

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 385**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 31/4164	(2006.01)	C07D 233/64	(2006.01)
A61K 31/44	(2006.01)	C07D 401/10	(2006.01)
A61K 31/497	(2006.01)	C07D 401/14	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)	C07D 403/04	(2006.01)
A61P 3/04	(2006.01)	C07D 403/10	(2006.01)
A61P 3/06	(2006.01)		
A61P 3/10	(2006.01)		
A61P 9/10	(2006.01)		
A61P 9/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2011 E 11847980 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2651915**

54 Título: **Compuesto aricíclico continuo**

30 Prioridad:

17.12.2010 US 201061424365 P

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

14.10.2016

73 Titular/es:

**mitsubishi tanabe pharma corporation
(100.0%)
3-2-10, Doshomachi, Chuo-ku Osaka-shi
Osaka 541-8505, JP**

72 Inventor/es:

**SAKURAI, OSAMU;
SARUTA, KUNIO;
HAYASHI, NORIMITSU;
GOI, TAKASHI;
MOROKUMA, KENJI;
TSUJISHIMA, HIDEKAZU;
SAWAMOTO, HIROAKI;
SHITAMA, HIROAKI y
IMASHIRO, RITSUO**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 586 385 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

Compuesto aricíclico continuo

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un compuesto aricíclico continuo o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene actividad inhibidora de la acil coenzima A:diacilglicerol aciltransferasa (DGAT) 1.

10 **Técnica anterior**

La obesidad es un estado en el que se acumula excesivamente grasa en el organismo (bibliografía que no es de patente 1), hiperlipidemia, hipertrigliceridemia (TG), y provoca enfermedades relacionadas con el estilo de vida tales como trastorno del metabolismo de los lípidos, hígado graso, diabetes, hipertensión, arteriosclerosis, etc.; enfermedad cerebrovascular, cardiopatía coronaria, disnea, lumbago, osteoartritis de rodilla, etc. y entre los tipos de obesidad, aquellos que implican estas enfermedades, o que tienen la posibilidad de provocar estas enfermedades en el futuro se definen como obesidad y se tratan como una única enfermedad.

La DGAT es una enzima que cataliza una reacción a partir de diacilglicerol para dar TG, que es la etapa final de la síntesis de TG, y se sabe que existen dos clases de subtipos de DGAT1 y DGAT2 en DGAT. De estos, se sabe que la DGAT1 existe en el hígado, músculo esquelético, adipocitos, etc. y que participa en la síntesis de TG en los tejidos respectivos (bibliografía que no es de patente 2).

Además, en el momento de la absorción de TG en el intestino delgado, el TG se descompone para dar ácido graso y monoacilglicerol mediante la lipasa pancreática en la luz del intestino delgado, después se capta en las células epiteliales del intestino delgado y se absorbe tras la resíntesis para dar TG en las células epiteliales. También se sabe que la DGAT1 participa en la resíntesis de TG en la etapa final en las células epiteliales del intestino delgado (bibliografía que no es de patente 3).

Por tanto, un fármaco que inhibe la acción de la DGAT1 puede inhibir la etapa final de la síntesis de TG de manera que no solo puede inhibir la síntesis de TG en adipocitos, hígado, etc., sino también inhibir la resíntesis de TG en el intestino delgado, mediante lo cual se espera que inhiba la absorción de TG en el intestino delgado y puede mejorarse el estado patológico de la obesidad (bibliografía que no es de patente 4).

Además, se ha aceptado ampliamente la tesis de que la acumulación de TG en el hígado, músculo esquelético, etc. (adiposidad ectópica) es una causa de resistencia a la insulina de diabetes tipo 2 acompañada por obesidad, de manera que se dice que se espera que un fármaco que inhiba la acción de DGAT1 mejore la sensibilidad a la insulina y tenga un efecto de tratamiento sobre la diabetes tipo 2 reduciendo la adiposidad ectópica (bibliografía que no es de patente 4). Además, se ha notificado que puede admitirse una mejora en la sensibilidad a la insulina en un ratón en el que se ha desactivado la DGAT1 mediante manipulación genética (ratón con DGAT1 desactivada) en comparación con la de un ratón de tipo salvaje (bibliografía que no es de patente 5). Recientemente, también se ha notificado que el compuesto que inhibe la acción de la DGAT1 estimula acciones de péptido-1 similar a glucagón (GLP-1) y una proteína que causa pérdida de apetito (anorexia) (bibliografía que no es de patente 6).

Como compuesto que tiene una estructura aricíclica continua, se conocen los siguientes. Por ejemplo, la bibliografía de patente 1 divulga ácido (2S)-2-[4'-(1-bencil-1H-bencimidazol-2-il)-bifenil-4-iloxi]-3-fenil-propiónico (ejemplo 70), etc., como un compuesto que inhibe proteína tirosina fosfatasa (PTPasas) y es útil para el tratamiento de obesidad, intolerancia a la glucosa, diabetes, hipertensión y tolerancia a la insulina acompañada de enfermedad isquémica.

La bibliografía de patente 2 divulga, como compuesto que tiene actividad inhibidora de la proteína tirosina fosfatasa 1B (PTP-1B) útil para el tratamiento de diabetes tipo 2 ácido 2-bencil-4-[4'-(2-bencil-benzofuran-3-il)-bifenil-4-il]-4-oxo-butírico (ejemplo 1), ácido ({4'-(3-bencilamino)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)bifenil-4-il}oxi)(fenil)acético, ácido {[4'-(5-metil-1H-indol-1-il)bifenil-4-il]oxi}(fenil)acético (ejemplo 3), etc.

La bibliografía de patente 3, la bibliografía de patente 4 y la bibliografía de patente 5 divulgan compuestos que tienen estructuras en las que un bifenilo que tiene una actividad inhibidora frente a factor VIIa, factor IXa, factor Xa y factor XIa y un heteroanillo que contiene nitrógeno están unidos. Sin embargo, sus estructuras químicas se limitan a las estructuras en las que el heteroanillo condensado que contiene nitrógeno está unido en la posición 3 del bifenilo.

La bibliografía de patente 6 divulga ácido 2-[[2'-(5-fenil-1H-imidazol-2-il)][1,1'-bifenil]-3-il]oxi]acético (ejemplo 46), etc. como compuesto que tiene un efecto de tratamiento sobre la obesidad y la diabetes inhibiendo la proteína de unión a ácidos grasos de tipo adipocito (aP2).

La bibliografía que no es de patente 7 notifica ácido 2-[[2'-(1-etil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)][1,1'-bifenil]-3-il]oxi]acético, ácido 2-[[2'-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)][1,1'-bifenil]-3-il]oxi]acético, etc., como compuesto que se une a proteína de unión a ácidos grasos de tipo adipocito (aFABP).

Bibliografía de la técnica anterior

- [Bibliografía de patentes]
- 5 [Bibliografía de patente 1] Documento WO99/58518A
- [Bibliografía de patente 2] Documento WO2004/99168A
- 10 [Bibliografía de patente 3] Documento WO2003/6670A
- [Bibliografía de patente 4] Documento WO2003/6011A
- [Bibliografía de patente 5] Documento US 2003/0114457A
- 15 [Bibliografía de patente 6] Documento WO00/59506A
- [Bibliografía que no es de patente]
- 20 [Bibliografía que no es de patente 1] Nanzando Co., Ltd., Medical Dictionary (19ª edición) pág. 2113, 2006
- [Bibliografía que no es de patente 2] Proc. Natl. Acad. Sci. USA vol. 95, pág.13018, 1998
- [Bibliografía que no es de patente 3] J. Biol. Chem. Vol.278, pág.18532, 2003
- 25 [Bibliografía que no es de patente 4] Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. vol. 25, pág. 482, 2005
- [Bibliografía que no es de patente 5] The Journal of Clinical Investigation, 109(8) 1049-1055, 2002
- 30 [Bibliografía que no es de patente 6] American Chemical Society National Meeting Abst. MEDI 315,2010
- [Bibliografía que no es de patente 7] Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17(12) 3511-3515, 2007

Divulgación de la invención

35 **Problemas que debe resolver la invención**

Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto aricíclico continuo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tenga una actividad inhibidora de la DGAT1, y un inhibidor de la DGAT1 útil para la

40 profilaxis y/o el tratamiento de obesidad o hiperlipidemia causada por obesidad, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de los lípidos, hígado graso, hipertensión, arteriosclerosis, diabetes, etc. Además, otro objeto de la misma es proporcionar un inhibidor de la DGAT1 que comprenda un compuesto aricíclico continuo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como componente eficaz.

45 **Medios para resolver los problemas**

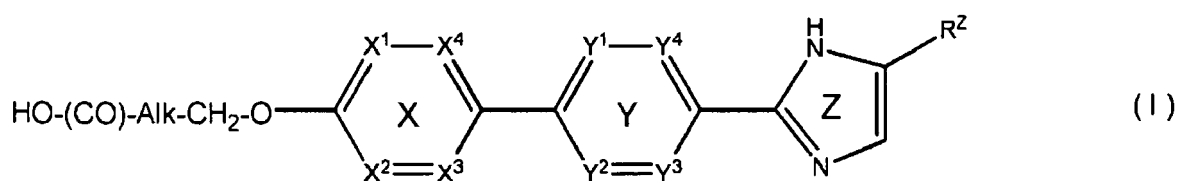
Los presentes inventores han llevado a cabo estudios intensivos para solucionar los problemas mencionados anteriormente, y como resultado, han encontrado que el compuesto aricíclico continuo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la presente invención tiene una actividad inhibidora de la DGAT1 excelente mediante lo

50 cual se ha logrado la presente invención.

Es decir, la presente invención es como sigue.

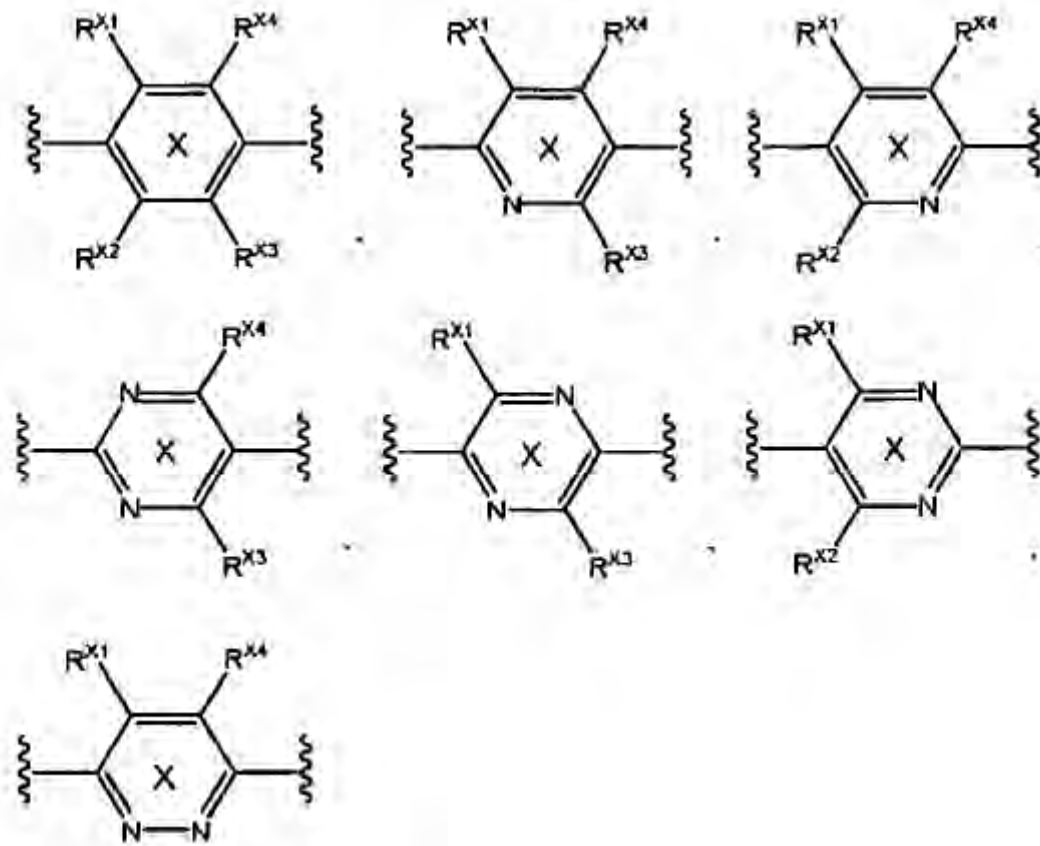
1. Un compuesto aricíclico continuo representado por la fórmula:

55 [Fórmula 1]



en la que Alk representa un grupo alquileo C₁₋₆ lineal, un grupo alquileo C₁₋₆ ramificado o un grupo alquileo C₁₋₆ que tiene una estructura de anillo (una parte de los átomos de carbono que constituyen la estructura de anillo pueden estar opcionalmente sustituidos por un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre),

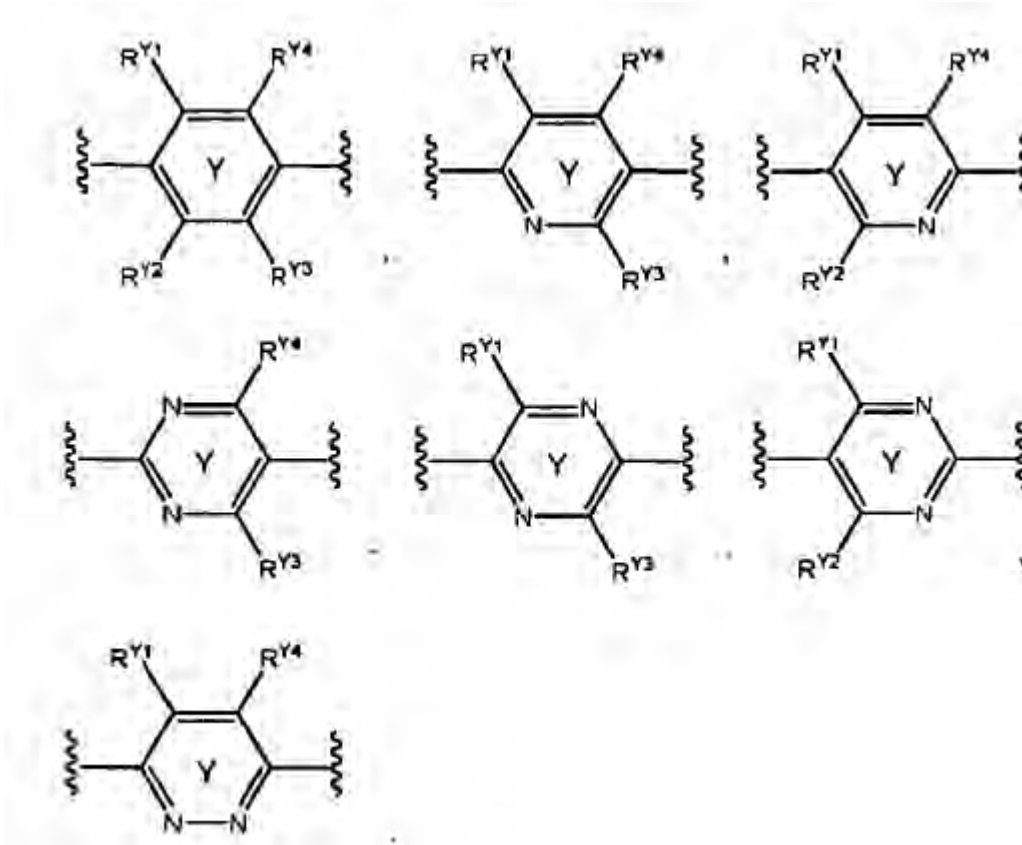
- 5 en el anillo X,
 X^1 representa N o CR^{X¹},
 X^2 representa N o CR^{X²},
 10 X^3 representa N o CR^{X³},
 X^4 representa N o CR^{X⁴},
- 15 R^{X¹}, R^{X²}, R^{X³} y R^{X⁴} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado que puede estar sustituido con un(os) átomo(s) de halógeno; un grupo alquilo C₃₋₇ que tiene una estructura de anillo que puede estar sustituida con un(os) átomo(s) de halógeno; un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado; un átomo de halógeno o un grupo ciano,
- 20 en el anillo Y,
 Y^1 representa N o CR^{Y¹},
 Y^2 representa N o CR^{Y²},
 25 Y^3 representa N o CR^{Y³},
 Y^4 representa N o CR^{Y⁴},
- 30 R^{Y¹}, R^{Y²}, R^{Y³} y R^{Y⁴} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado que puede estar sustituido con un(os) átomo(s) de halógeno; un grupo alquilo C₃₋₇ que tiene una estructura de anillo que puede estar sustituida con un(os) átomo(s) de halógeno; un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado; un átomo de halógeno o un grupo ciano,
- 35 en el anillo Z,
 Z^Z representa un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado que puede estar sustituido con un(os) átomo(s) de halógeno o grupo alquilo C₃₋₇ que tiene una estructura de anillo que puede estar sustituida con un(os) átomo(s) de halógeno,
- 40 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. El compuesto aricíclico continuo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en el punto anterior 1, en el que el anillo X tiene una estructura representada por una cualquiera de las siguientes fórmulas:
- 45 [Fórmula 2]



en las que R^{X1} a R^{X4} tienen los mismos significados que se definieron anteriormente,

5 el anillo Y tiene una estructura representada por una cualquiera de las siguientes fórmulas:

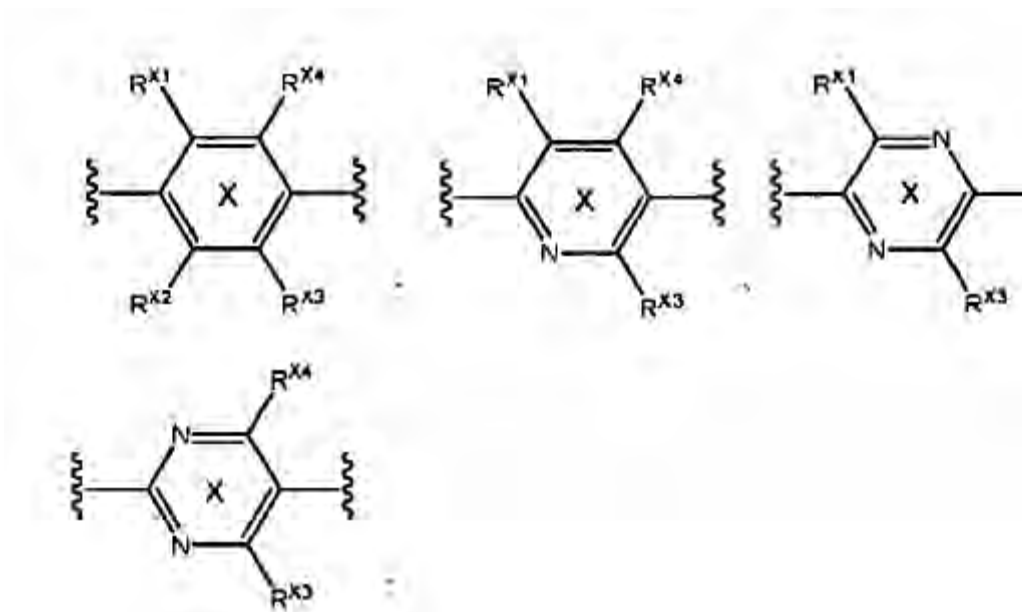
[Fórmula 3]



en las que R^{Y1} a R^{Y4} tienen los mismos significados que se definieron anteriormente.

- 5 3. El compuesto aricíclico continuo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en el punto anterior 2, en el que el anillo X tiene una estructura representada por una cualquiera de las siguientes fórmulas:

[Fórmula 4]



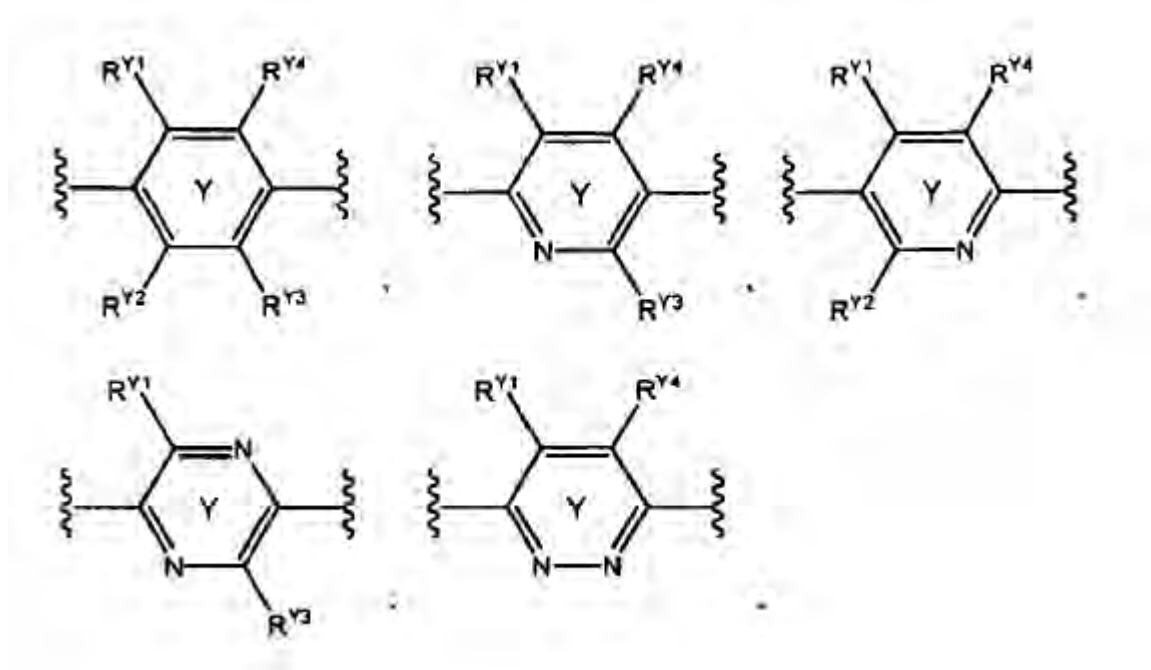
10

en las que R^{X1} a R^{X4} tienen los mismos significados que se definieron anteriormente,

el anillo Y tiene una estructura representada por una cualquiera de las siguientes fórmulas:

15

[Fórmula 5]

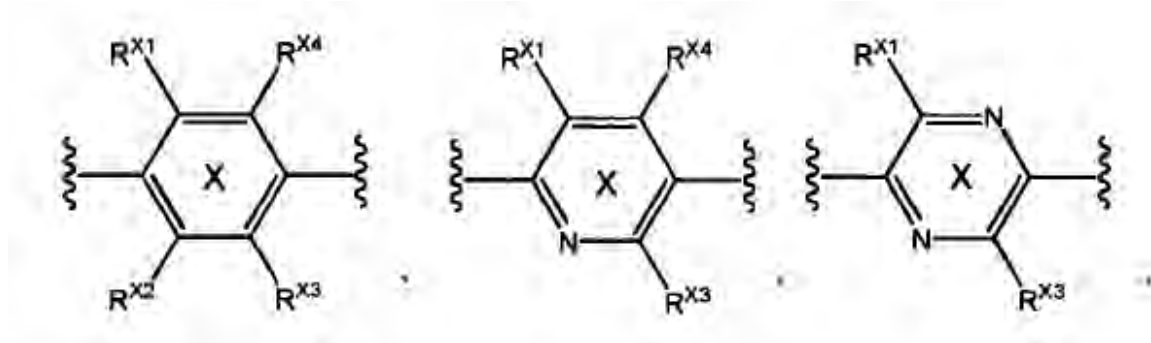


5 en las que R^{Y1} a R^{Y4} tienen los mismos significados que se definieron anteriormente.

Se prefiere que el anillo X tenga una estructura representada por una cualquiera de las siguientes fórmulas:

[Fórmula 6]

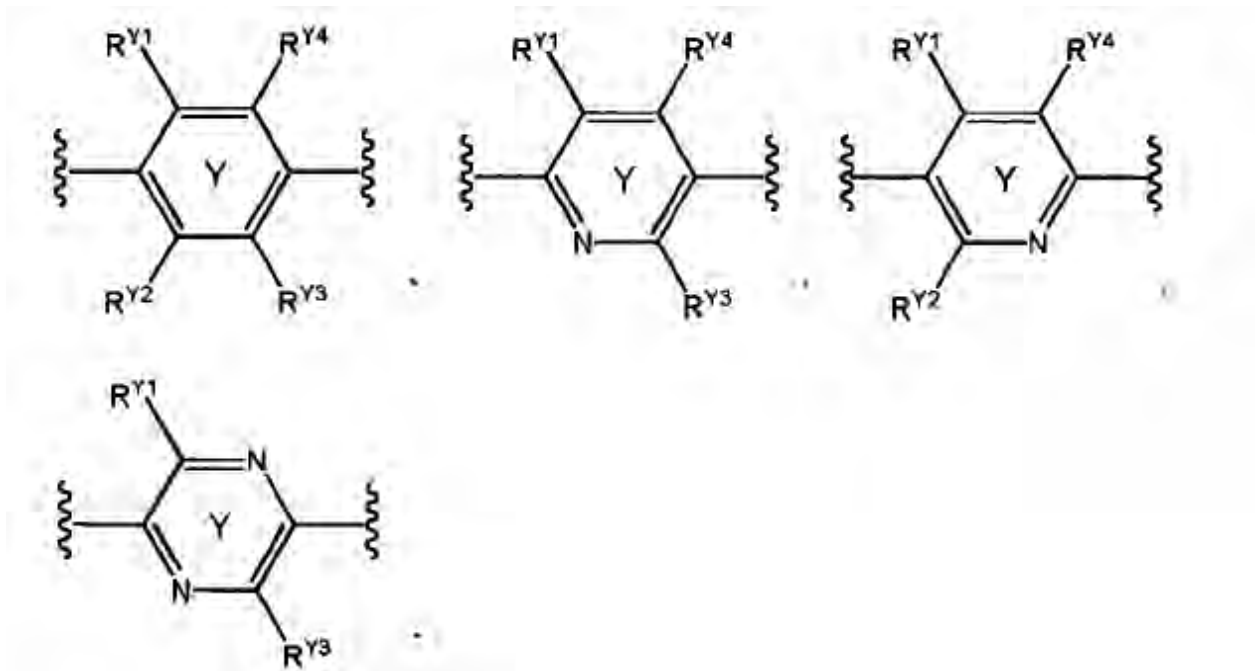
10



en las que R^{X1} a R^{X4} tienen los mismos significados que se definieron anteriormente.

15 Se prefiere que el anillo Y tenga una estructura representada por una cualquiera de las siguientes fórmulas:

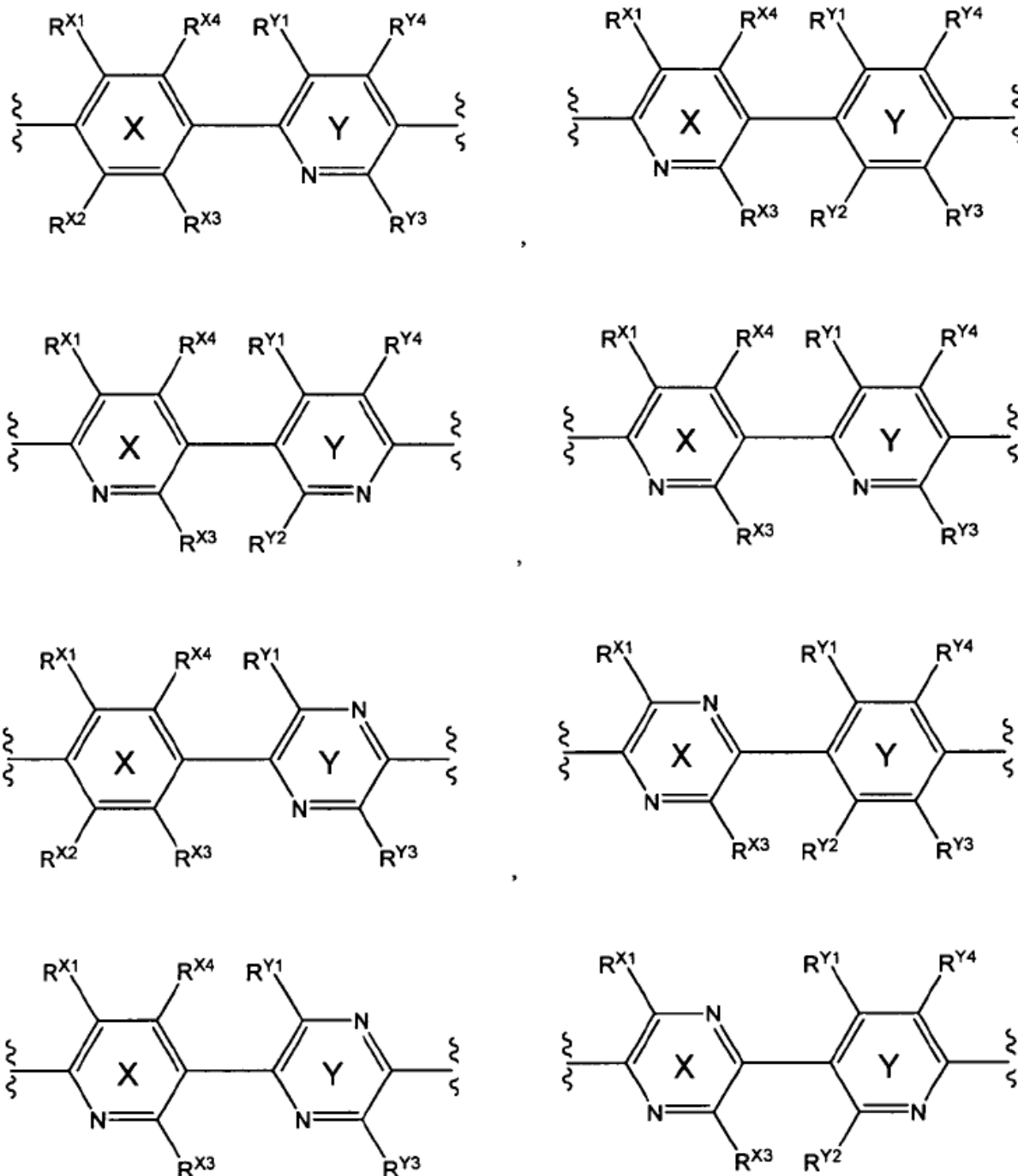
[Fórmula 7]



en las que R^{Y1} a R^{Y4} tienen los mismos significados que se definieron anteriormente.

- 5 Se prefiere más que el anillo X y el anillo Y tengan estructuras representadas por una cualquiera de las siguientes fórmulas:

[Fórmula 8]



en las que R^{X1} a R^{X4} y R^{Y1} a R^{Y4} tienen el mismo significado que se definió anteriormente.

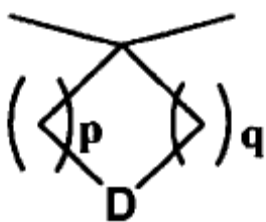
- 5 4. El compuesto aricíclico continuo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, descrito en el punto anterior 3, en el que R^Z es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado que está sustituido con un(os) átomo(s) de halógeno o un grupo alquilo C_{3-7} que tiene una estructura de anillo que puede estar sustituida con un(os) átomo(s) de halógeno.
- 10 5. El compuesto aricíclico continuo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según el punto 3, en el que R^Z es metilo que está sustituido con un(os) átomo(s) de halógeno.
6. El compuesto aricíclico continuo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según el punto 4, en el que Alk es un grupo alqueno C_{2-4} ramificado.

15

7. El compuesto aricíclico continuo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según el punto 4, en el que Alk es $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$.
8. Un compuesto aricíclico continuo que es uno cualquiera de los siguientes compuestos:
- 5 ácido 2,2-dimetil-3-(4-{5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)propanoico;
 ácido 2,2-dimetil-3-(4-{5-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)propanoico;
 10 ácido 2,2-dimetil-3-(4-{4-metil-5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)propanoico;
 ácido 2,2-dimetil-3-[4-(5-{5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-imidazol-2-il}piridin-2-il}fenoxi)propanoico;
 15 ácido 2,2-dimetil-3-(4-{5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]pirazin-2-il}fenoxi)propanoico;
 ácido 1-[(3-metil-4-{5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)metil]ciclobutanocarboxílico;
 ácido 3-(4-{5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)-2,2-dimetilpropanoico;
 20 ácido 2,2-dimetil-3-({4-metil-6'-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-3,3'-bipiridin-6-il}oxi)propanoico;
 ácido 2,2-dimetil-3-({4'-metil-5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2,3'-bipiridin-6'-il}oxi)propanoico;
 ácido 2,2-dimetil-3-[(4-metil-5-{4-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil}piridin-2-il}oxi)propanoico;
 25 ácido 2,2-dimetil-3-[(6-metil-5-{4-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil}piridin-2-il}oxi)propanoico;
 ácido 3-[(5-{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil}piridin-2-il}oxi)-2,2-dimetilpropanoico;
 30 ácido 2,2-dimetil-3-[(5-{4-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil}pirazin-2-il}oxi)propanoico;
 ácido 2,2-dimetil-3-[(4-metil-5-{3-metil-4-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil}piridin-2-il}oxi)propanoico;
 ácido 3-[(5-{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil}-4-metilpiridin-2-il}oxi)-2,2-dimetilpropanoico;
 35 ácido 2,2-dimetil-3-[4-[5-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-piridil]fenoxi]propanoico;
 ácido 3-[(5-{3-cloro-4-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil}-4-metilpiridin-2-il}oxi)-2,2-dimetilpropanoico;
 40 ácido 3-[(5-{3-fluoro-4-[5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-imidazol-2-il]fenil}-4-metilpiridin-2-il}oxi)-2,2-dimetilpropanoico;
 ácido 2,2-dimetil-3-[(4-metil-5-{5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]pirazin-2-il}piridin-2-il}oxi)propanoico; y
 45 ácido 3-[(5-{4-[5-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluorofenil}-4-metilpiridin-2-il}oxi)-2,2-dimetilpropanoico;
 ácido 1-[(4-metil-6'-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-3,3'-bipiridin-6-il}oxi)metil]ciclobutanocarboxílico;
 ácido 1-[(5-{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil}-4-metilpiridin-2-il}oxi)metil]ciclobutanocarboxílico;
 50 ácido 1-[(5'-cloro-4-metil-6'-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-3,3'-bipiridin-6-il}oxi)metil]ciclobutanocarboxílico;
 ácido 1-[(5-{3-cloro-4-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil}-4-metilpiridin-2-il}oxi)metil]ciclopropanocarboxílico;
 55 ácido 1-[(5-{3-cloro-4-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil}-4-metilpiridin-2-il}oxi)metil]ciclobutanocarboxílico,
 o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Ácido 2,2-dimetil-3-(4-{5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 60 10. Ácido 3-[(5-{3-fluoro-4-[5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-imidazol-2-il]fenil}-4-metilpiridin-2-il}oxi)-2,2-dimetilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 65 11. Ácido 3-[(5-{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil}-4-metilpiridin-2-il}oxi)-2,2-dimetilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Ácido 3-[(5-{3-cloro-4-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil}-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2,2-dimetilpropanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5 13. El compuesto aricíclico continuo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según uno cualquiera de los puntos 1 a 12 para su uso en la profilaxis o el tratamiento de hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de los lípidos, hígado graso; diabetes tipo 2, complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y enfermedad macrovascular diabética), arteriosclerosis, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, cardiopatía coronaria, disnea, lumbago u osteoartritis de rodilla.
- 10 14. Un inhibidor de la acil coenzima A:diacilglicerol aciltransferasa (DGAT)1 que comprende el compuesto aricíclico continuo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según uno cualquiera de los puntos anteriores 1 a 12 como componente eficaz.
- 15 15. El inhibidor de la DGAT1 descrito en el punto anterior 14 que es para su uso en el agente de profilaxis o tratamiento de obesidad.
- 20 16. El inhibidor de la DGAT1 descrito en el punto anterior 15 que es para su uso en el agente de profilaxis o tratamiento de hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de los lípidos o hígado graso.
- 25 17. El inhibidor de la DGAT1 descrito en el punto anterior 14 que es para su uso en el agente de profilaxis o tratamiento de diabetes tipo 2, complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y enfermedad macrovascular diabética), arteriosclerosis, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, cardiopatía coronaria, disnea, lumbago u osteoartritis de rodilla.
- 30 18. El inhibidor de la DGAT1 descrito en el punto anterior 17 que es para su uso en el agente de profilaxis o tratamiento de diabetes tipo 2 o complicaciones diabéticas.
- 30 En las descripciones anteriores, el grupo alquileo C_{1-6} lineal o ramificado incluye un grupo alquileo C_{1-6} lineal y un grupo alquileo C_{2-6} ramificado, y específicamente se mencionan los siguientes grupos alquileo.
- 1) $-CH_2-$;
- 35 2) $-CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$;
- 3) $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(C_2H_5)-$;
- 4) $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH(C_2H_5)CH_2-$, $-CH_2CH(C_2H_5)-$, $-CH(n-C_3H_7)-$, $-CH(i-C_3H_7)-$;
- 45 5) $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)-$, $-CH(C_2H_5)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(C_2H_5)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(C_2H_5)-$, $-C(CH_3)_2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)C(CH_3)_2-$, $-CH(C_2H_5)CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH(C_2H_5)-$, $-CH(n-C_3H_7)CH_2-$, $-CH(i-C_3H_7)CH_2-$, $-CH_2CH(n-C_3H_7)-$, $-CH_2CH(i-C_3H_7)-$, $-CH(n-C_4H_9)-$, $-CH(i-C_4H_9)-$, $-CH(sec-C_4H_9)-$ o $-CH(t-C_4H_9)-$;
- 6) $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2C(CH_3)_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)-$, $-CH(C_2H_5)CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(C_2H_5)CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH(C_2H_5)CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH(C_2H_5)-$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH(CH_3)-$, $-CH(C_2H_5)CH(CH_3)CH_2-$, $-CH(C_2H_5)CH_2CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH(C_2H_5)CH_2-$, $-CH_2CH(C_2H_5)CH(CH_3)-$, $-CH(CH_3)CH_2CH(C_2H_5)-$, $-CH_2CH(CH_3)CH(C_2H_5)-$.
- 55 De estos grupos alquileo, se prefiere un grupo alquileo C_{2-6} ramificado, se prefiere más un grupo alquileo C_{2-4} ramificado, y se prefiere particularmente $-C(CH_3)_2-$.
- 60 En las descripciones anteriormente mencionadas, el "grupo alquileo C_{1-6} que tiene una estructura de anillo" incluye la estructura representada mediante la fórmula siguiente:

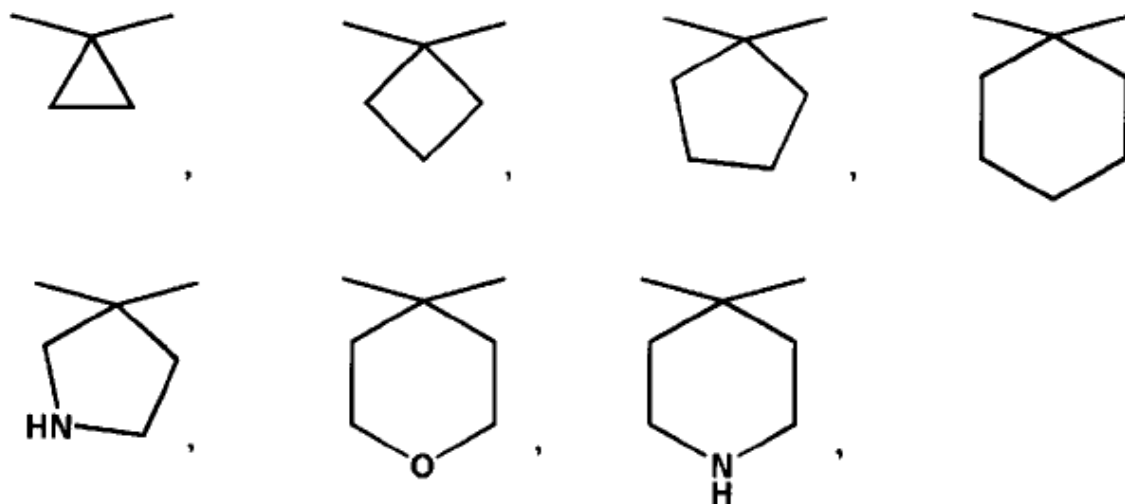
[Fórmula 9]



(en la que D representa CH₂, NH, O, o S, p es un número entero de 1 a 2, y q es un número entero de 0 a 2)

5 más específicamente, se mencionan las siguientes estructuras

[Fórmula 10]



10 Como grupo alquilo C₁₋₆ lineal y ramificado y grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal y ramificado pueden mencionarse un grupo alquilo y un grupo alcoxilo correspondientes a los grupos alquilenos lineales y ramificados anteriormente mencionados. El grupo alquilo es preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₆ lineal, más preferiblemente un grupo alquilo C₁₋₄ lineal, de manera particularmente preferible grupo metilo y grupo etilo. Además, el grupo alcoxilo es
 15 preferiblemente un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal, más preferiblemente un grupo alcoxilo C₁₋₄ lineal, de manera particularmente preferible grupo metoxilo y grupo etoxilo.

20 El grupo alquilo C₃₋₇ que tiene una estructura de anillo incluye aquellos que comprenden un anillo cicloalquilo solo, y aquellos que comprenden un anillo cicloalquilo y un grupo alquilo lineal en combinación, y se mencionan específicamente los siguientes.

3)

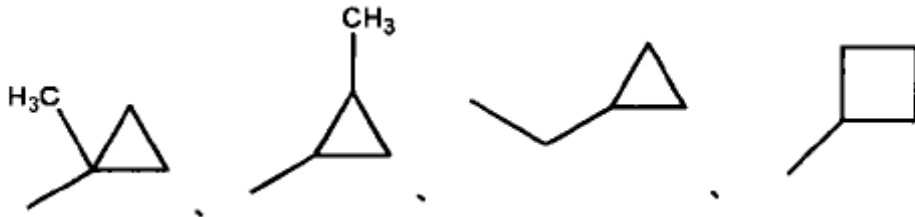
[Fórmula 11]

25



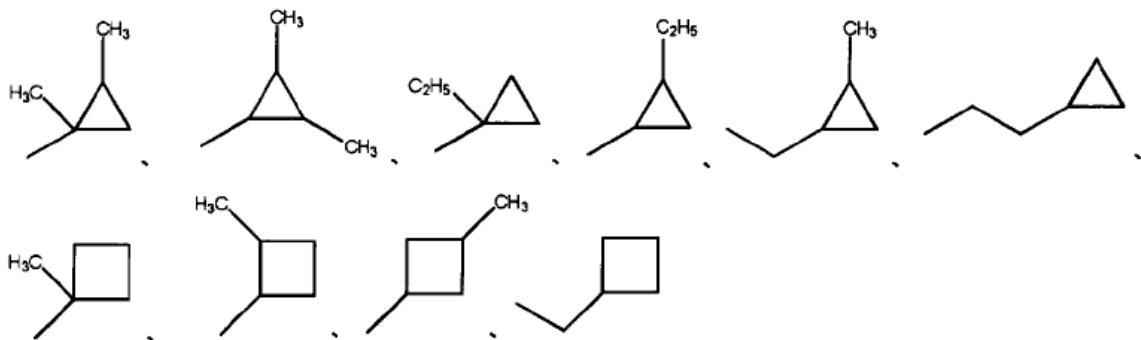
4)

30 [Fórmula 12]



5)

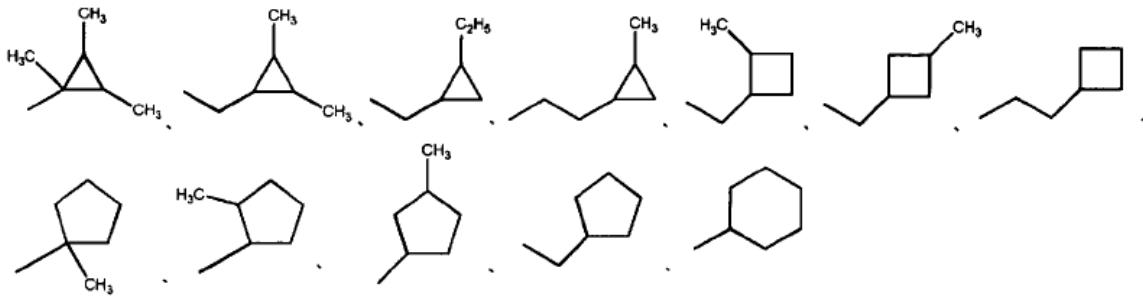
5 [Fórmula 13]



6)

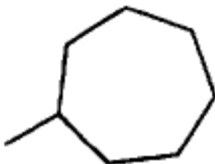
10

[Fórmula 14]



15 7)

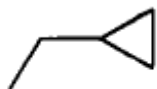
[Fórmula 15]



20

Entre el grupo alquilo C_{3-6} que tiene una estructura de anillo de R^{X1} , R^{X2} , R^{X3} , R^{X4} , R^{Y1} , R^{Y2} , R^{Y3} y R^{Y4} , se prefiere más un grupo alquilo C_{3-5} que tiene una estructura de anillo, y de manera particularmente preferible el siguiente grupo ciclopropilmetilo.

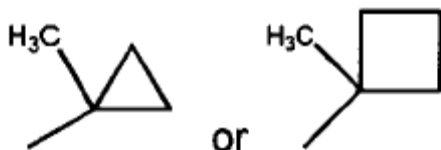
25 [Fórmula 16]



Entre el grupo alquilo C_{3-6} que tiene una estructura de anillo de R^Z , se prefiere un grupo alquilo C_{3-5} que tiene una estructura de anillo, y de manera particularmente preferible el siguiente:

5

[Fórmula 17]



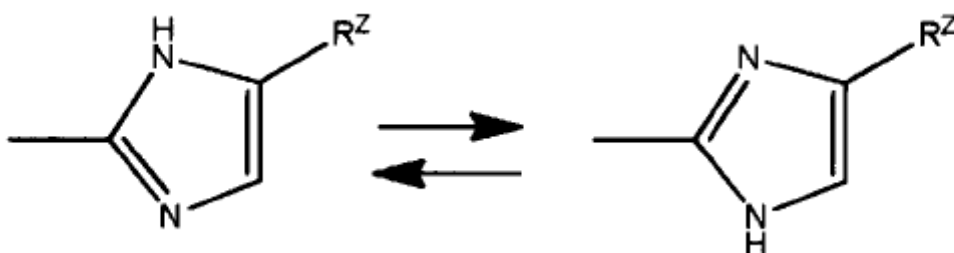
10 Como átomo de halógeno que puede estar sustituido en el grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado o el grupo alquilo C_{3-7} que tiene una estructura de anillo puede mencionarse un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, y se prefiere un átomo de flúor.

15 El grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado o el grupo alquilo C_{3-7} que tiene una estructura de anillo pueden estar sustituidos con de 1 a 5 átomo(s) de halógeno, y más preferiblemente puede estar sustituido con 2 o 3 átomos de halógeno.

20 El compuesto aricíclico continuo (I) de la presente invención tiene una estructura en la que el anillo X y el anillo Y son ambos anillos aromáticos de 6 miembros, y están unidos en las posiciones 1,4, de manera que tiene una estructura lineal como molécula completa, y tiene una estructura novedosa en cuanto a que tiene un grupo carboxilo ácido en un extremo de la molécula y tiene un anillo de imidazol básico en el otro extremo de la misma.

25 En el compuesto aricíclico continuo (I) de la presente invención, se forma un tautomerismo mostrado por la siguiente fórmula por la transferencia de un ión de hidrógeno en el anillo Z, e incluso cuando el compuesto aricíclico continuo (I) de la presente invención se muestra mediante una cualquiera de las estructuras químicas, incluye cualquiera de los tautómeros y una mezcla de los mismos.

[Fórmula 18]



30 El compuesto aricíclico continuo (I) de la presente invención tiene un grupo básico y un grupo ácido en la molécula, y como sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede mencionarse una sal de adición de ácido (por ejemplo, una sal de ácido inorgánico tal como un clorhidrato, un sulfato, un fosfato, un bromhidrato, etc., una sal de ácido orgánico tal como un acetato, un fumarato, un maleato, un oxalato, un citrato, un metanosulfonato, un bencenosulfonato, un toluenosulfonato, etc.) y una sal con una base (por ejemplo, una sal de metal alcalino tal como una sal de sodio, una sal de potasio, etc., una sal de metal alcalinotérreo tal como una sal de calcio, etc., una sal de base orgánica tal como una sal de trietilamina, etc., una sal de aminoácido tal como una sal de lisina, etc.).

40 Efectos de la invención

45 El compuesto aricíclico continuo (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la presente invención tiene una actividad inhibidora de la DGAT1 excelente y es útil como medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de las siguientes enfermedades mencionadas de animales de sangre caliente (preferiblemente mamíferos, incluyendo seres humanos).

(1) Enfermedades relacionadas con la acumulación de grasa (adiposidad): hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de los lípidos, hígado graso, etc.

5 (2) Enfermedades que se considera que están provocadas por la acumulación de grasa (adiposidad): diabetes tipo 2, complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y enfermedad macrovascular diabética); arteriosclerosis, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, cardiopatía coronaria; disnea, lumbago, osteoartritis de rodilla, etc.

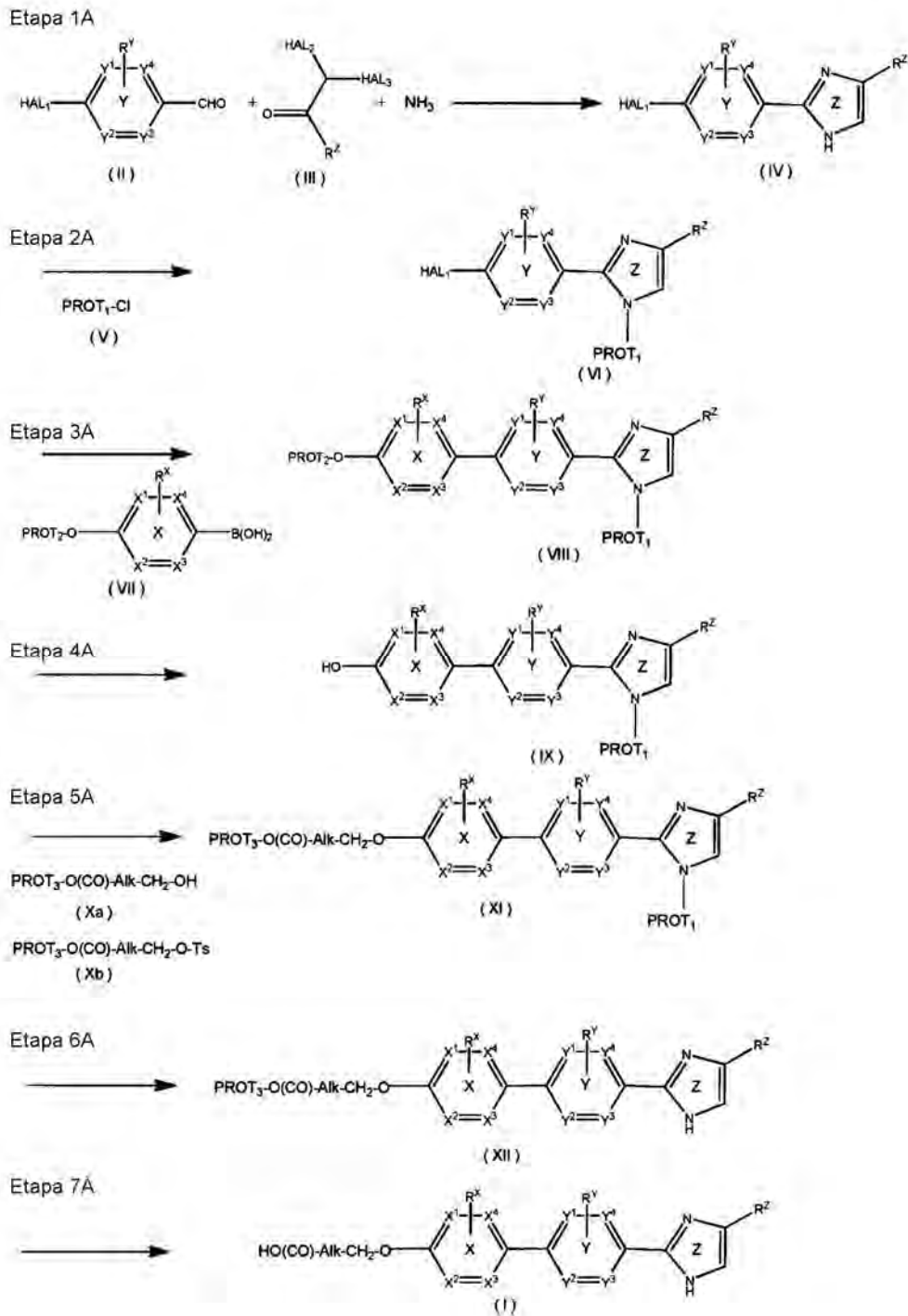
10 Además, el compuesto aricíclico continuo (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la presente invención tiene una acción de secretagogo de GLP-1 basándose en la actividad inhibidora de la DGAT1, de manera que puede esperarse que tenga una acción secretomotora de la insulina y una acción protectora del páncreas.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

15 El compuesto aricíclico continuo (I) de la presente invención puede prepararse según los procedimientos mencionados a continuación.

(Procedimiento A)

20 [Fórmula 19]

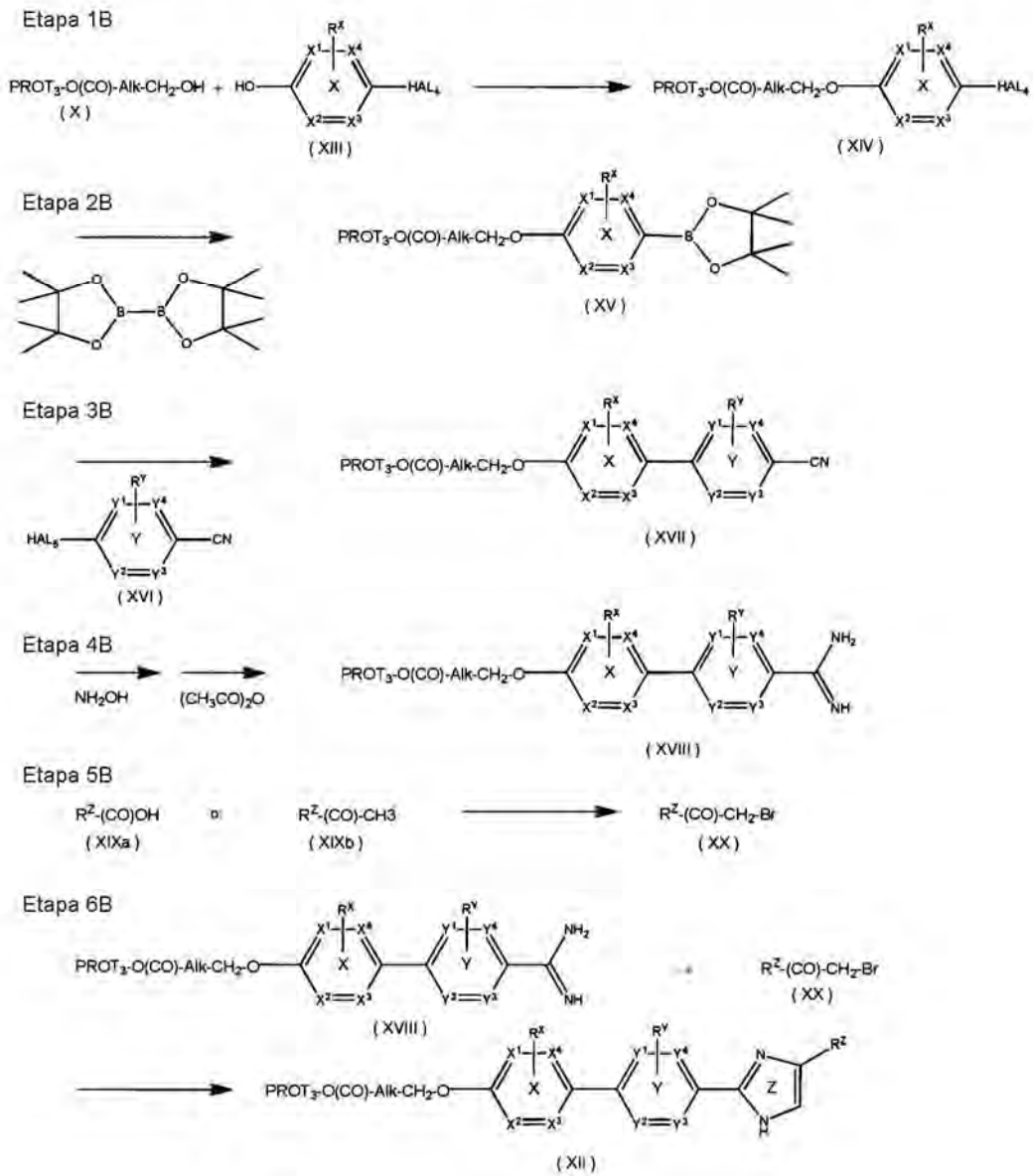


(en las fórmulas anteriormente mencionadas, HAL₁, HAL₂ y HAL₃ representan cada uno un átomo de halógeno, PROT₁ representa un grupo protector para un grupo funcional polar, PROT₂ representa un grupo protector para un grupo hidroxilo, PROT₃ representa un grupo protector para un grupo carboxilo, y los otros símbolos tienen los mismos significados que se definieron anteriormente).

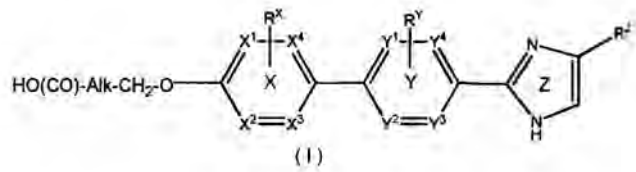
5

(Procedimiento B)

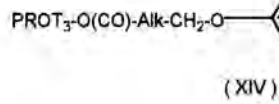
10 [Fórmula 20]



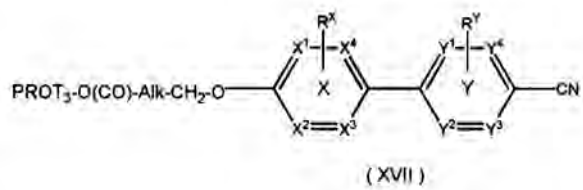
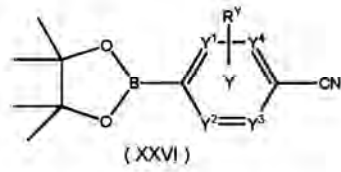
Etapa 7B



Etapa 8B



+



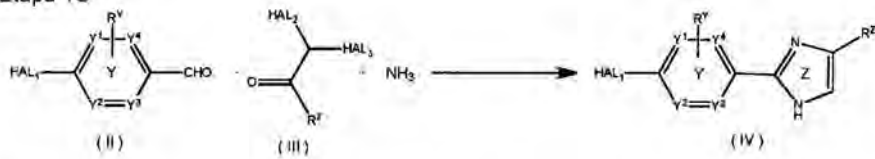
(en la fórmula de reacción anteriormente mencionada, HAL₄ y HAL₅ representan cada uno un átomo de halógeno, y los otros símbolos tienen los mismos significados que se definieron anteriormente).

5

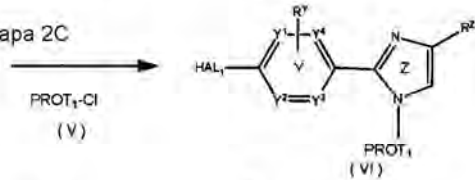
(Procedimiento C)

[Fórmula 21]

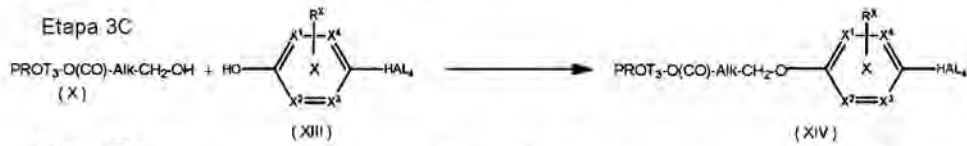
Etapa 1C



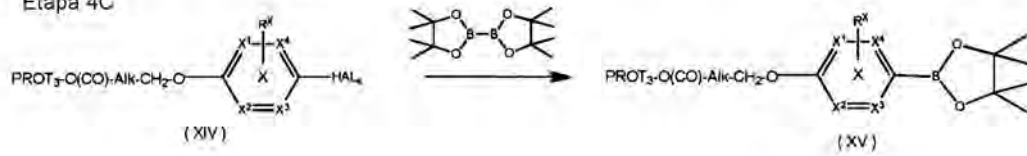
Etapa 2C



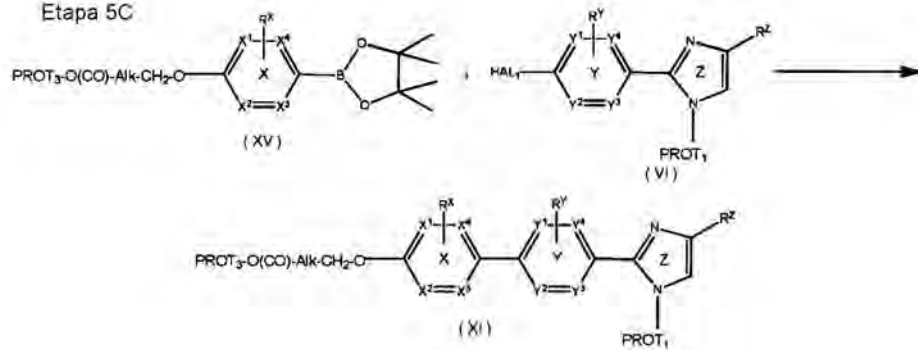
Etapa 3C



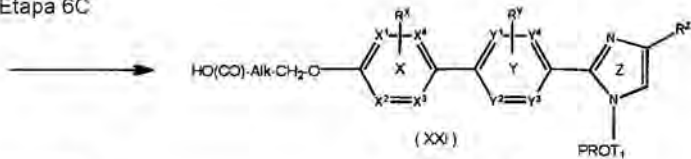
Etapa 4C



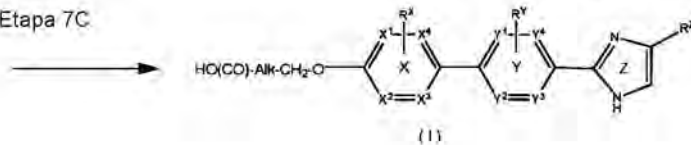
Etapa 5C



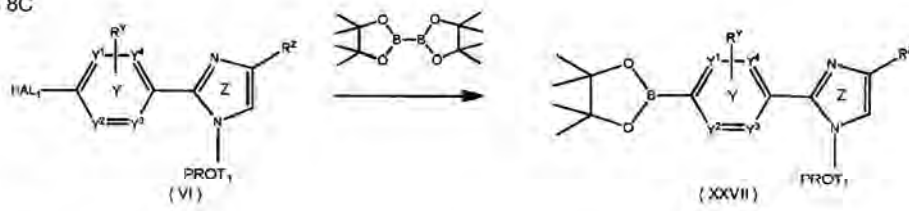
Etapa 6C



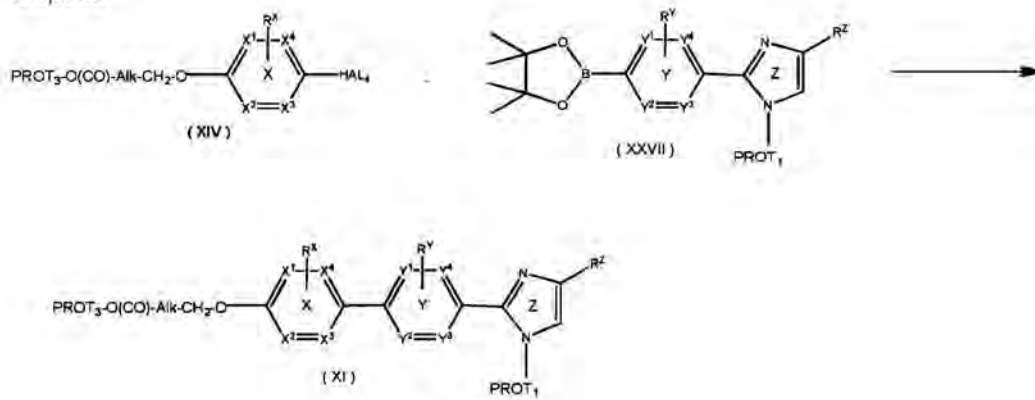
Etapa 7C



Etapa 8C



Etapa 9C



(en la fórmula de reacción anteriormente mencionada, los símbolos tienen los mismos significados que se definieron anteriormente).

5

(Procedimiento D)

[Fórmula 22]

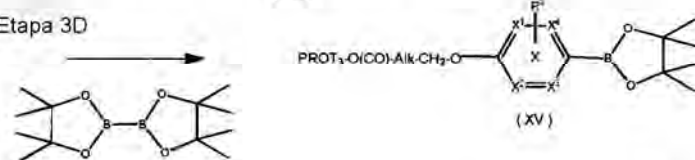
Etapa 1D



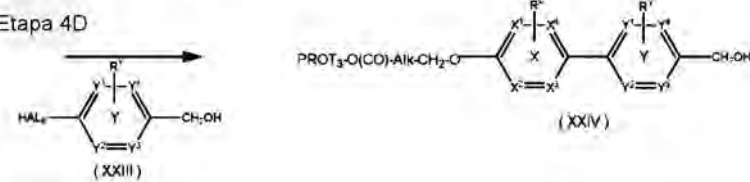
Etapa 2D



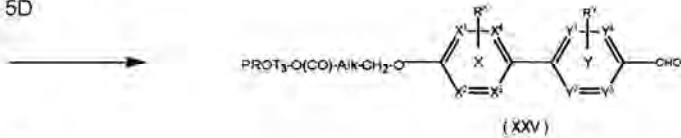
Etapa 3D



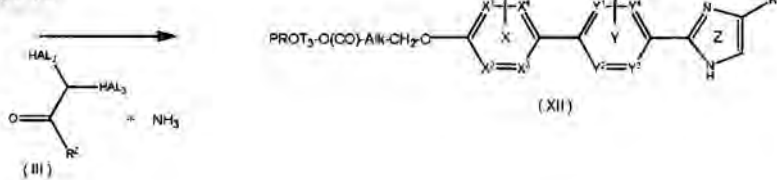
Etapa 4D



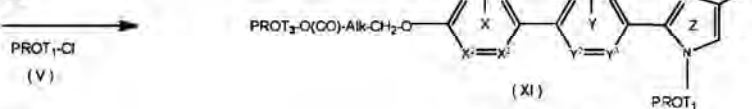
Etapa 5D



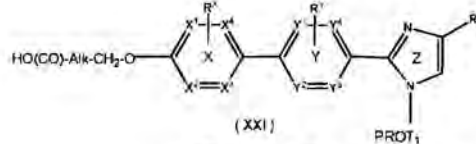
Etapa 6D



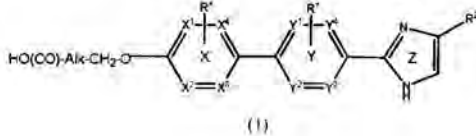
Etapa 7D



Etapa 8D



Etapa 9D



(en la fórmula de reacción anteriormente mencionada, HAL₆ representa un átomo de halógeno, PROT₄ representa un grupo protector para un grupo carboxilo, y los otros símbolos tienen los mismos significados que se definieron anteriormente).

5

(Procedimiento A)

Etapa 1A

10

Como compuesto (II) y compuesto (III) pueden usarse aquellos en los que HAL₁, HAL₂ y HAL₃ son un átomo de

cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

Una reacción de formación de anillo del compuesto (II) o una sal del mismo y el compuesto (III) o una sal del mismo y amoníaco puede llevarse a cabo, por ejemplo, según la descripción de J. J. Baldwin y col., *Journal of Medicinal Chemistry*, 29(6), 1065-1080, 1986, etc., en un disolvente adecuado, en presencia de una base. Como disolvente puede usarse agua y un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, etc. solos o en mezcla. Como base puede usarse opcionalmente una base orgánica tal como un acetato de metal alcalino (por ejemplo, acetato de sodio), etc. La reacción puede llevarse a cabo primeramente calentando el compuesto (III) o una sal del mismo a de 90 a 100 °C en presencia de una base, y tras enfriar, añadiendo el compuesto (II) o una sal del mismo y amoníaco a la mezcla, con enfriamiento con hielo hasta 50 °C, preferiblemente a de temperatura ambiente a 40 °C.

Etapa 2A

Como compuesto (V) puede mencionarse aquel en el que PROT₁ es, por ejemplo, un grupo protector para el grupo funcional polar que se usa generalmente en la química de síntesis orgánica según se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" T. W. Greene, P. M. G. Wuts, John Wiley and Sons 1991, y como tal grupo protector puede mencionarse, por ejemplo, grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo, grupo t-butoxicarbonilo, grupo benciloxicarbonilo, grupo bencilo, grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo, grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, etc.

La reacción del compuesto (IV) formado en la etapa 1A con el compuesto (V) puede llevarse a cabo dependiendo del tipo de un grupo protector según el procedimiento convencional de introducir el grupo protector en el grupo funcional polar. Por ejemplo, cuando PROT₁ es grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo o grupo bencilo, puede llevarse a cabo en presencia de una base fuerte en un disolvente polar aprótico. Como disolvente polar aprótico puede usarse adecuadamente, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, etc. y como base fuerte puede usarse adecuadamente, por ejemplo, un hidruro de metal alcalino (hidruro de sodio, hidruro de litio) o un carbonato de metal alcalino (carbonato de potasio). La reacción puede llevarse a cabo a de -20 a 50 °C, preferiblemente con enfriamiento con hielo hasta temperatura ambiente.

Etapa 3A

Como compuesto (VII) puede mencionarse aquel en el que PROT₂ es, por ejemplo, un grupo protector para el grupo hidroxilo que se usa generalmente en la química de síntesis orgánica según se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" T. W. Greene, P. M. G. Wuts, John Wiley and Sons 1991, y como tal grupo protector puede mencionarse, por ejemplo, grupo bencilo, grupo trimetilsililo, grupo t-butildimetilsililo, etc.

La reacción de acoplamiento del compuesto (VI), o una sal del mismo, formado en la etapa 2A y el compuesto (VII) o una sal del mismo puede llevarse a cabo, por ejemplo, según el procedimiento descrito en *Advanced Organic Chemistry Part B* (F. A. Carey & R. J. Sundberg, Springer), etc., en presencia de un catalizador de paladio y una base en un disolvente adecuado. La parte -B(OH)₂ del compuesto (VII) puede protegerse, si es necesario, y, por ejemplo, la parte -B(OH)₂ puede formar un grupo 4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxaboran-2-ilo con el grupo protector. Como disolvente puede usarse agua, un disolvente de amida tal como N,N-dimetilformamida, etc., un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, etc., y tolueno, etc., de forma individual o en combinación de una mezcla de los mismos. Como catalizador de paladio puede usarse cloruro de paladio, acetato de paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, etc., y como base puede usarse una base de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, etc., y carbonato de cesio, etc. Si es necesario, puede usarse un ligando tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, etc. La reacción puede llevarse a cabo a de temperatura ambiente a 150 °C, preferiblemente a de 60 a 120 °C.

Etapa 4A

La reacción de eliminación del grupo protector (PROT₂) del compuesto (VIII) formado en la etapa 3A puede llevarse a cabo mediante el procedimiento de desprotección del grupo protector para el grupo hidroxilo que se usa generalmente en la química de síntesis orgánica según se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" T. W. Greene, P. M. G. Wuts, John Wiley and Sons 1991, y opcionalmente puede seleccionarse el procedimiento óptimo dependiendo del tipo del grupo protector. Por ejemplo, cuando PROT₂ es un grupo bencilo, la eliminación del grupo protector puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de paladio tal como hidróxido de paladio, paladio sobre carbono, etc. en un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, etc., o un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc., en atmósfera de hidrógeno.

Etapa 5A

Como compuesto (Xa) y (Xb) pueden mencionarse aquellos en los que PROT₃ es, por ejemplo, un grupo protector para el grupo carboxilo que se usa generalmente en la química de síntesis orgánica según se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" T. W. Greene, P. M. G. Wuts, John Wiley and Sons 1991, y como tal grupo protector puede mencionarse, por ejemplo, un grupo alquilo tal como grupo metilo, grupo etilo, etc., grupo bencilo, grupo t-butilo, grupo alilo, etc.

La reacción de deshidratación del compuesto (IX), o una sal del mismo, formado en la etapa 4A y el compuesto (Xa) o una sal del mismo puede llevarse a cabo, por ejemplo, según el procedimiento descrito en *Advanced Organic Chemistry Part B* (F. A. Carey & R. J. Sundberg, Springer), Okuda, M.; Tomioka, K.; *Tetrahedron Lett* [TELEAY] 1994, 35 (26), 4585-4586, etc., en presencia de un agente deshidratante en un disolvente adecuado. Como disolvente puede usarse un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc., un disolvente de hidrocarburo alifático halogenado tal como cloruro de metileno, etc. y tolueno de forma individual o en combinación de una mezcla de los mismos. Como agente deshidratante puede usarse un derivado de ácido azodicarboxílico tal como tetrametilazodicarboxamida, azodicarboxilato de dietilo, etc., una trialkilfosfina tal como tri-n-butilfosfina, etc.; y una triarilfosfina tal como trifenilfosfina, etc. La reacción puede llevarse a cabo a de 0 a 80 °C. La reacción puede también llevarse a cabo usando un p-toluenosulfonato correspondiente (Xb) obtenido a partir del compuesto (Xa) y haciéndolo reaccionar con el compuesto (IX) en condiciones de reacción similares a las de la etapa 2A.

Etapa 6A

La reacción de eliminación del grupo protector (PROT₁) a partir del compuesto (XI) formado en la etapa 5A puede llevarse a cabo, por ejemplo, por el procedimiento de desprotección del grupo protector que se usa generalmente en la química de síntesis orgánica según se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" T. W. Greene, P. M. G. Wuts, John Wiley and Sons 1991, y opcionalmente puede seleccionarse el procedimiento óptimo dependiendo del tipo del grupo protector. Por ejemplo, cuando PROT₁ es un grupo 2-(trimetilsilil)etoximetilo, puede llevarse a cabo mediante tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, etc., en agua, un disolvente de éter miscible en agua tal como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, etc., o un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, etc., o en ausencia de un disolvente. La reacción puede realizarse de forma adecuada a temperatura ambiente. Además, cuando PROT₁ es grupo bencilo, puede llevarse a cabo mediante tratamiento con un catalizador de paladio tal como hidróxido de paladio-carbono, etc., en atmósfera de hidrógeno en un disolvente de éter miscible en agua tal como tetrahidrofurano, etc., o un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, etc.

Etapa 7A

La reacción de eliminación del grupo protector (PROT₃) a partir del compuesto (XII) formado en la etapa 6A puede llevarse a cabo, por ejemplo, por el procedimiento de desprotección del grupo protector para el grupo carboxilo que se usa generalmente en la química de síntesis orgánica según se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" T. W. Greene, P. M. G. Wuts, John Wiley and Sons 1991, y opcionalmente puede seleccionarse el procedimiento óptimo dependiendo del tipo del grupo protector. Por ejemplo, cuando PROT₃ es un grupo alquilo tal como grupo metilo, grupo etilo, etc., puede llevarse a cabo según la forma convencional en la hidrólisis de éster, y, por ejemplo, puede llevarse a cabo mediante tratamiento con un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, etc., en agua, un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, etc., o un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc. Además, cuando PROT₃ es grupo bencilo, la eliminación del grupo protector puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de paladio tal como hidróxido de paladio, paladio sobre carbono, etc., en atmósfera de hidrógeno en un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, etc., o un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc. Además, cuando PROT₃ es grupo terc-butilo, puede llevarse a cabo mediante tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, etc., en agua, un disolvente de éter miscible en agua tal como 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, etc., o un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, etc. o en ausencia de un disolvente. La reacción puede llevarse a cabo de manera adecuada a temperatura ambiente.

(Procedimiento B)

Etapa 1B

Como compuesto (XIII) puede usarse aquel en el que HAL₄ es átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo, y se prefiere aquel en el que es átomo de bromo. La reacción de deshidratación del compuesto (X) o una sal del mismo y el compuesto (XIII) o una sal del mismo puede llevarse a cabo de la misma manera que en la reacción de deshidratación de la etapa 5A anteriormente mencionada.

Etapa 2B

La reacción del compuesto (XIV), o una sal del mismo, formado en la etapa 1B y bis(pinacolato)diboro puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de paladio y una base en un disolvente adecuado. Como disolvente puede usarse un disolvente de amida tal como N,N-dimetilformamida, etc., un disolvente de éter tal como dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, etc., y tolueno, etc., de forma individual o en mezcla de los mismos. Como catalizador de paladio puede usarse cloruro de paladio, acetato de paladio, tetraquis-(trifenilfosfina) paladio, etc., y si es necesario, puede usarse un ligando tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, etc. Como base puede usarse una base de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, acetato de potasio, fosfato de potasio, hidróxido de sodio, etc., y carbonato de cesio, etc. La reacción puede llevarse a cabo a de temperatura ambiente a 150 °C, preferiblemente a de 80 a 120 °C.

Etapa 3B

5 Como compuesto (XVI) puede usarse aquel en el que HAL₅ es átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo. La reacción de acoplamiento del compuesto (XV), o una sal del mismo, formado en la etapa 2B y el compuesto (XVI) o una sal del mismo puede llevarse a cabo de la misma manera que en la reacción de acoplamiento de la etapa 3A anteriormente mencionada.

Etapa 4B

10 La reacción del compuesto (XVII), o una sal del mismo, formado en la etapa 3B e hidroxilamina puede llevarse a cabo, por ejemplo, según la forma convencional de la reacción del grupo ciano e hidroxilamina descrita en la patente estadounidense N° 5.576.447, etc., en un disolvente adecuado. Como disolvente puede usarse agua, un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, etc., y un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc., de forma individual o en mezcla de los mismos. La reacción puede llevarse a cabo a de temperatura ambiente a 100 °C, preferiblemente a de 50 a 80 °C.

15 Se trata el producto con ácido acético-anhídrido acético según el procedimiento convencional y después se agita en un disolvente tal como un disolvente alcohólico, que incluye metanol, etanol, etc., o un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano, etc., en presencia de un catalizador de paladio tal como paladio sobre carbono, etc., en atmósfera de hidrógeno para obtener el compuesto (XVIII). La reacción puede llevarse a cabo con enfriamiento con hielo hasta 50 °C, preferiblemente a temperatura ambiente.

Etapa 5B

25 La conversión a partir del compuesto (XIXa) para dar el compuesto (XX) puede llevarse a cabo haciendo reaccionar cloruro de oxalilo con el compuesto (XIXa) o una sal del mismo en un disolvente adecuado, el disolvente se elimina por destilación de la mezcla de reacción, se hace reaccionar (trimetilsilil)diazometano con un producto en un disolvente adecuado, y se hace actuar ácido bromhídrico sobre el producto.

30 Como disolvente que va a usarse en la reacción del compuesto (XIXa) y cloruro de oxalilo puede mencionarse cloruro de metileno y tetrahidrofurano, etc., y la reacción puede llevarse a cabo añadiendo una cantidad catalítica de N,N-dimetilformamida a de -20 a 40 °C, preferiblemente con enfriamiento con hielo hasta temperatura ambiente.

35 Como disolvente que va a usarse en la reacción posterior con trimetilsilildiazometano puede mencionarse acetonitrilo, tetrahidrofurano, cloruro de metileno, etc. La reacción puede llevarse a cabo a de -20 a 40 °C, preferiblemente con enfriamiento con hielo hasta temperatura ambiente.

40 El tratamiento con ácido bromhídrico puede llevarse a cabo añadiendo gradualmente ácido bromhídrico al producto de la reacción previa. La reacción puede llevarse a cabo a de -20 a 40 °C, preferiblemente con enfriamiento con hielo hasta temperatura ambiente.

45 Además, la conversión a partir del compuesto (XIXb) para dar el compuesto (XX) puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto (XIXb) o una sal del mismo con un reactivo de bromación tal como dibromuro de dioxano, etc., en un disolvente adecuado tal como metanol, etc.

Etapa 6B

50 La reacción del compuesto (XVIII) formado en la etapa 4B y el compuesto (XX) o una sal del mismo formado en la etapa 5B puede llevarse a cabo, por ejemplo, según el procedimiento descrito por I. M. Mallick y col., Journal of the American Chemical Society, 106(23), 7252-7254, 1984, etc., en presencia de una base en un disolvente adecuado. Como disolvente puede usarse agua, un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, etc., un disolvente polar aprótico tal como N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona, etc., un disolvente de hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, etc., y tetrahidrofurano, acetonitrilo, etc., de forma individual o en mezcla de los mismos, y como base puede usarse una base de metal alcalino tal como hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, etilato de sodio, etc. La reacción puede llevarse a cabo a de temperatura ambiente a 100 °C, preferiblemente a de 50 a 80 °C.

60 La etapa posterior 7B es la misma que la reacción (etapa 7A) correspondiente al procedimiento A mencionado anteriormente, y puede llevarse a cabo de la misma manera que se mencionó anteriormente.

Etapa 8B

65 La reacción de acoplamiento del compuesto (XIV), o una sal del mismo, formado en la etapa 1B y el compuesto (XXVI) o una sal del mismo puede llevarse a cabo de la misma manera que en la reacción de acoplamiento de la etapa 3A anteriormente mencionada.

(Procedimiento C)

5 La etapa 1C, etapa 2C, etapa 3C y etapa 4C son cada una la misma que la etapa 1A, etapa 2A, etapa 1B y etapa 2B, respectivamente, y pueden llevarse a cabo de la misma manera que se mencionó anteriormente.

Etapa 5C

10 La reacción del compuesto (VI) o una sal del mismo formado en la etapa 2C y el compuesto (XV) o una sal del mismo formado en la etapa 4C puede llevarse a cabo de la misma manera que en la reacción de acoplamiento de la etapa 3A anteriormente mencionada.

Etapa 6C

15 La reacción de eliminación del grupo protector (PROT₃) a partir del compuesto (XI) formado en la etapa 5C puede llevarse a cabo de la misma manera que en la reacción de eliminación del grupo protector de la etapa 7A anteriormente mencionada.

Etapa 7C

20 La reacción de eliminación del grupo protector (PROT₁) a partir del compuesto (XXI) formado en la etapa 6C puede llevarse a cabo de la misma manera que en la reacción de eliminación del grupo protector de la etapa 6A anteriormente mencionada.

25 Etapa 8C

La reacción de formación del compuesto (XXVII) a partir del compuesto (VI) formado en la etapa 2C es la misma que la etapa 2B, y puede llevarse a cabo de la misma manera que en la misma.

30 Etapa 9C

La reacción del compuesto (XIV), o una sal del mismo, formado en la etapa 3C y el compuesto (XXVII) o una sal del mismo formado en la etapa 8C puede llevarse a cabo de la misma manera que en la reacción de acoplamiento de la etapa 3A anteriormente mencionada.

35

(Procedimiento D)

Etapa 1D

40 Como compuesto (XXII) puede mencionarse aquel en el que HAL₆ es átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo, PROT₄ es, por ejemplo, según el procedimiento de desprotección del grupo protector para el grupo carboxilo que se usa generalmente en la química de síntesis orgánica según se describe en "Protective Groups in Organic Synthesis" T. W. Greene, P. M. G. Wuts, John Wiley and Sons 1991, y como tal grupo protector puede mencionarse un residuo éster, por ejemplo, un grupo alquilo tal como grupo metilo, grupo etilo, etc., grupo bencilo, etc.

45

La reducción del compuesto (XXII) puede llevarse a cabo según la forma convencional de reducción de un éster de ácido carboxílico para dar un alcohol, mediante tratamiento con un agente reductor en un disolvente adecuado. Como disolvente puede usarse un disolvente de éter tal como tetrahidrofurano, éter, etc., y como agente reductor puede usarse hidruro de isobutil-aluminio, hidruro de litio-aluminio, borohidruro de litio, etc. La reacción puede llevarse a cabo a de -30 °C a temperatura ambiente.

50

Etapa 2D, etapa 3D

55 Las reacciones de la etapa 2D y la etapa 3D son las mismas que las de la etapa 3C anteriormente mencionada y las de la etapa 4C anteriormente mencionada, y pueden llevarse a cabo de la misma manera que se mencionó anteriormente.

Etapa 4D

60 La reacción de la etapa 4D puede llevarse a cabo de la misma manera que la reacción de la etapa 3B anteriormente mencionada.

Etapa 5D

65 La oxidación del compuesto (XXIV) o una sal del mismo formado en la etapa 4D puede llevarse a cabo según la forma convencional de oxidación de un alcohol, y por ejemplo, puede llevarse a cabo mediante oxidación de Swern.

Puede llevarse a cabo usando un agente oxidante tal como dimetilsulfóxido en un disolvente adecuado. Como disolvente puede usarse un disolvente de hidrocarburo halogenado tal como cloruro de metileno, etc., y como agente activante puede usarse preferiblemente cloruro de oxalilo, etc. La reacción puede llevarse a cabo a de -78 °C a temperatura ambiente.

5
Etapa 6D

El compuesto (XXV) formado en la etapa 5D se somete a la misma reacción que en la etapa 1A anteriormente mencionada para preparar el compuesto (XII).

10
Etapa 7D

La reacción del compuesto (XII) formado en la etapa 6D y el compuesto (V) puede llevarse a cabo de la misma manera que en la etapa 2A anteriormente mencionada.

15
Etapa 8D

20
La reacción de eliminación del grupo protector (PROT₃) a partir del compuesto (XI) formado en la etapa 7D puede llevarse a cabo de la misma manera que en la reacción de eliminación del grupo protector de la etapa 7A anteriormente mencionada.

Etapa 9D

25
La reacción de eliminación del grupo protector (PROT₁) a partir del compuesto (XXI) formado en la etapa 8D puede llevarse a cabo de la misma manera que en la reacción de eliminación del grupo protector de la etapa 7C anteriormente mencionada.

30
En el (procedimiento A), (procedimiento B), (procedimiento C) y (procedimiento D) anteriormente mencionados, se llevan a cabo el aislamiento y/o la purificación del producto, estos pueden llevarse a cabo mediante procedimientos de separación y/o purificación habituales tales como extracción, cristalización fraccionada, diversos tipos de cromatografías, etc.

35
El compuesto (I) obtenido de este modo puede convertirse en una sal farmacéuticamente aceptable en función de la necesidad mediante tratamiento con un ácido o una base correspondiente dando la sal farmacéuticamente aceptable en un disolvente adecuado. Además, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención incluyen tanto su solvato como su hidrato, etc. Por ejemplo, una sal de metal alcalino del compuesto (I) puede obtenerse mediante tratamiento del compuesto (I) con un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc., o un carbonato de metal alcalino tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc., en agua, un disolvente de éter miscible en agua tal como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc., un disolvente de nitrilo tal como acetonitrilo, etc., un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol, etc., o una mezcla de disolventes de los mismos, para preparar una sal de metal correspondiente. Además, puede obtenerse un hidrato o un solvato del mismo mediante tratamiento del mismo con agua, un disolvente que contiene agua o un disolvente hidratado u otros disolventes según la forma convencional.

45
Cuando el compuesto (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención es una mezcla racémica o contiene isómeros ópticos, puede separarse cada isómero óptico según los medios de resolución óptica habituales. Por ejemplo, puede resolverse ópticamente para dar el isómero óptico deseado mediante un procedimiento de cristalización fraccionada mediante una sal con un ácido o base ópticamente activo, o haciéndolo pasar a través de una columna rellena con un vehículo ópticamente activo. O si no, puede sintetizarse un isómero ópticamente activo del compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo usando un material de partida ópticamente puro o una configuración de compuesto que ya se conoce.

50
El compuesto aricíclico continuo (I) obtenido de este modo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la presente invención puede formularse como una composición médica que contiene una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como vehículo farmacéuticamente aceptable puede mencionarse un aglutinante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona, polietilenglicol), un excipiente (por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, almidón de maíz, almidón de patata, celulosa cristalina, carbonato de calcio), un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco), un disgregante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, carboximetilcelulosa reticulada) y un agente humectante (por ejemplo, laurilsulfato de sodio), etc.

60
El compuesto aricíclico continuo (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la presente invención puede administrarse por vía oral o parenteral, y puede usarse como una preparación médica adecuada. Como preparación médica adecuada para administración oral, puede mencionarse, por ejemplo, una preparación sólida tal como un comprimido, un gránulo, una cápsula, un polvo, etc., o una preparación en disolución, una preparación en suspensión o una preparación en emulsión, etc. Como preparación médica adecuada para administración

parenteral, puede mencionarse un supositorio, una inyección usando agua destilada para inyección, solución salina fisiológica o disolución acuosa de glucosa, etc., o preparación en infusión, o inhalaciones, etc.

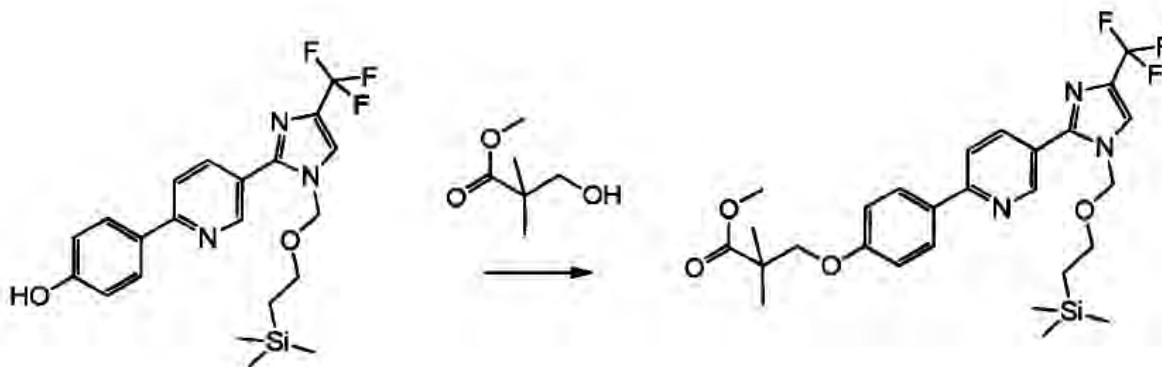
5 Una dosis de administración del compuesto aricíclico continuo (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente invención puede variar dependiendo del procedimiento de administración, de la edad, del peso corporal y del estado del paciente, y en el caso de la administración oral, se administran generalmente de 0,001 a 100 mg/kg/día, preferiblemente de 0,1 a 30 mg/kg/día, más preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg/día, una vez al día o dividido en de 2 a 4 veces. En el caso de la administración parenteral, se administran preferiblemente de 0,0001 a 10 mg/kg/día, y una vez al día o dividiendo en varias veces. Además, cuando se administra por vía transmucosa, se administran preferiblemente de 0,001 a 100 mg/kg/día, una vez al día o dividiendo en varias veces.

15 A continuación, la presente invención se explicará en detalle haciendo referencia a ejemplos y ejemplos experimentales, pero la presente invención no se limita a los mismos. Además, en las fórmulas químicas de los ejemplos se omite algunas veces un átomo de hidrógeno en un anillo saturado, un átomo de hidrógeno en una cadena de alquilo y un átomo de hidrógeno en un átomo de nitrógeno.

Ejemplos

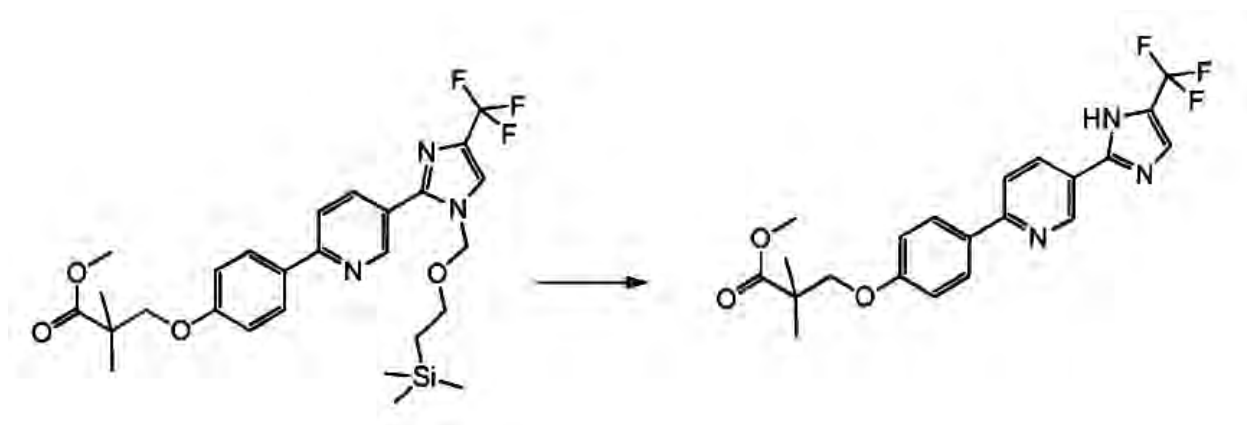
Ejemplo 1

20 [Fórmula 23]



25 1) Después de que se añadiera disolución de azodicarboxilato de dietilo - tolueno al 40 % (313,1 μ l) gota a gota a una disolución de tetrahidrofurano (3 ml) que contenía 4-{5-[4-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenol (150 mg), hidroxilpivalato de metilo (65,9 μ l) y trifenilfosfina (180,7 mg) con enfriamiento con hielo, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora, y a 70 °C durante la noche. Se añadieron a la mezcla de forma adicional hidroxipivalato de metilo (22 μ l), trifenilfosfina (63 mg) y disolución de azodicarboxilato de dietilo - tolueno al 40 % (109 μ l), y se agitó la mezcla a 70 °C durante una hora. Después de enfriar la temperatura de la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se concentró la mezcla a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo=de 88:12 a 76:24) para obtener 2,2-dimetil-3-(4-{5-[4-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)propanoato de metilo (144,2 mg).EM (m/z): 550 [M+H]⁺

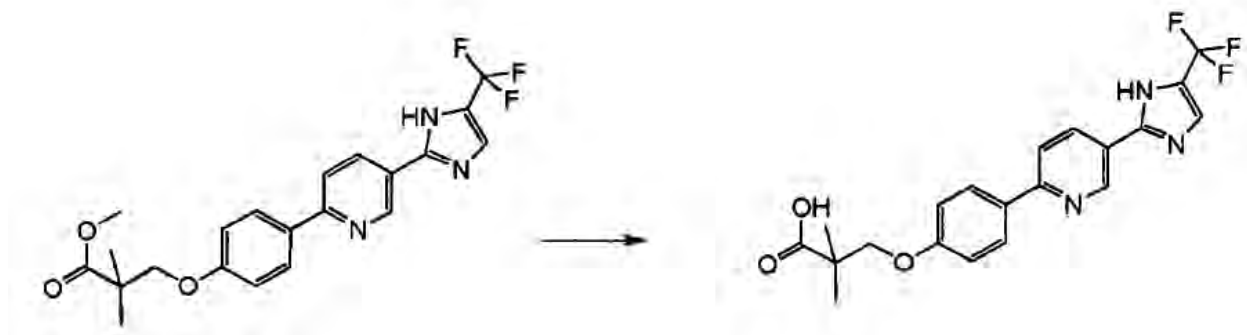
35 [Fórmula 24]



2) Se disolvió en ácido trifluoroacético (2,9 ml) y agua (0,3 ml) 2,2-dimetil-3-(4-{5-[4-(trifluorometil)-1-{2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)propanoato de metilo (144 mg) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Al residuo obtenido mediante la concentración de la mezcla de reacción a presión reducida se añadieron cloroformo y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. El material insoluble formado se disolvió en metanol y se combinó con la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica con agua, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se pulverizó mediante éter frío, se recogió por filtración y se secó para obtener 2,2-dimetil-3-(4-{5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)propanoato de metilo (85,9 mg).

EM (m/z): 420 [M+H]⁺

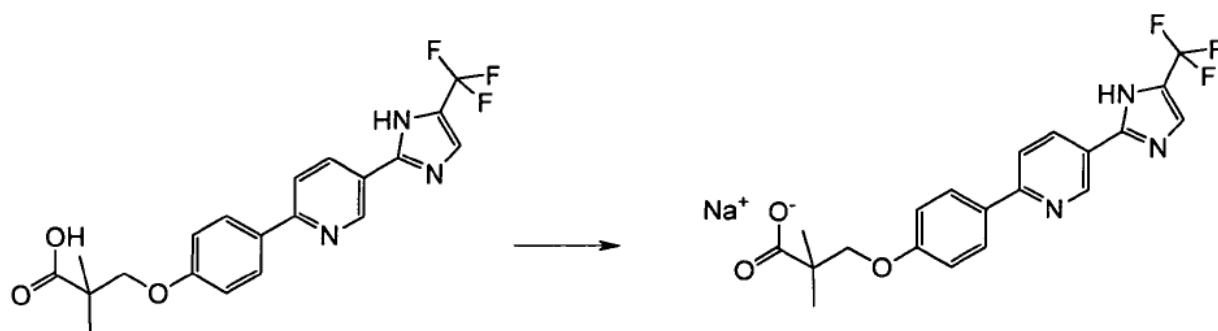
[Fórmula 25]



3) Se disolvió en tetrahidrofurano (0,85 ml) y metanol (0,85 ml) 2,2-dimetil-3-(4-{5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)propanoato de metilo (85 mg), se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N (1013,35 μ l) a la disolución y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió ácido acético a la mezcla de reacción, y se concentró la mezcla a presión reducida. Se añadieron al residuo ácido acético, agua, y un tampón fosfato (pH 6,8), y tras agitar la mezcla, se separó la capa orgánica y se concentró a presión reducida. Tras la purificación del residuo mediante CL-EM, se disolvió en agua y acetato de etilo, y se separaron los líquidos añadiendo tampón fosfato 0,1 N (pH 7,0). Se separó la capa orgánica y se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se pulverizó mediante acetato de etilo frío y se recogió por filtración para obtener ácido 2,2-dimetil-3-(4-{5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-piridin-2-il}fenoxi)propanoico (29,3 mg).

EM (m/z): 406 [M+H]⁺

[Fórmula 26]

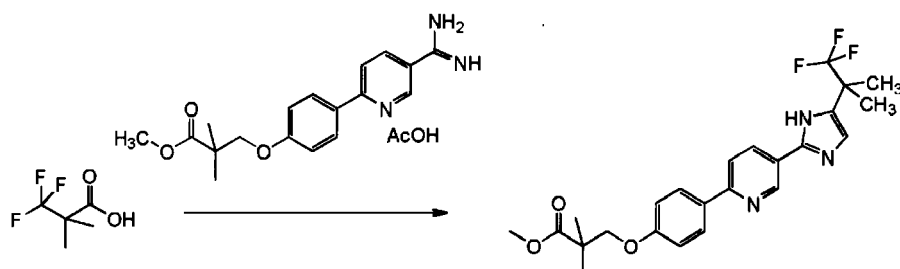


4) Se disolvió en tetrahidrofurano (2,5 ml) ácido 2,2-dimetil-3-(4-{5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)propanoico (250 mg), se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 10M (65 μ l) a la disolución dividiéndola en varias veces y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se recogió por filtración el precipitado, se lavó con tetrahidrofurano (1 ml), y se secó a 40 °C a presión reducida para obtener 2,2-dimetil-3-(4-{5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)propanoato de sodio (216 mg).

EM (m/z): 404 [M-Na]⁻

Ejemplo 2

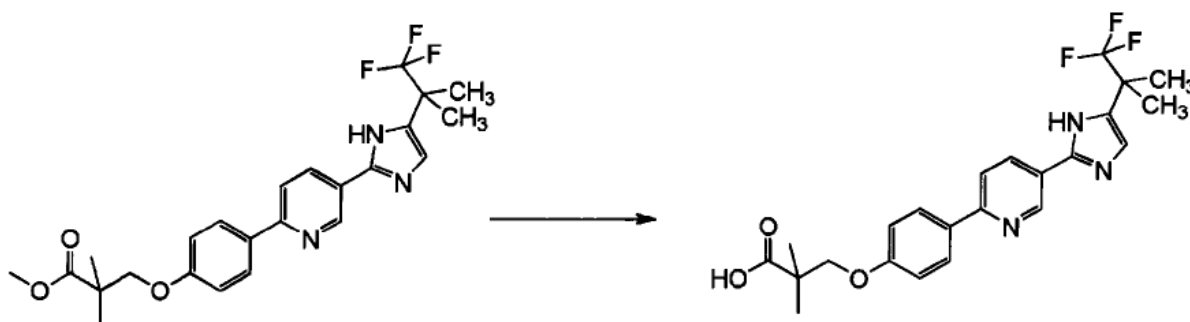
[Fórmula 27]



1) Se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoico (250 mg), y se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (279 μ l) a la mezcla. Tras añadir N,N-dimetilformamida (una gota), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora. Tras concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió acetonitrilo (2 ml) al residuo. Se añadió disolución de (trimetilsilil)diazometano-n-hexano 2 M (1682 μ l) gota a gota a la mezcla con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió en hielo, se añadió ácido bromhídrico al 48 % (272 μ l) gota a gota y se agitó la mezcla durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron éter y agua, y se separaron los líquidos. Se separó la capa orgánica, se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. La sustancia oleosa obtenida se disolvió en cloruro de metileno (5 ml), acetato de 3-(4-{5-[amino(imino)metil]piridin-2-il}-fenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (558 mg), se añadieron carbonato de potasio (885 mg) y salmuera saturada (5 ml) a la disolución, y se agitó la mezcla a 45 °C durante la noche. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y agua, y se separaron los líquidos. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el residuo obtenido por la concentración de la mezcla de reacción a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol =de 100:0 a 95:5) para obtener 2,2-dimetil-3-(4-{5-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)propanoato de metilo (178 mg).

EM (m/z): 462 [M+H]⁺

[Fórmula 28]



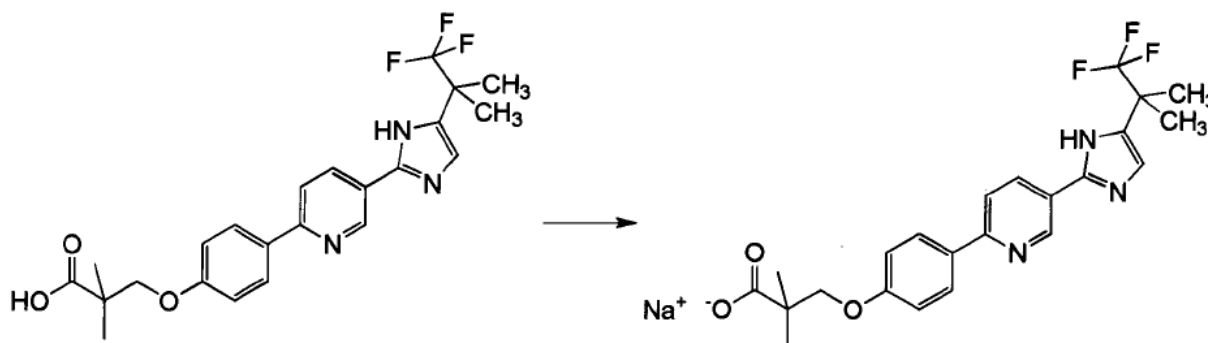
2) Se disolvió en metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) 2,2-dimetil-3-(4-{5-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimeteil)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}-fenoxi)propanoato de metilo (176 mg), disolución de hidróxido sódico acuosa 2 N (900 μ l) se añadió a la disolución y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche.

Se añadió ácido acético (3 ml) a la mezcla y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadió agua al residuo y el sólido formado se recogió por filtración y se secó para obtener ácido 2,2-dimetil-3-(4-{5-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimeteil)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}-fenoxi)propanoico (167 mg).

10

EM (m/z): 448 [M+H]⁺

[Fórmula 29]



15

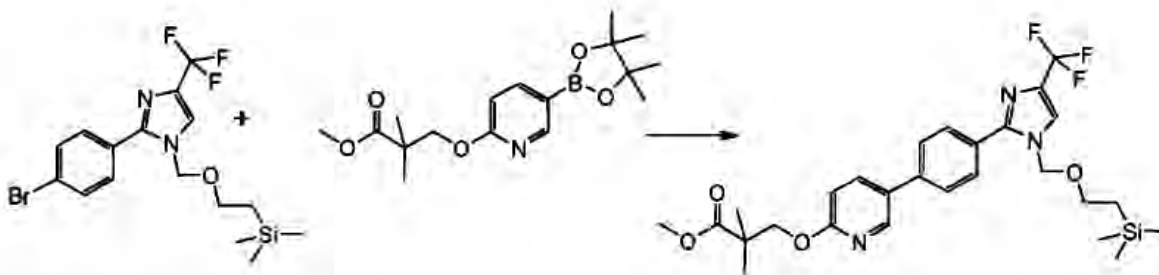
3) Se suspendió en acetonitrilo (4 ml) ácido 2,2-dimetil-3-(4-{5-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimeteil)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}-fenoxi)propanoico (175 mg), y se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N (391 μ l) gota a gota a la suspensión. Tras añadir acetonitrilo (1 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió metanol hasta que la mezcla de reacción se volvió una disolución uniforme, y se separó el material insoluble en estado de alquitrán por filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida, y el residuo sólido obtenido se pulverizó por éter, se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó a temperatura ambiente a vacío para obtener 2,2-dimetil-3-(4-{5-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimeteil)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}-fenoxi)propanoato de sodio (174 mg).

25

EM (m/z): 446 [M-Na]⁻

Ejemplo 3

30 [Fórmula 30]

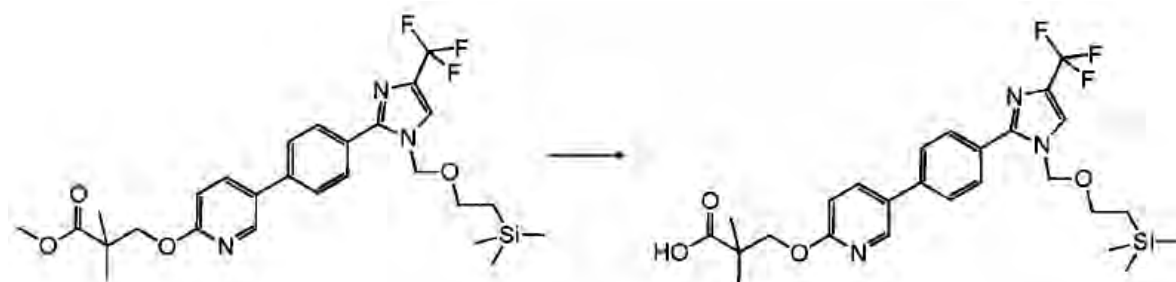


1) Usando 2-(4-bromofenil)-4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol (400 mg) y 2,2-dimetil-3-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxi]propanoato de metilo (537 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 1-3) para obtener 2,2-dimetil-3-[[5-{4-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]fenil}piridin-2-il]oxi]propanoato de metilo (490 mg).

5

EM (m/z): 550 [M+H]⁺

[Fórmula 31]



10

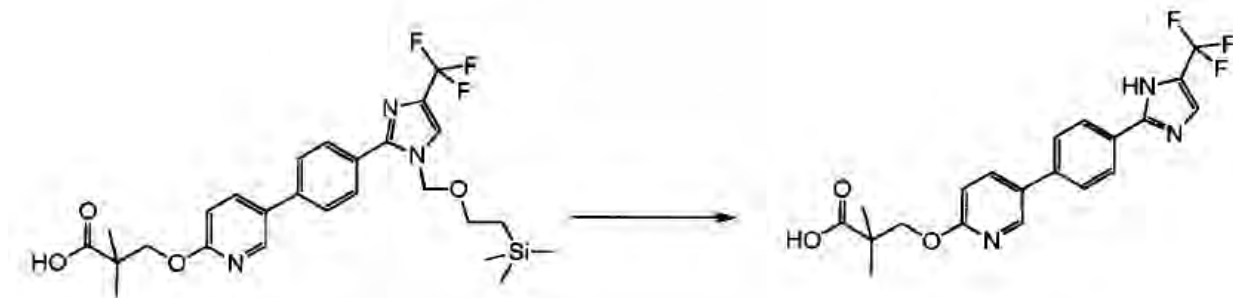
2) Se disolvió en etanol (10 ml) 2,2-dimetil-3-[[5-{4-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]fenil}piridin-2-il]oxi]propanoato de metilo (490 mg), se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N (2,2 ml) a la disolución y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió en hielo y se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N (2,2 ml) y después se añadieron acetato de etilo y salmuera saturada a la mezcla y se separaron los líquidos. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol=de 100:0 a 97:3) para obtener ácido 2,2-dimetil-3-[[5-{4-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]fenil}piridin-2-il]oxi]propanoico (287 mg).

15

20

EM (m/z): 536 [M+H]⁺

[Fórmula 32]



25

3) Se disolvió en ácido trifluoroacético (10 ml) y agua (1 ml) ácido 2,2-dimetil-3-[[5-{4-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]fenil}piridin-2-il]oxi]propanoico (287 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. El residuo obtenido mediante la concentración de la mezcla de reacción a presión reducida se disolvió en ácido acético y se concentró la mezcla a presión reducida. El residuo sólido obtenido se pulverizó añadiendo éter, se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó para obtener ácido 2,2-dimetil-3-[[5-{4-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil}piridin-2-il]oxi]propanoico (175 mg).

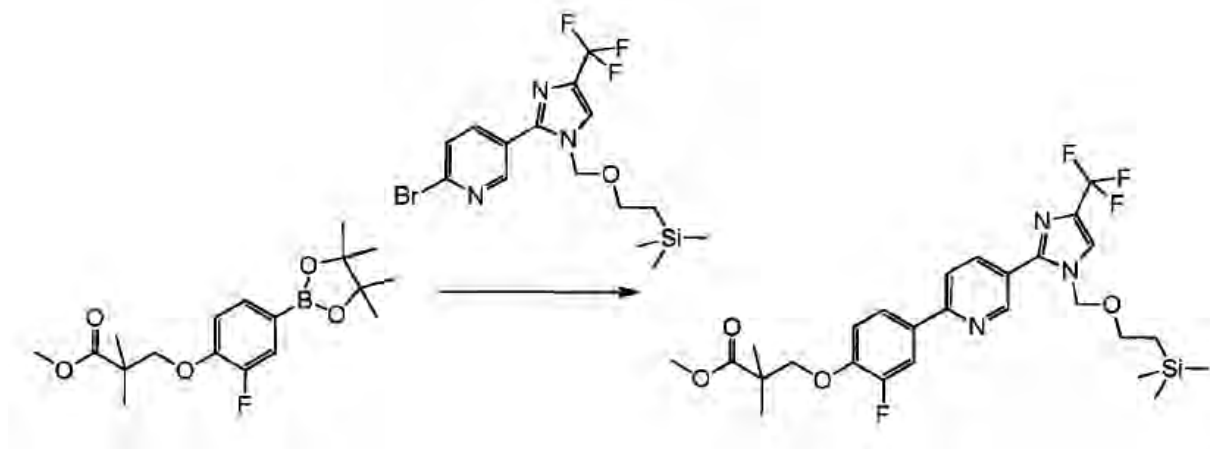
30

35

EM (m/z): 406 [M+H]⁺

Ejemplo 4

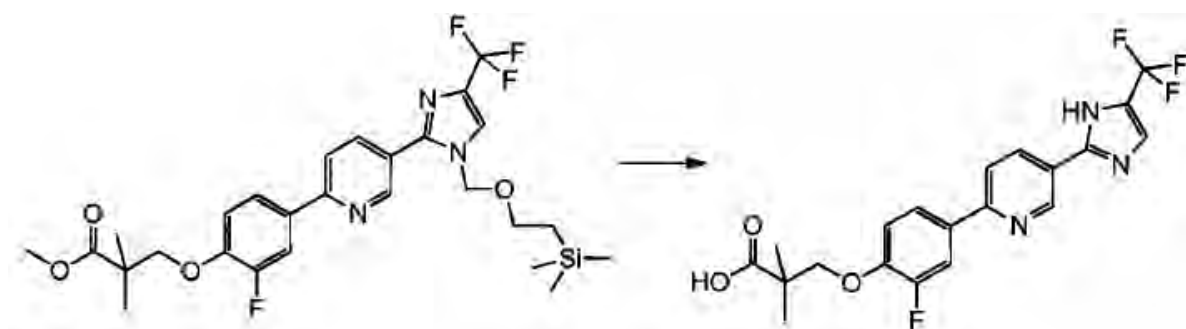
[Fórmula 33]



- 1) Usando 3-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (375 mg) y 2-bromo-5-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]piridina (300 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 1-3) para obtener 3-(2-fluoro-4-{5-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo.

EM (m/z): 568 [M+H]⁺

10 [Fórmula 34]

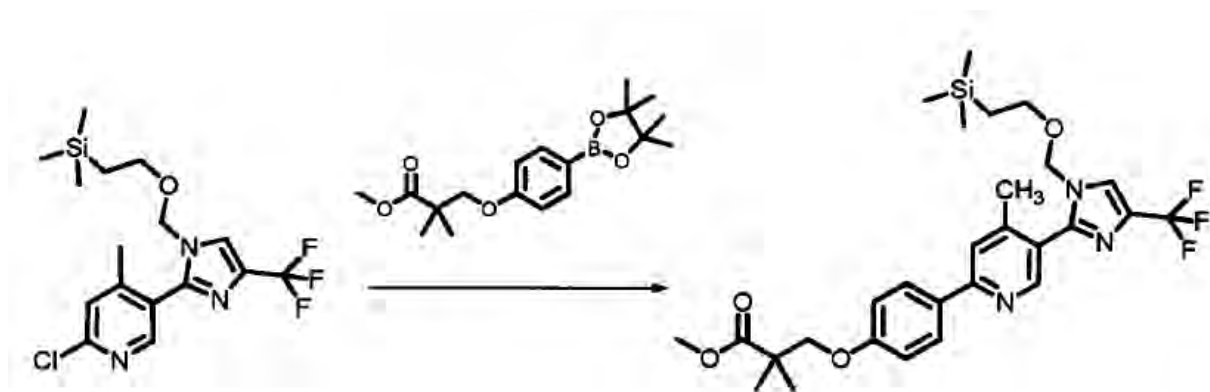


- 15 2) Se disolvió en metanol (6 ml) y tetrahidrofurano (3 ml) 3-(2-fluoro-4-{5-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo obtenido en el punto 1) anteriormente mencionado, se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 10 N (0,3 ml) a la disolución y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y, después, se sometió a reflujo durante 4 horas. El residuo obtenido mediante la concentración de la mezcla de reacción a presión reducida se disolvió en ácido trifluoroacético (10 ml) y agua (1 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. El residuo obtenido mediante la concentración de la mezcla de reacción a presión reducida se disolvió en ácido acético (2 ml), y la disolución se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo obtenido acetato de etilo (0,5 ml) y agua (10 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se recogió el sólido pulverulento por filtración, se lavó con agua, se secó, se lavó con éter y se secó para obtener ácido 3-(2-fluoro-4-{5-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)-2,2-dimetilpropanoico (281 mg).

25 EM (m/z): 424 [M+H]⁺

Ejemplo 5

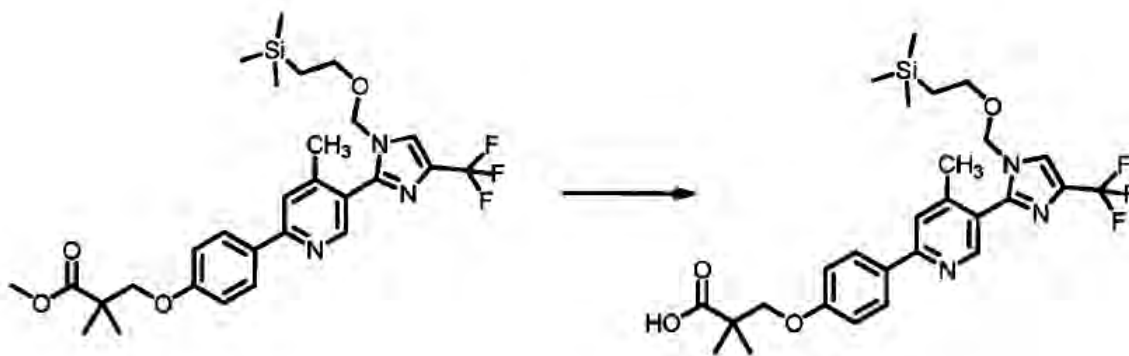
30 [Fórmula 35]



- 1) Se mezclaron en tetrahidrofurano (5,0 ml) 2-cloro-4-metil-5-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]piridina (400 mg), 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]propanoato de metilo (409,4 mg), acetato de paladio (22,9 mg), fosfato de potasio (433,3 mg), 2-diciclohexil-fosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (83,8 mg) y se agitó la mezcla a 70 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla y tras agitar la mezcla se añadió acetato de etilo a la misma y se separaron los líquidos. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada y el residuo obtenido mediante la concentración de la capa orgánica a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 90:10 a 65:35) para obtener 2,2-dimetil-3-(4-{4-metil-5-[4-(trifluoro-metil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)propanoato de metilo (152 mg).

EM (m/z): 564 [M+H]⁺

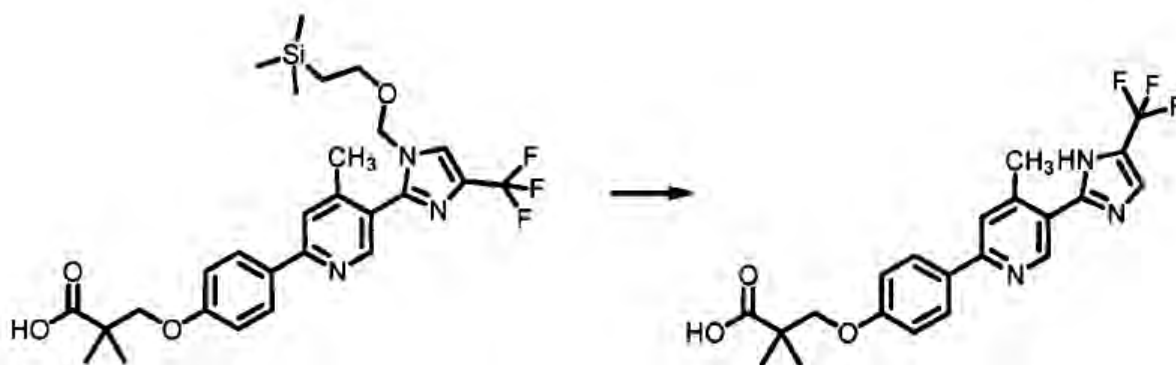
15 [Fórmula 36]



- 2) Usando 2,2-dimetil-3-(4-{4-metil-5-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)propanoato de metilo (150 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 3-2) para obtener ácido 2,2-dimetil-3-(4-{4-metil-5-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)propanoico (141 mg).

EM (m/z): 550 [M+H]⁺

25 [Fórmula 37]

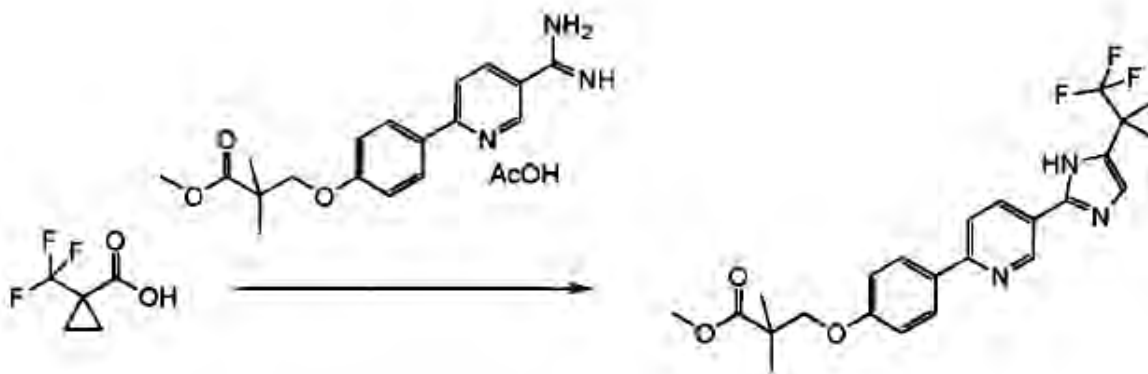


3) Usando ácido 2,2-dimetil-3-(4-{4-metil-5-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)propanoico (140 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 3-3) para obtener ácido 2,2-dimetil-3-(4-{4-metil-5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}-fenoxi)propanoico (35,9 mg).

EM (m/z): 420 [M+H]⁺

Ejemplo 6

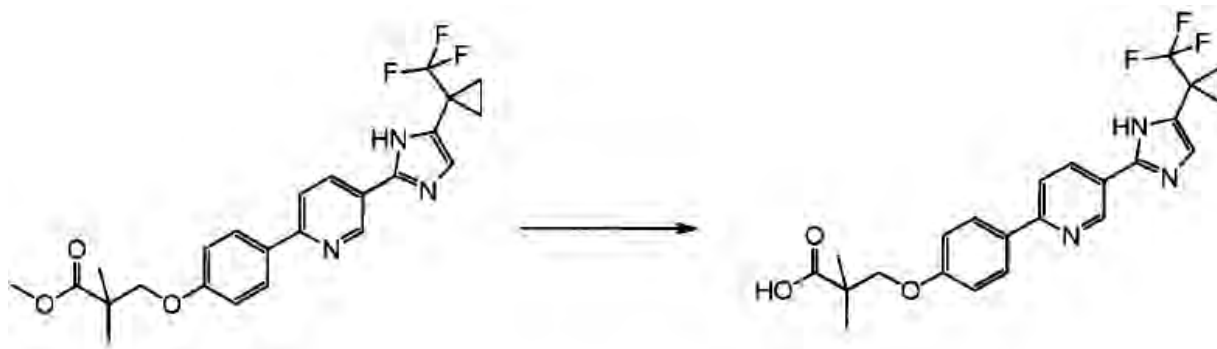
[Fórmula 38]



1) Usando ácido 1-(trifluorometil)-1-ciclopropanocarboxílico (300 mg) y acetato de 3-(4-{5-[amino(imino)metil]piridin-2-il}fenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (453 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 2-1) para obtener 2,2-dimetil-3-[4-(5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il)fenoxi]propanoato de metilo (439 mg).

EM (m/z): 460 [M+H]⁺

[Fórmula 39]

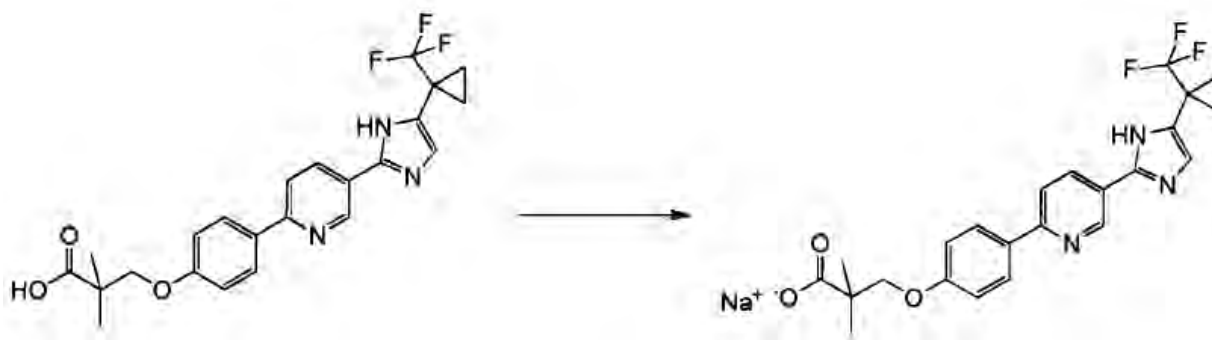


25

2) Usando 2,2-dimetil-3-[4-(5-{5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-imidazol-2-il}piridin-2-il)fenoxi)propanoato de metilo (369 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 2-2) para obtener ácido 2,2-dimetil-3-[4-(5-{5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-imidazol-2-il}piridin-2-il)fenoxi)propanoico (320 mg).

5 EM (m/z):446[M+H]⁺

[Fórmula 40]



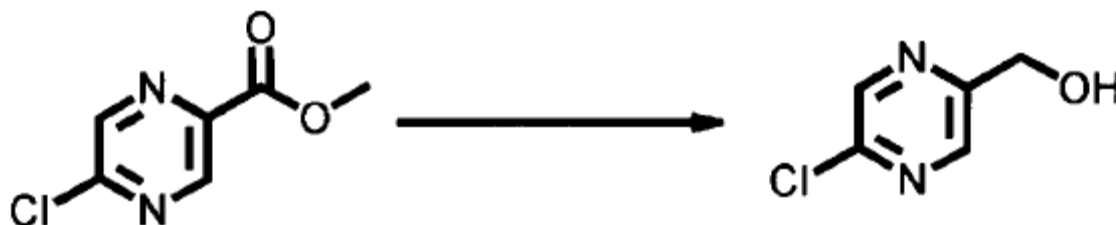
10 3) Usando ácido 2,2-dimetil-3-[4-(5-{5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-imidazol-2-il}piridin-2-il)fenoxi)propanoico (320 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 2-3) para obtener 2,2- dimetil-3-[4-(5-{5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-imidazol-2-il}piridin-2-il)fenoxi)propanoato de sodio (313 mg).

15 EM (m/z):444 [M-Na]⁻

Ejemplo 7

[Fórmula 41]

20

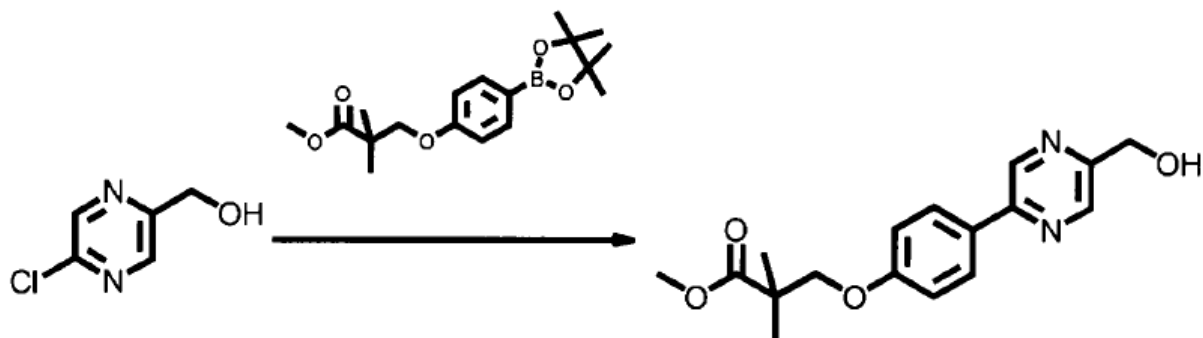


25 1) Se disolvió en tetrahidrofurano (75 ml) 5-cloropirazin-2-carboxilato de metilo (2,589 g), se añadió disolución 1 M de hidruro de diisobutil aluminio-tetrahidrofurano (30 ml) gota a gota a la disolución a 0 °C, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 15 minutos. Se añadieron a la mezcla agua y ácido clorhídrico 1 N y, después, se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la misma para llevar el pH a 7. Se filtró la mezcla a través de Celite y después se extrajo con cloroformo 3 veces. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el residuo obtenido mediante la concentración de la misma a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 90:10 a 65:35 a 50:50) para obtener (5-cloropirazin-2-il)metanol (465 mg).

30 EM (m/z): 147/145 [M+H]⁺

[Fórmula 42]

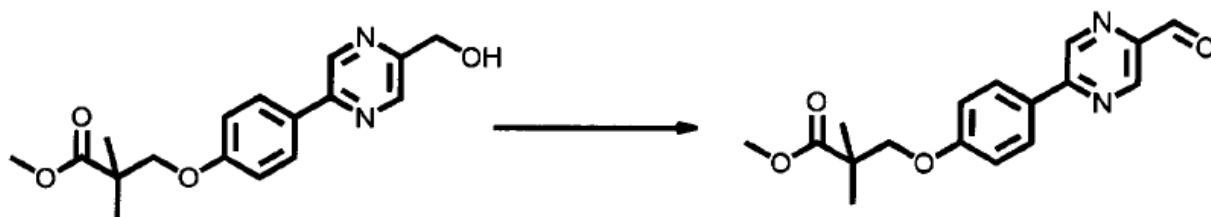
35



2) Se suspendieron en N,N-dimetilacetamida (6,4 ml) y disolución acuosa de carbonato sódico 2 M (6,4 ml) (5-cloropirazin-2-il)metanol (460 mg) y 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]propanoato de metilo (1,600 g), se añadió complejo cloruro de paladio (dppf)-cloruro de metileno (261 mg) a la suspensión, y se agitó la mezcla a 80 °C durante la noche. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y agua, y se filtró la mezcla a través de Celite. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron dos veces con agua, se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 70:30 a 40:60 a 0:100) para obtener 3-{4-[5-(hidroximetil)pirazin-2-il]fenoxi}-2,2-dimetilpropanoato de metilo (660 mg).

EM (m/z): 317 [M+H]⁺

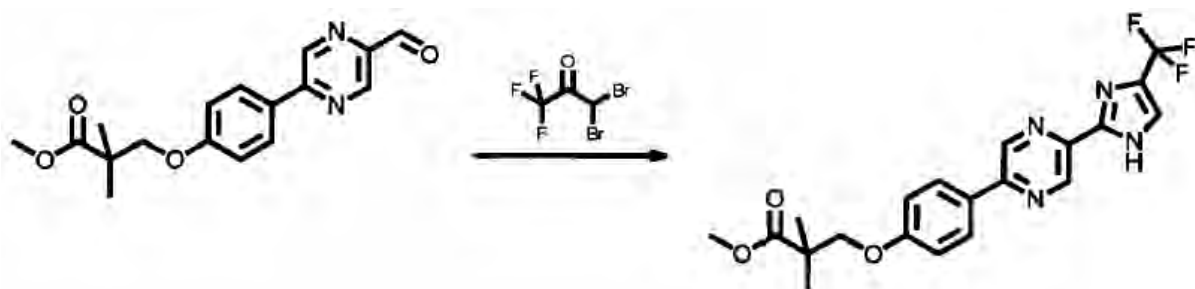
15 [Fórmula 43]



3) Se añadió a una disolución en cloruro de metileno (11 ml) de cloruro de oxalilo (355 µl) gota a gota una disolución en cloruro de metileno (2 ml) de dimetilsulfóxido (450 µl) a -78 °C y se agitó la mezcla durante 15 minutos. A la mezcla se añadió gota a gota una disolución en cloruro de metileno (6 ml) de 3-{4-[5-(hidroximetil)pirazin-2-il]fenoxi}-2,2-dimetilpropanoato de metilo (655 mg) a -78 °C y se agitó la mezcla durante 10 minutos, y se agitó la mezcla durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió trietilamina (2,05 ml) a la mezcla, se elevó la temperatura de la mezcla a 0 °C y se agitó la mezcla durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron una disolución de cloruro de amonio saturada acuosa y acetato de etilo, y se separó la capa orgánica. Se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron dos veces con agua, y con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 95:5 a 75:25) para obtener 3-{4-[5-formilpirazin-2-il]fenoxi}-2,2-dimetilpropanoato de metilo (585 mg).

EM (m/z): 315 [M+H]⁺

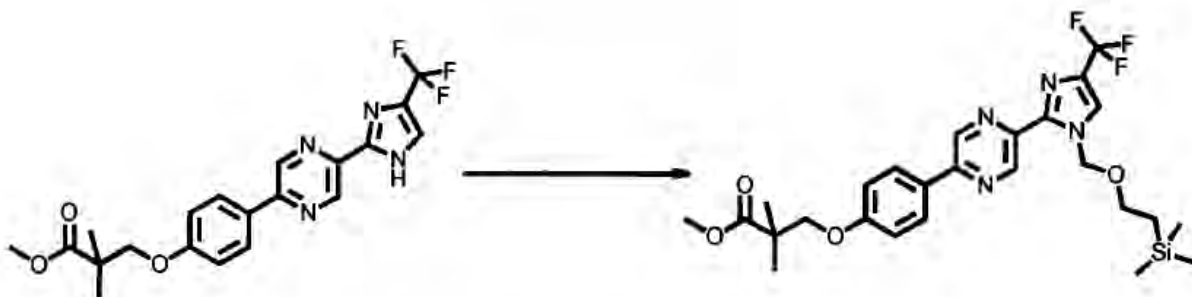
[Fórmula 44]



4) Usando 3-{4-[5-formilpirazin-2-il]fenoxi}-2,2-dimetilpropanoato de metilo (580 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 1-1) para obtener 2,2-dimetil-3-(4-{5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]pirazin-2-il}fenoxi)propanoato de metilo (640 mg).

EM (m/z): 421 [M+H]⁺

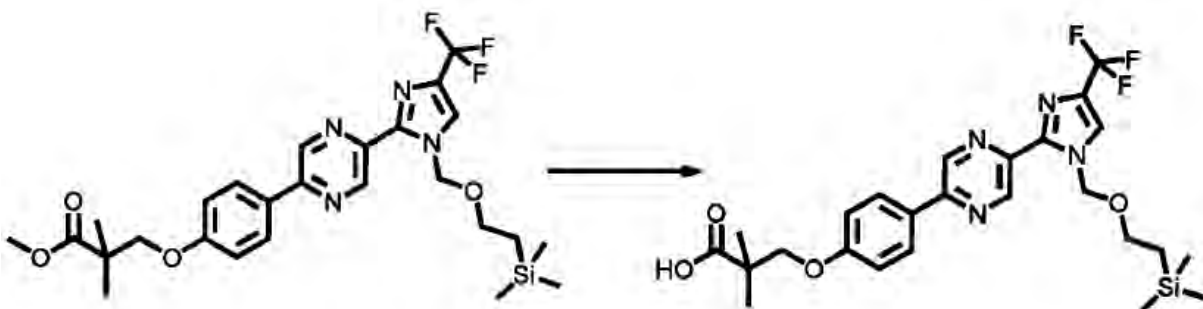
[Fórmula 45]



5) Usando 2,2-dimetil-3-(4-{5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-pirazin-2-il}fenoxi)propanoato de metilo (640 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 1-2) para obtener 2,2-dimetil-3-(4-{5-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]pirazin-2-il}fenoxi)propanoato de metilo (759 mg).

EM (m/z): 551 [M+H]⁺

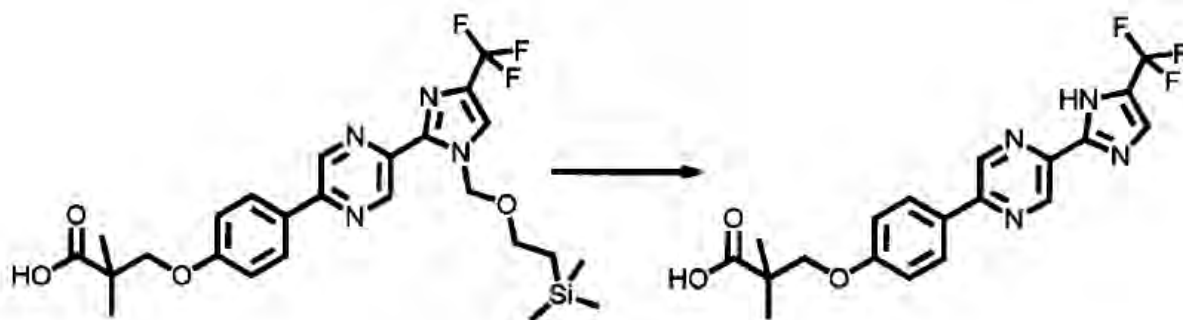
[Fórmula 46]



6) Usando 2,2-dimetil-3-(4-{5-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]pirazin-2-il}fenoxi)propanoato de metilo (755 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 3-2) para obtener ácido 2,2-dimetil-3-(4-{5-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]pirazin-2-il}fenoxi)propanoico (545 mg).

EM (m/z): 537 [M+H]⁺

[Fórmula 47]

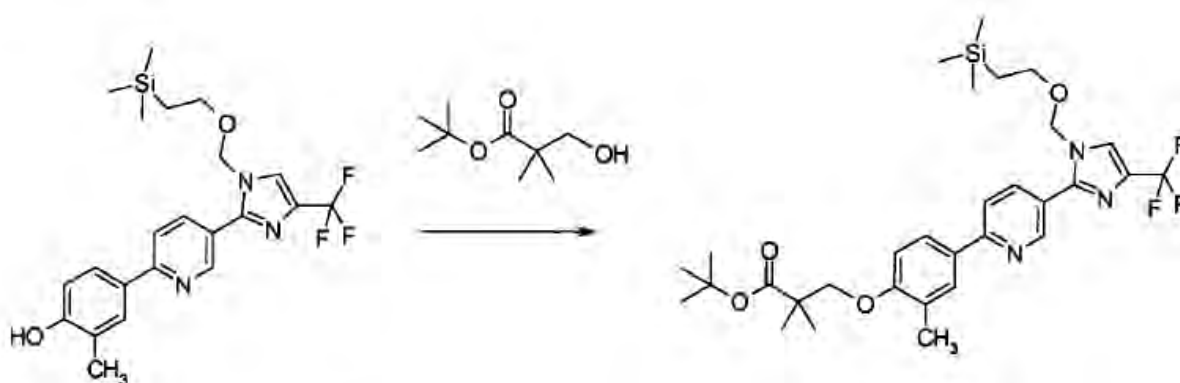


7) Usando ácido 2,2-dimetil-3-(4-{5-[4-(trifluorometil)-1-{2-(trimetilsilil)etoxi}-metil]-1H-imidazol-2-il}pirazin-2-il}fenoxi)propanoico (540 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 3-3) para obtener ácido 2,2-dimetil-3-(4-{5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il}pirazin-2-il}fenoxi)propanoico (335 mg).

EM (m/z): 407 [M+H]⁺

Ejemplo 8

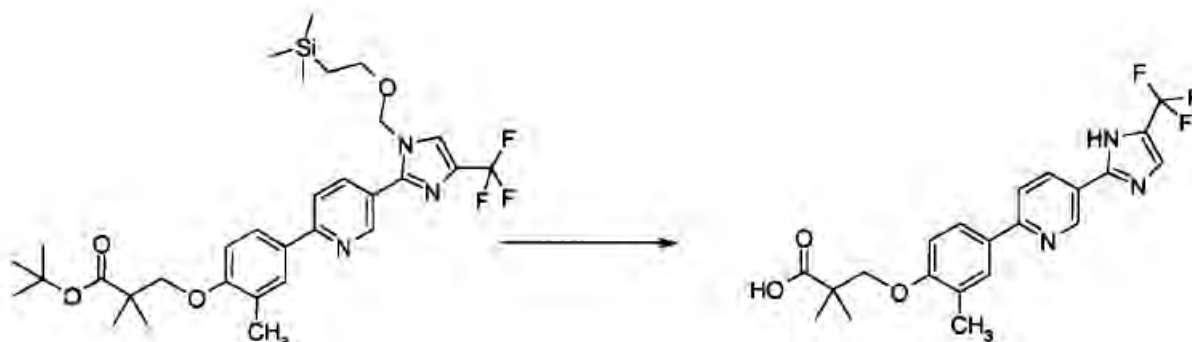
[Fórmula 48]



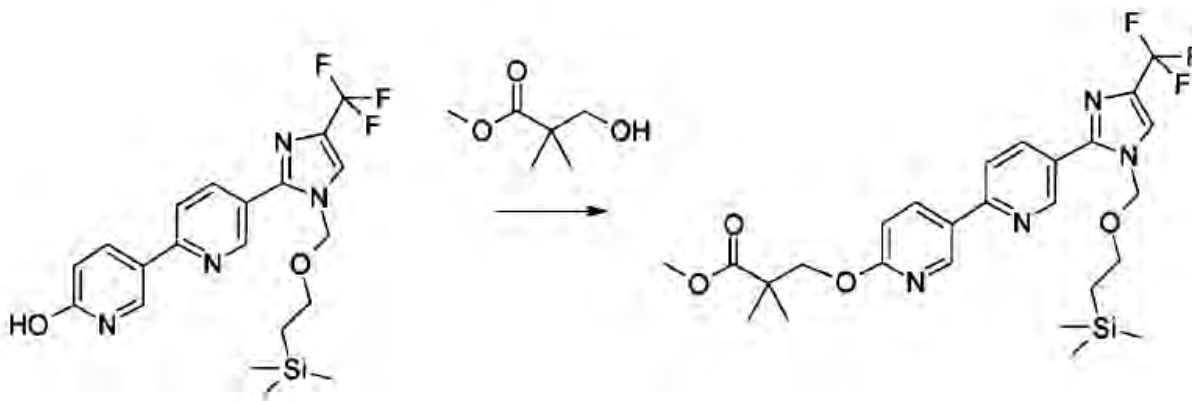
1) Usando 2-metil-4-[5-[4-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-imidazol-2-il]-2-piridil]fenol (224 mg) y 3-hidroxi-2,2-dimetil-propanoato de terc-butilo (284 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 1-1) para obtener 2,2-dimetil-3-[2-metil-4-[5-[4-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-imidazol-2-il]-2-piridil]fenoxi]propanoato de terc-butilo (104 mg).

EM (m/z): 606 [M+H]⁺

[Fórmula 49]



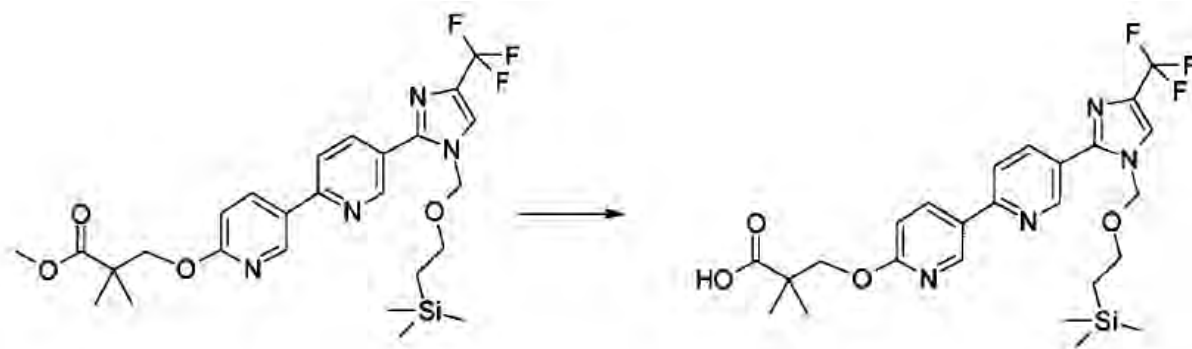
2) Se disolvió en ácido trifluoroacético (5 ml) y agua (0,5 ml) 2,2-dimetil-3-[2-metil-4-[5-[4-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-imidazol-2-il]-2-piridil]fenoxi]propanoato de terc-butilo (103 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. El residuo obtenido mediante la concentración de la mezcla de reacción a



1) Usando 5-[5-[4-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-il]-2-piridin]piridin-2-ol (200 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 1-1) para obtener 2,2-dimetil-3-[[5-[5-[4-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-il]-2-piridil]-2-piridil]oxi]propanoato de metilo (156 mg).

EM (m/z): 551 [M+H]⁺

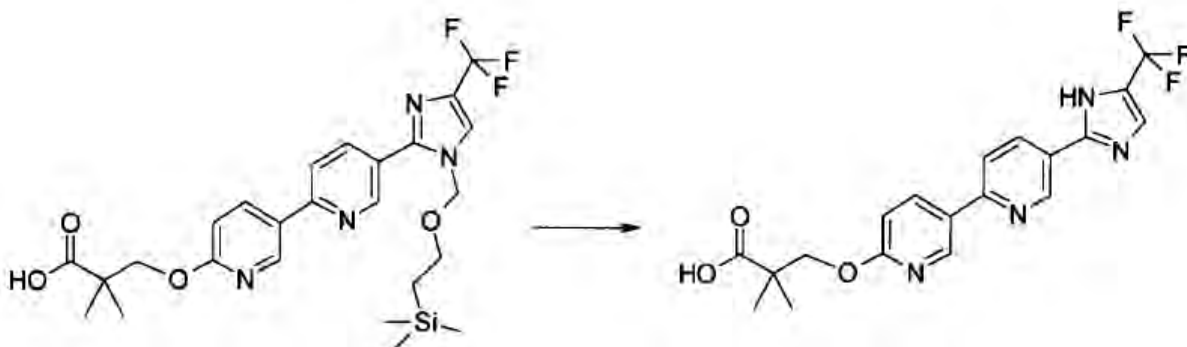
[Fórmula 51]



2) Usando 2,2-dimetil-3-[[5-[5-[4-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsilil-etoximetil)imidazol-2-il]-2-piridil]-2-piridil]oxi]propanoato de metilo (148 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 3-2) para obtener ácido 2,2-dimetil-3-[[5-[5-[4-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-il]-2-piridil]-2-piridil]oxi]propanoico (135 mg).

EM (m/z): 537 [M+H]⁺

[Fórmula 52]



3) Usando ácido 2,2-dimetil-3-[[5-[5-[4-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoxi-metil)imidazol-2-il]-2-piridil]-2-piridil]oxi]propanoico (135 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 3-3) para obtener ácido 2,2-dimetil-3-[[5-[5-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-piridil]-2-piridil]oxi]propanoico.

EM (m/z): 407 [M+H]⁺

Los siguientes compuestos mencionados se sintetizaron usando los materiales de partida correspondientes, de la misma manera que en el ejemplo 13.

5

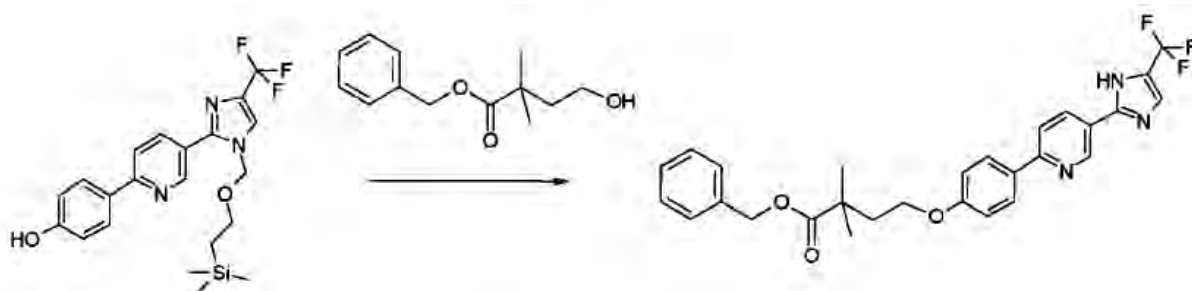
[Tabla 2]

Ejemplo	Sustancia inicial	Producto	EM(m/z)
14			418[M+H] ⁺
15			406[M+H] ⁺
16			433[M+H] ⁺
17			433[M+H] ⁺

Ejemplo 18

10

[Fórmula 53]

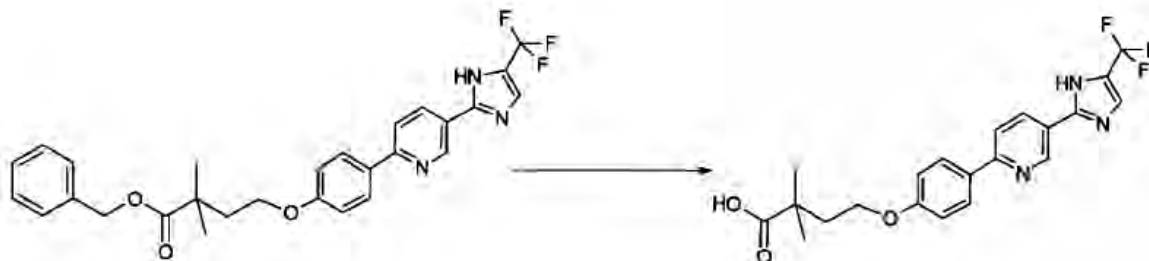


15 1) Usando 4-[5-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il]fenol (400 mg) y 4-hidroxi-2,2-dimetil-butanoato de bencilo (306 mg), los procedimientos se llevaron a cabo de la misma manera que en el ejemplo 1-1) y 1-2) para obtener 2,2-dimetil-4-[4-[5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-piridin]fenoxy]butanoato de

bencilo (366 mg).

EM (m/z): 510 [M+H]⁺

5 [Fórmula 54]



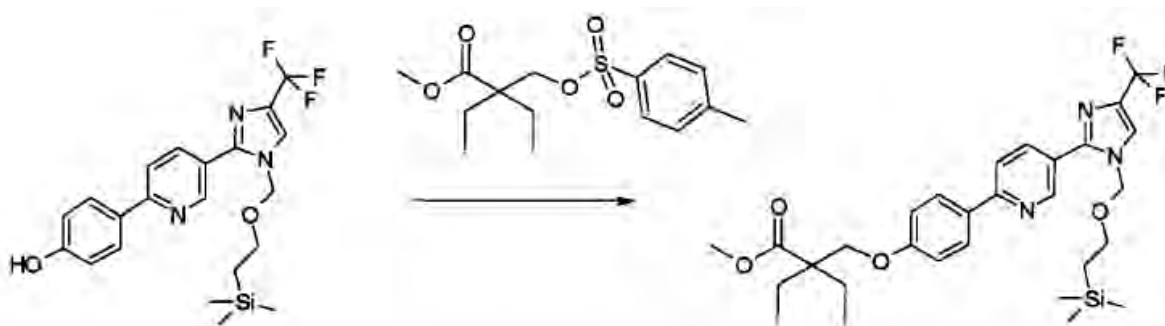
10 2) Se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) 2,2-dimetil-4-[4-[5-[5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il]-2-piridin]fenoxi]butanoato de bencilo (365 mg), se añadió paladio al 10 % sobre carbono (400 mg) a la disolución y se agitó la mezcla en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 horas. El paladio-carbono se retiró por filtración y se lavó con tetrahidrofurano y cloroformo. El filtrado se concentró a presión reducida, se añadieron isopropanol e isopropil-éter al residuo sólido obtenido para suspenderlo y se recogió el sólido por filtración para obtener ácido 2,2-dimetil-4-[4-[5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-piridin]fenoxi]butanoico (200 mg).

15

EM (m/z): 420 [M+H]⁺

Ejemplo 19

20 [Fórmula 55]



25 1) Se disolvió en N,N-dimetilformamida (1,4 ml) 4-{5-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenol (305 mg), se añadió hidruro sódico al 60 % (34 mg) a la disolución a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante una hora. A la mezcla de reacción se añadió una disolución de N,N-dimetilformamida (1 ml) que contenía 2-etil-2-(p-tolilsulfoniloximetil)-butanoato de metilo (264 mg) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche. A la mezcla de reacción se añadió hidruro sódico al 60 % (9 mg) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a 100 °C durante la noche. A la mezcla de reacción se añadieron una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, y se separaron los líquidos. Se separó la capa acuosa y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua y salmuera saturada en este orden, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 95:5 a 50:50) para obtener 2-etil-2-[[4-[5-[4-(trifluoro-metil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-il]-2-piridin]fenoxi]metil]-butanoato de metilo (248 mg).

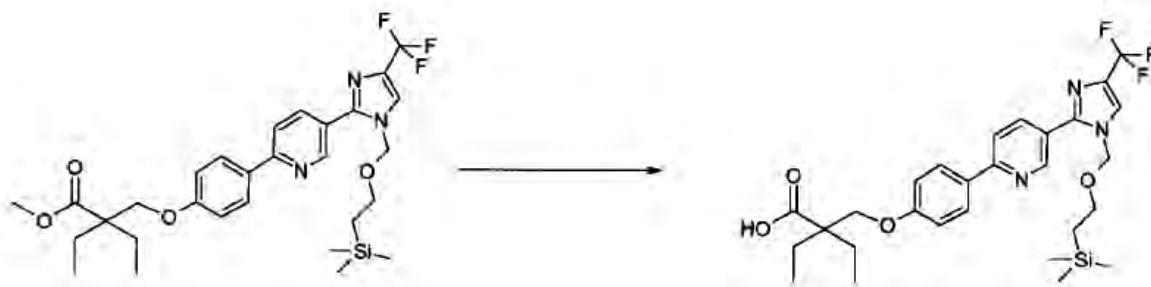
30

35

EM (m/z): 578 [M+H]⁺

[Fórmula 56]

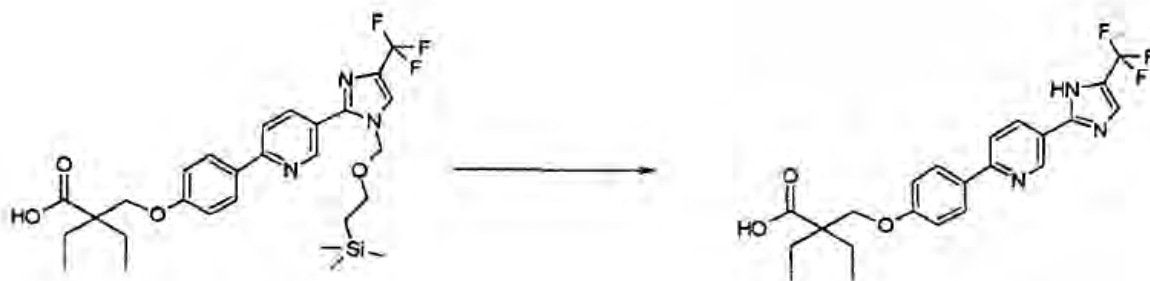
40



2) Usando 2-etil-2-[[4-[5-[4-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoxi-metil)imidazol-2-il]-2-piridil]fenoxi]metil]butanoato de metilo (474 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 3-2) para obtener ácido 2-etil-2-[[4-[5-[4-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-il]-2-piridil]fenoxi]-metil]butanoico (414 mg).

EM (m/z):564 [M+H]⁺

[Fórmula 57]

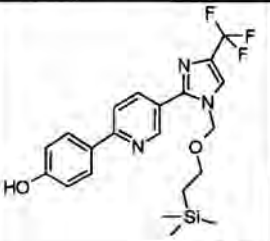
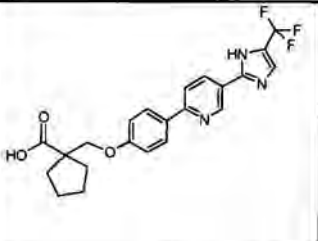
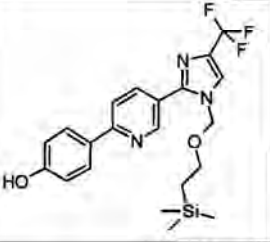
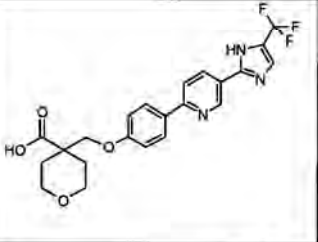
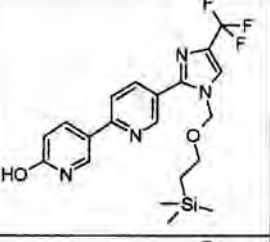
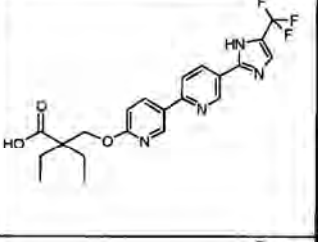
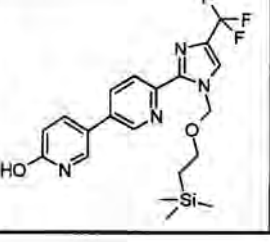
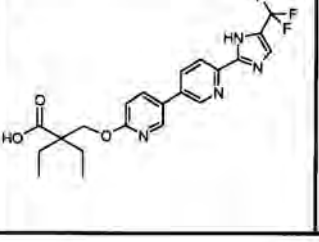


3) Usando ácido 2-etil-2-[[4-[5-[4-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-il]-2-piridil]fenoxi]metil]butanoico (465 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 3-3) para obtener ácido 2-etil-2-[[4-[5-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-piridil]fenoxi]metil]butanoico (249 mg).

EM (m/z): 434 [M+H]⁺

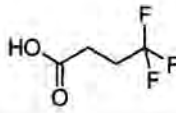
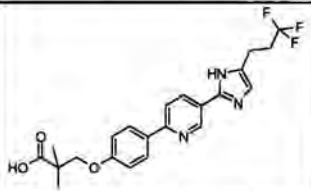
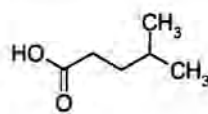
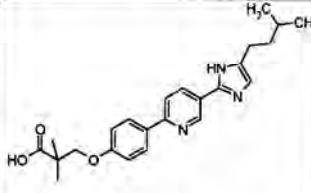
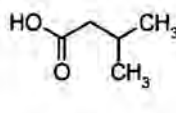
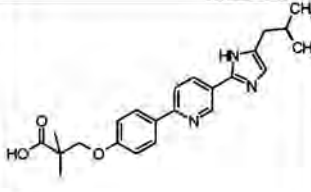
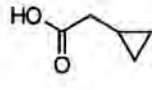
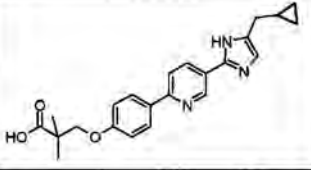
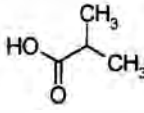
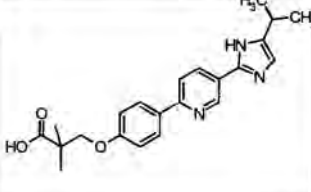
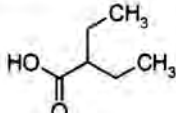
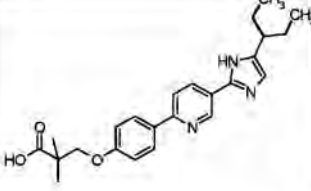
Los siguientes compuestos mencionados se sintetizaron usando los materiales de partida correspondientes, de la misma manera que en el ejemplo 19.

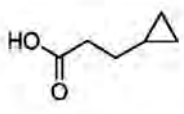
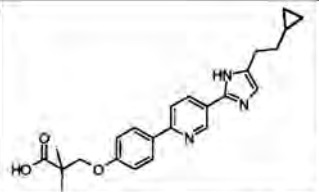
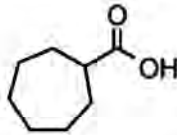
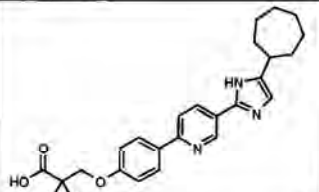
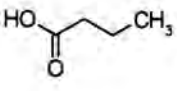
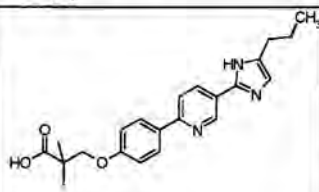
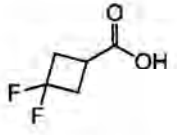
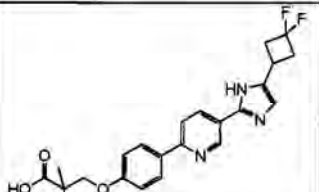
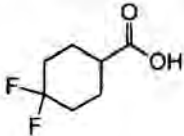
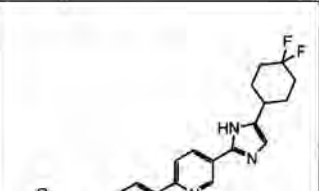
[Tabla 3]

Ejemplo	Sustancia inicial	Producto	EM(m/z)
20			432[M+H] ⁺
21			448[M+H] ⁺
22			435[M+H] ⁺
23			435[M+H] ⁺

Los compuestos siguientes se sintetizaron usando el ácido carboxílico correspondiente, de la misma manera que en el ejemplo 2.

5 [Tabla 4]

Ejemplo	Sustancia inicial	Producto	EM(m/z)
24			434[M+H] ⁺
25			408[M+H] ⁺
26			394[M+H] ⁺
27			392[M+H] ⁺
28			380[M+H] ⁺
29			408[M+H] ⁺

30			406[M+H] ⁺
31			434[M+H] ⁺
32			380[M+H] ⁺
33			428[M+H] ⁺
34			456[M+H] ⁺

Ejemplo 35

[Fórmula 58]

5

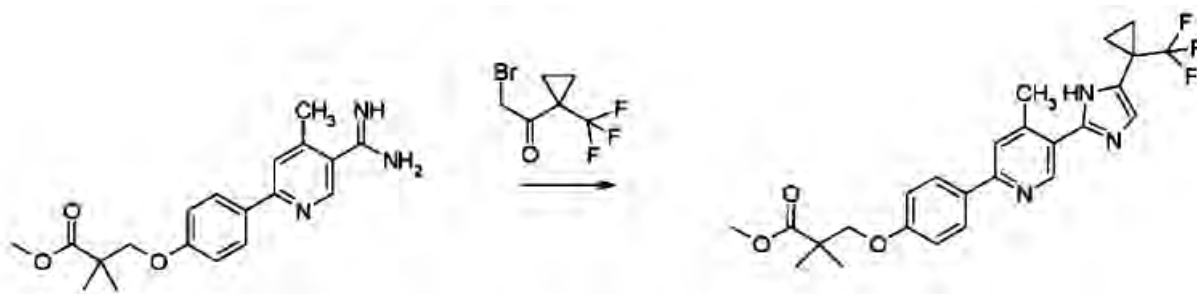


1) Se añadió a cloruro de metileno (10 ml) ácido 3,3,3-trifluoro-2,2-dimetilpropanoico (1000 mg), y cloruro de oxalilo (1132 μ l) se añadió gota a gota a la mezcla. Se añadió N,N-dimetilformamida (5 gotas) a la mezcla y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una hora. Tras concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadió acetonitrilo (7 ml) al residuo. Se añadió disolución 2 M de trimetilsilildiazometano-n-hexano (6814 μ l) gota a gota a la mezcla a 0 °C y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de enfriar la mezcla a 0 °C, se añadió ácido bromhídrico al 48 % (1,1 ml) gota a gota a la mezcla y se agitó la mezcla durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se separaron los líquidos. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener 2-bromo-1-[1-(trifluorometil)-ciclopropil]etanona (1413 mg).

RMN (400 MHz, CDCl₃) σ : 1,47-1,75 (m, 4H), 4,38 (s, 3H)

20

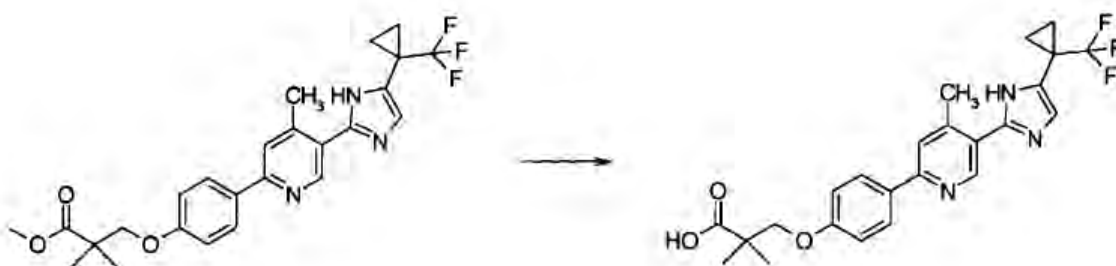
[Fórmula 59]



- 5 2) Se añadieron a cloruro de metileno (10 ml) y salmuera saturada (10 ml) 3-[4-(5-carbamimidol-4-metilpiridin-2-il)fenoxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (500 mg) y carbonato de potasio (430,3 mg), después se añadió 2-bromo-1-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-etanona (431,6 mg) a la mezcla y se agitó la mezcla resultante a 50 °C durante la noche. Se separó la capa orgánica y el residuo obtenido mediante la concentración de la misma a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 75:25 a 25:75) para obtener 2,2-dimetil-3-[4-(4-metil-5-{5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-imidazol-2-il}piridin-2-il)fenoxi]propanoato de metilo (423 mg).

EM (m/z): 474 [M+H]⁺

15 [Fórmula 60]

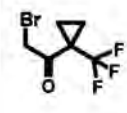
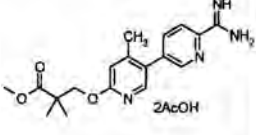
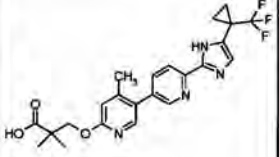
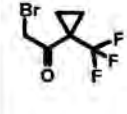
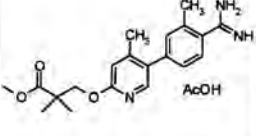
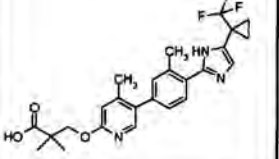
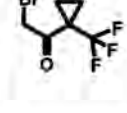
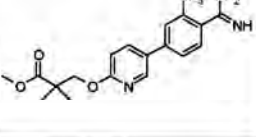
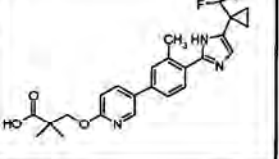
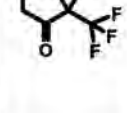
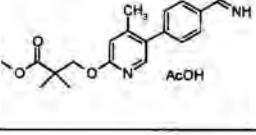
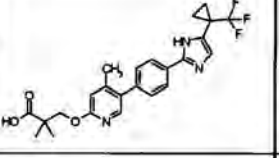
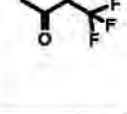
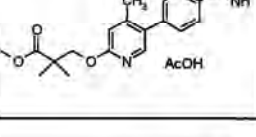
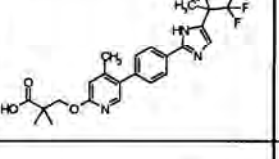
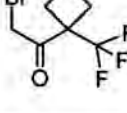
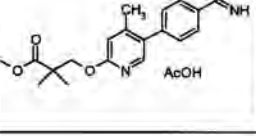
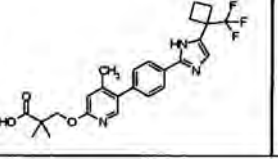



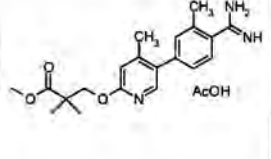
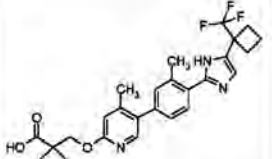

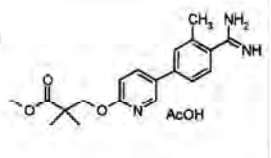
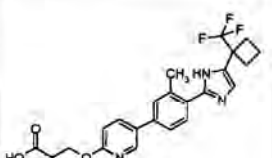
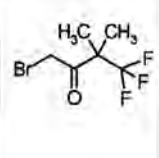
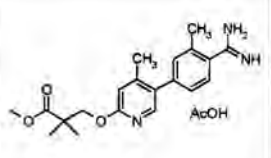
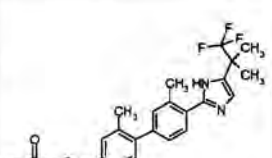
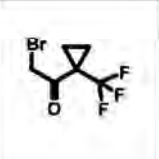
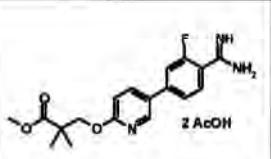
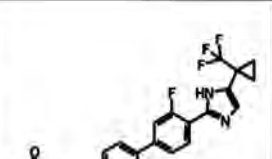
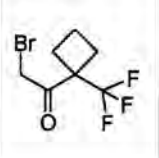
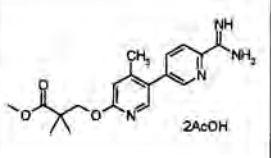
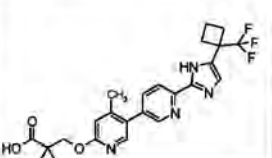
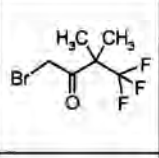
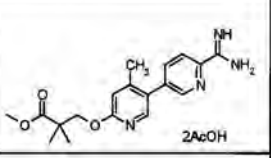
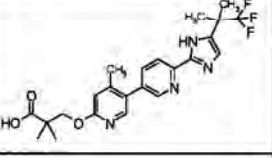
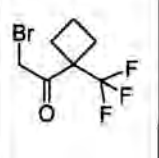
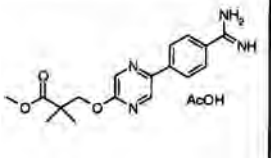
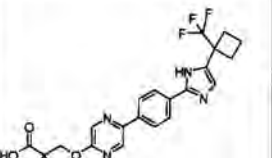
- 20 3) Usando 2,2-dimetil-3-[4-(4-metil-5-{5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-imidazol-2-il}piridin-2-il)fenoxi]propanoato de metilo (422 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 2-2) para obtener ácido 2,2-dimetil-3-[4-(4-metil-5-{5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-imidazol-2-il}piridin-2-il)fenoxi]propanoico (378 mg).

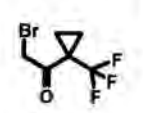
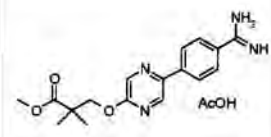
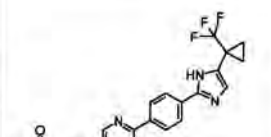
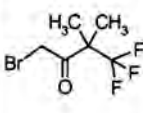
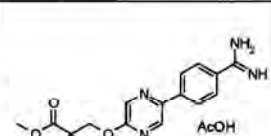
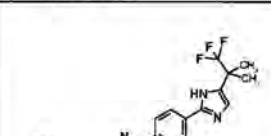
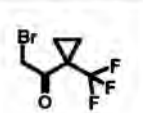
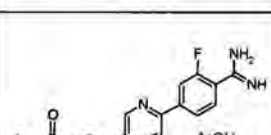
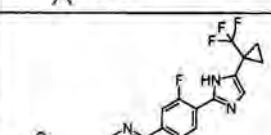
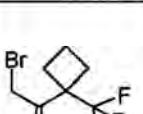
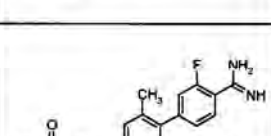
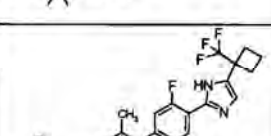
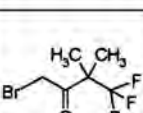
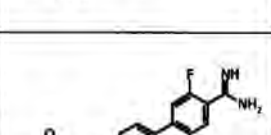
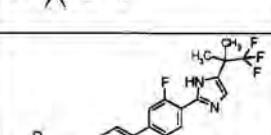
EM (m/z): 460 [M+H]⁺

- 25 Usando los materiales de partida correspondientes, los compuestos siguientes se sintetizaron de la misma manera que en el ejemplo 35.

[Tabla 5]

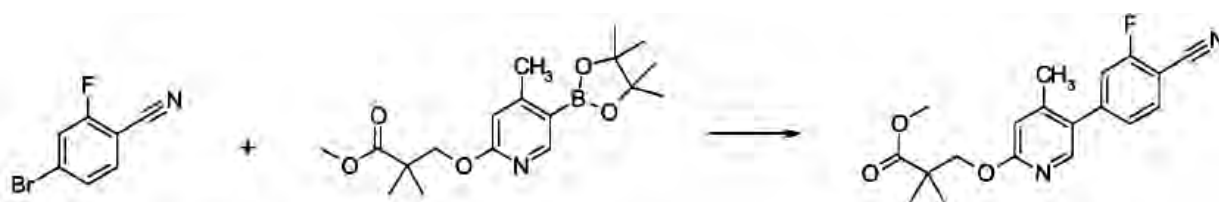
Ejemplo	Sustancia inicial 1	Sustancia inicial 2	Producto	EM(m/z)
36				461 [M+H] ⁺
37				474 [M+H] ⁺
38				460 [M+H] ⁺
39				460 [M+H] ⁺
40				461 [M+H] ⁺
41				474 [M+H] ⁺

42				488 [M+H] ⁺
43				474 [M+H] ⁺
44				476 [M+H] ⁺
45				464 [M+H] ⁺
46				475 [M+H] ⁺
47				463 [M+H] ⁺
48				461 [M+H] ⁺

49				447 [M+H] ⁺
50				449 [M+H] ⁺
51				465 [M+H] ⁺
52				492 [M+H] ⁺
53				466 [M+H] ⁺

Ejemplo 54

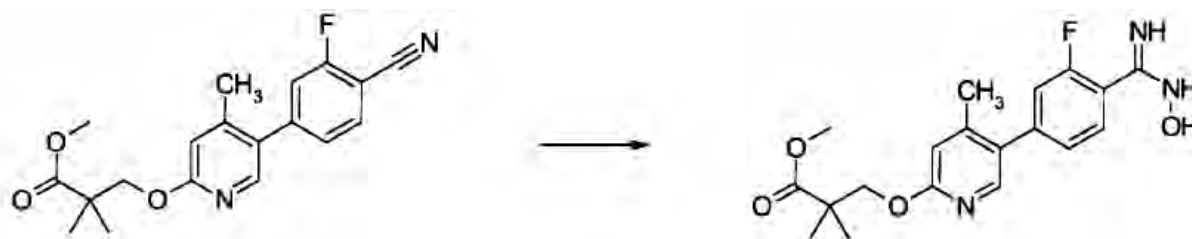
5 [Fórmula 61]



10 1) Se añadió N,N-dimetilformamida (30 ml) a 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (2000 mg), 2,2-dimetil-3-[[4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxi]propanoato de metilo (4191 mg) y complejo cloruro de paladio (dppf)-cloruro de metileno (408 mg), y tras añadir disolución acuosa de carbonato de sodio 2 N (15 ml) a la mezcla, se substituyó la atmósfera por nitrógeno y se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante 7 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la mezcla de reacción y se separaron los líquidos. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, y el residuo obtenido mediante la concentración de la mezcla a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 90:10 a 80:20) para obtener 3-[[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-metilpiridin-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (3587 mg).

EM (m/z): 343 [M+H]⁺

20 [Fórmula 62]



2) Se agitó una mezcla en la que se añadieron metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) a 3-[[5-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-metilpiridin-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (3,55 g) e hidroxilamina (disolución acuosa al 50 %, 13,7 g) a 80 °C durante 5 horas. Tras concentrar la mezcla a presión reducida, se añadieron cloroformo y agua al residuo y se separaron los líquidos. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, se concentró a presión reducida y se secó para obtener 3-[[5-(3-fluoro-4-(N-hidroxicarbamimidol)fenil)-4-metilpiridin-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (3,66 g).

10 EM (m/z): 376 [M+H]⁺

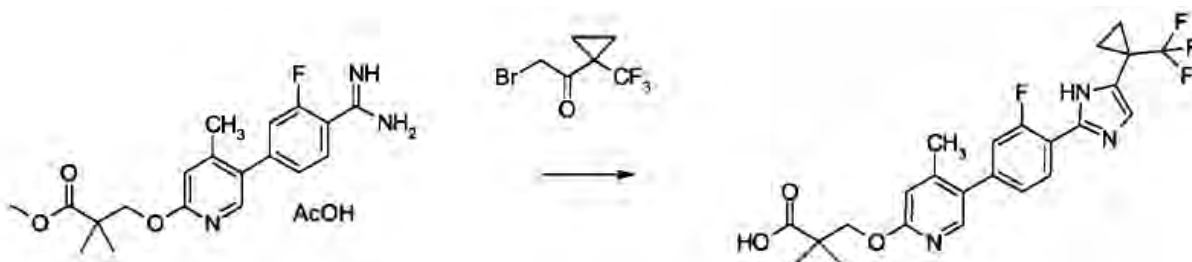
[Fórmula 63]



15 3) Se añadió anhídrido acético (1,62 ml) a una disolución de ácido acético (10 ml) que contenía 3-[[5-(3-fluoro-4-(N-hidroxicarbamimidol)fenil)-4-metilpiridin-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (3,65 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (30 ml), se añadió paladio al 10 % sobre carbono (50 %, 365 mg) a la disolución resultante y se agitó la mezcla en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 13 horas. Se eliminó el catalizador por filtración usando un filtro de membrana y se concentró el filtrado a presión reducida. Se añadió éter al residuo obtenido y se recogió el sólido precipitado por filtración, se lavó con éter y se secó para obtener sal de ácido acético 3-[[5-(4-carbamimidol-3-fluorofenil)-4-metilpiridin-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (2,45 g).

25 EM (m/z): 360 [M+H]⁺

[Fórmula 64]



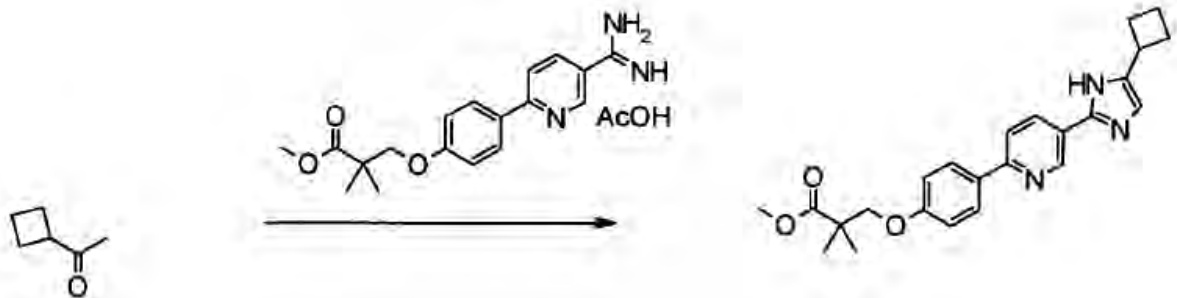
30 4) Se agitó una mezcla en la que se añadieron cloruro de metileno (8 ml) y salmuera saturada (8 ml) a sal de ácido acético de 3-[[5-(4-carbamimidol-3-fluorofenil)-4-metilpiridin-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (400 mg), 2-bromo-1-[1-(trifluorometil)-ciclopropil]etanona (289 mg) y carbonato de potasio (404 mg) a 50 °C durante 8 horas. Se separó la capa orgánica y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tetrahidrofurano (2,0 ml) y metanol (2,0 ml) y, tras añadir disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N (3,0 ml) a la disolución, se agitó la mezcla resultante a 50 °C durante 3 horas. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y, después, se neutralizó añadiendo ácido clorhídrico 1 N. Se separó la capa orgánica, se añadió éter al residuo obtenido mediante la concentración de la mezcla a presión reducida y se agitó la mezcla resultante. Se recogió el sólido precipitado por filtración y se secó para obtener ácido 3-[[5-(3-fluoro-4-{5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-imidazol-2-il]fenil)-4-metilpiridin-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoico (339 mg).

EM (m/z): 478 [M+H]⁺

Ejemplo 55

5

[Fórmula 65]

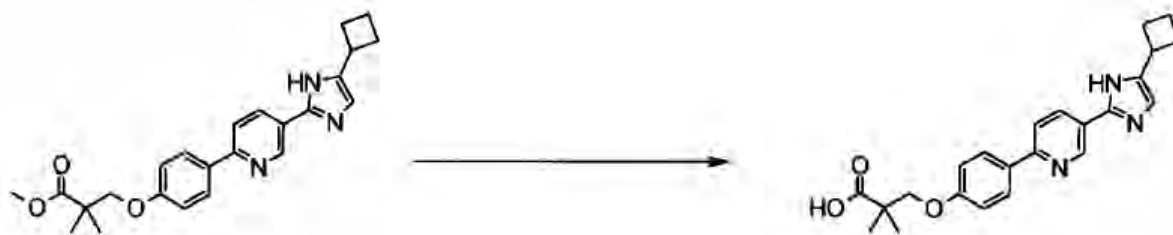


- 10 1) Se disolvió en metanol (30 ml) 1-ciclobutiletanona (1,05 g), se añadió dibromuro de dioxano (2,68 g) a la disolución y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y 40 minutos. A la mezcla de reacción se añadió una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico y, después, se añadió agua a la misma y se extrajo la mezcla con éter. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo obtenido mediante la concentración de la mezcla a presión reducida se disolvió en cloruro de metileno (20 ml) y, después, 3-(4-{5-[amino(imino)metil]piridin-2-il}fenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de acetato de metilo (700 mg), carbonato de potasio (1,25 g) y salmuera saturada (20 ml) se añadieron a la disolución y se agitó la mezcla resultante a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se separó y se extrajo la capa acuosa con cloruro de metileno. Se combinaron las capas orgánicas y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El residuo obtenido mediante la concentración de la mezcla de reacción a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice-NH (n-hexano:acetato de etilo=65:35 a 15:85) y después mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=65:35 a 20:80) para obtener 3-[4-[5-(5-ciclobutil-1H-imidazol-2-il)-2-piridil]fenoxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (266 mg).

EM (m/z): 406 [M+H]⁺

25

[Fórmula 66]



- 30 2) Usando 3-[4-[5-(5-ciclobutil-1H-imidazol-2-il)-2-piridil]fenoxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (260 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 2-2) para obtener ácido 3-[4-[5-(5-ciclobutil-1H-imidazol-2-il)-2-piridil]fenoxi]-2,2-dimetilpropanoico (230 mg).

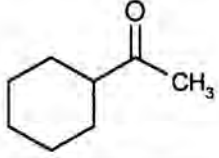
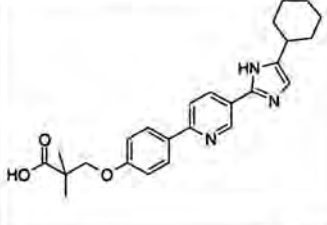
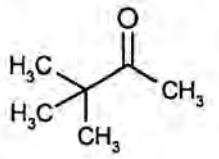
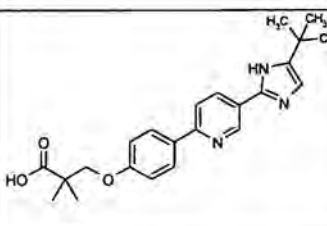
EM (m/z): 392 [M+H]⁺

35

Los compuestos siguientes se sintetizaron usando la cetona correspondiente, de la misma manera que en el ejemplo 55.

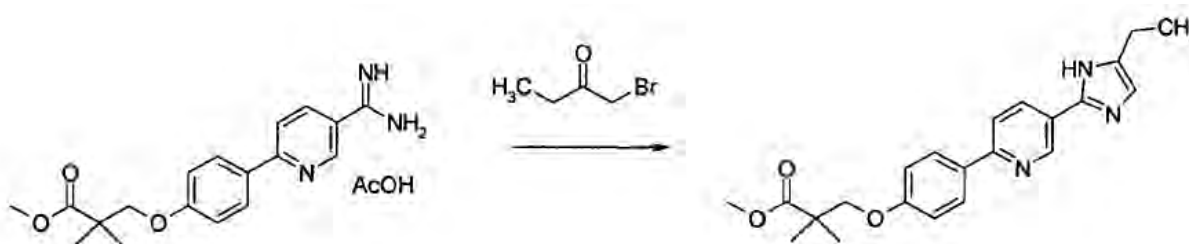
[Tabla 6]

40

Ejemplo	Cetona	Producto	EM(m/z)
56			420[M+H] ⁺
57			394[M+H] ⁺

Ejemplo 58

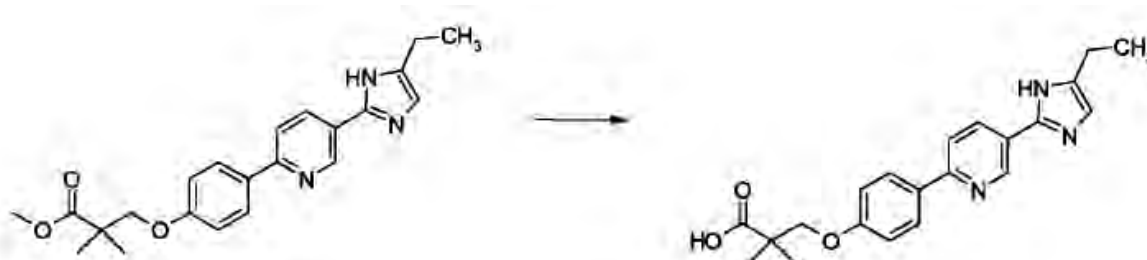
5 [Fórmula 67]



1) Usando acetato de 3-(4-[5-[amino(imino)metil]piridin-2-il]fenoxi)-2,2-dimetil-propanoato de metilo (400 mg), y 1-bromobutan-2-ona (234 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 35(2) para obtener 3-[4-[5-(5-etil-1H-imidazol-2-il)-2-piridil]fenoxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (397 mg).

EM (m/z): 380 [M+H]⁺

15 [Fórmula 68]

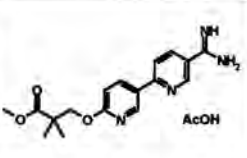
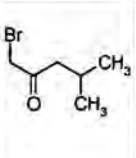
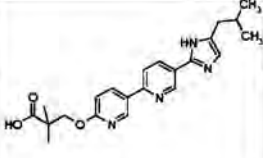


2) Usando 3-[4-[5-(5-etil-1H-imidazol-2-il)-2-piridil]fenoxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (270 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 2-2) para obtener ácido 3-[4-[5-(5-etil-1H-imidazol-2-il)-2-piridil]fenoxi]-2,2-dimetilpropanoico (218 mg).

EM (m/z): 366 [M+H]⁺

25 Los compuestos siguientes se sintetizaron usando los materiales de partida correspondientes, de la misma manera que en el ejemplo 58.

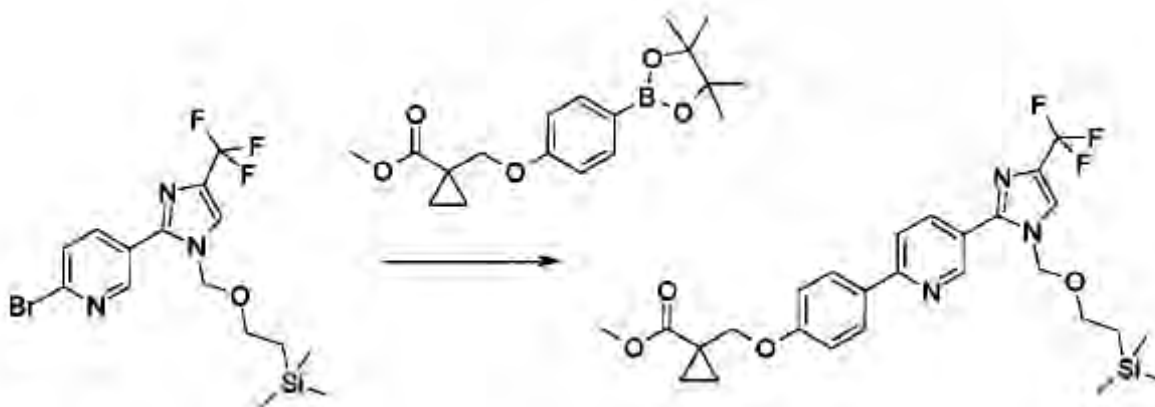
[Tabla 7]

Ejemplo	Sustancia inicial 1	Sustancia inicial 2	Producto	EM(m/z)
59				395 [M+H] ⁺

Ejemplo 60

5

[Fórmula 69]

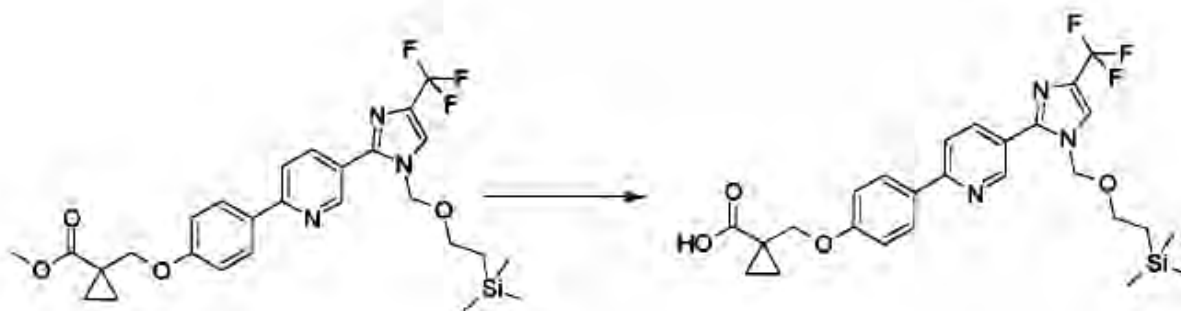


- 10 1) Se añadieron a dimetoxietano (12 ml) 2-bromo-5-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]piridina (489 mg), 1-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxabolan-2-il)fenoxi]metil]ciclopropano-carboxilato de metilo (500 mg), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (134 mg) y disolución acuosa de carbonato sódico 2 M (2,32 ml), y se agitó la mezcla a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se pasó a través de una columna corta de NH-gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice-NH (n-hexano:acetato de etilo=de 88:12 a 71:29) para obtener 1-[[4-[5-[4-(trifluoro-metil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-il]-2-piridil]fenoxi]metil]-ciclopropano carboxilato de metilo (491 mg).

EM (m/z): 548 [M+H]⁺

20

[Fórmula 70]

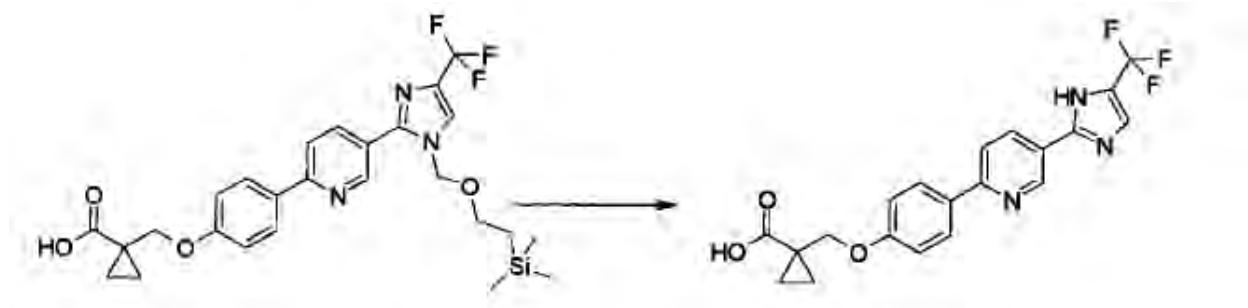


- 25 2) Usando 1-[[4-[5-[4-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)-imidazol-2-il]-2-piridil]fenoxi]metil]ciclopropano-carboxilato de metilo (484 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 3-2) para obtener ácido 1-[[4-[5-[4-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-il]-2-piridil]fenoxi]metil]ciclopropanocarboxílico (439 mg).

EM (m/z): 534 [M+H]⁺

[Fórmula 71]

5



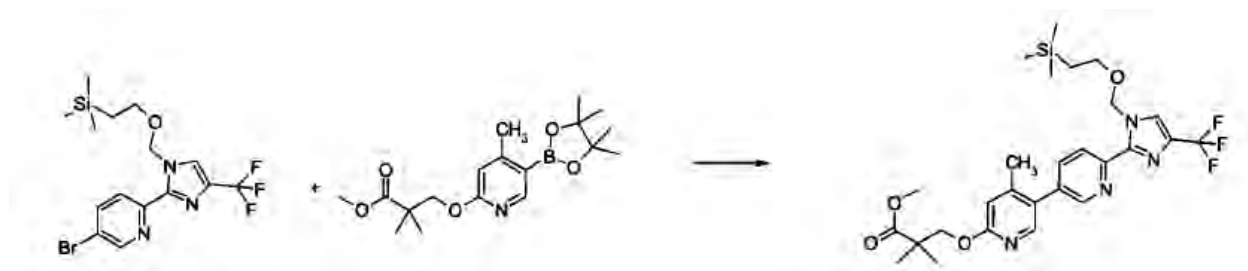
3) Usando ácido 1-[[4-[5-[4-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsiletoximetil)imidazol-2-il]-2-piridil]fenoxi]metil]ciclopropanocarboxílico (431 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 3-3) para obtener ácido 1-[[4-[5-[5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il]-2-piridil]fenoxi]metil]ciclopropanocarboxílico (235,7 mg).

10

EM (m/z): 404 [M+H]⁺

15 Ejemplo 61

[Fórmula 72]



20

1) Se agitó una mezcla en la que se añadió tetrahidrofurano (6 ml) a 5-bromo-2-[4-(trifluoro-metil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]piridina (542 mg), 2,2-dimetil-3-[[4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2-il]oxi]propanoato de metilo (372 mg), fosfato de potasio (302 mg), acetato de paladio (8 mg) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (29 mg) en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 6 horas. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y acetato de etilo se añadieron a la mezcla y se agitó la mezcla resultante. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada y el residuo obtenido mediante la concentración a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 90:10 a 60:40) para obtener 2,2-dimetil-3-[[4-metil-6'-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]-3,3'-bipiridin-6-il]oxi]propanoato de metilo (100 mg).

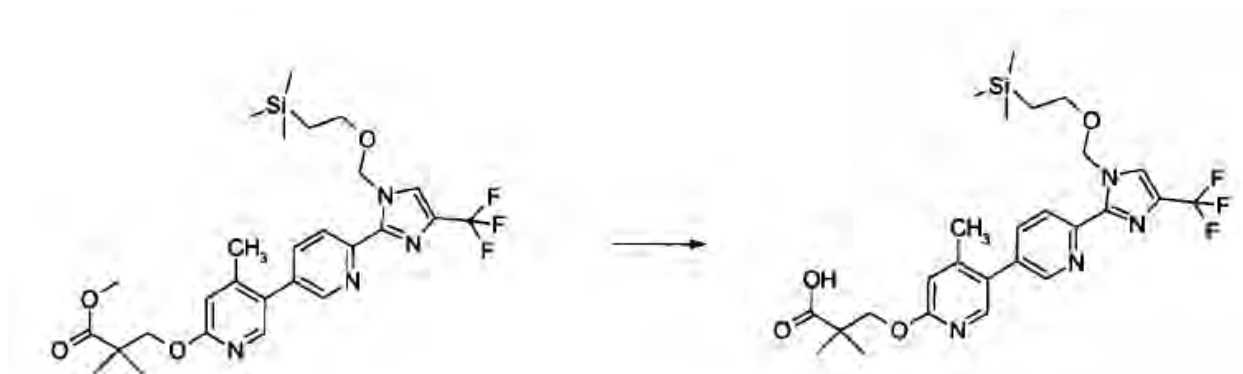
25

30

EM (m/z): 565 [M+H]⁺

[Fórmula 73]

35

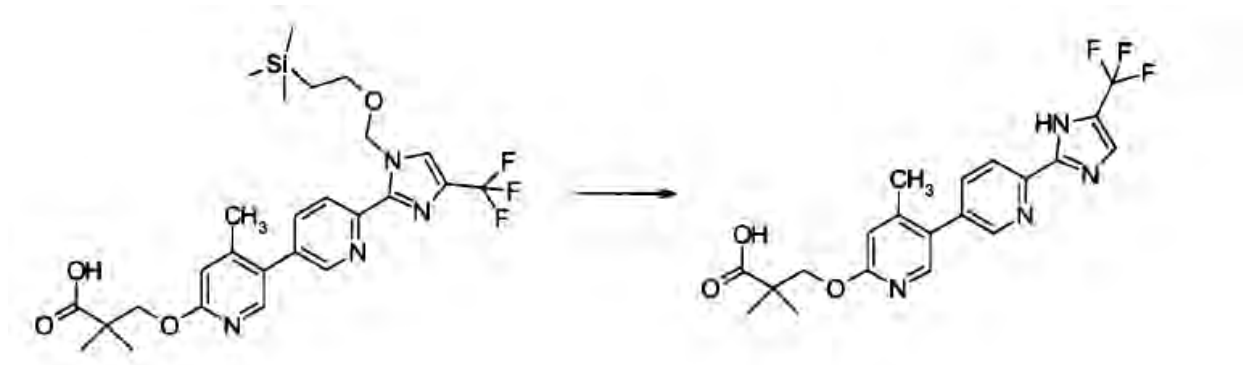


5 2) Se añadieron metanol (0,7 ml) y tetrahidrofurano (0,7 ml) a 2,2-dimetil-3-({4-metil-6'-[4-(trifluorometil)-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}-1H-imidazol-2-il]-3,3'-bipiridin-6-il}oxi)propanoato de metilo (99 mg), y tras añadir disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N (0,7 ml) a la mezcla, se agitó la mezcla resultante a 50 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió acetato de etilo y la mezcla se neutralizó mediante ácido clorhídrico 2 N. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada y el residuo obtenido mediante la concentración de la mezcla a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=76:24 a 0:100) para obtener ácido 2,2-dimetil-3-({4-metil-6'-[4-(trifluorometil)-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}-1H-imidazol-2-il]-3,3'-bipiridin-6-il}oxi)propanoico (81 mg).

EM (m/z): 551 [M+H]⁺

[Fórmula 74]

15



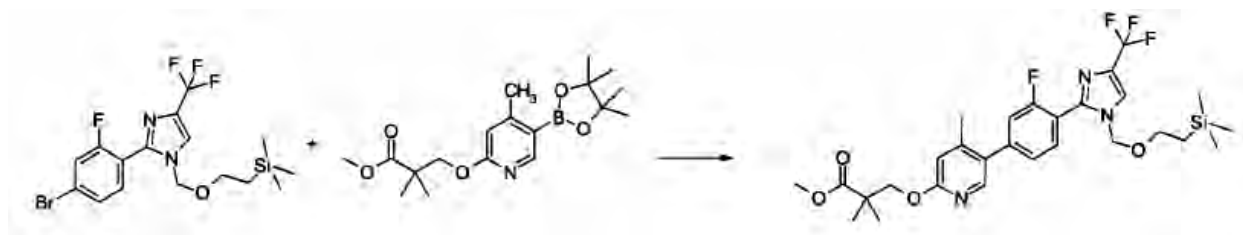
20 3) Se disolvió en ácido trifluoroacético (2,0 ml) y agua (0,1 ml) ácido 2,2-dimetil-3-({4-metil-6'-[4-(trifluorometil)-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}-1H-imidazol-2-il]-3,3'-bipiridin-6-il}oxi)propanoico (80 mg), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. A la disolución se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N para llevar el pH de la misma de 2 a 3, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada, se separó la capa orgánica y se concentró a presión reducida. Se añadió isopropil-éter al residuo obtenido, y se recogió el sólido precipitado por filtración y se secó a presión reducida para obtener ácido 2,2-dimetil-3-({4-metil-6'-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-3,3'-bipiridin-6-il}oxi)propanoico (30 mg).

25

EM (m/z): 421 [M+H]⁺

Ejemplo 62

30 [Fórmula 75]



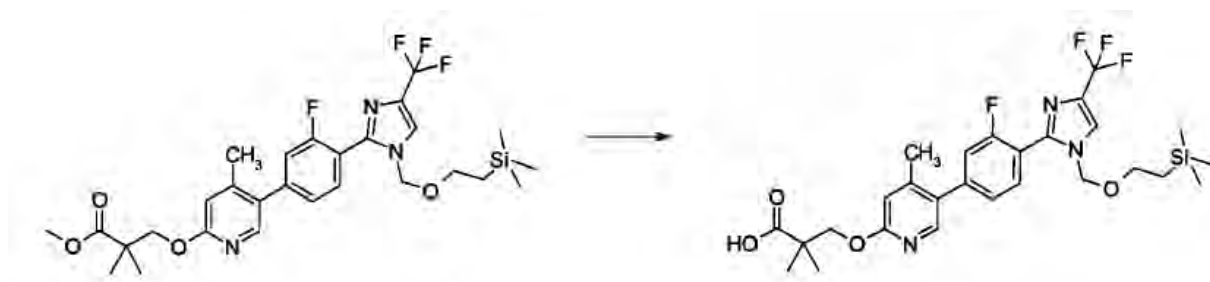
1) Se añadió N,N-dimetilformamida (4 ml) a 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-1-{{2-(trimetilsilil)etoxi}metil}-

1H-imidazol (500 mg), 2,2-dimetil-3-[[4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxi]propanoato de metilo (477 mg) y complejo cloruro de paladio (dppf)-cloruro de metileno (46 mg), y tras añadir disolución acuosa de carbonato de sodio 2 N (1,71 ml) a la mezcla, se sustituyó la atmósfera por nitrógeno y se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante 5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y agua, y se separaron los líquidos.

5 Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada y el residuo obtenido mediante la concentración de la mezcla a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 95:5 a 82:18) para obtener 3-[(5-{3-fluoro-4-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetil-silil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]fenil}-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (677 mg).

10 EM (m/z): 582 [M+H]⁺

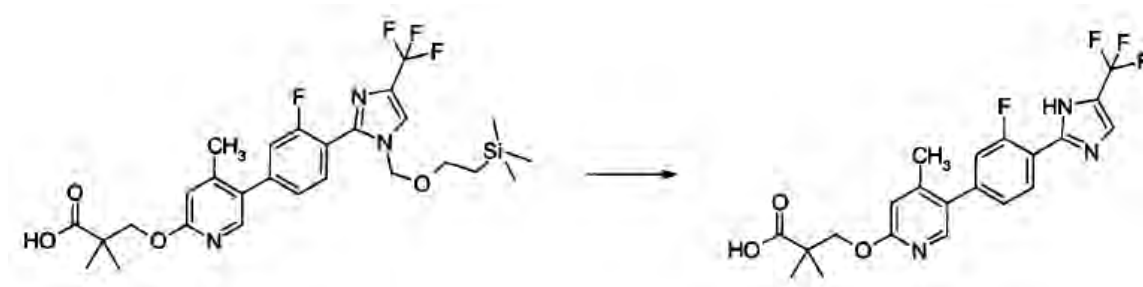
[Fórmula 76]



15 2) Se añadieron metanol (3,0 ml) y tetrahidrofurano (3,0 ml) a 3-[(5-{3-fluoro-4-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]fenil}-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (660 mg), y tras añadir disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N (4,0 ml) a la mezcla, se agitó la mezcla resultante a 50 °C durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla se neutralizó mediante ácido clorhídrico 2 N. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada y se concentró a presión reducida para obtener ácido 3-[(5-{3-fluoro-4-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]fenil}-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2,2-dimetilpropanoico (721 mg).

25 EM (m/z): 568 [M+H]⁺

[Fórmula 77]

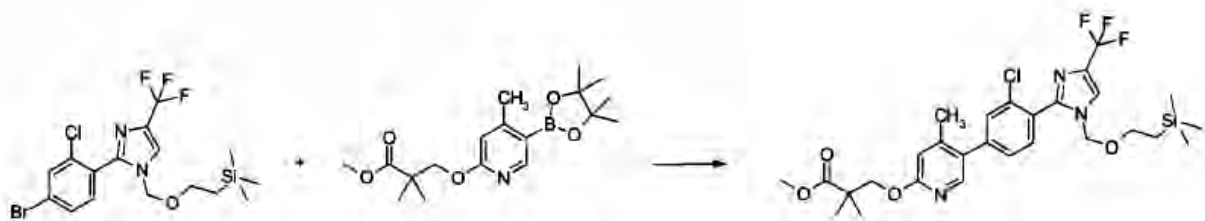


30 3) Se disolvió en ácido trifluoroacético (2,0 ml) y agua (0,1 ml) ácido 3-[(5-{3-fluoro-4-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]fenil}-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2,2-dimetilpropanoico (640 mg), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La disolución se neutralizó añadiendo disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N, y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada, se separó la capa orgánica y se concentró a presión reducida. Se añadió éter al residuo obtenido, y se recogió el sólido precipitado por filtración y se secó a presión reducida para obtener ácido 3-[(5-{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil}-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2,2-dimetilpropanoico (432 mg).

35 EM (m/z): 438 [M+H]⁺

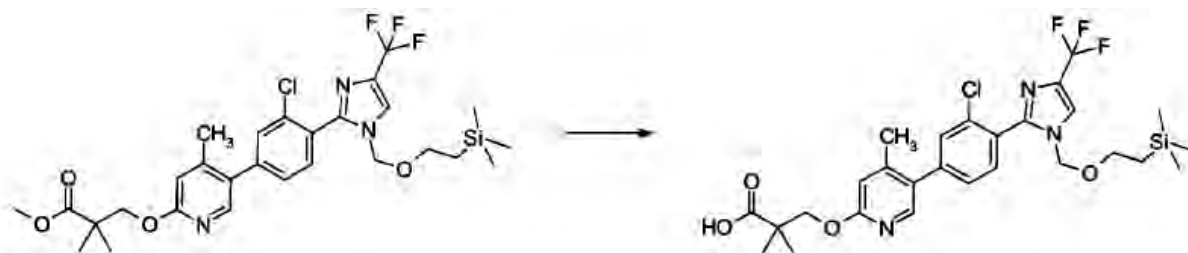
40 Ejemplo 63

[Fórmula 78]



1) Se añadió N,N-dimetilformamida (2 ml) a 2-(4-bromo-2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol (297 mg), 2,2-dimetil-3-[[4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxi]propanoato de metilo (228 mg) y complejo cloruro de paladio (dppf)-cloruro de metileno (27 mg), y tras añadir disolución acuosa de carbonato de sodio 2 N (0,98 ml) a la mezcla, se sustituyó la atmósfera por nitrógeno y se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante 5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y agua, y se separaron los líquidos. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, y el residuo obtenido mediante la concentración de la mezcla a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 94:6 a 82:18) para obtener 3-[[5-(3-cloro-4-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetil-silil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]fenil]-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (278 mg).

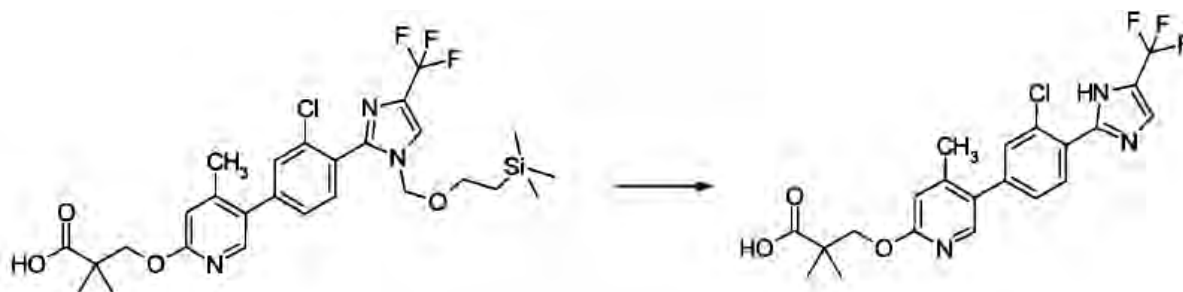
EM (m/z): 598/600 [M+H]⁺
[Fórmula 79]



2) Se añadieron metanol (1,5 ml) y tetrahidrofurano (1,5 ml) a 3-[[5-(3-cloro-4-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetil-silil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]fenil]-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (274 mg), y tras añadir disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N (1,5 ml) a la mezcla, se agitó la mezcla resultante a 50 °C durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla resultante se neutralizó mediante ácido clorhídrico 1 N. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada y se concentró a presión reducida para obtener ácido 3-[[5-(3-cloro-4-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetil-silil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]fenil]-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2,2-dimetilpropanoico (279 mg).

EM (m/z): 584/586 [M+H]⁺

[Fórmula 80]



3) Se disolvió en ácido trifluoroacético (1,0 ml) y agua (0,05 ml) ácido 3-[[5-(3-cloro-4-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetil-silil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]fenil]-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2,2-dimetilpropanoico (268 mg), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La disolución se neutralizó añadiendo disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada y se separó la capa orgánica y se concentró a presión reducida. Se añadió éter al residuo obtenido y se recogió el sólido precipitado por filtración y se secó a presión reducida para obtener ácido 3-[[5-(3-cloro-4-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil]-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2,2-dimetilpropanoico (133 mg).

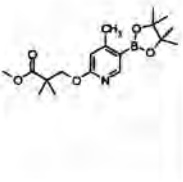
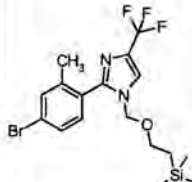
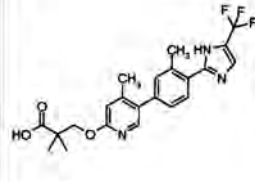
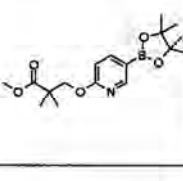
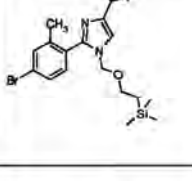
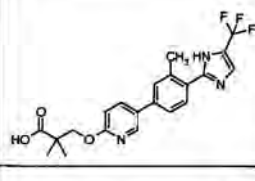
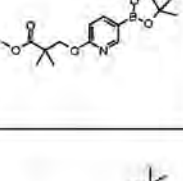
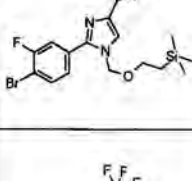
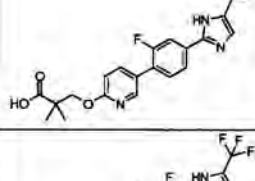
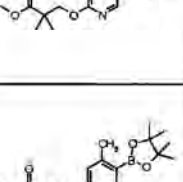
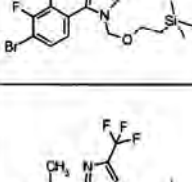
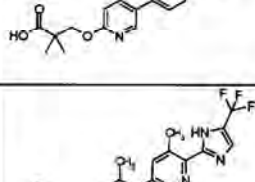
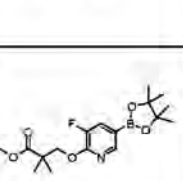
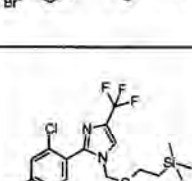
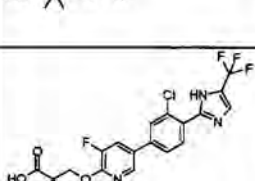
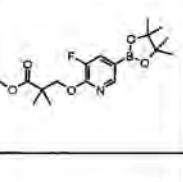
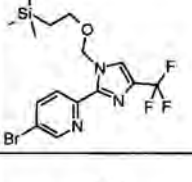
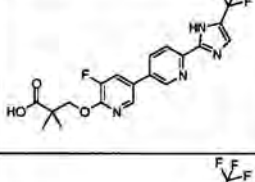
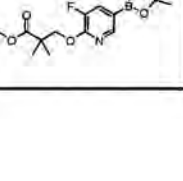
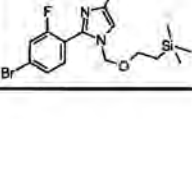
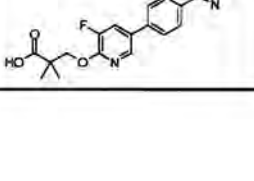



EM (m/z): 454/456 [M+H]⁺

Los compuestos siguientes se sintetizaron usando los materiales de partida correspondientes, de la misma manera que en el ejemplo 60.

5 [Tabla 8]

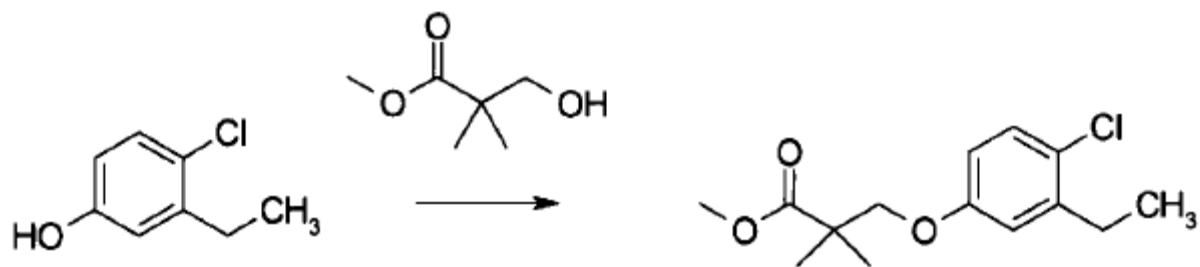
Ejemplo	Sustancia inicial 1	Sustancia inicial 2	Producto	EM (m/z)
64				424 [M+H] ⁺
65				420 [M+H] ⁺
66				407 [M+H] ⁺
67				407 [M+H] ⁺
68				406 [M+H] ⁺
69				456 [M+H] ⁺

70				432 [M+H] ⁺
71				418 [M+H] ⁺
72				421 [M+H] ⁺
73				420 [M+H] ⁺
74				420 [M+H] ⁺
75				442 [M+H] ⁺
76				424 [M+H] ⁺

77				434 [M+H] ⁺
78				420 [M+H] ⁺
79				424 [M+H] ⁺
80				442 [M+H] ⁺
81				435 [M+H] ⁺
82				458/460 [M+H] ⁺
83				425 [M+H] ⁺
84				442 [M+H] ⁺

Ejemplo 85

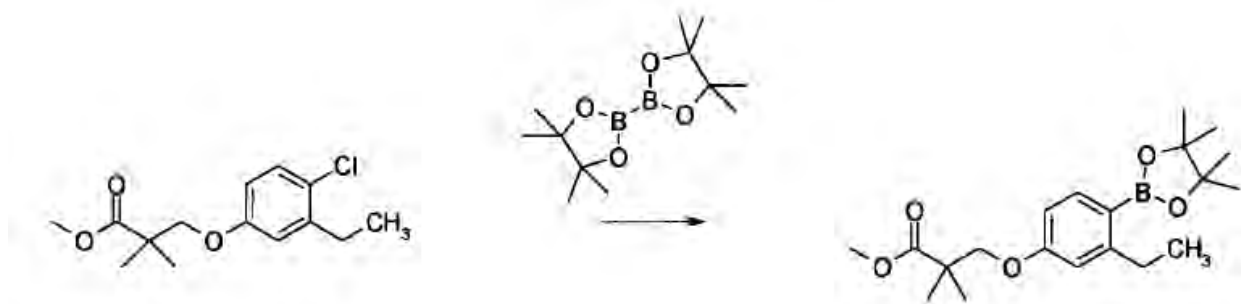
5 [Fórmula 81]



5 1) Usando 4-cloro-3-etilfenol (2000 mg) e hidroxipivalato de metilo (2025 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 1-1) para obtener 3-(4-cloro-3-etilfenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (2951 mg).

EM (m/z): 288/290 [M+NH₄]⁺

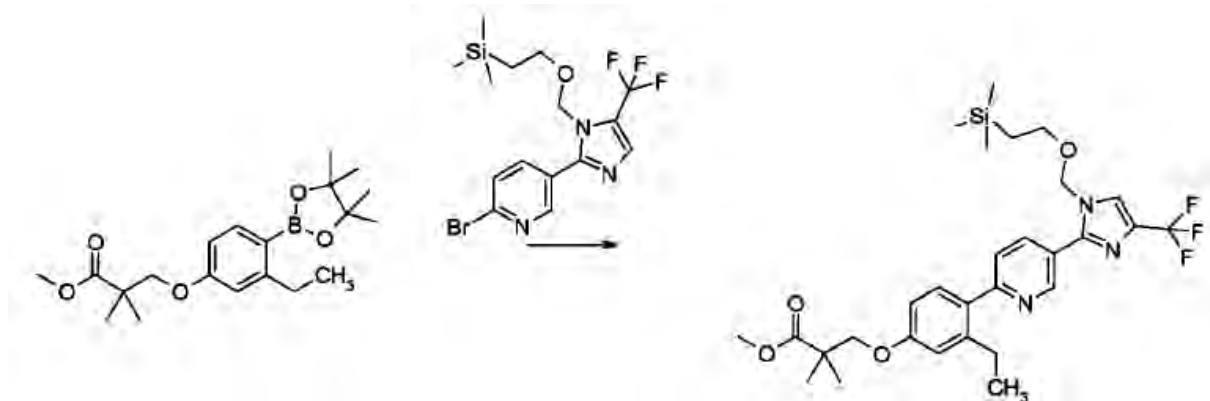
10 [Fórmula 82]



15 2) Usando 3-(4-cloro-3-etilfenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (2000 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 6-2) para obtener 3-[3-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-2,2-dietilpropanoato de metilo (2311 mg).

EM (m/z): 380 [M+NH₄]⁺

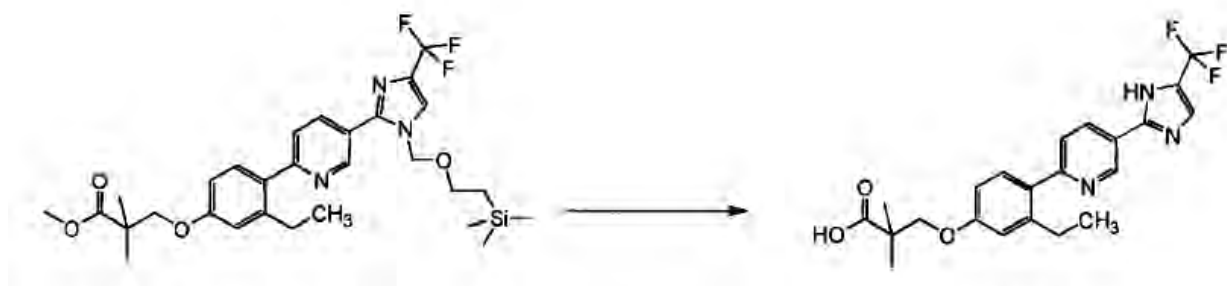
20 [Fórmula 83]



25 3) Usando 3-[3-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-2,2-dietilpropanoato de metilo (200 mg) y 2-bromo-5-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetil-silil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]piridina (233,2 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 1-3) para obtener 3-(3-etil-4-{5-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetil-silil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (94 mg).

EM (m/z): 578 [M+H]⁺

30 [Fórmula 84]

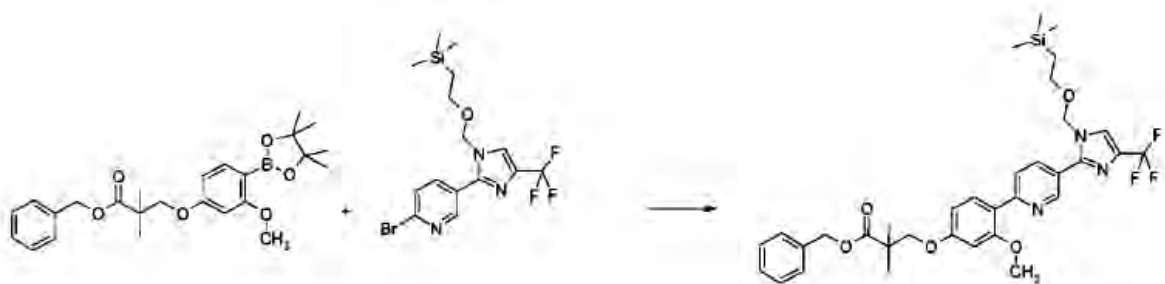


4) Usando 3-(3-etil-4-{5-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil]-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (80 mg), los procedimientos se llevaron a cabo de la misma manera que en el ejemplo 4-1) y 4-2) para obtener ácido 3-(3-etil-4-{5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)-2,2-dimetilpropanoico (434 mg).

EM (m/z): 434 [M+H]⁺

Ejemplo 86

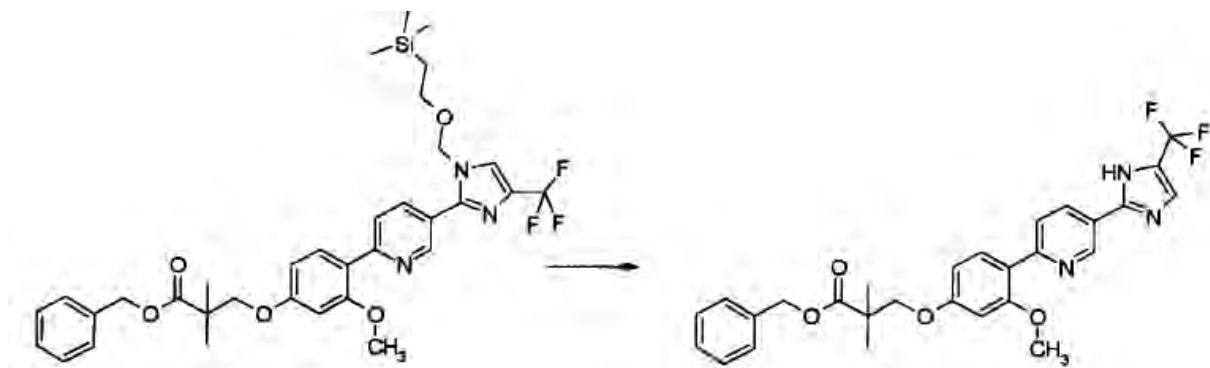
[Fórmula 85]



1) Usando 3-[3-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenoxi]-2,2-dimetilpropanoato de bencilo (1,03 g) y 2-bromo-5-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]piridina (494 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 1-3) para obtener 3-[3-metoxi-4-[5-[4-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-il]-2-piridil]fenoxi]-2,2-dimetilpropanoato de bencilo (639 mg).

EM (m/z): 656 [M+H]⁺

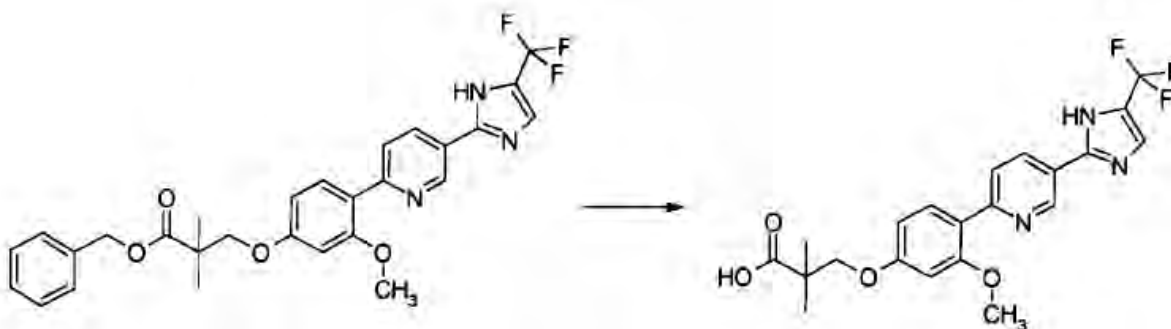
[Fórmula 86]



2) Usando 3-[3-metoxi-4-[5-[4-(trifluorometil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-il]-2-piridil]fenoxi]-2,2-dimetilpropanoato de bencilo (638 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 1-2) para obtener 3-[3-metoxi-4-[5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-piridil]fenoxi]-2,2-dimetilpropanoato de bencilo.

EM (m/z): 526 [M+H]⁺

[Fórmula 87]



5 3) Usando 3-[3-metoxi-4-[5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-piridil]fenoxi]-2,2-dimetilpropanoato de bencilo obtenido en el punto 2) antes mencionado, el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 18-2) para obtener ácido 3-[3-metoxi-4-[5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-piridil]fenoxi]-2,2-dimetilpropanoico (246 mg).

10 EM (m/z): 436 [M+H]⁺

Ejemplo 87

[Fórmula 88]

15

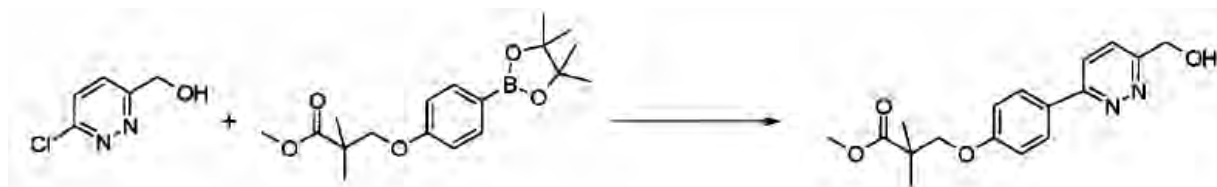


20 1) Se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) 6-cloropiridazin-3-carboxilato de metilo (1,726 g), la disolución se enfrió a 0 °C, se añadió disolución de hidruro de diisobutilaluminio-tetrahidrofurano 1 M (20 ml) gota a gota a la disolución y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se añadieron sucesivamente agua (10 ml) y ácido clorhídrico 1 N (20 ml) a 0 °C. Tras añadir una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico a la mezcla a temperatura ambiente, se extrajo la mezcla con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el residuo obtenido mediante la concentración del extracto a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 90:10 a 25:75) para obtener (6-cloropiridazin-3-il)metanol (177 mg).

25 EM (m/z): 147/145 [M+H]⁺

[Fórmula 89]

30



35 2) Usando (6-cloropiridazin-3-il)metanol (170 mg), y 3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (606 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 1-3) para obtener 3-[4-[6-(hidroximetil)piridazin-3-il]fenoxi]-2,2'-dimetilpropanoato de metilo (188 mg).

EM (m/z): 317 [M+H]⁺

[Fórmula 90]

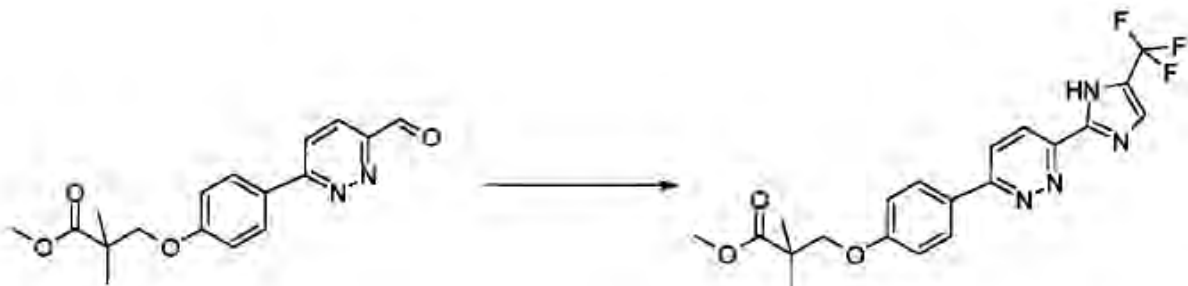
40



3) A una disolución de cloruro de metileno (8 ml) que contenía cloruro de oxalilo (278 μ l) se añadió gota a gota una disolución de cloruro de metileno (2 ml) que contenía dimetilsulfóxido (350 μ l) a -78 $^{\circ}$ C y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadió cloruro de metileno (5 ml) que contenía 3-[4-[6-(hidroximetil)piridazin-3-il]fenoxi]-2,2'-dimetilpropanoato de metilo (519 mg) gota a gota a la mezcla durante 10 minutos y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió trietilamina (1,6 ml) gota a gota a la mezcla a 0 $^{\circ}$ C y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadieron a la mezcla de reacción una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, y se separaron los líquidos. Se extrajo la capa acuosa dos veces con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con agua sucesivamente (dos veces), y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 90:10 a 50:50) para obtener 3-[4-(6-formilpiridazin-3-il)fenoxi]-2,2'-dimetilpropanoato de metilo (443 mg).

15 EM (m/z): 315 [M+H]⁺

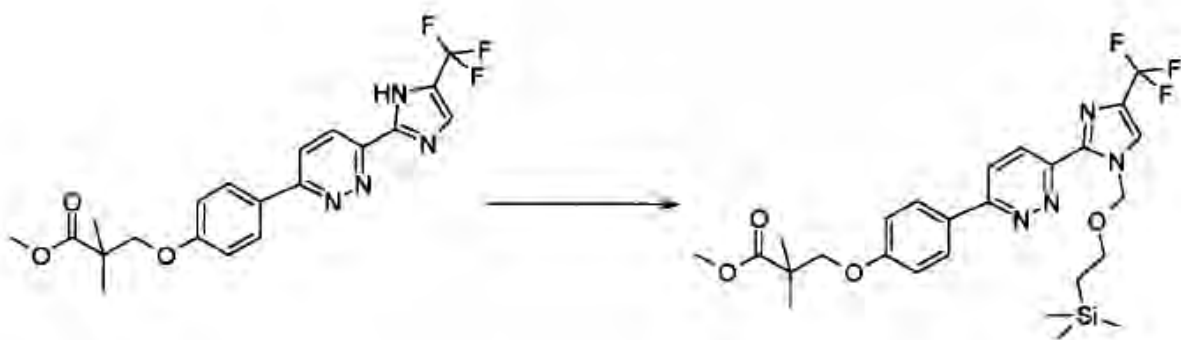
[Fórmula 91]



20 4) Usando 3-[4-(6-formilpiridazin-3-il)fenoxi]-2,2'-dimetilpropanoato de metilo (443 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 1-1) para obtener 2,2-dimetil-3-[4-{6-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-piridazin-3-il}fenoxi]propanoato de metilo (360 mg).

25 EM (m/z): 421 [M+H]⁺

[Formula 92]

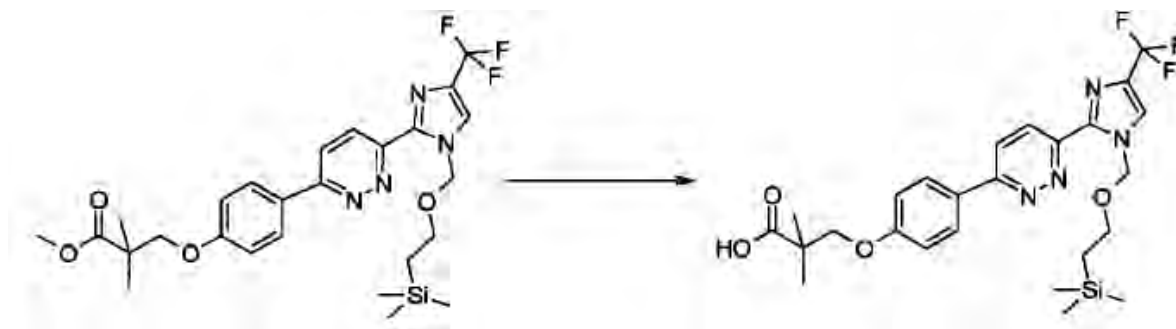


30 5) Usando 2,2-dimetil-3-[4-{6-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-piridazin-3-il}fenoxi]propanoato de metilo (359 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 1-2) para obtener 2,2-dimetil-3-[4-{6-[4-(trifluorometil)-1-[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]piridazin-3-il}fenoxi]propanoato de metilo (309 mg).

35

EM (m/z): 551 [M+H]⁺

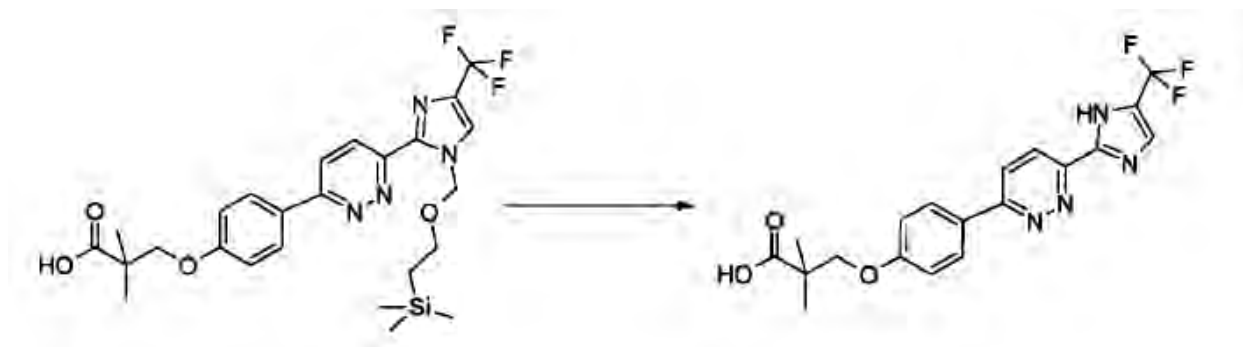
[Fórmula 93]



6) Usando 2,2-dimetil-3-(4-{6-[4-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)-etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il]piridazin-3-il}fenoxi)propanoato de metilo (309 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 3-2) para obtener ácido 2,2-dimetil-3-(4-{6-[4-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]metil}-1H-imidazol-2-il]piridazin-3-il}fenoxi)propanoico (259 mg).

EM (m/z): 537 [M+H]⁺

[Fórmula 94]

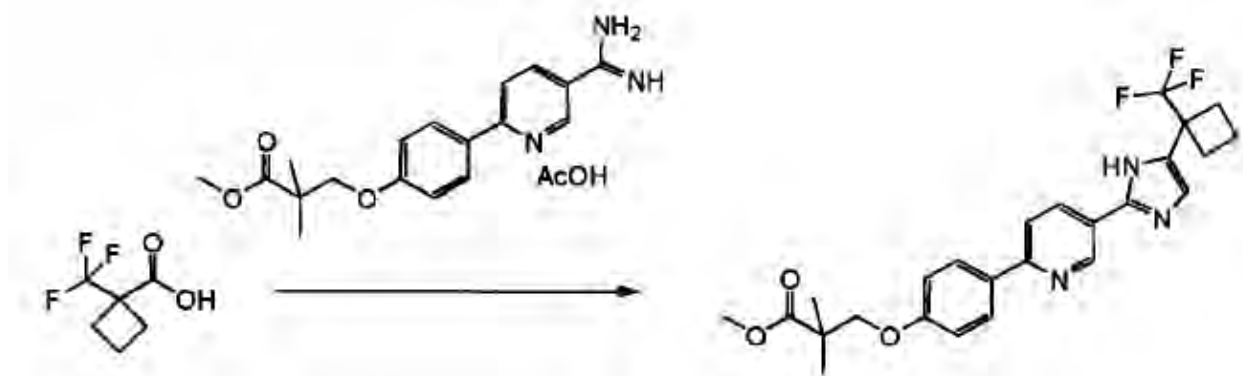


7) Usando ácido 2,2-dimetil-3-(4-{6-[4-(trifluorometil)-1-{[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil}-1H-imidazol-2-il]piridazin-3-il}fenoxi)propanoico (257 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 3-3) para obtener ácido 2,2-dimetil-3-(4-{6-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridazin-3-il}fenoxi)-propanoico (194 mg).

EM (m/z): 407 [M+H]⁺

Ejemplo 88

[Fórmula 95]



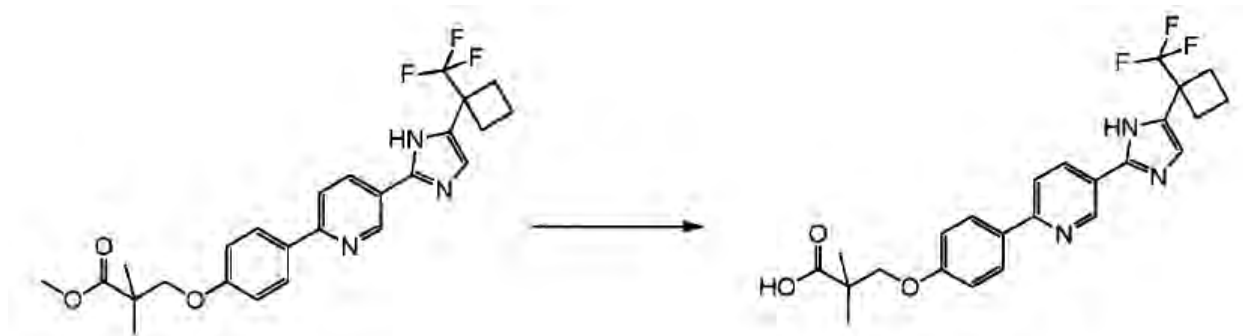
30 1) Usando ácido 1-(trifluorometil)-1-ciclobutano-carboxílico (300 mg), y 3-(4-{5-[amino(imino)metil]piridin-2-il}fenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de acetato de metilo (415 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el

ejemplo 2-1) para obtener 2,2-dimetil-3-[4-(5-{5-[1-(trifluorometil)ciclobutil]-1H-imidazol-2-il}piridin-2-il)fenoxi)propanoato de metilo (369 mg).

EM (m/z): 474 [M+H]⁺

5

[Fórmula 96]

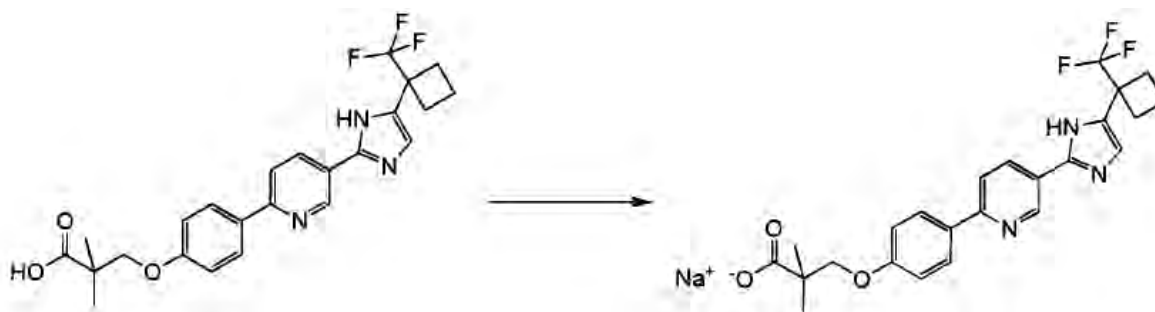


10 2) Usando 2,2-dimetil-3-[4-(5-{5-[1-(trifluorometil)ciclobutil]-1H-imidazol-2-il}piridin-2-il)fenoxi)propanoato de metilo (367 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 2-2) para obtener ácido 2,2-dimetil-3-[4-(5-{5-[1-(trifluorometil)ciclobutil]-1H-imidazol-2-il}piridin-2-il)fenoxi)propanoico (350 mg).

EM (m/z): 460 [M+H]⁺

15

[Fórmula 97]



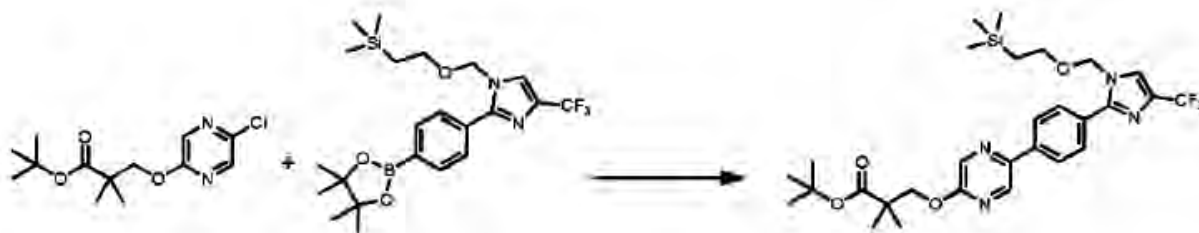
20 3) Usando ácido 2,2-dimetil-3-[4-(5-{5-[1-(trifluorometil)ciclobutil]-1H-imidazol-2-il}piridin-2-il)fenoxi)propanoico (350 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 2-3) para obtener 2,2-dimetil-3-[4-(5-{5-[1-(trifluorometil)ciclobutil]-1H-imidazol-2-il}piridin-2-il)fenoxi)propanoato de sodio (296 mg).

EM (m/z): 458 [M-Na]⁻

25

Ejemplo 89

[Fórmula 98]



30

1) Se añadieron dimetoxietano (10 ml) y disolución acuosa de carbonato sódico 2 M (1290 µl) a 3-[(5-cloropirazin-2-il)oxi]-2,2-dimetilpropanoato de terc-butilo (185 mg), tetraquitrifilfosfina paladio (75 mg) y 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol (363 mg), y se agitó la mezcla a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, y se filtró usando Celite. Se añadieron al filtrado acetato de etilo y agua, y se separaron los líquidos. Se separó la capa orgánica, se lavó con

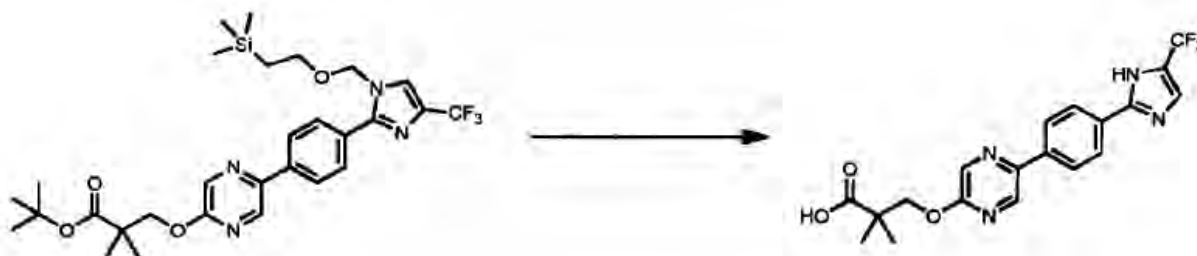
35

salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 99:1 a 90:10) para obtener 2,2-dimetil-3-[(5-{4-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]fenil}pirazin-2-il)oxi]propanoato de terc-butilo (256,2 mg).

5

EM (m/z): 593 [M+H]⁺

[Fórmula 99]



10

2) Usando 2,2-dimetil-3-[(5-{4-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]fenil}pirazin-2-il)oxi]propanoato de terc-butilo (256 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 8-2) para obtener ácido 2,2-dimetil-3-[(5-{4-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil}pirazin-2-il)oxi]-propanoico (122,7 mg).

15

EM (m/z): 407 [M+H]⁺

Usando los materiales de partida correspondientes, los compuestos siguientes se sintetizaron de la misma manera que en el ejemplo 89.

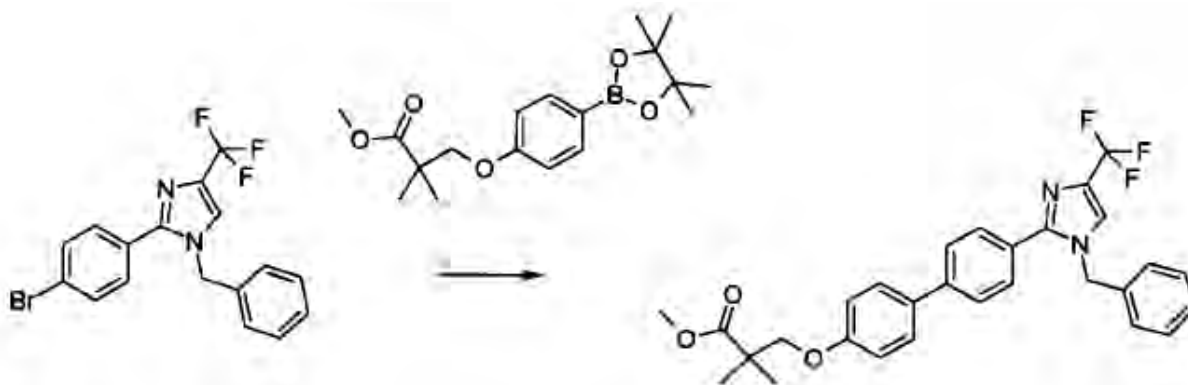
20

[Tabla 9]

Ejemplo	Sustancia inicial 1	Sustancia inicial 2	Producto	EM(m/z)
90				424 [M+H] ⁺
91				425 [M+H] ⁺
92				408 [M+H] ⁺

25 Ejemplo 93

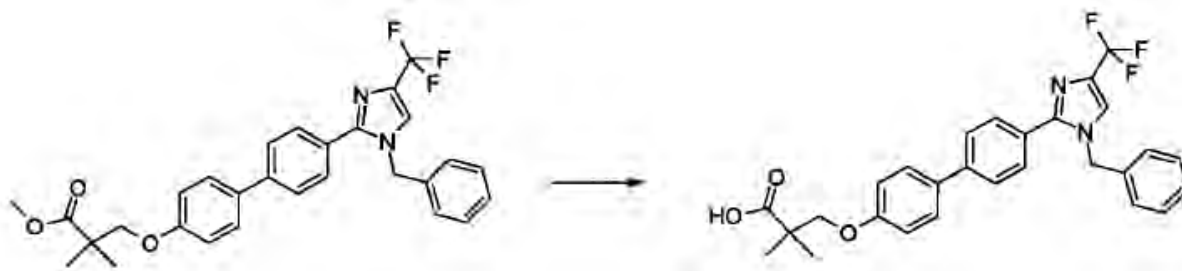
[Fórmula 100]



1) Usando 1-bencil-2-(4-bromofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol (815 mg) y 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboloran-2-il)fenoxi]-propanoato de metilo (1,43 g), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 1-3) para obtener 3-({4'-[1-bencil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-bifenil-4-il}oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (901 mg).

EM (m/z): 509 [M+H]⁺

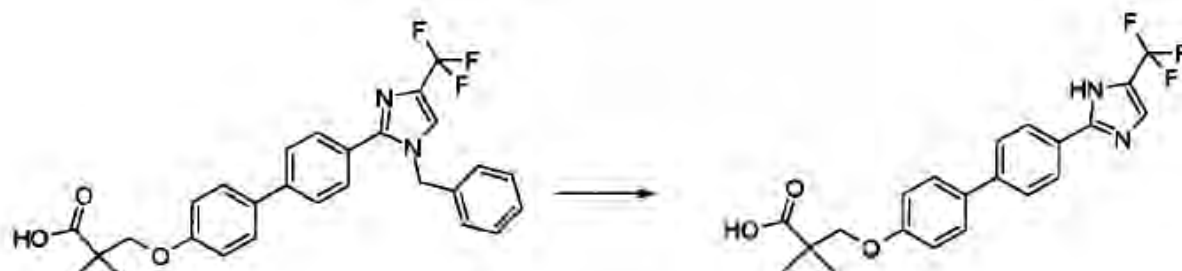
10 [Fórmula 101]



2) Usando 3-({4'-[1-bencil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]bifenil-4-il}oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (900 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 3-2) para obtener ácido 3-({4'-[1-bencil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]bifenil-4-il}oxi)-2,2-dimetilpropanoico (832 mg).

EM (m/z): 495 [M+H]⁺

20 [Fórmula 102]

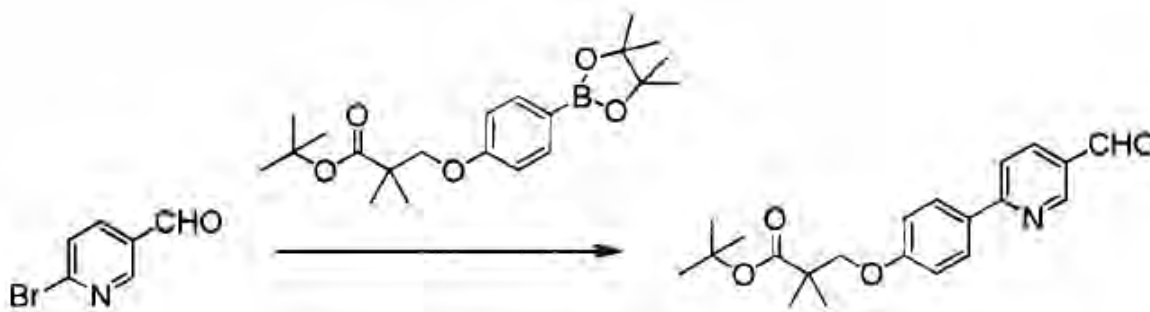


3) Se agitó la mezcla de ácido 3-({4'-[1-bencil-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]bifenil-4-il}oxi)-2,2-dimetilpropanoico (830 mg), hidróxido de paladio al 20 % sobre carbono (850 mg) y tetrahidrofurano (20 ml) a 60 °C en atmósfera de hidrógeno durante 6 horas. Se pasó gas nitrógeno a través de la mezcla de reacción y se diluyó la mezcla con cloroformo. Se filtró la mezcla usando un filtro de membrana, y el filtrado se lavó con tetrahidrofurano, metanol y cloroformo. Se combinaron los filtrados y se añadieron n-hexano y propanol al residuo obtenido mediante la concentración de los mismos a presión reducida. Se recogió el sólido precipitado por filtración para obtener ácido 3-({4'-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]bifenil-4-il}oxi)-2,2-dimetilpropanoico (635 mg).

EM (m/z): 405 [M+H]⁺

Ejemplo 94

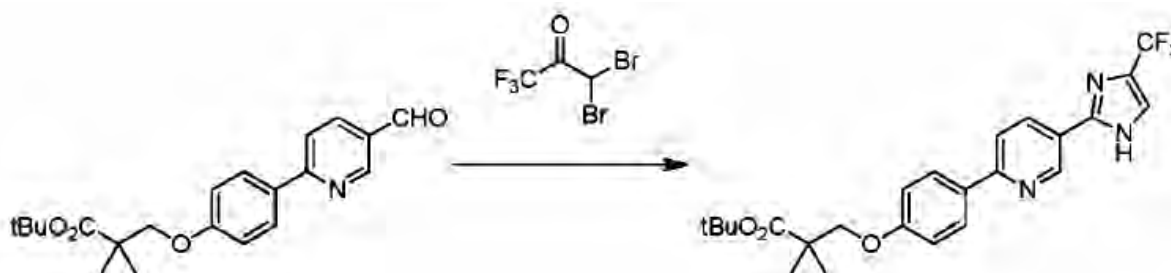
[Fórmula 103]



5
1) Se añadió N,N-dimetilformamida (7,4 ml) a 6-bromo-nicotinaldehído (273 mg), 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-propanoato de terc-butilo (552 mg) y disolución acuosa de carbonato de sodio 2 N (2,2 ml), y tras reemplazar la atmósfera por nitrógeno, se añadió complejo cloruro de paladio (dppf)-cloruro de metileno (60 mg) a la mezcla y se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante la noche. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y agua, y se separaron los líquidos. Después de la filtración con Celite, se separó la capa orgánica, se lavó con agua y después con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 90:10 a 70:30) para obtener 3-[4-(5-formilpiridin-2-il)-fenoxi]-2,2-dimetilpropanoato de terc-butilo (459 mg).

EM (m/z): 356 [M+H]⁺

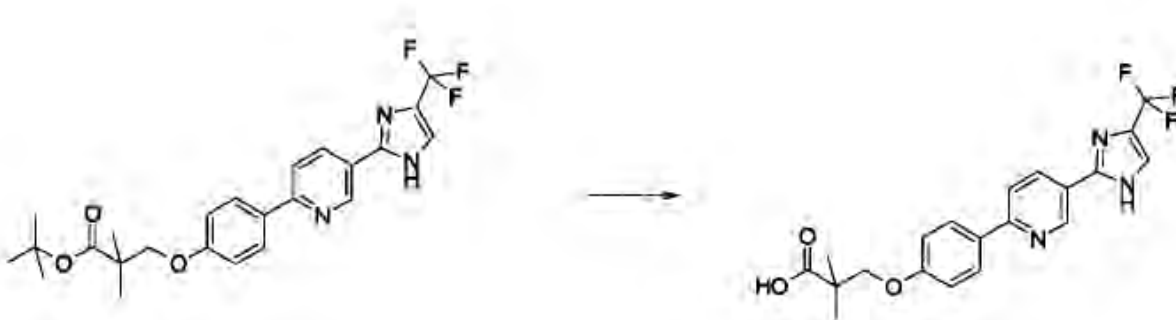
[Fórmula 104]



20
2) Usando 3,3-dibromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (2,02 g), y 3-[4-(5-formilpiridin-2-il)-fenoxi]-2,2-dimetilpropanoato de terc-butilo (889 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 1-1) para obtener 2,2-dimetil-3-[4-[5-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-fenoxi]propanoato de terc-butilo como un sólido amarillo pálido (806 mg).

EM (m/z): 462 [M+H]⁺

[Fórmula 105]

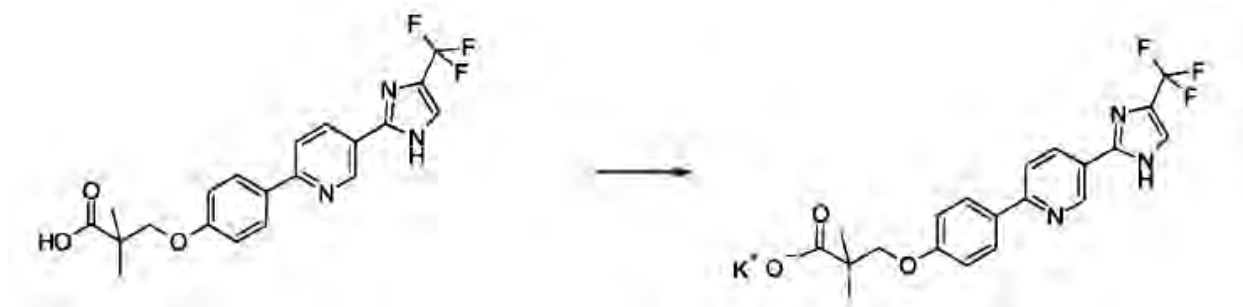


3) Usando 2,2-dimetil-3-[4-[5-(4-trifluorometil-1H-imidazol-2-il)-piridin-2-il]-fenoxi]-propanoato de terc-butilo (325 mg),

el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 8-2) para obtener ácido 2,2-dimetil-3-[4-[5-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-piridil]fenoxi]propanoico (167 mg).

EM (m/z): 420 [M+H]⁺

[Fórmula 106]



4) Se suspendió en tetrahidrofurano (10 ml) ácido 2,2-dimetil-3-[4-[5-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-piridil]fenoxi]propanoico (1001 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió disolución acuosa de hidróxido de potasio 10 M (0,25 ml) gota a gota a la mezcla y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se recogió el sólido precipitado por filtración, se lavó con tetrahidrofurano y se secó a presión reducida para obtener 2,2-dimetil-3-[4-[5-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-piridil]fenoxi]propanoato de potasio (995 mg).

EM (m/z): 406 [M-K+2H]⁺

Ejemplo 95

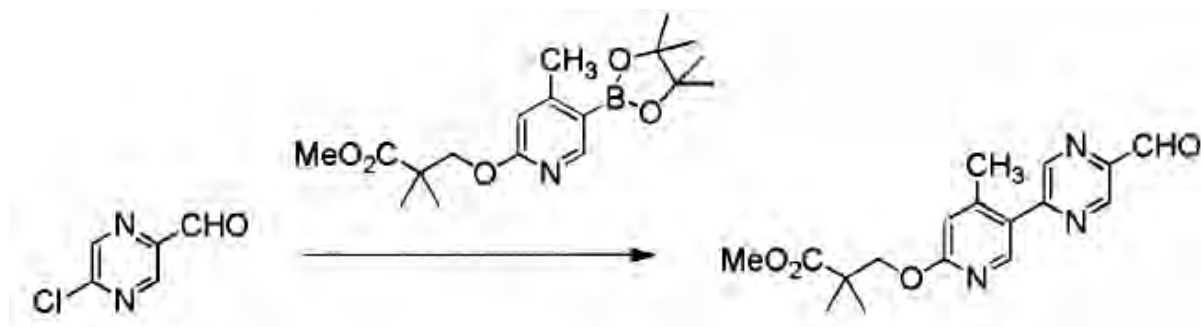
[Fórmula 107]



1) Se disolvió en tetrahidrofurano (66 ml) 5-cloropirazina-2-carboxilato de metilo (3,3 g) y se añadió disolución de hidruro de diisobutilaluminio/hexano 1 M (38,3 ml) gota a gota a la disolución en atmósfera de nitrógeno a -70 °C o una temperatura inferior durante 10 minutos, y la mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 10 minutos. A -60 °C o una temperatura inferior, se añadió disolución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio/hexano (31,3 ml) gota a gota a la mezcla durante 20 minutos y la mezcla se agitó adicionalmente a -70 °C o una temperatura inferior durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y tras la agitación a temperatura ambiente, se filtró con Celite. El filtrado se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo=de 100:0 a 80:20) para obtener 5-cloropirazina-2-carbaldehído (970 mg).

EM (m/z): 142/144 [M+H]⁺

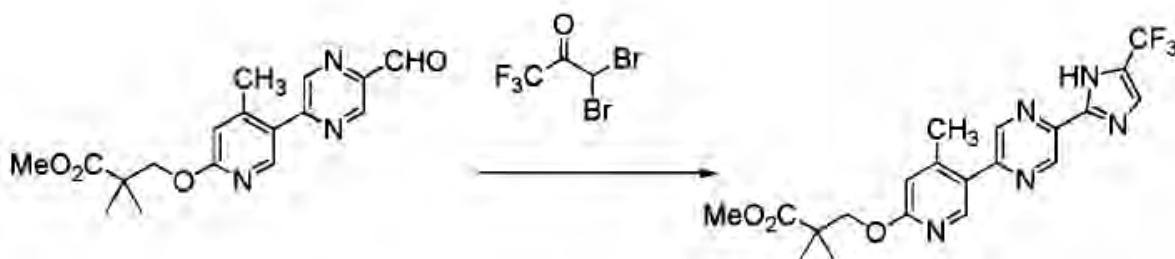
[Fórmula 108]



2) Se añadió N,N-dimetilformamida (10 ml) a 5-cloropirazina-2-carbaldehído (500 mg), 2,2-dimetil-3-[[4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxi]propanoato de metilo (1410 mg) y disolución acuosa de carbonato de sodio 2 N (5,26 ml), y tras reemplazar la atmósfera por nitrógeno, se añadió complejo cloruro de paladio (dppf)-cloruro de metileno (143 mg) a la mezcla y se agitó la mezcla resultante a 65 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y agua, y se separaron los líquidos. Después de la filtración con Celite, se separó la capa orgánica, se lavó con agua y después con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 100:0 a 70:30) para obtener 3-[[5-(5-formilpirazin-2-il)-4-metilpiridin-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (855 mg).

EM (m/z): 330 [M+H]⁺

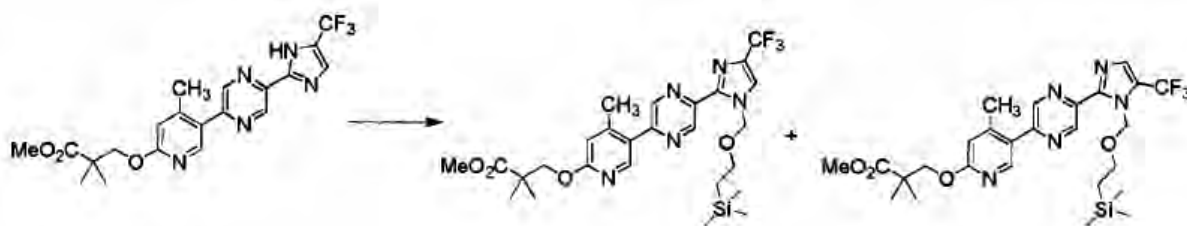
[Fórmula 109]



3) Una mezcla en la que se añadieron 3,3-dibromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (1311 mg) y acetato de sodio (797 mg) a agua (2 ml) se agitó a 90 °C durante 1 hora y después se enfrió en hielo. Tras disolver 3-[[5-(5-formilpirazin-2-il)-4-metilpiridin-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (400 mg) y amoníaco acuoso al 28 % (8 ml) en metanol (4 ml) y tetrahidrofurano (4 ml), a la disolución se añadió la disolución de reacción de la etapa antes mencionada y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo y se separaron los líquidos. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 90:10 a 66:34) para obtener 2,2-dimetil-3-[[4-metil-5-{5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]pirazin-2-il]-piridin-2-il]oxi]propanoato de metilo (325 mg).

EM (m/z): 436 [M+H]⁺

[Fórmula 110]

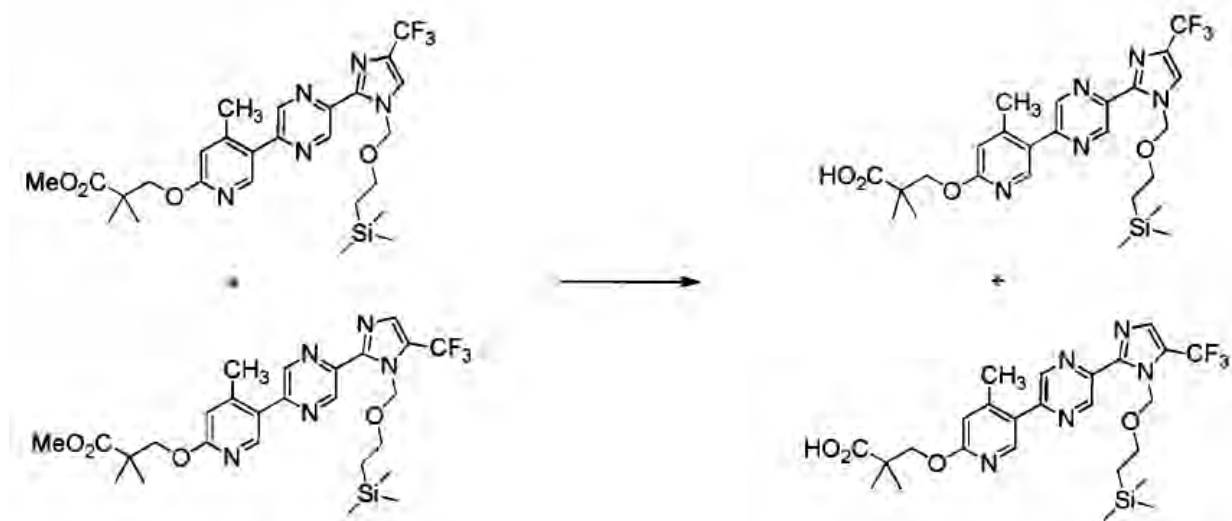


4) Se añadió hidruro sódico (60 %, 35 mg) a una disolución de N,N-dimetilformamida (3 ml) que contenía 2,2-dimetil-3-[[4-metil-5-{5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]pirazin-2-il]piridin-2-il]oxi]propanoato de metilo (320 mg) a 0 °C, y se agitó la mezcla resultante a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla se añadió cloruro de 2-

(trimetilsilil)etoximetilo (195 μ l), la temperatura de la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y después con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 90:10 a 80:20) para obtener una mezcla (324 mg) de 2,2-dimetil-3-[(4-metil-5-{5-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]pirazin-2-il]piridin-2-il)oxi]propanoato de metilo y 2,2-dimetil-3-[(4-metil-5-{5-[5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]-pirazin-2-il]piridin-2-il)oxi]propanoato de metilo.

10 EM (m/z): 566 [M+H]⁺

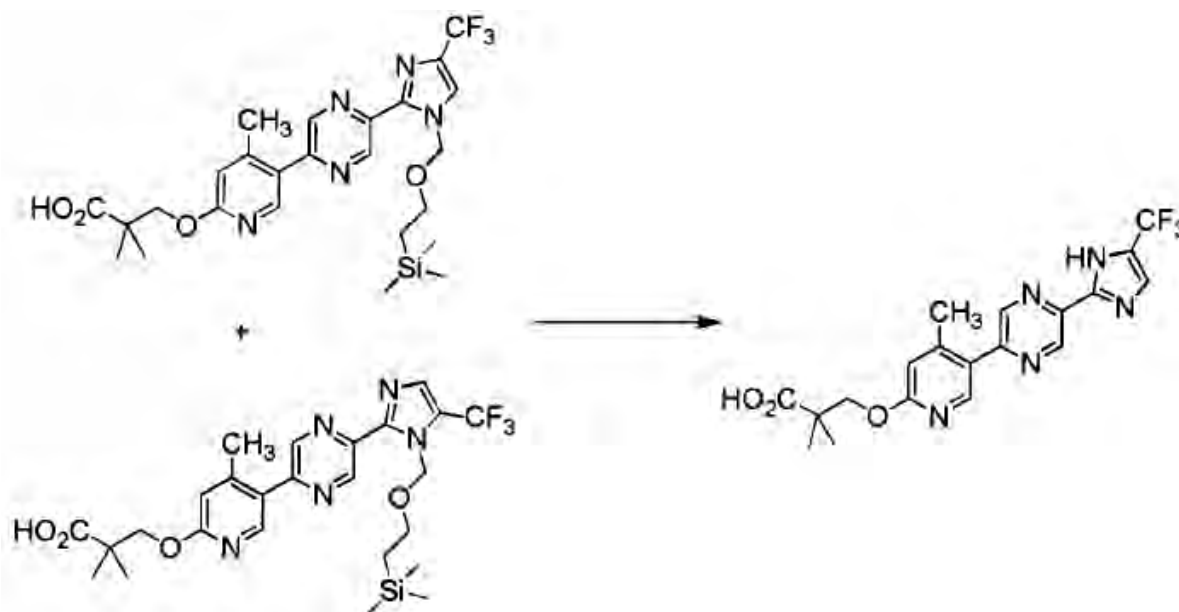
[Fórmula 111]



15 5) Se disolvieron en metanol (6,4 ml) una mezcla (320 mg) de 2,2-dimetil-3-[(4-metil-5-{5-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]pirazin-2-il]piridin-2-il)oxi]propanoato de metilo y 2,2-dimetil-3-[(4-metil-5-{5-[5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]pirazin-2-il]piridin-2-il)oxi]propanoato de metilo, y una disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N (2,83 ml), y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 hora. Tras concentrar la mezcla a presión reducida, el residuo se acidificó (pH=4) añadiendo ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener una mezcla de ácido 2,2-dimetil-3-[(4-metil-5-{5-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]-pirazin-2-il]piridin-2-il)oxi]propanoico y ácido 2,2-dimetil-3-[(4-metil-5-{5-[5-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]pirazin-2-il]piridin-2-il)oxi]propanoico.

25 EM (m/z): 552 [M+H]⁺

[Fórmula 112]

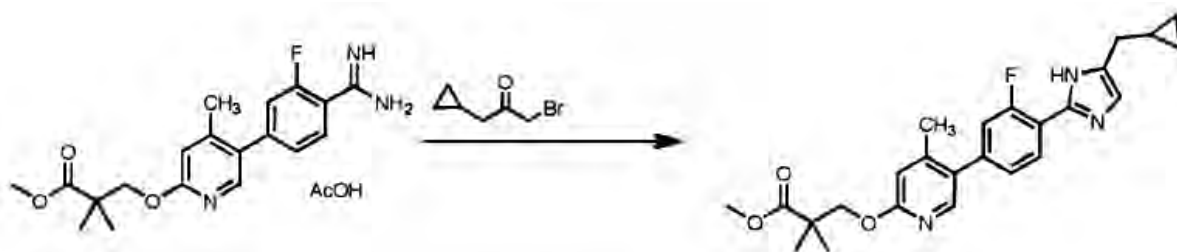


6) Se disolvió en ácido trifluoroacético (3,1 ml) y agua (0,31 ml) la mezcla de ácido 2,2-dimetil-3-[(4-metil-5-{5-[4-(trifluorometil)-1-{2-(trimetilsilil)etoxi}-metil]-1H-imidazol-2-il}pirazin-2-il)piridin-2-il]oxi]propanoico y ácido 2,2-dimetil-3-[(4-metil-5-{5-[5-(trifluorometil)-1-{2-(trimetilsilil)etoxi}metil]-1H-imidazol-2-il}pirazin-2-il)piridin-2-il]oxi]-propanoico obtenida en el punto 5) antes mencionado, y la disolución se agitó a temperatura ambiente. Se añadió ácido acético al residuo obtenido mediante la concentración de la disolución a presión reducida y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadió isopropil-éter al residuo sólido para pulverizarlo y el material pulverizado se secó para obtener ácido 2,2-dimetil-3-[(4-metil-5-{5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]pirazin-2-il}piridin-2-il]oxi]propanoico (197 mg).

EM (m/z): 422 [M+H]⁺

Ejemplo 96

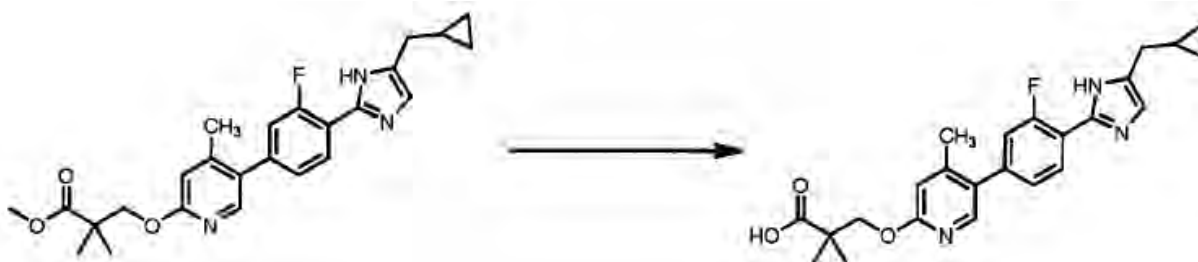
[Fórmula 113]



1) Se agitó una mezcla en la que se añadieron cloruro de metileno (10 ml) y salmuera saturada (10 ml) a sal de ácido acético de 3-[(5-{4- carbamimidoyl-3-fluorofenil)-4-metilpiridin-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (300 mg), 1-bromo- 3-ciclopropilpropan-2-ona (190 mg) y carbonato de potasio (346 mg) a 40 °C durante 5 horas. Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo: metanol=100:0 a 97:3) para obtener 3-[(5-{4-[5-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluorofenil]-4-metilpiridin-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (248 mg).

EM (m/z): 438 [M+H]⁺

[Fórmula 114]

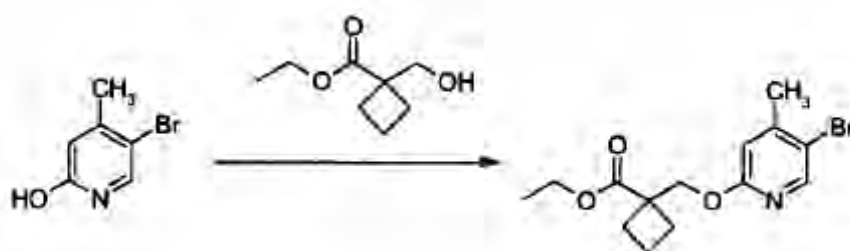


2) Se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (10 ml) 3-[(5-{4-[5-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluorofenil}-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (247 mg), y tras añadir disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N (2,8 ml) a la disolución, se agitó la mezcla resultante a 50 °C durante 7 horas. Se añadieron agua y ácido acético al residuo obtenido mediante la concentración de la mezcla de reacción a presión reducida. Se recogió el sólido precipitado por filtración, se lavó con agua y se secó para obtener ácido 3-[(5-{4-[5-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluorofenil}-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2,2-dimetilpropanoico (339 mg).

EM (m/z): 424 [M+H]⁺

Ejemplo 97

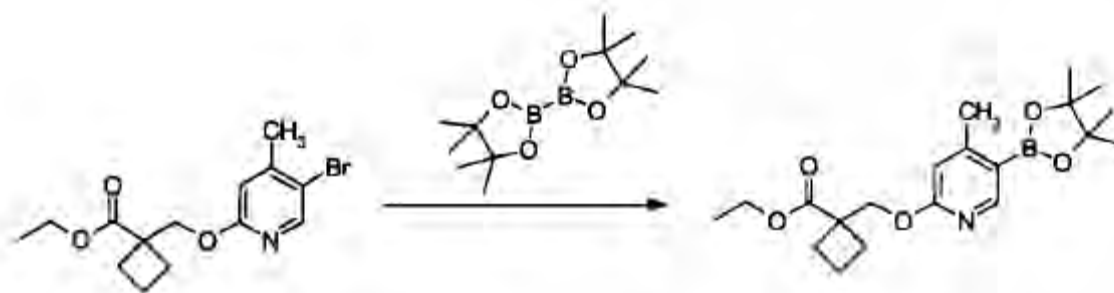
[Fórmula 115]



1) Se disolvieron en tetrahidrofurano (11 ml) 5-bromo-4-metilpiridin-2-ol (639 mg), 1-(hidroximetil)ciclobutanocarboxilato de etilo (538 mg) y trifetilfosfina (1,07 g), se añadió gota a gota disolución de azodicarboxilato de dietilo-tolueno al 40 % (1,86 ml) a la disolución a temperatura ambiente y después se agitó la mezcla resultante a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y el sólido precipitado se eliminó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 100:0 a 90:10) para obtener 1-[[5-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)oxi]metil]ciclobutanocarboxilato de etilo (638 mg).

EM (m/z): 328/330 [M+H]⁺

[Fórmula 116]



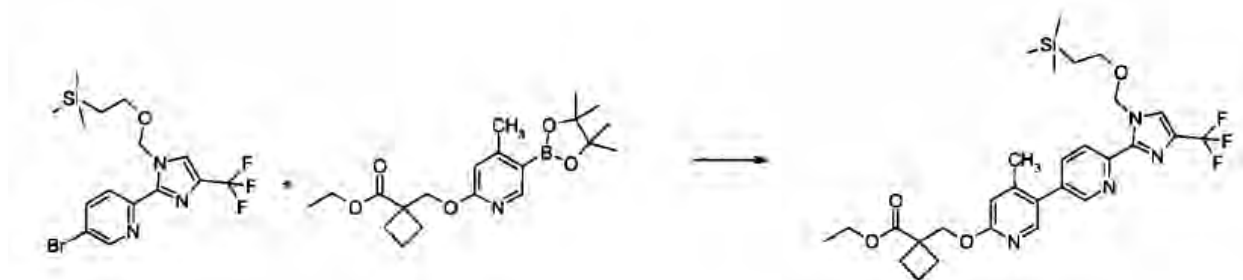
2) Se añadió 1,4-dioxano (32 ml) a 1-[[5-(5-bromo-4-metilpiridin-2-il)oxi]metil]ciclobutanocarboxilato de etilo (1,6 g), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (1,24 g), complejo cloruro de paladio (dppf)-cloruro de metileno (170 mg) y acetato de potasio (1,44 g), y se agitó la mezcla en atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y agua para extraer el compuesto objetivo. Se lavó la

capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras concentrar la mezcla a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 100:0 a 80:20) para obtener 1-([4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxi)metil]ciclobutanocarboxilato de etilo (1,30 g).

5

EM (m/z): 376 [M+H]⁺

[Fórmula 117]



10

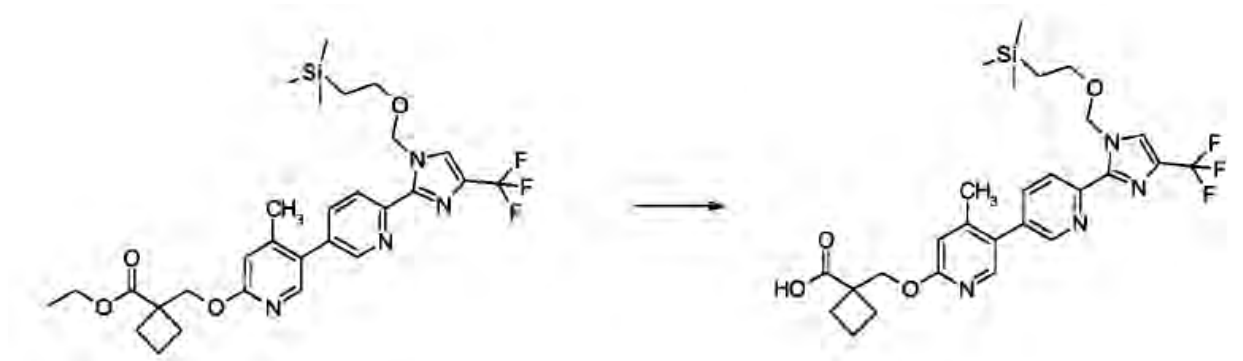
3) Se añadió N,N-dimetilformamida (3 ml) a 5-bromo-2-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]piridina (338 mg), 1-([4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxi)metil]ciclobutanocarboxilato de etilo (300 mg) y complejo cloruro de paladio (dppf)-cloruro de metileno (33 mg), y tras añadir disolución acuosa de carbonato de sodio 2 N (1,2 ml) a la mezcla, se sustituyó la atmósfera por nitrógeno y se agitó la mezcla a 65 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró usando Celite y se añadieron acetato de etilo y agua al filtrado para extraer el compuesto objetivo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras concentrar la mezcla a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo =de 100:0 a 90:10) para obtener 1-([4-metil-6'-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]-3,3'-bipiridin-6-il]oxi)metil]ciclobutanocarboxilato de etilo (344 mg).

15

20

EM (m/z): 591 [M+H]⁺

[Fórmula 118]



30

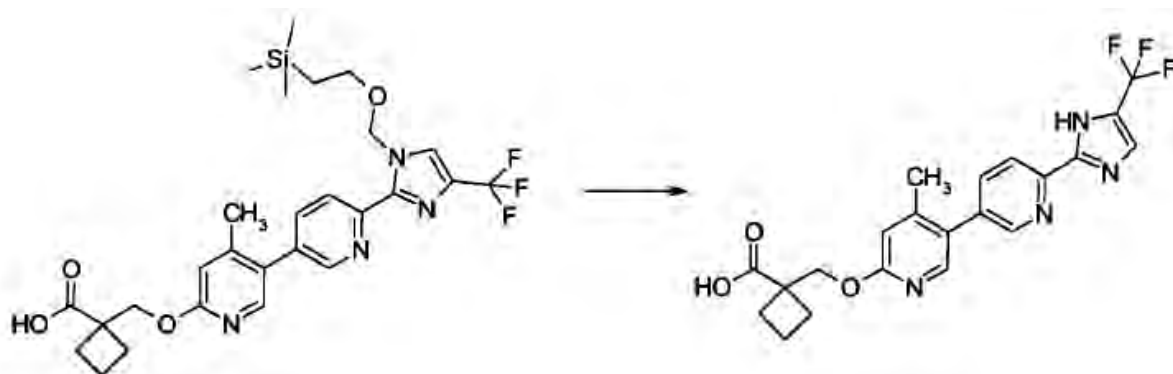
4) Se añadió metanol (7 ml) a 1-([4-metil-6'-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]-3,3'-bipiridin-6-il]oxi)metil]ciclobutanocarboxilato de etilo (343 mg), se añadió adicionalmente disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N (2,9 ml) a la mezcla y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 1 hora. Se eliminó por destilación metanol a presión reducida y el residuo se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener ácido 1-([4-metil-6'-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]-3,3'-bipiridin-6-il]oxi)metil]ciclobutanocarboxílico.

35

EM (m/z): 563[M+H]⁺

[Fórmula 119]

40

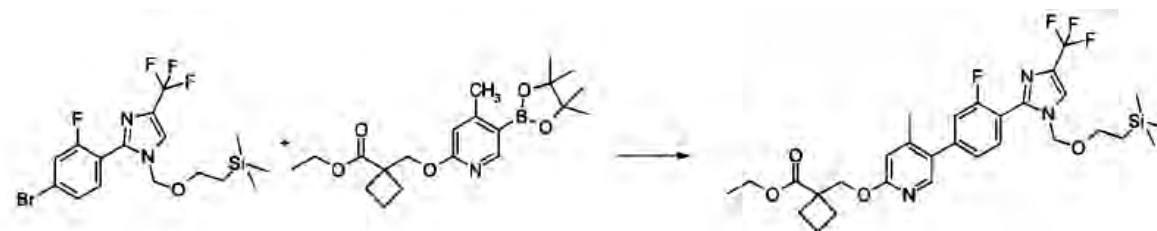


5) Se disolvió en ácido trifluoroacético (3,3 ml) y agua (0,33 ml) ácido 1-[[{4-metil-6'-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]-3,3'-bipiridin-6-il]oxi]metil]ciclobutanocarboxílico (327 mg), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se sometió a destilación azeotrópica con ácido acético, y se añadió isopropil-éter al residuo obtenido. Se recogió el sólido precipitado por filtración y se secó a presión reducida para obtener ácido 1-[[{4-metil-6'-[5-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il]-3,3'-bipiridin-6-il]oxi]metil]ciclobutanocarboxílico (217 mg).

EM (m/z): 433 [M+H]⁺

Ejemplo 98

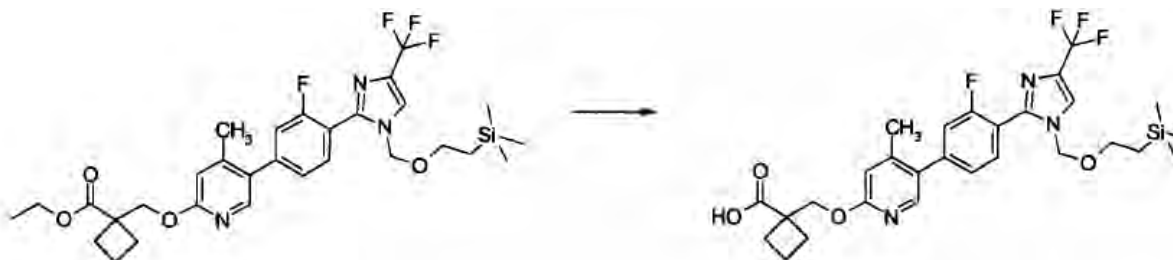
[Fórmula 120]



1) Se añadió N,N-dimetilformamida (5 ml) a 2-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol (293 mg), 1-[[{4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxi]metil]-ciclobutanocarboxilato de etilo (250 mg) y complejo cloruro de paladio (dppf)-cloruro de metileno (28 mg), y tras añadir disolución acuosa de carbonato de sodio 2 N (1 ml) a la mezcla, se sustituyó la atmósfera por nitrógeno y se agitó la mezcla a 65 °C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y agua para extraer el compuesto objetivo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras concentrar la mezcla a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 100:0 a 80:20) para obtener 1-[[{5-(3-fluoro-4-[4-(trifluoro-metil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]fenil)-4-metil-piridin-2-il]oxi]metil] ciclobutanocarboxilato de etilo (316 mg).

EM (m/z): 608 [M+H]⁺

[Fórmula 121]

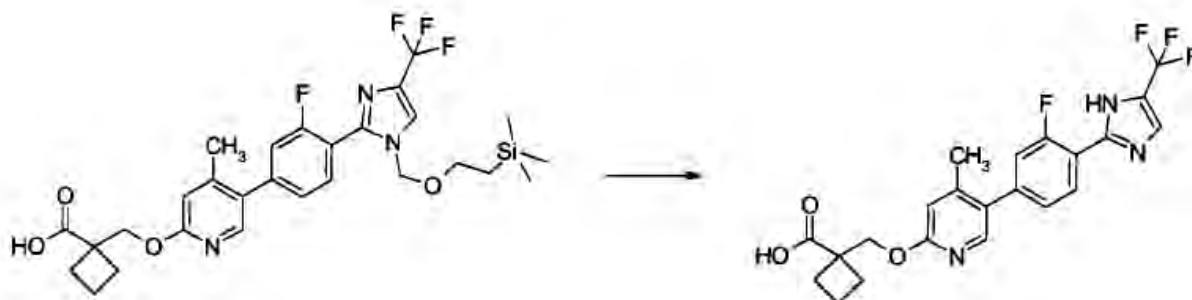


2) Se añadieron metanol (6,3 ml) y disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N (2,6 ml) a 1-[[{5-(3-fluoro-4-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]fenil)-4-metilpiridin-2-il]oxi]metil]ciclobutanocarboxilato de etilo (315 mg) y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. Se eliminó por destilación metanol a presión reducida,

y el residuo se neutralizó mediante ácido clorhídrico 1 N. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras concentrar la mezcla a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol=de 100:0 a 95:5) para obtener ácido 1-[[5-(3-fluoro-4-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]fenil]-4-metilpiridin-2-il)oxi]metil]ciclobutanocarboxílico (308 mg).

EM (m/z): 580 [M+H]⁺

[Fórmula 122]

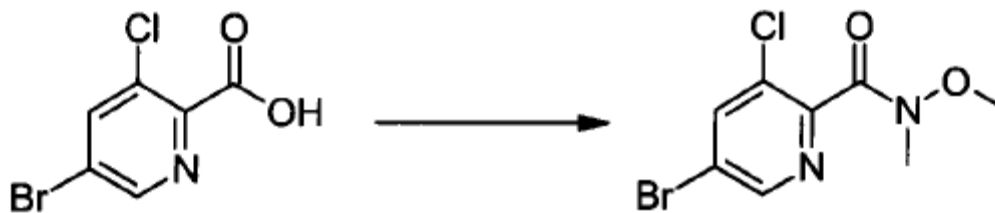


3) Se disolvió en ácido trifluoroacético (3,0 ml) y agua (0,3 ml) ácido 1-[[5-(3-fluoro-4-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]fenil]-4-metilpiridin-2-il)oxi]metil]ciclobutanocarboxílico (299 mg), y la disolución se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se llevó a pH=4 con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y ácido clorhídrico 1 N, se extrajo con acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida y se añadió isopropiléter al residuo obtenido. Se recogió el sólido precipitado por filtración y se secó a presión reducida para obtener ácido 1-[[5-(3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil]-4-metilpiridin-2-il)oxi]metil]ciclobutanocarboxílico (200 mg).

EM (m/z): 450 [M+H]⁺

Ejemplo 99

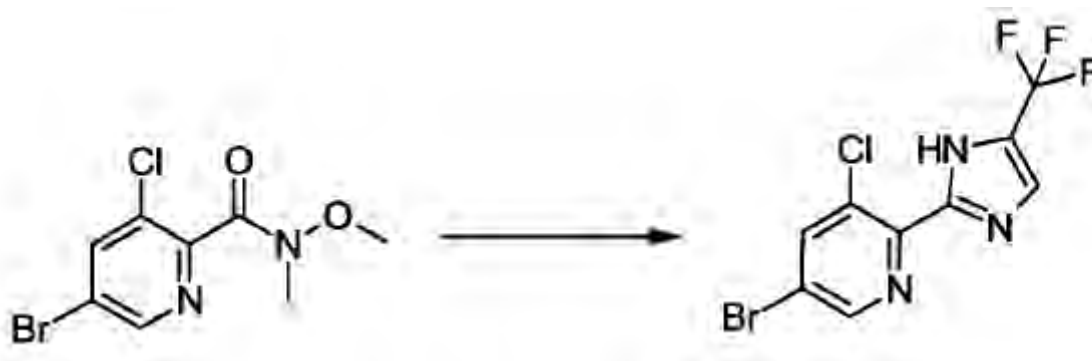
[Fórmula 123]



1) Se disolvió en N,N-dimetilformamida (24 ml) ácido 5-bromo-3-cloropiridine-2-carboxílico (2,36 g), 1-hidroxibenzotriazol (2,2 g) y clorhidrato de 3-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,87 g), se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,27 g) y trietilamina (1,95 ml) a la disolución, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua al residuo obtenido, se extrajo con acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con agua y después con salmuera saturada. Después de secar la mezcla sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró la mezcla a presión reducida para obtener 5-bromo-3-cloro-N-metoxi-N-metilpiridine-2-carboxamida (2,67 g).

EM (m/z): 279/281/283 [M+H]⁺

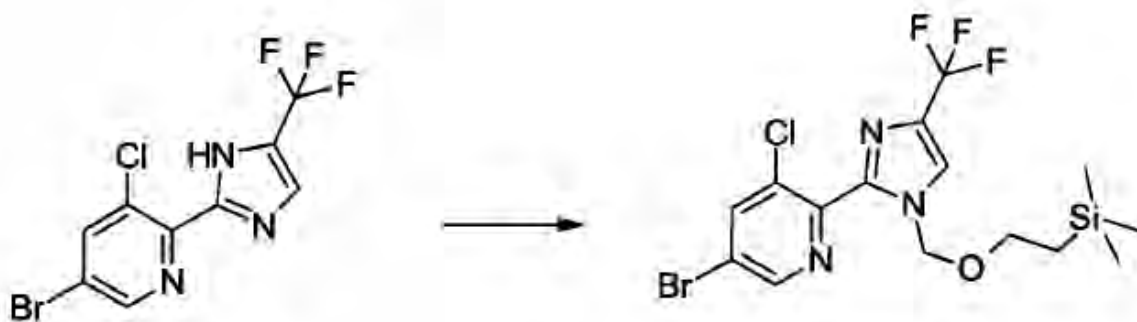
[Fórmula 124]



2) Se disolvió en tetrahidrofurano (27 ml) 5-bromo-3-cloro-N-metoxi-N-metil-piridin-2-carboxamida (2,66 g), la mezcla se enfrió en atmósfera de nitrógeno a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ o una temperatura inferior y se añadió una suspensión en tetrahidrofurano (5 ml) de hidruro de litio aluminio (180 mg) gota a gota a la mezcla. Se agitó la mezcla a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ o una temperatura inferior durante 2 horas y después se añadieron agua (10 ml) y salmuera saturada (10 ml) gota a gota a la mezcla. La temperatura de la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente, se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 100:0 a 90:10) para obtener una mezcla de un compuesto aldehído y un equivalente aldehído (2,1 g). A agua (36 ml) se añadieron 3,3-dibromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (6,61 g) y acetato de sodio (4,02 g) y se agitó la mezcla a $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. Una disolución acuosa obtenida mediante el enfriado con hielo de la mezcla se añadió a una mezcla que comprende la mezcla previamente obtenida del aldehído/ equivalente aldehído (1,8 g), amoníaco acuoso al 28 % (18 ml) y metanol (36 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se extrajo con acetato de etilo y se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y, después, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras concentrar la mezcla a presión reducida, se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=80:20), y el sólido obtenido se recogió por filtración, se lavó con isopropil éter y se secó para obtener 5-bromo-3-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridina (935 mg).

EM (m/z): 326/328/330 [M+H]⁺

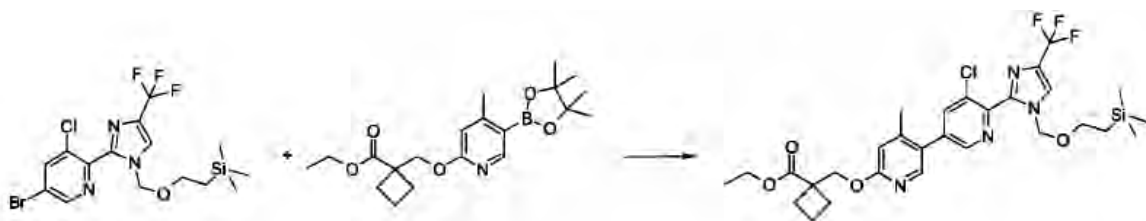
[Fórmula 125]



3) Se disolvió en N,N-dimetilformamida (13 ml) 5-bromo-3-cloro-2-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridina (1,27 g), se añadió hidruro sódico al 60 % (187 mg) a la disolución con enfriamiento con hielo, y después de calentar la mezcla hasta temperatura ambiente, se agitó la mezcla durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en hielo, se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil) etoximetilo (1,03 ml) a la mezcla, y después de calentar la mezcla hasta temperatura ambiente, se agitó la mezcla durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción, se extrajo la mezcla con acetato de etilo, y se lavó la capa orgánica con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras concentrar la mezcla a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 100:0 a 95:5) para obtener 5-bromo-3-cloro-2-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(tri-metilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]piridina (1,56 g).

EM (m/z): 458/460/462 [M+H]⁺

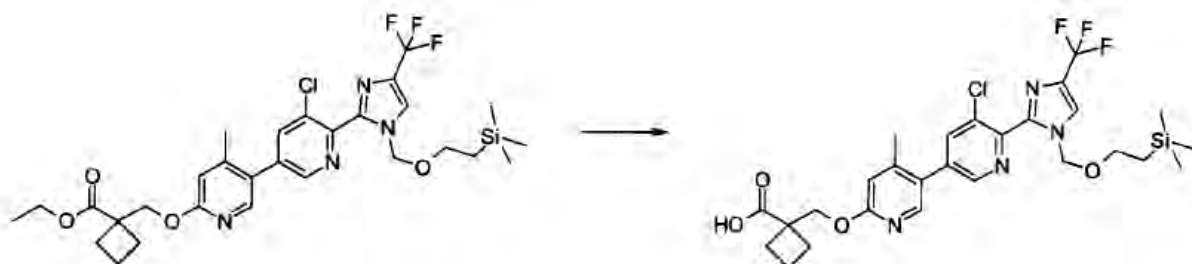
[Fórmula 126]



- 4) Se añadió N,N-dimetilformamida (3 ml) a 5-bromo-3-cloro-2-[4-(trifluoro-metil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]piridina (365 mg), 1-[[4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxi]metil]ciclobutanocarboxilato de etilo (300 mg) y complejo cloruro de paladio (dppf)-cloruro de metileno (33 mg), y tras añadir disolución de carbonato de sodio acuosa 2 N (1,2 ml) a la mezcla, se substituyó la atmósfera por nitrógeno y se agitó la mezcla a 65 °C durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 100:0 a 90:10) para obtener 1-[[{5'-cloro-4-metil-6'-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]-3,3'-bipiridin-6-il]oxi]metil]ciclobutanocarboxilato de etilo (318 mg).

EM (m/z): 625/627 [M+H]⁺

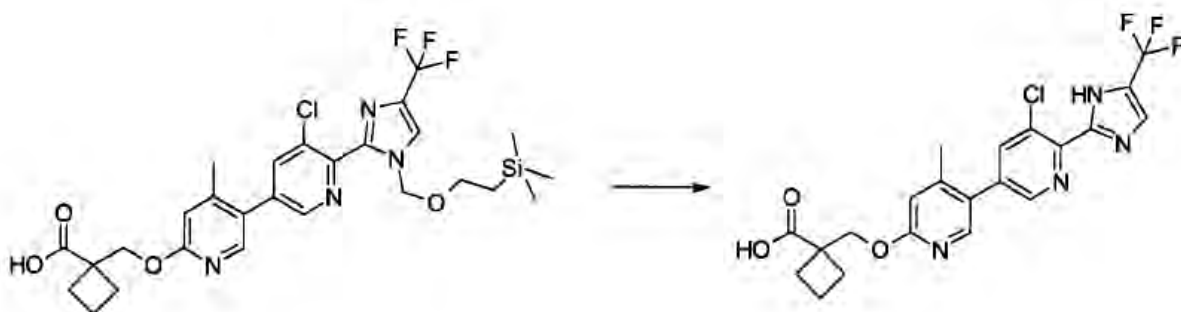
15 [Fórmula 127]



- 5) Se añadieron metanol (7 ml) y disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N (2,6 ml) a 1-[[{5'-cloro-4-metil-6'-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]-3,3'-bipiridin-6-il]oxi]metil]ciclobutanocarboxilato de etilo (327 mg), y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. Se eliminó por destilación metanol a presión reducida y el residuo se neutralizó mediante ácido clorhídrico 1 N. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró la mezcla a presión reducida para obtener ácido 1-[[{5'-cloro-4-metil-6'-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]-3,3'-bipiridin-6-il]oxi]metil]-ciclobutanocarboxílico.

EM (m/z): 597/599 [M+H]⁺

30 [Fórmula 128]



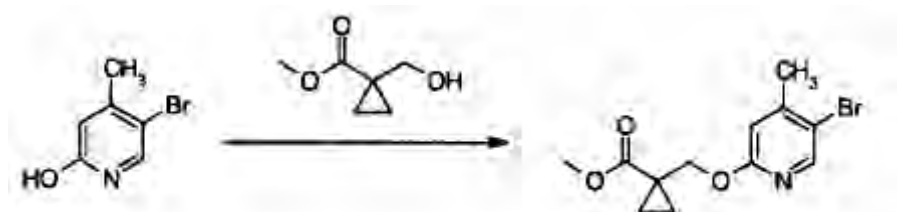
- 6) Se disolvió en ácido trifluoroacético (3,1 ml) y agua (0,3 ml) ácido 1-[[{5'-cloro-4-metil-6'-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]-3,3'-bipiridin-6-il]oxi]metil]ciclobutanocarboxílico (312 mg), y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se sometió a destilación azeotrópica con ácido acético. Se añadió isopropil-éter al residuo obtenido, y se recogió el sólido precipitado por filtración y se secó a presión reducida para obtener ácido 1-[[{5'-cloro-4-metil-6'-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-3,3'-bipiridin-6-il]oxi]metil]ciclobutanocarboxílico (151 mg).

EM (m/z): 467/469 [M+H]⁺

Ejemplo 100

5

[Fórmula 129]

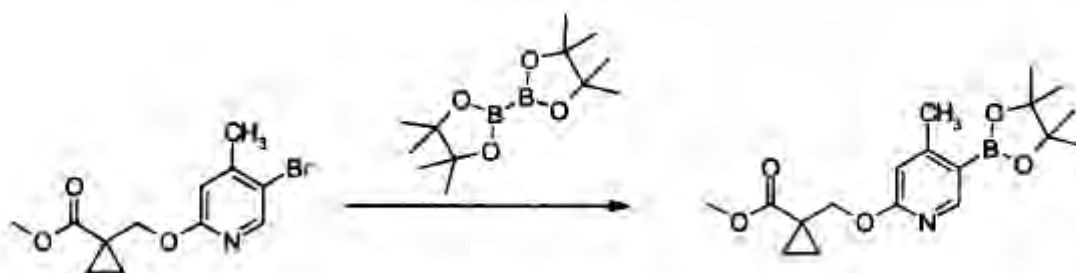


- 10 1) Se disolvió en tetrahidrofurano (26 ml) 5-bromo-4-metilpiridin-2-ol (1,3 g), 1-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de metilo (1,08 g) y trifenilfosfina (2,72 g), y se añadió disolución de azodicarboxilato de dietilo-tolueno al 40 % (4,72 ml) gota a gota a la disolución a 0 °C. Se agitó la mezcla a 70 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla, y se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Tras concentrar la mezcla a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo= de 99:1 a 99:5) para obtener 1-[[5-bromo-4-metilpiridin-2-il]oxi]-metil]ciclopropanocarboxilato de metilo (2,08 g).

15

EM (m/z): 300/302 [M+H]⁺

20 [Fórmula 130]

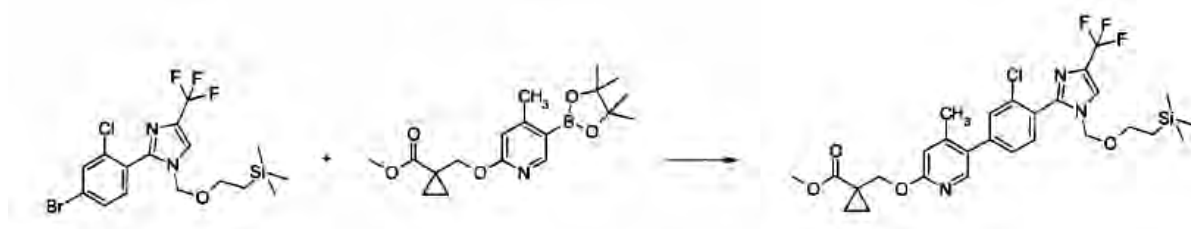


- 25 2) Se añadió 1,4-dioxano (20 ml) a 1-[[5-bromo-4-metilpiridin-2-il]oxi]metil]ciclopropanocarboxilato de metilo (1,01 g), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (1,03 g), complejo cloruro de paladio (dppf)-cloruro de metileno (71 mg) y acetato de potasio (994 mg), y se agitó la mezcla en atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y agua para extraer el compuesto objetivo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras concentrar la mezcla a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 95:5 a 80:20) para obtener 1-([4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxi)metil]ciclopropanocarboxilato de metilo (1,08 g).

30

EM (m/z): 348 [M+H]⁺

35 [Fórmula 131]

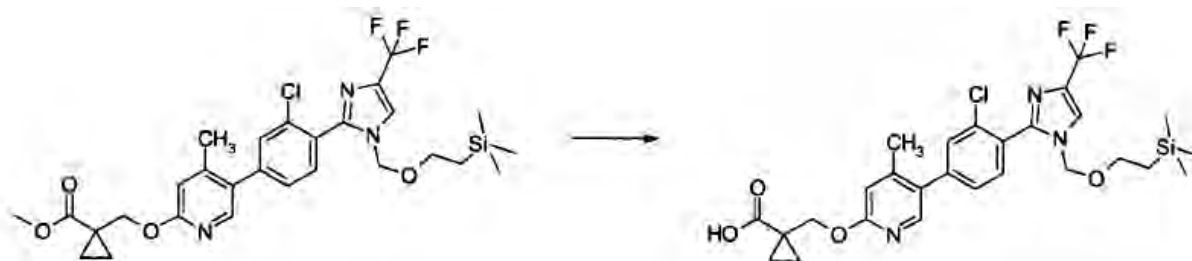


- 40 3) Se añadió N,N-dimetilformamida (11 ml) a 2-(4-bromo-2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol (220 mg), 1-([4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxi)-

metil)ciclopropanocarboxilato de metilo (201 mg) y complejo cloruro de paladio (dppf)-cloruro de metileno (39 mg), y tras añadir disolución acuosa 2 N de carbonato de sodio (0,72 ml) a la mezcla, se sustituyó la atmósfera por nitrógeno y se agitó la mezcla a 65 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y agua para extraer el compuesto objetivo, y se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Tras concentrar la mezcla a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 95:5 a 80:20) para obtener 1-[[[5-(3-cloro-4-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]fenil]-4-metilpiridin-2-il)oxi]metil]ciclopropanocarboxilato de metilo (237 mg).

EM (m/z): 596/598 [M+H]⁺

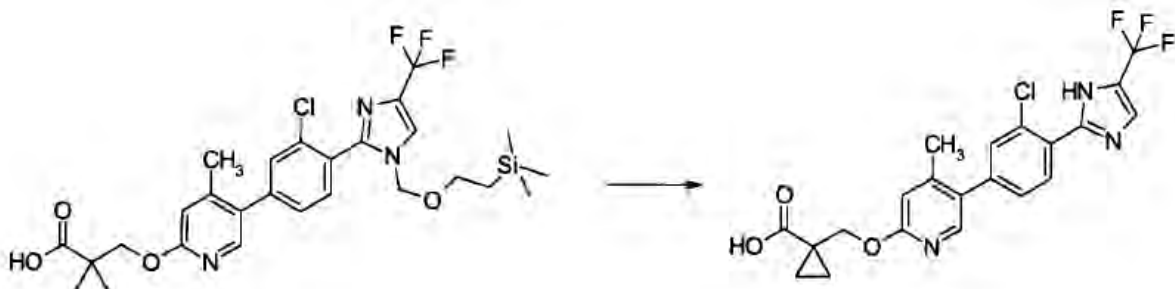
[Fórmula 132]



4) Se disolvió en metanol (7 ml) y tetrahidrofurano (7 ml) 1-[[[5-(3-cloro-4-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]fenil]-4-metilpiridin-2-il)oxi]metil]ciclopropanocarboxilato de metilo (236 mg), se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N (1,98 ml) a la disolución y se agitó la mezcla resultante a 50 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron ácido acético y acetato de etilo al residuo. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener ácido 1-[[[5-(3-cloro-4-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]fenil]-4-metilpiridin-2-il)oxi]metil]ciclopropanocarboxílico (221 mg).

EM (m/z): 582/584 [M+H]⁺

[Fórmula 133]



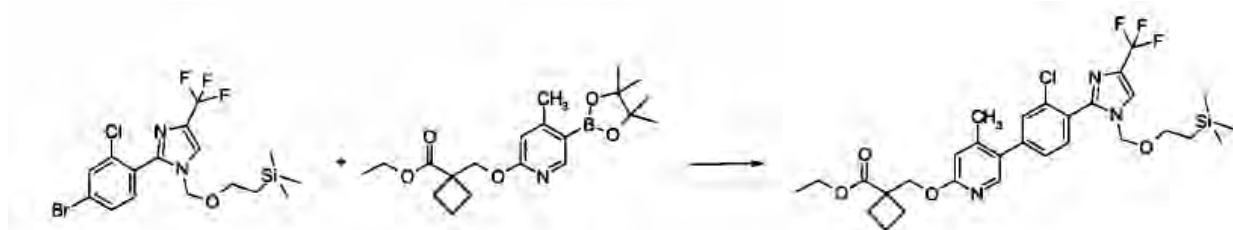
5) Se disolvió en ácido trifluoroacético (5,0 ml) y agua (0,5 ml) ácido 1-[[[5-(3-cloro-4-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]fenil]-4-metilpiridin-2-il)oxi]metil]ciclopropanocarboxílico (219 mg), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una pequeña cantidad de tetrahidrofurano al residuo, y la mezcla se neutralizó mediante disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N. Se añadieron varias gotas de ácido acético a la mezcla, se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó con salmuera saturada, y se separó la capa orgánica y se concentró a presión reducida. Se añadió isopropil-éter al residuo obtenido y se recogió el sólido precipitado por filtración y se secó a presión reducida para obtener ácido 1-[[[5-(3-cloro-4-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil]-4-metilpiridin-2-il)oxi]metil]ciclopropanocarboxílico (95 mg).

EM (m/z): 452/454 [M+H]⁺

Ejemplo 101

[Fórmula 134]

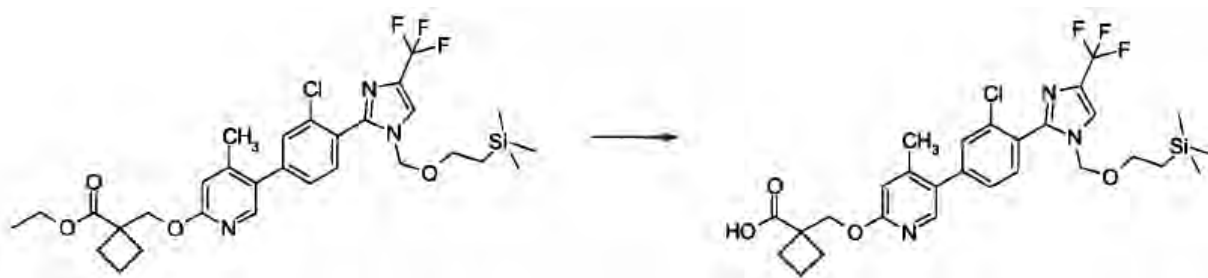
45



- 1) Se añadió N,N-dimetilformamida (3,3 ml) a 2-(4-bromo-2-clorofenil)-4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil) etoxi]metil]-1H-imidazol (200 mg), 1-[[4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxi]metil]ciclobutanocarboxilato de etilo (164 mg) y complejo cloruro de paladio (dppf)-cloruro de metileno (18 mg), y tras añadir disolución acuosa de carbonato de sodio 2 N (0,66 ml) a la mezcla, se sustituyó la atmósfera por nitrógeno y se agitó la mezcla a 65 °C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y agua, y se separaron los líquidos. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada y el residuo obtenido mediante la concentración de la mezcla a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 100:0 a 80:20) para obtener 1-[[5-(3-cloro-4-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]fenil)-4-metilpiridin-2-il]oxi]metil]-ciclobutanocarboxilato de etilo (214 mg).

EM (m/z): 624/626 [M+H]⁺

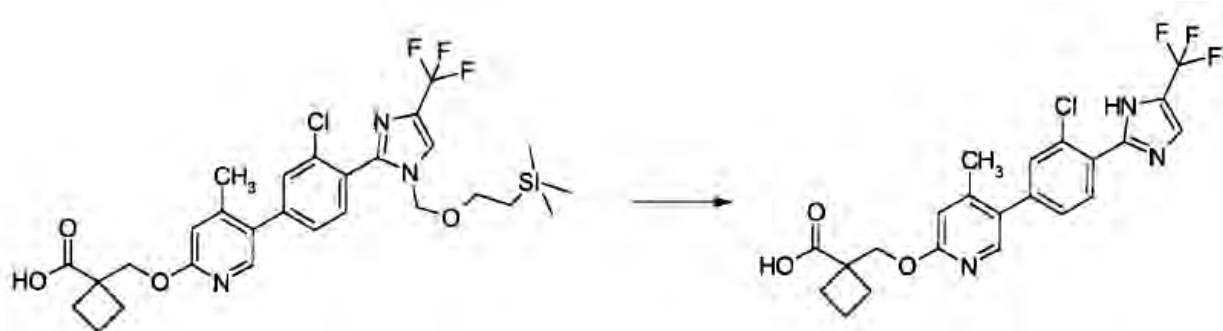
15 [Fórmula 135]



- 2) Se añadieron metanol (4,3 ml) y disolución acuosa de hidróxido sódico 1 N (1,7 ml) a 1-[[5-(3-cloro-4-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]fenil)-4-metilpiridin-2-il]oxi]metil]ciclobutanocarboxilato de etilo (213 mg) y la mezcla se sometió a reflujo durante 1 hora. Se eliminó por destilación metanol a presión reducida, y el residuo se neutralizó mediante ácido clorhídrico 1 N. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se lavó la capa orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras concentrar la mezcla a presión reducida, el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol=de 100:0 a 95:5) para obtener ácido 1-[[5-(3-cloro-4-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]fenil)-4-metilpiridin-2-il]oxi]metil]ciclobutanecarboxílico (205 mg).

EM (m/z): 596/598 [M+H]⁺

30 [Fórmula 136]



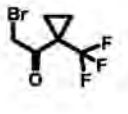
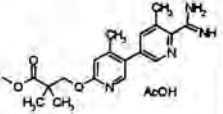
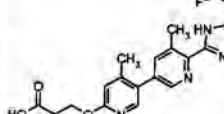
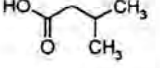
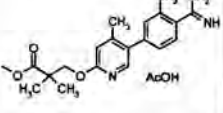
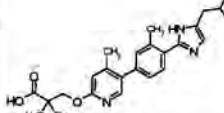
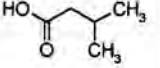
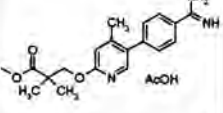
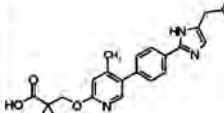
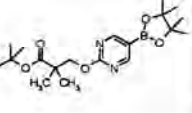
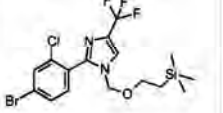
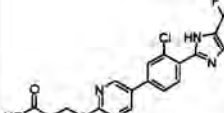
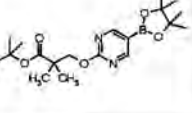
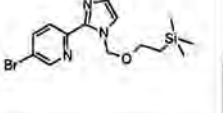
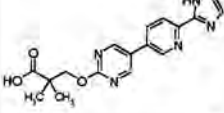
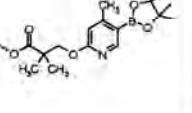
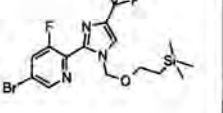
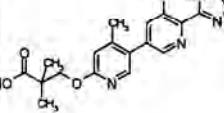
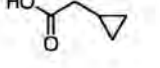
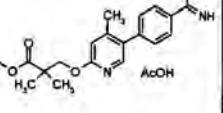
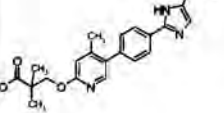
- 3) Se disolvió en ácido trifluoroacético (2,0 ml) y agua (0,2 ml) ácido 1-[[5-(3-cloro-4-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]fenil)-4-metilpiridin-2-il]oxi]metil]ciclobutanecarboxílico (202 mg), y la disolución se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el pH del residuo se llevó a 4 con una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y ácido clorhídrico 1 N y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera saturada, se separó la capa orgánica y se

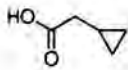
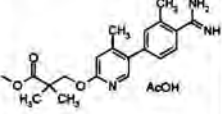
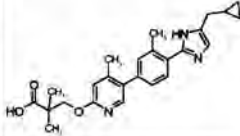
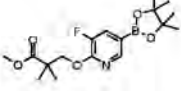
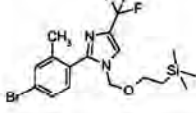
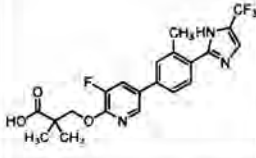
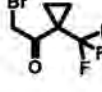
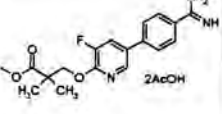
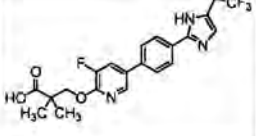
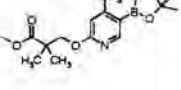
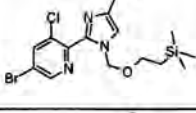
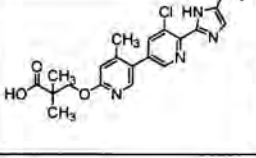
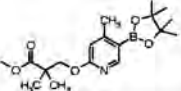
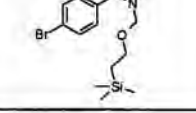
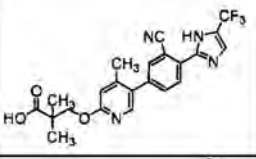
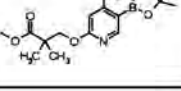
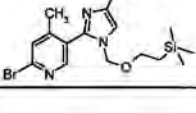
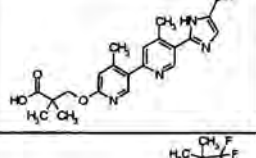
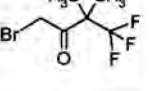
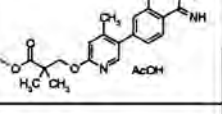
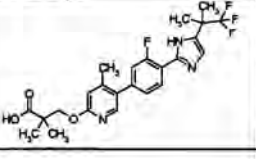
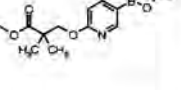
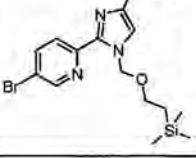
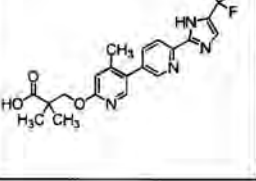
concentró a presión reducida. Se añadió isopropil-éter al residuo obtenido, y se recogió el sólido precipitado por filtración y se secó a presión reducida para obtener ácido 1-[(5-{3-cloro-4-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil}-4-metilpiridin-2-il)oxi]metil]ciclobutanocarboxílico (137 mg).

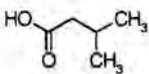
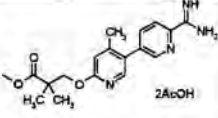
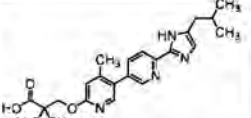
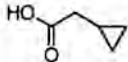
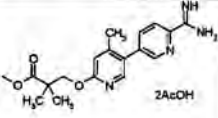
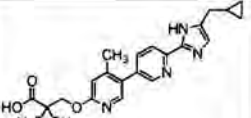
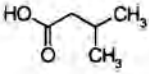
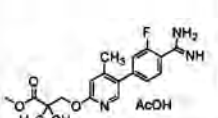
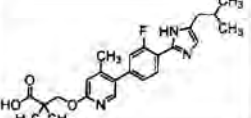
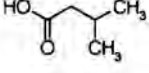
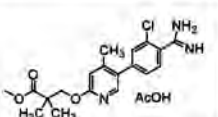
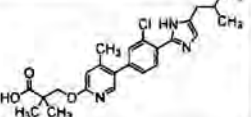
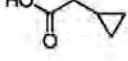
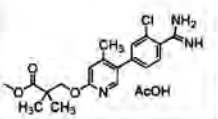
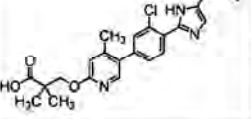
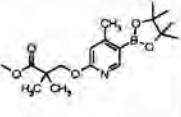
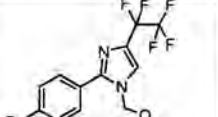
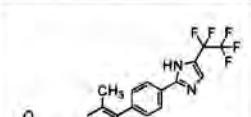
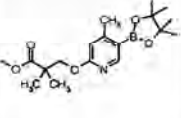
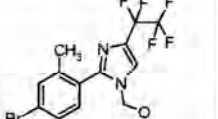
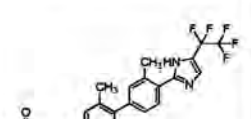
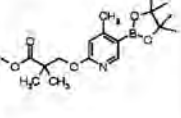
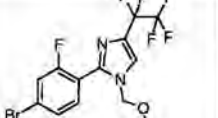
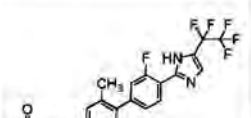
5 EM (m/z): 466/468 [M+H]⁺

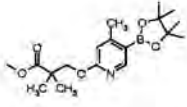
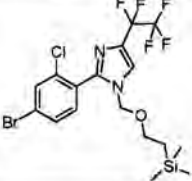
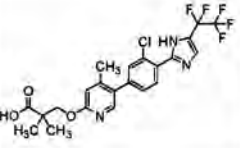
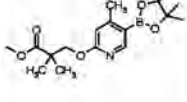
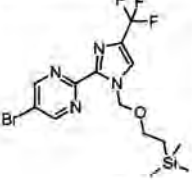
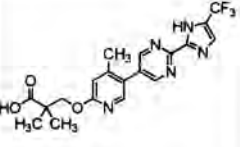
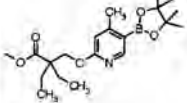
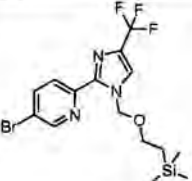
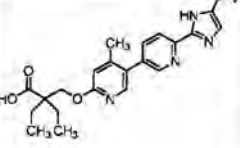
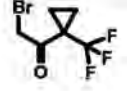
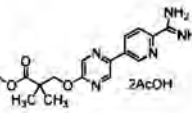
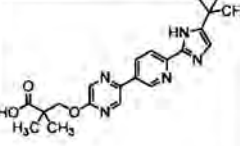
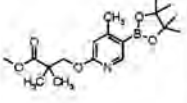
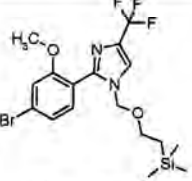
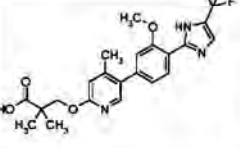
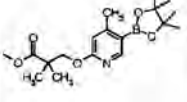
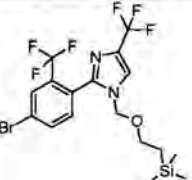
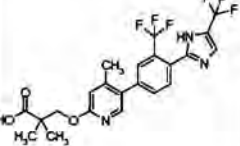
Usando los materiales de partida correspondientes, los compuestos siguientes se sintetizaron de la misma manera que en los ejemplos de 1 a 101.

10 [Tabla 10]

Ejemplo	Sustancia inicial 1	Sustancia inicial 2	Producto	EM(m/z)
102				475 [M+H] ⁺
103				422 [M+H] ⁺
104				408 [M+H] ⁺
105				441/443 [M+H] ⁺
106				408 [M+H] ⁺
107				439 [M+H] ⁺
108				406 [M+H] ⁺

109				420 [M+H] ⁺
110				438 [M+H] ⁺
111				464 [M+H] ⁺
112				455/457 [M+H] ⁺
113				445 [M+H] ⁺
114				435 [M+H] ⁺
115				480 [M+H] ⁺
116				471 [M+H] ⁺

117		 2AcOH		409 [M+H] ⁺
118		 2AcOH		407 [M+H] ⁺
119		 AcOH		426 [M+H] ⁺
120		 AcOH		442 [M+H] ⁺
121		 AcOH		440/442 [M+H] ⁺
122		 AcOH		470 [M+H] ⁺
123		 AcOH		484 [M+H] ⁺
124		 AcOH		488 [M+H] ⁺

125				504/506 [M+H] ⁺
126				422 [M+H] ⁺
127				449 [M+H] ⁺
128				448 [M+H] ⁺
129				450 [M+H] ⁺
130				488 [M+H] ⁺

131				460 [M+H] ⁺
132				419 [M+H] ⁺
133				436 [M+H] ⁺
134				466 [M+H] ⁺
135				505/507 [M+H] ⁺
136				437 [M+H] ⁺
137				451 [M+H] ⁺
138				467 [M+H] ⁺

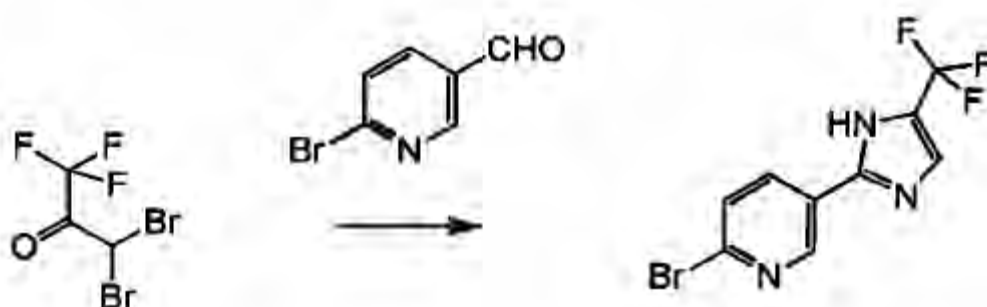
139				453/455 [M+H] ⁺
140				482/484 [M+H] ⁺
141				425 [M+H] ⁺
142				441/443 [M+H] ⁺
143				466 [M+H] ⁺
144				478 [M+H] ⁺
145				421 [M+H] ⁺

146				463 [M+H] ⁺
147				434 [M+H] ⁺
148				472 [M+H] ⁺

Ejemplo de referencia 1

[Fórmula 137]

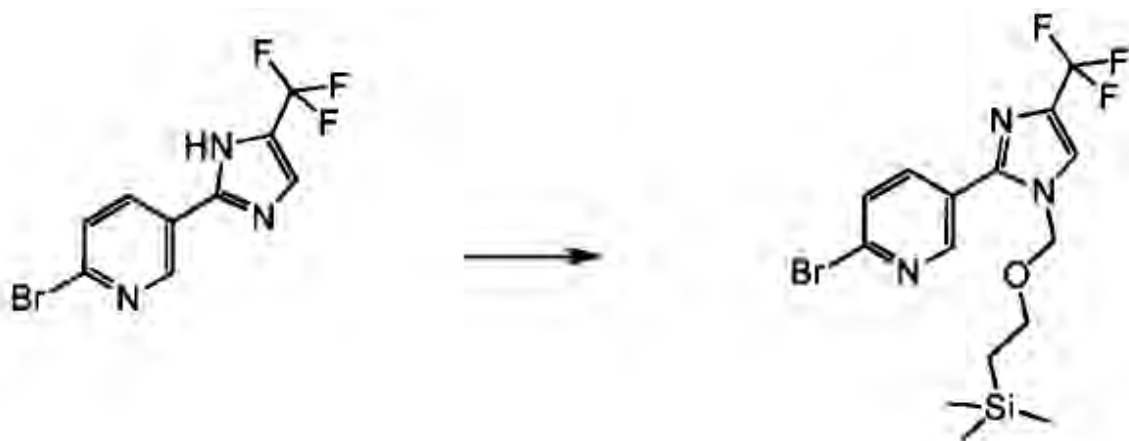
5



1) A agua (15 ml) se añadieron 3,3-dibromo-1,1,1-trifluoropropan-2-ona (4,05 g) y acetato de sodio (2,46 g) y se agitó la mezcla a 95 °C durante 30 minutos. La disolución obtenida mediante el enfriado con hielo se añadió a una disolución en la que 6-bromo-nicotinaldehído (1,86 g) se disolvió en amoníaco acuoso al 28 % (20 ml) y metanol (60 ml) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante la noche mientras que la temperatura de la mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida; después, se añadieron agua y acetato de etilo a la misma y se separaron los líquidos, y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Al residuo sólido obtenido se añadió éter para pulverizarlo, y se recogió el sólido por filtración y se secó para obtener 2-bromo-5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridina (1,25 g).

EM (m/z): 292/294 [M+H]⁺

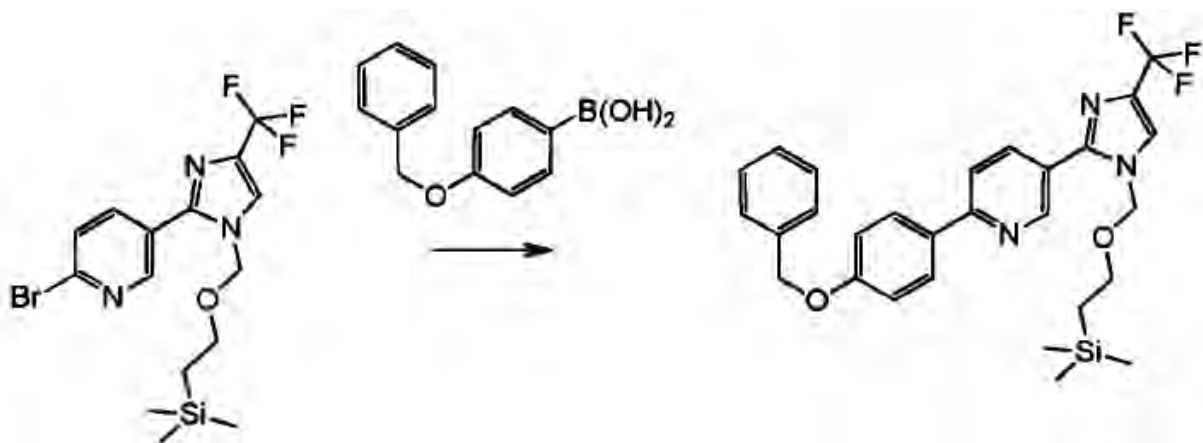
20 [Fórmula 138]



2) Se añadió hidruro sódico al 60 % (2,62 g) a una disolución de 2-bromo-5-[4-(trifluoro-metil)-1H-imidazol-2-il]piridina (13,65 g) disuelta en N,N-dimetilformamida (150 ml) en atmósfera de nitrógeno y con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla durante 30 minutos. A la mezcla se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (12,4 ml) con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla durante la noche mientras que la temperatura de la mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera saturada, y la capa acuosa en este momento se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron las capas orgánicas y se secaron, y el residuo obtenido mediante la concentración de la mezcla de reacción a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo) para obtener 2-bromo-5-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]-metil]-1H-imidazol-2-il]piridina (9,42 g).

EM (m/z): 422/424 [M+H]⁺

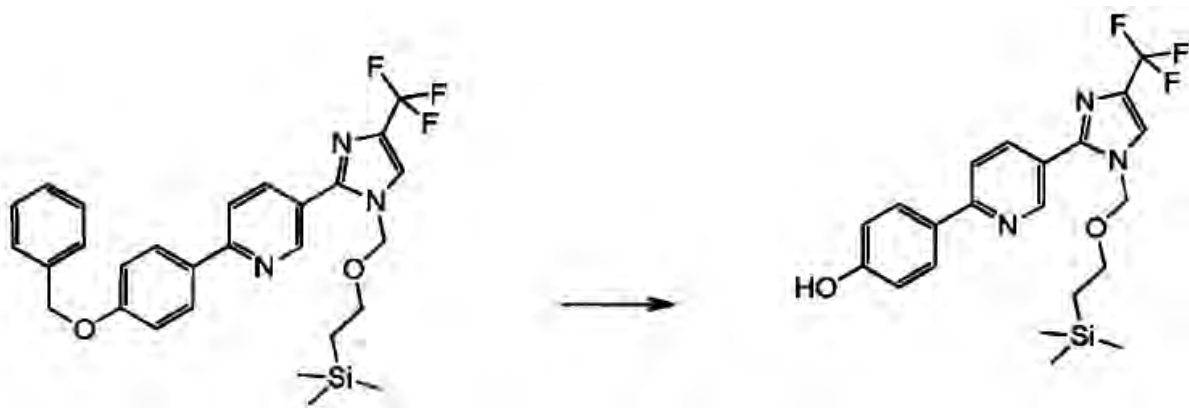
[Fórmula 139]



3) Se añadió complejo cloruro de paladio (dppf)-cloruro de metileno (0,193 g) a una mezcla de 2-bromo-5-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]piridina (1,0 g), ácido (4-benciloxifenil)borónico (1,08 g), disolución acuosa de carbonato sódico 2 M (4,74 ml) y N,N-dimetilformamida (18,9 ml) en atmósfera de nitrógeno, y se agitó la mezcla a 65 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se añadieron a la mezcla agua y acetato de etilo y, después, se eliminó por filtración el material insoluble usando Celite. Se separó la capa orgánica, se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 88:12 a 80:20) para obtener 2-[4-(benciloxi)fenil]-5-[4-(trifluoro-metil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]piridina (1,038 g).

EM (m/z): 526 [M+H]⁺

[Fórmula 140]

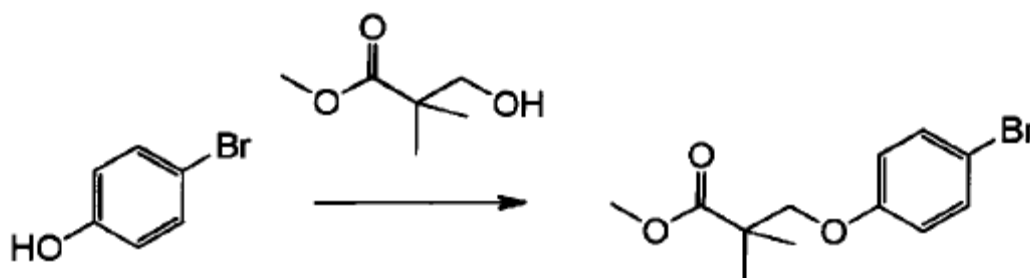


4) Se disolvió en metanol (8 ml) y tetrahidrofurano (6 ml) 2-[4-(benciloxi)-fenil]-5-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]piridina (0,77 g), y tras añadir paladio sobre carbono (0,154 g) en atmósfera de nitrógeno, se sustituyó la atmósfera por hidrógeno y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. El material insoluble se eliminó por filtración usando un filtro de membrana, y el filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se diluyó con metanol, se añadió carbón activado al mismo y se filtró la mezcla usando Celite. El filtrado se concentró a presión reducida y se cristalizó para obtener 4-[5-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il]fenol (0,612 g).

EM (m/z): 436 [M+H]⁺

Ejemplo de referencia 2

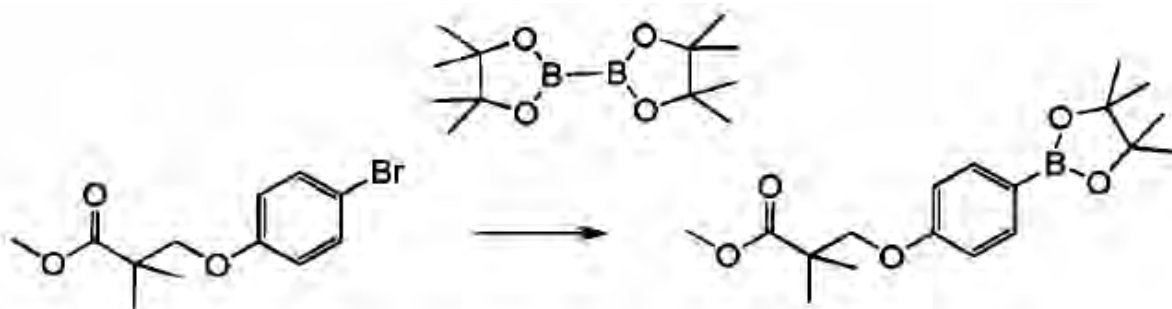
[Fórmula 141]



1) Se añadió disolución de azodicarboxilato de dietilo-tolueno al 40 % (9,54 ml) a una disolución de tetrahidrofurano (40 ml) que contenía 4-bromofenol (2,0 g), hidroxipivalato de metilo (2,77 g) y trifenilfosfina (5,49 g), y se agitó la mezcla a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=90:10) para obtener 3-(4-bromofenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (3,2 g).

EM (m/z): 287/289 [M+H]⁺

[Fórmula 142]

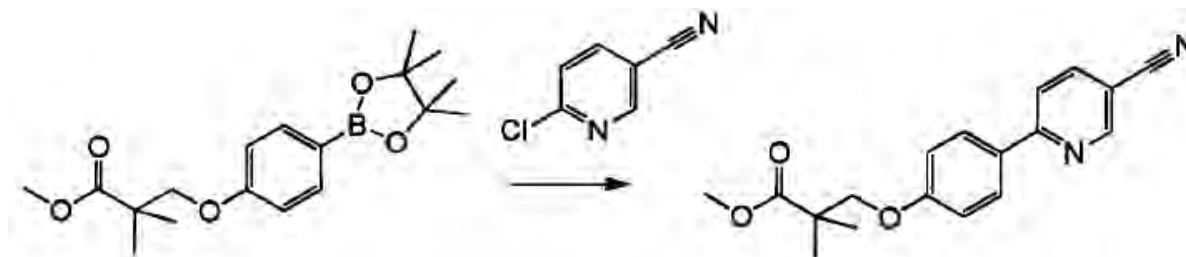


2) A 1,4-dioxano (60 ml) se añadieron 3-(4-bromofenoxi)-2,2-dimetil-propanoato de metilo (4,68 g),

5 bis(pinacolato)diboro (5,17 g), complejo cloruro de paladio (dppf)-cloruro de metileno (399 mg) y acetato de potasio (4,80 g), y se agitó la mezcla a 80 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se pasó a través de una columna corta cargada con gel de sílice y NH-gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. El residuo obtenido mediante la concentración del filtrado a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 93:7 a 75:25) para obtener 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]propanoato de metilo (4,93 g).

EM (m/z): 335 [M+H]⁺

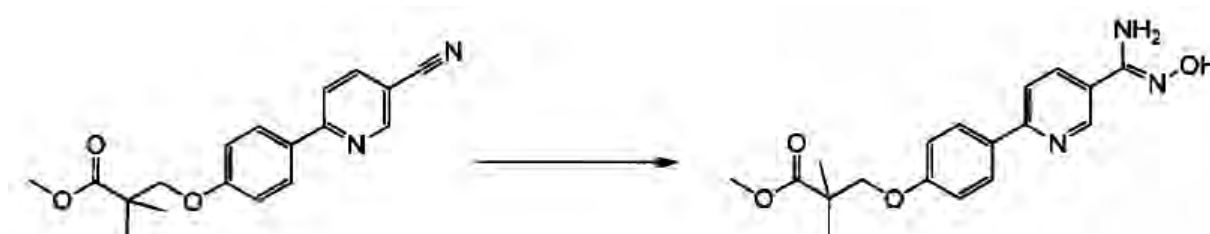
10 [Fórmula 143]



15 3) A N,N-dimetilformamida (140 ml) se añadieron 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]propanoato de metilo (8,6 g), 2-cloro-piridin-5-cianuro (3,0 g), complejo de cloruro de paladio (dppf) (788 mg) y disolución acuosa de carbonato de sodio 2 N (32 ml), y se agitó la mezcla a 65 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Tras enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla y se filtró la mezcla usando Celite. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el residuo obtenido mediante la concentración de la mezcla de reacción a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 95:5 a 70:30) para obtener 3-[4-(5-cianopiridin-2-il)fenoxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (6,0 g).

EM (m/z): 311 [M+H]⁺

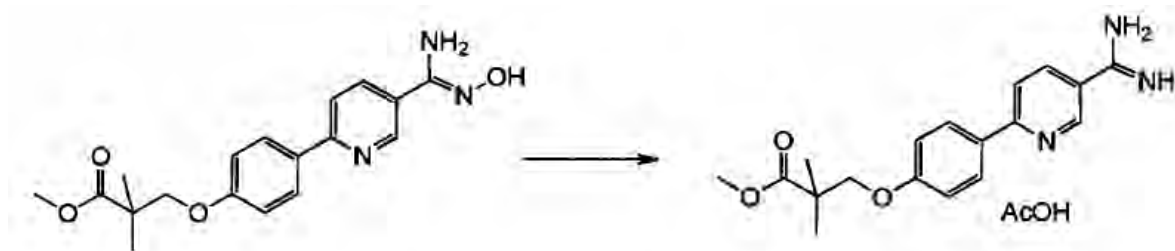
25 [Fórmula 144]



30 4) Se añadió una disolución de hidroxilamina acuosa al 50 % (40 g) a metanol (100 ml) y una disolución de tetrahidrofurano (100 ml) que contenía 3-[4-(5-cianopiridin-2-il)-fenoxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (6,0 g) y se agitó la mezcla a 80 °C durante 4 horas. Tras enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se concentró la mezcla a presión reducida. Se añadieron al residuo obtenido acetato de etilo y agua y se separaron los líquidos. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se añadió éter al residuo sólido obtenido mediante la concentración de la mezcla a presión reducida para pulverizarlo, y se recogió el sólido por filtración y se secó para obtener 3-(4-{5-[amino(hidroxiimino)metil]piridin-2-il}fenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (5,8 g).

EM (m/z): 344 [M+H]⁺

40 [Fórmula 145]

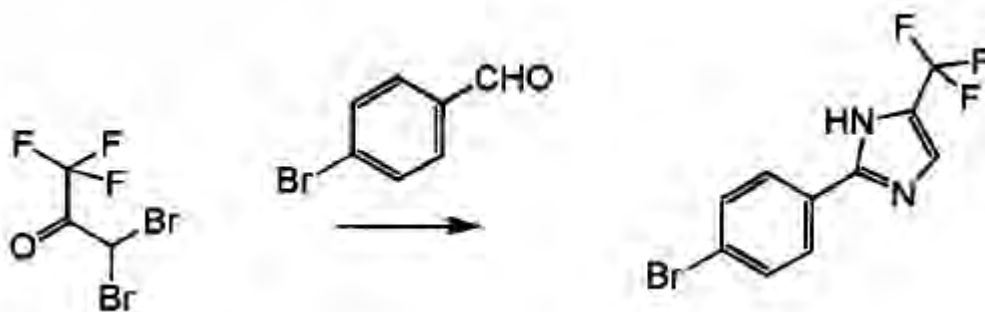


- 5) Se disolvió en ácido acético (60 ml) 3-(4-{5-[amino(hidroxiimino)metil]-piridin-2-il}fenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (5,8 g), se añadió anhídrido acético (4 ml) a la disolución y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Al residuo obtenido mediante la concentración de la mezcla a presión reducida se añadieron metanol (300 ml) y tetrahidrofurano (70 ml), y se añadió paladio al 10 % sobre carbono (1,2 g) a la mezcla en atmósfera de nitrógeno. Se transformó la atmósfera de la mezcla de reacción en atmósfera de hidrógeno y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras reemplazar la atmósfera por nitrógeno, se filtró la mezcla usando Celite. El filtrado se concentró a presión reducida, se añadió éter al residuo obtenido para pulverizar el sólido, y se recogió el sólido por filtración y se secó para obtener 3-(4-{5-[amino(imino)metil]piridin-2-il}-fenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de acetato de metilo (6,11 g).

EM (m/z): 328 [M+H]⁺

- 15 Ejemplo de referencia 3

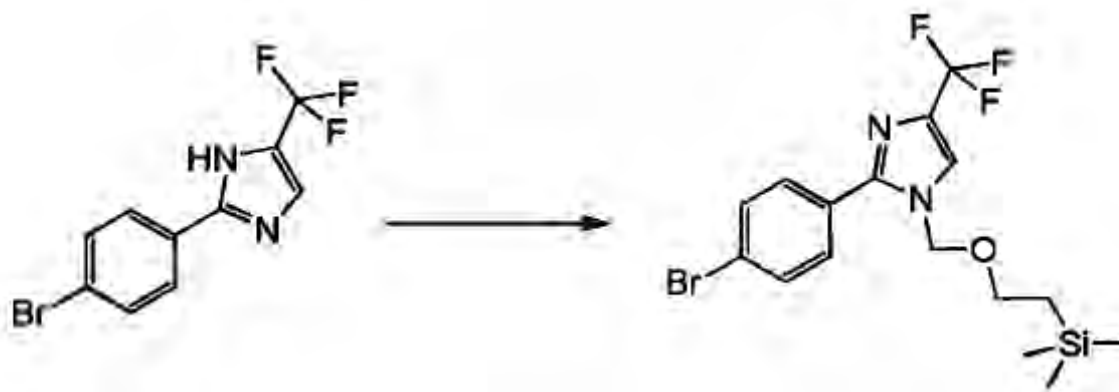
[Fórmula 146]



- 20 1) Usando 4-bromobenzaldehído (1,0 g), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 1-1) para obtener 2-(4-bromofenil)-5-(trifluorometil)-1H-imidazol (1,22 g).

EM (m/z): 291/293 [M+H]⁺

- 25 [Fórmula 147]



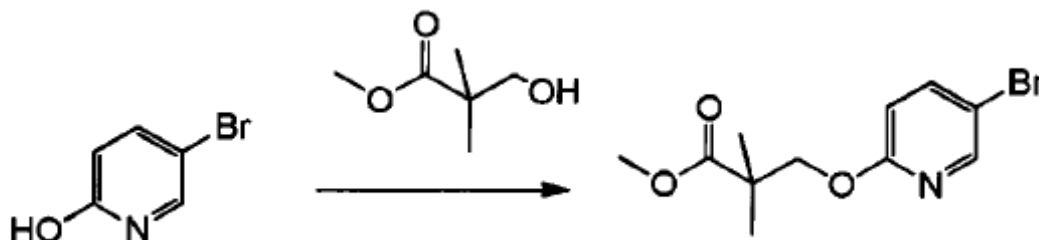
- 30 2) Usando 2-(4-bromofenil)-5-(trifluorometil)-1H-imidazol (1,22 g), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 1-2) para obtener 2-(4-bromofenil)-4-(trifluorometil)-1-[(2-dimetilpropoxi)metil]-1H-imidazol (1,22 g).

(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol (1,63 g).

EM (m/z): 421/423 [M+H]⁺

5 Ejemplo de referencia 4

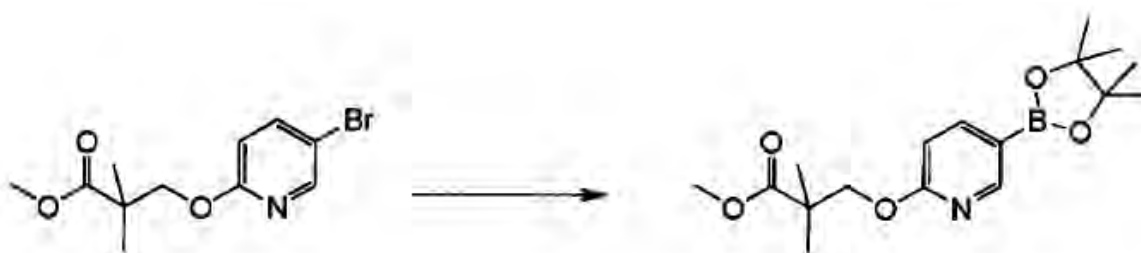
[Fórmula 148]



10 1) Usando 3-bromo-6-hidroxipiridina (3,57 g), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 2-1) para obtener 3-[(5-bromopiridin-2-il)-oxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (4,83 g).

EM (m/z): 288/290 [M+H]⁺

15 [Fórmula 149]

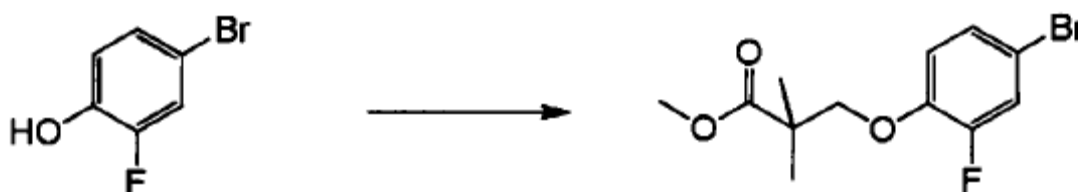


20 2) Usando 3-[(5-bromopiridin-2-il)oxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (4,82 g), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 2-2) para obtener 2,2-dimetil-3-[[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxi]propanoato de metilo (6,16 g).

EM (m/z): 336 [M+H]⁺

25 Ejemplo de referencia 5

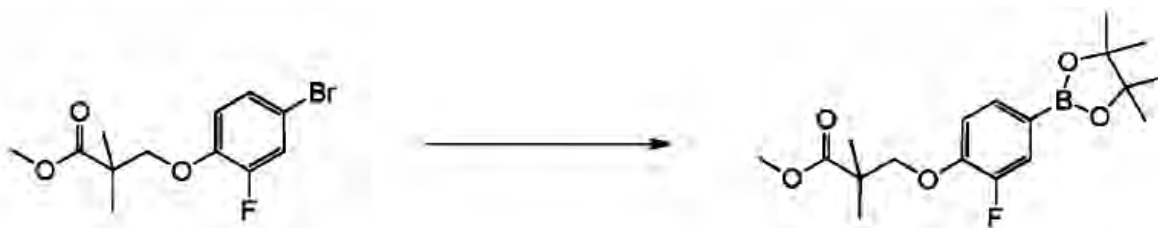
[Fórmula 150]



30 1) Usando 4-bromo-2-fluorofenol (2,0 g), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 2-1) para obtener 3-(4-bromo-2-fluorofenoxy)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (3,11 g).

35 EM (m/z): 305/307 [M+H]⁺

[Fórmula 151]



2) Usando 3-(4-bromo-2-fluorofenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (3,1 g), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 2-2) para obtener 3-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (1,912 g).

EM (m/z): 370 [M+H]⁺

Ejemplo de referencia 6

[Fórmula 152]



1) Se disolvió en N,N-dimetilformamida (40 ml) 4-bromo-2-metil-fenol (1,87 g), se añadieron carbonato de potasio (4,15 g) y bromuro de bencilo (1,3 ml) a la disolución y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadieron agua y acetato de etilo, y se separaron los líquidos. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 98:2 a 95:5) para obtener 1-benciloxi-4-bromo-2-metilbenceno (2,73 g).

RMN (400 MHz, d₆-DMSO) σ : 2,19 (s, 3H), 5,11 (s, 2H), 6,97 (d, J=8Hz, 1H), 7,29-7,46 (m, 7H)

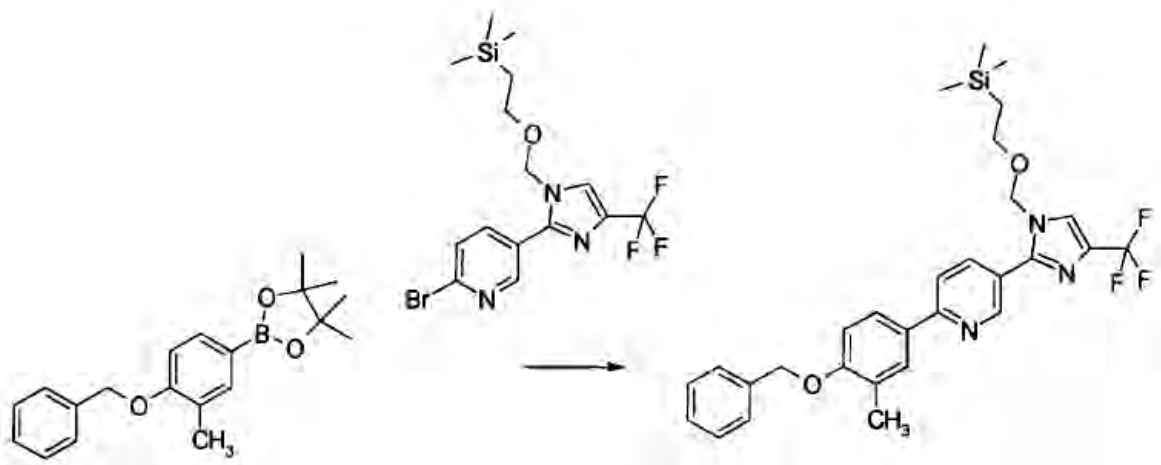
[Fórmula 153]



2) A 1,4-dioxano (50 ml) se añadieron 1-benciloxi-4-bromo-2-metilbenceno (2,73 g), tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0,18 g), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (0,19 g), acetato de potasio (2,90 g) y bis(pinacolato)-diboro (7,52 g), y se agitó la mezcla a 110 °C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. Tras enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, el material insoluble se eliminó por filtración usando Celite, y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 98:2 a 95:5) para obtener 2-(4-benciloxi-3-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,22 g).

EM (m/z): 325 [M+H]⁺

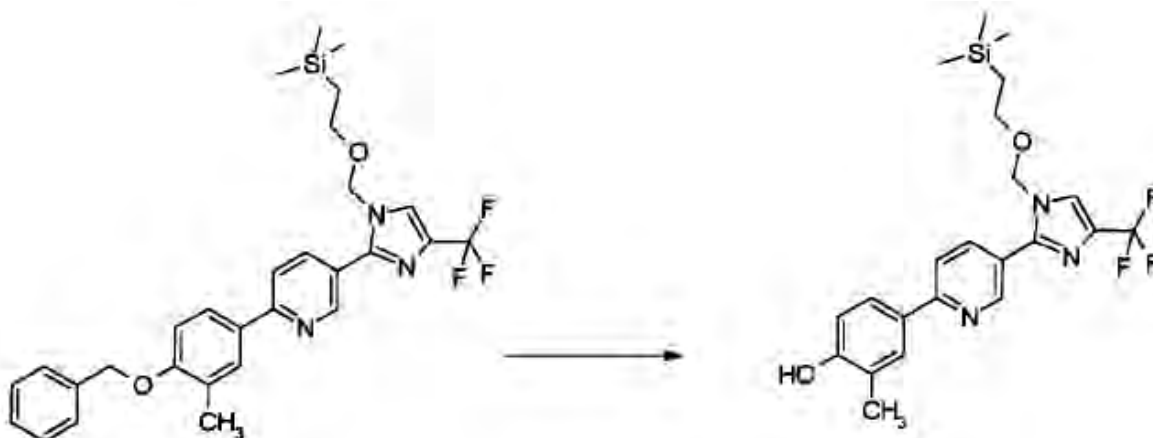
[Fórmula 154]



3) Usando 2-(4-benciloxi-3-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1,08 g) y 2-bromo-5-[4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]piridina (0,7 g), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 1-3) para obtener 2-[[2-[6-(4-benciloxi-3-metilfenil)-3-piridil]-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]metoxi]etiltrimetilsilano (0,892 g).

EM (m/z): 540 [M+H]⁺

[Fórmula 155]



4) Usando 2-[[2-[6-(4-benciloxi-3-metilfenil)-3-piridil]-4-(trifluorometil)imidazol-1-il]metoxi]etiltrimetilsilano (0,89 g), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 1-4) para obtener 2-metil-4-[5-[4-(trifluoro-metil)-1-(2-trimetilsililetoximetil)imidazol-2-il]-2-piridil]fenol (0,656 g).

EM (m/z):450 [M+H]⁺

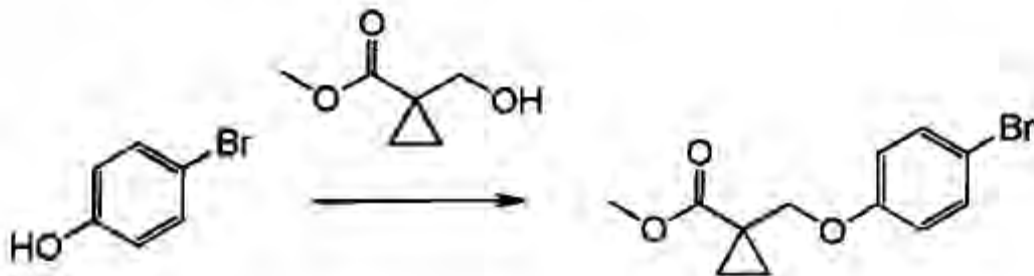
Usando los materiales de partida correspondientes, los compuestos siguientes se sintetizaron de la misma forma que en el ejemplo de referencia 6.

[Tabla 11]

Ejemplo de referencia	Sustancia inicial	Producto	EM(m/z)
7			450 [M+H] ⁺
8			437 [M+H] ⁺
9			451 [M+H] ⁺
10			437 [M+H] ⁺

Ejemplo de referencia 11

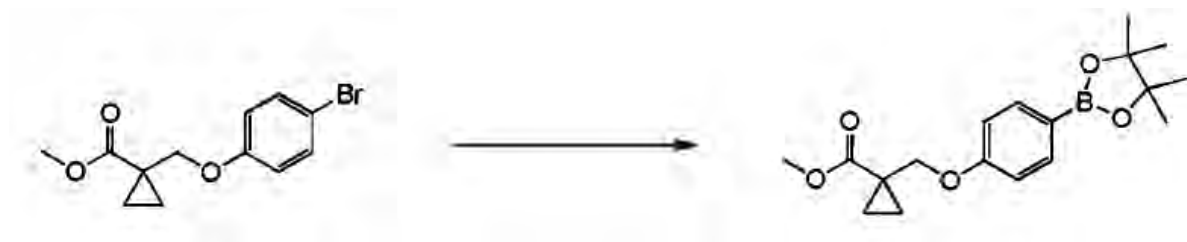
5 [Fórmula 156]



10 1) Usando 4-bromofenol (1,33 g) y 1-(hidroximetil)ciclopropano carboxilato de metilo (663 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 2-1) para obtener 1-[(4-bromofenoxi)metil]ciclopropano carboxilato de metilo (1,03 g).

EM (m/z): 302/304 [M+H]⁺

[Fórmula 157]



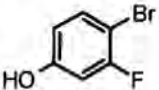
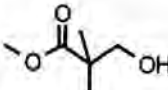
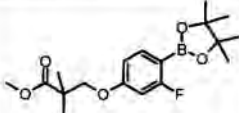
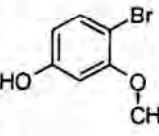
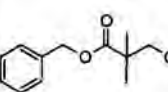
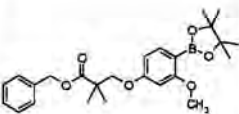
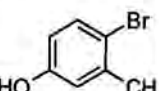
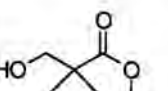
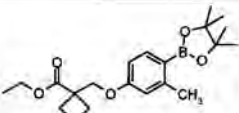
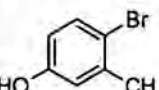
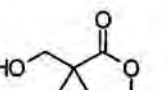
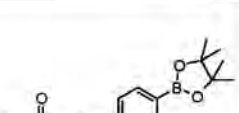
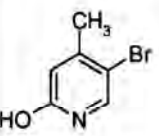
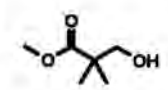
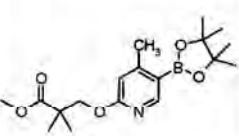
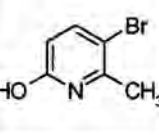

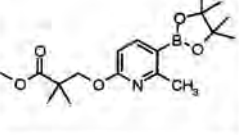
5


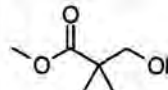
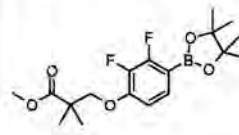
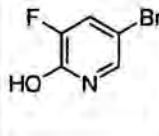
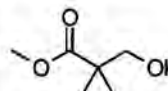
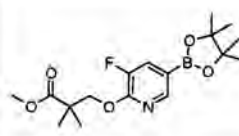
2) Usando 1-[(4-bromofenoxi)metil]ciclopropano carboxilato de metilo (1,0 g), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 2-2) para obtener 1-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]metil]ciclopropano carboxilato de metilo (930 mg).

10 EM (m/z): 350 [M+H]⁺

Usando los materiales de partida correspondientes, los compuestos siguientes se sintetizaron de la misma forma que en el ejemplo de referencia 11.

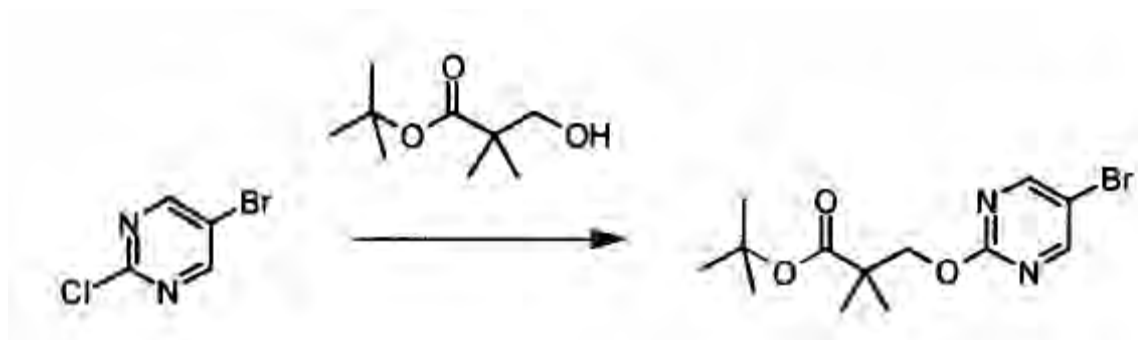
15 [Tabla 12]

Ejemplo de referencia	Sustancia inicial 1	Sustancia inicial 2	Producto	EM(m/z)
12				370 [M+H] ⁺
13				458 [M+H] ⁺
14				375 [M+H] ⁺
15				347 [M+H] ⁺
16				350 [M+H] ⁺
17				350 [M+H] ⁺

18				371 [M+H] ⁺
19				354 [M+H] ⁺

Ejemplo de referencia 20

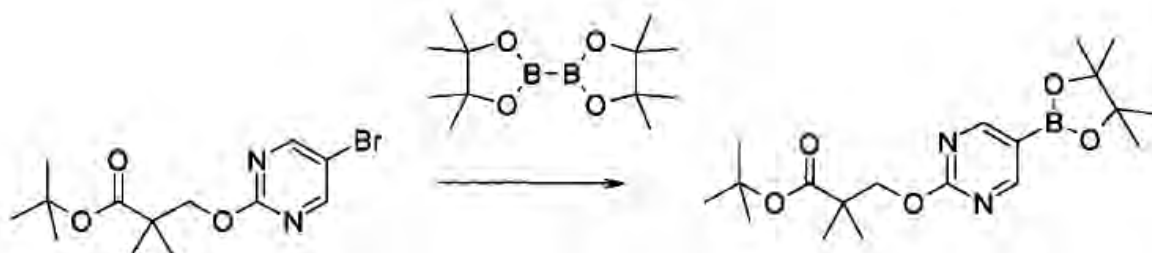
5 [Fórmula 158]



- 5 1) Se disolvieron en N,N-dimetilformamida (10 ml) 5-bromo-2-cloropiridina (1000 mg) y 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de terc-butilo (991 mg), y se añadió hidruro sódico al 60 % (248 mg) a la disolución con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas, a 50 °C durante 1 hora y 45 minutos y después a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo y se extrajo la mezcla con éter. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 100:0 a 95:5) para obtener 3-(5-bromopirimidin-2-il)oxi-2,2-dimetilpropanoato de terc-butilo (1,048 g).

EM (m/z): 331/333 [M+H]⁺

- 15 [Fórmula 159]

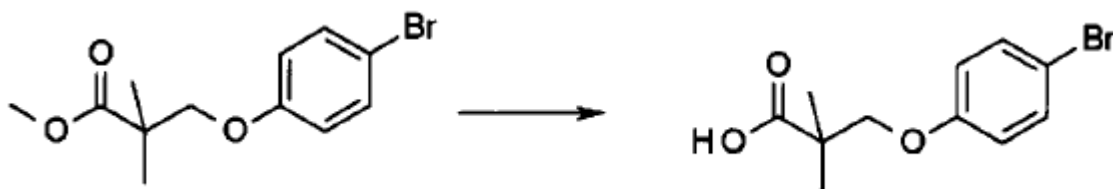


- 20 2) Usando 3-(5-bromopirimidin-2-il)oxi-2,2-dimetilpropanoato de terc-butilo (1,045 g), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 2-2) para obtener 2,2-dimetil-3-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirimidin-2-il]oxipropanoato de terc-butilo (795 mg).

EM (m/z): 379 [M+H]⁺

- 25 Ejemplo de referencia 21

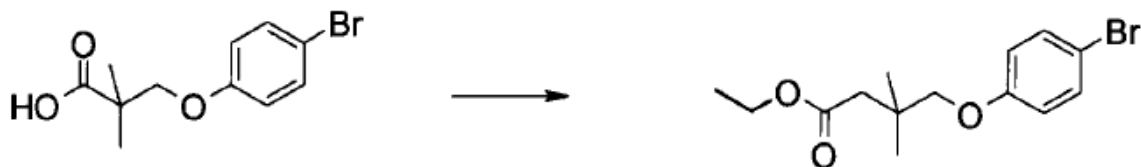
[Fórmula 160]



- 30 1) Se disolvió en tetrahidrofurano (40 ml) 3-(4-bromofenoxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (3,2 g), se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N (10 ml) a la disolución y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Tras añadir metanol (10 ml) a la mezcla, la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 horas. Al residuo obtenido mediante la concentración de la mezcla de reacción a presión reducida se añadieron acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 N, y se separaron los líquidos. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener ácido 3-(4-bromofenoxi)-2,2-dimetilpropanoico (2,886 g).

EM (m/z): 273/275 [M+H]⁺

[Fórmula 161]



5

2) Se disolvió en cloruro de metileno (10 ml) ácido 3-(4-bromofenoxi)-2,2-dimetil-propanoico (500 mg), se añadieron cloruro de oxalilo (240 ml) y N,N-dimetilformamida (1 gota) gota a gota a la disolución con enfriamiento con hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. El residuo obtenido mediante la concentración de la mezcla de reacción a presión reducida se disolvió en acetonitrilo (5 ml), y se añadió una disolución de n-hexano (1,83 ml) que contenía (trimetilsilil)diazometano 2 M gota a gota a la mezcla con enfriamiento con hielo. Después, la mezcla de reacción se agitó con enfriamiento con hielo durante 1 hora y a temperatura ambiente durante la noche. Al residuo obtenido mediante la concentración de la mezcla de reacción a presión reducida se añadieron acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se separaron los líquidos. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en etanol (20 ml), se añadieron trietilamina (2,04 ml) y benzoato de plata (168 mg) a la disolución, y la mezcla se sometió a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. El material insoluble se eliminó por filtración usando un filtro de membrana, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 95:5 a 90:10) para obtener 4-(4-bromofenoxi)-3,3-dimetilbutanoato de etilo (397 mg).

10

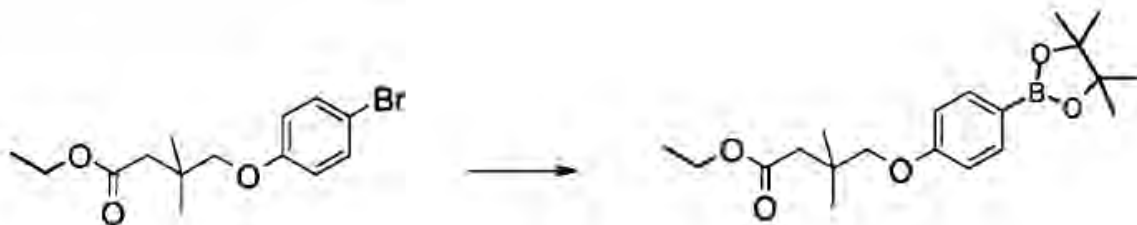
15

20

EM (m/z): 315/317 [M+H]⁺

[Fórmula 162]

25



3) Usando 4-(4-bromofenoxi)-3,3-dimetilbutanoato de etilo (396 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 2-2) para obtener 3,3-dimetil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]butanoato de etilo (190 mg).


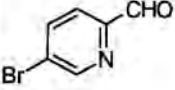
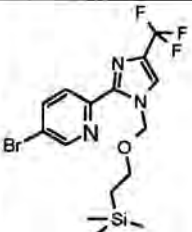

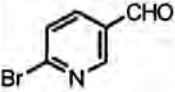
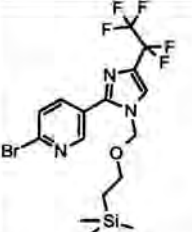

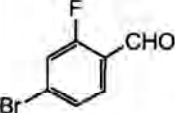
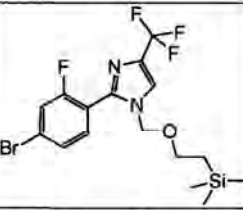

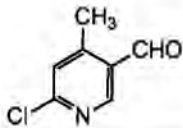
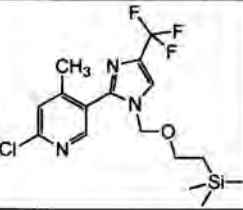

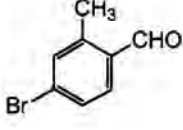
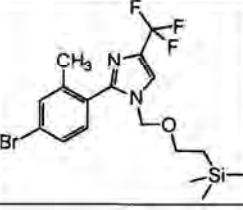
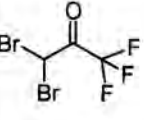
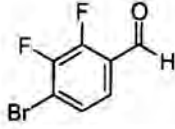
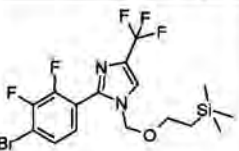
30

EM (m/z): 363 [M+H]⁺

Usando los materiales de partida correspondientes, los compuestos siguientes se sintetizaron de la misma forma que en el ejemplo de referencia 1.

35

[Tabla 13]

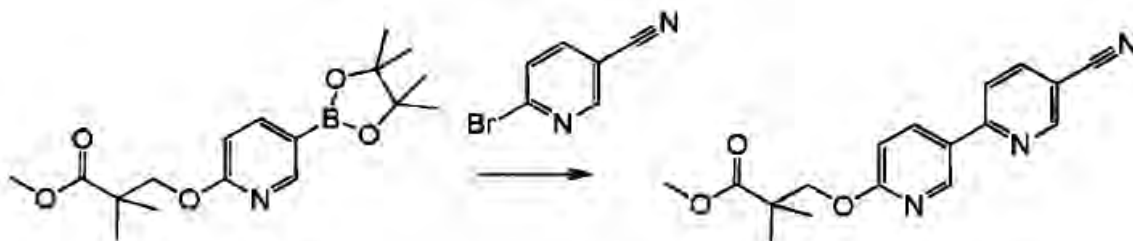
Ejemplo de referencia	Sustancia inicial 1	Sustancia inicial 2	Producto	EM (m/z)
22				422/424 [M+H] ⁺
23				472/474 [M+H] ⁺
24				439/441 [M+H] ⁺
25				392/394 [M+H] ⁺
26				435/437 [M+H] ⁺
27				457/459 [M+H] ⁺

28				439/441 [M+H] ⁺
29				455/457 /459 [M+H] ⁺
30				436/438 [M+H] ⁺
31				439/441 [M+H] ⁺

Ejemplo de referencia 32

[Fórmula 163]

5



10

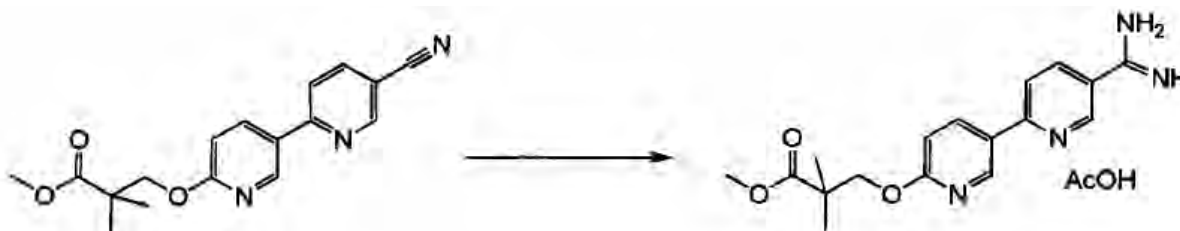
1) Se añadieron a tetrahidrofurano (50 ml) 2,2-dimetil-3-[[5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il]oxi]propanoato de metilo (3000 mg), 2-bromo-piridin-5-cianuro (1965,4 mg), acetato de paladio (100,5 mg), 2-diciclohexil-fosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (367 mg) y fosfato de potasio (3799,4 mg), y se agitó la mezcla a 50 °C en atmósfera de nitrógeno durante 2 días. A la mezcla de reacción se añadió salmuera saturada y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el residuo obtenido mediante la concentración de la mezcla de reacción a presión reducida se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 85:15 a 65:35) para obtener 3-[[5-(5-cianopiridin-2-il)piridin-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (720 mg).

15

EM (m/z): 312 [M+H]⁺

[Fórmula 164]

20

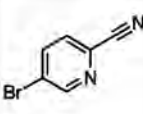
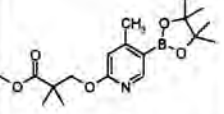
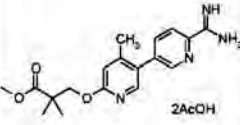
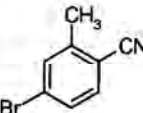
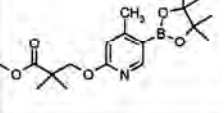
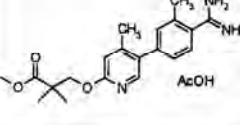
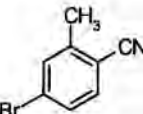
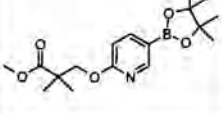
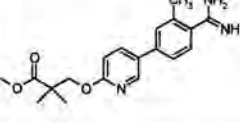
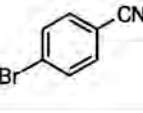
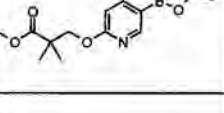
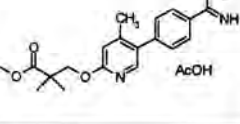
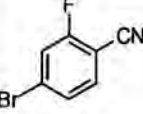
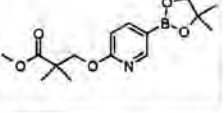
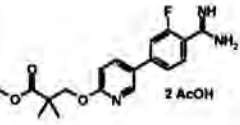
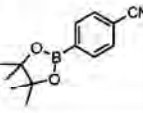
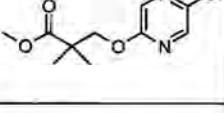
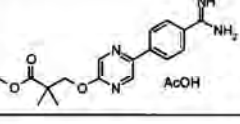
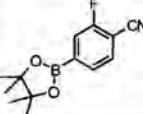
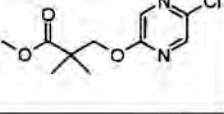
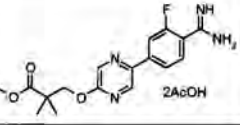
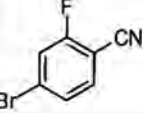
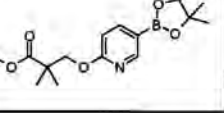
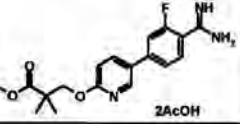


2) Usando 3-[[5-(5-cianopiridin-2-il)piridin-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (718 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 2-4) y 2-5) para obtener acetato de 3-[[5-(5-[amino(imino)metil]piridin-2-il)-piridin-2-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (467 mg).

5 EM (m/z): 329 [M+H]⁺

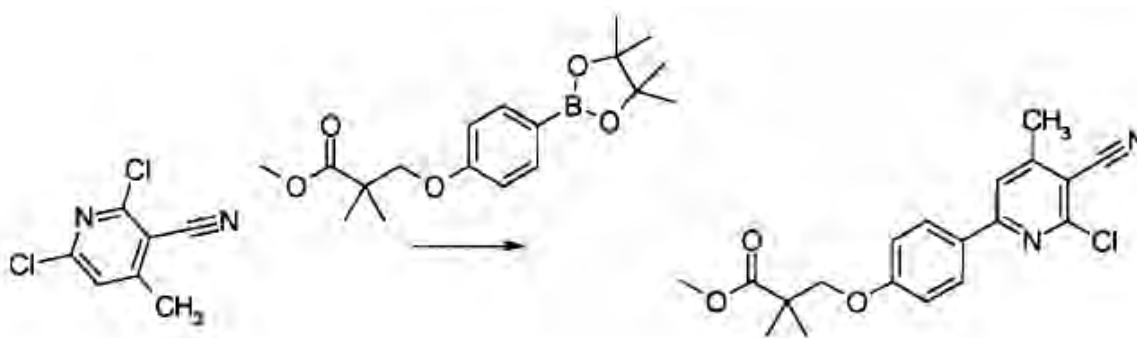
Usando los materiales de partida correspondientes, los compuestos siguientes se sintetizaron de la misma forma que en el ejemplo de referencia 32.

10 [Tabla 14]

Ejemplo de referencia	Sustancia inicial 1	Sustancia inicial 2	Producto	EM (m/z)
33			 2AcOH	343 [M+H] ⁺
34			 AcOH	356 [M+H] ⁺
35			 AcOH	342 [M+H] ⁺
36			 AcOH	342 [M+H] ⁺
37			 2 AcOH	346 [M+H] ⁺
38			 AcOH	329 [M+H] ⁺
39			 2AcOH	347 [M+H] ⁺
40			 2AcOH	346 [M+H] ⁺

Ejemplo de referencia 41

[Fórmula 165]



5

1) Usando 2,6-dicloro-4-metilpiridin-3-carbonitrilo (2000 mg) y 2,2-dimetil-3-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]propanoato de metilo (3573,9 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 1-3) para obtener 3-[4-(6-cloro-5-ciano-4-metilpiridin-2-il)fenoxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (2697 mg).

10

EM (m/z): 359/361 [M+H]⁺

[Fórmula 166]

15



20

2) Usando 3-[4-(6-cloro-5-ciano-4-metilpiridin-2-il)fenoxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (2660 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 2-4) para obtener 3-[4-(6-cloro-5-(N-hidroxicarbamimidoil)-4-metilpiridin-2-il)fenoxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (2977 mg).

EM (m/z): 392/394 [M+H]⁺

[Fórmula 167]

25



30

3) Usando 3-[4-(6-cloro-5-(N-hidroxicarbamimidoil)-4-metilpiridin-2-il)fenoxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (2900 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 2-5) para obtener 3-[4-(5-carbamimidoil-4-metilpiridin-2-il)fenoxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (2300 mg).

EM (m/z): 342 [M+H]⁺

35

Ejemplo de referencia 42

[Fórmula 168]



5 Usando 2-(4-bromofenil)-4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol (869 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 2-2) para obtener 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-4-(trifluorometil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol (724,9 mg).

EM (m/z): 469 [M+H]⁺

10 Usando los materiales de partida correspondientes, los compuestos siguientes se sintetizaron de la misma forma que en el ejemplo de referencia 42.

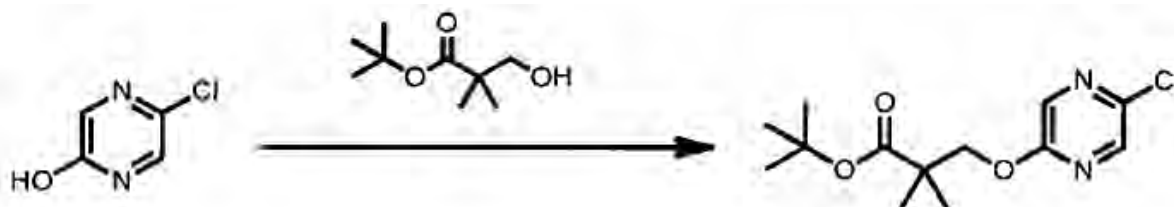
[Tabla 15]

Ejemplo de referencia	Sustancia inicial	Producto	EM(m/z)
43			487 [M+H] ⁺
44			470 [M+H] ⁺

15

Ejemplo de referencia 45

[Fórmula 169]



20

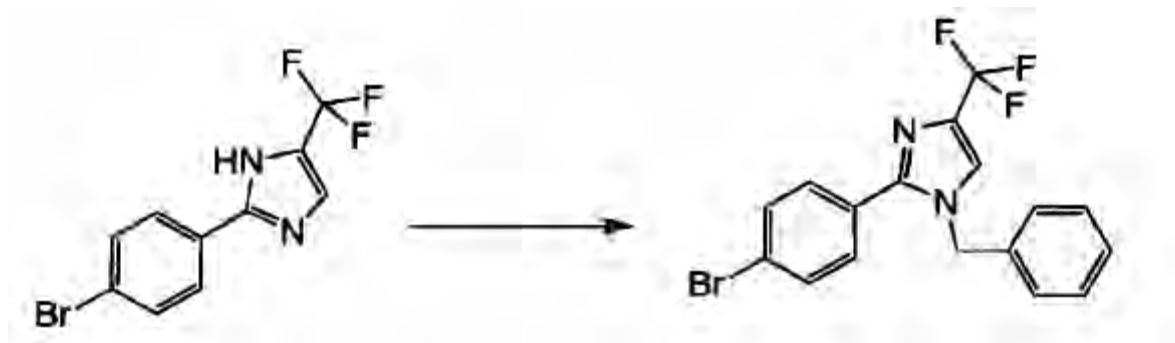
Usando 5-cloropirazin-2-ol (700 mg) e hidroxipivalato de terc-butilo (1402 mg), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 1-1) para obtener 3-[(5-cloropirazin-2-il)oxi]-2,2-dimetilpropanoato de terc-butilo (1294,5 mg).

25

EM (m/z): 287/289 [M+H]⁺

Ejemplo de referencia 46

[Fórmula 170]

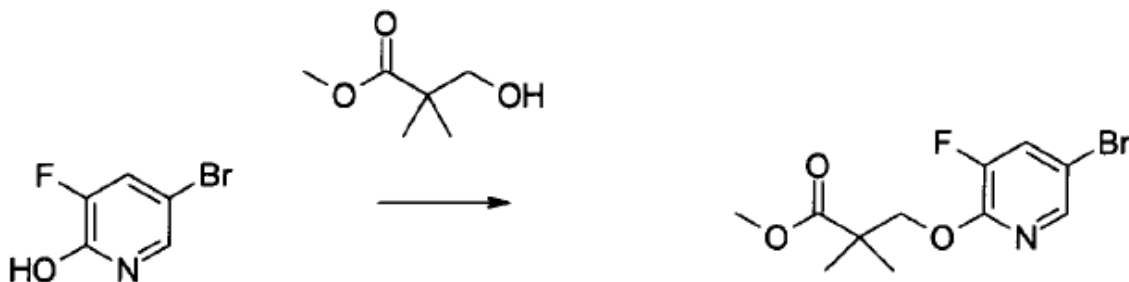


- 5 1) Una mezcla de 2-(4-bromofenil)-5-(trifluorometil)-1H-imidazol (3 g), bromuro de bencilo (3,52 g), carbonato de potasio (2,85 g) y N,N-dimetilformamida (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadieron agua y éter, y se separaron los líquidos. Se separó la capa orgánica, se lavó con agua y después con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en tolueno, y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 100:0 a 70:30) para obtener 1-bencil-2-(4-bromofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol (3,40 g).

EM (m/z): 381/383 [M+H]⁺

- 15 Ejemplo de referencia 47

[Fórmula 171]

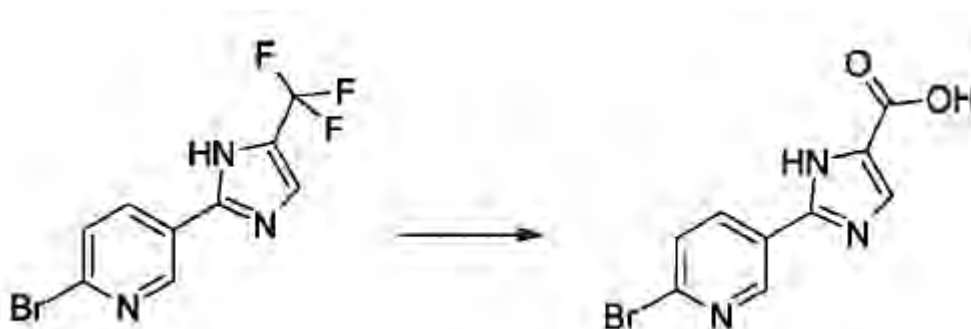


- 20 Usando 5-bromo-3-fluoropiridin-2-ol (0,96 g), el procedimiento se llevó a cabo de la misma manera que en el ejemplo 1-1) para obtener 3-[(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)oxi]-2,2-dimetilpropanoato de metilo (1,35 g).

EM (m/z): 306/308 [M+H]⁺

- 25 Ejemplo de referencia 48

[Fórmula 172]

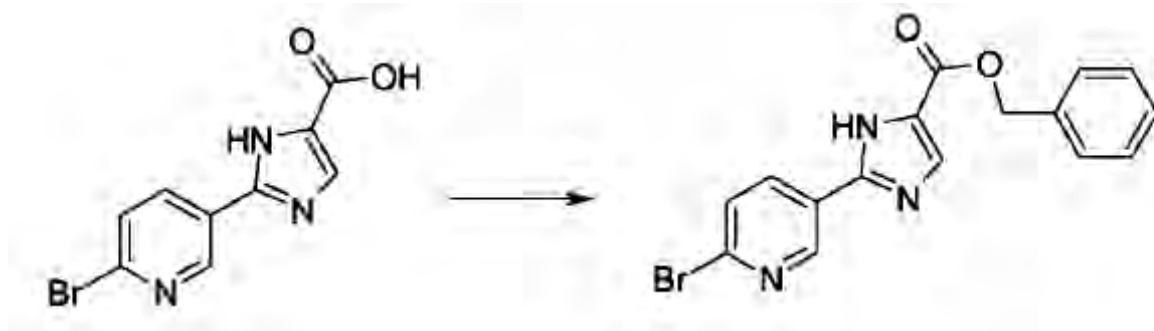


- 30 1) Se disolvió en etanol (10 ml) 2-bromo-5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-piridina (500 mg), se añadió disolución acuosa de hidróxido sódico 2 N a la disolución y se agitó la mezcla a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción

se concentró a presión reducida y se añadió disolución 1 N de ácido cítrico acuoso a la misma. La sustancia sólida precipitada se recogió por filtración, se lavó con agua y después con éter y se secó para obtener ácido 2-(6-bromopiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico (722 mg).

5 EM (m/z): 268/270 [M+H]⁺

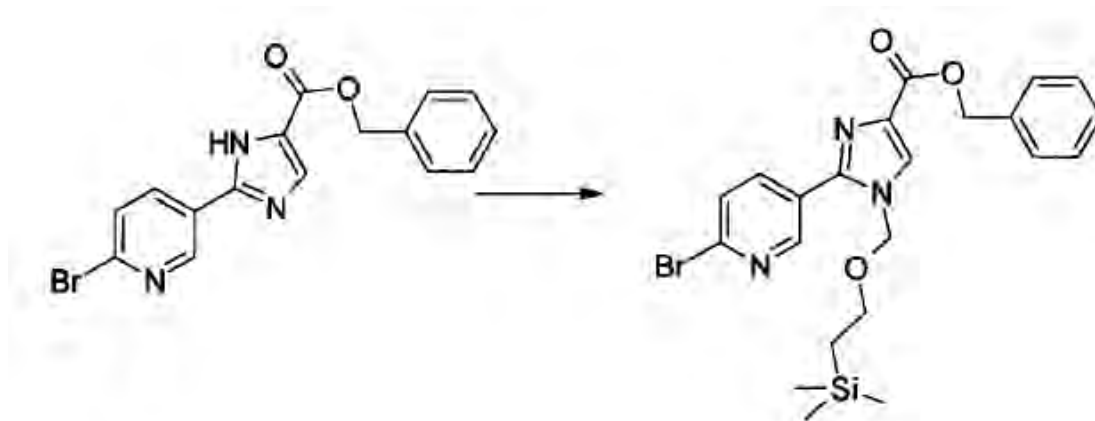
[Fórmula 173]



10 2) Se añadió a una disolución de N,N-dimetilacetamida que contenía ácido 2-(6-bromopiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxílico (4,99 g) y diisopropiletilamina (4,21 ml) bromuro de bencilo (3,81 g) con enfriamiento con hielo, tras agitar la mezcla durante 5 minutos, la temperatura de la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo y se recogió el sólido precipitado por filtración, se lavó con agua y n-hexano y se secó para obtener 2-(6-bromopiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de bencilo (6,01 g).

15 EM (m/z): 358/360 [M+H]⁺

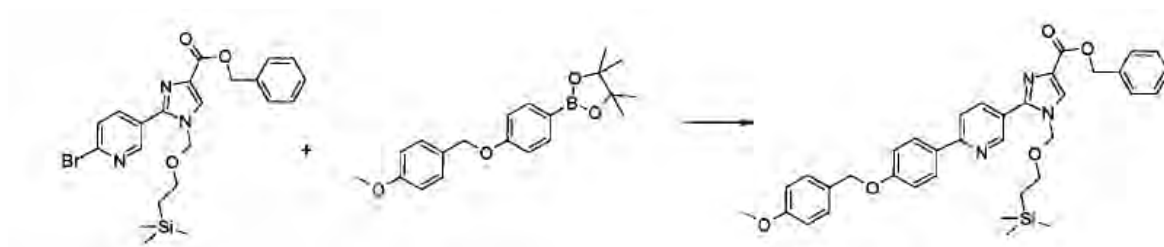
20 [Fórmula 174]



25 3) Usando 2-(6-bromopiridin-3-il)-1H-imidazol-5-carboxilato de bencilo (5,5 g), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 1-2) para obtener 2-(6-bromopiridin-3-il)-1-[(2-(trimetilsilil)etoxi]-1H-imidazol-4-carboxilato de bencilo (2,97 g).

EM (m/z): 488/490 [M+H]⁺

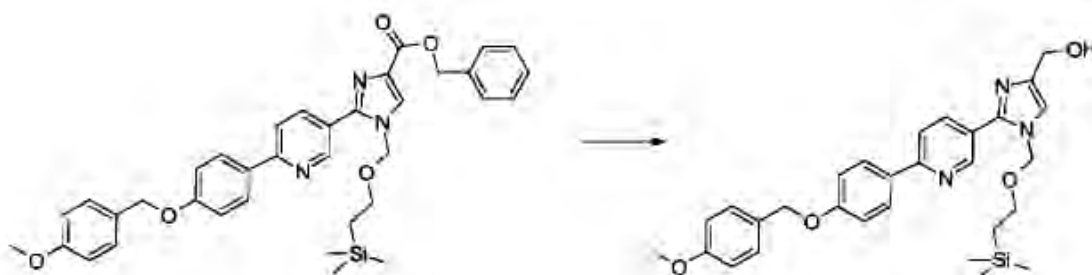
30 [Fórmula 175]



4) Usando 2-(6-bromopiridin-3-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]-1H-imidazol-4-carboxilato de bencilo (6,69 g) y 2-{4-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (6,04 g), el procedimiento se llevó a cabo de la misma forma que en el ejemplo de referencia 1-3) para obtener 2-(6-{4-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}-piridin-3-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-4-carboxilato de bencilo (6,54 g).

EM (m/z): 622 [M+H]⁺

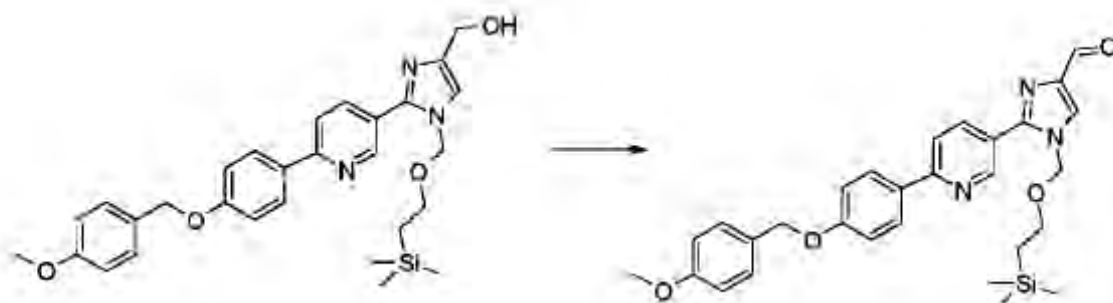
[Fórmula 176]



5) A una suspensión en tetrahidrofurano (40 ml) de hidruro de litio aluminio (0,24 g) se añadió gota a gota una disolución en tetrahidrofurano (30 ml) de 2-(6-{4-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}piridin-3-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-4-carboxilato de bencilo (2 g) con enfriamiento con hielo. Tras la agitación durante 30 minutos, se añadieron sulfato de sodio (720 mg) y agua (0,48 ml) a la mezcla. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida, el residuo obtenido se pulverizó añadiendo éter y se recogió por filtración para obtener [2-(6-{4-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}piridin-3-il)-1-[[2-(trimetil-silil)etoxi]metil]-1H-imidazol-4-il]metanol.

EM (m/z): 518 [M+H]⁺

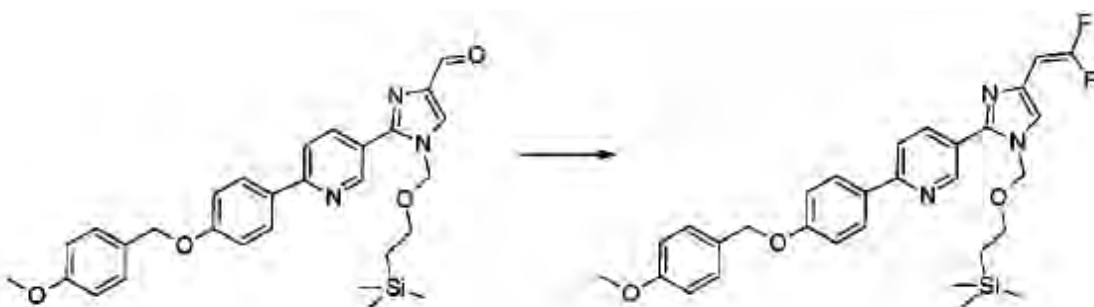
[Fórmula 177]



6) Se disolvió en cloruro de metileno (100 ml) [2-(6-{4-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}piridin-3-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-4-il]metanol obtenido en el punto antes mencionado 5), se añadió a la disolución dióxido de manganeso (5,59 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró y después se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo a cloroformo:metanol=97:3) para obtener 2-(6-{4-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}-piridin-3-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-4-carbaldehído (1,25 g).

EM (m/z): 516 [M+H]⁺

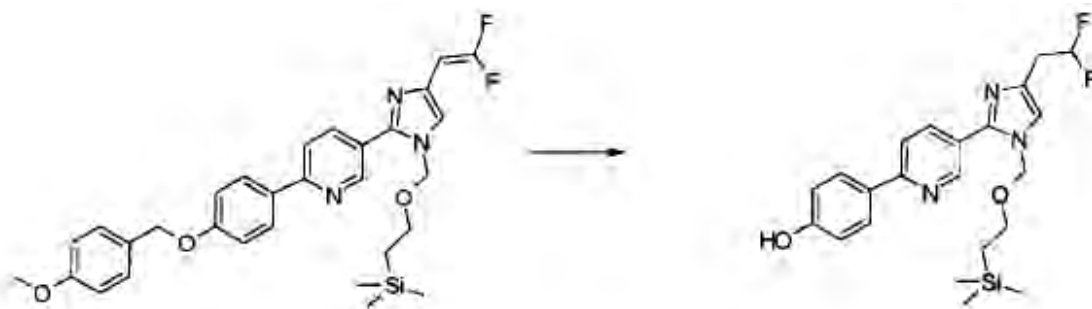
[Fórmula 178]



7) A una disolución de tetrahidrofurano (70 ml) que contenía dibromodifluorometano (5,09 g) se añadió gota a gota hexametilfosforamida (8,81 ml) a -78 °C. La temperatura de la mezcla se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió una disolución de tetrahidrofurano (20 ml) de 2-(6-{4-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}piridin-3-il)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-4-carbaldehído (1,25 g) gota a gota a la misma. La temperatura de la mezcla se llevó hasta temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 3 horas. Se añadieron a la mezcla acetato de etilo, agua y una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico, y se separaron los líquidos. Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo=de 85:15 a 55:45) para obtener 5-[4-(2,2-difluoroetil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]-2-{4-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}piridina (0,84 g).

EM (m/z): 550 [M+H]⁺

[Fórmula 179]



8) Se disolvió en etanol (50 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) 5-[4-(2,2-difluoro-etil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]-2-{4-[(4-metoxibencil)oxi]fenil}piridina (0,84 g), se añadió paladio al 10 % sobre carbono (que contenía agua al 50 %, 395 mg) a la disolución y se agitó la mezcla en atmósfera de hidrógeno durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró usando un filtro de membrana, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 4-{5-[4-(2,2-difluoroetil)-1-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenol (373 mg).

EM (m/z): 432 [M+H]⁺

Ejemplo experimental 1 (Actividad inhibidora de la DGAT1)

<Procedimiento experimental>

(1) Clonación del gen de DGAT1 humano y preparación de baculovirus recombinante

Se obtuvo el gen de DGAT1 humano usando una biblioteca de ADNc humano como molde y amplificando una secuencia de base (245-1711 en el N.º de registro de Genbank NM_012079) que codifica DGAT1 mediante reacción PCR.

El gen DGAT1 humano obtenido se sometió a ligación a plásmido pVL1392 (BD Biosciences) para preparar el plásmido de expresión pVL1392-DGAT1. Además, se preparó baculovirus recombinante usando un sistema de vector de expresión de baculovirus BD BaculoGold (BD Biosciences).

(2) Preparación de microsoma de células de insecto con alta expresión de enzima DGAT1 humana.

Se llevó a cabo la preparación de la enzima DGAT1 humana infectando el baculovirus recombinante obtenido en el punto anterior con células de insecto expresSF+^(R) (disponibles de NOSAN Corporation). El baculovirus recombinante se añadió a las células expresSF+^(R) y se cultivó durante 72 horas; después, las células se recuperaron por centrifugación y se conservaron por congelación a -80 °C. Las células conservadas por congelación se fundieron en hielo, después se suspendieron en un tampón (sacarosa 200 mM, EDTA 1 mM, Tris-HCl 100 mM (pH 7,4)) al que se le había añadido un inhibidor de proteasa completo (Roche) y se sometió a sonicación. Después de esto, se obtuvo la fracción de microsoma según el procedimiento habitual y se conservó como microsoma de células con alta expresión de DGAT1 por congelación a -80 °C.

10 (3) Medición de la actividad inhibidora de la DGAT1

Como tampón para usarse en la reacción enzimática de DGAT1 se usaron Tris-HCl 100 mM (pH 7,4), sacarosa 200 mM, MgCl₂ 20 mM, albúmina de suero bovino al 0,125 % (BSA). Se añadió al tampón compuesto de prueba con una concentración predeterminada así como dioleoilglicerol 15 µM, [¹⁴C]-palmitoil-CoA 5 µM, 100 µg de proteína/ml de microsoma de células expresSF+^(R) con alta expresión de DGAT1, acetona al 0,75 % y dimetilsulfóxido al 1 %, y se llevó a cabo la reacción de síntesis de triglicéridos (TG) a 30 °C durante 20 minutos con un volumen de 100 µl. Se añadieron 90 µl de la disolución de reacción a 810 µl de metanol para parar la reacción. La disolución de reacción se añadió a una placa de microelución Oasis^(R) (disponible de Waters Corporation) y se eluyó con 150 µl de una disolución mixta de acetonitrilo:isopropanol (=2:3). Al eluato se le añadieron 150 µl de MicroScintiTM-40 (disponible de PerkinElmer Inc.), y tras agitar vigorosamente la mezcla, se cuantificó la cantidad de [¹⁴C]-TG formado por la reacción midiendo la misma usando un instrumento TopCountTM-NXT (disponible de PerkinElmer Inc.).

Se calculó la tasa de inhibición mediante la siguiente ecuación.

25
$$\text{Tasa de inhibición (\%)} = (1 - (\text{cantidad de TG en el momento de añadir el compuesto de prueba} - \text{cantidad de TG de blanco}) / (\text{cantidad de TG de control} - \text{cantidad de TG de blanco})) \times 100$$

En este caso, el recuento de [¹⁴C]-TG en la disolución en la que se había llevado a cabo la reacción sin añadir compuesto de prueba se denomina "cantidad de TG de control" y el recuento de [¹⁴C]-TG en la disolución en la que no se había añadido el compuesto de prueba ni microsoma de células expresSF+^(R) con alta expresión de DGAT1 se denomina "cantidad de TG de blanco". Además, se calculó la concentración de compuesto de prueba necesaria para inhibir el 50 % de la síntesis de [¹⁴C]-TG (valor de CI₅₀) con Prism 5.01 (disponible de GrafPad Software Co.).

35 <Resultados experimentales>

Los resultados experimentales se muestran en la siguiente tabla 16.

[Tabla 16]

40 Tabla 16

Compuesto de prueba	CI ₅₀ (nM)	Compuesto de prueba	CI ₅₀ (nM)
Producto del ejemplo 1-3)	4,2	Producto del ejemplo 2-2)	23
Producto del ejemplo 3-3)	2,9	Producto del ejemplo 4-2)	2,0
Producto del ejemplo 5-3)	24	Producto del ejemplo 6-3)	8,9
Producto del ejemplo 7-7)	25	Producto del ejemplo 8-2)	21
Producto del ejemplo 9	5,2	Producto del ejemplo 10	9,1
Producto del ejemplo 11	43	Producto del ejemplo 12	14
Producto del ejemplo 13-3)	2,3	Producto del ejemplo 14	11
Producto del ejemplo 15	12	Producto del ejemplo 16	28
Producto del ejemplo 17	3,3	Producto del ejemplo 18-2)	6,7
Producto del ejemplo 19-3)	4	Producto del ejemplo 20	8,3
Producto del ejemplo 21	8,6	Producto del ejemplo 22	3,1
Producto del ejemplo 23	0,76	Producto del ejemplo 24	11
Producto del ejemplo 25	21	Producto del ejemplo 26	11
Producto del ejemplo 27	20	Producto del ejemplo 28	19
Producto del ejemplo 29	20	Producto del ejemplo 30	15
Producto del ejemplo 31	16	Producto del ejemplo 32	11
Producto del ejemplo 33	14	Producto del ejemplo 34	16
Producto del ejemplo 35-3)	79,7	Producto del ejemplo 36	5,4
Producto del ejemplo 37	4,4	Producto del ejemplo 38	36
Producto del ejemplo 39	0,63	Producto del ejemplo 40	3,7
Producto del ejemplo 41	2,6	Producto del ejemplo 42	5,7
Producto del ejemplo 43	48	Producto del ejemplo 44	26
Producto del ejemplo 45	2,4	Producto del ejemplo 46	11

Compuesto de prueba	Cl ₅₀ (nM)	Compuesto de prueba	Cl ₅₀ (nM)
Producto del ejemplo 47	11	Producto del ejemplo 48	14
Producto del ejemplo 49	31	Producto del ejemplo 50	47
Producto del ejemplo 51	47	Producto del ejemplo 52	1,8
Producto del ejemplo 53	13	Producto del ejemplo 54-4)	1,5
Producto del ejemplo 55-2)	3,8	Producto del ejemplo 56	11
Producto del ejemplo 57	16	Producto del ejemplo 58-2)	17
Producto del ejemplo 59	2,4	Producto del ejemplo 60-3)	11
Producto del ejemplo 61-3)	4,2	Producto del ejemplo 62-3)	0,96
Producto del ejemplo 63-3)	1,2	Producto del ejemplo 64	2,7
Producto del ejemplo 65	2	Producto del ejemplo 66	3,8
Producto del ejemplo 67	11	Producto del ejemplo 68	26
Producto del ejemplo 69	2,7	Producto del ejemplo 70	8,1
Producto del ejemplo 71	13	Producto del ejemplo 72	3,1
Producto del ejemplo 73	2,1	Producto del ejemplo 74	21
Producto del ejemplo 75	2,2	Producto del ejemplo 76	1,5
Producto del ejemplo 77	0,78	Producto del ejemplo 78	3,8
Producto del ejemplo 79	5,8	Producto del ejemplo 80	3,1
Producto del ejemplo 81	12	Producto del ejemplo 82	3,0
Producto del ejemplo 83	4,6	Producto del ejemplo 84	2,0
Producto del ejemplo 85-4)	30	Producto del ejemplo 86-3)	21
Producto del ejemplo 87-7)	32	Producto del ejemplo 88-3)	5,8
Producto del ejemplo 89-2)	5,3	Producto del ejemplo 90	0,87
Producto del ejemplo 91	10	Producto del ejemplo 92	23
Producto del ejemplo 93-3)	11	Producto del ejemplo 94-3)	1,4
Producto del ejemplo 95-6)	1,7	Producto del ejemplo 96-2)	3,1
Producto del ejemplo 97-5)	4,7	Producto del ejemplo 98-3)	0,75
Producto del ejemplo 99-6)	1,6	Producto del ejemplo 100-5)	2,9
Producto del ejemplo 101-3)	0,82	Producto del ejemplo 102	74
Producto del ejemplo 103	4,8	Producto del ejemplo 104	3,6
Producto del ejemplo 105	19	Producto del ejemplo 106	75
Producto del ejemplo 107	1,4	Producto del ejemplo 108	1,2
Producto del ejemplo 109	2,2	Producto del ejemplo 110	19
Producto del ejemplo 111	5,5	Producto del ejemplo 112	1,3
Producto del ejemplo 113	2,3	Producto del ejemplo 114	0,7
Producto del ejemplo 115	4,5	Producto del ejemplo 116	3,5
Producto del ejemplo 117	3,8	Producto del ejemplo 118	8,9
Producto del ejemplo 119	4,5	Producto del ejemplo 120	1,8
Producto del ejemplo 121	5,4	Producto del ejemplo 122	3,4
Producto del ejemplo 123	3,5	Producto del ejemplo 124	2,1
Producto del ejemplo 125	2,2	Producto del ejemplo 126	1,7
Producto del ejemplo 127	2,6	Producto del ejemplo 128	64
Producto del ejemplo 129	11	Producto del ejemplo 130	83
Producto del ejemplo 131	39	Producto del ejemplo 132	3,9
Producto del ejemplo 133	1,6	Producto del ejemplo 134	1,5
Producto del ejemplo 135	1	Producto del ejemplo 136	1,9
Producto del ejemplo 137	2	Producto del ejemplo 138	1,7
Producto del ejemplo 139	3,5	Producto del ejemplo 140	2,1
Producto del ejemplo 141	3,1	Producto del ejemplo 142	7,6
Producto del ejemplo 143	11	Producto del ejemplo 144	11
Producto del ejemplo 145	48	Producto del ejemplo 146	8,3
Producto del ejemplo 147	3,5	Producto del ejemplo 148	1,7

Ejemplo experimental 2 (Acción inhibitoria del aumento de triglicéridos (TG) en plasma sanguíneo debido a la administración de lípidos)

5 <Procedimiento experimental>

10 Se sometieron ratones ICR macho de 6 a 9 semanas de edad a ayunas durante la noche, y se administró por vía oral compuesto de prueba suspendido en una disolución de carboximetilcelulosa al 0,2 % a los ratones. Se administró por vía oral un lípido (Intralipos 20 %, OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., 10 ml/kg) después de 30 minutos. Se extrajo sangre de la vena de la cola inmediatamente antes de la administración del lípido y tras 2 horas de la misma para obtener plasma sanguíneo. Se llevó a cabo la medición de TG en plasma sanguíneo

usando un ensayo de triglicérido E Wako (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se calculó el valor aumentado de TG en plasma sanguíneo mediante la administración del lípido. Se usó como control un valor aumentado de TG en plasma sanguíneo en un grupo de control con disolvente, y se calculó la tasa de inhibición del aumento de triglicéridos (TG) en plasma sanguíneo en el grupo al que se le administró compuesto de prueba.

5

<Resultados experimentales>

Según los resultados anteriormente mencionados, los compuestos de los ejemplos mostraron acción inhibidora del aumento de TG en plasma sanguíneo a una dosis de administración de 5 mg/kg mostrada en la siguiente tabla 17.

10

[Tabla 17]

Tabla 17

Compuesto de prueba	Tasa de inhibición del aumento de TG en plasma sanguíneo (5 mg/kg)	Compuesto de prueba	Tasa de inhibición del aumento de TG en plasma sanguíneo (5 mg/kg)
Producto del ejemplo 1-3)	77 %	Producto del ejemplo 2-2)	76 %
Producto del ejemplo 3-3)	78 %	Producto del ejemplo 4-2)	60 %
Producto del ejemplo 5-3)	71 %	Producto del ejemplo 6-3)	78 %
Producto del ejemplo 7-7)	71 %	Producto del ejemplo 8-2)	46 %
Producto del ejemplo 9	75 %	Producto del ejemplo 10	62 %
Producto del ejemplo 11	31 %	Producto del ejemplo 12	51 %
Producto del ejemplo 13-3)	51 %	Producto del ejemplo 14	69 %
Producto del ejemplo 15	32 %	Producto del ejemplo 16	74 %
Producto del ejemplo 17	69 %	Producto del ejemplo 18-2)	69 %
Producto del ejemplo 19-3)	89 %	Producto del ejemplo 20	74 %
Producto del ejemplo 21	20 %	Producto del ejemplo 22	76 %
Producto del ejemplo 23	85 %	Producto del ejemplo 24	33 %
Producto del ejemplo 25	54 %	Producto del ejemplo 26	67 %
Producto del ejemplo 27	69 %	Producto del ejemplo 28	59 %
Producto del ejemplo 29	52 %	Producto del ejemplo 30	60 %
Producto del ejemplo 31	86 %	Producto del ejemplo 32	71 %
Producto del ejemplo 33	54 %	Producto del ejemplo 34	19 %
Producto del ejemplo 35-3)	54 %	Producto del ejemplo 36	69 %
Producto del ejemplo 39	54 %	Producto del ejemplo 45	71 %
Producto del ejemplo 46	13 %	Producto del ejemplo 47	72 %
Producto del ejemplo 48	23 %	Producto del ejemplo 49	48 %
Producto del ejemplo 50	21 %	Producto del ejemplo 52	26 %
Producto del ejemplo 53	36 %	Producto del ejemplo 54-4)	74 %
Producto del ejemplo 55-2)	60 %	Producto del ejemplo 56	61 %
Producto del ejemplo 57	43 %	Producto del ejemplo 58-2)	64 %
Producto del ejemplo 59	74 %	(Blanco)	(Blanco)
Producto del ejemplo 60-3)	48 %	Producto del ejemplo 61-3)	68 %
Producto del ejemplo 62-3)	85 %	Producto del ejemplo 63-3)	60 %
Producto del ejemplo 64	60 %	Producto del ejemplo 65	75 %
Producto del ejemplo 66	83 %	Producto del ejemplo 67	70 %
Producto del ejemplo 68	64 %	Producto del ejemplo 69	85 %
Producto del ejemplo 70	67 %	Producto del ejemplo 71	50 %
Producto del ejemplo 72	85 %	Producto del ejemplo 73	88 %
Producto del ejemplo 74	50 %	Producto del ejemplo 75	5 %
Producto del ejemplo 76	78 %	Producto del ejemplo 77	75 %
Producto del ejemplo 78	61 %	Producto del ejemplo 79	62 %
Producto del ejemplo 80	41 %	Producto del ejemplo 82	47 %
Producto del ejemplo 83	60 %	Producto del ejemplo 84	75 %
Producto del ejemplo 85-4)	69 %	Producto del ejemplo 86-3)	68 %
Producto del ejemplo 87-7)	57 %	Producto del ejemplo 88-3)	65 %
Producto del ejemplo 89-2)	52 %	Producto del ejemplo 90	83 %
Producto del ejemplo 91	51 %	Producto del ejemplo 92	74 %
Producto del ejemplo 93-3)	67 %	Producto del ejemplo 94-3)	72 %
Producto del ejemplo 95-6)	70 %	Producto del ejemplo 96-2)	48 %
Producto del ejemplo 97-5)	102 %	Producto del ejemplo 98-3)	105 %

Producto del ejemplo 99-6)	95 %	Producto del ejemplo 100-5)	60 %
Producto del ejemplo 101-3)	71 %	Producto del ejemplo 103	8 %
Producto del ejemplo 104	67 %	Producto del ejemplo 105	57 %
Producto del ejemplo 107	62 %	Producto del ejemplo 108	52 %
Producto del ejemplo 109	50 %	Producto del ejemplo 111	41 %
Producto del ejemplo 112	67 %	Producto del ejemplo 114	64 %
Producto del ejemplo 115	50 %	Producto del ejemplo 116	82 %
Producto del ejemplo 117	57 %	Producto del ejemplo 118	64 %
Producto del ejemplo 119	67 %	Producto del ejemplo 121	53 %
Producto del ejemplo 124	98 %	Producto del ejemplo 127	44 %
Producto del ejemplo 129	16 %	Producto del ejemplo 131	57 %
Producto del ejemplo 132	65 %	Producto del ejemplo 133	75 %
Producto del ejemplo 134	84 %	Producto del ejemplo 136	64 %
Producto del ejemplo 137	81 %	Producto del ejemplo 139	52 %
Producto del ejemplo 140	68 %	Producto del ejemplo 141	82 %
Producto del ejemplo 143	55 %	Producto del ejemplo 144	7 %
Producto del ejemplo 145	43 %	(Blanco)	(Blanco)

Ejemplo experimental 3 (Actividad de no alimentación)

<Procedimiento experimental>

5 Se sometieron ratones C57BL/6J macho de 7 a 10 semanas de edad a ayunas durante la noche, y se administró por vía oral el compuesto de prueba suspendido en una disolución de carboximetilcelulosa al 0,2 %. Inmediatamente tras la administración, se proporcionó una dieta con alto contenido en grasas (Oriental Yeast Co., Ltd. grasa con el 60 % de calorías) y se proporcionó como alimentación libre. Se midió la cantidad de alimentos ingeridos a las 4 horas y se calculó la tasa de disminución de la cantidad de alimentos ingeridos (tasa de no alimentación) en el grupo al que se le había administrado el compuesto de prueba en comparación con el grupo de control con disolvente como control.

<Resultados experimentales>

15 Según los resultados anteriormente mencionados, los compuestos de los ejemplos mostraron las tasas de no alimentación mostradas en la siguiente tabla 18 con una dosis de administración de 5 mg/kg.

Compuesto de prueba	Tasa de no alimentación (5 mg/kg)	Compuesto de prueba	Tasa de no alimentación (5 mg/kg)
Producto del ejemplo 1-3)	77 %	Producto del ejemplo 2-2)	64 %
Producto del ejemplo 3-3)	76 %	Producto del ejemplo 4-2)	82 %
Producto del ejemplo 5-3)	37 %	Producto del ejemplo 6-3)	71 %
Producto del ejemplo 7-7)	75 %	Producto del ejemplo 8-2)	57 %
Producto del ejemplo 9	76 %	Producto del ejemplo 10	62 %
Producto del ejemplo 12	40 %	Producto del ejemplo 13-3)	60 %
Producto del ejemplo 14	66 %	Producto del ejemplo 16	75 %
Producto del ejemplo 17	82 %	Producto del ejemplo 18-2)	83 %
Producto del ejemplo 19-3)	78 %	Producto del ejemplo 20	70 %
Producto del ejemplo 22	69 %	Producto del ejemplo 23	63 %
Producto del ejemplo 25	81 %	Producto del ejemplo 26	79 %
Producto del ejemplo 27	66 %	Producto del ejemplo 28	54 %
Producto del ejemplo 29	28 %	Producto del ejemplo 30	68 %
Producto del ejemplo 31	65 %	Producto del ejemplo 32	42 %
Producto del ejemplo 33	44 %	Producto del ejemplo 35-3)	56 %
Producto del ejemplo 36	63 %	Producto del ejemplo 39	76 %
Producto del ejemplo 45	72 %	Producto del ejemplo 47	44 %
Producto del ejemplo 49	58 %	(Blanco)	(Blanco)
Producto del ejemplo 54-4)	46 %	Producto del ejemplo 55-2)	39 %
Producto del ejemplo 56	76 %	Producto del ejemplo 58-2)	65 %
Producto del ejemplo 59	50 %	Producto del ejemplo 60-3)	59 %
Producto del ejemplo 61-3)	80 %	Producto del ejemplo 62-3)	63 %
Producto del ejemplo 63-3)	83 %	Producto del ejemplo 64	78 %
Producto del ejemplo 65	79 %	Producto del ejemplo 66	76 %
Producto del ejemplo 67	58 %	Producto del ejemplo 68	63 %

Compuesto de prueba	Tasa de no alimentación (5 mg/kg)	Compuesto de prueba	Tasa de no alimentación (5 mg/kg)
Producto del ejemplo 69	87 %	Producto del ejemplo 70	59 %
Producto del ejemplo 71	29 %	Producto del ejemplo 72	65 %
Producto del ejemplo 73	82 %	Producto del ejemplo 74	60 %
Producto del ejemplo 76	61 %	Producto del ejemplo 77	65 %
Producto del ejemplo 78	62 %	Producto del ejemplo 79	74 %
Producto del ejemplo 82	42 %	Producto del ejemplo 83	49 %
Producto del ejemplo 84	64 %	Producto del ejemplo 85-4)	70 %
Producto del ejemplo 86-3)	21 %	Producto del ejemplo 87-7)	59 %
Producto del ejemplo 88-3)	55 %	Producto del ejemplo 89-2)	75 %
Producto del ejemplo 90	75 %	Producto del ejemplo 91	51 %
Producto del ejemplo 92	66 %	Producto del ejemplo 93-3)	68 %
Producto del ejemplo 94-3)	66 %	Producto del ejemplo 95-6)	83 %
Producto del ejemplo 96-2)	58 %	Producto del ejemplo 97-5)	92 %
Producto del ejemplo 98-3)	89 %	Producto del ejemplo 99-6)	85 %
Producto del ejemplo 101-3)	57 %	Producto del ejemplo 104	62 %
Producto del ejemplo 105	58 %	Producto del ejemplo 107	57 %
Producto del ejemplo 108	62 %	Producto del ejemplo 109	41 %
Producto del ejemplo 112	52 %	Producto del ejemplo 114	59 %
Producto del ejemplo 115	62 %	Producto del ejemplo 116	76 %
Producto del ejemplo 117	55 %	Producto del ejemplo 118	61 %
Producto del ejemplo 119	51 %	Producto del ejemplo 121	57 %
Producto del ejemplo 124	75 %	Producto del ejemplo 132	47 %
Producto del ejemplo 133	83 %	Producto del ejemplo 134	74 %
Producto del ejemplo 136	62 %	Producto del ejemplo 137	83 %
Producto del ejemplo 140	78 %	Producto del ejemplo 141	55 %
Producto del ejemplo 143	4 %	(Blanco)	(Blanco)

Ejemplo experimental 4 (Acción de inhibición del aumento de peso, efecto hipoglucémico, acción de disminución de la insulina en plasma sanguíneo en ratones KK-Ay)

5 <Procedimiento experimental>

Se proporcionó una dieta con alto contenido en grasa (Oriental Yeast Co., Ltd, grasa con el 60 % de calorías) a ratones KK-Ay macho de 8 semanas de edad y se administró por vía oral compuesto de prueba suspendido en una disolución de carboximetilcelulosa al 0,2 % una vez al día. Se continuó la administración oral durante 2 semanas y se calculó la tasa de inhibición del aumento de peso del compuesto de prueba usando la cantidad de aumento de peso del grupo de control con disolvente durante el periodo de prueba como el 100 %. Tras la administración final, se sometieron los ratones a ayunas durante la noche y se extrajo sangre de la vena de la cola. Se llevó a cabo la medición del nivel de azúcar en sangre usando la prueba de glucosa C α Wako (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), y se llevó a cabo la medición de la insulina en plasma sanguíneo usando un kit de medición de insulina en ratones (Morinaga Institute of Biological Science, Inc.).

<Resultados experimentales>

Según los resultados anteriormente mencionados, los compuestos de los ejemplos mostraron una acción hipoglucémica, una acción de disminución de la insulina en el plasma sanguíneo y una acción de inhibición del aumento de peso mostradas en la tabla siguiente con una dosis de administración de 30 mg/kg/día.

[Tabla 19]

25 Tabla 19

Compuesto de prueba	Acción hipoglucémica (30 mg/kg/día)	Acción de disminución de la insulina en el plasma sanguíneo (30 mg/kg/día)	Acción de inhibición del aumento de peso (30 mg/kg/día)
Producto del ejemplo 1-3)	43 %	58 %	67 %
Producto del ejemplo 2-3)	64 %	62 %	53 %
Producto del ejemplo 3-3)	41 %	51 %	52 %
Producto del ejemplo 4-2)	50 %	52 %	49 %
Producto del ejemplo 5-3)	55 %	56 %	48 %
Producto del ejemplo 6-3)	63 %	72 %	72 %

Compuesto de prueba	Acción hipoglucémica (30 mg/kg/día)	Acción de disminución de la insulina en el plasma sanguíneo (30 mg/kg/día)	Acción de inhibición del aumento de peso (30 mg/kg/día)
Producto del ejemplo 7-7)	62 %	58 %	66 %
Producto del ejemplo 14	23 %	27 %	17 %
Producto del ejemplo 22	40 %	47 %	30 %
Producto del ejemplo 23	-13 %	14 %	39 %
Producto del ejemplo 26	40 %	27 %	44 %
Producto del ejemplo 33	42 %	41 %	39 %
Producto del ejemplo 36	23 %	19 %	59 %
Producto del ejemplo 39	44 %	50 %	38 %
Producto del ejemplo 45	59 %	56 %	42 %
Producto del ejemplo 54-4)	74 %	93 %	113 %
Producto del ejemplo 61-3)	60 %	77 %	90 %
Producto del ejemplo 62-3)	80 %	95 %	161 %
Producto del ejemplo 63-3)	77 %	90 %	115 %
Producto del ejemplo 66	10 %	38 %	46 %
Producto del ejemplo 69	61 % [#]	37 % [#]	43 % [#]
Producto del ejemplo 70	52 %	27 %	45 %
Producto del ejemplo 72	38 %	28 %	43 %
Producto del ejemplo 73	40 %	69 %	62 %
Producto del ejemplo 74	56 %	51 %	47 %
Producto del ejemplo 76	65 %	81 %	69 %
Producto del ejemplo 77	60 %	65 %	60 %
Producto del ejemplo 78	44 %	49 %	54 %
Producto del ejemplo 83	44 %	33 %	42 %
Producto del ejemplo 84	65 %	76 %	48 %
Producto del ejemplo 87-7)	35 %	19 %	22 %
Producto del ejemplo 89-2)	68 %	88 %	63 %
Producto del ejemplo 92	63 %	58 %	60 %
Producto del ejemplo 94-3)	42 % [*]	29 % [*]	35 % [*]
Producto del ejemplo 95-6)	66 %	58 %	75 %
Producto del ejemplo 96-2)	66 %	71 %	75 %
Producto del ejemplo 107	57 %	58 %	48 %
Producto del ejemplo 112	49 %	61 %	47 %
Producto del ejemplo 114	48 %	60 %	45 %
Producto del ejemplo 117	36 %	35 %	31 %
Producto del ejemplo 119	40 %	28 %	36 %

#: Valor de una dosis de administración de 10 mg/kg/día

*: Valor de una dosis de administración de 1 mg/kg/día

5

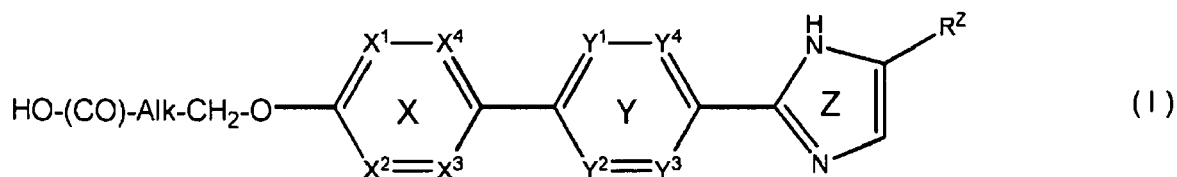
Aplicabilidad industrial

10

El compuesto aricíclico continuo (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la presente invención tiene una actividad inhibidora de la DGAT1 excelente y puede usarse como agente de tratamiento o profilaxis de la diabetes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto aricíclico continuo representado por la fórmula:



10 en la que Alk representa un grupo alquileo C₁₋₆ lineal, un grupo alquileo C₁₋₆ ramificado o un grupo alquileo C₁₋₆ que tiene una estructura de anillo; en la que una parte de los átomos de carbono que constituyen la estructura de anillo pueden estar opcionalmente sustituidos por un átomo de oxígeno, un átomo de nitrógeno o un átomo de azufre,

en el anillo X,

15 X¹ representa N o CR^{X1},

X² representa N o CR^{X2},

X³ representa N o CR^{X3},

20 X⁴ representa N o CR^{X4},

25 en la que R^{X1}, R^{X2}, R^{X3} y R^{X4} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado que puede estar sustituido con un(os) átomo(s) de halógeno; un grupo alquilo C₃₋₇ que tiene una estructura de anillo que puede estar sustituida con un(os) átomo(s) de halógeno; un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado; un átomo de halógeno o un grupo ciano,

en el anillo Y,

30 Y¹ representa N o CR^{Y1},

Y² representa N o CR^{Y2},

Y³ representa N o CR^{Y3},

35 Y⁴ representa N o CR^{Y4},

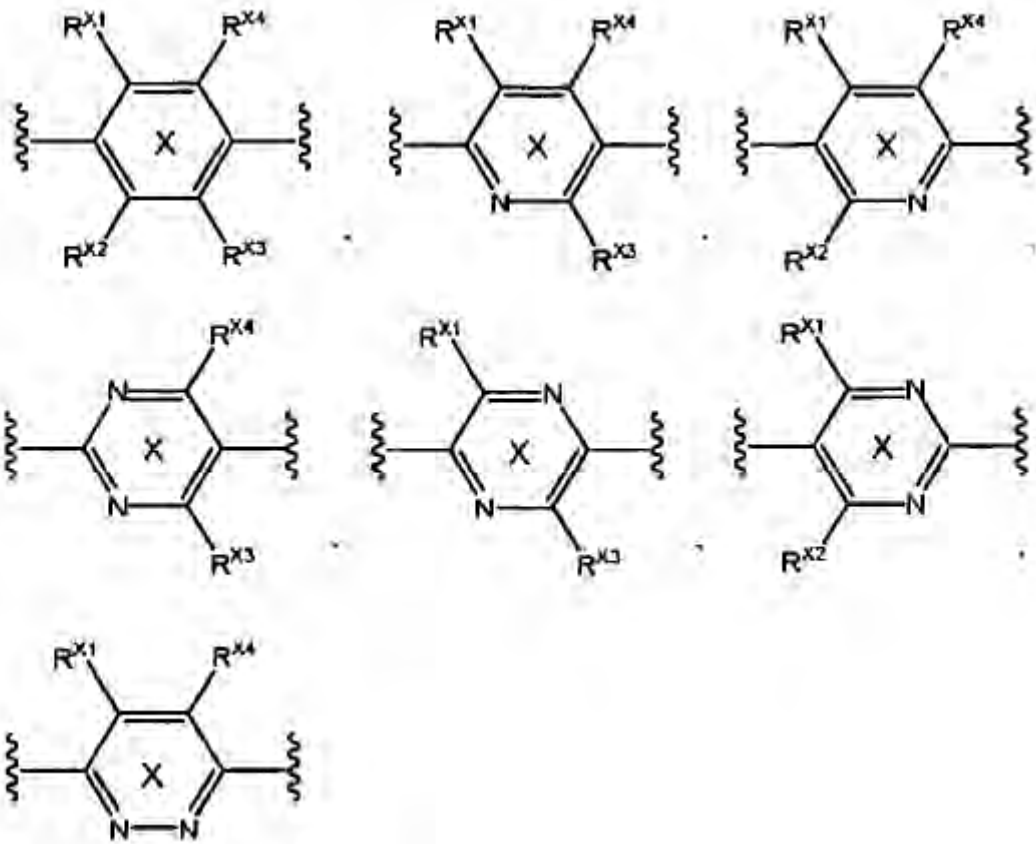
40 R^{Y1}, R^{Y2}, R^{Y3} y R^{Y4} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno; un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado que puede estar sustituido con un(os) átomo(s) de halógeno; un grupo alquilo C₃₋₇ que tiene una estructura de anillo que puede estar sustituida con un(os) átomo(s) de halógeno; un grupo alcoxilo C₁₋₆ lineal o ramificado; un átomo de halógeno o un grupo ciano,

en el anillo Z,

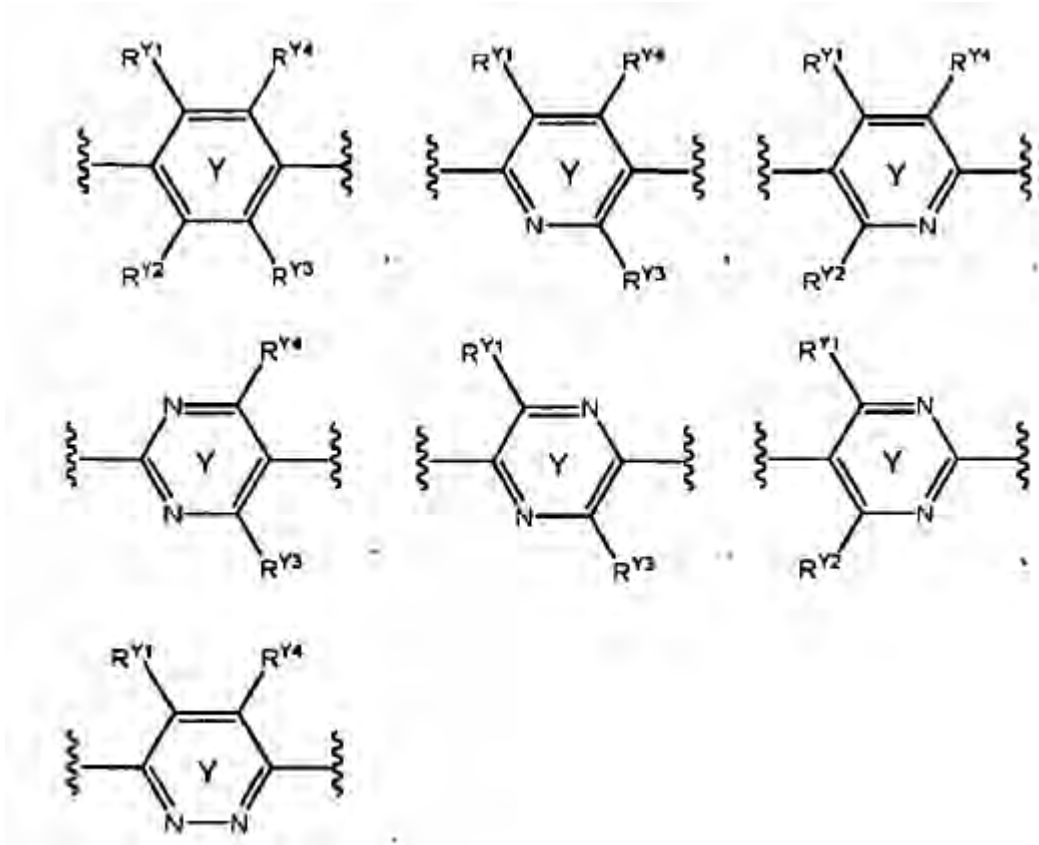
45 R^Z representa un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado que puede estar sustituido con un(os) átomo(s) de halógeno o grupo alquilo C₃₋₇ que tiene una estructura de anillo que puede estar sustituida con un(os) átomo(s) de halógeno,

o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 50 2. El compuesto aricíclico continuo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que el anillo X tiene una estructura representada por una cualquiera de las siguientes fórmulas:

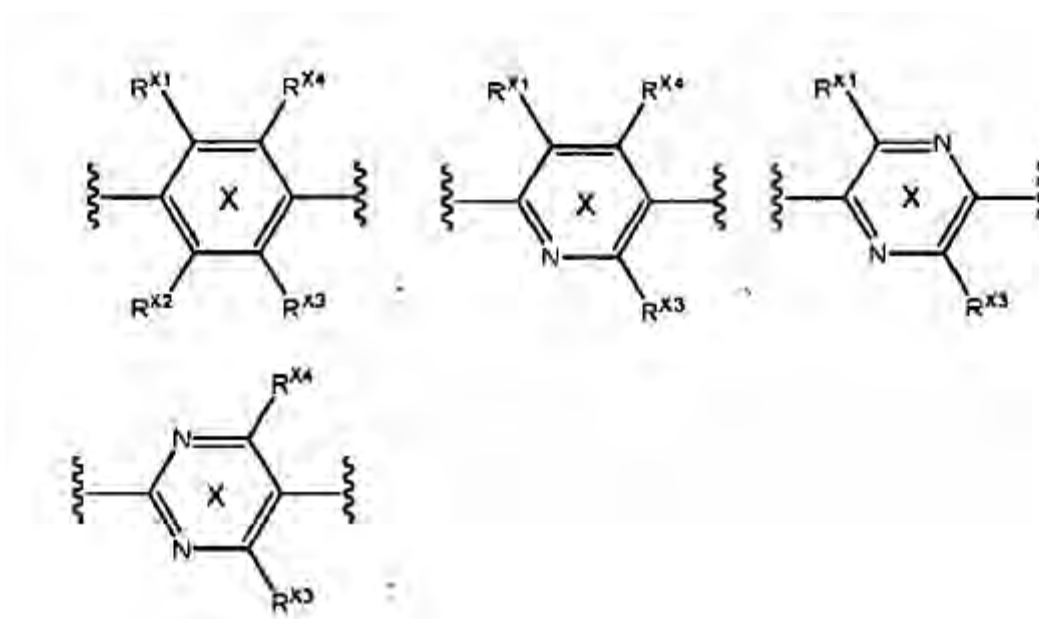


en las que R^{X1} a R^{X4} tienen los mismos significados que se definieron anteriormente, y el anillo Y tiene una estructura representada por una cualquiera de las siguientes fórmulas:

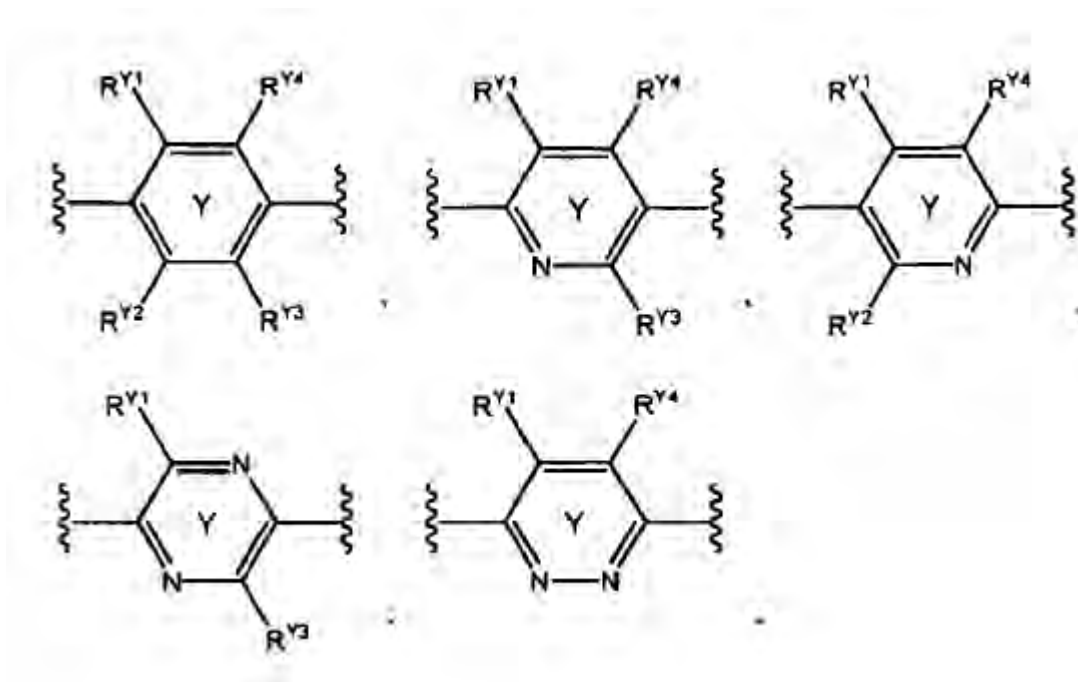


en las que R^{Y1} a R^{Y4} tienen los mismos significados que se definieron anteriormente.

- 5 3. El compuesto aricíclico continuo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 2, en el que el anillo X tiene una estructura representada por una cualquiera de las siguientes fórmulas:



- 10 en las que R^{X1} a R^{X4} tienen los mismos significados que se definieron anteriormente, y el anillo Y tiene una estructura representada por una cualquiera de las siguientes fórmulas:



en las que R^{Y1} a R^{Y4} tienen los mismos significados que se definieron anteriormente.

- 5 4. El compuesto aricíclico continuo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 3, en el que R^Z es un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado que está sustituido con un(os) átomo(s) de halógeno o un grupo alquilo C_{3-7} que tiene una estructura de anillo que puede estar sustituida con un(os) átomo(s) de halógeno.
- 10 5. El compuesto aricíclico continuo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 3, en el que R^Z es metilo que está sustituido con un(os) átomo(s) de halógeno.
6. El compuesto aricíclico continuo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 4, en el que Alk es un grupo alquileo C_{2-4} ramificado.
- 15 7. El compuesto aricíclico continuo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 4, en el que Alk es $-C(CH_3)_2-$.
- 20 8. Un compuesto aricíclico continuo que es uno cualquiera de los siguientes compuestos:
 ácido 2,2-dimetil-3-(4-{5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)propanoico;
 ácido 2,2-dimetil-3-(4-{5-[5-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)propanoico;
 25 ácido 2,2-dimetil-3-(4-{4-metil-5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)propanoico;
 ácido 2,2-dimetil-3-(4-{5-[5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)propanoico;
 ácido 2,2-dimetil-3-(4-{5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]pirazin-2-il}fenoxi)propanoico;
 30 ácido 1-[(3-metil-4-{5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)metil]ciclobutanocarboxílico;
 ácido 3-(4-{5-[5-(3,3-difluorociclobutil)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)-2,2-dimetilpropanoico;
 35 ácido 2,2-dimetil-3-({4-metil-6'-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-3,3'-bipiridin-6-il}oxi)propanoico;
 ácido 2,2-dimetil-3-({4'-metil-5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2,3'-bipiridin-6'-il}oxi)propanoico;
 ácido 2,2-dimetil-3-[(4-metil-5-{4-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil]piridin-2-il}oxi)propanoico;
 40 ácido 2,2-dimetil-3-[(6-metil-5-{4-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil]piridin-2-il}oxi)propanoico;

- ácido 3-[(5-{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil}piridin-2-il)oxi]-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 2,2-dimetil-3-[(5-{4-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil}pirazin-2-il)oxi]propanoico;
- 5 ácido 2,2-dimetil-3-[(4-metil-5-{3-metil-4-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil}piridin-2-il)oxi]propanoico;
- ácido 3-[(5-{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil}-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2,2-dimetilpropanoico;
- 10 ácido 2,2-dimetil-3-[4-[5-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-2-piridil]fenoxi]propanoico;
- ácido 3-[(5-{3-cloro-4-[4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil}-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2,2-dimetilpropanoico;
- 15 ácido 3-[(5-{3-fluoro-4-[5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-imidazol-2-il]fenil}-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2,2-dimetilpropanoico;
- ácido 2,2-dimetil-3-[(4-metil-5-[5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]pirazin-2-il]piridin-2-il)oxi]propanoico; y
- ácido 3-[(5-{4-[5-(ciclopropilmetil)-1H-imidazol-2-il]-3-fluorofenil}-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2,2-dimetilpropanoico;
- 20 ácido 1-[(4-metil-6'-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-3,3'-bipiridin-6-il)oxi]metil]ciclobutanocarboxílico;
- ácido 1-[(5-{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil}-4-metilpiridin-2-il)oxi]metil]ciclobutanocarboxílico;
- 25 ácido 1-[(5'-cloro-4-metil-6'-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]-3,3'-bipiridin-6-il)oxi]metil]ciclobutanocarboxílico;
- ácido 1-[(5-{3-cloro-4-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil}-4-metilpiridin-2-il)oxi]metil]ciclopropanocarboxílico;
- 30 ácido 1-[(5-{3-cloro-4-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil}-4-metilpiridin-2-il)oxi]metil]ciclobutanocarboxílico;
- o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 9. Ácido 2,2-dimetil-3-(4-{5-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridin-2-il}fenoxi)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 10. Ácido 3-[(5-{3-fluoro-4-[5-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-1H-imidazol-2-il]fenil}-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2,2-dimetilpropanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Ácido 3-[(5-{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil}-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2,2-dimetilpropanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 12. Ácido 3-[(5-{3-cloro-4-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]fenil}-4-metilpiridin-2-il)oxi]-2,2-dimetilpropanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 50 13. El compuesto alicíclico continuo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en la profilaxis o el tratamiento de hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de los lípidos, hígado graso; diabetes tipo 2, complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y enfermedad macrovascular diabética), arteriosclerosis, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, cardiopatía coronaria, disnea, lumbago u osteoartritis de rodilla.
- 55 14. Un inhibidor de la acil coenzima A:diacilglicerol aciltransferasa (DGAT)1 que comprende el compuesto alicíclico continuo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 como componente eficaz.
- 60 15. El inhibidor de la DGAT1 según la reivindicación 14 que es para su uso en la profilaxis o el tratamiento de obesidad.
16. El inhibidor de la DGAT1 para su uso según la reivindicación 15 que es para su uso en la profilaxis o el tratamiento de hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, trastorno del metabolismo de los lípidos o hígado graso.
- 65 17. El inhibidor de la DGAT1 según la reivindicación 14 que es para su uso en la profilaxis o el tratamiento de diabetes tipo 2, complicaciones diabéticas (incluyendo neuropatía periférica diabética, nefropatía diabética,

retinopatía diabética y enfermedad macrovascular diabética), arteriosclerosis, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, cardiopatía coronaria, disnea, lumbago u osteoartritis de rodilla.

- 5 18. El inhibidor de la DGAT1 para su uso según la reivindicación 17 que es para su uso en la profilaxis o el tratamiento de diabetes tipo 2 o complicaciones diabéticas.