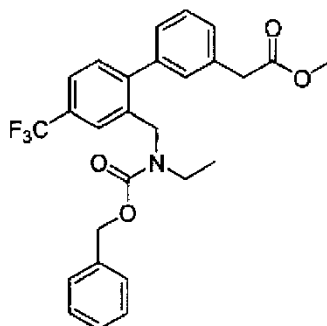
Etapa 3: éster metílico del ácido (2'-formil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido [3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético y 2-bromo-5-(trifluorometil)benzaldehído.



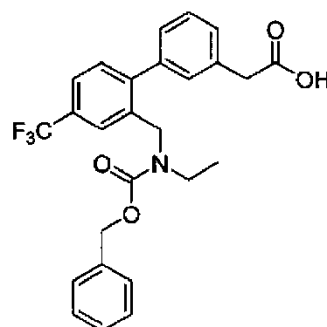
Etapa 4: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-formil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y etilamina (2 M en THF).



Etapa 5: éster metílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

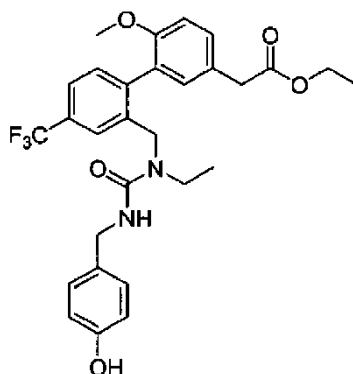
- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloroformiato de bencilo.



Etapa 6: ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

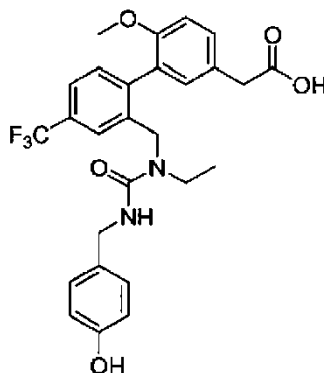
- 20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 3, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 472.

Ejemplo 76: Síntesis de ácido {2'-[1-etil-3-(4-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-252)



Etapa 1: éster etílico del ácido {2'-[1-etil-3-(4-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

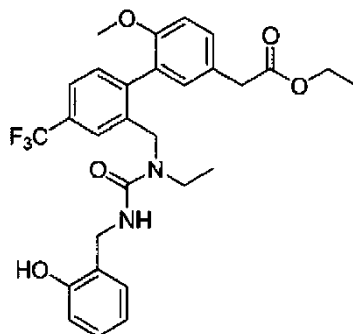
5 Al éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,59 g, 1,49 mmol) y diisopropiletilamina (0,65 ml, 3,73 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6 ml) a 0°C se añadió fosgeno (20% en tolueno; 1,2 ml, 2,24 mmol), y la reacción se agitó durante 1 hora. Después se añadieron 4-hidroxi-bencilamina (0,278 g, 2,24 mmol) y trietilamina (1 ml, 7,47 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas. El análisis por LCMS indicaba que el material de partida todavía estaba presente, de modo que se añadió 4-hidroxi-bencilamina (0,184 g, 1,49 mmol) adicional, y la reacción se agitó durante otros 30 minutos. La mezcla se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O, y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 10 0-100%) para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido {2'-[1-etil-3-(4-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

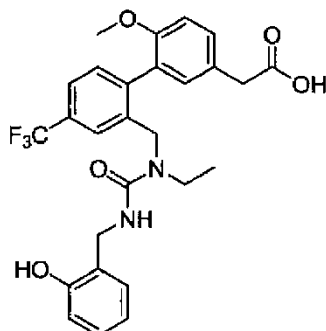
15 El éster etílico del ácido {2'-[1-etil-3-(4-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (0,535 g, 0,98 mmol) en THF (5 ml) y EtOH (4 ml) se trató con disolución acuosa de NaOH 1 N (3 ml), y la reacción se agitó durante 2,5 horas. El análisis por LCMS indicaba que todavía había material de partida presente, de modo que se añadió disolución acuosa de NaOH 1 N adicional, y la reacción se calentó con una pistola de aire caliente. Una vez que no se veía material de partida por análisis de LCMS, la mezcla se trató con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y disolución acuosa de HCl 1 N, y la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título. M+H es 517.

20 Ejemplo 77: Síntesis de ácido {2'-[1-etil-3-(2-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-253)



Etapa 1: éster etílico del ácido {2'-[1-etil-3-(2-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

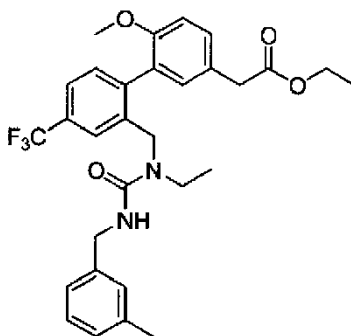
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 76, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y 2-hidroxibencilamina.



Etapa 2: ácido {2'-[1-etil-3-(2-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 76, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {2'-[1-etil-3-(2-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 517.

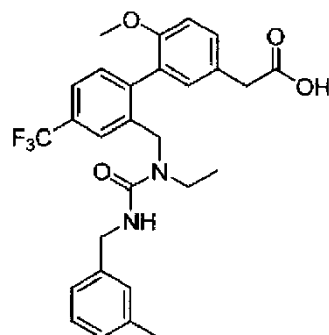
Ejemplo 78: Síntesis de ácido {2'-[1-etil-3-(3-hidroxi-bencil)-ureidomesthyl]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-257)



10

Etapa 1: éster etílico del ácido {2'-[1-etil-3-(3-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

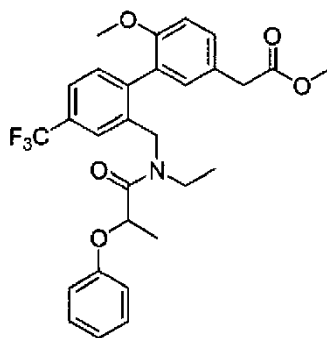
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 76, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y 3-(aminometil)fenol.



- 15 Etapa 2: ácido {2'-[1-etil-3-(3-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

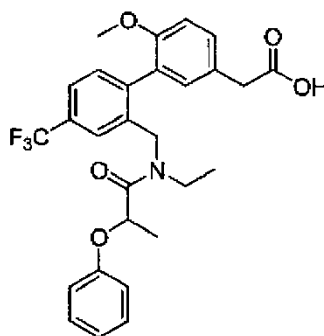
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 76, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {2'-[1-etil-3-(3-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 517.

- 20 Ejemplo 79: Síntesis de ácido (2'-[[etil-{2-fenoxi-propionil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-45)



Etapa 1: éster metílico del ácido (2'-[[etil-(2-fenoxi-propionil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

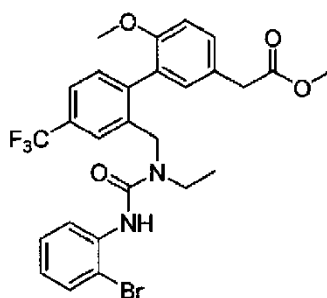
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de 2-fenoxipropionilo.



Etapa 2: ácido (2'-[[etil-(2-fenoxi-propionil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

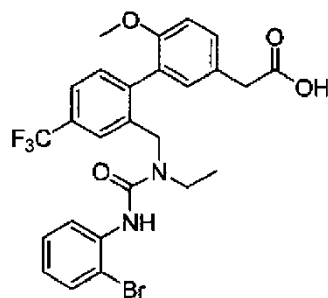
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (2'-[[etil-(2-fenoxi-propionil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 516.

Ejemplo 80: Síntesis de ácido {2'-[3-(2-bromo-fenil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-47)



- 15 Etapa 1: éster metílico del ácido {2'-[3-(2-bromo-fenil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

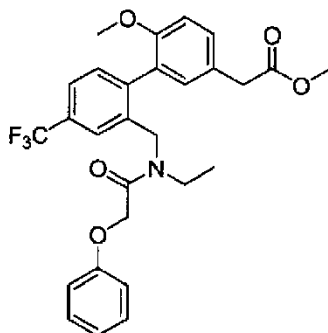
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 41, etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético e isocianato de 2-bromofenilo.



Etapa 2: ácido {2'-[3-(2-bromo-fenil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

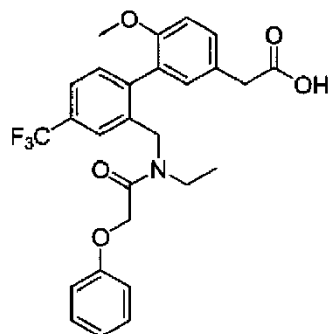
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[3-(2-bromo-fenil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 566.

Ejemplo 81: Síntesis de ácido (2'-[[etil-(2-fenoxi-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-48)



Etapa 1: éster metílico del ácido (2'-[[etil-(2-fenoxi-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

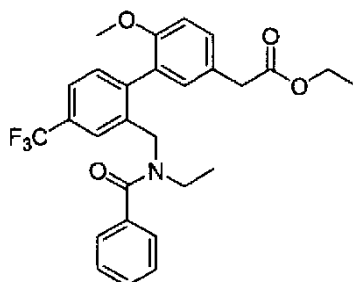
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de fenoxiacetilo.



Etapa 2: ácido (2'-[[etil-(2-fenoxi-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

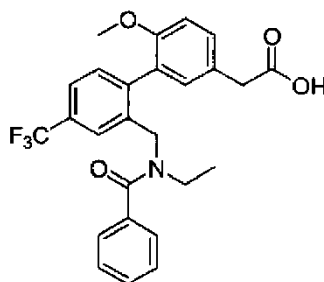
- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (2'-[[etil-(2-fenoxi-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 502.

Ejemplo 82: Síntesis de ácido {2'-[[benzoil-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-80)



Etapa 1: éster etílico del ácido {2'-[(benzoyl-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de benzoilo.

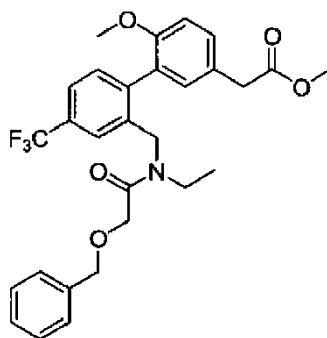


5

Etapa 2: ácido {2'-[(benzoyl-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

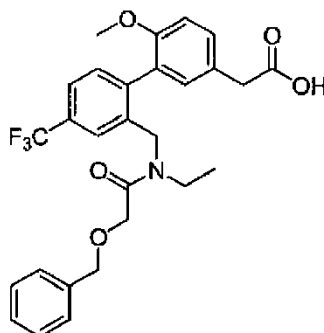
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {2'-[(benzoyl-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético.

10 Ejemplo 83: Síntesis de ácido (2'-[[2-benciloxi-acetil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-92)



Etapa 1: éster metílico del ácido (2'-[[2-benciloxi-acetil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

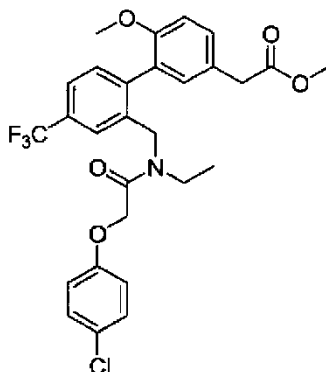
15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de benciloxiacetilo.



Etapa 2: ácido (2'-((2-benciloxi-acetil)-etil-amino)-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

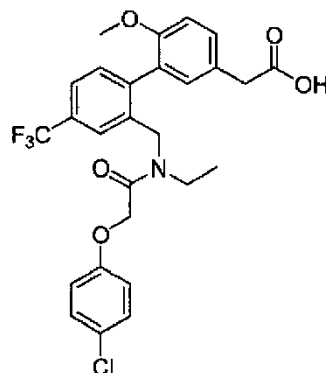
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (2'-((2-benciloxi-acetil)-etil-amino)-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético.

- 5 Ejemplo 84: Síntesis de ácido [2'-((2-(4-cloro-fenoxi)-acetil)-etil-amino)-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-93)



Etapa 1: éster metílico del ácido [2'-((2-(4-cloro-fenoxi)-acetil)-etil-amino)-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

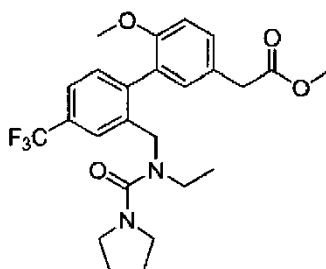
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de 4-clorofenoxiacetilo.



Etapa 2: ácido [2'-((2-(4-cloro-fenoxi)-acetil)-etil-amino)-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido [2'-((2-(4-cloro-fenoxi)-acetil)-etil-amino)-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético.

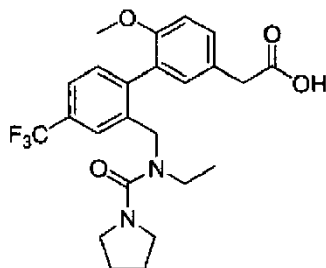
Ejemplo 85: Síntesis de ácido (2'-[etil-(pirrolidina-1-carbonil)-amino]-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-97)



- 20 Etapa 1: éster metílico del ácido (2'-[etil-(pirrolidina-1-carbonil)-amino]-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético



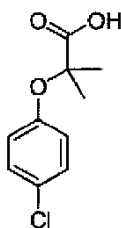
- 5 A una disolución de éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,207 g, 0,54 mmol) y diisopropiletilamina (0,38 ml, 2,16 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) a 0°C se añadió fosgeno (20% en tolueno; 0,43 ml, 0,81 mmol), y la reacción se agitó durante 2 horas. Se añadió pirrolidina (0,13 ml, 1,62 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 20-40%) para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido (2'-[etil-{pirrolidina-1-carbonil}-amino]-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

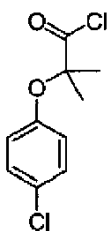
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (2'-[etil-(pirrolidina-1-carbonil)-amino]-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético.

Ejemplo 86: Síntesis de ácido [2'-([2-(4-cloro-fenoxi)-2-metil-propionil]-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-118)



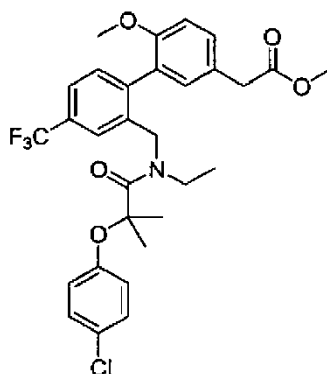
Etapa 1: ácido 2-(4-cloro-fenoxi)-2-metil-propiónico

- 15 Una disolución del éster etílico del ácido 2-(4-clorofenoxi)isobutírico (1,0 g, 4,12 mmol) en THF (10 ml) se trató con disolución acuosa de LiOH 1 N (10 ml) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó con disolución acuosa de HCl 1 N a pH 3-4 y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título.



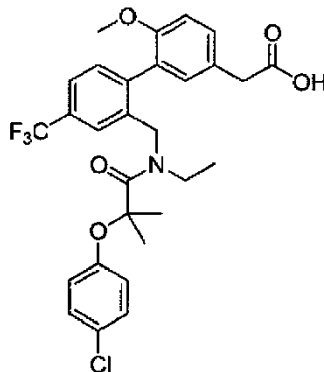
- 20 Etapa 2: cloruro de 2-(4-cloro-fenoxi)-2-metil-propionilo

Se combinaron el ácido 2-(4-cloro-fenoxi)-2-metil-propiónico (0,124 g, 0,58 mmol) y trietilamina (0,09 ml, 0,62 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) y se enfriaron a 0°C. Se añadió cloruro de oxalilo (0,05 ml, 0,62 mmol) seguido de DMF (3 gotas), y la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas para dar el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa.



Etapa 3: éster metílico del ácido [2'-([2-(4-cloro-fenoxi)-2-metil-propionil]-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

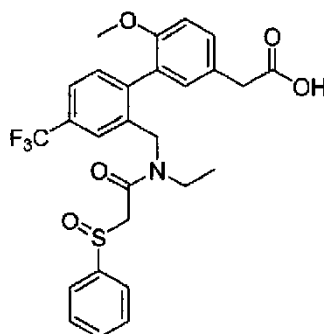
- 5 A una disolución de cloruro de 2-(4-cloro-fenoxi)-2-metil-propionilo (0,58 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añadió éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,200 g, 0,52 mmol) en trietilamina (0,17 ml, 1,23 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 10-30%) para dar el compuesto del título.



Etapa 4: ácido [2'-([2-(4-cloro-fenoxi)-2-metil-propionil]-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido [2'-([2-(4-cloro-fenoxi)-2-metil-propionil]-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético. M+H es 565.

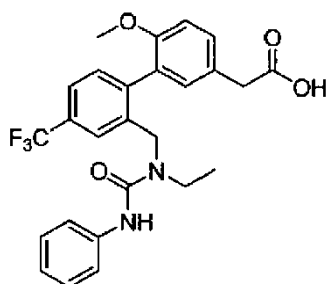
Ejemplo 87: Síntesis de ácido (2'-([2-(2-bencenosulfinil-acetil)-etil-amino]-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-119)



- 15 Etapa 1: ácido (2'-([2-(2-bencenosulfinil-acetil)-etil-amino]-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

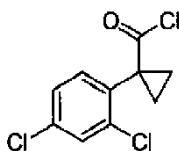
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 35, etapa 1, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-[etil-(2-fenilsulfanil-acetil)-amino]-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 534.

- 20 Ejemplo 88: Síntesis de ácido [2'-(1-etil-3-fenil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-121)



5 A una disolución de ácido {2'-[3-(2-bromo-fenil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (0,072 g, 0,13 mmol) en EtOH se añadió paladio sobre carbón al 10% (0,020 g), y la reacción se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> usando un aparato Parr durante la noche. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró, y el residuo se acidificó con disolución acuosa de HCl 1 N y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron, y el material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 20-60%) para dar el compuesto del título. M+H es 487.

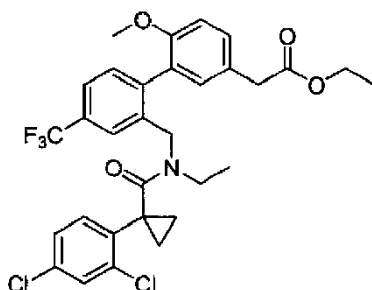
Ejemplo 89: Síntesis de ácido [2'-([1-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-131)



10

Etapa 1: cloruro de 1-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropanocarbonilo

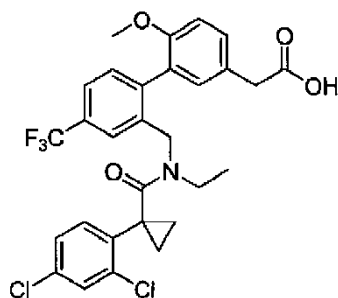
15 Se combinaron el ácido 1-(2,4-diclorofenil)-ciclopropanocarboxílico (0,086 g, 0,37 mmol) y trietilamina (0,08 ml, 0,56 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de oxalilo (0,05 ml, 0,56 mmol) seguido de DMF (3 gotas), y la reacción se agitó durante 20 minutos a 0°C y después se calentó a temperatura ambiente para dar el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa.



Etapa 2: éster etílico del ácido [2'-([1-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

20 A una disolución de cloruro de 1-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropanocarbonilo (0,37 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se añadió trietilamina (0,16 ml, 1,12 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después se añadió éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,146 g, 0,37 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (0,1 ml, 0,72 mmol) adicional y la reacción se agitó durante otros 30 minutos. El análisis por LCMS indicaba que todavía había material de partida presente, por lo que se añadió otra porción de trietilamina (0,1 ml, 0,72 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora y después se trató con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 10-40%) para dar el compuesto del título.

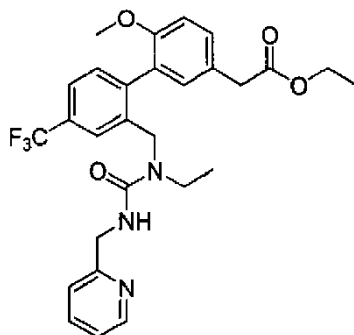
25



Etapa 3: ácido [2'-((1-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropanocarbonil)-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

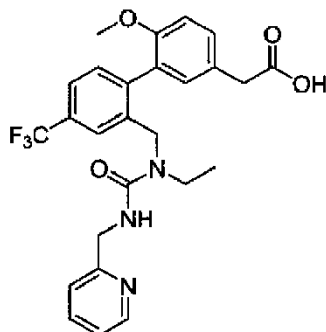
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-((1-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropanocarbonil)-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético. M+H es 580.

Ejemplo 90: Síntesis de ácido [2'-(1-etil-3-piridin-2-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-139)



- 10 Etapa 1: éster etílico del ácido [2'-(1-etil-3-piridin-2-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

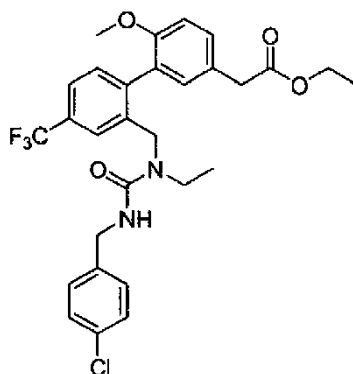
- Se combinaron el éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,203 g, 0,51 mmol) y diisopropiletilamina (0,22 ml, 1,28 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió fosgeno (20% en tolueno; 0,41 ml, 0,77 mmol) y la reacción se agitó durante 2,5 horas. Después de calentar a temperatura ambiente, se añadió 2-(aminometil)piridina (0,08 ml, 0,77mmol), seguido de trietilamina (0,14 ml, 1,02 mmol), y la reacción se agitó durante 30 minutos. El análisis por LCMS indicaba que todavía había material de partida presente, de modo que se añadió trietilamina (0,07 ml, 0,51 mmol) adicional, y la reacción se agitó durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O y la capa acuosa se extrajo dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 40-100%) para dar el compuesto del título.
- 15



- 20 Etapa 2: ácido [2'-(1-etil-3-piridin-2-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

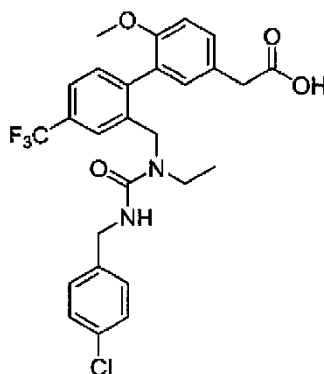
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-(1-etil-3-piridin-2-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético. M+H es 524.

- 25 Ejemplo 91: Síntesis de ácido [2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-140)



Etapa 1: éster etílico del ácido {2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

5 Al éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,196 g, 0,50 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,24 mmol), seguido de fosgeno (20% en tolueno, 0,39 ml, 0,75 mmol), y la mezcla se agitó durante 3 horas. Se añadió 4-clorobencilamina (0,09 ml, 0,75 mmol) seguido de trietilamina (0,14 ml, 1,0 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió trietilamina (0,07 ml, 0,5 mmol) adicional y la reacción se agitó durante 1 hora y después se trató con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ . La capa orgánica se secó y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-50%) para dar el compuesto del título.

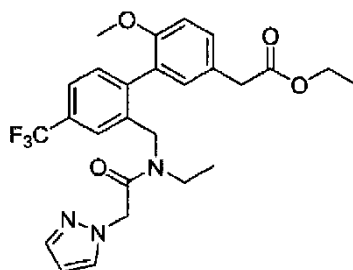


10

Etapa 2: ácido {2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

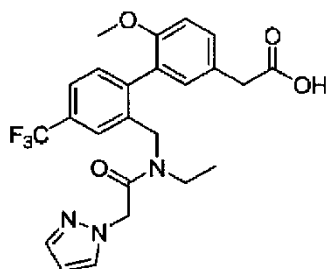
15 El éster etílico del ácido {2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (0,196 g, 0,35 mmol) en THF (2 ml) y MeOH (2 ml) se añadió disolución acuosa de LiOH 1 N (2 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se acidificó con disolución acuosa de HCl 1 N y se extrajo tres veces con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. M+H es 535.

Ejemplo 92: Síntesis de ácido (2'-[[etil-(2-pirazol-1-il-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-148)



20 Etapa 1: éster etílico del ácido (2'-[[etil-(2-pirazol-1-il-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

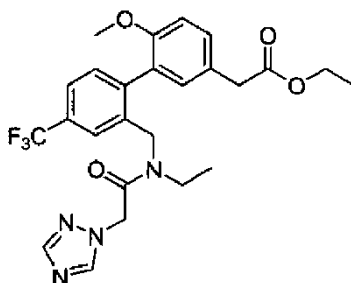
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 37, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-[[2-cloro-acetil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y pirazol.



Etapa 2: ácido (2'-[etil-(2-pirazol-1-il-acetil)-amino]-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

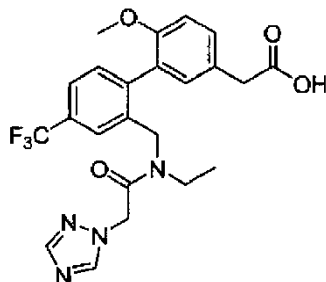
5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido (2'-[etil-(2-pirazol-1-il-acetil)-amino]-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 476.

Ejemplo 93: Síntesis de ácido (2'-[etil-(2-[1,2,4]triazol-1-il-acetil)-amino]-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-150)



10 Etapa 1: éster etílico del ácido (2'-[etil-(2-[1,2,4]triazol-1-il-acetil)-amino]-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

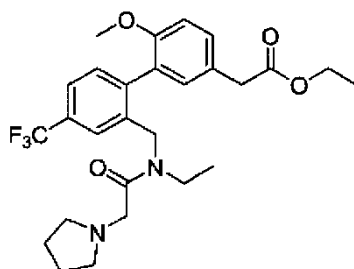
15 A una disolución de 1,2,4-triazol (0,042 g, 0,61 mmol) en DMF a 0°C se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral; 0,044 g, 1,1 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió éster etílico del ácido (2'-[[(2-cloro-acetil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,55 mmol) en DMF, seguido de yoduro de tetrabutilamonio (0,1022 g, 0,06 mmol), y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O, y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con H<sub>2</sub>O, y después se secaron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos 40-90%) para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido (2'-[etil-(2-[1,2,4]triazol-1-il-acetil)-amino]-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

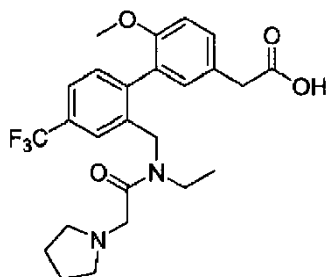
20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido (2'-[etil-(2-[1,2,4]triazol-1-il-acetil)-amino]-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 477.

Ejemplo 94: Síntesis de ácido (2'-[etil-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-amino]-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-151)



Etapa 1: éster etílico del ácido (2'-[[etil-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

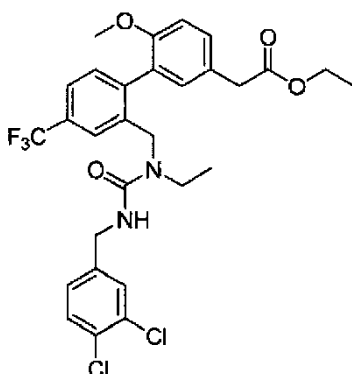
5 Se combinaron éster etílico del ácido (2'-[[2-cloro-acetil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,55 mmol), pirrolidina (0,05 ml, 0,61 mmol), carbonato potásico (0,152 g, 1,1 mmol), y yoduro sódico (0,082 g, 0,55 mmol) en MeCN (3 ml), y la reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El análisis por LCMS indicaba que todavía había material de partida presente, de modo que se añadió carbonato potásico (0,053 g, 0,39 mmol) adicional, y la reacción se agitó durante 45 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc y H<sub>2</sub>O, y la capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido (2'-[[etil-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

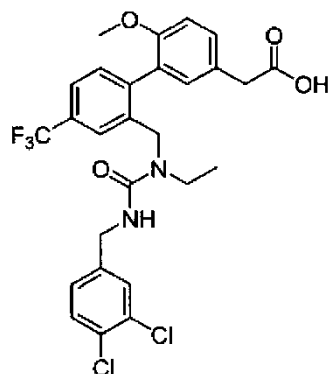
15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido (2'-[[etil-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 479.

Ejemplo 95: Síntesis de ácido {2'-[3-(3,4-dicloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-152)



20 Etapa 1: éster etílico del ácido {2'-[3-(3,4-dicloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Se combinaron éster etílico del ácido (2'-etilammometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,170 g, 0,42 mmol) y trietilamina (0,12 ml, 0,86 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). Se añadió isocianato de 3,4-diclorobencilo (0,08 ml, 0,52 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de concentrar, el material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 20-50%) para dar el compuesto del título.

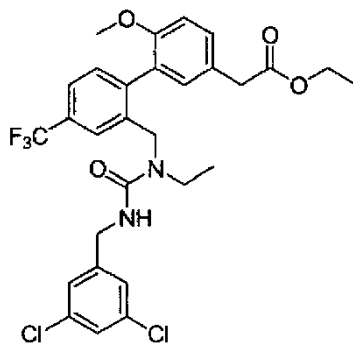


Etapa 2: ácido (2'-[3-(3,4-dicloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 91, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {2'-[3-(3,4-dicloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 569.

5

Ejemplo 96: Síntesis de ácido {2'-[3-(3,5-dicloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-165)



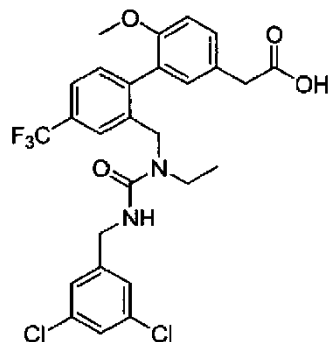
Etapa 1: éster etílico del ácido {2'-[3-(3,5-dicloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

10

A una disolución de éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,170 g, 0,43 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml) a  $0^\circ\text{C}$  se añadió diisopropiletilamina (0,19 ml, 1,08 mmol), seguido de fosgeno (20% en tolueno; 0,34 ml, 0,64 mmol), y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Se añadió 3,5-diclorobencilamina (0,091 g, 0,52 mmol) seguido de trietilamina (0,12 ml, 0,86 mmol), y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos. El análisis por LCMS indicaba que todavía había material de partida presente, por lo que se añadió trietilamina (0,12 ml, 0,86 mmol) adicional, y la reacción se agitó durante 1,5 horas. El análisis por LCMS mostraba que todavía quedaba material de partida, de modo que se añadió otra porción de trietilamina (0,25 ml, 17,9 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se trató con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y  $\text{H}_2\text{O}$ , y la capa acuosa se extrajo dos veces con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-50%) para dar el compuesto del título.

15

20

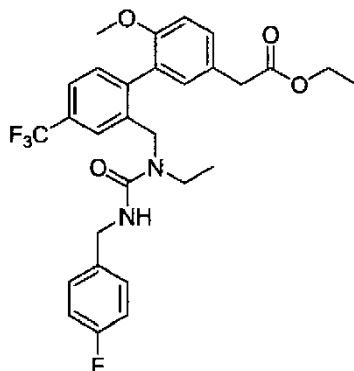


Etapa 2: ácido {2'-[3-(3,5-dicloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético



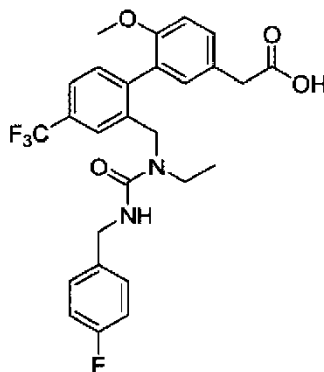
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 91, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {2'-[3-(3,5-dicloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 570.

- 5 Ejemplo 97: Síntesis de ácido {2'-[1-etil-3-(4-fluoro-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-176)



Etapa 1: éster etílico del ácido {2'-[1-etil-3-(4-fluoro-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 96, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y 4-fluorobencilamina.

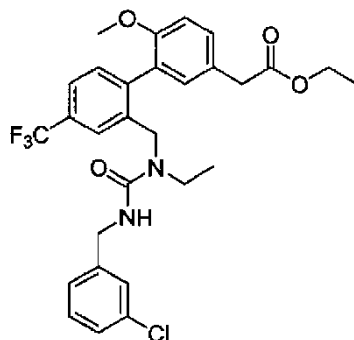


10

Etapa 2: ácido {2'-[1-etil-3-(4-fluoro-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

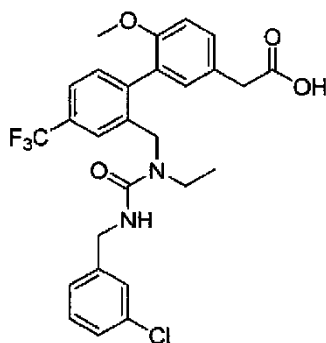
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 91, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido {2'-[1-etil-3-(4-fluoro-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 519.

- 15 Ejemplo 98: Síntesis de ácido {2'-[3-(3-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-177)



Etapa 1: éster etílico del ácido {2'-[3-(3-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

- 20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 96, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y 3-clorobencilamina.

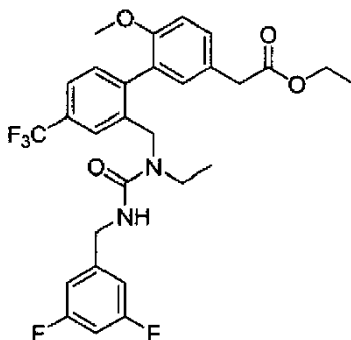


Etapa 2: ácido {2'-[3-(3-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 91, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {2'-[3-(3-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 535.

5

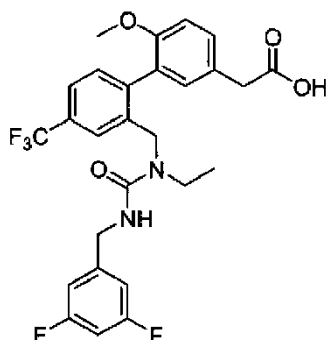
Ejemplo 99: Síntesis de ácido {2'-[3-(3,5-difluoro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-178)



Etapa 1: éster etílico del ácido {2'-[3-(3,5-difluoro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

10

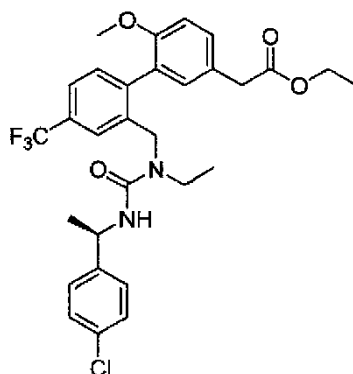
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 96, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y 3,5-difluorobencilamina.



15 Etapa 2: ácido {2'-[3-(3,5-difluoro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

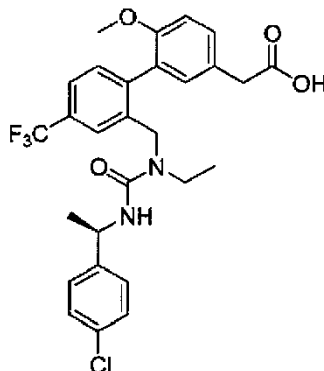
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 91, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {2'-[3-(3,5-difluoro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 537.

20 Ejemplo 100: Síntesis de ácido (2'-[3-[(R)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-179)



Etapa 1: éster etílico del ácido (2'-{3-[(R)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-1-etil-ureidometil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

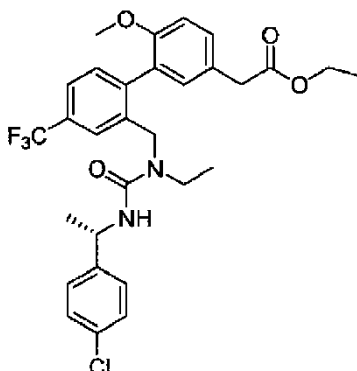
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 96, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y (R)-(+)-1-(4-clorofenil)etilamina.



Etapa 2: ácido (2'-{3-[(R)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-1-etil-ureidometil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

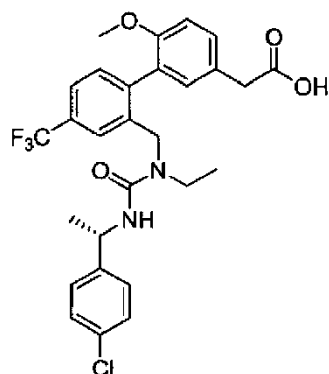
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 91, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido (2'-{3-[(R)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-1-etil-ureidometil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 549.

Ejemplo 101: Síntesis de ácido (2'-{3-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-1-etil-ureidometil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-180)



- 15 Etapa 1: éster etílico del ácido (2'-{3-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-1-etil-ureidometil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 96, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y (S)-4-cloro-alfa-metilbencilamina.

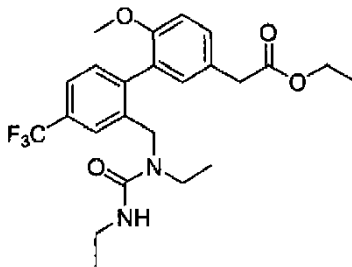


Etapa 2: ácido (2'-{3-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-1-etil-ureidometil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 91, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido (2'-{3-[(S)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-1-etil-ureidometil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 549.

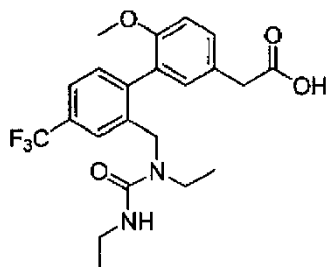
5

Ejemplo 102: Síntesis de ácido [2'-(1,3-dietil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-181)



Etapa 1: éster etílico del ácido [2'-(1,3-dietil-ureidometil)-6-metoxil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 96, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y etilamina (2 M en THF).

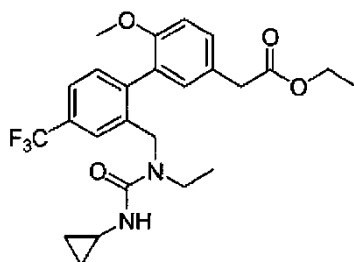


Etapa 2: ácido [2'-(1,3-dietil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 91, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-(1,3-dietil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético. M+H es 439.

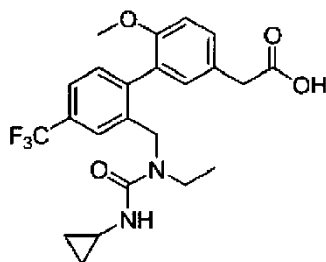
15

Ejemplo 103: Síntesis de ácido [2'-(3-ciclopropil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-182)



Etapa 1: éster etílico del ácido [2'-(3-ciclopropil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 96, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y ciclopropilamina.

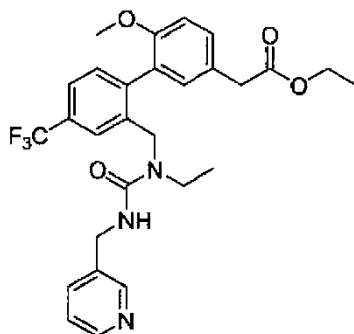


5

Etapa 2: ácido [2'-(3-ciclopropil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

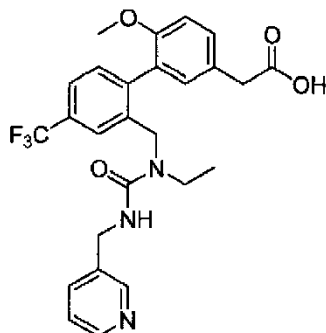
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 91, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-(3-ciclopropil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético. M+H es 451.

10 Ejemplo 104: Síntesis de ácido [2'-(1-etil-3-piridin-3-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-198)



Etapa 1: éster etílico del ácido [2'-(1-etil-3-piridin-3-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

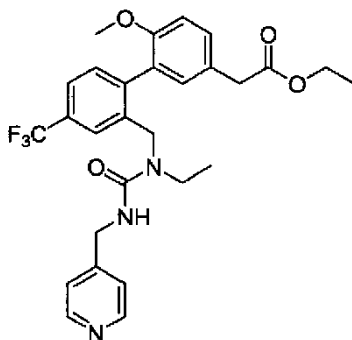
15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 96, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y 3-(aminometil)piridina.



Etapa 2: ácido [2'-(1-etil-3-piridin-3-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

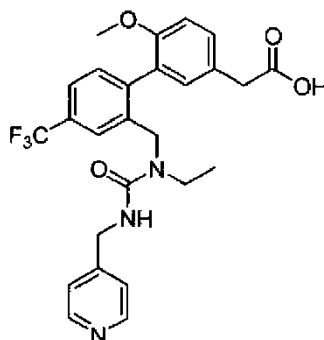
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 91, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-(1-etil-3-piridin-3-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético. M+H es 502.

- 5 Ejemplo 105: Síntesis de ácido [2'-(1-etil-3-piridin-4-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-199)



Etapa 1: éster etílico del ácido [2'-(1-etil-3-piridin-4-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 96, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y 4-(aminometil)piridina.

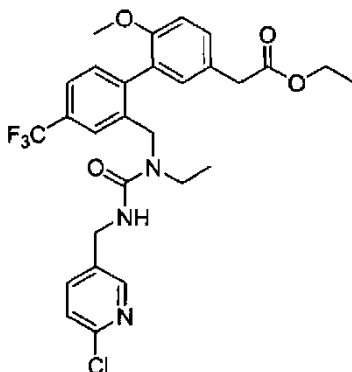


10

Etapa 2: ácido [2'-(1-etil-3-piridin-4-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

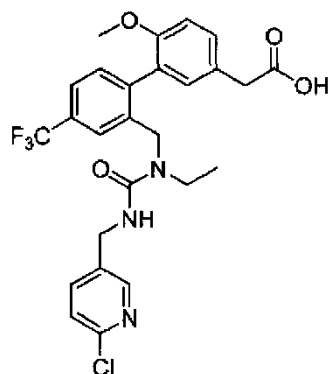
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 91, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-(1-etil-3-piridin-4-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético. M+H es 502.

- 15 Ejemplo 106: Síntesis de ácido [2'-[3-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-200)



Etapa 1: éster etílico del ácido [2'-[3-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

- 20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 96, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y 5-aminometil-2-cloropiridina.

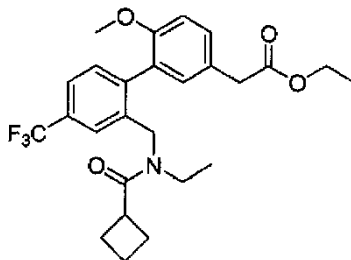


Etapa 2: ácido {2'-[3-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 91, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {2'-[3-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 536.

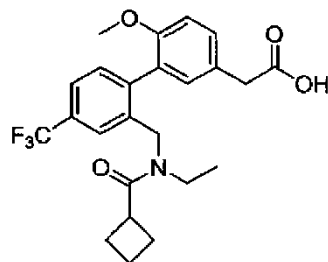
5

Ejemplo 107: Síntesis de ácido {2'-[(ciclobutanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-206)



Etapa 1: éster etílico del ácido {2'-[(ciclobutanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

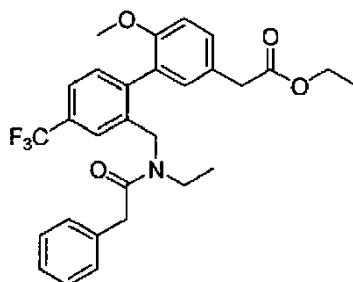
10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de ciclobutanocarbonilo.



Etapa 2: ácido {2'-[(ciclobutanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

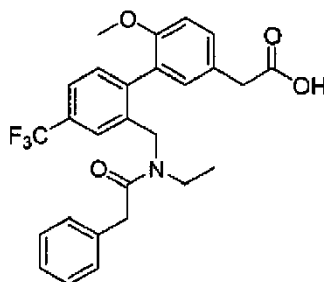
15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 91, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {2'-[(ciclobutanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 450.

Ejemplo 108: Síntesis de ácido {2'-[(etil-fenilacetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-207)



Etapa 1: éster etílico del ácido {2'-[(etil-fenilacetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de fenilacetilo.

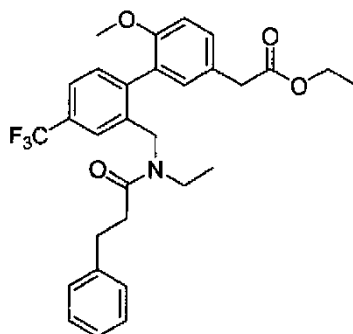


5

Etapa 2: ácido {2'-[(etil-fenilacetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

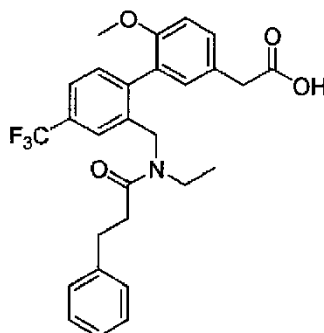
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 91, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {2'-[(etil-fenilacetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 486.

10 Ejemplo 109: Síntesis de ácido (2'-[(etil-(3-fenil-propionil)-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-208)



Etapa 1: éster etílico del ácido (2'-[(etil-(3-fenil-propionil)-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de hidrocinaoilo.

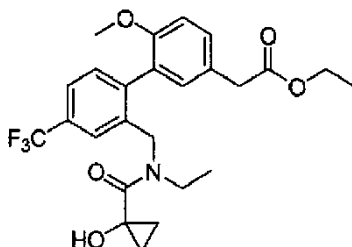




Etapa 2: ácido {2'-[[etil-(3-fenil-propionil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

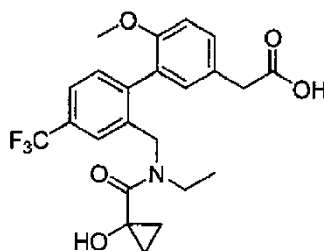
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 91, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido (2'-[[etil-(3-fenil-propionil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 500.

- 5 Ejemplo 110: Síntesis de ácido {2'-[[etil-(1-hidroxi-ciclopropanocarbonil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-209)



Etapa 1: éster etílico del ácido (2'-[[etil-(1-hidroxi-ciclopropanocarbonil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

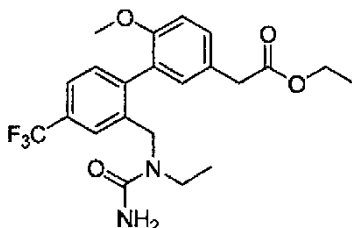
- 10 Se combinaron éster etílico del ácido {2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,240 g, 0,61 mmol), ácido 1-hidroxi-1-ciclopropanocarboxílico (0,074 g, 0,73 mmol), hidrocloreto de la 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,175 g, 0,92 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0,124 g, 0,92 mmol), y trietilamina (0,21 ml, 1,53 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 20-90%) para dar el compuesto del título.



- 15 Etapa 2: ácido (2'-[[etil-(1-hidroxi-ciclopropanocarbonil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

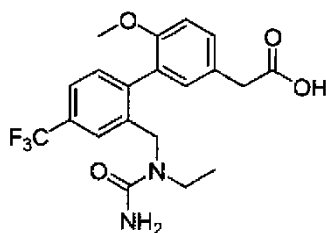
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 91, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido (2'-[[etil-(1-hidroxi-ciclopropanocarbonil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 452.

- 20 Ejemplo 111: Síntesis de ácido {2'-[[1-etil-ureido)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-210)



Etapa 1: éster etílico del ácido {2'-[[1-etil-ureido)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

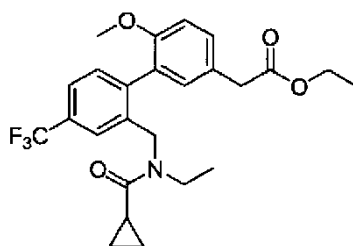
- 25 Se combinaron éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,202 g, 0,51 mmol) y cianato sódico (0,052 g, 0,77 mmol) en H<sub>2</sub>O (2 ml). Se añadió acético ácido (0,04 ml, 0,77 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió DMF (1 ml) para facilitar la agitación y la reacción se agitó durante 1,5 horas. La disolución se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido {2'-[(1-etil-ureido)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

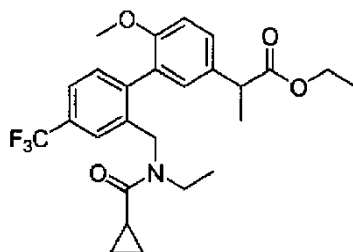
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 91, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {2'-[(1-etil-ureido)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 411.

- 5 Ejemplo 112: Síntesis de ácido 2-{2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-217)



Etapa 1: éster etílico del ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

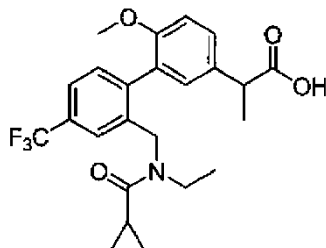
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido {2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



- 15 Etapa 2: éster etílico del ácido 2-{2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico

Se disolvió éster etílico del ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (0,408 g, 0,88 mmol) en THF (4 ml) y se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio (1 M en THF; 1,06 ml, 1,06 mmol) seguido de yodometano (0,06 ml, 0,97 mmol), y la reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. La mezcla se inactivó con disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 10-40%) para dar el compuesto del título.

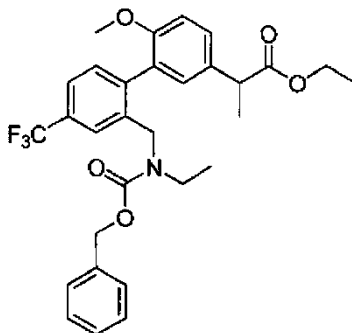
- 20



Etapa 3: ácido 2-{2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico

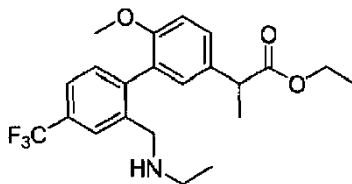
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 91, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 2-{2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico. M+H es 450.

- 5 Ejemplo 113: Síntesis de ácido 2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-222)



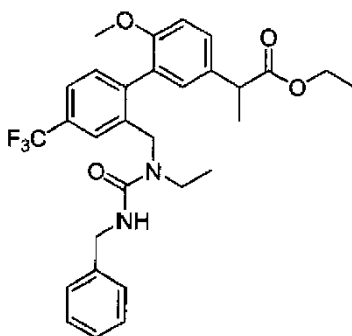
Etapa 1: éster etílico del ácido 2-{2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico

- 10 El ácido 2-{2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (0,058 g, 0,11 mmol) en EtOH (3 ml) se trató con ácido sulfúrico (2 gotas) a 70°C durante 1,5 horas para dar el compuesto del título.



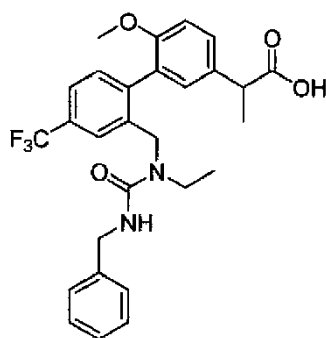
Etapa 2: éster etílico del ácido 2-(2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico

- 15 A una disolución de éster etílico del ácido 2-{2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (0,11 mmol) en EtOH (12 ml) se añadió paladio sobre carbón al 10% (0,050 g), y la reacción se agitó con un balón de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con EtOH. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título.



Etapa 3: éster etílico del ácido 2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico

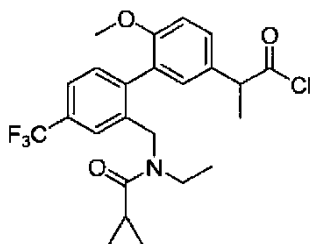
- 20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 95, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 2-(2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico e isocianato de bencilo.



Etapa 4: ácido 2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico

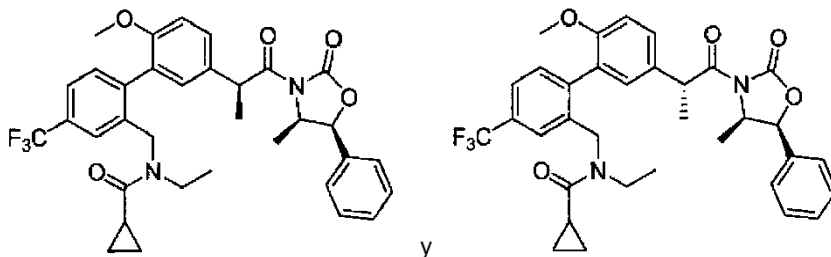
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 91, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico. M+H es 515.

Ejemplo 114: Síntesis de la etil-{2'-metoxi-5'-[(R)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto 2-12) y etil-{2'-metoxi-5'-[(S)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto 2-13)



Etapa 1: cloruro de 2-[2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propionilo

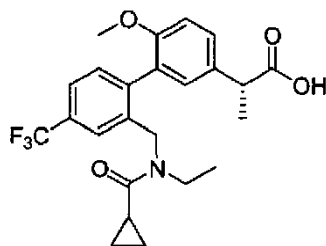
Al ácido 2-[2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (0,096 g, 0,21 mmol) y trietilamina (0,04 ml, 0,26 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) a 0°C se añadió cloruro de oxalilo (0,02 ml, 0,26 mmol) seguido de DMF (2 gotas), y la reacción se agitó a 0°C durante 1,5 horas. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título.



Etapa 2: etil-{2'-metoxi-5'-[(S)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico y etil-{2'-metoxi-5'-[(R)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

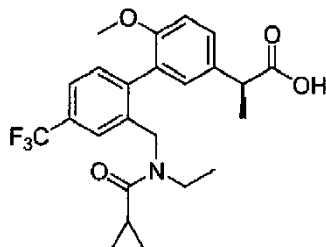
A la (4R,5S)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona (0,037 g, 0,21 mmol) en THF (2 ml) a -78°C se añadió n-butil-litio (1,6 M en hexanos; 0,20 ml, 0,32 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió gota a gota cloruro de 2-[2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propionilo (0,21 mmol) en THF (2 ml), y la reacción se agitó durante 1 hora a -78°C. La mezcla se trató con EtOAc y H<sub>2</sub>O, y la capa orgánica se secó y concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar los compuestos del título como productos separados. M+H es 609 (Compuesto 2-12); M+H es 609 (Compuesto 2-13).

Ejemplo 115: Síntesis de ácido (R)-2-[2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-224)



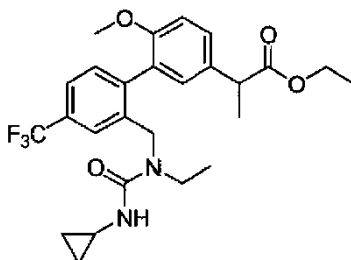
La etil-(2'-metoxi-5'-[(R)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (0,011 g, 0,02 mmol) en THF (1 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) se trató con peróxido de hidrógeno (30%; 0,004 ml, 0,04 mmol) e hidróxido de litio (0,002 g, 0,04 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó a pH 3-4 con disolución acuosa de HCl 1 N y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título. M+H es 450.

Ejemplo 116: Síntesis de ácido (S)-2-{2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-225)



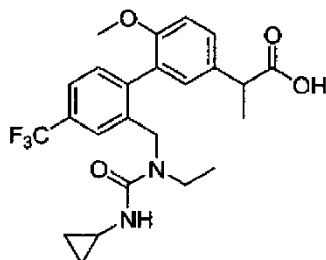
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 115, etapa 1, usando el siguiente material de partida: etil-{2'-metoxi-5'-[(S)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4-trifluorometil-bipbenil-2-ilmetil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico. M+H es 450.

Ejemplo 117: Síntesis de ácido 2-[2'-(3-ciclopropil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-243)



Etapa 1: éster etílico del ácido 2-[2'-(3-ciclopropil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico

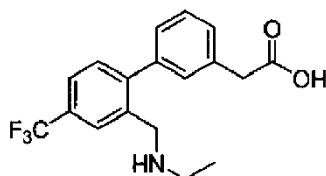
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 96, etapa 1, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 2-(2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico y ciclopropilamina.



Etapa 2: ácido 2-[2'-(3-ciclopropil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico

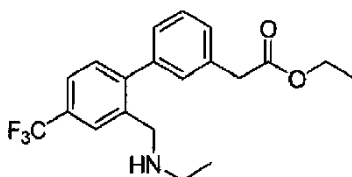
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 91, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 2-[2'-(3-ciclopropil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico. M+H es 465.

Ejemplo 118: Síntesis de ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-244)



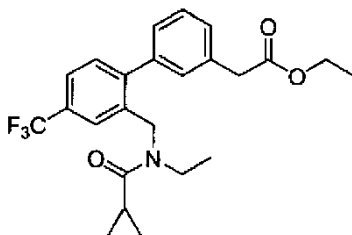
Etapa 1: ácido (2'-etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

- 5 El ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (0,16 g, 0,34 mmol) en EtOH (7 ml) se trató con paladio sobre carbón al 10% (0,072 g), y la reacción se agitó con un balón de hidrógeno H<sub>2</sub> durante 3 horas para dar el compuesto del título.



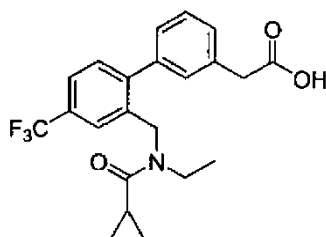
Etapa 2: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

- 10 A una disolución de ácido {2'-etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (0,34 mmol) en EtOH (7 ml) se añadió ácido sulfúrico (3-4 gotas), y la reacción se agitó a 50°C durante la noche. Una vez que no se veía material de partida por análisis de LCMS, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con EtOH. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título.



- 15 Etapa 3: éster etílico del ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

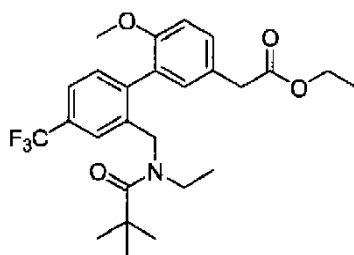
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



Etapa 4: ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

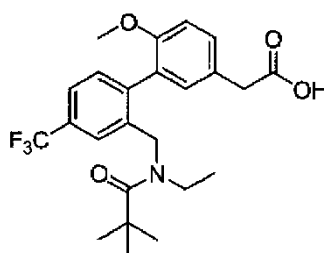
- 20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 91, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 406.

Ejemplo 119: Síntesis de ácido (2'-{[(2,2-dimetil-propionil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-245)



Etapa 1: éster etílico del ácido (2'-[[2-(2-dimetil-propionil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

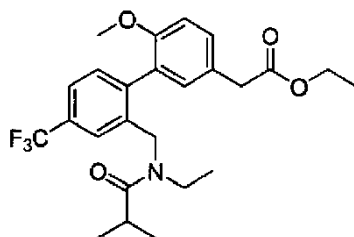
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de trimetilacetilo.



Etapa 2: ácido {2'-[[2-(2-dimetil-propionil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

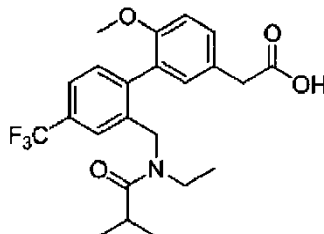
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 91, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido (2'-[[2-(2-dimetil-propionil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 452.

Ejemplo 120: Síntesis de ácido {2'-[(etil-isobutiril-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-246)



- 15 Etapa 1: éster etílico del ácido {2'-[(etil-isobutiril-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

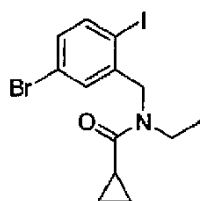
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de isobutirilo.



Etapa 2: ácido {2'-[(etil-isobutiril-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

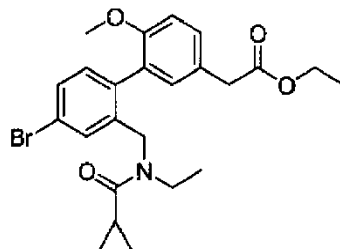
- 20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 91, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {2'-[(etil-isobutiril-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 438.

Ejemplo 121: Síntesis de ácido {4'-bromo-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-247)



Etapa 1: (5-bromo-2-yodo-bencil)-etil-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

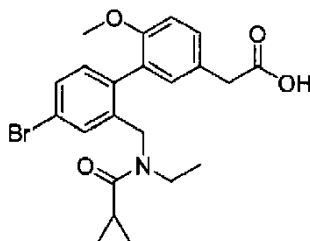
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (5-bromo-2-yodo-bencil)-etil-amina y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



5

Etapa 2: éster etílico del ácido {4'-bromo-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: (5-bromo-2-yodo-bencil)-etil-amida del ácido ciclopropanocarboxílico y éster etílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético.

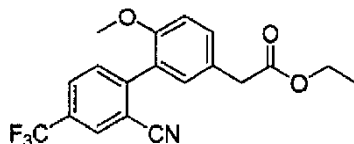


10

Etapa 3: ácido {4'-bromo-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-etil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {4'-bromo-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético. M+H es 446.

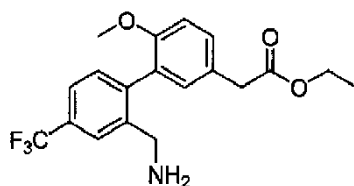
15 Ejemplo 122: Síntesis de ácido [2'-(3-bencil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-251)



Etapa 1: éster etílico del ácido (2'-ciano-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

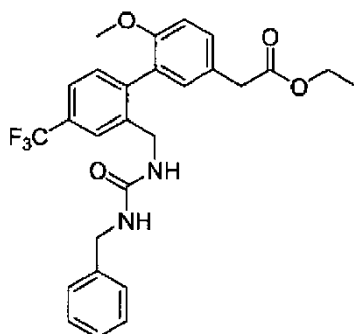
20 Se combinaron 2-bromo-5-(trifluorometil)benzonitrilo (5,5 g, 22 mmol), éster etílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético (7,04 g, 22 mmol), carbonato potásico (7,6 g, 55 mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,300 g, 0,25 mmol) en DME (40 ml) y H<sub>2</sub>O (20 ml). La mezcla se purgó con N<sub>2</sub>, y después se agitó a 85°C durante 36 horas. Después de tratamiento convencional, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.





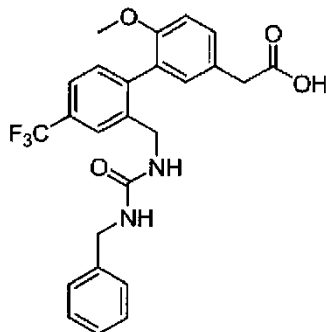
Etapa 2: éster etílico del ácido (2'-aminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

- 5 A una disolución del éster etílico del ácido (2'-ciano-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,545 g, 1,5 mmol) y cloruro de cobalto(II) hexahidrato (0,71 g, 3,0 mmol) en MeOH (60 ml) y THF (24 ml) se añadió borohidruro sódico (0,58 g, 15,3 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió disolución acuosa de HCl 2 N (67 ml) y la mezcla se concentró. Se añadió disolución acuosa de NH<sub>4</sub>OH 2 N hasta que la disolución era básica, y la mezcla se extrajo dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con H<sub>2</sub>O, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título.



- 10 Etapa 3: éster etílico del ácido [2'-(3-bencil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

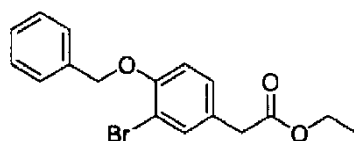
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 95, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-aminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético e isocianato de bencilo.



Etapa 4: ácido [2'-(3-bencil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-(3-bencil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético.

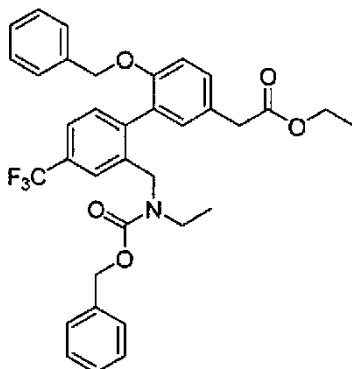
Ejemplo 123: Síntesis de ácido {6-benciloxi-2-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-128)



- 20 Etapa 1: éster etílico del ácido (4-Benciloxi-3-bromo-fenil)-acético

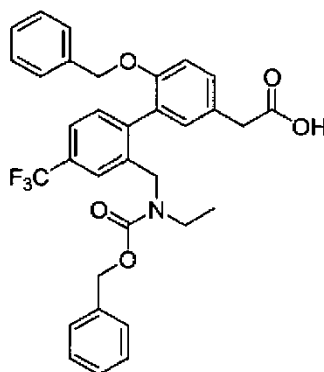
A una suspensión de éster etílico del ácido (3-bromo-4-hidroxi-fenil)-acético (0,100 g, 0,39 mmol) y carbonato de cesio (0,376 g, 1,16 mmol) en MeCN se añadió bromuro de bencilo (0,06 ml, 0,46 mmol), y la reacción se agitó a

temperatura ambiente hasta que no se veía material de partida por análisis de tlc. La mezcla se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título.



5 Etapa 2: éster etílico del ácido {6-benciloxi-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

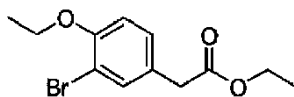
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster bencilico del ácido etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometilbencil]-carbámico y éster etílico del ácido (4-benciloxi-3-bromo-fenil)-acético.



10 Etapa 3: ácido {6-benciloxi-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

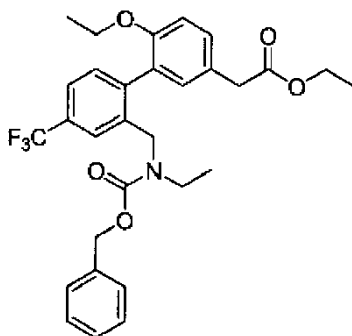
A una disolución de éster etílico del ácido {6-benciloxi-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (0,050 g, 0,08 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió disolución acuosa de LiOH 1 N (1 ml), y la reacción se agitó a 65°C durante la noche. La mezcla se acidificó con disolución acuosa de HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. M+H es 578.

Ejemplo 124: Síntesis de ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-etoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-129)



Etapa 1: éster etílico del ácido (3-bromo-4-etoxi-fenil)-acético

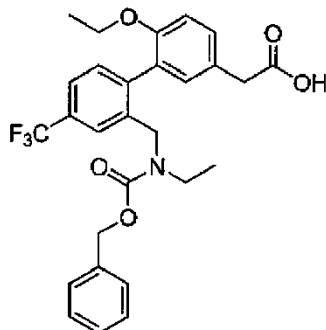
20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 123, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (3-bromo-4-hidroxi-fenil)-acético y yodoetano.



Etapa 2: éster etílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-etoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster bencilico del ácido etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico y éster etílico del ácido (3-bromo-4-etoxi-fenil)-acético.

5

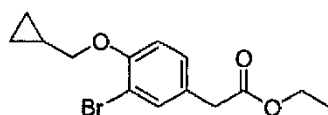


Etapa 3: ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-etoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 123, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-etoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 516.

10

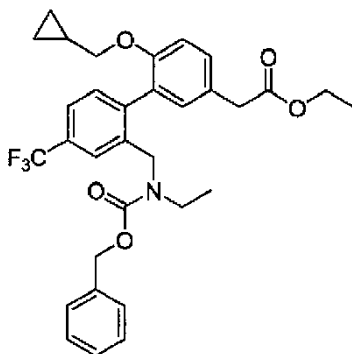
Ejemplo 125: Síntesis de ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-ciclopropilmetoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-130)



Etapa 1: éster etílico del ácido (3-bromo-4-ciclopropilmetoxi-fenil)-acético

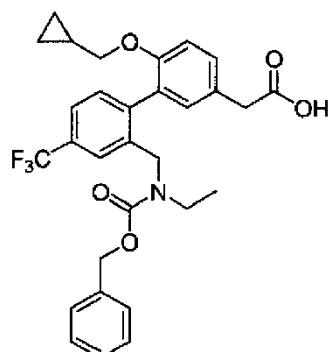
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 123, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (3-bromo-4-hidroxi-fenil)-acético y (bromometil)ciclopropano.

15



Etapa 2: éster etílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-ciclopropilmetoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

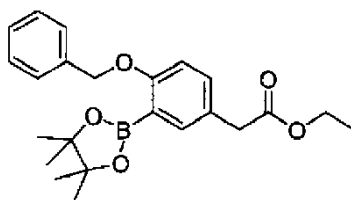
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster bencilico del ácido etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico y éster etílico del ácido (3-bromo-4-ciclopropilmetoxi-fenil)-acético.



5 Etapa 3: ácido [2'-[(benciloxycarbonil-etil-amino)-metil]-6-ciclopropilmetoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

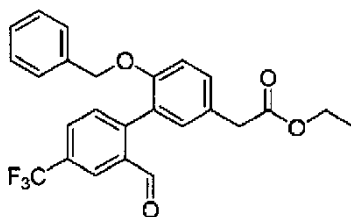
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 123, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-[(benciloxycarbonil-etil-amino)-metil]-6-ciclopropilmetoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético. M+H es 542.

10 Ejemplo 126: Síntesis de éster etílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 2-9)



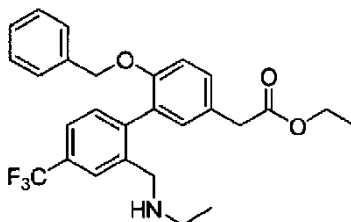
Etapa 1: éster etílico del ácido [4-benciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (4-benciloxi-3-bromo-fenil)-acético y bis(pinacolato)diboro.



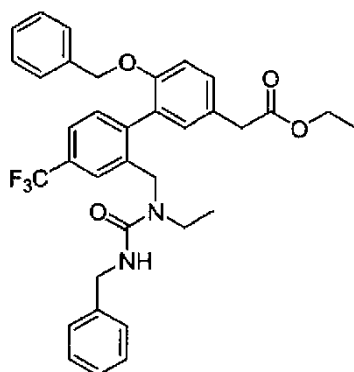
15 Etapa 2: éster etílico del ácido (6-benciloxi-2'-formil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [4-benciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético y 2-bromo-5-(trifluorometil)benzaldehído.



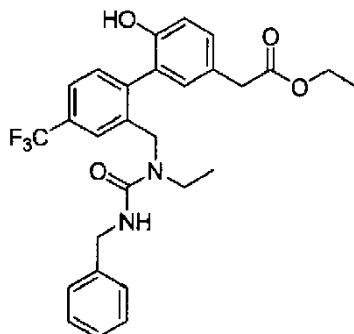
20 Etapa 3: éster etílico del ácido (6-benciloxi-2'-etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (6-benciloxi-2'-formil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y etilamina (2 M en THF).



Etapa 4: éster etílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 95, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (6-benciloxi-2'-etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético e isocianato de bencilo.



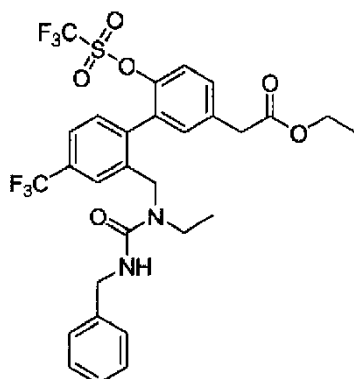
5

Etapa 5: éster etílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

El éster etílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (0,580 g, 0,96 mmol) en EtOAc se trató con paladio sobre carbón al 10% (catalítico) y se agitó con un balón de H<sub>2</sub> durante la noche. El análisis por tlc indicaba que todavía había material de partida presente, por lo que se añadió nuevo paladio sobre carbón, y la reacción se agitó con un balón de H<sub>2</sub> durante 24 horas adicionales. Una vez que no se veía material de partida por análisis de tlc, la mezcla se filtró sobre Celite, y el filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título. M+H es 515.

10

Ejemplo 127: Síntesis de ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-220)

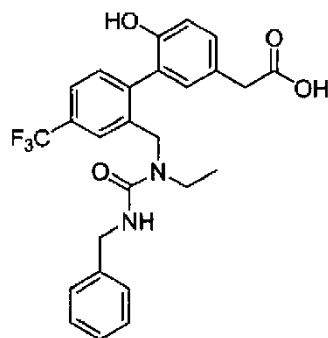


15

Etapa 1: éster etílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-trifluorometanosulfoniloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 36, etapa 7, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético y *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida).

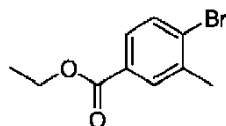
20



Etapa 2: ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

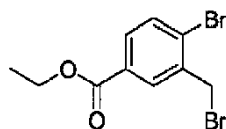
5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 123, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-trifluorometanosulfonyloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético. M+H es 487.

Ejemplo 128: Síntesis de ácido 2-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5'-etoxicarbonilmetil-2'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (Compuesto 2-14)



Etapa 1: éster etílico del ácido 4-bromo-3-metil-benzoico

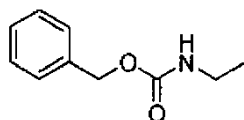
10 Al ácido 4-bromo-3-metilbenzoico (16,27 g, 75,7 mmol) en EtOH (500 ml) se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml), y la reacción se agitó a 95°C durante la noche. Se añadió ácido sulfúrico (2 ml) adicional para que se completara la reacción y después la mezcla se inactivó por la adición lenta de carbonato sódico. La mezcla se filtró y se concentró y el residuo se diluyó y se lavó con H<sub>2</sub>O dos veces, disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, salmuera y H<sub>2</sub>O para dar el compuesto del título.



15

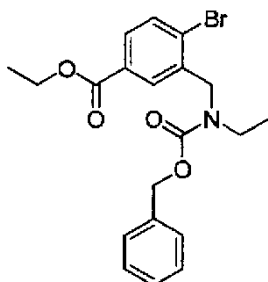
Etapa 2: éster etílico del ácido 4-bromo-3-bromometil-benzoico

20 Se combinaron éster etílico del ácido 4-bromo-3-metil-benzoico (18,24 g, 75,4 mmol), N-bromosuccinimida (14,1 g, 79,2 mmol), y peróxido de benzoilo (0,9 g, 3,77 mmol) en CCl<sub>4</sub>, y la reacción se calentó a 80°C y se agitó iluminándola con una lámpara de mesa de halógeno durante 6 horas. La mezcla se concentró y se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O. La capa orgánica se separó y se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera, y después se secó y se concentró. El residuo se trituró con hexano (3x50 ml) y se secó para dar el compuesto del título.



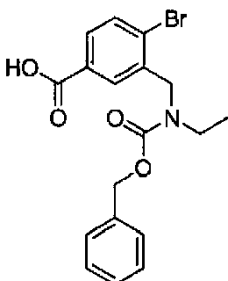
Etapa 3: éster bencilico del ácido etil-carbámico

25 Se combinaron etilamina (1,3 ml, 20,0 mmol) y diisopropiletilamina (7 ml, 40,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (2,86 ml, 20,0 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Una vez que no se veía material de partida por análisis de tlc, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se lavó con H<sub>2</sub>O, disolución acuosa de HCl 0,1 N y H<sub>2</sub>O, y después se secó y concentró para dar el compuesto del título.



Etapa 4: éster etílico del ácido 3-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-bromo-benzoico

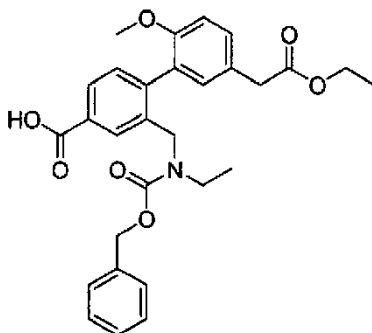
5 Se combinaron éster etílico del ácido 4-bromo-3-bromometil-benzoico (2,95 g, 9,2 mmol) y éster bencílico del ácido etil-carbámico (3,30 g, 18,4 mmol) en DMF (100 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente hidruro sódico (60% en aceite mineral; 0,772 g, 19,3 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se inactivó con H<sub>2</sub>O y con disolución acuosa de HCl 1 N (20 ml), y después se extrajo con EtOAc:hexanos 1:1 tres veces. La capa orgánica se lavó con salmuera y después se secó y concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-100%) para dar el compuesto del título, así como el producto hidrolizado que se combinó con el producto de la siguiente etapa.



10

Etapa 5: ácido 3-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-bromo-benzoico

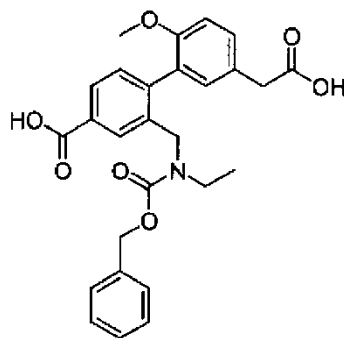
15 El éster etílico del ácido 3-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-bromo-benzoico (3,62 g, 7,2 mmol) se disolvió en MeOH (40 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió disolución acuosa de LiOH 1 N (22 ml, 22 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se inactivó con disolución acuosa de HCl 1 N (22 ml) y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar el compuesto del título, que se combinó con el producto hidrolizado aislado en la etapa 5.



Etapa 6: ácido 2-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5'-etoxicarbonilmetil-2'-metoxi-bifenil-4-carboxílico

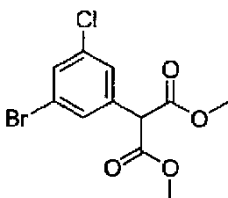
20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido 3-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-bromo-benzoico y éster etílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético. M+H es 506.

Ejemplo 129: Síntesis de ácido 2-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5'-carboximetil-2'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (Compuesto 1-226)



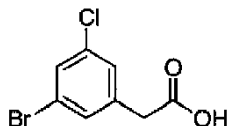
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido 2-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5'-etoxicarbonilmetil-2'-metoxi-bifenil-4-carboxílico. M+H es 478.

5 Ejemplo 130: Síntesis de ácido {5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metilsulfanil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-242)



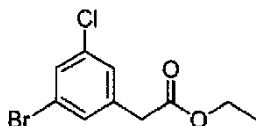
Etapa 1: éster dimetilico del ácido 2-(3-bromo-5-cloro-fenil)-malónico

10 Se combinaron 1,3-dibromo-5-clorobenceno (25 g, 93 mmol), malonato de dimetilo (23,4 ml, 204 mmol), y bromuro de cobre(I) (29,2 g, 204 mmol) en 1,4-dioxano (300 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió lentamente hidruro sódico (60% en aceite mineral; 8,2 g, 204 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y después se agitó a 105°C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se trató con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y disolución acuosa de NH<sub>4</sub>OH. La capa orgánica se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-20%) para dar el compuesto del título.



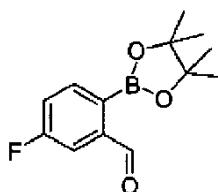
15 Etapa 2: ácido (3-bromo-5-cloro-fenil)-acético

El éster dimetilico del ácido 2-(3-bromo-5-cloro-fenil)-malónico (19 g, 59 mmol) en MeOH (500 ml) con disolución acuosa de NaOH 1 N (237 ml, 237 mmol) a 50°C durante 1,5 horas. La mezcla se concentró, y el residuo se acidificó y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título.



20 Etapa 3: éster etílico del ácido (3-bromo-5-cloro-fenil)-acético

El ácido (3-bromo-5-cloro-fenil)-acético (14 g, 56 mmol) en EtOH (150 ml) se trató con ácido sulfúrico (2 ml) a 50°C durante 2 horas. La mezcla se trató con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O, y la capa orgánica se concentró para dar el compuesto del título.

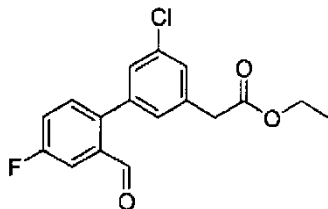


25



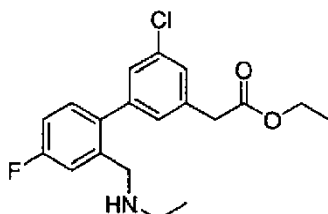
Etapa 4: 5-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: 2-bromo-5-fluorobenzaldehído y bis(pinacolato)diboro.



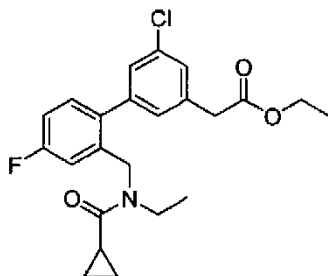
5 Etapa 5: éster etílico del ácido (5-cloro-4'-fluoro-2'-formil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (3-bromo-5-cloro-fenil)-acético y 5-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído.



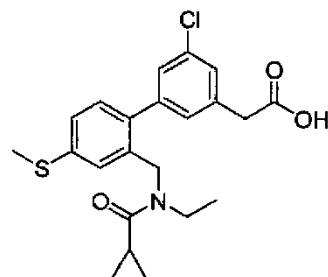
10 Etapa 6: éster etílico del ácido (5-cloro-2'-etilaminometil-4'-fluoro-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (5-cloro-4'-fluoro-2'-formil-bifenil-3-il)-acético y etilamina (2 M en THF).



Etapa 7: éster etílico del ácido {5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-bifenil-3-il}-acético

15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (5-cloro-2'-etilaminometil-4'-fluoro-bifenil-3-il)-acético y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



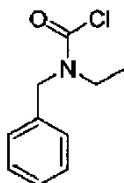
Etapa 8: ácido {5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metilsulfanil-bifenil-3-il}-acético

20 Se combinaron éster etílico del ácido {5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-bifenil-3-il}-acético (0,118 g, 0,28 mmol) y tiometóxido sódico (0,043 g, 0,62 mmol) en DMF (2 ml) y se agitó a 100°C durante la noche. El análisis por LCMS indicaba el fluoruro no se había desplazado, pero el éster etílico se había hidrolizado. Se añadió tiometóxido sódico (0,040 g, 0,57 mmol) adicional, y la reacción se agitó durante la noche a 100°C. El análisis por LCMS indicaba que la reacción se había completado, por lo tanto la mezcla se acidificó con disolución acuosa de

HCl 1 N (4 ml) y se trató con EtOAc y H<sub>2</sub>O. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. M+H es 418.

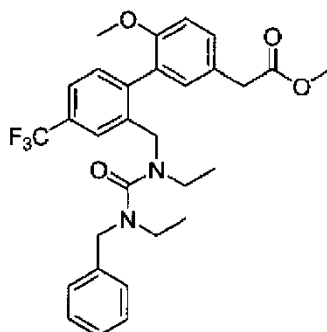
Ejemplo 131: Síntesis de ácido [2'-(3-bencil-1,3-dietil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-94)

5



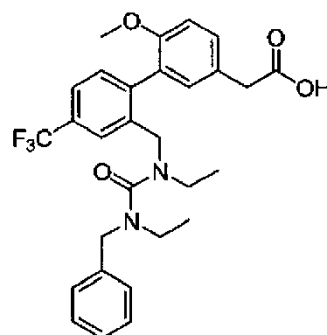
Etapa 1: cloruro de N-etil-N-bencilcarbamoilo

10 Se combinaron N-etilbencilamina (0,56 ml, 3,8 mmol) y diisopropiletilamina (1 ml 5,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió fosgeno (20% en tolueno; 2,4 ml, 4,6 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, y el residuo se disolvió en Et<sub>2</sub>O y se lavó dos veces con H<sub>2</sub>O. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título.



Etapa 1: éster metílico del ácido [2'-(3-bencil-1,3-dietil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

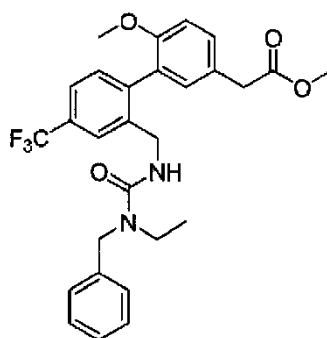
15 Se combinaron éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,130 g, 0,34 mmol), cloruro de N-etil-N-bencilcarbamoilo (0,081 g, 0,41 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,010 g, 0,08 mmol) y trietilamina (0,12 ml, 0,85 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y se agitó a temperatura de reflujo durante la noche. La mezcla se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-100%) para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido [2'-(3-bencil-1,3-dietil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido [2'-(3-bencil-1,3-dietil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético.

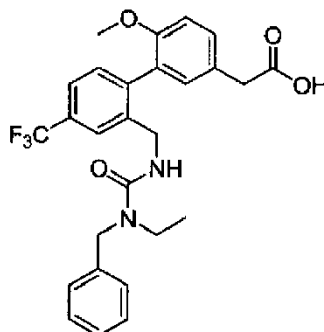
Ejemplo 132: Síntesis de ácido [2'-(3-bencil-3-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-106)



Etapa 1: éster metílico del ácido [2'-(3-bencil-3-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 131, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-aminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético, cloruro de N-etil-N-bencilcarbamoilo.

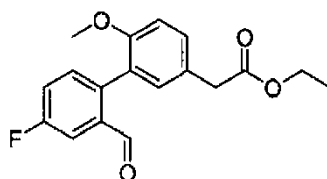
5



Etapa 2: ácido [2'-(3-bencil-3-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido [2'-(3-bencil-3-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético.

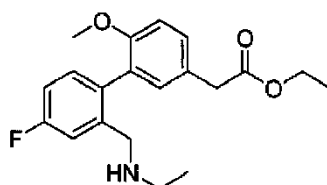
- 10 Ejemplo 133: Síntesis de ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-183)



Etapa 1: éster etílico del ácido (4'-fluoro-2'-formil-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 2-bromo-5-fluorobenzaldehído y éster etílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético.

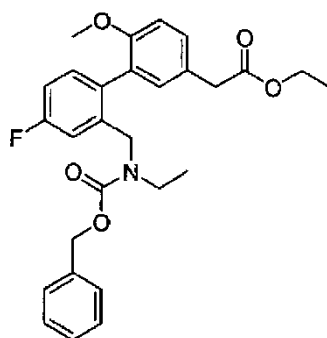
15



Etapa 2: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético

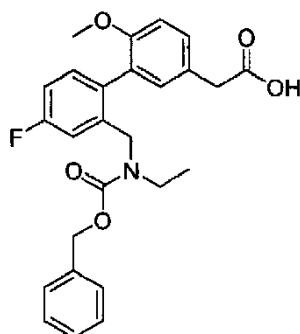
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (4'-fluoro-2'-formil-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético y etilamina (2 M en THF).

20



Etapa 3: éster etílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético

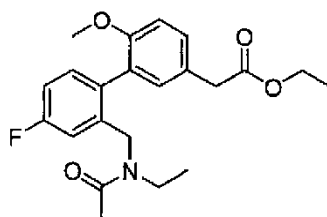
- 5 Se combinaron el éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético (0,172 g, 0,5 mmol) y diisopropiletilamina (0,18 ml, 1,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió cloroformiato de bencilo (0,1 ml, 0,7 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se purificó por cromatografía en gel de sílice, y después se purificó más por HPLC preparativa para dar el compuesto del título.



Etapa 4: ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético

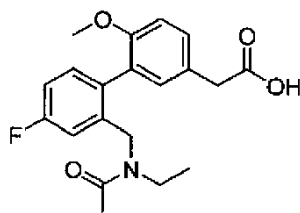
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético. M+H es 452.

Ejemplo 134: Síntesis de ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-metoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-184)



Etapa 1: éster etílico del ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético

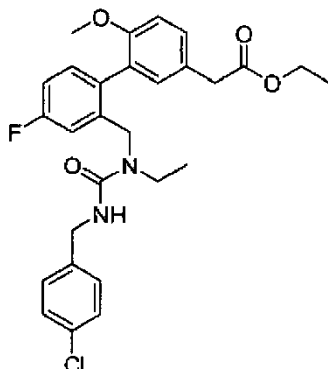
- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético y cloruro de acetilo.



Etapa 2: ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético

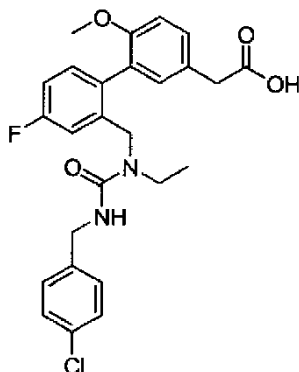
- 20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético. M+H es 360.

Ejemplo 135: Síntesis de ácido {2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-185)



Etapa 1: éster etílico del ácido {2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético

- 5 Se combinaron el éster etílico del ácido {2'-etilaminometil-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético (0,172 g, 0,5 mmol) y diisopropiletamina (0,43 ml, 2,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió fosgeno (20% en tolueno; 0,40 ml, 0,75 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió 4-clorobencilamina (0,012 ml, 1,0 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con H<sub>2</sub>O. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título.

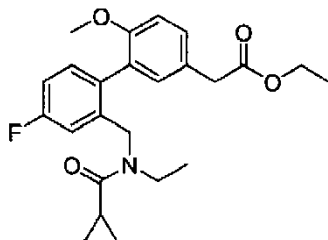


10

Etapa 2: ácido {2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético

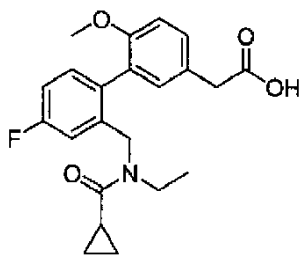
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético. M+H es 486.

- 15 Ejemplo 136: Síntesis de ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-186)



Etapa 1: éster etílico del ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético

- 20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético y cloruro de ciclopropanocarbonilo.

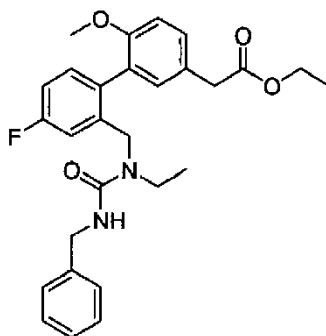


Etapa 2: ácido [2'-((ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil)-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-((ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil)-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético. M+H es 386.

5

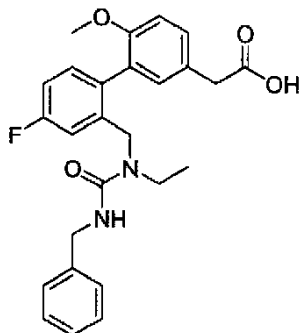
Ejemplo 137: Síntesis de ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-4'-fluoro-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-187)



Etapa 1: éster etílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 95, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético e isocianato de bencilo.

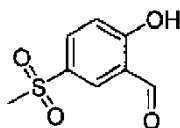
10



Etapa 2: ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético. M+H es 451.

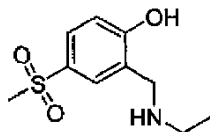
15 Ejemplo 138: Síntesis de ácido [2'-((benciloxicarbonil-etil-amino)-metil)-4'-metanosulfonil-6-metoxi-bipbenil-3-il]-acético (Compuesto 1-215)



Etapa 1: 2-Hidroxi-5-metanosulfonil-benzaldehído

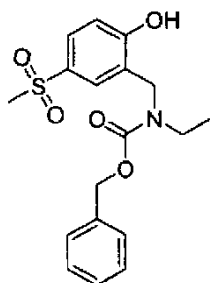
20 Se combinaron 5-bromosalicilaldehído (0,402 g, 2,0 mmol), metanosulfonato sódico (0,918 g, 9,0 mmol), y yoduro de cobre(I) (1,71 g, 9,0 mmol) en NMP (16 ml) y se agitaron en atmósfera de N<sub>2</sub> a 140°C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc:hexanos 1:1 (150 ml) y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se lavó tres

veces con H<sub>2</sub>O, y después se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-100%) para dar el compuesto del título.



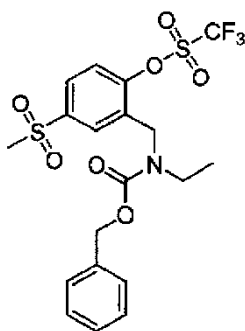
Etapa 2: 2-etilaminometil-4-metanosulfonil-fenol

- 5 Se combinaron 2-hidroxi-5-metanosulfonil-benzaldehído (0,200 g, 1,0 mmol), etilamina (2 M en THF; 0,75 ml, 1,5 mmol), y cianoborohidruro sódico (0,095 g, 1,5 mmol) en MeOH (10 ml). Se añadieron tamices moleculares de 4A seguido de acético ácido (0,09 ml, 1,5 mmol), y la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró y se añadió H<sub>2</sub>O (0,5 ml) y la disolución se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y salmuera (20 ml), y la mezcla se neutralizó con disolución acuosa de HCl 1 N (1 ml) y se extrajo 6 veces con EtOAc, hasta que se vio una cantidad mínima de producto en la capa acuosa por análisis de tlc. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título.



Etapa 3: éster bencílico del ácido etil-(2-hidroxi-5-metanosulfonil-bencil)-carbámico

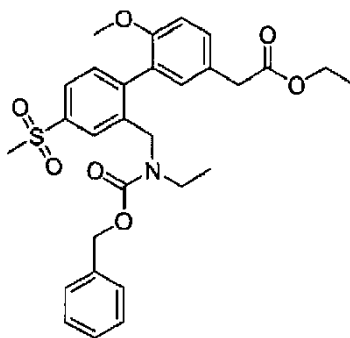
- 15 Al 2-etilaminometil-4-metanosulfonil-fenol (0,229 g, 1,0 mmol) y diisopropilamina (0,94 ml, 2,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) se añadió cloroformiato de bencilo (0,16 ml, 1,1 mmol). Se observó algo de producto con exceso de acilación, por lo que se añadió cloroformiato de bencilo adicional (0,21 ml) para convertir todo el producto en el producto diacilado. Después de tratamiento la capa orgánica se concentró, y el residuo se disolvió en MeOH (10 ml) y se trató con disolución acuosa de LiOH 1 N (4 ml). Una vez completada la hidrólisis, la mezcla se trató y el residuo se purificó para dar el compuesto del título.



20

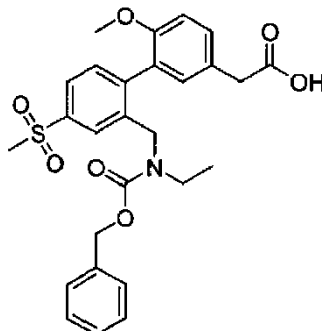
Etapa 4: éster de 2-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-metanosulfonil-fenilo del ácido trifluorometanosulfónico

- 25 Se combinaron el éster bencílico del ácido etil-(2-hidroxi-5-metanosulfonil-bencil)-carbámico (0,200 g, 0,55 mmol) y diisopropilamina (0,24 ml, 1,38 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,11 ml, 0,65 mmol) y la reacción se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con H<sub>2</sub>O y se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-50%) para dar el compuesto del título.



Etapa 5: éster etílico del ácido {2'-[(benciloxycarbonyl-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonil-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético

- 5 Se combinaron el éster de 2'-[(benciloxycarbonyl-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonil-fenilo del ácido trifluorometanosulfónico (1,3 g, 2,62 mmol), éster etílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético (1,26 g, 3,93 mmol), y carbonato de cesio (2,55 g, 7,85 mmol) en DMF. Se añadió (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (0,213 g, 0,26 mmol) y la reacción se sumergió inmediatamente en un baño de aceite previamente calentado a 45°C. La reacción se agitó a 65°C durante 20 minutos, y después se trató y se purificó para dar el compuesto del título, contaminado con un subproducto de fenol. La mezcla se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y se lavó con disolución acuosa de NaOH 0,5 N y se concentró para dar el compuesto del título.

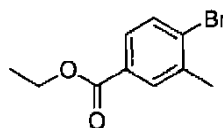


10

Etapa 6: ácido {2'-[(benciloxycarbonyl-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonil-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético

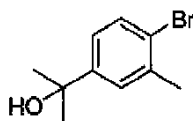
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido {2'-[(benciloxycarbonyl-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonil-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético. M+H es 512.

- 15 Ejemplo 139: Síntesis de ácido [2'-[(benciloxycarbonyl-etil-amino)-metil]-4'-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-216)



Etapa 1: éster etílico del ácido 4-bromo-3-metil-benzoico

- 20 Al ácido 4-bromo-3-metilbenzoico (3 g, 14 mmol) en EtOH (200 ml) se añadió cloruro de tionilo (2 ml, 28 mmol), y la reacción se agitó durante 10 minutos. Se añadió cloruro de tionilo (3 ml, 35 mmol) adicional, y la reacción se agitó durante la noche a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se inactivó con adición lenta de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en polvo y después se filtró y se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O, y la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título.

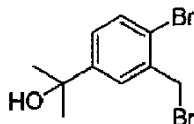


- 25 Etapa 2: 2-(4-bromo-3-metil-fenil)-propan-2-ol

Al éster etílico del ácido 4-bromo-3-metil-benzoico (0,968 g, 4,0 mmol) en THF (50 ml) a 0°C se añadió bromuro de metilmagnesio (3 M en Et<sub>2</sub>O; 4 ml, 12 mmol), y la reacción se agitó a 1 hora a 0°C y después se calentó a



temperatura ambiente. Solo había presente material de partida por lo que se añadió bromuro de metilmagnesio adicional (3 M en Et<sub>2</sub>O; 4 ml, 12 mmol), y la reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla se inactivó con disolución acuosa saturada NH<sub>4</sub>Cl y se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró para dar el compuesto del título.

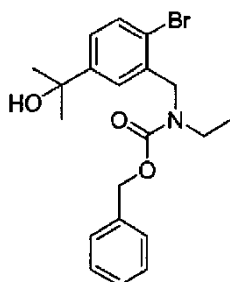


5

Etapa 3: 2-(4-bromo-3-bromometil-fenil)-propan-2-ol

El 2-(4-bromo-3-bromometil-fenil)-propan-2-ol (0,916 g, 4,0 mmol) en CCl<sub>4</sub> (30 ml) se trató con N-bromosuccinimida (0,750 g, 4,2 mmol) y peróxido de benzoilo (0,050 g, 0,2 mmol), y la reacción se calentó a reflujo bajo una lámpara de halógeno durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O, y la capa orgánica se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.

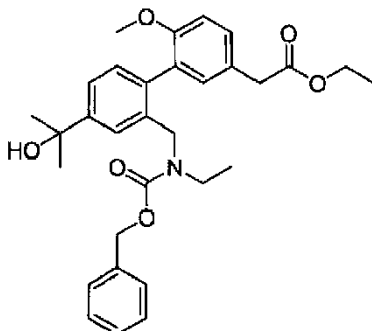
10



Etapa 4: éster bencílico del ácido [2-bromo-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencil]-etil-carbámico

Al 2-(4-bromo-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencil)-etil-carbámico (0,255 g, 0,83 mmol) y éster bencílico del ácido etil-carbámico (0,446 g, 2,49 mmol) en DMF (15 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral; 0,103 g, 2,57 mmol), y la reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla se inactivó con H<sub>2</sub>O y se trató. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-40%) para dar el compuesto del título.

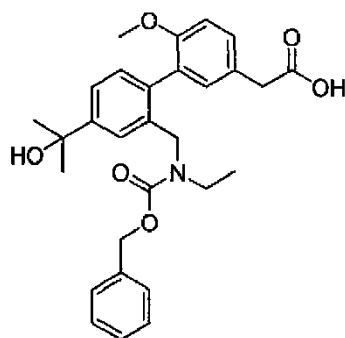
15



20

Etapa 5: éster etílico del ácido [2'-((benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético

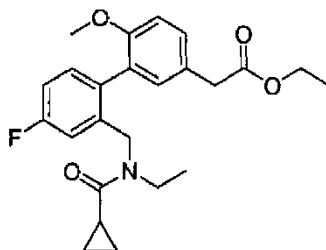
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster bencílico del ácido [2-bromo-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencil]-etil-carbámico y éster etílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético.



Etapa 6: ácido [2'-[(benciloxycarbonyl-etil-amino)-metil]-4'-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético

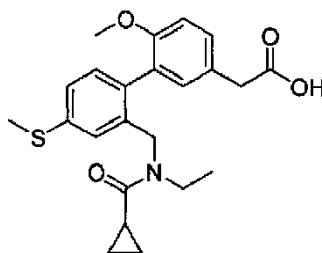
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-[(benciloxycarbonyl-etil-amino)-metil]-4'-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético. M+H es 492.

Ejemplo 140: Síntesis de ácido {2'-[(ciclopropanocarbonyl-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-metilsulfanil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-241)



Etapa 1: éster etílico del ácido {2'-[(ciclopropanocarbonyl-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético

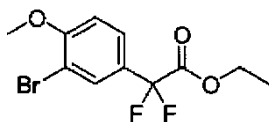
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético y cloruro de ciclopropanocarbonylo.



Etapa 2: ácido {2'-[(ciclopropanocarbonyl-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-metilsulfanil-bifenil-3-il}-acético

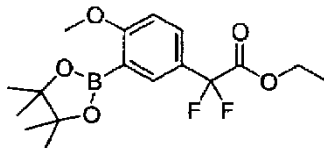
- 15 Al éster etílico del ácido {2'-[(ciclopropanocarbonyl-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético 0,186 g, 0,45 mmol) en DMF (0,5 ml) se añadió tiometóxido sódico (0,035 g, 0,50 mmol), y la reacción se agitó a 85°C durante 2 horas. El análisis por LCMS indicaba que todavía había material de partida presente, por lo que se añadió tiometóxido sódico (0,070 g, 1,0 mmol) adicional, y la reacción se agitó a 85°C durante otras 2 horas. El análisis por LCMS mostraba que no quedaba material de partida, y que el éster etílico se había hidrolizado, por lo que se llevó a cabo un tratamiento acuoso, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. M+H es 414.
- 20

Ejemplo 141: Síntesis de ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-difluoro-acético (Compuesto 1-91)



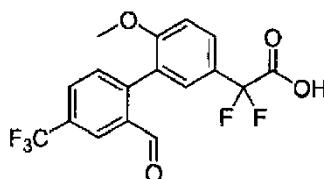
- 25 Etapa 1: éster etílico del ácido (3-bromo-4-metoxi-fenil)-difluoro-acético

5 El éster etílico del ácido (3-bromo-4-metoxi-fenil)-acético (1,2 g, 4 mmol) se disolvió en THF y se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añadió hexametildisilazida sódica (1 M en THF; 10 ml, 10 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se añadió N-fluorobencenosulfonimida (3,15 g, 10 mmol) en THF y la reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante la noche. La reacción se calentó a  $0^{\circ}\text{C}$  y se agitó durante 15 minutos, y después se inactivó con disolución acuosa de HCl 1 N. La mezcla se trató y se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.



Etapa 2: éster etílico del ácido difluoro-[4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético

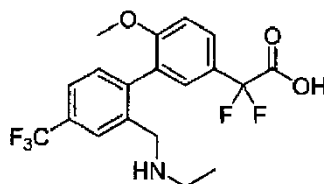
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (3-bromo-4-metoxi-fenil)-difluoro-acético y bis(pinacolato)diboro.



10

Etapa 3: ácido difluoro-(2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

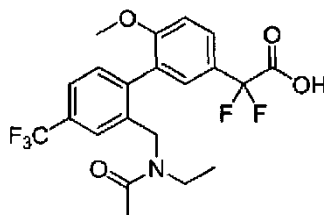
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido difluoro-[4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético y 2-bromo-5-(trifluorometil)benzaldehído; el éster se hidrolizó en las condiciones de reacción.



15

Etapa 4: ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-difluoro-acético

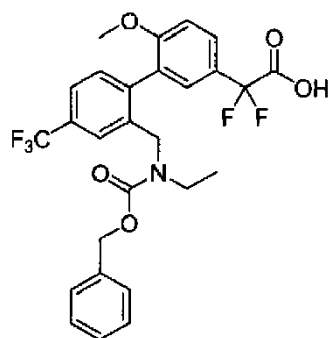
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: ácido difluoro-(2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y etilamina (2 M en THF).



20 Etapa 5: ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-difluoro-acético

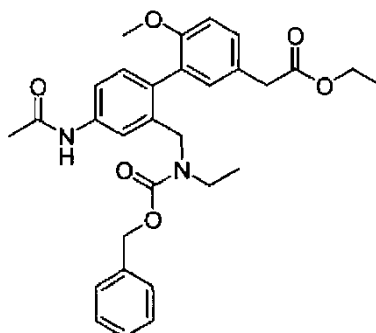
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-difluoroacético y cloruro de acetilo.

Ejemplo 142: Síntesis de ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-difluoro-acético (Compuesto 1-132)



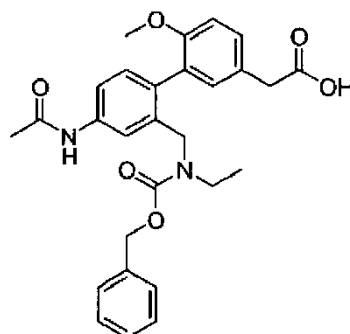
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-difluoroacético y cloroformiato de bencilo.

5 Ejemplo 143: Síntesis de ácido {4'-acetilamino-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-153)



Etapa 1: éster etílico del ácido {4'-acetilamino-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético

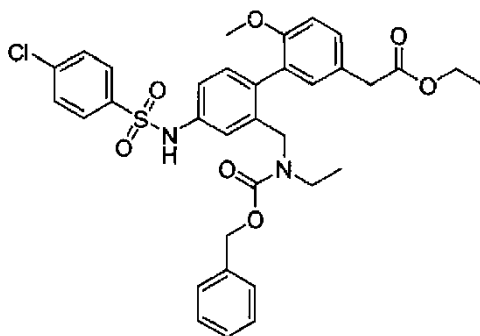
10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 39, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido {4'-amino-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético y cloruro de acetilo.



Etapa 2: ácido {4'-acetilamino-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético

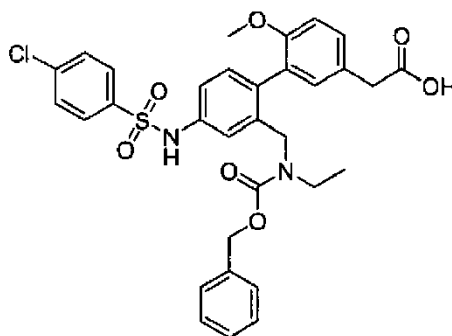
15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 39, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {4'-acetilamino-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético.

Ejemplo 144: Síntesis de ácido [2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-156)



Etapa 1: éster etílico del ácido [2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(4-cloro-benzenosulfonilamino)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético

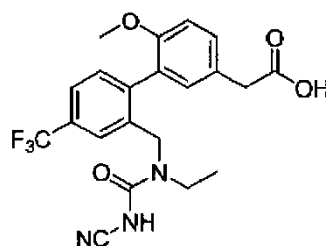
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 39, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [4'-amino-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético y cloruro de 4-clorobenzenosulfonilo.



Etapa 2: ácido [2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(4-cloro-benzenosulfonilamino)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético

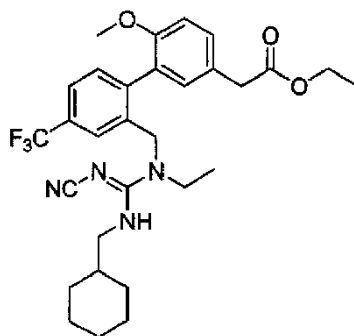
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 39, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(4-cloro-benzenosulfonilamino)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético.

Ejemplo 145: Síntesis de ácido [2'-(3-ciano-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-99)



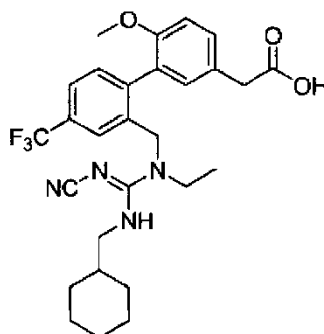
- 15 El éster etílico del ácido [2'-(3-ciano-1-etil-2-fenil-isoureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (0,100 g, 0,19 mmol) en THF (2 ml), MeOH (0,5 ml) y H<sub>2</sub>O (0,5 ml) se trató con hidróxido de litio (0,030 g, 0,71 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que no se vio material de partida por análisis de LCMS. El material bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título.

- 20 Ejemplo 146: Síntesis de ácido [2'-(N'-ciano-N''-ciclohexilmetil-N-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-112)



Etapa 1: éster etílico del ácido [2'-(N''-ciano-N'-ciclohexilmetil-N-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

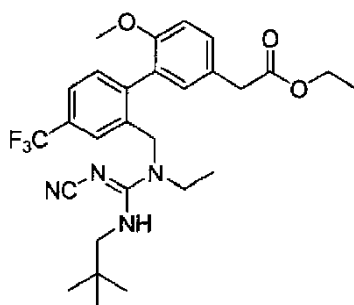
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-(3-ciano-1-etil-2-fenil-isoureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y ciclohexanometilamina.



Etapa 2: ácido [2'-(N''-ciano-N'-ciclohexilmetil-N-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

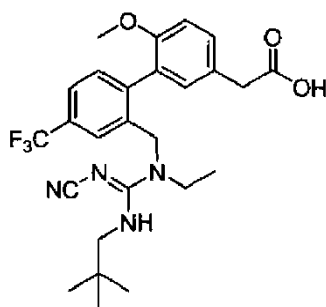
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 7, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-(N''-ciano-N'-ciclohexilmetil-N-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético. M+H es 531.

Ejemplo 147: Síntesis de ácido {2'-[N''-ciano-N''-(2,2-dimetil-propil)-N-etil-guanidinometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-113)



- 15 Etapa 1: éster etílico del ácido {2'-[N''-ciano-N''-(2,2-dimetil-propil)-N-etil-guanidinometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [2'-(3-ciano-1-etil-2-fenil-isoureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético y neopentilamina.

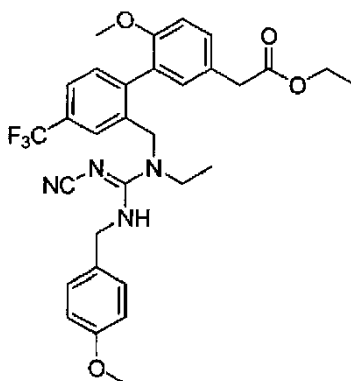


Etapa 2: ácido {2'-[N'-ciano-N'-(2,2-dimetil-propil)-N-etil-guanidinometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 7, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {2'-[N'-ciano-N'-(2,2-dimetil-propil)-N-etil-guanidinometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 505.

5

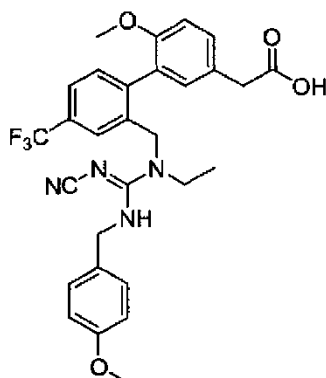
Ejemplo 148: Síntesis de ácido {2'-[N'-ciano-N-etil-N'-(4-metoxi-bencil)-guanidinometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-114)



Etapa 1: éster etílico del ácido {2'-[N'-ciano-N-etil-N'-(4-metoxi-bencil)-guanidinometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

10

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [2'-(3-ciano-1-etil-2-fenil-isoureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético y 4-metoxibencilamina.

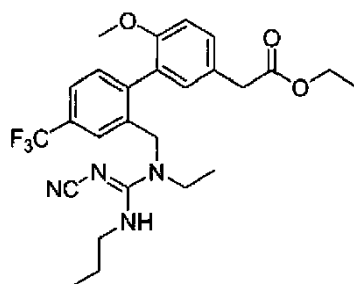


15 Etapa 2: ácido {2'-[N'-ciano-N-etil-N'-(4-metoxi-bencil)-guanidinometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 7, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {2'-[N'-ciano-N-etil-N'-(4-metoxi-bencil)-guanidinometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 555.

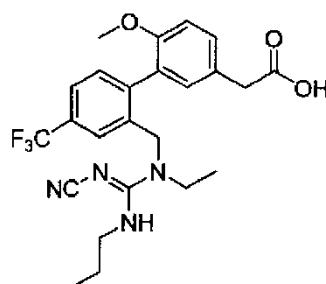
Ejemplo 149: Síntesis de ácido [2'-(N'-ciano-N-etil-N'-propil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-145)

20



Etapa 1: éster etílico del ácido [2'-(N'-ciano-N-etil-N''-propil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

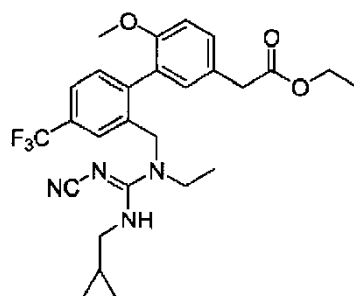
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [2'-(3-ciano-1-etil-2-fenil-isou Reidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético y propilamina.



Etapa 2: ácido [2'-(N'-ciano-N-etil-N''-propil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

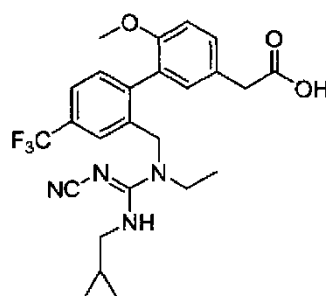
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 7, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-(N'-ciano-N-etil-N''-propil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético. M+H es 477.

Ejemplo 150: Síntesis de ácido [2'-(N'-ciano-N''-ciclopropilmetil-N-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-146)



- 15 Etapa 1: éster etílico del ácido [2'-(N''-ciano-N'-ciclopropilmetil-N-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [2'-(3-ciano-1-etil-2-fenil-isou Reidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético y (aminometil)ciclopropano.

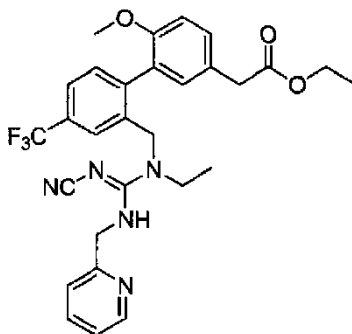




Etapa 2: ácido [2'-(N"-ciano-N'-ciclopropilmetil-N-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

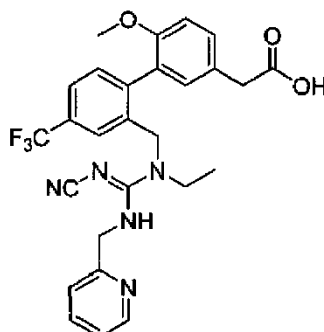
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 7, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-(N"-ciano-N'-ciclopropilmetil-N-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético. M+H es 489.

- 5 Ejemplo 151: Síntesis de ácido [2'-(N'-ciano-N-etil-N"-piridin-2-ilmetil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-147)



Etapa 1: éster etílico del ácido [2'-(N'-ciano-N-etil-N"-piridin-2-ilmetil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

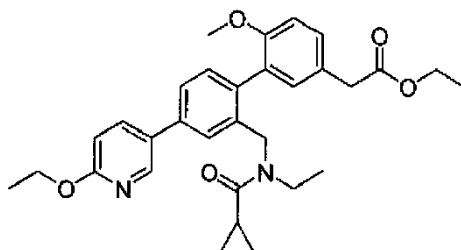
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [2'-(3-ciano-1-etil-2-fenil-isoureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético y 2-(aminometil)piridina.



Etapa 2: ácido [2'-(N'-ciano-N-etil-N"-piridin-2-ilmetil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

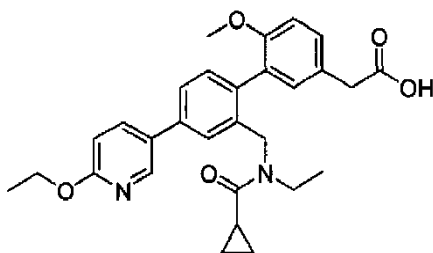
- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 7, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-(N'-ciano-N-etil-N"-piridin-2-ilmetil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético. M+H es 526.

Ejemplo 152: Síntesis de ácido [2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(6-metoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-227)



- 20 Etapa 1: éster etílico del ácido [2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(6-metoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético

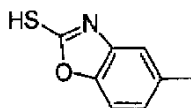
- 25 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [4'-(6-metoxi-piridin-3-il)-2'-etilaminometil-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético, hidrocloreuro, y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



Etapa 2: ácido [2'-((ciclopropanocarbonyl-etil-amino)-metil)-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético

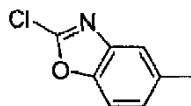
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-((ciclopropanocarbonyl-etil-amino)-metil)-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético. M+H es 489.

Ejemplo 153: Síntesis de ácido (2'-[[etil-(5-metil-benzooxazol-2-il)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-248)



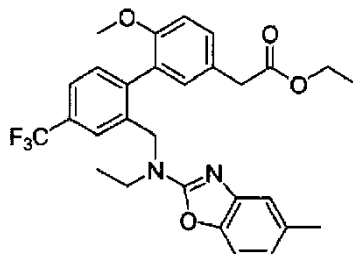
Etapa 1: 5-metil-benzooxazol-2-tiol

A una disolución de 3,4-diaminotolueno (20,0 g, 162,6 mmol) e hidróxido potásico (11,36 g, 203,0 mmol) en H<sub>2</sub>O (40 ml) y MeOH (150 ml) se añadió disulfuro de carbono (13,3 ml, 220,8 mmol) lentamente mediante jeringa, y la reacción se calentó a 78°C durante 2,5 horas. La mezcla se vertió sobre una mezcla de hielo (200 ml) y acético ácido (30 ml), y se formó un precipitado amarillo espeso. La mezcla se agitó a 45°C durante 30 minutos, y después se filtró para recoger el precipitado sódico que se lavó dos veces con H<sub>2</sub>O (40 ml total). La torta de filtración se trituró con una cantidad mínima de EtOAc, y después se filtró y se secó para dar el compuesto del título.



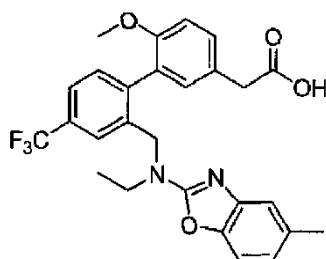
Etapa 2: 2-cloro-5-metil-benzooxazol

Se combinaron 5-metil-benzooxazol-2-tiol (5,0 g, 30,2 mmol), oxiclورو de fósforo (25,0 ml, 269,4 mmol), y pentacloruro de fósforo (7,56 g, 36,3 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró varias veces de nuevo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para separar las cantidades en trazas de oxiclورو de fósforo y el residuo se trató con disolución acuosa saturada Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para ajustar a pH 8. La capa acuosa se extrajo dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera y después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se decantaron y se concentraron. El material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-100%) para dar el compuesto del título.



Etapa 3: éster etílico del ácido (2'-[[etil-(5-metil-benzooxazol-2-il)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Se combinaron el éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,300 g, 0,76 mmol), cloro-5-metil-benzooxazol (0,135 g, 0,81 mmol), y diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,87 mmol) en EtOH (2 ml) en un tubo cerrado, y la reacción se agitó a 80°C durante 8 horas. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.

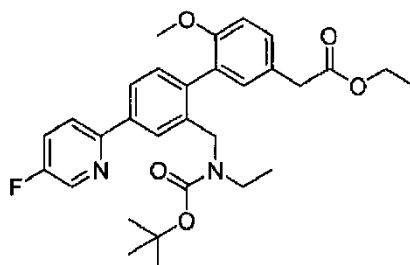


Etapa 4: ácido (2'-[[etil-(5-metil-benzooxazol-2-il)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido (2'-[[etil-(5-metil-benzooxazol-2-il)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 499.

5

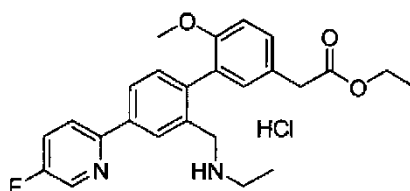
Ejemplo 154: Síntesis de ácido [2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(5-fluoro-piridin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-249)



10 Etapa 1: éster etílico del ácido [2'-[(*tert*-butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(5-fluoro-piridin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [2'-[(*tert*-butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-3-il]-acético y 2-bromo-5-fluoropiridina.

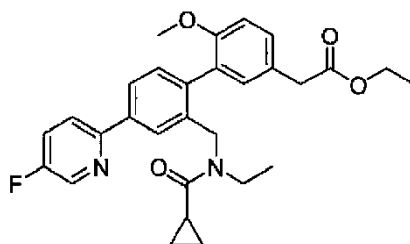
15



Etapa 2: éster etílico del ácido [2-etilaminometil-4'-(5-fluoro-piridin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético, hidrocloreuro

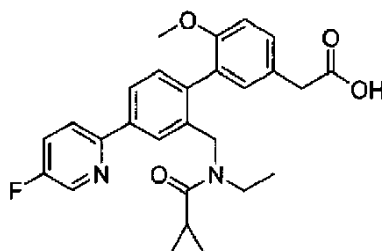
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 46, etapa 7, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-[(*tert*-butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(5-fluoro-piridin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético.

20



Etapa 3: éster etílico del ácido [2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(5-fluoro-piridin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético

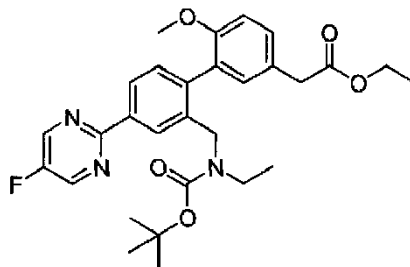
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [2'-etilaminometil-4'-(5-fluoro-piridin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético, hidrócloruro, y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



5 Etapa 4: ácido [2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(5-fluoro-piridin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético

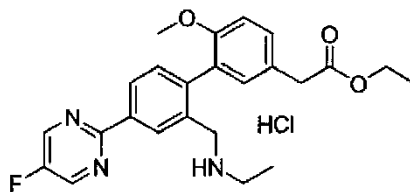
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(5-fluoro-piridin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético. M+H es 463.

10 Ejemplo 155: Síntesis de ácido [2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-250)



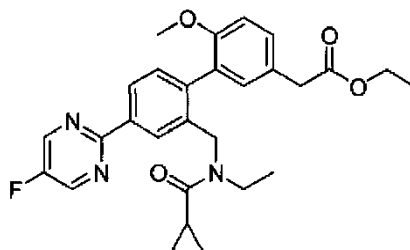
Etapa 1: éster etílico del ácido [2'-[(*tert*-butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético

15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [2'-[(*tert*-butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-3-il]-acético y 2-cloro-5-fluoropirimidina.



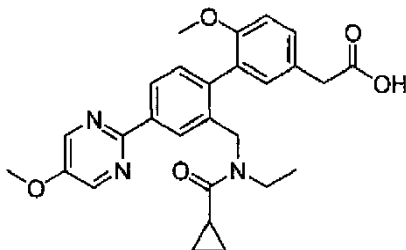
Etapa 2: éster etílico del ácido [2'-etilaminometil-4'-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético

20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 46, etapa 7, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-[(*tert*-butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético.



Etapa 3: éster etílico del ácido [2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético

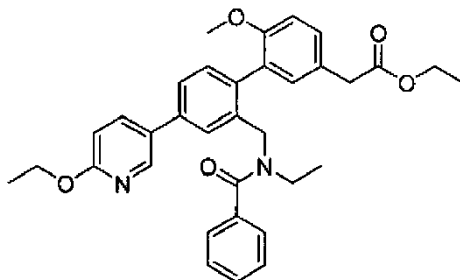
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [2'-etilaminometil-4'-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



5 Etapa 4: ácido [2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-bifenil-3-il]-acético

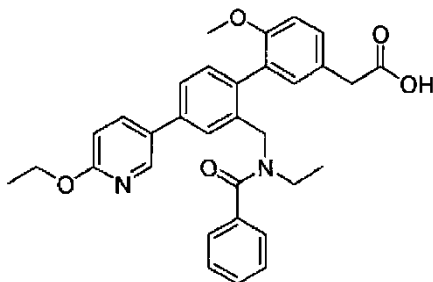
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético. M+H es 476.

10 Ejemplo 156: Síntesis de ácido [2'-[(benzoil-etil-amino)-metil]-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-254)



Etapa 1: éster etílico del ácido [2'-[(benzoil-etil-amino)-metil]-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético

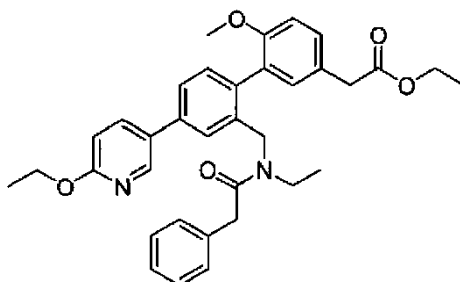
15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-2'-etilaminometil-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético, hidrocloreuro, y cloruro de benzoilo.



Etapa 2: ácido [2'-[(benzoil-etil-amino)-metil]-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético

20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-[(benzoil-etil-amino)-metil]-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético. M+H es 525.

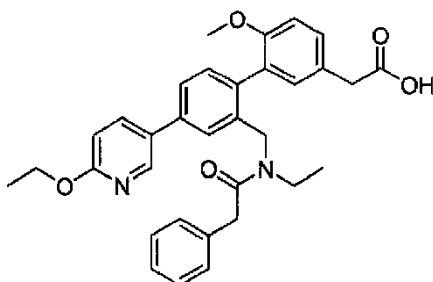
Ejemplo 157: Síntesis de ácido [4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-2'-[(etil-fenilacetil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-255)



Etapa 1: éster etílico del ácido {4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-2'-[(etil-fenilacetil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-2'-etilaminometil-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético, hidrocloruro, y cloruro de fenilacetilo.

5

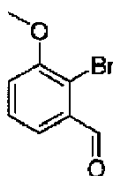


Etapa 2: ácido {4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-2'-[(etil-fenilacetil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-2'-[(etil-fenilacetil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético. M+H es 539.

10

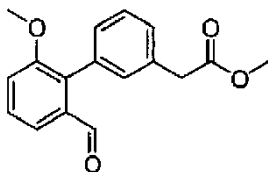
Ejemplo 158: Síntesis de ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6'-metoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-122)



15 Etapa 1: 2-bromo-3-metoxi-benzaldehído

A una disolución de 2-bromo-3-hidroxibenzaldehído (0,5 g, 2,4 mmol) se añadió carbonato potásico (0,77 g, 5,6 mmol), y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Se añadió yodometano (0,17 ml, 2,7 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O (30 ml) y EtOAc (30 ml), y la capa orgánica se lavó con disolución acuosa de NaOH 1 N, después salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se decantó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-60%) para dar el compuesto del título.

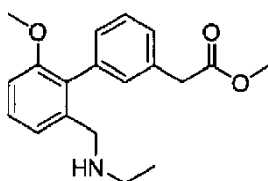
20



Etapa 2: éster metílico del ácido (2'-formil-6'-metoxi-bifenil-3-il)-acético

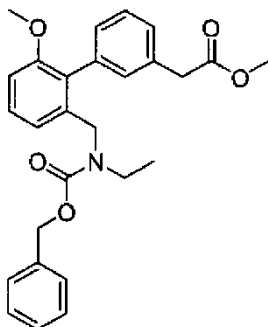
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 2-bromo-3-metoxi-benzaldehído y éster metílico del ácido [3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético.

25



Etapa 3: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6'-metoxi-bifenil-3-il)-acético

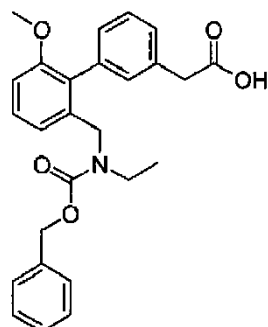
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-formil-6'-metoxi-bifenil-3-il)-acético y etilamina (2 M en THF).



5

Etapa 4: éster metílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6'-metoxi-bifenil-3-il}-acético

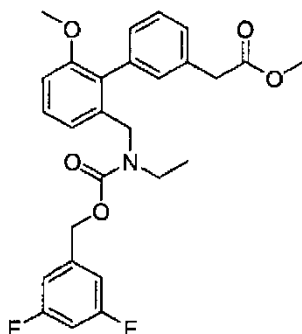
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6'-metoxi-bifenil-3-il)-acético y cloroformiato de bencilo.



10 Etapa 5: ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6'-metoxi-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6'-metoxi-bifenil-3-il}-acético. M+H es 434.

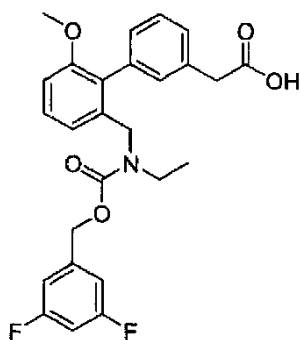
Ejemplo 159: Síntesis de ácido (2'-[[3,5-difluoro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6'-metoxi-bifenil-3-il)acético (Compuesto 1-123)



15

Etapa 1: éster metílico del ácido (2'-[[3,5-difluoro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6'-metoxi-bifenil-3-il)-acético

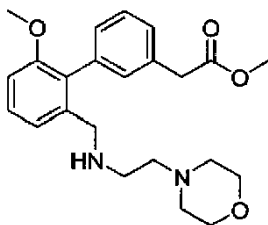
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6'-metoxi-bifenil-3-il)-acético y cloroformiato de 3,5-difluorobencilo.



Etapa 2: ácido (2'-{[(3,5-difluoro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6'-metoxi-bifenil-3-il)-acético

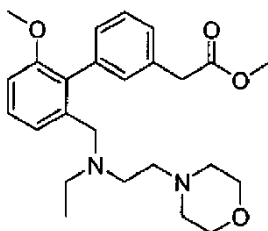
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (2'-{[(3,5-difluoro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6'-metoxi-bifenil-3-il)-acético. M+H es 470.

Ejemplo 160: Síntesis de ácido (2'-{[etil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-metil}-6'-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-166)



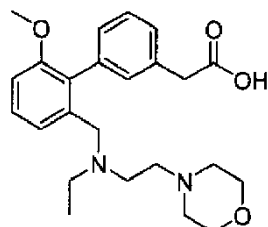
Etapa 1: éster metílico del ácido {6'-metoxi-2'-[(2-morfolin-4-il-etilamino)-metil]-bifenil-3-il)-acético

- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-formil-6'-metoxi-bifenil-3-il)-acético y 4-(2-aminoetil)morfolina.



Etapa 2: éster metílico del ácido (2'-{[etil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-metil}-6'-metoxi-bifenil-3-il)-acético

- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido {6'-metoxi-2'-[(2-morfolin-4-il-etilamino)-metil]-bifenil-3-il)-acético y acetaldehído.

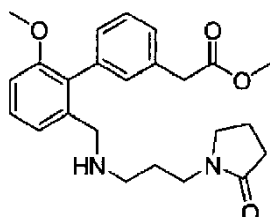


Etapa 3: ácido (2'-{[etil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-metil}-6'-metoxi-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (2'-{[etil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-metil}-6'-metoxi-bifenil-3-il)-acético. M+H es 414.

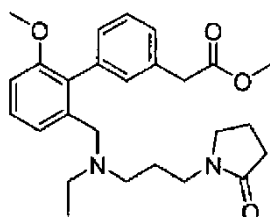
- 20 Ejemplo 161: Síntesis de ácido [2'-{[etil-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-amino]-metil}-6'-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-167)





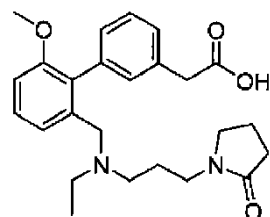
Etapa 1: éster metílico del ácido (6'-metoxi-2'-[[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilamino]-metil]-bifenil-3-il)-acético

- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-formil-6'-metoxi-bifenil-3-il)-acético y 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona.



Etapa 2: éster metílico del ácido [2'-((etil-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-amino)-metil)-6'-metoxi-bifenil-3-il]-acético

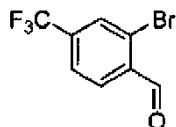
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (6'-metoxi-2'-[[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilamino]-metil]-bifenil-3-il)-acético y acetaldehído.



Etapa 3: ácido [2'-((etil-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-amino)-metil)-6'-metoxi-bifenil-3-il]-acético

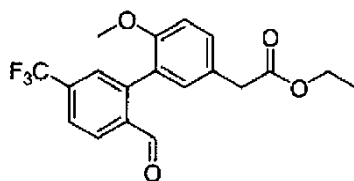
- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido [2'-((etil-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-amino)-metil)-6'-metoxi-bifenil-3-il]-acético. M+H es 426.

Ejemplo 162: Síntesis de ácido (2'-[[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil]-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-168)



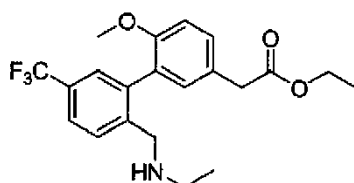
Etapa 1: 2-bromo-4-trifluorometil-benzaldehído

- 20 Se combinaron el alcohol 2-bromo-4-(trifluorometil)bencilico (4,0 g, 15,88 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (7,14 g, 16,67 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y se formó un precipitado blanco. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se agitó durante 1 hora. Se añadió disolución acuosa de NaOH 1 N, y la capa orgánica se separó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-80%) para dar el compuesto del título.
- 25



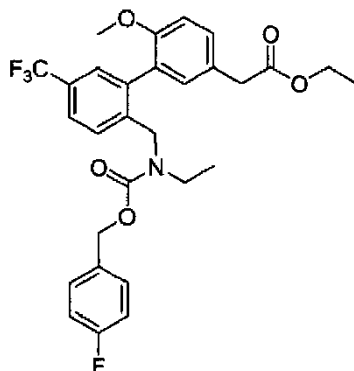
Etapa 2: éster etílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 2-bromo-4-trifluorometil-benzaldehído y éster etílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético.



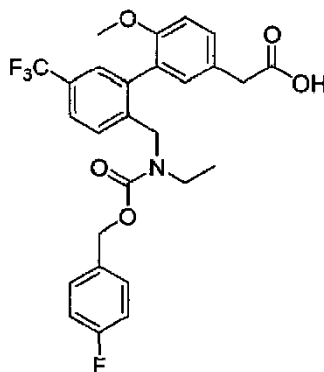
Etapa 3: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y etilamina (2 M en THF).



Etapa 4: éster etílico del ácido (2'-{[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

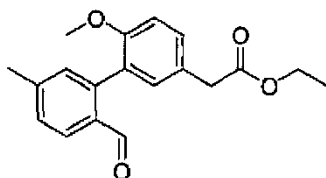
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloroformiato de 4-fluorobencilo.



Etapa 5: ácido (2'-{[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

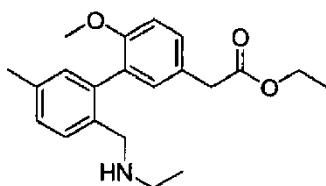
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido (2'-{[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 519.

Ejemplo 163: Síntesis de ácido (2'-[[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil]-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-169)



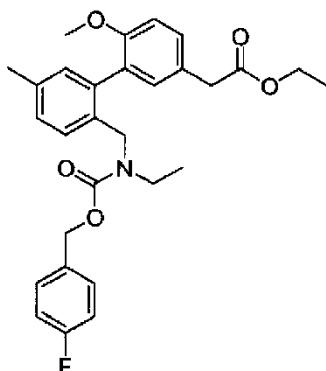
Etapa 1: éster etílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-acético

- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético y 2-bromo-4-metilbenzaldehído.



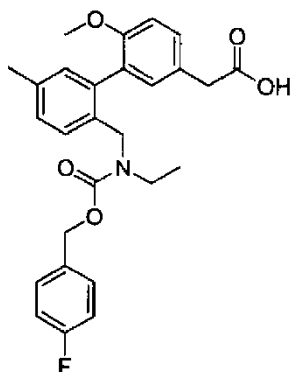
Etapa 2: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-acético

- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-acético y etilamina (2 M en THF).



Etapa 3: éster etílico del ácido (2'-[[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil]-6-metoxi-5'-metilbifenil-3-il)-acético

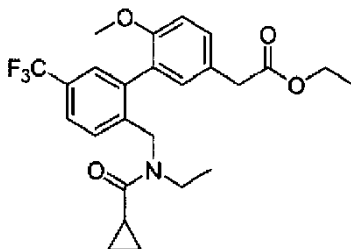
- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-acético y cloroformiato de 4-fluorobencilo.



Etapa 4: ácido (2'-[[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil]-6-metoxi-5'-metilbifenil-3-il)-acético

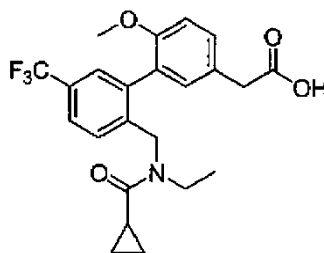
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido (2'-[etil-(4-fluoro-benciloxycarbonil)-amino]-metil]-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 466.

- 5 Ejemplo 164: Síntesis de ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-170)



Etapa 1: éster etílico del ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

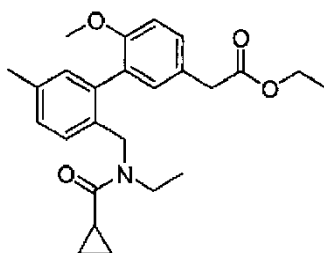
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



Etapa 2: ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

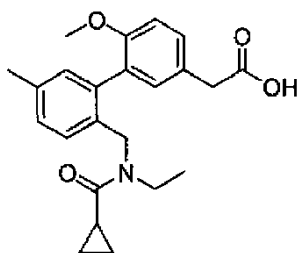
- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 436.

Ejemplo 165: Síntesis de ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-171)



- 20 Etapa 1: éster etílico del ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-acético

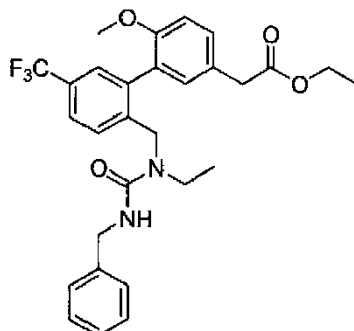
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



Etapa 2: ácido [2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il]-acético

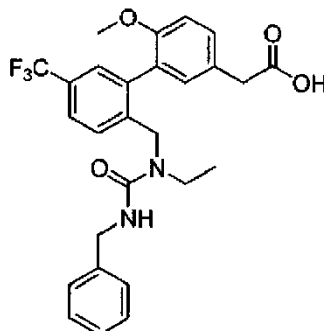
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il]-acético. M+H es 382.

- 5 Ejemplo 166: Síntesis de ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-172)



Etapa 1: éster etílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

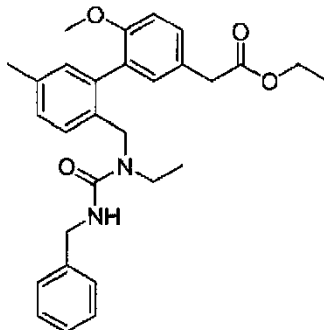
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético e isocianato de bencilo.



Etapa 2: ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

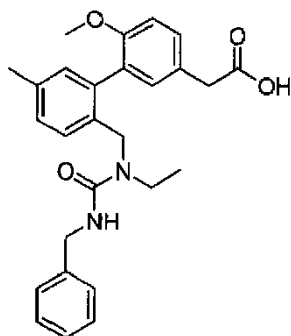
- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético. M+H es 501.

Ejemplo 167: Síntesis de ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-5'-metilbifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-173)



Etapa 1: éster etílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il]-acético

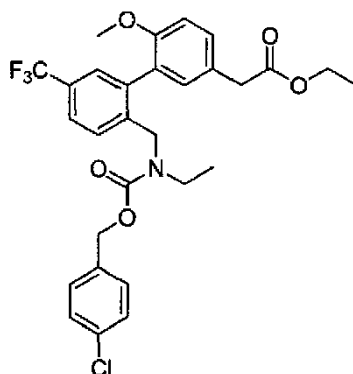
- 20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-acético e isocianato de bencilo.



Etapa 2: ácido [2'-((3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-acético

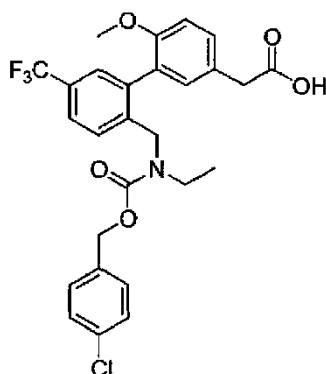
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-((3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 447.

- 5 Ejemplo 168: Síntesis de ácido (2'-((4-cloro-benciloxycarbonil)-etil-amino)-metil)-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-174)



Etapa 1: éster etílico del ácido (2'-((4-cloro-benciloxycarbonil)-etil-amino)-metil)-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

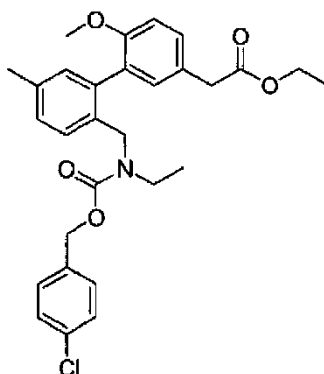
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloroformiato de 4-clorobencilo.



Etapa 2: ácido (2'-((4-cloro-benciloxycarbonil)-etil-amino)-metil)-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

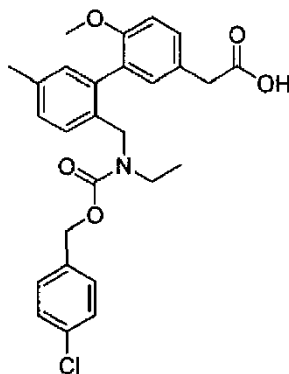
- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 1, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido (2'-((4-cloro-benciloxycarbonil)-etil-amino)-metil)-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 559.

Ejemplo 169: Síntesis de ácido (2'-((4-cloro-benciloxycarbonil)-etil-amino)-metil)-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-175)



Etapa 1: éster etílico del ácido (2'-[[4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-5'-metilbifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-acético y cloroformiato de 4-clorobencilo.

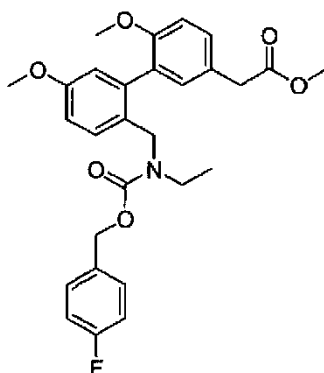


5

Etapa 2: ácido (2'-[[4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-5-metil-bifenil-3-il)-acético

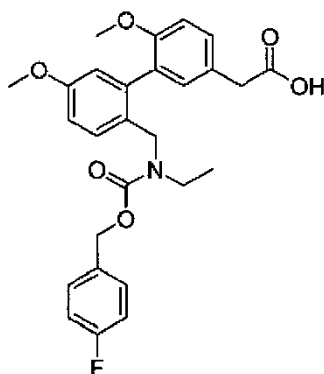
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido (2'-[[4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 482.

10 Ejemplo 170: Síntesis de ácido (2'-[[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil]-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-194)



Etapa 1: éster metílico del ácido (2'-[[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil]-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético

15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético y cloroformiato de 4-fluorobencilo.

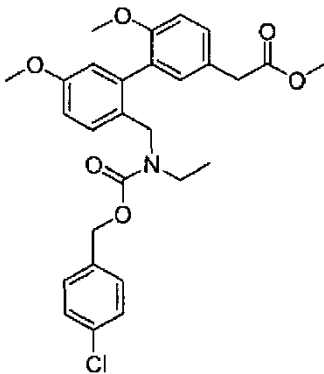


Etapa 2: ácido (2'-[[etil-(4-fluorobenciloxicarbonil)-amino]-metil]-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (2'-[[etil-(4-fluorobenciloxicarbonil)-amino]-metil]-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético. M+H es 482.

5

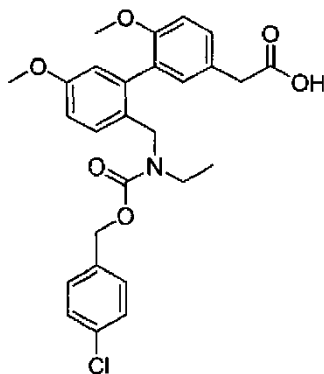
Ejemplo 171: Síntesis de ácido (2'-[[4-clorobenciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-195)



Etapa 1: éster metílico del ácido (2'-[[4-clorobenciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético y cloroformiato de 4-clorobencilo.

10



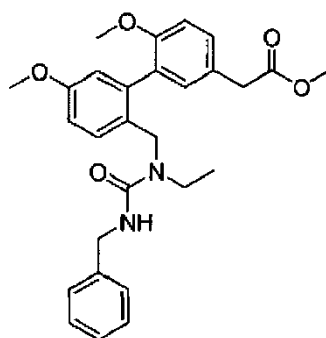
Etapa 2: ácido (2'-[[4-clorobenciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (2'-[[4-clorobenciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético. M+H es 498.

15

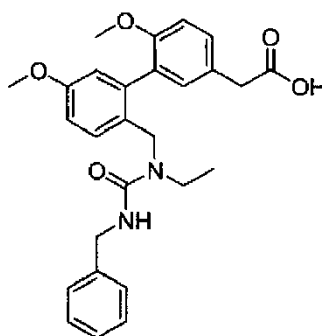
Ejemplo 172: Síntesis de ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-197)





Etapa 1: éster metílico del ácido [2'-((3-bencil-1-etil-ureidometil)-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 95, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético e isocianato de bencilo.

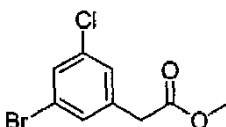


5

Etapa 2: ácido [2'-((3-bencil-1-etil-ureidometil)-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético

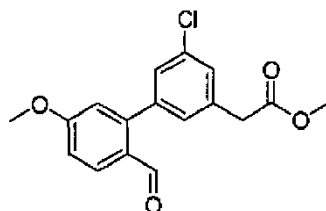
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido [2'-((3-bencil-1-etil-ureidometil)-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético. M+H es 463.

10 Ejemplo 173: Síntesis de ácido {5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5'-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-218)



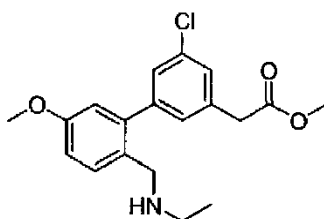
Etapa 1: éster metílico del ácido (3-bromo-5-cloro-fenil)-acético

15 A una disolución de ácido (3-bromo-5-cloro-fenil)-acético (0,400 g, 1,60 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió disolución acuosa de HCl 4 N (2 ml), y la reacción se agitó a 90°C durante 2 horas. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-5%) para dar el compuesto del título.



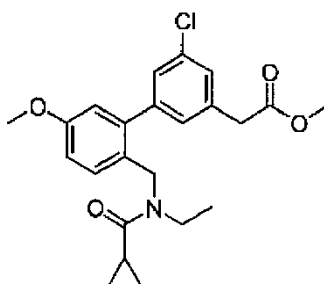
Etapa 2: éster metílico del ácido (5-cloro-2'-formil-5'-metoxi-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (3-bromo-5-cloro-fenil)-acético y ácido 2-formil-5-metoxifenilborónico.



Etapa 3: éster metílico del ácido (5-cloro-2'-etilaminometil-5'-metoxi-bifenil-3-il)-acético

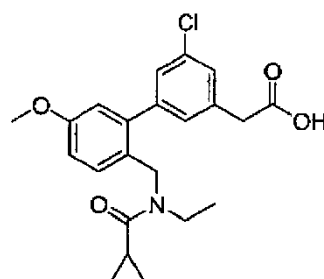
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (5-cloro-2'-formil-5'-metoxi-bifenil-3-il)-acético y etilamina (2 M en THF).



5

Etapa 4: éster metílico del ácido {5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5'-metoxi-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (5-cloro-2'-etilaminometil-5'-metoxi-bifenil-3-il)-acético y cloruro de ciclopropanocarbonilo.

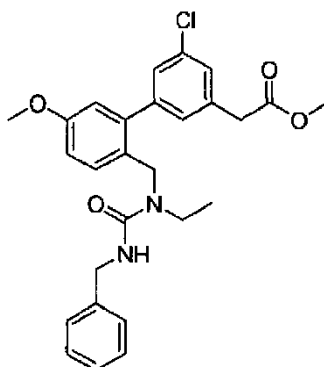


10

Etapa 5: ácido {5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5'-metoxi-bifenil-3-il}-acético

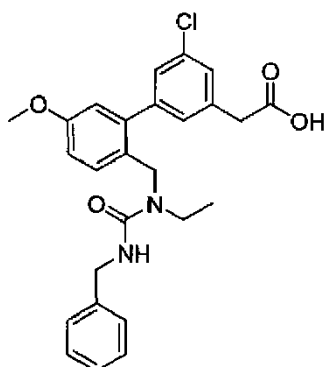
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5'-metoxi-bifenil-3-il}-acético. M+H es 402.

15 Ejemplo 174: Síntesis de ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-5'-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-219)



Etapa 1: éster metílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-5'-metoxi-bifenil-3-il]-acético

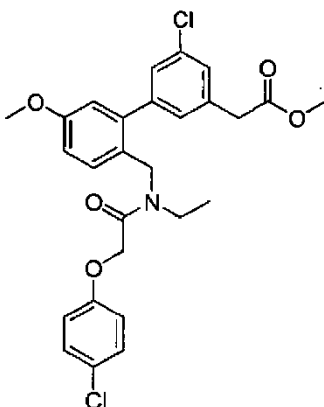
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 95, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (5-cloro-2'-etilaminometil-5'-metoxi-bifenil-3-il)-acético e isocianato de bencilo.



Etapa 2: ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-5'-metoxi-bifenil-3-il]-acético

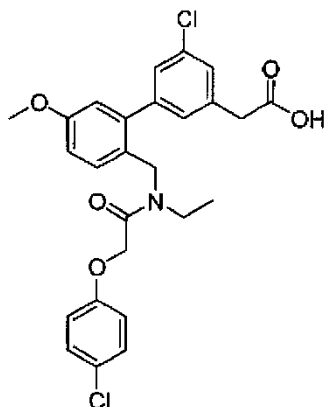
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-5'-metoxi-bifenil-3-il]-acético. M+H es 468.

Ejemplo 175: Síntesis de ácido [5-cloro-2'-([2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino)-metil]-5'-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-221)



- 10 Etapa 1: éster metílico del ácido [5-cloro-2'-([2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino)-metil]-5'-metoxi-bifenil-3-il]-acético

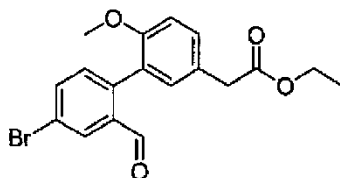
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (5-cloro-2'-etilaminometil-5'-metoxi-bifenil-3-il)-acético y cloruro de 4-clorofenoxiacetilo.



- 15 Etapa 2: ácido [5-cloro-2'-([2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino)-metil]-5'-metoxi-bifenil-3-il]-acético

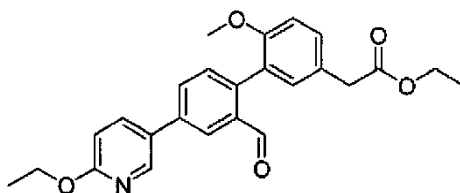
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: [éster metílico del ácido 5-cloro-2'-([2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino)-metil]-5'-metoxi-bifenil-3-il]-acético. M+H es 503.

Ejemplo 176: Síntesis de ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-228)



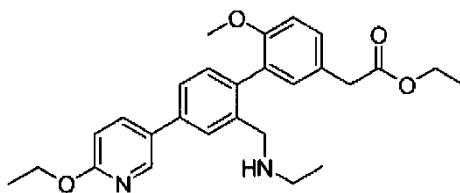
Etapa 1: éster etílico del ácido (4'-bromo-2'-formil-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético

- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 5-bromo-2-yodo-benzaldehído y éster etílico del ácido [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético.



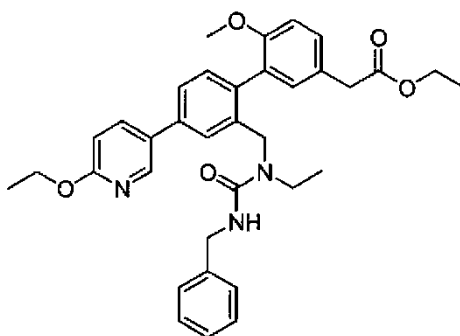
Etapa 2: éster etílico del ácido [4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-2'-formil-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético

- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (4'-bromo-2'-formil-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético y 2-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina.



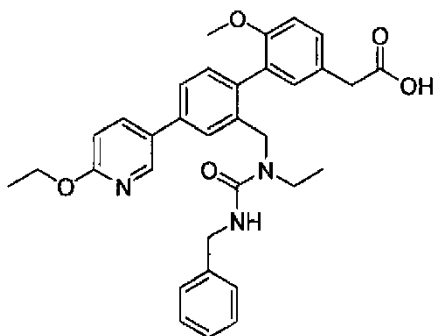
Etapa 3: éster etílico del ácido [4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-2'-etilaminometil-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético

- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-2'-formil-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético y etilamina (2 M en THF).



Etapa 4: éster etílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético

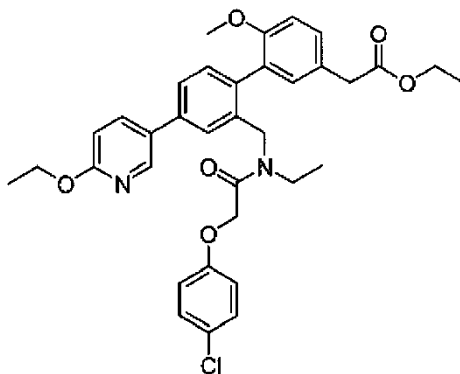
- 20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 95, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-2'-etilaminometil-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético e isocianato de bencilo.



Etapa 5: ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético

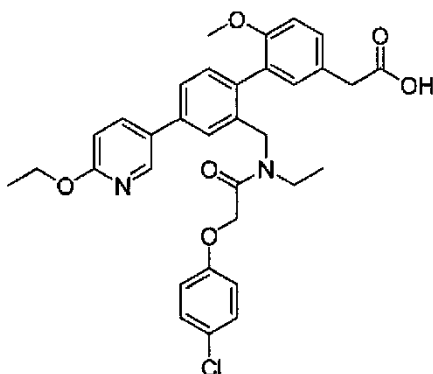
5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético. M+H es 555.

Ejemplo 177: Síntesis de ácido [2'-([2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino)-metil)-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-229)



10 Etapa 1: éster etílico del ácido [2'-([2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino)-metil)-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético

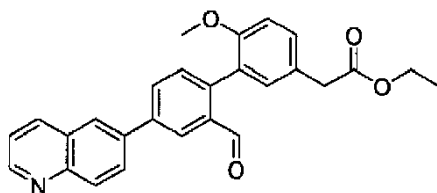
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-2'-etilaminometil-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético y cloruro de 4-clorofenoxiacetilo.



15 Etapa 2: ácido [2'-([2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino)-metil)-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-([2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino)-metil)-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético. M+H es 590.

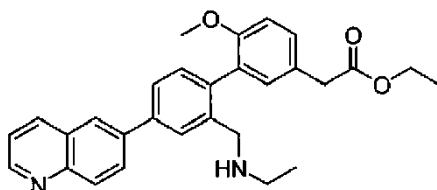
20 Ejemplo 178: Síntesis de ácido {2'-[ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-quinolin-6-il-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-230)



Etapa 1: éster etílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-quinolin-6-il-bifenil-3-il)-acético

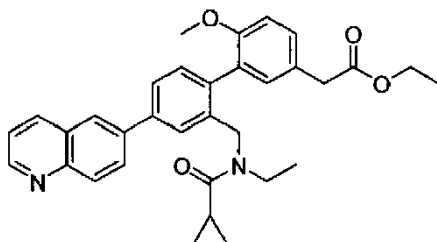
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (4'-bromo-2'-formil-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético y éster de pinacol del ácido 6-quinolinaborónico.

5



Etapa 2: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-quinolin-6-il-bifenil-3-il)-acético

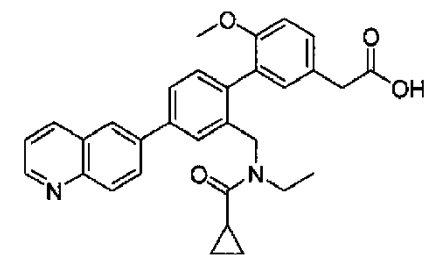
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-formil-6-metoxi-4'-quinolin-6-il-bifenil-3-il)-acético y etilamina (2 M en THF).



10

Etapa 3: éster etílico del ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-quinolin-6-il-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-quinolin-6-il-bifenil-3-il)-acético y cloruro de ciclopropanocarbonilo.

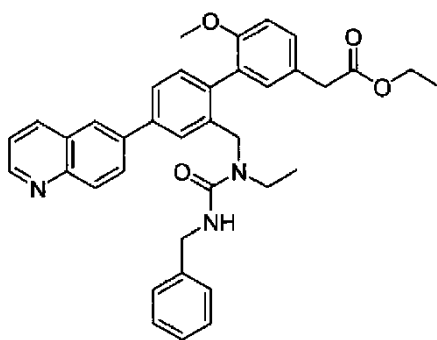


15

Etapa 4: ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-quinolin-6-il-bifenil-3-il}-acético

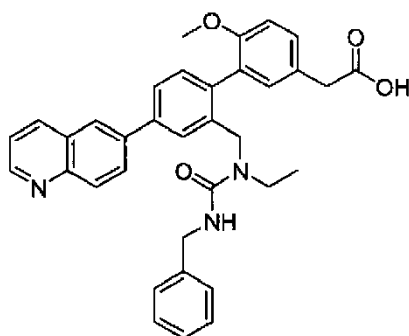
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-quinolin-6-il-bifenil-3-il}-acético. M+H es 496.

20 Ejemplo 179: Síntesis de ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4-quinolin-6-il-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-231)



Etapa 1: éster etílico del ácido [2'-((3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-quinolin-6-il)-bifenil-3-il]-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 95, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-quinolin-6-il)-bifenil-3-il)-acético e isocianato de bencilo.

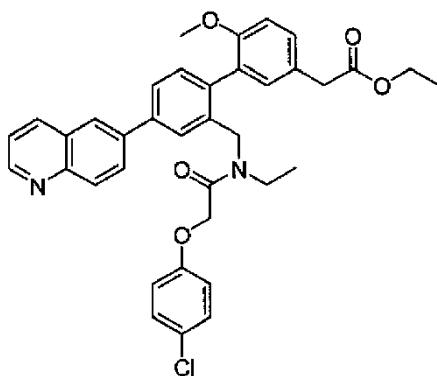


5

Etapa 2: ácido [2'-((3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-quinolin-6-il)-bifenil-3-il]-acético

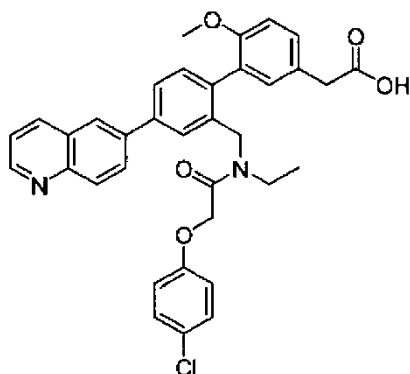
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-((3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-quinolin-6-il)-bifenil-3-il]-acético. M+H es 561.

10 Ejemplo 180: Síntesis de ácido [2'-((2-(4-cloro-fenoxi)-acetil)-etil-amino)-metil)-6-metoxi-4'-quinolin-6-il)-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-232)



Etapa 1: éster etílico del ácido [2'-((2-(4-cloro-fenoxi)-acetil)-etil-amino)-metil)-6-metoxi-4'-quinolin-6-il)-bifenil-3-il]-acético

15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-quinolin-6-il)-bifenil-3-il)-acético y cloruro de 4-clorofenoxiacetilo.

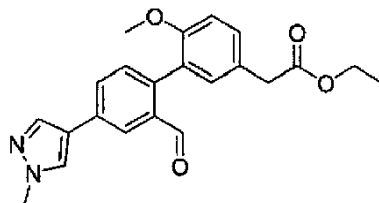


Etapa 2: ácido [2'-([2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-quinolin-6-il-bifenil-3-il]-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-([2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-quinolin-6-il-bifenil-3-il]-acético. M+H es 596.

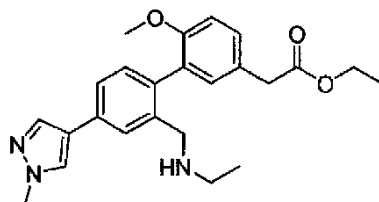
5

Ejemplo 181: Síntesis de ácido [2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-233)



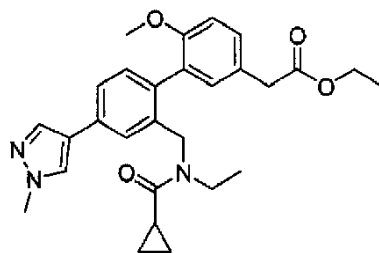
Etapa 1: éster etílico del ácido [2'-formil-6-metoxi-4'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-acético

10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (4'-bromo-2'-formil-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético y éster de pinacol del ácido 1-metilpirazol-4-borónico.



Etapa 2: éster etílico del ácido [2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-acético

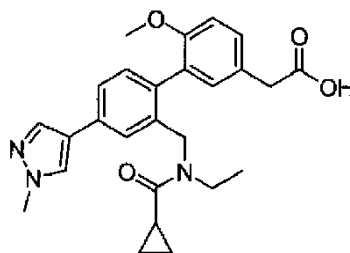
15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [2'-formil-6-metoxi-4'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-acético y etilamina (2 M en THF).



20 Etapa 3: éster etílico del ácido [2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-acético y cloruro de ciclopropanocarbonilo.

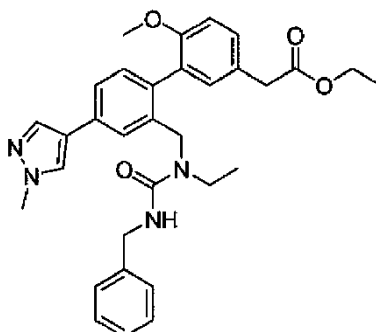




Etapa 4: ácido [2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-acético

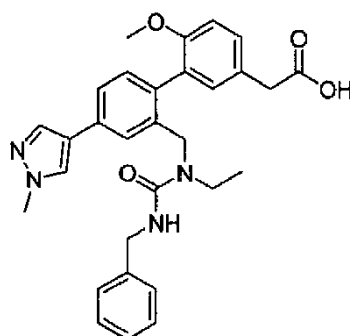
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-acético. M+H es 449.

Ejemplo 182: Síntesis de ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-234)



Etapa 1: éster etílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-acético

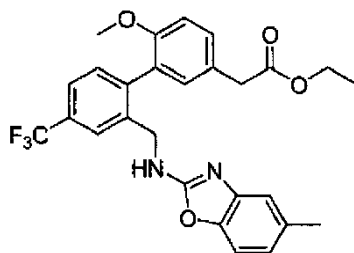
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 95, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-acético e isocianato de bencilo.



Etapa 2: ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-acético

- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-acético. M+H es 514.

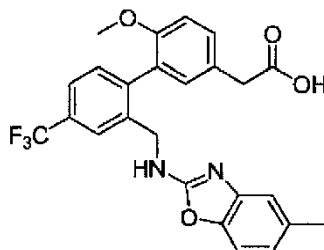
Ejemplo 183: Síntesis de ácido [6-metoxi-2'-[(5-metil-benzooxazol-2-ilamino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-235)



Etapa 1: éster etílico del ácido {6-metoxi-2'-[(5-metil-benzooxazol-2-ilamino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (2'-aminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y 2-cloro-5-metil-benzooxazol.

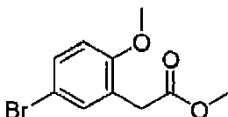
5



Etapa 2: ácido {6-metoxi-2'-[(5-metil-benzooxazol-2-ilamino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

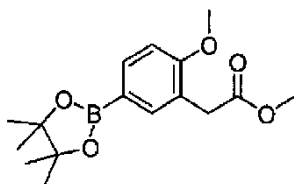
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 31, etapa 2, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {6-metoxi-2'-[(5-metil-benzooxazol-2-ilamino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético.

10 Ejemplo 184: Síntesis de ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-107)



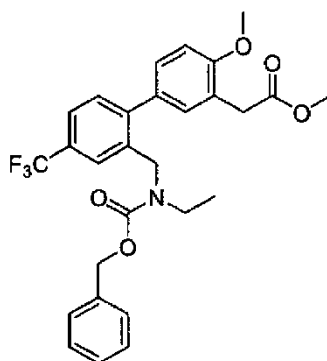
Etapa 1: éster metílico del ácido (5-bromo-2-metoxi-fenil)-acético

15 El ácido 5-bromo-2-metoxifenilacético (0,900 g, 3,67 mmol) en MeOH (20 ml) se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (4 ml) y se agitó a 80°C durante 6 horas. La mezcla se concentró para dar el compuesto del título.



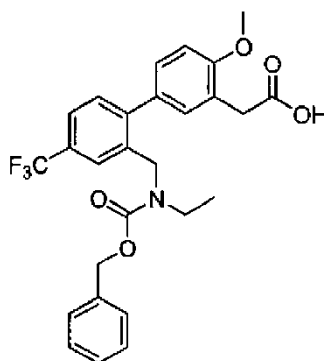
Etapa 2: éster metílico del ácido [2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (5-bromo-2-metoxi-fenil)-acético y bis(pinacolato)diboro.



Etapa 3: éster metílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

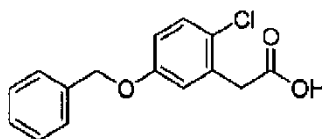
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido [2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético y éster bencilico del ácido (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-carbámico.



Etapa 4: ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

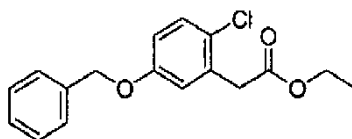
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 41, etapa 8, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 502.

Ejemplo 185: Síntesis de ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-125)



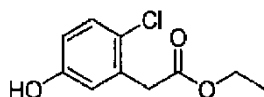
Etapa 1: ácido (5-benciloxi-2-cloro-fenil)-acético

Al alcohol bencilico (1,1 g, 10 mmol) en NMP (20 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral; 0,44 g, 11 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después la mezcla se añadió a un vial que contenía ácido 2-cloro-5-fluorofenilacético (1 g, 4,5 mmol), y la reacción se agitó a 120°C durante 3 horas. El tratamiento ácido dio el compuesto del título.



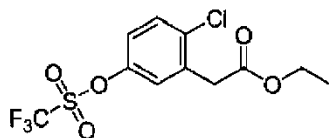
Etapa 2: éster etílico del ácido (5-benciloxi-2-cloro-fenil)-acético

Al ácido (5-benciloxi-2-cloro-fenil)-acético (1,5 g, 5,4 mmol) en EtOH (30 ml) se añadió ácido sulfúrico (1 ml), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una vez que no se veía material de partida por análisis de LCMS, la mezcla se trató para dar el compuesto del título.



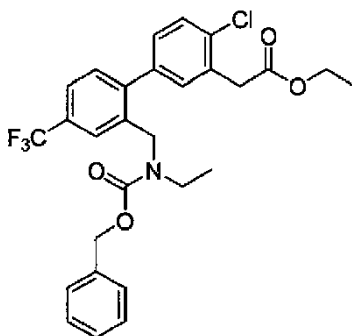
Etapa 3: éster etílico del ácido (2-cloro-5-hidroxi-fenil)-acético

- 5 El éster etílico del ácido (5-benciloxi-2-cloro-fenil)-acético (1,7 g, 5,6 mmol) se disolvió en EtOH (30 ml) y se desgasificó con N<sub>2</sub>. Se añadió paladio sobre carbón al 5% (1 g), y la reacción se purgó con H<sub>2</sub> y después se agitó con un balón de H<sub>2</sub> a 50°C durante la noche. La mezcla se filtró y se concentró para dar el compuesto del título.



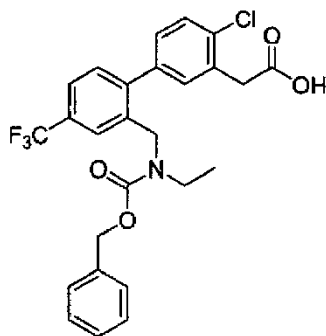
Etapa 4: éster etílico del ácido (2-cloro-5-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-acético

- 10 A una disolución de éster etílico del ácido (2-cloro-5-hidroxi-fenil)-acético (0,177 g, 0,87 mmol) en DMF (5 ml) se añadió carbonato de cesio (0,567 g, 1,74 mmol) y *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (0,621 g, 1,74 mmol), y la reacción se agitó durante 1 hora. Después de tratamiento acuoso, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.



Etapa 5: éster etílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

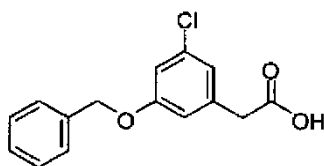
- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster bencilico del ácido etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico y éster etílico del ácido (2-cloro-5-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-acético.



Etapa 6: ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

- 20 A una disolución de éster etílico del ácido 2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (0,17 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) se añadió disolución acuosa de LiOH 1 N (1,7 ml, 1,7 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se ajustó a pH 6 con disolución acuosa de HCl 1 N, y después se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título. M+H es 506.

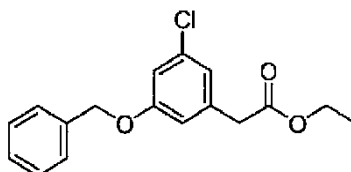
- 25 Ejemplo 186: Síntesis de ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-108)



Etapa 1: ácido (3-benciloxi-5-cloro-fenil)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido 3-cloro-5-fluorofenilacético y alcohol bencilico.

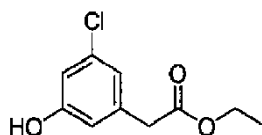
5



Etapa 2: éster etílico del ácido (3-benciloxi-5-cloro-fenil)-acético

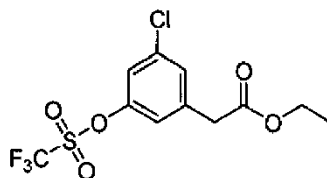
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido (3-benciloxi-5-cloro-fenil)-acético.

10



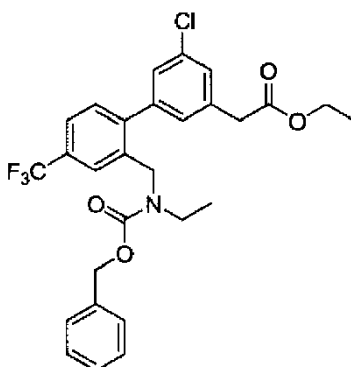
Etapa 3: éster etílico del ácido (3-cloro-5-hidroxi-fenil)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido (3-benciloxi-5-cloro-fenil)-acético.



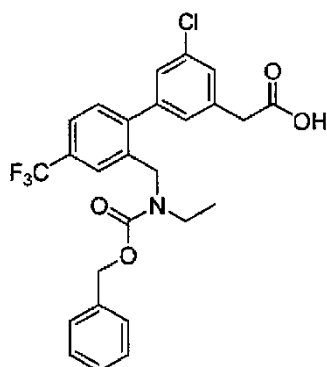
Etapa 4: éster etílico del ácido (3-cloro-5-trifluorometanosulfonyloxi-fenil)-acético

15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (3-cloro-5-hidroxi-fenil)-acético y *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonyl)amida).



Etapa 5: éster etílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster bencilico del ácido etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico y éster etílico del ácido (3-cloro-5-trifluorometanosulfonyloxi-fenil)-acético.

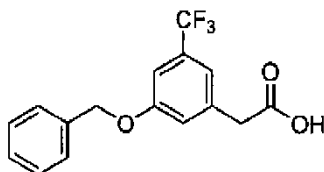


Etapa 6: ácido {2'-[(benciloxycarbonil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 6, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {2'-[(benciloxycarbonil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 506.

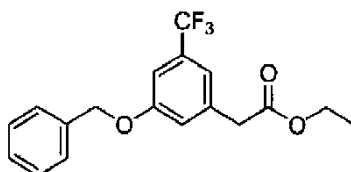
5

Ejemplo 187: Síntesis de ácido {2'-[(benciloxycarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-109)



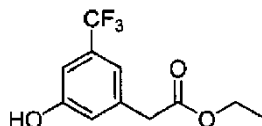
Etapa 1: ácido (3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético

10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido 3-fluoro-5-(trifluorometil)fenilacético y alcohol bencilico.



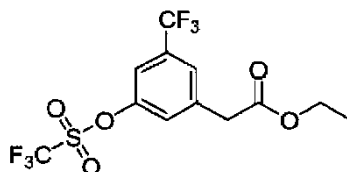
Etapa 2: éster etílico del ácido (3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético

15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido (3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético.



Etapa 3: éster etílico del ácido (3-hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-acético

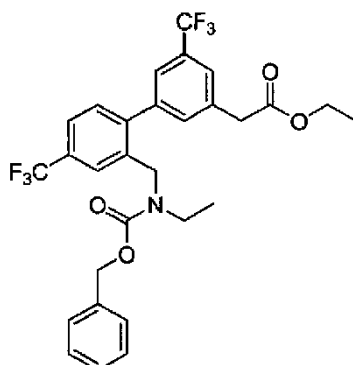
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido (3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético.



20

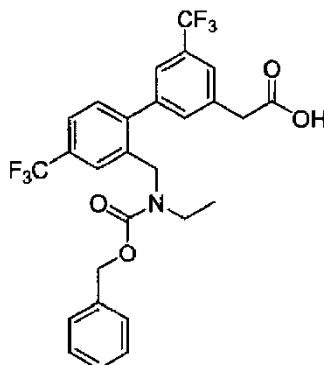
Etapa 4: éster etílico del ácido (3-trifluorometanosulfonyloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (3-hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-acético y *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida).



Etapa 5: éster etílico del ácido {2'-[(benciloxycarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

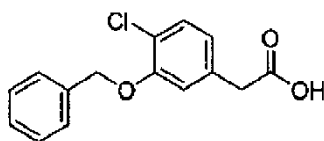
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster bencílico del ácido etil-2-[4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il]-5-trifluorometil-bencil]-carbámico y éster etílico del ácido (3-trifluorometanosulfoniloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético.



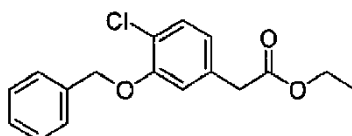
Etapa 6: ácido {2'-[(benciloxycarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 6, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {2'-[(benciloxycarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 540.

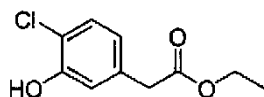
Ejemplo 188: Síntesis de ácido {2'-[(benciloxycarbonil-etil-amino)-metil]-6-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-110)



- 15 Etapa 1: ácido (3-benciloxi-4-cloro-fenil)-acético
- Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido 4-cloro-3-fluorofenilacético y alcohol bencílico.

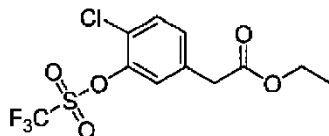


- 20 Etapa 2: éster etílico del ácido (3-benciloxi-4-cloro-fenil)-acético
- Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido (3-benciloxi-4-cloro-fenil)-acético.



Etapa 3: éster etílico del ácido (4-cloro-3-hidroxi-fenil)-acético

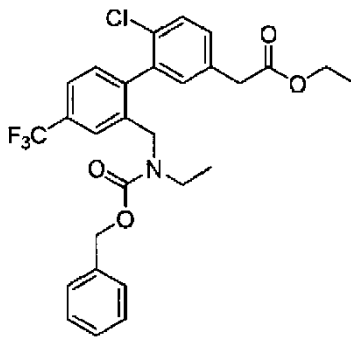
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido (3-benciloxi-4-cloro-fenil)-acético.



5

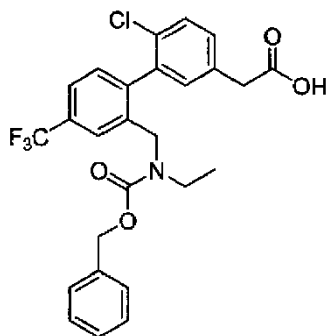
Etapa 4: éster etílico del ácido (4-cloro-3-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (4-cloro-3-hidroxi-fenil)-acético y *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida).



10 Etapa 5: éster etílico del ácido {2'-[benciloxicarbonil-etil-amino]-metil]-6-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

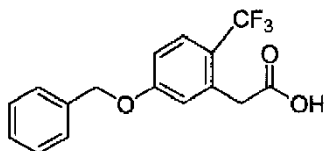
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster bencilico del ácido etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico y éster etílico del ácido (4-cloro-3-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-acético.



15 Etapa 6: ácido {2'-[benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 6, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {2'-[benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 506.

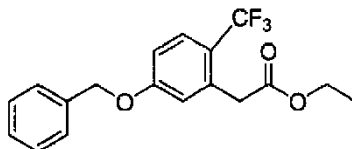
20 Ejemplo 189: Síntesis de ácido {2'-[benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-124)





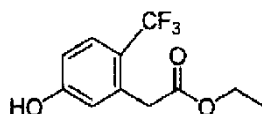
Etapa 1: ácido (5-benciloxi-2-trifluorometil-fenil)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido 5-fluoro-2-(trifluorometil)fenilacético y alcohol bencilico.



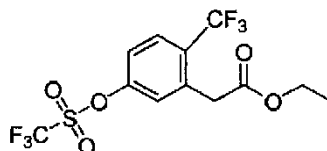
5 Etapa 2: éster etílico del ácido (5-benciloxi-2-trifluorometil-fenil)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido (5-benciloxi-2-trifluorometil-fenil)-acético.



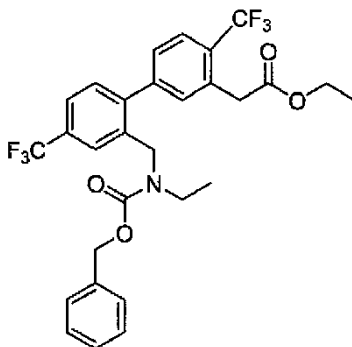
Etapa 3: éster etílico del ácido (5-hidroxi-2-trifluorometil-fenil)-acético

10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido (5-benciloxi-2-trifluorometil-fenil)-acético.



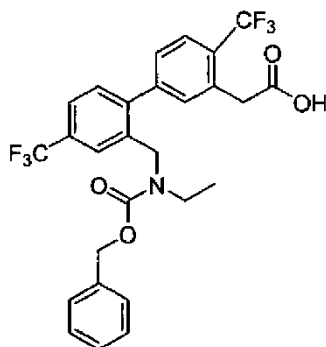
Etapa 4: éster etílico del ácido (5-trifluorometanosulfoniloxi-2-trifluorometil-fenil)-acético

15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (5-hidroxi-2-trifluorometil-fenil)-acético y *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida).



Etapa 5: éster etílico del ácido {2'-[(benciloxycarbonil-etil-amino)-metil]-4,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster bencilico del ácido etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico y éster etílico del ácido (5-trifluorometanosulfoniloxi-2-trifluorometil-fenil)-acético.

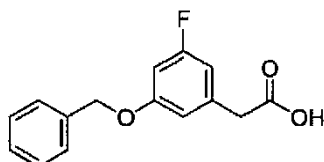


Etapa 6: ácido {2'-[(benciloxycarbonyl-etil-amino)-metil]-4,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 6, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {2'-[(benciloxycarbonyl-etil-amino)-metil]-4,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 540.

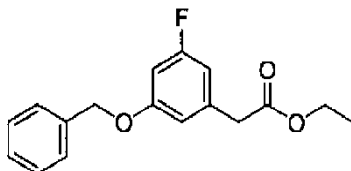
5

Ejemplo 190: Síntesis de ácido {2'-[(benciloxycarbonyl-etil-amino)-metil]-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-126)



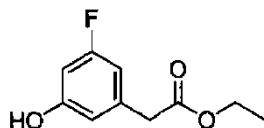
Etapa 1: ácido (3-benciloxi-5-fluoro-fenil)-acético

- 10 Al alcohol bencilico (1,4 g, 12,8 mmol) en NMP (30 ml) se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral; 0,5 g, 12,8 mmol), y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se añadió ácido 3,5-difluorofenilacético (1,0 g, 5,8 mmol) y la reacción se agitó a 100°C durante 2 horas, y después a 60°C durante la noche. La mezcla se trató para dar el compuesto del título, más ~30% de impureza de alcohol bencilico.



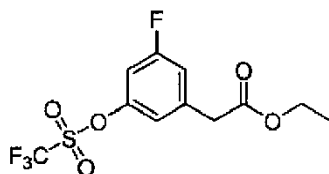
- 15 Etapa 2: éster etílico del ácido (3-benciloxi-5-fluoro-fenil)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido (3-benciloxi-5-fluoro-fenil)-acético.



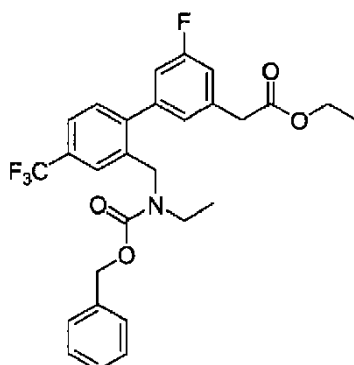
Etapa 3: éster etílico del ácido (3-fluoro-5-hidroxi-fenil)-acético

- 20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido (3-benciloxi-5-fluoro-fenil)-acético.



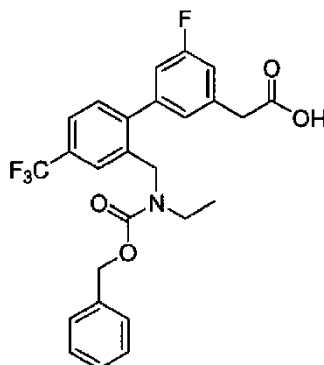
Etapa 4: éster etílico del ácido (3-fluoro-5-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (3-fluoro-5-hidroxi-fenil)-acético y *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida).



Etapa 5: éster etílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster bencilico del ácido etil-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico y éster etílico del ácido (3-fluoro-5-trifluorometanosulfonilo-fenil)-acético.

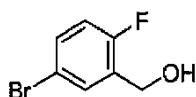


Etapa 6: ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 6, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 490.

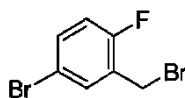
Ejemplo 191: Síntesis de ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-127)

15



Etapa 1: (5-bromo-2-fluoro-fenil)-metanol

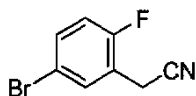
- 20 A una disolución de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (1,3 g, 6,4 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió borohidruro sódico (0,29 g, 7,7 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de tratamiento acuoso, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.



Etapa 2: 4-bromo-2-bromometil-1-fluoro-benceno

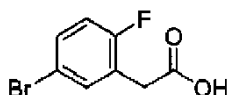
Al (5-bromo-2-fluoro-fenil)-metanol (1,2 g, 5,9 mmol) en DME (20 ml) se añadió tribromuro de fósforo (0,83 ml, 8,8 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se enfrió a 0°C y se ajustó a pH 6

con disolución acuosa saturada  $\text{NaHCO}_3$ . La disolución se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.



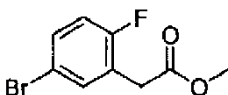
Etapa 3: (5-bromo-2-fluoro-fenil)-acetonitrilo

- 5 Se combinaron 4-bromo-2-bromometil-1-fluoro-benceno (1,2 g, 3,7 mmol) y cianuro sódico (2,0 g, 4,1 mmol) en DMSO (15 ml) y se agitó a  $90^\circ\text{C}$  durante 2 horas. Una vez que no se veía material de partida por análisis de tlc, la mezcla se trató con EtOAc y  $\text{H}_2\text{O}$  para dar el compuesto del título.



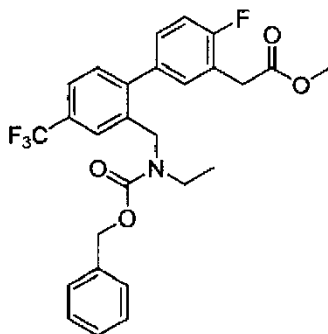
Etapa 4: ácido (5-bromo-2-fluoro-fenil)-acético

- 10 El (5-bromo-2-fluoro-fenil)-acetonitrilo (0,5 g, 2,3 mmol) se trató con ácido acético (2 ml) y ácido sulfúrico (2 ml) en  $\text{H}_2\text{O}$  (2 ml) a  $95^\circ\text{C}$  durante 5 horas. El tratamiento acuoso dio el compuesto del título.



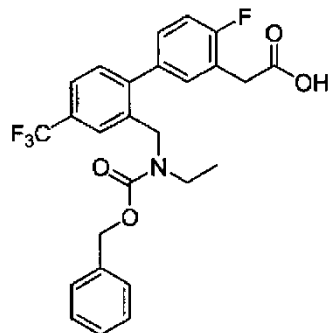
Etapa 5: éster metílico del ácido (5-bromo-2-fluoro-fenil)-acético

- 15 A una disolución de (5-bromo-2-fluoro-fenil)-acético ácido (2,3 mmol) en MeOH (15 ml) se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (2 ml), y la reacción se agitó a  $90^\circ\text{C}$  durante 2 horas. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.



Etapa 6: éster metílico del ácido {2'-[(benciloxycarbonil-etil-amino)-metil]-4-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

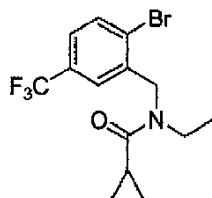
- 20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster bencilico del ácido etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico y éster metílico del ácido (5-bromo-2-fluoro-fenil)-acético.



Etapa 7: ácido {2'-[(benciloxycarbonil-etil-amino)-metil]-4-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

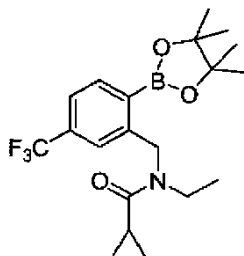
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 6, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(benciloxycarbonil-etil-amino)-metil]-4-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 490.

5 Ejemplo 192: Síntesis de ácido {5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-135)



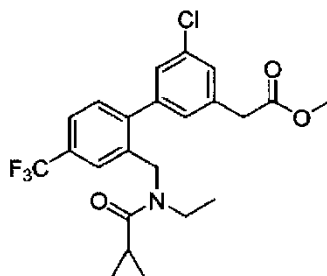
Etapa 1: (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-amina y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



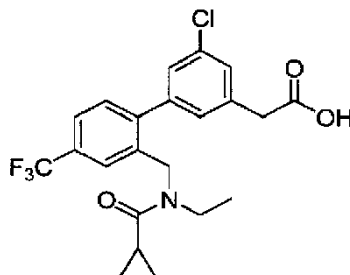
10 Etapa 2: etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-amida del ácido ciclopropanocarboxílico y bis(pinacolato)diboro.



15 Etapa 3: éster metílico del ácido {5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

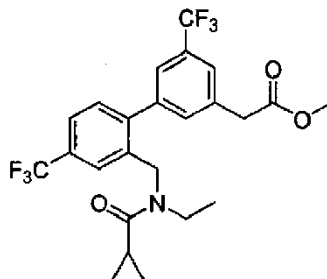
20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico y éster metílico del ácido (3-bromo-5-cloro-fenil)-acético.



Etapa 4: ácido {5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

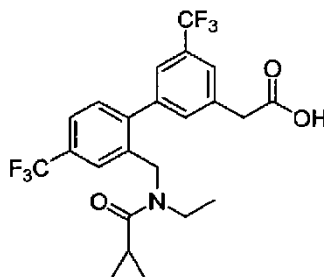
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 6, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 440.

5 Ejemplo 193: Síntesis de ácido (2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-136)



Etapa 1: éster metílico del ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

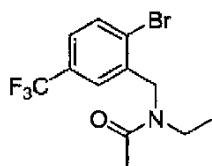
10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: étil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico y éster metílico del ácido (3-trifluorometanosulfonilo-5-trifluorometil-fenil)-acético.



Etapa 2: ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

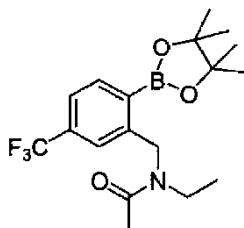
15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 6, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 474.

Ejemplo 194: Síntesis de ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-137)



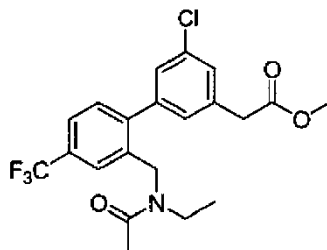
Etapa 1: N-(2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-N-etil-acetamida

20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-amina y cloruro de acetilo.



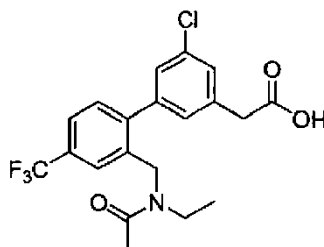
Etapa 2: N-Etil-N-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometilbencil]-acetamida

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: *N*-(2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-*N*-etil-acetamida y bis(pinacolato)diboro.



Etapa 3: éster metílico del ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

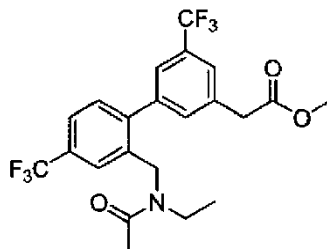
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: *N*-etil-*N*-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-acetamida y éster metílico del ácido (3-bromo-5-cloro-fenil)-acético.



Etapa 4: ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

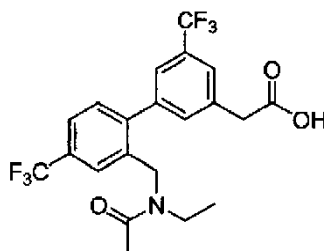
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 6, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 414.

Ejemplo 195: Síntesis de ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-138)



- 15 Etapa 1: éster metílico del ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

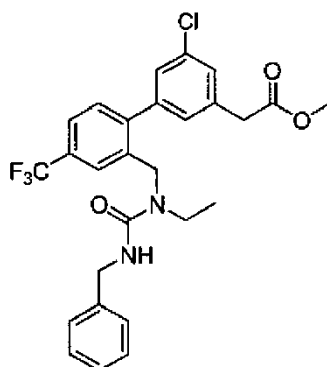
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: *N*-etil-*N*-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-acetamida y éster metílico del ácido (3-trifluorometanosulfonilo-5-trifluorometil-fenil)-acético.



- 20 Etapa 2: ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

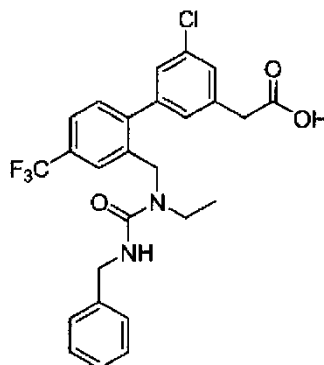
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 6, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 448.

Ejemplo 196: Síntesis de ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-157)



Etapa 1: éster metílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

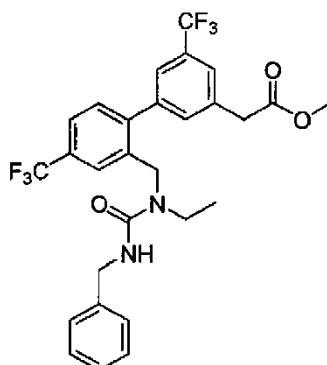
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 3-bencil-1-etil-1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-urea y éster metílico del ácido (3-bromo-5-cloro-fenil)-acético.



Etapa 2: ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 6, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético. M+H es 505.

Ejemplo 197: Síntesis de ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-158)

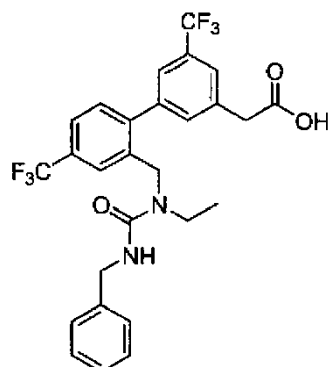


15

Etapa 1: éster metílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 3-bencil-1-etil-1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-urea y éster metílico del ácido (3-trifluorometanosulfonilo-5-trifluorometil-fenil)-acético.

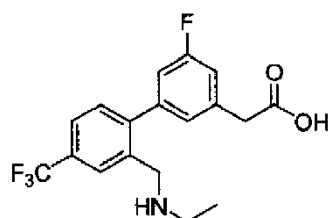




Etapa 2: ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 6, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético. M+H es 539.

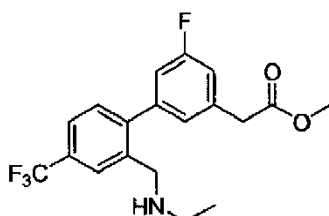
- 5 Ejemplo 198: Síntesis de ácido (2'-etilaminometil-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-162)



Una disolución de ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (0,025 g, 0,05 mmol) y paladio sobre carbón al 10% (catalítico) en MeOH se hidrogenó con un balón de H<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título. M+H es 382.

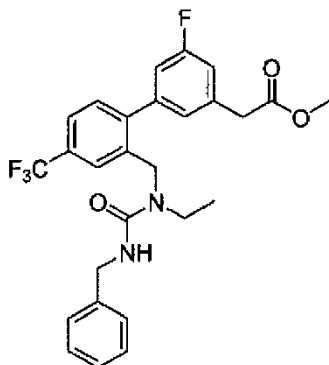
10

Ejemplo 199: Síntesis de ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-159)



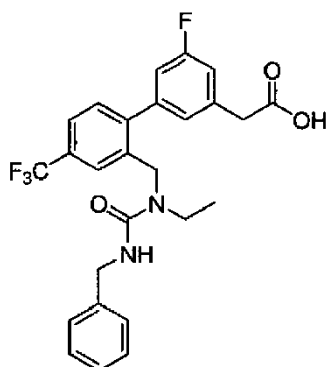
Etapa 1: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 184, etapa 1, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-etilaminometil-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético.



Etapa 2: éster metílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

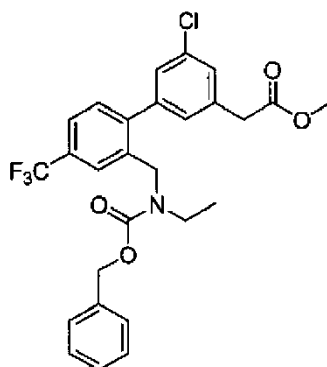
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 95, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético e isocianato de bencilo.



Etapa 3: ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 6, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético. M+H es 489.

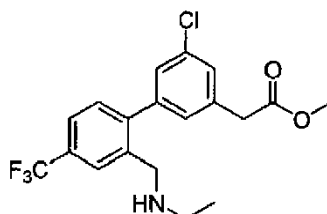
Ejemplo 200: Síntesis de ácido (5-cloro-2'-etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-160)



10

Etapa 1: éster metílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

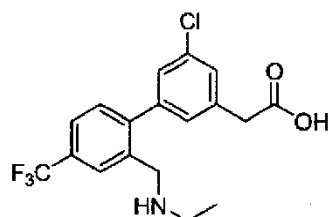
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster bencilico del ácido etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico y éster metílico del ácido (3-bromo-5-cloro-fenil)-acético.



15

Etapa 2: éster metílico del ácido (5-cloro-2'-etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

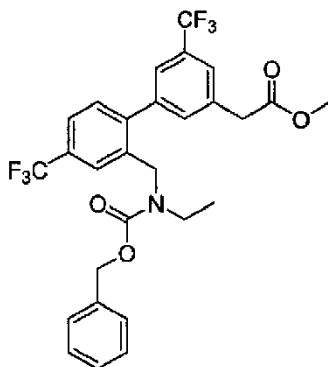
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 198, etapa 1, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético.



Etapa 3: ácido (5-cloro-2'-etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

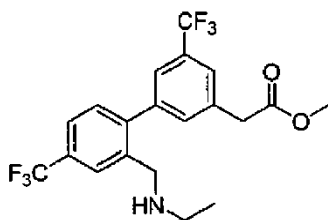
- 5 El éster metílico del ácido (5-cloro-2'-etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,010 g, 0,03 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se trató con disolución acuosa de LiOH 1 N (1 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. La disolución se neutralizó a pH 6 y se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por HPLC preparativa para dar el compuesto del título.

Ejemplo 201: Síntesis de ácido (2'-etilaminometil-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-161)



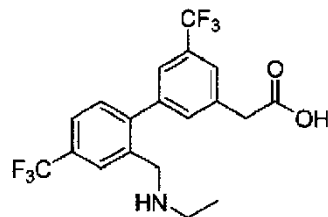
- 10 Etapa 1: éster metílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster bencilico del ácido etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico y éster metílico del ácido (3-trifluorometanosulfonilo-5-trifluorometil-fenil)-acético.



- 15 Etapa 2: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

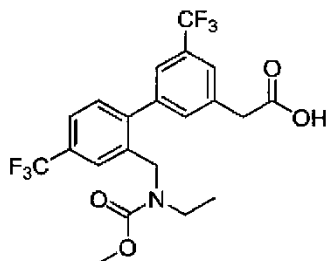
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 198, etapa 1, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético.



Etapa 3: ácido (2'-etilaminometil-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

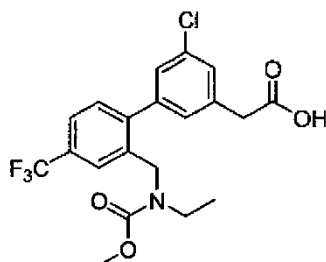
- 20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 201, etapa 3, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético.

Ejemplo 202: Síntesis de ácido {2'-[(etil-metoxicarbonil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-163)



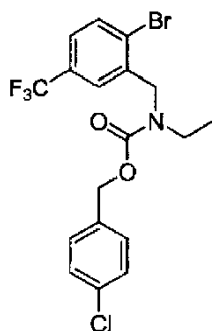
- 5 A una disolución de éster metílico del ácido (2'-etilaminometil-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0,110 g, 0,26 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0°C se añadió diisopropiletamina (0,11 ml, 0,66 mmol), seguido de fosgeno (1,9 M en tolueno; 0,20 ml, 0,39 mmol), y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió trietilamina (0,06 ml, 0,52 mmol) seguido de metilamina (2 M en THF; 0,20 ml, 0,39 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. No se produjo la formación de la urea, por lo que se trató la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O, y el residuo se purificó por
- 10 cromatografía en gel de sílice para dar el cloruro de carbamoilo intermedio, que se trató con disolución acuosa de LiOH 1 N en MeOH y THF para dar el compuesto del título. M+H es 464.

Ejemplo 203: Síntesis de ácido {5-cloro-2'-[(etil-metoxicarbonil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-164)



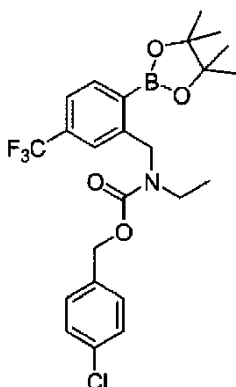
- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 202, etapa 1, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (5-cloro-2'-etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 430.

Ejemplo 204: Síntesis de ácido (5-cloro-2'-[(4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-188)



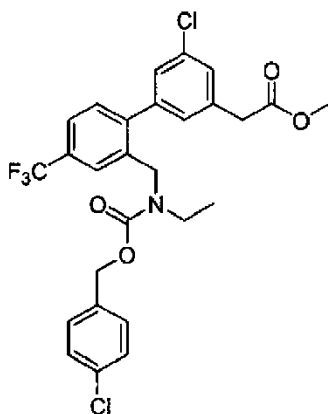
- 20 Etapa 1: éster 4-cloro-bencílico del ácido (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-carbámico

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 56, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-amina y cloroformiato de 4-clorobencilo.



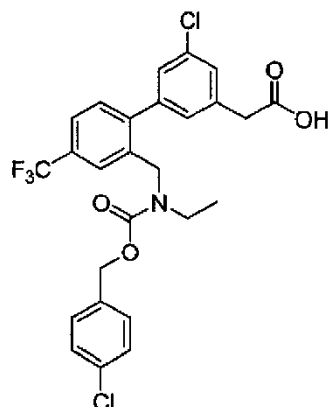
Etapa 2: éster 4-cloro-bencílico del ácido etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-trifluorometil-bencil]-carbámico

- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster 4-cloro-bencílico del ácido (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-carbámico y bis(pinacolato)diboro.



Etapa 3: éster metílico del ácido (5-cloro-2'-[[4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

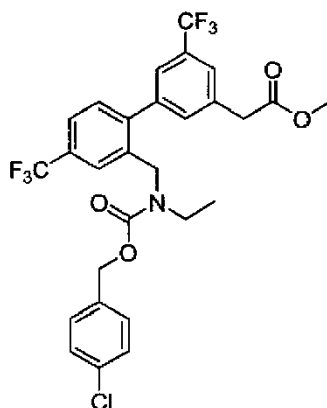
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster 4-cloro-bencílico del ácido etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico y éster metílico del ácido (3-bromo-5-cloro-fenil)-acético.



Etapa 4: ácido {5-cloro-2'-[[4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

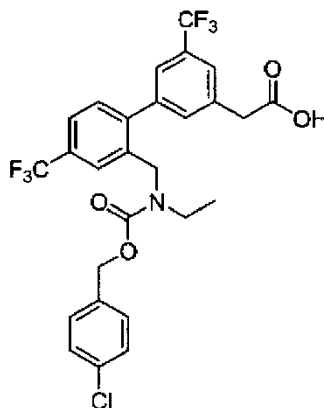
- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 6, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (5-cloro-2'-[[4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 540.

Ejemplo 205: Síntesis de ácido (2'-[[4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-189)



Etapa 1: éster metílico del ácido (2'-[[4-(4-cloro-benciloxycarbonil)-etil-amino]-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

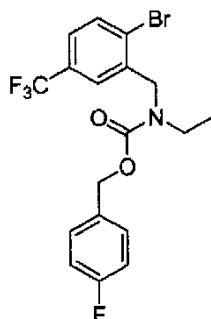
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster 4-cloro-bencilico del ácido etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico y éster metílico del ácido (3-trifluorometanosulfonilo-5-trifluorometil-fenil)-acético.



Etapa 2: ácido (2'-[[4-(4-cloro-benciloxycarbonil)-etil-amino]-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

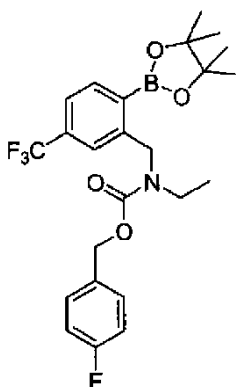
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 6, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (2'-[[4-(4-cloro-benciloxycarbonil)-etil-amino]-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 574.

Ejemplo 206: Síntesis de ácido (5-cloro-2'-[[etil-(4-fluoro-benciloxycarbonil)-amino]-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-190)



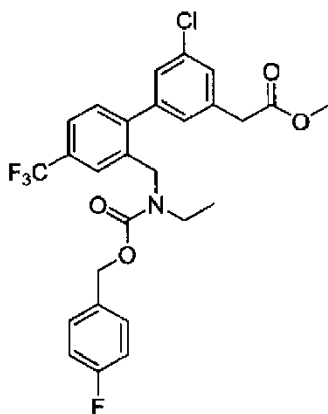
- 15 Etapa 1: éster 4-fluoro-bencilico del ácido (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-carbámico

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 56, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-amina y cloroformiato de 4-fluorobencilo.



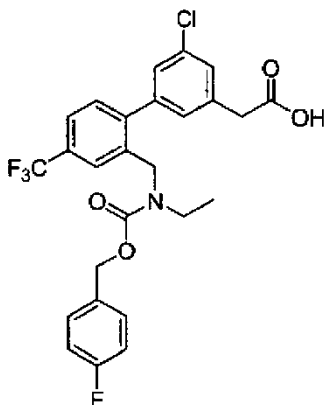
Etapa 2: éster 4-fluoro-bencílico del ácido etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico

- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster 4-fluoro-bencílico del ácido (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-carbámico y bis(pinacolato)diboro.



Etapa 3: éster metílico del ácido (5-cloro-2'-[[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

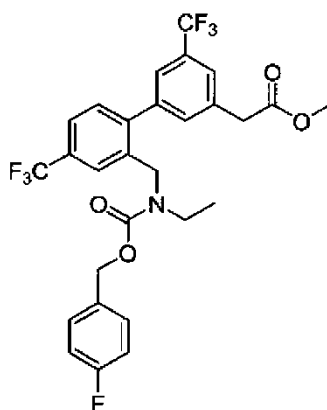
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster 4-fluoro-bencílico del ácido etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico y éster metílico del ácido (3-bromo-5-cloro-fenil)-acético.



Etapa 4: ácido (5-cloro-2'-[[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

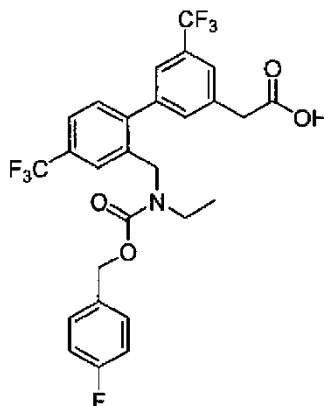
- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 6, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (5-cloro-2'-[[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 524.

Ejemplo 207: Síntesis de ácido (2'-[[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-191)



Etapa 1: éster metílico del ácido (2'-[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

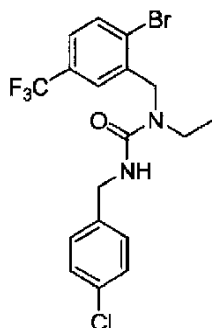
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster 4-fluoro-bencilico del ácido etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico y éster metílico del ácido (3-trifluorometanosulfonilo-5-trifluorometil-fenil)-acético.



Etapa 2: ácido (2'-[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 6, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido (2'-[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 558.

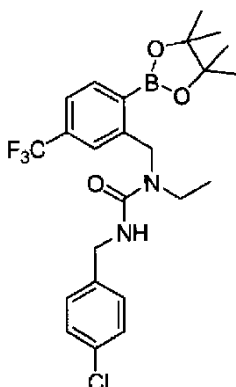
Ejemplo 208: Síntesis de ácido {5-cloro-2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-192)



- 15 Etapa 1: 1-(2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-3-(4-cloro-bencil)-1-etil-urea

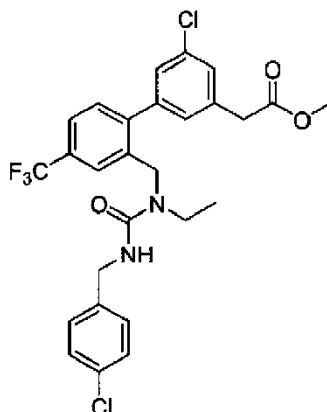
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 95, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-amina e isocianato de 4-clorobencilo.





Etapa 2: 3-(4-cloro-bencil)-1-etil-1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-urea

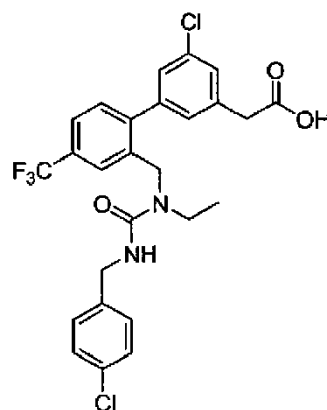
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: 1-(2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-3-(4-cloro-bencil)-1-etil-urea y bis(pinacolato)diboro.



5

Etapa 3: éster metílico del ácido {5-cloro-2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 3-(4-cloro-bencil)-1-etil-1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-urea y éster metílico del ácido (3-bromo-5-cloro-fenil)-acético.

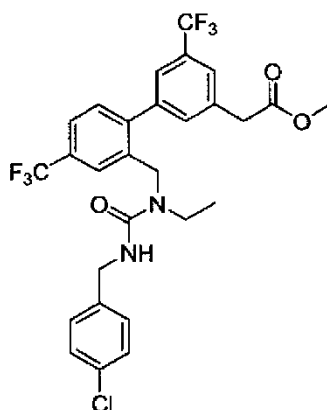


10

Etapa 4: ácido {5-cloro-2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

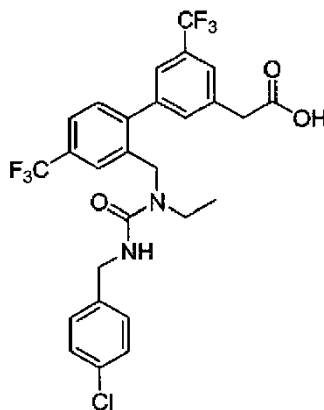
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 6, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {5-cloro-2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 539.

15 Ejemplo 209: Síntesis de ácido {2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-193)



Etapa 1: éster metílico del ácido {2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

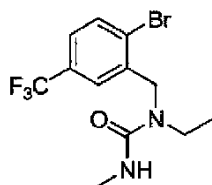
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster metílico del ácido 3-(4-cloro-bencil)-1-etil-1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-urea y (3-trifluorometanosulfonilo-5-trifluorometil-fenil)-acético.



Etapa 2: ácido {2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

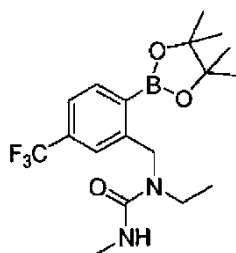
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 6, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 573.

Ejemplo 210: Síntesis de ácido [5-cloro-2'-(1-etil-3-metil-ureidometil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-201)



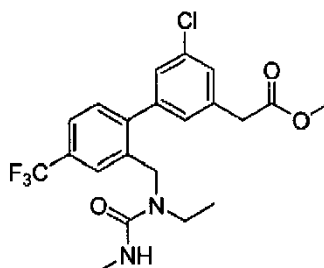
Etapa 1: 1-(2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-1-etil-3-metil-urea

- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 95, etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-amina e isocianato de metilo.



Etapa 2: 1-etil-3-metil-1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-urea

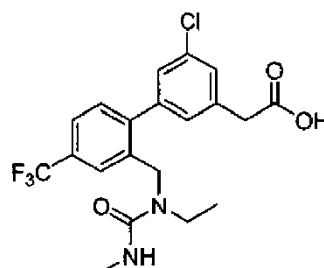
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: 1-(2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-1-etil-3-metil-urea y bis(pinacolato)diboro.



5

Etapa 3: éster metílico del ácido [5-cloro-2'-((1-etil-3-metil-ureidometil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 1-etil-3-metil-1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-urea y éster metílico del ácido (3-bromo-5-cloro-fenil)-acético.

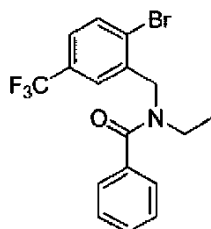


10

Etapa 4: ácido [5-cloro-2'-((1-etil-3-metil-ureidometil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

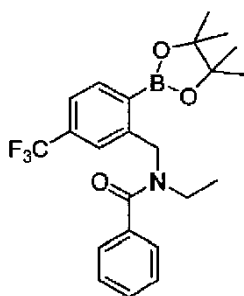
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 6, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido [5-cloro-2'-((1-etil-3-metil-ureidometil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 429.

15 Ejemplo 211: Síntesis de ácido {2'-[(benzoil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-203)



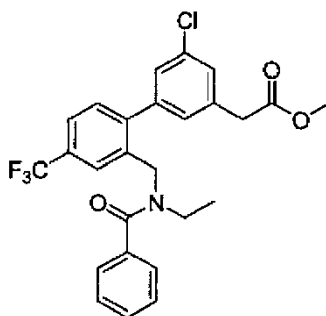
Etapa 1: N-(2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-N-etil-benzamida

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-amina y cloruro de benzoilo.



Etapa 2: N-Etil-N-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-benzamida

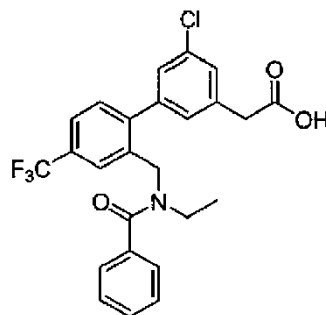
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: *N*-(2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-*N*-etil-benzamida y bis(pinacolato)diboro.



5

Etapa 3: éster metílico del ácido {2'-[(benzoil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: *N*-etil-*N*-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-benzamida y éster metílico del ácido (3-bromo-5-cloro-fenil)-acético.

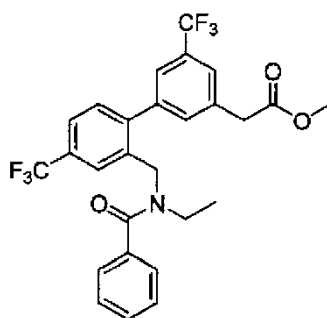


10

Etapa 4: ácido {2'-[(benzoil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

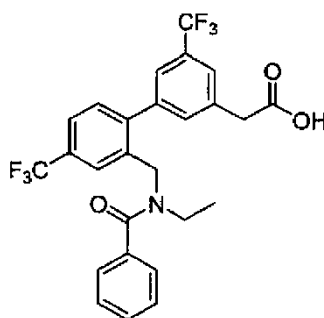
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 6, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(benzoil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético. M+H es 476.

15 Ejemplo 212: Síntesis de ácido {2'-[(benzoil-etil-amino)-metil]-5,4,-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-204)



Etapa 1 éster metílico del ácido: {2'-[(benzoyl-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

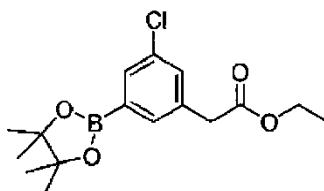
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: *N*-etil-*N*-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-benzamida y éster metílico del ácido (3-trifluorometanosulfonilo-5-trifluorometil-fenil)-acético.



Etapa 2: ácido {2'-[(benzoyl-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

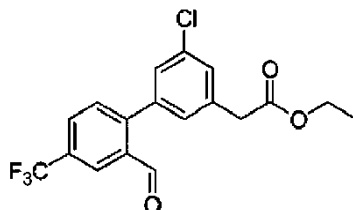
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 6, usando el siguiente material de partida: éster metílico del ácido {2'-[(benzoyl-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 510.

- 10 Ejemplo 213: Síntesis de ácido 2-{2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico (Compuesto 1-211)



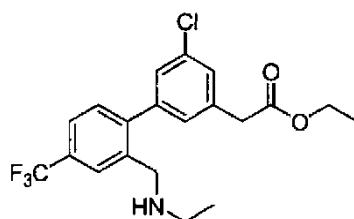
Etapa 1: éster etílico del ácido [3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético

- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (3-bromo-5-cloro-fenil)-acético y bis(pinacolato)diboro.



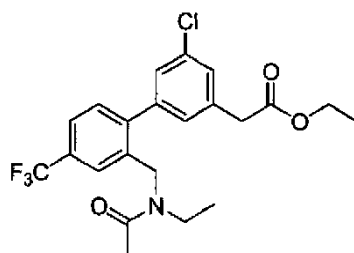
Etapa 2: éster etílico del ácido (5-cloro-2'-formil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

- 20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido [3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético y 2-bromo-5-(trifluorometil)benzaldehído.



Etapa 3: éster etílico del ácido (5-cloro-2'-etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

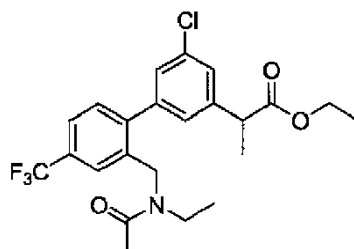
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (5-cloro-2'-formil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y etilamina (2 M en THF).



5

Etapa 4: éster etílico del ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

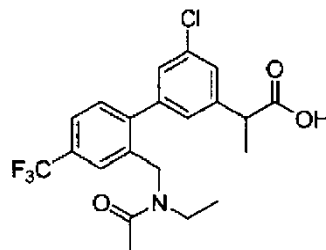
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (5-cloro-2'-etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de acetilo.



10 Etapa 5: éster etílico del ácido 2-{2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico

A una disolución de éster etílico del ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (0,070 g, 0,17 mmol) en THF a  $-78^{\circ}\text{C}$  en atmósfera de  $\text{N}_2$  se añadió hexametildisilazida sódica (1 M en THF; 0,20 ml, 0,20 mmol), y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después se añadió yodometano (0,01 ml, 0,20 mmol) y la reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 30 minutos. Una vez que no se veía material de partida por análisis de LCMS, la mezcla se trató con EtOAc y  $\text{H}_2\text{O}$ , y el material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.

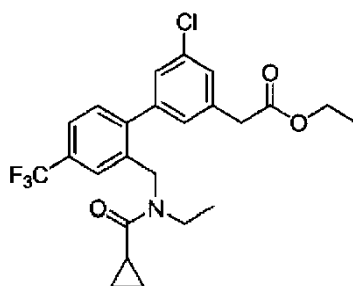
15



Etapa 6: ácido 2-{2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico

20 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 6, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 2-{2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico. M+H es 428.

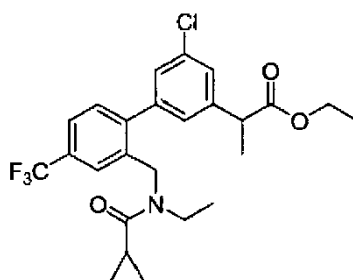
Ejemplo 214: Síntesis de ácido 2-{5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-212)



Etapa 1: éster etílico del ácido {5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido (5-cloro-2'-etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y cloruro de ciclopropanocarbonilo.

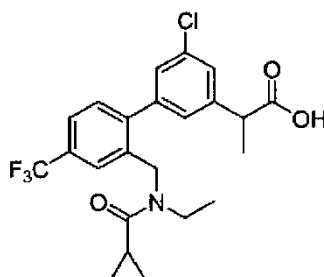
5



Etapa 2: éster etílico del ácido 2-{5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 213, etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido {5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético y yodometano.

10

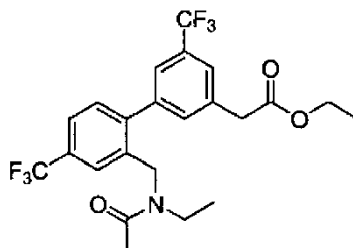


Etapa 3: ácido 2-{5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 6, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 2-{5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico. M+H es 454.

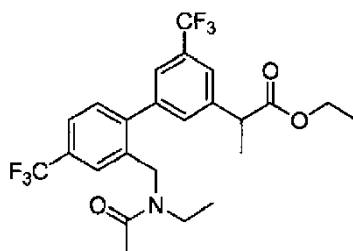
15

Ejemplo 215: Síntesis de ácido 2-{2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-213)



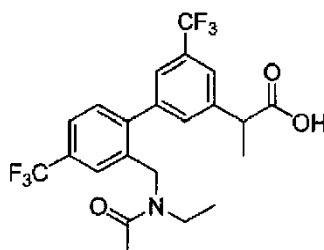
20 Etapa 1: éster etílico del ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 184, etapa 1, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético.



Etapa 2: éster etílico del ácido 2-{2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico

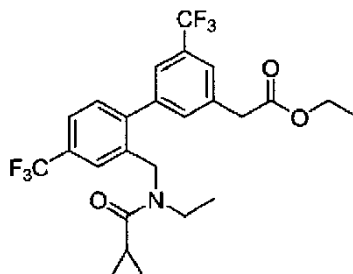
- 5 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 213, etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido 2-{2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético y yodometano.



Etapa 3: ácido 2-{2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico

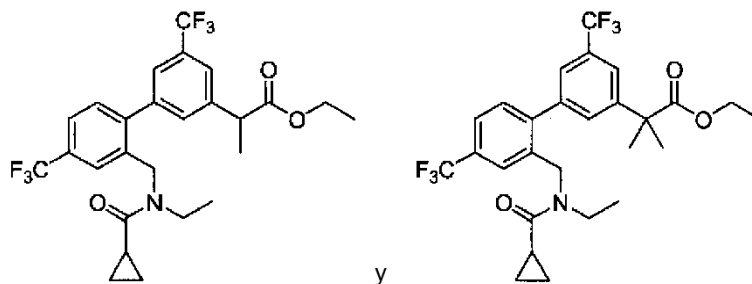
- 10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 6, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 2-{2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico. M+H es 462.

Ejemplo 216: Síntesis de ácido 2-{2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-214)



Etapa 1: éster etílico del ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

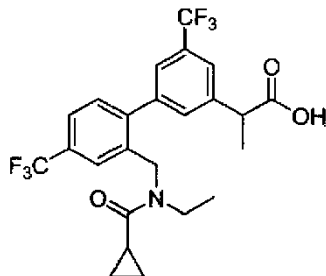
- 15 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 184, etapa 1, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético.



- 20 Etapa 2: éster etílico del ácido 2-{2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico y éster etílico del ácido 2-{2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-propiónico



Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 213, etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: éster etílico del ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético y yodometano; se formaron tanto el producto monoalquilado como el dialquilado, y se separaron por cromatografía en gel de sílice para dar los compuestos del título.

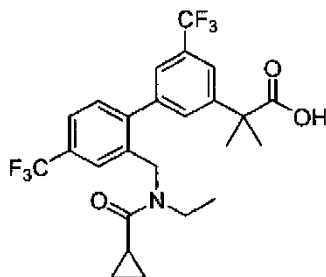


5

Etapa 3: ácido 2-{2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 6, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 2-{2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico. M+H es 488.

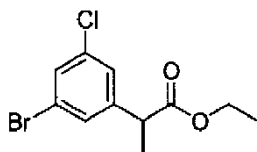
10 Ejemplo 217: Síntesis de ácido 2-{2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-propiónico (Compuesto 1-236)



15

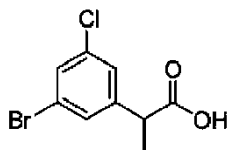
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 185, etapa 6, usando el siguiente material de partida: éster etílico del ácido 2-{2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-propiónico. M+H es 502.

Ejemplo 218: Síntesis de ácido 2-{2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-223)



Etapa 1: éster etílico del ácido 2-(3-bromo-5-cloro-fenil)-propiónico

20 A una disolución de éster etílico del ácido (3-bromo-5-cloro-fenil)-acético (5,0 g, 18,0 mmol) en DMF (50 ml) a 0°C en atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió hidruro sódico (60% en aceite mineral; 0,8 g, 19,8 mmol), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente a lo largo de 15 minutos. Se añadió yodometano (1,3 ml, 19,8 mmol) y la reacción se vigiló por análisis de LCMS. Una vez que la reacción se había completado, la mezcla se trató con EtOAc y H<sub>2</sub>O, y el material bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.

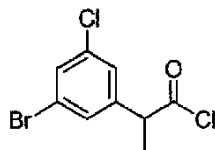


25

Etapa 2: ácido 2-(3-bromo-5-cloro-fenil)-propiónico

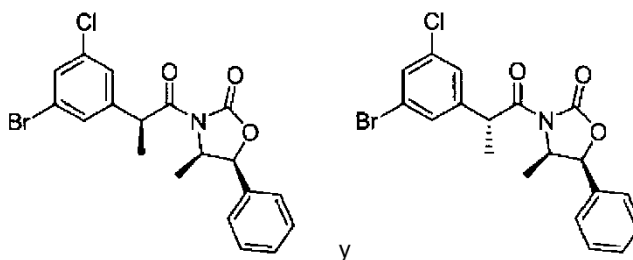
El éster etílico del ácido 2-(3-bromo-5-cloro-fenil)-propiónico (2,0 g, 6,9 mmol) en MeOH:THF:H<sub>2</sub>O 2:2:1 con disolución acuosa de LiOH 1 N (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó con

disolución acuosa de HCl al 10% (10 ml) y se extrajó tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título.



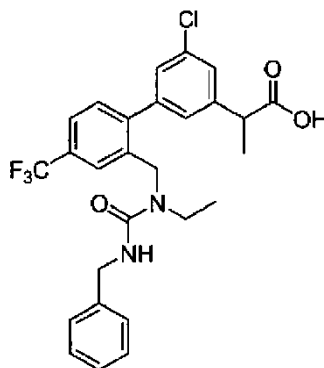
Etapa 3: cloruro de 2-(3-bromo-5-cloro-fenil)-propionilo

- 5 A una disolución de ácido 2-(3-bromo-5-cloro-fenil)-propiónico (0,87 g, 3,3 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,63 ml, 6,6 mmol) y DMF (2 gotas), y la reacción se agitó durante 15 minutos y después se concentró para dar el compuesto del título.



- 10 Etapa 4: (4R,5S)-3-[(S)-2-(3-bromo-5-cloro-fenil)-propionil]-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona y (4R,5S)-3-[(R)-2-(3-bromo-5-cloro-fenil)-propionil]-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona

A una disolución de (4R,5S)-(-)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona (0,645 g, 3,6 mmol) en THF (10 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  se añadió n-butil-litio (2,5 M en THF; 1,5 ml, 3,0 mmol), y la mezcla se agitó durante 1 hora a  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadió cloruro de 2-(3-bromo-5-cloro-fenil)-propionilo (3,3 mmol) en THF, y la reacción se calentó a temperatura ambiente. El tratamiento acuoso dio los compuestos del título, que se separaron por cromatografía en gel de sílice.

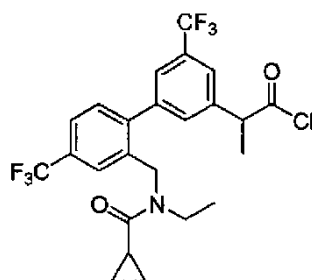


15

Etapa 5: ácido 2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico

- Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 3-bencil-1-etil-1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-urea y (4R,5S)-3-[(S)-2-(3-bromo-5-cloro-fenil)-propionil]-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona; en las condiciones de acoplamiento la oxazolidinona se hidrolizó al ácido y el estereocentro racemizó. M+H es 519.
- 20

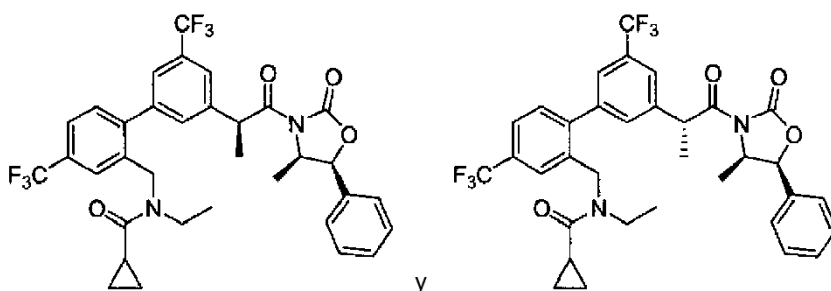
Ejemplo 219: Síntesis de etil-{3'-[(R)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4,5'-bis-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto 2-15) y etil-{3'-[(S)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4,5'-bis-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto 2-16)



Etapa 1: cloruro de 2-{2'-[(ciclopropanocarbonyl-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-propionilo

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 218, etapa 3, usando los siguientes materiales de partida: ácido 2-{2'-[(ciclopropanocarbonyl-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico y cloruro de oxalilo.

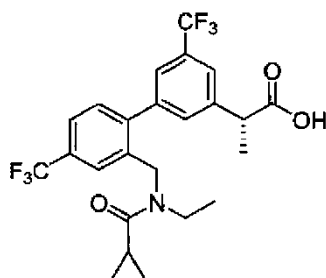
5



Etapa 2: etil-{3'-[(S)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4,5'-bis-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico y etil-{3'-[(R)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4,5'-bis-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico

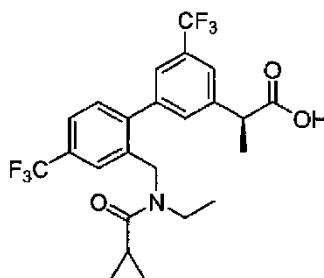
10 Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 218, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: cloruro de 2-{2'-[(ciclopropanocarbonyl-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-propionilo y (4R,5S)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona; los compuestos del título se separaron por cromatografía en gel de sílice. M+H es 647.

15 Ejemplo 220: Síntesis de ácido (R)-2-{2'-[(ciclopropanocarbonyl-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-237)



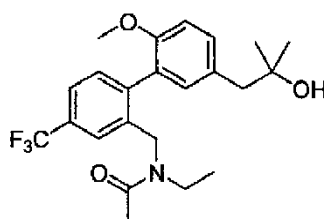
20 A una disolución de etil-{3'-[(R)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4,5'-bis-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (0,036 g, 0,06 mmol) en THF ( ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) se añadió hidróxido de litio (0,005 g, 0,11 mmol) y peróxido de hidrógeno (29%; 0,01 ml, 0,11 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó a pH 5 con disolución acuosa de HCl al 10% y se extrajo con EtOAc. El material bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. M+H es 488.

25 Ejemplo 221: Síntesis de ácido (S)-2-{2'-[(ciclopropanocarbonyl-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-238)



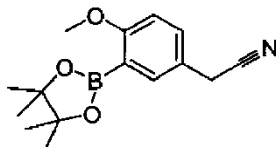
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 220, etapa 1, usando el siguiente material de partida: etil-{3'-[(S)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4,5'-bis-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico. M+H es 488.

- 5 Ejemplo 222: Síntesis de N-etil-N-[5'-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil]-acetamida (Compuesto 2-2)



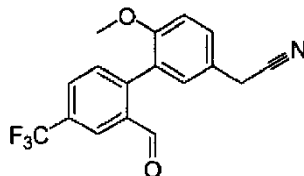
- 10 Al éster etílico del ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (0,143 g, 0,33 mmol) en THF (1,5 ml) a 0°C se añadió yoduro de metilmagnesio (3 M en éter dietílico; 0,65 ml, 1,96 mmol), y la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-100%). El material aislado se volvió a purificar por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. M+H es 424.

- 15 Ejemplo 223: Síntesis de éster bencílico del ácido etil-[2'-metoxi-5'-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil]-carbámico (Compuesto 2-5)



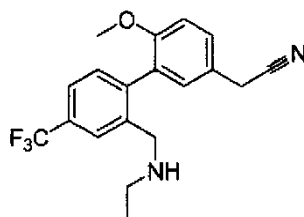
Etapa 1: [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetonitrilo

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 33, etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: 3-bromo-4-metoxifenilacetonitrilo y bis(pinacolato)diboro.



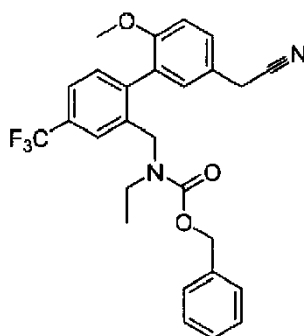
- 20 Etapa 2: (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acetonitrilo

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 2-bromo-5-(trifluorometil)benzaldehído y [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetonitrilo.



Etapa 3: (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acetonitrilo

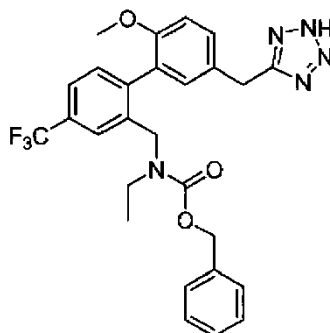
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acetonitrilo y etilamina (2 M en MeOH).



5

Etapa 4: éster bencílico del ácido (5'-cianometil-2'-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-etil-carbámico

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acetonitrilo y cloroformiato de bencilo.

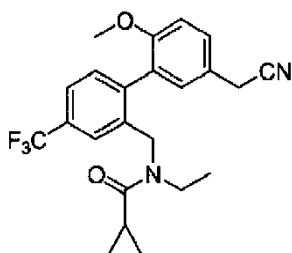


10 Etapa 5: éster bencílico del ácido etil-[2'-metoxi-5'-(2H-tetrazol-5-ilmetil)-4'-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil]-carbámico

Se combinaron el éster bencílico del ácido (5'-cianometil-2'-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-etil-carbámico (0,209 g, 0,43 mmol), azidotrimetilsilano (0,07 ml, 0,52 mmol), y óxido de dibutilestaño (0,015 g, 0,04 mmol) en tolueno (2,1 ml) y se agitó a 110°C durante la noche. El análisis por LCMS indicaba que la reacción no había avanzado, por lo que se añadieron azidotrimetilsilano (0,04 ml, 0,26 mmol), y óxido de dibutilestaño (catalítico) adicionales, y la reacción se agitó a 100°C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc en hexanos al 0-100%) para dar el compuesto del título. M+H es 526.

15

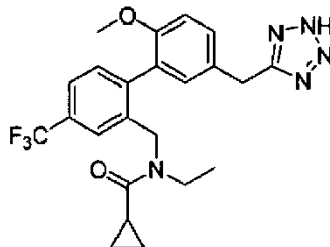
Ejemplo 224: Síntesis de (5'-cianometil-2'-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-etil-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto 2-3)



20

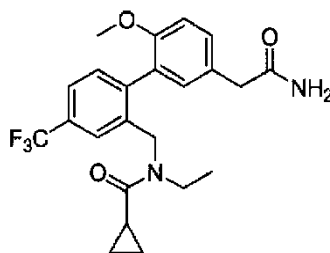
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acetonitrilo y cloruro de ciclopropanocarbonilo. M+H es 417.

- 5 Ejemplo 225: Síntesis de etil-[2'-metoxi-5'-(2*H*-tetrazol-5-ilmetil)-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto 2-7)



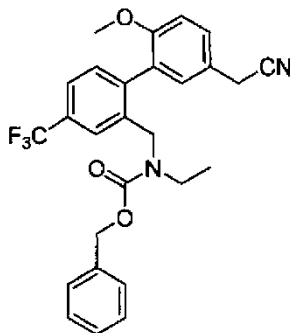
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 223, etapa 5, usando el siguiente material de partida: (5'-cianometil-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-etil-amida del ácido ciclopropanocarboxílico. M+H es 460.

- 10 Ejemplo 226: Síntesis de (5'-carbamoilmetil-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-etil-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto 2-8)



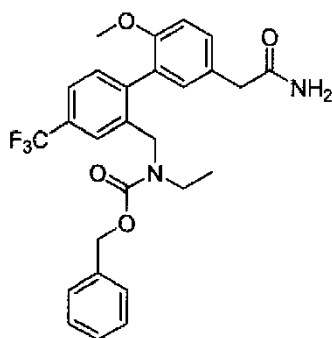
- 15 A una disolución de (5'-cianometil-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-etil-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (0,064 g, 0,15 mmol) y carbonato potásico (0,064 g, 0,46 mmol) en DMSO (1 ml) a 0°C se añadió peróxido de hidrógeno (30%; 0,44 ml), y la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y disolución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título. M+H es 435.

- 20 Ejemplo 227: Síntesis de éster bencílico del ácido (5'-cianometil-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-etil-carbámico (Compuesto 2-4)



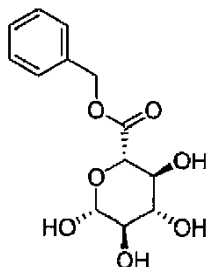
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1, etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acetonitrilo y cloroformiato de bencilo. M+H es 483.

- 25 Ejemplo 228: Síntesis de éster bencílico del ácido (5'-carbamoilmetil-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-etil-carbámico (Compuesto 2-6)



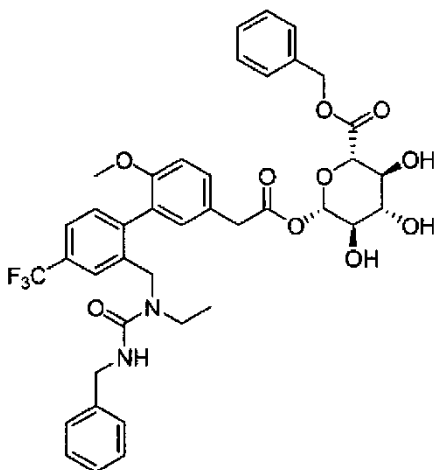
Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 226, etapa 1, usando el siguiente material de partida: éster bencílico del ácido (5'-cianometil-2'-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-etil-carbámico. M+H es 501.

5 Ejemplo 229: Síntesis de ácido (2S,3S,4S,5R,6S)-6-{2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acetoxi}-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-carboxílico (Compuesto 2-17)



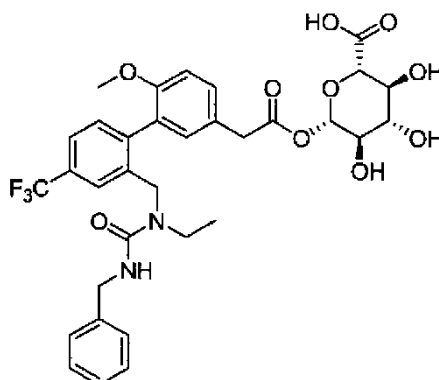
Etapa 1: éster bencílico del ácido (2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5,6-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-carboxílico

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en *Tetrahedron*, 2007, pág. 7596, usando el siguiente material de partida: ácido D-glucurónico.



10 Etapa 2: éster bencílico del ácido (2S,3S,4S,5R,6S)-6-{2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acetoxi}-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-carboxílico

15 Se combinaron ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (0,110 g, 0,2 mmol), éster bencílico del ácido (2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5,6-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-carboxílico (0,060 g, 0,2 mmol), HATU (0,026 g, 0,2 mmol), y N-óxido de N-metilmorfolina (0,05 ml, 0,4 mmol) en MeCN (2 ml) y se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título.



Etapa 3: ácido (2S,3S,4S,5R,6S)-6-{2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acetoxi}-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-carboxílico

- 5 El éster bencílico del ácido (2S,3S,4S,5R,6S)-6-{2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acetoxi}-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-carboxílico (0,2 mmol) en EtOAc se trató con paladio sobre carbón al 10% (catalítico) y se hidrogenó con un balón de H<sub>2</sub>. La disolución se filtró sobre una almohadilla de Celite, y el filtrado se concentró y purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título.

Ejemplo 230: Ensayos de CRTH2

Ejemplo 230a: ensayos de unión de DP2/CRTH2

- 10 La capacidad de un compuesto para unirse al receptor DP<sub>2</sub> humano se evalúa por un ensayo de unión de radioligando usando [<sup>3</sup>H]PGD<sub>2</sub>. Células HEK293 que expresan establemente DP<sub>2</sub> recombinante humano, se vuelven a suspender en Hepes 10 mM, 7,4, que contiene DTT 1 mM, se lisan y centrifugan a 75.000 xg para sedimentar las membranas. Las membranas se vuelven a suspender en Hepes 10 mM, 7,4, que contiene DTT 1 mM y glicerol al 10% a aproximadamente 5 mg de proteína/ml. Las membranas (2-10 µg proteína/pocillo) se incuban en placas de 96 pocillos con [<sup>3</sup>H]PGD<sub>2</sub> 1 nM y se ensaya el compuesto en tampón de ensayo (Hepes 50 mM, MnCl<sub>2</sub> 10 mM, EDTA 1 mM, más o menos albúmina de suero humano al 0,2%) durante 60 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones se terminan por filtración rápida a través de placas de filtro de fibra de vidrio Whatman GF/C. Las placas de filtro se sumergen previamente en polietilenimina al 0,33% durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se lavan en tampón de lavado (Hepes 50 mM, NaCl 0,5 M a pH 7,4) antes de recogerlas. Después de recogerlas, las placas de filtro se lavan 3 veces con 1 ml de tampón de lavado frío y se secan. Después se añade líquido de centelleo a las placas y se determina la radiactividad retenida en los filtros en un Packard TopCount (Perkin Elmer). La unión específica se determina como la unión radiactiva total menos la unión no específica en presencia de PGD<sub>2</sub> 10 µM. Las CI<sub>50</sub> se determinaron usando el análisis por GraphPad Prism de las curvas de valoración del fármaco. Los compuestos en la tabla 1 y tabla 2 que se ensayaron tenían una CI<sub>50</sub> menor que 30 micromolar en este ensayo, salvo que se indique lo contrario.

Ejemplo 230b: ensayo de unión de GTPγS

- 30 Se evalúa la capacidad de un compuesto para inhibir la unión de GTP a DP<sub>2</sub> por ensayo de GTPγS de membrana. Células CHO que expresan establemente el receptor CRTH2 recombinante humano se vuelven a suspender en Hepes 10 mM, 7,4, que contiene DTT 1 mM, se lisan y centrifugan a 75.000 xg para sedimentar las membranas. Las membranas se vuelven a suspender en Hepes 10 mM, 7,4, que contiene DTT 1 mM y glicerol al 10%. Las membranas (~12,5 µg por pocillo) se incuban en placas de 96 pocillos con [<sup>35</sup>S]-GTPγS 0,05 nM, PGD<sub>2</sub> 80 nM, GDP 5 µM, y compuesto de ensayo en tampón de ensayo (Hepes 50 mM, pH 7,4, NaCl 100 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM y albúmina de suero humano 0,2%) durante 60 minutos a 30°C. Las reacciones se terminan por filtración rápida a través de placas de filtro de fibra de vidrio Whatman GF/C. Las placas de filtro se lavan 3 veces con 1 ml de tampón de lavado frío y se secan. Después se añade líquido de centelleo a las placas y se determina la radiactividad retenida en los filtros en un Packard TopCount (Perkin Elmer). La unión específica se determina como la unión radiactiva total menos la unión no específica en ausencia del ligando (PGD<sub>2</sub> 80 nM). Las CI<sub>50</sub> se determinaron usando el análisis por GraphPad Prism de las curvas de valoración del fármaco.

Ejemplo 230c: Ensayo de cambio de forma de eosinófilos de la sangre entera

- 40 Se extrae sangre de voluntarios humanos que dan su consentimiento en tubos Vacutainer con EDTA y se usan en el plazo de 1 h de la extracción. Se mezcla una parte alícuota de 98 µl de sangre con 2 µl de compuesto de ensayo (en DMSO al 50%) en tubos de polipropileno de 1,2 ml. La sangre se mezcla con agitación vorticial y se incubaba a 37°C durante 15 minutos. Se añaden 5 µl de PGD<sub>2</sub> 1 µM en PBS para una concentración final 50 nM y los tubos se mezclan con agitación vorticial brevemente. Las reacciones se incuban durante exactamente 5 min a 37°C y después se terminan poniendo los tubos sobre hielo y añadiendo inmediatamente 250 µl de Cytofix (BD Biosciences)



diluido 1:4 helado. Las reacciones se transfieren a 12 x tubos de fondo redondo de poliestireno 75 mM y los glóbulos rojos se lisan por la adición de 3 ml de disolución de lisis de cloruro amónico (NH<sub>4</sub>Cl 150 mM, KHCO<sub>3</sub> 10 mM, sal disódica de EDTA 0,1 mM) e incubación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Las células se sedimentan por centrifugación a 1300 rpm durante 5 minutos a 4°C y se lavan una vez con 3 ml de PBS helado. Las células se vuelven a suspender en 0,2 ml de Cytotfix (BD Biosciences) diluido 1:4 helado y se analizan en un FACSCalibur (BD Biosciences) en el plazo de 2 horas. Los eosinófilos se registraron basándose en la autofluorescencia en el canal FL2 y el cambio de forma en 500 eosinófilos se analizó por análisis de dispersión directa y dispersión lateral. Se calculó el cambio específico de forma inducido por PGD<sub>2</sub> como la diferencia entre el porcentaje de eosinófilos de dispersión directa alta en presencia y ausencia de PGD<sub>2</sub>. Las CI<sub>50</sub> se determinaron usando el análisis con Graphpad Prism® de las curvas de valoración de fármacos.

#### Ejemplo 230d: Ensayo de unión a DP<sub>1</sub>

La capacidad de unión de un compuesto para unirse al receptor DP<sub>1</sub> humano se evaluó por un ensayo de unión a membrana de radioligando usando el ligando sintético selectivo de DP<sub>1</sub> [<sup>3</sup>H]BWA868C. Plaquetas humanas empaquetadas (Biological Specialty Corporation), se volvieron a suspender en 6 volúmenes de tampón de HEPES/HBSS (Hepes 10 mM, DTT 1 mM en solución salina equilibrada de Hanks (HBSS)), se lisaron y se centrifugaron a 75.000 xg para sedimentar las membranas. Las membranas se volvieron a suspender en tampón de HEPES/HBSS hasta aproximadamente 12 mg proteína/ ml. Las membranas (20 µg proteína/pocillo) se incuban en placas de 96 pocillos con [<sup>3</sup>H]BWA868C 2 nM y compuesto de ensayo en tampón de ensayo (Hepes 50 mM, MnCl<sub>2</sub> 10 mM, EDTA 1 mM, más o menos albúmina de suero humano al 0,2%, pH 7,4) durante 60 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones se terminan por filtración rápida a través de placas de filtro de fibra de vidrio Whatman GF/C. Las placas de filtro se lavan 3 veces con 1 ml de tampón de lavado frío y se secan. Después se añade líquido de centelleo a las placas y se determina la radiactividad retenida en los filtros en un Packard TopCount (Perkin Elmer). La unión específica se determina como la unión radiactiva total menos la unión no específica en presencia de BW A868C 10 µM. Las CI<sub>50</sub> se determinaron usando el análisis por GraphPad Prism de las curvas de valoración del fármaco.

#### Ejemplo 231: ensayos in vivo

##### Modelo de rinitis alérgica de ratón

La capacidad de los compuestos para inhibir estornudos y frotamiento nasal inducidos por alérgenos se evalúa usando un modelo de ratón de rinitis alérgica. Los métodos se adaptaron de los detallados en Nakaya, M., et al. 2006. "Noninvasive system for evaluating allergen-induced nasal hypersensitivity in murine allergic rhinitis". *Laboratory Investigation*, 86:917-926. Se inmunizan ratones BALB/c hembra (20-25 g) por inyección intraperitoneal (i.p.) de 2 µg de ovoalbúmina (OVA) en complejo con hidróxido de aluminio en un volumen de 0,2 ml los días 0 y 14. Siete días después (el día 21) los ratones se estimulan por vía intranasal con 20 µl de una disolución de OVA 10 mg/ml. El periodo de estimulación ocurre diariamente desde el día 21 al día 25. Los ratones se asignan aleatoriamente (5-7/grupo) para recibir el compuesto o vehículo y se tratan por alimentación oral con sonda 1-2 horas antes de cada estimulación con OVA. El número de estornudos y frotamientos nasales son contados por un observador independiente con ocultación, durante un periodo de 8 minutos inmediatamente después de la estimulación con OVA los días 21, 23 y 25. Se produjo un aumento significativo de estornudos y frotamientos nasales inducidos por alérgeno a lo largo del periodo de estimulación de 5 días. La inhibición de este efecto por los compuestos seleccionados se determina estadísticamente usando Graphpad Prism.

#### Ejemplo 232: flujo de entrada de leucocitos de sangre periférica inducida por IV-DKPGD2 en cobayos

La capacidad de los compuestos para inhibir la migración de leucocitos in vivo se evaluó usando inyección intravenosa de 13,14-dihidro-15-ceto-prostaglandina D2 (DK-PGD2). Los métodos se adaptaron de los detallados por Shichijo et al., 2003, "Chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells activation *in vivo* increases blood leukocyte counts and its blockade abrogates 13,14-dihidro-15-keto-prostaglandin D2-induced eosinophilia in rats". *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 307:518-525. Se inmunizaron cobayos Hartley macho con ovoalbúmina (OVA) el día 0 por inyección intraperitoneal (IP) de 1 ml de una disolución Imject Alum de 100 µg/ ml. Después se usaron en el procedimiento de DK-PGD2 entre los días 14 y 21. Los sujetos se asignaron aleatoriamente para recibir vehículo (metilcelulosa al 0,5%, 4 ml/kg, oral (PO)) o uno de tres a cuatro dosis del compuesto de ensayo. Dos horas o 18 horas después de la administración, se anestesió a los animales con ketamina y se estimularon con DK-PGD2 (1 mg/kg, IV). Treinta minutos después de la administración IV, se recogió sangre de la vena marginal de la oreja en tubos con EDTA para el análisis celular. Se lisaron 10 µl de sangre en 190 µl de agua seguido de una dilución adicional de 20 veces en PBS. Se mezcló una fracción de 10 µl con partes iguales de azul de trypan y se cargaron en un hemocitómetro. Las células se visualizaron con un aumento de 40X usando un microscopio óptico LabPro y se contaron y registraron las células totales. Las células se expresan como células totales x 10<sup>8</sup> por ml de sangre. La inhibición de este efecto por compuestos seleccionados se determina estadísticamente usando Graphpad Prism.

Los compuestos que se ensayaron en la tabla 1 y tabla 2 tenían una CI<sub>50</sub> menor que 30 µM en el ensayo de unión de CRTH2, salvo que se indique otra cosa.

Tabla 4. Datos biológicos representativos

Compuesto nº	hDP2 $\mu$ M	hDP1 $\mu$ M	hDP2 GTPyS $\mu$ M (+HSA)
Compuesto 1-1	A	C	A
Compuesto 1-2	A	C	A
Compuesto 1-3	A	C	A
Compuesto 1-4	A	C	A
Compuesto 1-5	A	C	B
Compuesto 1-6	A	C	A
Compuesto 1-7	B	C	B
Compuesto 1-8	C	C	C
Compuesto 1-9	B	C	B
Compuesto 1-10	A	C	A
Compuesto 1-11	A	C	A
Compuesto 1-12	A	C	A
Compuesto 1-13	B	A	B
Compuesto 1-14	A	C	A
Compuesto 1-15	C	C	-
Compuesto 1-16	C	C	-
Compuesto 1-17	A	C	A
Compuesto 1-18	B	C	B
Compuesto 1-19	A	C	A
Compuesto 1-20	A	C	A
Compuesto 1-21	A	C	A
Compuesto 1-22	C	C	-
Compuesto 1-23	A	C	A
Compuesto 1-24	A	C	A
Compuesto 1-25	A	C	A
Compuesto 1-26	A	C	A
Compuesto 1-27	A	C	A
Compuesto 1-28	A	C	A
Compuesto 1-29	A	C	A
Compuesto 1-30	A	C	A
Compuesto 1-31	A	C	A
Compuesto 1-32	A	C	A
Compuesto 1-33	A	C	A
Compuesto 1-34	A	C	A
Compuesto 1-35	A	B	A
Compuesto 1-36	A	C	A
Compuesto 1-37	C	C	-
Compuesto 1-38	A	C	A
Compuesto 1-39	A	C	A
Compuesto 1-40	A	C	A
Compuesto 1-41	A	C	A
Compuesto 1-42	A	C	A
Compuesto 1-43	A	C	A
Compuesto 1-44	A	C	A
Compuesto 1-45	A	C	A
Compuesto 1-46	A	C	A
Compuesto 1-47	A	C	A
Compuesto 1-48	A	C	A
Compuesto 1-49	C	C	-
Compuesto 1-80	A	-	-
Compuesto 1-91	C	C	-
Compuesto 1-92	A	C	A
Compuesto 1-93	A	C	A
Compuesto 1-94	A	C	A
Compuesto 1-96	A	C	A
Compuesto 1-97	A	C	A
Compuesto 1-98	A	C	A
Compuesto 1-99	A	C	B
Compuesto 1-100	A	C	C
Compuesto 1-101	C	C	-

ES 2 566 739 T3

Compuesto nº	hDP2 $\mu$ M	hDP1 $\mu$ M	hDP2 GTPyS $\mu$ M (+HSA)
Compuesto 1-104	C	C	-
Compuesto 1-107	A	C	A
Compuesto 1-108	A	C	A
Compuesto 1-109	A	C	A
Compuesto 1-110	A	C	A
Compuesto 1-111	A	C	A
Compuesto 1-112	A	C	A
Compuesto 1-113	A	C	A
Compuesto 1-114	A	C	A
Compuesto 1-115	D	C	-
Compuesto 1-116	B	C	-
Compuesto 1-117	A	C	A
Compuesto 1-118	A	C	A
Compuesto 1-119	A	C	A
Compuesto 1-120	A	C	A
Compuesto 1-121	A	C	A
Compuesto 1-122	A	B	C
Compuesto 1-123	A	B	B
Compuesto 1-124	B	B	-
Compuesto 1-125	A	B	B
Compuesto 1-126	A	B	A
Compuesto 1-127	A	B	A
Compuesto 1-128	A	B	A
Compuesto 1-129	A	C	A
Compuesto 1-130	A	C	A
Compuesto 1-131	A	C	A
Compuesto 1-132	C	C	-
Compuesto 1-135	A	C	-
Compuesto 1-136	A	C	A
Compuesto 1-137	A	C	-
Compuesto 1-138	A	C	-
Compuesto 1-139	A	C	-
Compuesto 1-140	A	C	-
Compuesto 1-143	A	B	-
Compuesto 1-144	A	B	-
Compuesto 1-145	A	C	-
Compuesto 1-146	A	C	-
Compuesto 1-147	A	C	-
Compuesto 1-148	A	C	-
Compuesto 1-149	A	C	-
Compuesto 1-150	B	C	-
Compuesto 1-151	C	C	-
Compuesto 1-152	A	C	-
Compuesto 1-153	A	C	-
Compuesto 1-154	A	C	-
Compuesto 1-155	A	C	-
Compuesto 1-156	A	C	-
Compuesto 1-157	A	C	-
Compuesto 1-158	A	C	-
Compuesto 1-159	A	C	-
Compuesto 1-163	A	C	-
Compuesto 1-164	A	C	-
Compuesto 1-165	A	C	-
Compuesto 1-168	A	B	-
Compuesto 1-169	A	C	-
Compuesto 1-170	A	C	-
Compuesto 1-171	A	C	-
Compuesto 1-172	A	C	-
Compuesto 1-173	A	C	-
Compuesto 1-174	A	B	-
Compuesto 1-175	A	B	-

ES 2 566 739 T3

Compuesto nº	hDP2 $\mu$ M	hDP1 $\mu$ M	hDP2 GTPyS $\mu$ M (+HSA)
Compuesto 1-176	A	C	-
Compuesto 1-177	A	C	-
Compuesto 1-178	A	C	-
Compuesto 1-179	A	C	-
Compuesto 1-180	A	C	-
Compuesto 1-181	A	C	-
Compuesto 1-182	A	C	-
Compuesto 1-183	A	C	-
Compuesto 1-184	A	C	-
Compuesto 1-185	A	C	-
Compuesto 1-186	A	C	A
Compuesto 1-187	A	C	-
Compuesto 1-188	A	-	-
Compuesto 1-189	A	-	-
Compuesto 1-190	A	-	-
Compuesto 1-191	A	-	-
Compuesto 1-192	A	-	-
Compuesto 1-193	A	-	-
Compuesto 1-194	A	-	-
Compuesto 1-195	A	-	-
Compuesto 1-196	A	-	-
Compuesto 1-197	A	-	-
Compuesto 1-198	A	-	-
Compuesto 1-199	A	-	-
Compuesto 1-200	A	-	-
Compuesto 1-201	A	-	-
Compuesto 1-202	A	-	-
Compuesto 1-203	A	-	-
Compuesto 1-204	A	-	-
Compuesto 1-206	A	-	-
Compuesto 1-207	A	-	-
Compuesto 1-208	A	-	-
Compuesto 1-209	A	-	-
Compuesto 1-210	A	-	-
Compuesto 1-211	A	-	-
Compuesto 1-212	A	-	-
Compuesto 1-213	A	-	-
Compuesto 1-214	A	-	-
Compuesto 1-215	A	-	-
Compuesto 1-216	A	-	-
Compuesto 1-217	A	-	-
Compuesto 1-218	A	-	-
Compuesto 1-219	A	-	-
Compuesto 1-220	A	-	A
Compuesto 1-221	A	-	-
Compuesto 1-222	A	-	A
Compuesto 1-223	A	-	-
Compuesto 1-224	A	-	A
Compuesto 1-225	C	-	-
Compuesto 1-226	A	-	-
Compuesto 1-227	A	C	A
Compuesto 1-228	A	-	A
Compuesto 1-229	A	-	-
Compuesto 1-230	A	-	-
Compuesto 1-231	A	-	-
Compuesto 1-232	A	-	-
Compuesto 1-233	A	-	A
Compuesto 1-234	A	-	A
Compuesto 1-236	B	-	-
Compuesto 1-237	A	-	A
Compuesto 1-238	A	-	-

Compuesto n°	hDP2 $\mu\text{M}$	hDP1 $\mu\text{M}$	hDP2 GTPyS $\mu\text{M}$ (+HSA)
Compuesto 1-239	A	-	-
Compuesto 1-240	A	-	-
Compuesto 1-241	A	-	-
Compuesto 1-242	A	-	-
Compuesto 1-243	A	-	-
Compuesto 1-244	A	-	-
Compuesto 1-245	C	-	-
Compuesto 1-246	A	-	A
Compuesto 1-247	A	-	-
Compuesto 1-249	A	-	-
Compuesto 1-250	A	-	-
Compuesto 1-252	A	-	-
Compuesto 1-253	A	-	-
Compuesto 1-254	A	-	-
Compuesto 1-255	A	-	-
Compuesto 1-256	A	-	-
Compuesto 1-257	A	-	-
Compuesto 2-2	C	C	-
Compuesto 2-3	D	C	-
Compuesto 2-4	D	C	-
Compuesto 2-5	A	A	-
Compuesto 2-6	C	C	-
Compuesto 2-7	C	C	-
Compuesto 2-8	C	C	-
Compuesto 2-10	D	-	-
Compuesto 2-11	A	-	-
Compuesto 2-12	D	-	-
Compuesto 2-13	C	-	-
Compuesto 2-14	C	-	-
Compuesto 2-15	C	-	-
Compuesto 2-16	C	-	-
Compuesto 2-17	B	-	-
Ramatroban	B	C	B

A = menor que 0,3  $\mu\text{M}$

B = mayor que 0,3  $\mu\text{M}$  y menor que 1  $\mu\text{M}$

C = mayor que 1  $\mu\text{M}$  y menor que 30  $\mu\text{M}$

D = mayor que 30  $\mu\text{M}$

#### Ejemplo 233: Ensayos clínicos en seres humanos

Estudio 1: Ensayo clínico que evalúa el efecto del compuesto de fórmula (I) en el cambio de forma de eosinófilos de la sangre inducido por PGD2 ex vivo

- 5 En este estudio de dosis única en aumento, controlado con placebo, aleatorizado, con doble ocultación, del compuesto de fórmula (I) en voluntarios sanos, se determina la inhibición del cambio de forma de eosinófilos de la sangre inducida por PGD2 ex vivo, para mostrar el mecanismo bioquímico del antagonismo del receptor DP2. Se usan 8 sujetos (6 activos, 2 placebos) por nivel de dosis. Se extrae sangre antes de la dosis y se estimula con PGD2 para determinar el valor inicial del cambio de forma como se ha descrito antes en el ejemplo 230. En diferentes
- 10 tiempos después de la administración, se extrae sangre tanto para los análisis farmacocinéticos de la concentración de fármaco en la sangre, como también para la determinación de la estimulación de PGD2 y cambio de forma de eosinófilos. La extensión del bloqueo del receptor se determina a partir de la relación entre la concentración de fármaco en la sangre y el porcentaje de inhibición del cambio de forma de eosinófilos.

- 15 Estudio 2: Ensayo clínico que evalúa el efecto del compuesto de fórmula (I) en síntomas nasales inducidos por alérgeno y biomarcadores inflamatorios y alérgicos

- En este estudio controlado con placebo, aleatorizado, con doble ocultación, del compuesto de fórmula (I) en individuos con rinitis alérgica, se determina la inhibición de los síntomas nasales y biomarcadores alérgicos después de estimulación nasal con el alérgeno adecuado. Se usan 15 sujetos (10 activos, 5 placebos). Se administra a los sujetos durante 7 días placebo o una cantidad de compuesto de fórmula (I) que produce el bloqueo completo del receptor DP2 en un estudio farmacodinámico de cambio de forma de eosinófilos de la sangre inducido por PGD2 ex vivo como se ha descrito antes. El día 7 los sujetos se someten a estímulo nasal con alérgeno (2 horas después de la dosis) y se evalúan la respuesta alérgica temprana (0,25-1,0 h) y la respuesta alérgica tardía (4-24 horas) como el

aumento respecto al valor inicial de los sujetos tratados frente a los de placebo. Además, se determinan cambios en marcadores diferenciales de células inflamatorias, citoquinas TH2 y otros marcadores inflamatorios como un aumento respecto al valor inicial de los sujetos tratados frente a los de placebo.

Ensayo del compuesto de fórmula (I)

- 5 Las concentraciones plasmáticas del compuesto de fórmula (I) se determinan por cromatografía de gases, dando un límite de detección de  $1 \text{ ng.ml}^{-1}$  (Ritter W. "Determination of BAY u 3405, a novel thromboxane antagonist, in plasma and urine by HPLC and GC". En: Reid E, Wilson ID, eds. *Bioanalytical Approaches for Drugs, Including Anti-asthmatics and Metabolites. Methodological Surveys in Biochemistry and Analysis*, 1992; 22: 211-216).

Ejemplo 234a: Composición parenteral

- 10 Pare preparar una composición farmacéutica parenteral adecuada para administración por inyección, se disuelven 100 mg de una sal soluble en agua de un compuesto de fórmula (I), en DMSO y después se mezcla con 10 ml de disolución salina estéril al 0,9%. La mezcla se incorpora en una forma farmacéutica unitaria adecuada para la administración por inyección.

Ejemplo 234b: Composición oral

- 15 Pare preparar una composición farmacéutica para suministro oral, se mezclan 100 mg de un compuesto de fórmula (I) con 750 mg de almidón. La mezcla se incorpora en una forma farmacéutica unitaria oral, tal como cápsula de gelatina dura, que es adecuada para la administración oral.

Ejemplo 234c: Composición sublingual (pastilla dura)

- 20 Pare preparar una composición farmacéutica para el suministro bucal, tal como una pastilla dura, se mezclan 100 mg de un compuesto de fórmula (I) con 420 mg de azúcar en polvo mezclado con 1,6 ml de jarabe de maíz ligero, 2,4 ml de agua destilada y 0,42 ml de extracto de menta. La mezcla se mezcla bien y se vierte en un molde para formar una pastilla adecuada para la administración oral.

Ejemplo 234d: Comprimido sublingual de disgregación rápida

- 25 Un comprimido sublingual de disgregación rápida se prepara mezclando 48,5% en peso de un compuesto de fórmula (I), 44,5% en peso de celulosa microcristalina (KG-802), 5% en peso de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (50  $\mu\text{m}$ ), y 2% en peso de estearato magnésico.

- 30 Los comprimidos se preparan por compresión directa (AAPS *PharmSciTech*. 2006;7(2):E41). El peso total de los comprimidos se mantiene en 150 mg. La formulación se prepara mezclando la cantidad del compuesto de fórmula (I) con la cantidad total de celulosa microcristalina (MCC) y dos terceras partes de la cantidad de la hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPLC) usando un mezclador manual tridimensional (Inversina®, Bioengineering A G, Switzerland) durante 4,5 minutos. Se añade todo el estearato magnésico (MS) y el tercio restante de la cantidad de L-HPC 30 segundos antes del final de la mezcla.

Ejemplo 234e: Composición para inhalación

- 35 Pare preparar una composición farmacéutica para suministrar por inhalación, se mezclan 20 mg de un compuesto de fórmula (I) con 50 mg de ácido cítrico anhidro y 100 ml de solución de cloruro sódico al 0,9%. La mezcla se incorpora en una unidad de suministro por inhalación, tal como un nebulizador, que es adecuado para la administración por inhalación.

Ejemplo 234f: Composición de gel rectal

- 40 Pare preparar una composición farmacéutica para suministro rectal, se mezclan 100 mg de un compuesto de fórmula (I) con 2,5 g de metilceluosa (1500 mPa), 100 mg de metilparabeno, 5 g de glicerina y 100 ml de agua purificada. La mezcla de gel resultante se incorpora entonces en unidades de suministro rectal tales como jeringas, que son adecuadas para la administración rectal.

Ejemplo 234g: Composición de gel tópico

- 45 Pare preparar una composición farmacéutica de gel tópica, se mezclan 100 mg de un compuesto de fórmula (I) con 1,75 g de hidroxipropilceluosa, 10 ml de propilenglicol, 10 ml de miristato de isopropilo y 100 ml de alcohol purificado USP. La mezcla de gel resultante se incorpora entonces en envases, tales como tubos, que son adecuados para la administración tópica.

Ejemplo 234h: Composición de solución oftálmica

- 50 Pare preparar una composición farmacéutica de solución oftálmica, se mezclan 100 mg de un compuesto de fórmula (I) con 0,9 g de NaCl en 100 ml de agua purificada y se filtra usando un filtro de 0,2 micrómetros. La solución

isotónica resultante se incorpora entonces en unidades de suministro oftálmico, tales como envases de colirios, que son adecuados para la administración oftálmica.

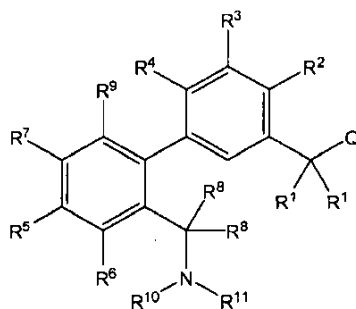
Ejemplo 234i: Solución de pulverizador nasal

- 5 Para preparar una solución de pulverizador nasal, se mezclan 10 g de un compuesto de fórmula (I) con 30 ml de una solución tampón de fosfato 0,05 M (pH 4,4). La solución se pone en un administrador nasal diseñado para suministrar 100  $\mu$ l de pulverización por cada aplicación.

Los ejemplos y realizaciones descritos en la presente memoria tienen solo fines ilustrativos.

## REIVINDICACIONES

1. A compuesto que tiene la estructura de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



Fórmula (I)

en donde,

- 5 Q es tetrazolilo o  $-C(=O)-Q^1$ ;

$Q^1$  es  $-OH$ ,  $-O(\text{alquilo } C_1-C_4)$ ,  $-NHSO_2R^{12}$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-NH-OH$ , o  $-NH-CN$ ;

cada  $R^1$  se selecciona independientemente de H, F, y  $-CH_3$ ;

- 10 cada uno de  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^9$  es independientemente H, halógeno,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OH$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-S-R^{12}$ ,  $-S(=O)R^{12}$ ,  $-S(=O)_2R^{12}$ ,  $-NHS(=O)_2R^{12}$ ,  $-C(=O)R^{12}$ ,  $-OC(=O)R^{12}$ ,  $-CO_2R^{13}$ ,  $-OCO_2R^{13}$ ,  $-CH-(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-NHCH_2CO_2R^{13}$ ,  $-OCH_2CO_2R^{13}$ ,  $-SCH_2CO_2R^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-OC(=O)-N(R^{13})_2$ ,  $-NHC(=O)NH(R^{13})$ ,  $-NHC(=O)R^{12}$ ,  $-NHC(=O)OR^{12}$ ,  $-C(OH)(R^{13})_2$ , alquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalcoxi  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , un heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$  sustituido o no sustituido, un fenilo sustituido o no sustituido, un naftilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o un heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido,  $-OCH_2$ -(cicloalquilo  $C_3-C_6$ ),  $-OCH_2$ -(fenilo sustituido o no sustituido), o  $-OCH_2$ -(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido);

cada  $R^8$  es H;

$R^{10}$  es  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{15}$ ,  $-C(=O)N(R^{16})_2$ ,  $-C(=NR^{19})N(R^{16})_2$ ,  $-S(=O)_2N(R^{16})_2$  o  $-S(=O)_2R^{15}$ ;

- 20  $R^{14}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , un heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$  sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido,  $-(\text{alquil } C_1-C_4)$ -(cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ),  $-(\text{alquil } C_1-C_4)$ -(un heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$  sustituido o no sustituido),  $-(\text{alquil } C_1-C_4)$ -(un arilo sustituido o no sustituido), o  $-(\text{alquil } C_1-C_4)$ -(un heteroarilo sustituido o no sustituido); o

$R^{14}$  es  $L^3-X^3-Q^3$ ;

$L^3$  es un alquileo  $C_1-C_4$ ;

$X^3$  es un enlace,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-S(=O)-$ ,  $-S(=O)_2-$  o  $-NR^{13}-$ ,

- 25  $Q^3$  es alquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , un heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$  sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido,  $-(\text{alquil } C_1-C_4)$ -(cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ),  $-(\text{alquil } C_1-C_4)$ -(un heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$  sustituido o no sustituido),  $-(\text{alquil } C_1-C_4)$ -(un arilo sustituido o no sustituido), o  $-(\text{alquil } C_1-C_4)$ -(un heteroarilo sustituido o no sustituido);

- 30  $R^{15}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , un heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$  sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido,  $-(\text{alquil } C_1-C_4)$ -(cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ),  $-(\text{alquil } C_1-C_4)$ -(heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$  sustituido o no sustituido),  $-(\text{alquil } C_1-C_4)$ -(arilo sustituido o no sustituido), o  $-(\text{alquil } C_1-C_4)$ -(heteroarilo sustituido o no sustituido);

- 35 cada  $R^{16}$  es independientemente H,  $-CN$ , alquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$  sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido,  $-(\text{alquil } C_1-C_4)$ -(cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ ),  $-(\text{alquil } C_1-C_4)$ -(heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$  sustituido o no sustituido),  $-(\text{alquil } C_1-C_4)$ -(arilo sustituido o no sustituido), o  $-(\text{alquil } C_1-C_4)$ -(heteroarilo sustituido o no sustituido); o

dos grupos  $R^{16}$  unidos al mismo átomo de N se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;



$R^{19}$  se selecciona de H,  $-S(=O)_2R^{12}$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-C(=O)R^{12}$ ,  $-CN$  y  $-NO_2$ ;

$R^{11}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , halogenoalquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,  $-(alquilen\ C_1-C_6)-OH$ ,  $-(alquilen\ C_1-C_6)-O-(alquilo\ C_1-C_4)$ ,  $-(alquilen\ C_1-C_6)-S-(alquilo\ C_1-C_4)$ ,  $-(alquilen\ C_1-C_4)-S(=O)-(alquilo\ C_1-C_4)$ ,  $-(alquilen\ C_1-C_6)-S(=O)_2-(alquilo\ C_1-C_4)$ ,  $-(alquilen\ C_1-C_6)-NH_2$ ,  $-(alquilen\ C_1-C_6)-N(CH_3)_2$ ,  $-(alquilen\ C_1-C_6)-C(=O)-(alquilo\ C_1-C_4)$ ,  $-(alquilen\ C_1-C_6)-C(=O)OH$ ,  $-(alquilen\ C_1-C_6)-C(=O)O(alquilo\ C_1-C_4)$  o  $-(alquilen\ C_1-C_6)-C(=O)NH_2$ ;

$R^{12}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , un cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$  sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido,  $-(alquil\ C_1-C_4)-(cicloalquilo\ C_3-C_{10}\ sustituido\ o\ no\ sustituido)$ ,  $-(alquil\ C_1-C_4)-(heterocicloalquilo\ C_2-C_{10}\ sustituido\ o\ no\ sustituido)$ ,  $-(alquil\ C_1-C_4)-(arilo\ sustituido\ o\ no\ sustituido)$  o  $-(alquil\ C_1-C_4)-(heteroarilo\ sustituido\ o\ no\ sustituido)$ ;

cada  $R^{13}$  se selecciona independientemente de H, alquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , un cicloalquilo  $C_3-C_{10}$  sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$  sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un bencilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido,  $-(alquil\ C_1-C_4)-(sustituido\ o\ no\ sustituido\ cicloalquilo\ C_3-C_{10})$ ,  $-(alquil\ C_1-C_4)-(heterocicloalquilo\ C_2-C_{10}\ sustituido\ o\ no\ sustituido)$ ,  $-(alquil\ C_1-C_4)-(arilo\ sustituido\ o\ no\ sustituido)$ , y  $-(alquil\ C_1-C_4)-(heteroarilo\ sustituido\ o\ no\ sustituido)$ ; o

dos grupos  $R^{13}$  unidos al mismo átomo de N se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$  opcionalmente sustituido;

en donde "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático que es saturado o insaturado, de cadena ramificada o lineal; y

en donde "cicloalquilo" se refiere a un radical no aromático, alifático, monocíclico o policíclico, en donde cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono y en donde el cicloalquilo es saturado o parcialmente insaturado.

2. Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1, en donde:

Q es  $-C(=O)-Q^1$ ;

$Q^1$  es  $-OH$ ;

al menos uno de  $R^2$  y  $R^3$  es H;

al menos dos de  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^9$  es H;

$R^{11}$  es alquilo  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , halogenoalquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_6$ ,  $-(alquilen\ C_1-C_6)-C(=O)OH$ ,  $-(alquilen\ C_1-C_6)-C(=O)O-(alquilo\ C_1-C_6)$ , o  $-(alquilen\ C_1-C_6)-C(=O)NH_2$ .

3. Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde:

Q es  $-CO_2H$ ;

cada  $R^1$  es H;

cada uno de  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^9$  se selecciona independientemente de H, halógeno,  $-OH$ , alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$  y fluoroalquilo  $C_1-C_4$ ;

$R^4$  es H, F, Cl, Br, I,  $-CN$ ,  $-OH$ , alquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalcoxi  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ ,  $-OCH_2-CO_2R^{13}$ ,  $-OCH_2-C(=O)R^{12}$ ,  $-OCH_2-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-OCH_2-cicloalquilo\ C_3-C_6$ , o  $-OCH_2-(fenilo\ sustituido\ o\ no\ sustituido)$ ;

$R^5$  es H, halógeno,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OH$ ,  $-OR^{13}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-S(=O)R^{12}$ ,  $-S(=O)_2R^{12}$ ,  $-NHS(=O)_2R^{12}$ ,  $-C(=O)R^{12}$ ,  $OC(=O)R^{12}$ ,  $-CO_2R^{13}$ ,  $-OCO_2R^{13}$ ,  $-CH(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-NHCH_2CO_2R^{13}$ ,  $-OCH_2CO_2R^{13}$ ,  $SCH_2CO_2R^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-OC(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-NHC(=O)NH(R^{13})$ ,  $-NHC(=O)R^{12}$ ,  $-NHC(=O)OR^{12}$ ,  $-C(OH)(R^{13})_2$ , alquilo  $C_1-C_6$ , fluoroalquilo  $C_1-C_6$ , cicloalquilo  $C_3-C_{10}$ , heterocicloalquilo  $C_2-C_{10}$  sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi  $C_1-C_6$ , alcoxi  $C_1-C_6$ , heteroalquilo  $C_1-C_6$ , fenilo sustituido o no sustituido, naftilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido.

4. Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde:

cada uno de R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>9</sup> se selecciona independientemente de H, halógeno, -OH, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub> y -CF<sub>3</sub>;

R<sup>10</sup> es -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>15</sup> o -C(=O)N(R<sup>16</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>14</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; o

R<sup>14</sup> es L<sup>3</sup>-X<sup>3</sup>-Q<sup>3</sup>;

5 L<sup>3</sup> es -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)- o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-;

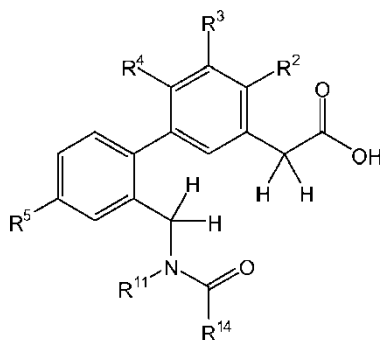
X<sup>3</sup> es un -O-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)<sub>2</sub>- o -NR<sup>13</sup>-;

Q<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un fenilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, -CH<sub>2</sub>-(un fenilo sustituido o no sustituido), o -CH<sub>2</sub>-(un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido);

10 R<sup>15</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un fenilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, -CH<sub>2</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH(CH<sub>3</sub>)-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH<sub>2</sub>-(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido) o -CH(CH<sub>3</sub>)-(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido);

15 cada R<sup>16</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un fenilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, -CH<sub>2</sub>-(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), -CH<sub>2</sub>-(un fenilo sustituido o no sustituido), -CH(CH<sub>3</sub>)-(un fenilo sustituido o no sustituido), -CH<sub>2</sub>-(un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido) o -CH(CH<sub>3</sub>)-(un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido).

5. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto tiene la estructura de fórmula (III):



Fórmula (III)

20

en donde,

R<sup>14</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>; o

R<sup>14</sup> es L<sup>3</sup>-X<sup>3</sup>-Q<sup>3</sup>;

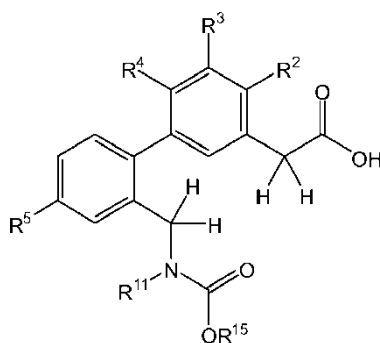
L<sup>3</sup> es -CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)- o -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-;

25 X<sup>3</sup> es -O-, -S-, -S(=O)- o -S(=O)<sub>2</sub>-;

Q<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un fenilo sustituido o no sustituido o -CH<sub>2</sub>-(un fenilo sustituido o no sustituido).

R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

30 6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto tiene la estructura de fórmula (IV):



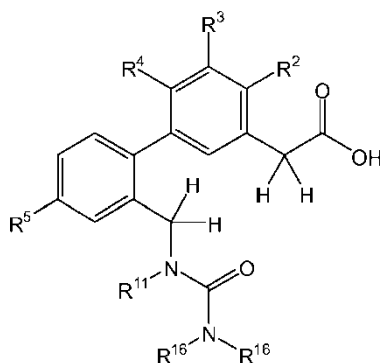
Fórmula (IV).

en donde,

R<sup>15</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -CH<sub>2</sub>-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH(CH<sub>3</sub>)-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH<sub>2</sub>-(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido) o -CH(CH<sub>3</sub>)-(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido);

5 R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto tiene la estructura de fórmula (V):



Fórmula (V).

en donde,

10 uno de R<sup>16</sup> es H y el otro R<sup>16</sup> es -CH<sub>2</sub>-(un fenilo sustituido o no sustituido), -CH(CH<sub>3</sub>)-(un fenilo sustituido o no sustituido), -CH<sub>2</sub>-(un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido), o -CH(CH<sub>3</sub>)-(un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido);

R<sup>11</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halogenoalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

15 8. Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde:

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son H;

R<sup>4</sup> es H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

20 R<sup>5</sup> es F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OH, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, i-propilo, -tBu, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -O-CF<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -S(=O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(=O)<sub>2</sub>(fenilo sustituido o no sustituido), -NHS(=O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHS(=O)<sub>2</sub>(fenilo sustituido o no sustituido), -NHS(=O)<sub>2</sub>(heteroarilo sustituido o no sustituido), -C(=O)-(fenilo sustituido o no sustituido), -C(=O)CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NH(CH<sub>3</sub>), -C(=O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -C(=O)NH-(tBu), -C(=O)NH(iPr), -C(=O)NH(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), -C(=O)NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>), -C(=O)NH(fenilo sustituido o no sustituido), -C(=O)NH(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido), -NHC(=O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NHC(=O)(fenilo sustituido o no sustituido), -NHC(=O)(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido), -NHC(=O)NH<sub>2</sub> o -NHC(=O)NH(fenilo sustituido o no sustituido).

25

9. Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 7, en donde:

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son H;

R<sup>4</sup> es -OCH<sub>3</sub>;

R<sup>5</sup> es -CF<sub>3</sub>;

R<sup>11</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

5 uno de R<sup>16</sup> es H y el otro R<sup>16</sup> es -CH<sub>2</sub>-(un fenilo sustituido o no sustituido).

10. Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde:

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son H;

10 R<sup>4</sup> es H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

R<sup>5</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, naftilo sustituido o no sustituido, heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido.

11. Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según la reivindicación 5, en donde

15 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son H;

R<sup>4</sup> es -OCH<sub>3</sub>;

R<sup>5</sup> es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, pirdiazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolinilo e isoquinolinilo;

R<sup>11</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

20 R<sup>14</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>.

12. Un compuesto seleccionado de:

ácido {2'-[(acetil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-1); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-2); ácido {2'-[(acetil-(2,2-dimetil-propil)-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-3); ácido {2'-[(acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-4); ácido {2'-[(acetil-(2-hidroxi-etil)-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-5); ácido {2'-[(acetil-(2-metoxi-etil)-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-6); ácido {2'-[(acetil-(2-dimetilamino-etil)-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-7); ácido {2'-[(acetil-carboximetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-8); ácido {2'-[(acetil-carbamoilmetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-9); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-10); ácido {2'-[(acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-11); ácido {2'-[(acetil-ciclopropil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-12); ácido {2'-[(S)-acetil-indan-1-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-13); ácido {2'-[(R)-acetil-indan-1-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-14); ácido {2'-[(acetil-((1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il)-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-15); ácido {2'-[(acetil-((1R,2S)-2-metoxi-indan-1-il)-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-16); ácido {2'-[(acetil-indan-2-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-17); ácido {2'-[(acetil-fenil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-18); ácido {2'-[(acetil-bencil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-19); ácido {2'-[(acetil-fenetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-20); ácido 2-{2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-21); ácido {2'-[1-(acetil-etil-amino)-etil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-22); ácido {2'-[(etil-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-23); ácido {2'-[(bencil-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-24); ácido {6-metoxi-2'-[(metoxicarbonil-fenetil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-25); ácido {2'-[(indan-2-il-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-26); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-27); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-28); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-metil-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-29); ácido {2'-[(acetil-ciclobutil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-30); ácido {2'-[(acetil-ciclopentil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-31); ácido {2'-[(etil-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-32); ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-

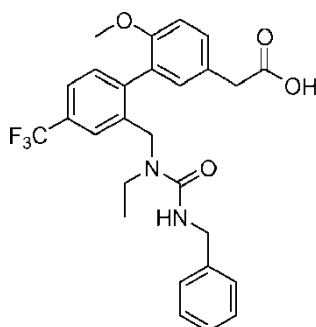
acético (Compuesto 1-33); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-ciclobutil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-34); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-ciclopentil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-35); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-ciclopropil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-36); ácido 2'-[[acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil]-5'-carboximetil-2'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (Compuesto 1-37); ácido (2'-[[3,5-dicloro-benciloxicarbonil]-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-38); ácido (2'-[[2-cloro-benciloxicarbonil]-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-39); ácido (2'-[[3,5-difluoro-benciloxicarbonil]-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-40); ácido (2'-[[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-41); ácido (2'-[[4-cloro-benciloxicarbonil]-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-42); ácido (2'-[[3-cloro-benciloxicarbonil]-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-43); ácido [2'-[[1-(4-cloro-fenil)-etoxicarbonil]-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-44); ácido (2'-[[etil-(2-fenoxi-propionil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-45); ácido (2'-[[etil-(2-metoxi-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-46); ácido {2'-[3-(2-bromofenil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-47); ácido (2'-[[etil-(2-fenoxi-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-48); ácido (2'-[[benciloxicarbonil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-49); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-4'-bromo-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-50); ácido {4'-acetilamino-2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-51); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-pirazol-1-il-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-52); ácido {2'-[(acetil-o-tolil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-53); ácido {2'-[(acetil-tiazol-2-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-54); ácido (2'-[[acetil-(2-metil-pirimidin-4-il)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-55); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-56); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-4-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-57); ácido {2'-[(acetil-metil-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-58); ácido {2'-[(acetil-metil-amino)-metil]-6-metil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-59); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-ciclopropil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-60); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-61); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-4-metil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-62); ácido {2'-[(acetil-metil-amino)-metil]-4'-bromo-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-63); ácido {4'-acetilamino-2'-[(acetil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-64); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-metoxicarbonil-amino-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-65); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonil-amino-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-66); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonil-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-67); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-pirrolidin-1-il-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-68); ácido {2'-[(acetil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-pirazol-1-il-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-69); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-4'-ciclopropil-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-70); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-[1,1',4',1'']terfenil-3-il)-acético (Compuesto 1-71); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-oxazol-2-il-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-72); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(1*H*-pirazol-4-il)-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-73); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-piridin-2-il-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-74); ácido {2'-[(ciclopropoxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-75); ácido {2'-[1-etil-3-metil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-76); ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-77); ácido {2'-[(ciclopentanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-78); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-79); ácido {2'-[(benzoil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-80); ácido (2'-[[etil-(piridina-2-carbonil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-81); ácido (2'-[[etil-(pirazina-2-carbonil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-82); ácido (2'-[[etil-(1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-83); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5'-bromo-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-84); ácido {5'-acetilamino-2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-85); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-metoxicarbonil-amino-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-86); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5'-metanosulfonil-amino-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-87); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-pirrolidin-1-il-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-88); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-pirazol-1-il-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-89); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-3'-metanosulfonil-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-90); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-difluoro-acético (Compuesto 1-91); ácido (2'-[[2-benciloxi-acetil]-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-92); ácido {2'-[[2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-93); ácido [2'-[3-bencil-1,3-dietil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-94); ácido [2'-[3-bencil-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-96); ácido (2'-[[etil-(pirrolidina-1-carbonil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-97); ácido 2'-{2'-[[benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico (Compuesto 1-98); ácido [2'-[3-ciano-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-99); ácido (2'-[[4-cloro-bencenosulfonil]-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-100); ácido {2'-[(metanosulfonil-fenil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-101); ácido (2'-[[acetil-((1*S*,2*R*)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-104); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-107);

ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-108); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-109); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-110); ácido [2'-(*N*-bencil-*N*'-ciano-*N*-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-111); ácido [2'-(*N*-Ciano-*N*'-ciclohexilmetil-*N*-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-112); ácido {2'-[*N*'-Ciano-*N*'-(2,2-dimetil-propil)-*N*-etil-guanidinometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-113); ácido {2'-[*N*'-ciano-*N*-etil-*N*'-(4-metoxi-bencil)-guanidinometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-114); ácido 2-{2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-propiónico (Compuesto 1-115); ácido 2-{2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-propiónico (Compuesto 1-116); ácido (2'-[[etil-(2-fenilsulfanil-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-117); ácido [2'-{[(2-(4-cloro-fenoxi)-2-metil-propionil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-118); ácido (2'-[[2-bencenosulfonil-acetil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-119); ácido (2'-[[2-bencenosulfonil-acetil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-120); ácido [2'-(1-etil-3-fenil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-121); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6'-metoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-122); ácido (2'-[[3,5-difluoro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6'-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-123); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-124); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-125); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-126); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-127); ácido {6-benciloxi-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-128); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-etoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-129); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-ciclopropilmetoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-130); ácido [2'-{[(1-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopropanocarbonil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-131); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-difluoro-acético (Compuesto 1-132); ácido {5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-135); ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-136); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-137); ácido {2'-[[acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-138); ácido [2'-(1-etil-3-piridin-2-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-139); ácido {2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-140); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-143); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4"-trifluorometil-[1,1',2',1"]terfenil-4'-il}-acético (Compuesto 1-144); ácido [2'-(*N*'-ciano-*N*-etil-*N*'-propil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-145); ácido [2'-(*N*'-ciano-*N*'-ciclopropilmetil-*N*-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-146); ácido [2'-(*N*'-ciano-*N*-etil-*N*'-piridin-2-ilmetil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-147); ácido (2'-[[etil-(2-pirazol-1-il-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-148); ácido [2'-{etil-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-acetil]-amino}-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-149); ácido (2'-[[etil-(2-[1,2,4]triazol-1-il-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-150); ácido (2'-[[etil-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-151); ácido {2'-[3-(3,4-dicloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-152); ácido {4'-acetilamino-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-153); ácido [2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(4-cloro-benzoilamino)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-154); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonilamino-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-155); ácido [2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-156); ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-157); ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-158); ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-159); ácido {2'-[(etil-metoxicarbonil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-163); ácido {5-cloro-2'-[(etil-metoxicarbonil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-164); ácido {2'-[3-(3,5-dicloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-165); ácido (2'-[[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil]-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-168); ácido (2'-[[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil]-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-169); ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-170); ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-171); ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-172); ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-173); ácido (2'-[[4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-174); ácido (2'-[[4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil]-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-175); ácido {2'-[1-etil-3-(4-fluoro-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-176); ácido {2'-[3-(3-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-177); ácido {2'-[3-(3,5-difluoro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-178); ácido (2'-{3-[(*R*)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-179); ácido (2'-{3-[(*S*)-1-(4-cloro-fenil)-etil]-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-180); ácido [2'-(1,3-dietil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

(Compuesto 1-181); ácido [2'-(3-ciclopropil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-182); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-183); ácido {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-184); ácido {2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-185); ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-186); ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-187); ácido (5-cloro-2'-[[4-cloro-benciloxicarbonil-etil-amino]-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-188); ácido (2'-[[4-cloro-benciloxicarbonil-etil-amino]-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-189); ácido (5-cloro-2'-[[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-190); ácido (2'-[[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-191); ácido {5-cloro-2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-192); ácido {2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-193); ácido (2'-[[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil]-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-194); ácido (2'-[[4-cloro-benciloxicarbonil-etil-amino]-metil]-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-195); ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-196); ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-197); ácido [2'-(1-etil-3-piridin-3-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-198); ácido [2'-(1-etil-3-piridin-4-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-199); ácido {2'-[3-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-200); ácido [5-cloro-2'-(1-etil-3-metil-ureidometil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-201); ácido [2'-(1-etil-3-metil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-202); ácido {2'-[(benzoi-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-203); ácido {2'-[(benzoi-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-204); ácido {2'-[(ciclobutanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-206); ácido {2'-[(etil-fenilacetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-207); ácido (2'-[[etil-(3-fenil-propionil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-208); ácido (2'-[[etil-(1-hidroxi-ciclopropanocarbonil)-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-209); ácido {2'-[(1-etil-ureido)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-210); ácido 2-{2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-211); ácido 2-{5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-212); ácido 2-{2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-213); ácido 2-{2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-214); ácido {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonil-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-215); ácido [2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-216); ácido 2-{2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-217); ácido {5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5'-metoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-218); ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-5'-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-219); ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-220); ácido [5-cloro-2'-[[2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino]-metil]-5'-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-221); ácido 2-{2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-222); ácido 2-{2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-223); ácido (R)-2-{2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-224); ácido (S)-2-{2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-225); ácido 2-{[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5'-carboximetil-2'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (Compuesto 1-226); ácido [2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-227); ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-228); ácido [2'-[[2-(4-Cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino]-metil]-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-229); ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-quinolin-7-il-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-230); ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-quinolin-7-il-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-231); ácido [2'-[[2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-quinolin-7-il-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-232); ácido [2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-233); ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-234); ácido 2-{2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-propiónico (Compuesto 1-236); ácido (R)-2-{2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-237); ácido (S)-2-{2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-238); ácido (R)-2-{2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-239); ácido (S)-2-{2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-240); ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-metilsulfanil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-241); ácido {5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metilsulfanil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-242); ácido 2-{2'-(3-ciclopropil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-243); ácido {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-244); ácido (2'-[[2,2-dimetil-propionil]-etil-amino]-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-245); ácido {2'-[(etil-isobutilamino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-246); ácido {4'-bromo-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-247); ácido [2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(5-fluoro-piridin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-249); ácido [2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-250); ácido {2'-[1-etil-3-(4-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-

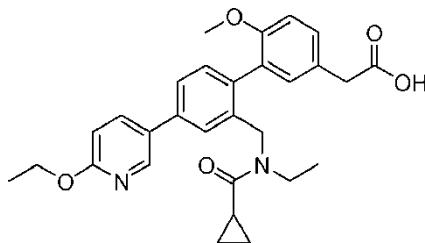
trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-252); ácido {2'-[1-etil-3-(2-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-253); ácido [2'-[(benzoi-etil-amino)-metil]-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-254); ácido [4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-2'-[(etil-fenilacetil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-255); ácido (4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-2'-[(etil-(3-fenil-propionil)-amino]-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-256); ácido {2'-[1-etil-3-(3-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-257); *N*-etil-*N*-[5'-(2-metanosulfonilamino-2-oxo-etil)-2'-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil]-acetamida (Compuesto 2-1); *N*-etil-*N*-[5'-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2'-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil]-acetamida (Compuesto 2-2); (5'-cianometil-2'-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-etil-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto 2-3); éster bencílico del ácido (5'-cianometil-2'-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-etil-carbámico (Compuesto 2-4); éster bencílico del ácido etil-[2'-metoxi-5'-(2*H*-tetrazol-5-ilmetil)-4'-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil]-carbámico (Compuesto 2-5); éster bencílico del ácido (5'-carbamoilmetil-2'-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-etil-carbámico (Compuesto 2-6); etil-[2'-metoxi-5'-(2*H*-tetrazol-5-ilmetil)-4'-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto 2-7); (5'-carbamoilmetil-2'-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-etil-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto 2-8); éster etílico del ácido [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 2-9); (R)-2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-*N*-((R)-1-metil-2-fenil-etil)-propionamida (Compuesto 2-10); (S)-2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-*N*-((R)-1-metil-2-fenil-etil)-propionamida (Compuesto 2-11); etil-{2'-metoxi-5'-[(R)-1-metil-2-((4*R*,5*S*)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4'-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto 2-12); etil-{2'-metoxi-5'-[(S)-1-metil-2-((4*R*,5*S*)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4'-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto 2-13); ácido 2-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5'-etoxicarbonilmetil-2'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (Compuesto 2-14); etil-{3'-[(R)-1-metil-2-((4*R*,5*S*)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4,5'-bis-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto 2-15); etil-{3'-[(S)-1-metil-2-((4*R*,5*S*)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4,5'-bis-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (Compuesto 2-16); y ácido (2*S*,3*S*,4*S*,5*R*,6*S*)-6-{2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acetoxi}-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-carboxílico (Compuesto 2-17); o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. El compuesto de la reivindicación 1, de estructura:



30 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

14. El compuesto de la reivindicación 1, de estructura:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, que es una sal de sodio.

35 16. Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección respiratoria, una enfermedad o afección alérgica o una enfermedad o afección en un mamífero.

17. Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, para usar en el tratamiento del asma, rinitis, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica,



- enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, fibrosis quística, artritis, alergia, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, infarto de miocardio, aneurisma, accidente cerebrovascular, cáncer, curación de heridas, choque endotóxico, dolor, afecciones inflamatorias, esofagitis eosinofílica, trastornos gastrointestinales asociados a eosinófilos (EGID),
- 5      18.      Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según una de las reivindicaciones 1-15, para usar en el tratamiento del asma en un mamífero.
- 10     19.      Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según una de las reivindicaciones 1-15, para usar en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en un mamífero.
20.      Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según una de las reivindicaciones 1-15, para usar en el tratamiento de la rinitis alérgica en un mamífero.
- 15     21.      Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según una de las reivindicaciones 1-15, para usar en el tratamiento de la conjuntivitis alérgica en un mamífero
22.      Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según una de las reivindicaciones 1-15, para usar en el tratamiento de la dermatitis atópica en un mamífero
23.      Un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según una de las reivindicaciones 1-15, para usar en el tratamiento de la esofagitis eosinofílica en un mamífero.
- 20     24.      Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según una de las reivindicaciones 1-15, y al menos un ingrediente inactivo farmacéuticamente aceptable, seleccionado de diluyentes farmacéuticamente aceptables, excipientes farmacéuticamente aceptables y vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 25     25.      Una composición farmacéutica de la reivindicación 24, en donde la composición farmacéutica se formula para inyección intravenosa, administración oral, inhalación, administración nasal, administración tópica, administración oftálmica o administración ótica.
- 30     26.      Una composición farmacéutica de la reivindicación 24, en donde la composición farmacéutica es un comprimido, una píldora, una cápsula, un líquido, un inhalante, una solución de pulverización nasal, un supositorio, una suspensión, un gel, un coloide, una dispersión, una solución, una emulsión, una pomada, una loción, un colirio o gotas para el oído.