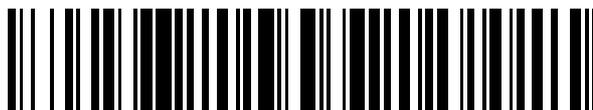


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 597 972**

51 Int. Cl.:

C07D 207/34 (2006.01) **C07D 233/70** (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01) **C07D 233/84** (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01) **C07D 249/06** (2006.01)
C07D 231/16 (2006.01) **C07D 249/08** (2006.01)
C07D 231/18 (2006.01) **C07D 261/08** (2006.01)
C07D 231/54 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 233/61 (2006.01)
C07D 233/64 (2006.01)
C07D 233/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.01.2012 PCT/IB2012/050349**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.08.2012 WO12107850**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2012 E 12704132 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2673260**

54 Título: **Modulador del receptor de glucagón**

30 Prioridad:

08.02.2011 US 201161440578 P
09.02.2011 US 201161441044 P
12.01.2012 US 201261585834 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.01.2017

73 Titular/es:

PFIZER INC (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US

72 Inventor/es:

ASPINES, GARY ERIK;
DIDIUK, MARY THERESA;
FILIPSKI, KEVIN JAMES;
GUZMAN-PEREZ, ANGEL;
LEE, ESTHER CHENG YIN;
PFEFFERKORN, JEFFREY ALLEN;
STEVENS, BENJAMIN DAWSON y
TU, MEIHUA MIKE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 597 972 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

Modulador del receptor de glucagón

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos que son antagonistas, agonistas/antagonistas mixtos, agonistas parciales, moduladores alostéricos negativos o agonistas inversos del receptor de glucagón, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y a los usos de los compuestos o composiciones.

Antecedentes

10 La diabetes es un importante problema de salud pública debido a su creciente prevalencia y a los riesgos para la salud asociados. La enfermedad se caracteriza por defectos metabólicos en la producción y uso de carbohidratos, lo que ocasiona que no se puedan mantener los niveles de glucosa en sangre apropiados. Se reconocen dos formas principales de diabetes. La diabetes de tipo I, o diabetes mellitus dependiente de insulina (IDDMT1DM), es el resultado de una deficiencia absoluta de insulina. La diabetes de tipo II, o diabetes mellitus no dependiente de insulina (NIDDMT2DM), tiene lugar a menudo con niveles normales, o incluso elevados, de insulina y parece ser el resultado de una incapacidad de tejidos y células para responder apropiadamente a la insulina. El control agresivo de NIDDMT2DM con medicación es esencial; de otro modo esta puede progresar provocando una insuficiencia de células β y dependencia de insulina.

20 El glucagón es un péptido de veintinueve aminoácidos segregado por las células α del páncreas en la vena porta hepática, exponiendo, por lo tanto, al hígado a niveles de esta hormona superiores a los de los tejidos no hepáticos. Los niveles de glucagón en plasma disminuyen en respuesta a hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles de ácidos grasos no esterificados en plasma y somatostatina, mientras que la secreción de glucagón se aumenta en respuesta a hipoglucemia y niveles elevados de aminoácidos en plasma. El glucagón, mediante la activación de su receptor, es un activador potente de la producción de glucosa hepática activando la glucogenólisis y la gluconeogénesis.

25 El receptor de glucagón es una proteína de 62 kDa que se activa mediante el glucagón y es un miembro de la familia de receptores acoplados a proteína G de clase B. Otros receptores acoplados a proteína G estrechamente relacionados incluyen el receptor del péptido 1 similar a glucagón (GLP-1), el receptor del péptido 2 similar a glucagón (GLP-2) y el receptor del polipéptido inhibidor gástrico. El receptor de glucagón está codificado por el gen GCGR en seres humanos y estos receptores se expresan principalmente en el hígado con cantidades menores encontradas en riñón, corazón, tejido adiposo, bazo, timo, glándulas suprarrenales, páncreas, corteza cerebral y tracto gastrointestinal. La estimulación del receptor de glucagón da como resultado la activación de adenilato ciclasa y niveles incrementados de AMPc intracelular.

35 Los informes han indicado que una mutación sin sentido poco común en el gen GCGR está relacionada con la diabetes mellitus de tipo 2 y una mutación inactivadora comunicada del receptor de glucagón en seres humanos causa resistencia al glucagón y está asociada con hiperplasia de células α pancreáticas, nesidioblastosis, hiperglucagonemia y tumores neuroendocrinos pancreáticos. En estudios en roedores con ratones con GCGR inactivado y ratones tratados con oligonucleótidos GCGR antisentido, los ratones muestran un nivel de glucosa en ayuno, tolerancia a la glucosa y función de célula β mejoradas. Tanto en animales control sanos como en modelos animales de diabetes de tipo 1 y tipo 2, la eliminación del glucagón en circulación con anticuerpos selectivos y específicos ha dado como resultado una reducción del nivel glucémico. Más específicamente, se ha demostrado que el tratamiento de ratones y macacos cangrejeros con anticuerpos que antagonizan el GCGR (mAb B y mAb Ac) mejora el control glucémico sin causar hipoglucemia. Estudios recientes en ratones han mostrado también que el antagonismo del receptor de glucagón da como resultado una homeostasis de glucosa mejorada mediante un mecanismo que requiere un receptor GLP-1 funcional. El antagonismo del receptor de glucagón dio como resultado una sobreproducción compensatoria de GLP-1, probablemente desde las células α pancreáticas y este tiene puede tener un papel importante en la regulación entre islotes y el mantenimiento de la función de las células β .

45 Un sector prometedor en la investigación de diabetes implica el uso de antagonistas de moléculas pequeñas, agonistas/antagonistas mixtos, agonistas parciales, moduladores alostéricos negativos o agonistas inversos del receptor de glucagón para reducir el nivel en circulación de glucagón y por lo tanto, reducir el nivel glucémico. Terapéuticamente, se anticipa que la inactivación del receptor de glucagón sería una estrategia eficaz para reducir la glucosa en sangre reduciendo la salida de glucosa hepática y normalizando la secreción de insulina estimulada por glucosa. En consecuencia, un antagonista de glucagón, agonista/antagonista mixto, agonista parcial, modulador alostérico negativo o agonista inverso puede proporcionar tratamiento terapéutico para NIDDM T2DM y complicaciones asociadas, entre otras hiperglucemia, dislipidemia, síndrome de resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipertensión y obesidad.

55 Están disponibles varios fármacos de cinco categorías principales, que actúan cada uno por mecanismos diferentes, para el tratamiento de hiperglucemia y subsiguientemente, NIDDM T2DM (Moller, D. E., "New drug targets for Type 2 diabetes and the metabolic syndrome" *Nature* 414; 821-827, (2001)): (A) Los secretagogos de insulina, incluidas sulfonil-ureas (por ejemplo, glipizida, glimepirida, gliburida) y meglitinidas (por ejemplo, nateglidina y repaglinida) potencian la secreción de insulina actuando sobre las células beta pancreáticas. Aunque esta terapia puede

disminuir el nivel de glucosa en sangre, tiene una eficacia y tolerabilidad limitadas, provoca ganancia de peso y a menudo induce hipoglucemia. (B) Las biguanidas (por ejemplo metformina) se piensa que actúan principalmente disminuyendo la producción de glucosa hepática. Las biguanidas a menudo causan perturbaciones gastrointestinales y acidosis láctica, que también limitan su uso. (C) Los inhibidores de alfa-glucosidasa (por ejemplo acarbosa) disminuyen la absorción de glucosa intestinal. Estos agentes a menudo causan perturbaciones gastrointestinales. (D) Las tiazolidinadionas (por ejemplo, pioglitazona, rosiglitazona) actúan sobre un receptor específico (receptor gamma activado por los proliferadores de peroxisoma) en el hígado, músculos y tejido graso. Regulan el metabolismo de lípidos potenciando subsiguientemente la respuesta de estos tejidos a las acciones de la insulina. El uso frecuente de estos fármacos puede provocar una ganancia de peso y puede inducir edema y anemia. (E) La insulina se usa en muchos casos más, bien sola o bien en combinación con los agentes anteriores.

Idealmente, un tratamiento eficaz nuevo para NIDDM T2DM cumpliría los criterios siguientes: (a) no tendría efectos secundarios significativos, incluida la inducción de hipoglucemia; (b) no causaría ganancia de peso; (c) reemplazaría al menos parcialmente a la insulina actuando mediante mecanismo(s) que son independientes de la acción de la insulina; (d) sería de forma deseable metabólicamente estable para permitir un uso menos frecuente; y (e) sería usable en combinación con cantidades tolerables de cualquiera de las categorías de fármacos enumerados en el presente documento.

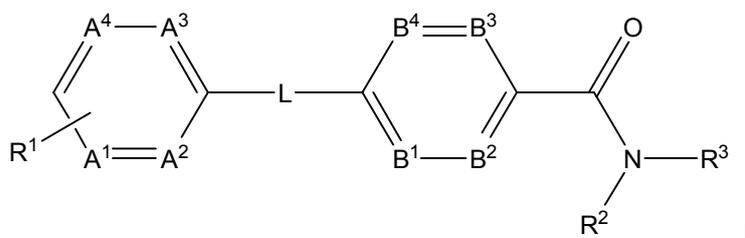
Han aparecido una serie de publicaciones que divulgan compuestos no peptídicos que actúan en el receptor de glucagón. Por ejemplo, los documentos WO 03/048109, WO 2004/002480, WO 2005/123668, WO 2005/118542, WO 2006/086488, WO 2006/102067, WO 2007/106181, WO 2007/114855, WO 2007/120270, WO 2007/123581 y Kurukulasuriya y col. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2004, 14(9), 2047-2050 divulgan cada uno compuestos no peptídicos que actúan como antagonistas del receptor de glucagón. Aunque se están realizando investigaciones, existe aún la necesidad de un tratamiento más eficaz y terapéuticamente seguro contra la diabetes, en particular contra NIDDM.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 proporciona la difracción de rayos X en polvo para el compuesto del ejemplo tal como se ha indicado.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I que actúan como moduladores del receptor de glucagón, en particular antagonistas de glucagón; por lo tanto, pueden usarse en el tratamiento de enfermedades mediadas por dicho antagonismo (por ejemplo, enfermedades relacionadas con la diabetes de tipo 2 y comorbidades relacionadas con diabetes y relacionadas con obesidad). Una primera realización de la presente invención son compuestos de la fórmula I



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R^1 es un grupo heteroarilo de 5 miembros unido a través de bien un átomo de carbono o bien un átomo de nitrógeno y que está opcionalmente condensado con un cicloalquilo (C_4-C_7), un fenilo o un heterarilo de 6 miembros; en la que el heteroarilo de 5 miembros opcionalmente condensado está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de entre halo, $-S(O)_2$ -alquilo (C_1-C_3), $-S$ -alquilo (C_1-C_3), hidroxilo, $-C(O)NR^aR^b$, cicloalquilo (C_3-C_5), ciano, fenilo que está opcionalmente sustituido con uno a tres halo, ciano, alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3), heteroarilo de 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno a tres halo, ciano, alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, o alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro; R^a y R^b son cada uno independientemente H o alquilo (C_1-C_3); R^2 es H o metilo; R^3 es tetrazolilo, $-CH_2$ -tetrazolilo, $-(CH_2)_2SO_3H$ o $-(CH_2)_2CO_2H$, $-CH_2CHFCO_2H$ o $-CH_2CHOHCO_2H$; A^1 , A^2 , A^3 y A^4 son cada uno independientemente CR^4 o N, con la condición de que no más de dos A^1 , A^2 , A^3 y A^4 sean N; R^4 en cada aparición es independientemente H, halo, ciano, alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, o alcoxi (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro; L es $-X-CH(R^5)-$ o $-CH(R^5)-X-$; X es CH_2 , O o NH; R^5 es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, hidroxilo o metoxi; cicloalquilo (C_3-C_7) que está opcionalmente sustituido con uno a dos alquilo (C_1-C_3) que están opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoro y en el que uno a dos carbonos del cicloalquilo (C_3-C_7) pueden estar reemplazados por un NH, N-alquilo (C_1-C_3), O o S; o cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_6) en el que el grupo cicloalquilo (C_3-C_7) de dicho cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno a dos alquilo (C_1-C_3) que están opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoro; B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno independientemente CR^6 o N, con la condición de que no más de dos de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 sean N; y R^6 en cada aparición es independientemente H, halo, alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituidos con

uno a tres fluoro, o alcoxi (C₁-C₃) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro.

Una segunda realización de la presente invención es el compuesto de la primera realización o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es un heteroarilo de 5 miembros unido a través de un átomo de nitrógeno al carbono situado entre A¹ y A⁴ del anillo que contiene A¹, A², A³ y A⁴; R² es hidrógeno; y R³ es - (CH₂)₂CO₂H.

Una tercera realización de la presente invención es el compuesto de la primera o de la segunda realización o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es O. Una cuarta realización de la presente invención es el compuesto de la primera o de la segunda realización o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es NH. Una quinta realización de la presente invención es el compuesto de la primera o de la segunda realización o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es CH₂.

Una sexta realización de la presente invención es el compuesto de la tercera o de la cuarta realizaciones o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que R² es hidrógeno; R³ es -(CH₂)₂CO₂H; L es -X-CH(R⁵)-; A¹, A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CR⁴; o A⁴ es N y A¹, A² y A³ son cada uno CR⁴; o A¹ y A⁴ son cada uno N y A² y A³ son cada uno CR⁴; o A² y A⁴ son cada uno N y A¹ y A³ son cada uno CR⁴; R⁴ en cada aparición es independientemente H o metilo; B¹, B², B³ y B⁴ son cada uno CR⁶; o B¹ es N y B², B³ y B⁴ son cada uno CR⁶; o B² y B³ son cada uno N y B¹ y B⁴ son cada uno CR⁶; o B¹ y B⁴ son cada uno N y B² y B³ son cada uno CR⁶; y R⁶ en cada aparición es H.

Una séptima realización de la presente invención es el compuesto de la tercera realización o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es hidrógeno; R³ es -(CH₂)₂CO₂H; L es -X-CH(R⁵)-; A¹, A², A³ y A⁴ son cada uno CR⁴; o A⁴ es N y A¹, A² y A³ son cada uno CR⁴; o A¹ y A⁴ son cada uno N y A² y A³ son cada uno CR⁴; o A² y A⁴ son cada uno N y A¹ y A³ son cada uno CR⁴; R⁴ en cada aparición es independientemente H o metilo; B¹, B², B³ y B⁴ son cada uno CR⁶; y R⁶ en cada aparición es independientemente H o metilo.

Una octava realización de la presente invención es el compuesto de la cuarta realización o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que R² es hidrógeno; R³ es -(CH₂)₂CO₂H; L es -X-CH(R⁵)-X-; A⁴ es N y A¹, A² y A³ son cada uno CR⁴; o A⁴ es N y A¹, A² y A³ son cada uno CR⁴; o A¹ y A⁴ son cada uno N y A² y A³ son cada uno CR⁴; o A² y A⁴ son cada uno N y A¹ y A³ son cada uno CR⁴; R⁴ en cada aparición es H o metilo; B¹, B², B³ y B⁴ son cada uno CR⁶; y R⁶ en cada aparición es independientemente H o metilo.

Una novena realización de la presente invención es el compuesto de la cuarta realización o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es hidrógeno; R³ es -(CH₂)₂CO₂H; L es -CH(R⁵)-X-; A¹, A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CR⁴; R⁴ en cada aparición es independientemente H o metilo; uno de entre B¹, B², B³ y B⁴ es N y los otros son cada uno CR⁶; y R⁶ en cada aparición es independientemente H o metilo.

Una décima realización de la presente invención es el compuesto de la sexta a la novena realizaciones o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, neopentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, dimetilciclobutilo, ciclopentilo o ciclopropilmetilo.

Una undécima realización de la presente invención es el compuesto de la décima realización o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es imidazolilo, pirazolilo, triazolilo o indazolilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de entre metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, metoxi, etoxi, ciano, cloro o fluoro.

Una decimosegunda realización de la presente invención es el compuesto de la primera realización o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es imidazolilo, pirazolilo, triazolilo o indazolilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de entre metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, metoxi, etoxi, ciano, cloro o fluoro; L es -X-CHR⁵-; X es O; y R⁵ es etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, neopentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, dimetilciclobutilo, ciclopentilo o ciclopropilmetilo.

Una decimotercera realización de la presente invención es el compuesto de la primera realización o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es imidazolilo, pirazolilo, triazolilo o indazolilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de entre metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, metoxi, etoxi, ciano, cloro o fluoro; L es -CHR⁵-X-; X es NH; y R⁵ es etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, neopentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, dimetilciclobutilo, ciclopentilo o ciclopropilmetilo.

Una decimocuarta realización de la presente invención es el compuesto de las decimosegunda o decimotercera realizaciones o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es 4-trifluorometilpirazol-1-ilo o 4-trifluorometilimidazol-1-ilo.

Una décimoquinta realización de la presente invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

ácido (+/-)-3-(4-(1-(3-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)fenilamino)butil)benzamido)propanoico; ácido (+/-)-3-(4-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)fenil)butoxi)benzamido)propanoico; ácido (+/-)-3-(6-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)nicotinamido)propanoico; ácido (+/-)-3-(4-(4-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-

	il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico;	ácido	(+/-)-3-(4-(ciclopropil(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-
	il)fenoxi)metil)benzamido)propanoico;	ácido	(+/-)-3-(4-(2-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-
	il)fenoxi)propil)benzamido)propanoico;	ácido	(+/-)-3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-
5	il)fenoxi)propil)benzamido)propanoico;	ácido	(+/-)-3-(4-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-
	il)fenil)butoxi)benzamido)propanoico;	ácido	(+/-)-3-(4-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-
	il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico;	ácido	(+/-)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-
	il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico;	ácido	(S)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-
	il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico;	ácido	(R)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-
10	il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico;	ácido	(+/-)-3-(4-(1-(5-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-
	iloxi)butil)benzamido)propanoico;	ácido	(+/-)-3-(4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-
	iloxi)butil)benzamido)propanoico;	ácido	(+/-)-3-(4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-
	iloxi)butil)benzamido)propanoico;	ácido	(+/-)-3-(4-(1-(4-(4-ciano-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico;
	ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4,5,6,7-tetrahidro-2H-indazol-2-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico;	ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-	
15	(5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-2(4H)-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico;	ácido	(+/-)-3-(4-(1-(4-(2H-imidazol-2-
	il)fenilamino)butil)benzamido)propanoico;	ácido	(+/-)-3-(4-(1-(4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-
	il)fenil)butilamino)pirimidina-5-carboxamido)propanoico;	ácido	(+/-)-3-(2-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-
	il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico;	ácido	(+/-)-3-(4-(ciclopentil(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-
20	il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico;	ácido	(S)-3-(4-(ciclopentil(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-
	ilamino)metil)benzamido)propanoico;	ácido	(R)-3-(4-(ciclopentil(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-
	ilamino)metil)benzamido)propanoico;	ácido	(S)-3-(4-(ciclopentil(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-
	ilamino)metil)benzamido)propanoico;	ácido	(+/-)-3-(2-(ciclohexil(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-
	il)metilamino)nicotinamido)propanoico;	ácido	(+/-)-3-(4-(3,3-dimetil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-
25	il)metilamino)butil)benzamido)propanoico;	ácido	(+/-)-3-(4-(ciclohexil(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-
	il)metilamino)metil)benzamido)propanoico;	ácido	(+/-)-3-(6-(3-metil-1-(5-metil-6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-
	il)metilamino)butil)nicotinamido)propanoico;	ácido	(R)-3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-
	il)fenilamino)butil)benzamido)propanoico;	y	ácido
	il)fenilamino)butil)benzamido)propanoico;		(S)-3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 Una decimosexta realización de la presente invención es un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

ácido (+/-)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico; ácido (S)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico; ácido (R)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico; ácido (+/-)-3-(4-(ciclopentil(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico; ácido (R)-3-(4-(ciclopentil(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico; y ácido (S)-3-(4-(ciclopentil(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Una decimoséptima realización de la presente invención es el compuesto ácido (-)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
 40 Una decimoctava realización de la presente invención es la forma cristalina del compuesto de la decimosexta realización con un espectro de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la figura 1.

Los grupos R¹ preferentes incluyen opcionalmente pirazolilo, imidazolilo e indazolilo opcionalmente sustituidos. Las realizaciones preferentes del anillo que contiene A¹, A², A³ y A⁴ incluyen fenilo, fenilo sustituido con metilo, fenilo sustituido con dimetilo, piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Las realizaciones preferentes del anillo que contiene B¹, B², B³ y B⁴ incluyen fenilo, piridinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Una realización preferente de R³ es -(CH₂)₂CO₂H.

45 Otra realización de la presente invención es el compuesto de la fórmula I según la primera realización o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con la excepción de que R⁵ es cicloalquilo (C₃-C₇) que puede estar sustituido adicionalmente con uno a tres fluoros. Otra realización adicional de la presente invención es el compuesto de la fórmula I según la primera realización o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con la excepción de que R¹ es un heteroarilo de 5 miembros que pueden estar condensados con otro heteroarilo de 5 miembros. Otra
 50 realización adicional de la presente invención son los compuestos que se exponen en los Ejemplos 105-193.

Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende: (1) un compuesto de la presente invención y (2) un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. La composición puede contener también al menos un agente farmacéutico adicional (descrito en el presente documento). Los agentes preferentes incluyen agentes antiobesidad y/o agentes antidiabéticos (descritos más adelante en la presente invención).

En otro aspecto adicional de la presente invención hay un procedimiento para tratar una enfermedad, afección o trastorno mediado por glucagón, en particular la desactivación del receptor de glucagón, en un mamífero que incluye la etapa de administrar a un mamífero, preferentemente a un ser humano, con necesidad de dicho tratamiento una

cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

5 Las enfermedades, trastornos o afecciones mediadas por glucagón incluyen diabetes de tipo II, hiperglucemia, síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa, glucosuria, cataratas, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética, obesidad, dislipidemia, hipertensión, hiperinsulinemia y síndrome de resistencia a la insulina. Las enfermedades, trastornos o afecciones preferentes incluyen diabetes de tipo II, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, obesidad y el síndrome de resistencia a la insulina. Son más preferentes diabetes de tipo II, hiperglucemia y obesidad. La más preferente es la diabetes de tipo II.

10 En otro aspecto adicional de la presente invención hay un procedimiento para reducir el nivel de glucosa en sangre en un mamífero, preferentemente un ser humano, que incluye la etapa de administrar a un mamífero con necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo.

15 Los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con otros agentes farmacéuticos (en particular, agentes antiobesidad y antidiabéticos que incluyen los descritos en el presente documento más adelante). La terapia de combinación se puede administrar como (a) una composición farmacéutica individual que comprende un compuesto de la presente invención, al menos un agente farmacéutico adicional descrito en el presente documento y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; o (b) dos composiciones farmacéuticas distintas que comprenden (i) una primera composición que comprende un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable y (ii) una segunda composición que comprende al menos un agente farmacéutico adicional descrito en el presente documento y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente y en cualquier orden.

Definiciones

25 Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo de la fórmula general C_nH_{2n+1} . El radical alcano puede ser lineal o estar ramificado. Por ejemplo, el término "alquilo (C_1 - C_6)" se refiere a un grupo alifático monovalente, lineal o ramificado, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono (por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, neopentilo, 3,3-dimetilpropilo, hexilo, 2-metilpentilo y similares). De foma similar, la porción alquilo (es decir, el resto alquilo) de un grupo alcoxi, acilo (por ejemplo alcanóilo), alquilamino, dialquilamino, alquilsulfonilo y alquiltio tiene la misma definición que anteriormente. Cuando se indica que está "opcionalmente sustituido", el radical alcano o el resto alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o varios sustituyentes (generalmente uno a tres sustituyentes, salvo en el caso de sustituyentes de halógeno tales como percloro o perfluoroalquilos).

35 El término "cicloalquilo" se refiere a anillos no aromáticos que están totalmente hidrogenados y pueden existir como un anillo individual, un anillo bicíclico o un anillo espiral. A menos que se especifique otra cosa, el anillo carbocíclico es generalmente un anillo de 3 a 8 miembros. Por ejemplo, cicloalquilo (C_3 - C_7) incluye grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, norbornilo (biciclo[2.2.1]heptilo) y similares. En determinadas realizaciones uno o más de los átomos de carbono de un cicloalquilo pueden estar reemplazados por un heteroátomo tal como se especifica, tal como por un O, S, NH o N-alquilo.

40 La expresión "heteroarilo de 5 miembros" o "heteroarilo de 6 miembros" significa un radical de un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros, respectivamente. El anillo heteroaromático puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S. Los grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros incluyen pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo y similares. Los grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros preferentes incluyen pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo. El grupo heteroarilo puede condensarse con otro anillo cuando se especifique. Por ejemplo, un heteroarilo de 5 miembros tal como un pirazol puede condensarse con un fenilo para proporcionar un indazol.

45 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" quiere decir una cantidad de un compuesto de la invención que (i) trata o evita la enfermedad, afección, o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno particular o (iii) evita o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, la afección, o el trastorno particular descrito en el presente documento.

50 El término "animal" se refiere a seres humanos (hombres o mujeres), animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y caballos), animales fuente de alimento, animales de zoológico, animales marinos, aves y otras especies animales similares. "Animales comestibles" hace referencia a animales fuente de alimento tales como vacas, cerdos, ovejas y aves de corral.

55 La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible químicamente y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprende una formulación, y/o con el mamífero que está siendo tratado con la misma.

Los términos y expresiones "que trata", "tratar", o "tratamiento" abarcan tanto tratamiento preventivo, es decir,

profiláctico, como paliativo.

Los términos o expresiones “modulado” o “que modula” o “modula(n)”, tal como se usan en el presente documento, a menos de que se indique lo contrario, se refieren a los cambios en la actividad del receptor de glucagón como resultado de la acción de los compuestos de la presente invención.

- 5 Los términos y expresiones “mediado” o “que media” o “media(n)”, tal como se usan en el presente documento, a menos de que se indique lo contrario, se refieren al tratamiento o prevención de la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenuación, mejora o eliminación de uno o más síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno particular o (iii) prevención o retraso de la aparición de los síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno particular descrito en el presente documento, mediante modulación del glucagón.
- 10 La expresión “compuestos de la presente invención” (a menos de que se identifiquen específicamente de otro modo) se refiere a compuestos de fórmula I y a cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, así como, a todos los estereoisómeros (incluidos diastereoisómeros y enantiómeros), tautómeros, isómeros conformacionales y compuestos marcados isotópicamente. Los hidratos y solvatos de los compuestos de la presente invención se consideran composiciones de la presente invención, en la que el compuesto está en asociación con
- 15 agua o disolvente, respectivamente.

Descripción detallada

Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando rutas de síntesis que incluyen procesos análogos a los bien conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida en el presente documento. Los materiales de partida están generalmente disponibles a partir de fuentes comerciales tales

20 como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI, Estados Unidos) o se preparan fácilmente usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica (por ejemplo, preparados mediante procedimientos descritos en general por Louis F. Fieser y Mary Fieser en *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, Nueva York (1967-1999 ed.) o en *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4^a ed. Springer-Verlag, Berlín, incluidos suplementos (también disponibles mediante la base de datos [Beilstein](#) en Internet)).

25 Con propósitos ilustrativos, los esquemas de reacción representados más adelante proporcionan rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención así como intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos más adelante. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden usar otras rutas de síntesis para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque los materiales de partida y los reactivos específicos se representan en los esquemas y se discuten más

30 adelante, otros materiales de partida y reactivos pueden sustituirse fácilmente proporcionando una diversidad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los procedimientos descritos más adelante pueden modificarse adicionalmente a la luz de esta divulgación usando química convencional bien conocida por los expertos en la técnica.

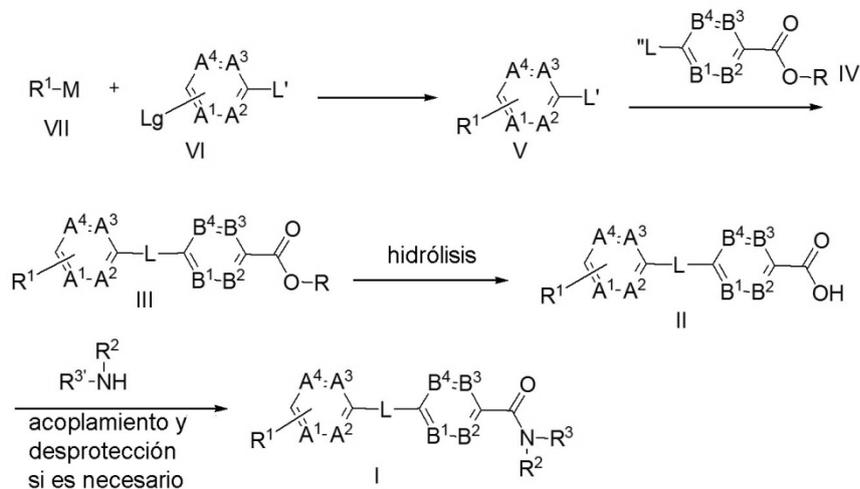
En la preparación de compuestos de la presente invención, puede ser necesaria la protección de funcionalidades remotas (por ejemplo, amina primaria o secundaria) de intermedios. La necesidad para tal protección variará

35 dependiendo de las funcionalidades remotas y las condiciones de los procedimientos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno-oxycarbonilo (Fmoc). De forma similar, un “grupo protector de hidroxilo” se refieren a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores de

40 hidroxilo adecuados (O-Pg) incluyen, por ejemplo, alilo, acetilo, sililo, bencilo, para-metoxibencilo, trilito y similares. La necesidad de dicha protección la determinará fácilmente un experto en la técnica. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

45 El esquema de reacción I representa los procedimientos generales que pueden usarse para proporcionar compuestos de la presente invención de fórmula I.

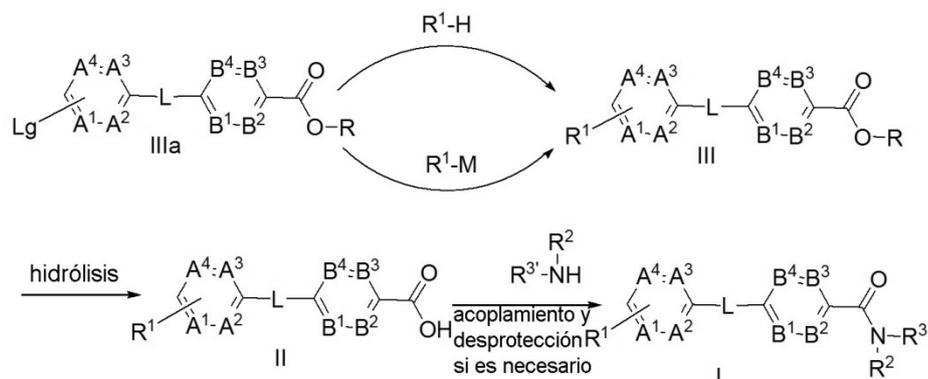
Esquema de Reacción I



El esquema de reacción I proporciona una ruta general que puede usarse para preparar compuestos de fórmula I. En los esquemas de reacción II-VII siguientes se proporcionan detalles más específicos de las transformaciones representadas. Se entiende que los esquemas de reacción son ilustrativos y no deben interpretarse de ningún modo como una limitación. En la etapa uno del esquema de reacción I el compuesto R¹-M de fórmula VII y el compuesto de fórmula VI se acoplan. En el compuesto de fórmula VII, R¹ es un grupo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente condensado y opcionalmente sustituido. El grupo M puede representar bien hidrógeno cuando está unido a nitrógeno del grupo heteroarilo R¹ o bien una especie metálica apropiada cuando está unido a un carbono en el grupo heteroarilo R¹. Cuando M es un metal unido a un carbono del grupo R¹ la reacción de acoplamiento puede llevarse a cabo usando un reactor de acoplamiento catalizado con paladio. Cuando M representa hidrógeno unido al nitrógeno en el grupo heteroarilo R¹ la reacción de desplazamiento nucleófila para formar el compuesto de fórmula V puede llevarse a cabo en un disolvente apropiado en presencia de una base. En el compuesto de fórmula VI Lg es un grupo saliente apropiado, tal como un haluro o triflato. El compuesto de fórmula V puede hacerse reaccionar después con el compuesto de fórmula IV para proporcionar el compuesto de fórmula III. En el compuesto de fórmula V L' representa un grupo precursor que, junto con R'' del compuesto de fórmula IV, se convierte en el enlazante L en el compuesto de fórmula III. El compuesto de fórmula III puede hidrolizarse después para proporcionar el ácido libre de fórmula II que puede someterse después a la reacción de acoplamiento amídico con la amina R³R²NH, seguido por desprotección, si es necesario para proporcionar el compuesto de fórmula I. El grupo R³ en la amina R³R²NH puede representar bien el mismo R³ o bien una versión protegida de R³ que puede desprotegerse subsiguientemente para proporcionar R³.

El esquema de reacción II representa otro procedimiento general que puede usarse para proporcionar compuestos de la presente invención que tengan fórmula I.

Esquema de Reacción II



El compuesto éster de fórmula III puede formarse por reacción de un compuesto heteroarilo R¹-H apropiado o un compuesto heteroarilo metalado R¹-M con el compuesto de fórmula IIIa. La reacción con R¹-H puede usarse cuando el hidrógeno representado en R¹-H está unido al nitrógeno del grupo heteroarilo R¹. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente apropiado tal como dimetilsulfóxido y una base tal como carbonato de potasio en presencia de yoduro de cobre (I). La reacción entre el compuesto de fórmula IIIa y R¹-M puede llevarse a cabo mediante una

reacción de acoplamiento catalizada con paladio. Preferentemente, la reacción se lleva a cabo entre el éster boronato R^1-M (en el que M es $B(OR^1)_2$ y R^1 es H o alquilo inferior o ambos R forman conjuntamente un grupo cíclico apropiado) y el compuesto de fórmula IIIa (en el que Lg es OSO_2CF_3 , Cl, Br o I) usando un catalizador de paladio adecuado, un ligando de fosfina adecuado y una base adecuada en presencia de un disolvente adecuado a una temperatura de típicamente desde temperatura ambiente hasta aproximadamente la temperatura de reflujo (o a temperaturas superiores al punto de ebullición del disolvente, por ejemplo 120 °C, usando condiciones de microondas).

Un catalizador adecuado es tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, bis(dibencilidenoacetona) paladio, acetato de paladio o (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio. Un ligando de fosfina adecuado es triciclohexilfosfina, trifenilfosfina o 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo. Una base adecuada es carbonato de sodio, carbonato de potasio, fosfato de potasio o hidrogenocarbonato de sodio y disolventes son DME, 1,4-dioxano o THF/agua.

Alternativamente, el acoplamiento cruzado puede llevarse a cabo entre el estannato de dimetilo de fórmula general R^1-M (en el que M es $SnMe_3$) y el compuesto de fórmula IIIa usando un catalizador adecuado, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio, una fuente de cobre (I) opcional, tal como cloruro de cobre (I), una base adecuada, tal como fluoruro de cesio y un disolvente adecuado, tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura de típicamente aproximadamente de 80 °C a 120 °C. También pueden usarse otros procedimientos alternativos que usan compuestos metalados R^1-M (en el que M es MgX' o ZnX' y X' es un haluro) con el derivado IIIa usando un catalizador de paladio adecuado, una base de fosfina adecuada, una fuente de cobre (I) opcional y una base adecuada en presencia de un disolvente adecuado a una temperatura de típicamente aproximadamente la temperatura de reflujo.

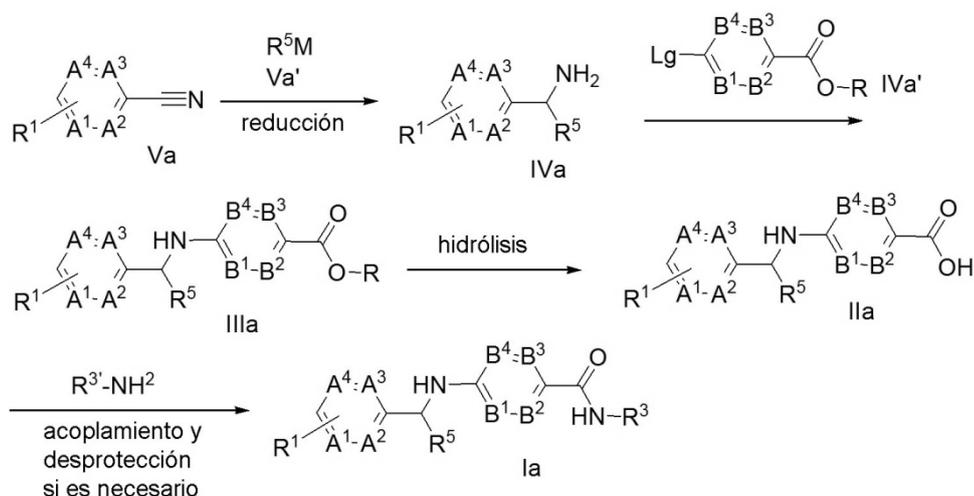
Catalizadores de paladio adecuados son tris(dibencilidenoacetona)dipaladio, bis(dibencilidenoacetona)paladio, acetato de paladio o (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio. Bases de fosfina adecuadas son triciclohexilfosfina o 2-diciclohexilfosfina-2',6'-dimetoxibifenilo. Una fuente de cobre (I) adecuada es cloruro de cobre (I). Bases adecuadas son carbonato de potasio o hidrogenocarbonato de sodio. Disolventes adecuados son DME, 1,4-dioxano o THF/agua.

Después el compuesto de fórmula III experimenta hidrólisis para proporcionar el compuesto de fórmula II. Dependiendo de que grupo R está presente en el éster de fórmula III, puede llevarse a cabo una hidrólisis catalizada por un ácido o una base apropiados para proporcionar el ácido libre correspondiente del compuesto de fórmula II. Por ejemplo, cuando R representa metilo, la hidrólisis se lleva a cabo típicamente con hidróxido de sodio o hidróxido de litio acuosos en una mezcla de metanol y tetrahidrofurano a una temperatura de temperatura ambiente hasta 80 °C durante 15 minutos a 24 horas.

La conversión del compuesto de fórmula II para proporcionar el compuesto de fórmula I puede llevarse a cabo usando condiciones estándar de acoplamiento amídico. El acoplamiento amídico se lleva a cabo usando condiciones estándar de la bibliografía. El ácido de fórmula II puede convertirse en el cloruro de ácido correspondiente usando un agente de cloración adecuado, tal como cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o tolueno, opcionalmente en presencia de DMF catalítico, a una temperatura adecuada, típicamente de entre 0 °C y temperatura ambiente. El cloruro ácido puede hacerse reaccionar después con la amina de fórmula genérica R^3-NH_2 en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropilamina, en un disolvente adecuado, tal como diclorometano o tolueno, a una temperatura de entre 0 °C y temperatura ambiente. R^3 pueden representar bien R^3 por sí mismo o bien una versión protegida de R^3 que puede desprotegerse subsiguientemente para proporcionar R^3 . Alternativamente, el ácido de fórmula II puede convertirse en una especie activada adecuada con un agente de acoplamiento, tal como EDCI.HCl, HBTU, HATU, PyBop, DCC o CDI, en un disolvente adecuado tal como diclorometano, acetonitrilo o DMF. En presencia de EDCI.HCl se añade típicamente HOBT. EDCI es 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; HBTU es hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio; HATU es hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; PyBop es hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio; DCC es diciclohexilcarbodiimida; CDI es N,N'-carbonildiimidazol y HOBT es 1-hidroxi benzotriazol. También se usa una base adecuada tal como trietilamina o diisopropilamina y la reacción se lleva a cabo típicamente a temperatura ambiente. En el caso de que R^3 represente una versión protegida de R^3 , la desprotección subsiguiente puede llevarse a cabo después por procedimientos conocidos en la técnica para proporcionar R^3 . Por ejemplo, cuando R^3 es un éster puede llevarse a cabo la hidrólisis catalizada por un ácido apropiado o una base apropiada para proporcionar el ácido libre correspondiente del compuesto de fórmula I.

El esquema de reacción III representa el procedimiento general que se puede usar para proporcionar compuestos de la presente invención que tengan la fórmula Ia. Los compuestos de fórmula Ia son de fórmula I en la que L es $-C(R^5)-X-$, X es NH y R^2 es H.

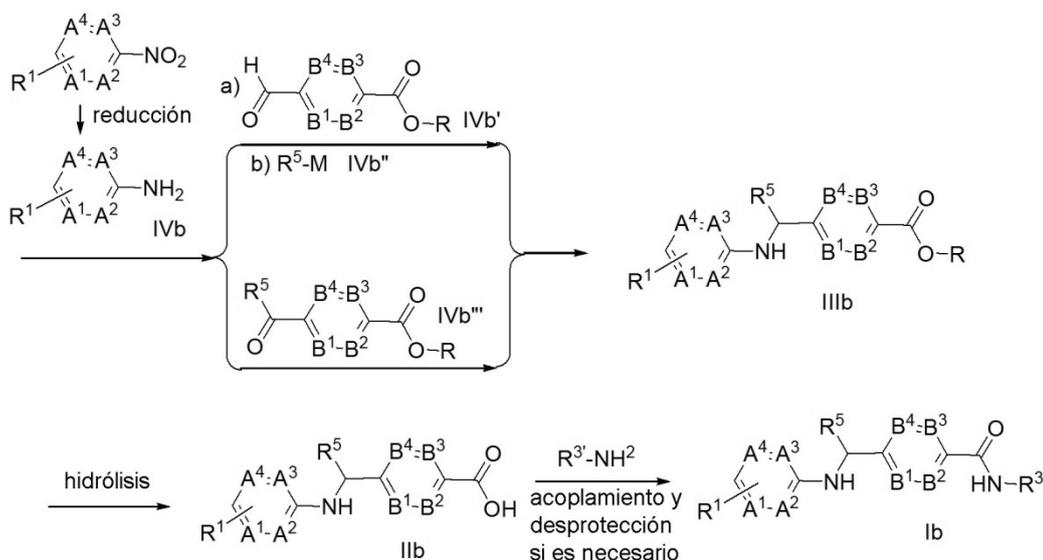
Esquema de Reacción III



El nitrilo de fórmula Va se hace reaccionar con un reactivo de Grignard $\text{R}^5\text{-M}$ apropiado en el que M representa un haluro de magnesio tal como cloruro de magnesio o bromuro de magnesio. La reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano o una mezcla de tetrahidrofurano y dietiléter. La reacción se lleva a cabo típicamente a de 0°C a 100°C y es preferente la radiación de microondas de la mezcla de reacción. Después de completar la reacción de Grignard la mezcla de reacción se somete después a reducción usando un agente reductor apropiado tal como borohidruro de sodio en un disolvente apropiado tal como metanol para proporcionar el compuesto de amina de fórmula IVa. El compuesto de fórmula IVa se convierte después en el compuesto de fórmula la tal como se ha descrito previamente en el esquema de reacción II.

El esquema de reacción IV proporciona la preparación de compuestos en los que L es $-\text{XCHR}^5-$ y X es NH tal como se ha representado.

Esquema de reacción IV



La amina de fórmula IVb puede prepararse por reducción, tal como por hidrogenación, del derivado nitro correspondiente. La amina de fórmula IVb puede convertirse en el compuesto de fórmula IIIb mediante dos procedimientos. El primer procedimiento implica la reacción de la amina con el aldehído de fórmula IVb' seguido por alquilación de la aldmina resultante con un reactivo de alquilación $\text{R}^5\text{-M}$ apropiado de fórmula IVb''. La reacción de la amina de fórmula IVb con el aldehído de fórmula IVb' para proporcionar la aldmina correspondiente se lleva a cabo en un disolvente apropiado, tal como tolueno, típicamente en presencia de filtros moleculares, a una temperatura de temperatura ambiente a 100°C durante un periodo de 1 a 24 horas. La mezcla de reacción que contiene la aldmina puede filtrarse y concentrarse. Después el residuo resultante puede redisolverse en un disolvente apropiado para

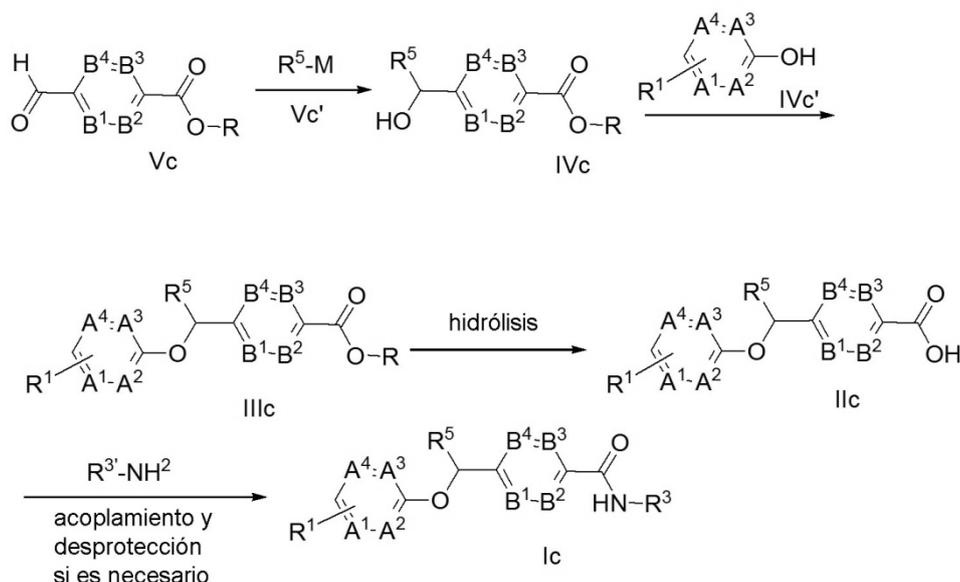
una reacción de alquilación, tal como tetrahidrofurano. Típicamente, se usa un agente de alquilación metalado apropiado tal como un reactivo de Grignard R^5-M de fórmula IVb” en el que M representa un metal tal como un magnesio. La reacción de alquilación puede llevarse a cabo a una temperatura de 0 °C a 60 °C durante un periodo de 1 a 24 horas para proporcionar el compuesto de fórmula IIIb. Cuando R^5-M representa un reactivo de Grignard puede ser deseable la adición de cloruro de cinc a la mezcla de reacción para aumentar el rendimiento del compuesto de fórmula IIIb (véase Ishihara, K. y col.; JACS, 2006, 128, 9998).

Alternativamente, el compuesto de fórmula IIIb puede prepararse por reacción de una amina de fórmula IVb y una cetona de fórmula IVb” seguida por la reducción de la imina resultante. La reacción puede llevarse a cabo en condiciones de aminación reductoras típicas para proporcionar el compuesto de fórmula IIIb. Por ejemplo, la amina de fórmula IVb y la cetona IVb” se pueden hacer reaccionar en un disolvente apropiado tal como dimetoxietano y en presencia de filtros moleculares y ácido para-toluenosulfónico a de temperatura ambiente a 120 °C (tubo sellado) durante 1 a 24 horas. Después la mezcla de reacción puede dejarse enfriar a temperatura ambiente y tratarse con un agente reductor apropiado, tal como cianoborohidruro de sodio en metanol y en presencia de ácido acético durante 1 a 24 horas para proporcionar el compuesto de fórmula IIIb.

El compuesto de fórmula IIIb puede hidrolizarse para proporcionar el compuesto ácido libre de fórmula IIb mediante procedimientos como se describen previamente para la preparación del compuesto de fórmula IIa en el esquema de reacción II. El compuesto de ácido libre de la fórmula IIb puede experimentar después condiciones de acoplamiento amídico mediante desprotección si es necesario para proporcionar el compuesto de fórmula Ib tal como se ha descrito previamente para la conversión del compuesto de fórmula IIa en fórmula Ia en el esquema de reacción II.

El esquema de reacción V representa los procedimientos generales que pueden usarse para proporcionar compuestos de la presente invención que tengan la fórmula Ic. Los compuestos de fórmula Ic son de fórmula I en la que L es $-X-C(R^5)-$, X es O y R^2 es H.

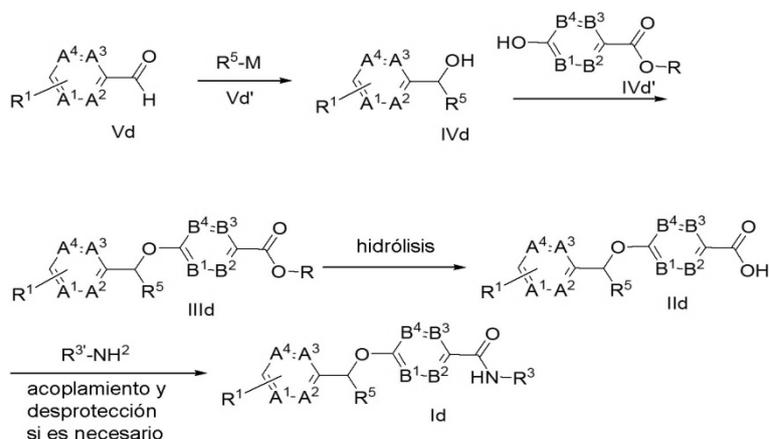
Esquema de Reacción V



El compuesto de fórmula IVc se prepara por reacción de un aldehído de fórmula Vc con un compuesto de alquilación metalado R^5-M (Vc') apropiado. Típicamente, R^5-M es un reactivo de Grignard en el que M representa un haluro de magnesio tal como cloruro de magnesio o bromuro de magnesio. La reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura de aproximadamente -78 °C a temperatura ambiente durante un periodo de 15 minutos a 24 horas para proporcionar el alcohol de fórmula IVc. El alcohol IVc se acopla después con el fenol de fórmula IVc' usando condiciones de reacción de Mitsunobu (véase, por ejemplo, Mitsunobu, O.; Synthesis, 1981, 1; Lepore, S.D. y col. J. Org. Chem, 2003, 68(21), 8261-8263) de éter fenólico para proporcionar el compuesto de fórmula IIIc. Esta reacción se lleva a cabo típicamente en un disolvente apropiado tal como tetrahidrofurano en presencia de un reactivo de acoplamiento apropiado tal como azodicarboxilato de dietilo (DEAD) o azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y un ligando de fosfina tal como trifenilfosfina. La reacción transcurre típicamente a una temperatura de aproximadamente 0 °C hasta temperatura ambiente durante 1 a 24 horas. Después el compuesto IIIc puede hidrolizarse dando el compuesto de fórmula IIc seguido por formación de amida y desprotección, si es necesario, para proporcionar el compuesto de fórmula Ic como se describe previamente para las etapas correspondientes en el esquema de reacción II.

El esquema de reacción VI representa el procedimiento general que se puede usar para proporcionar compuestos de la presente invención que tengan la fórmula Id. Los compuestos de fórmula Id son de fórmula I en la que L es -C(R⁵)-X, X es O y R² es H.

Esquema de reacción VI



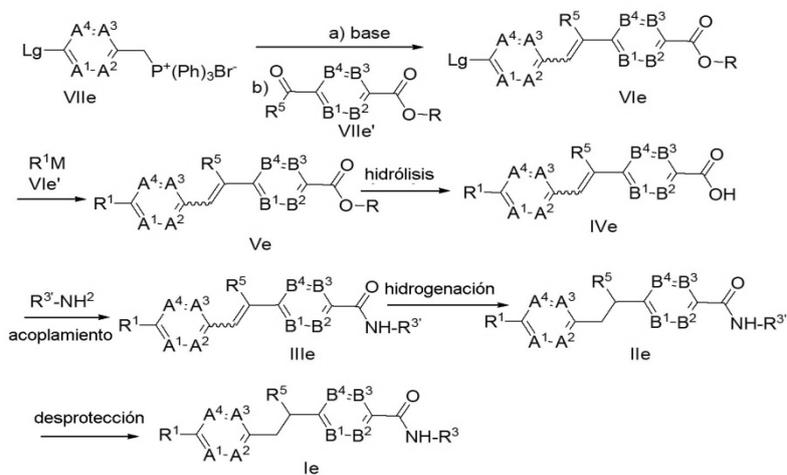
5

El compuesto de fórmula Id se prepara de un modo análogo a la preparación del compuesto de fórmula Ic en el esquema de reacción V sustituyendo los compuestos de fórmula Vd, Vd', IVd, IVd', IIIId y IIId por los compuestos Vc, Vc', IVc, IVc', IIIc y IIc tal como se ha descrito previamente.

10

El esquema de reacción VII representa los procedimientos generales que se pueden usar para proporcionar compuestos de la presente invención que tengan la fórmula Ia. Los compuestos de fórmula Ia son de fórmula I en la que R¹ está en la posición para, L es -X-C(R⁵)-, X es CH₂ y R² es H.

Esquema de Reacción VII



15

El compuesto de bromuro de fosfonio de fórmula VIIe puede tratarse con una base apropiada y después hacerse reaccionar con el derivado de cetona de fórmula VIIe' para proporcionar el compuesto olefínico de fórmula VIe. El compuesto de formula VIIe se trata típicamente con una base tal como bis(trimetilsilil)amida de litio (LHMDS) en un disolvente apropiado tal como tolueno a -78 °C hasta temperatura ambiente. Otras bases que pueden usarse incluyen amidas de litio tales como diisopropilamida de litio (LDA), 2,2,6,6-tetrametil piperidida de litio (LiTMP) dietil amida de litio así como alquil litio tal como metil litio o n-butil litio.

20

El compuesto de fórmula VIe puede hacerse reaccionar después con el compuesto de heteroarilo R¹-M (VIe' en la que M es hidrógeno cuando está unido al nitrógeno o un metal apropiado cuando está unido a carbono). Cuando M es un metal unido a un carbono en el heteroarilo representado por R¹ la reacción es típicamente una reacción de acoplamiento catalizada con paladio, tal como se describe previamente en la primera etapa del esquema de reacción II para proporcionar el compuesto de fórmula Ve. Cuando M es hidrógeno unido a nitrógeno en el heteroarilo R¹, la reacción de sustitución nucleófila se lleva a cabo típicamente en un disolvente apropiado en presencia de una base.

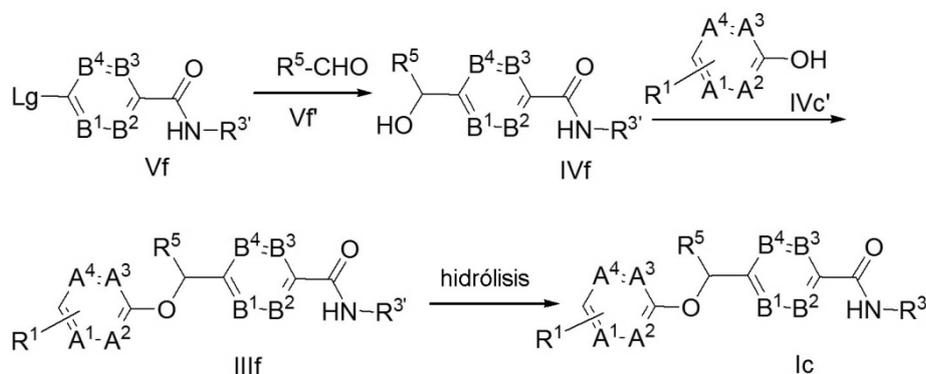
25

Después el compuesto de fórmula Ve se somete a hidrólisis, típicamente en metanol y tetrahidrofurano usando hidróxido de sodio como base de 0 °C a temperatura ambiente durante un periodo de 1 a 24 horas para proporcionar

5 el ácido libre de fórmula IVe. El ácido libre de fórmula IVe puede hacerse reaccionar después con la amina R^3-NH_2 usando las condiciones de acoplamiento amídico descritas previamente en el esquema de reacción II para proporcionar el compuesto de fórmula IIIe. El compuesto de fórmula IIIe se somete después a hidrogenación para reducir el resto olefínico y proporcionar el compuesto de fórmula IIf. La hidrogenación se lleva a cabo típicamente en presencia de un catalizador de hidrogenación apropiado, tal como paladio en carbono al 10 % (Pd/C), en un disolvente apropiado tal como metanol a una temperatura desde temperatura ambiente hasta 50 °C. Para esta etapa puede usarse aparato de hidrogenación tal como el hidrogenador ThalesNano H-Cube® (ThalesNano, Budapest, Hungría) con un cartucho de Pd/C al 10 %. El compuesto de fórmula IIf puede desprotegerse después según sea necesario y como se ha descrito previamente en el esquema de reacción II para proporcionar el compuesto de fórmula Ic.

10 El esquema de reacción VIII representa otro procedimiento general que puede usarse para proporcionar compuestos de la presente invención que tengan fórmula Ic. Los compuestos de fórmula Ic son de fórmula I en la que L es $-X-C(R^5)-$, X es O y R^2 es H.

Esquema de Reacción VIII



15 El compuesto de fórmula Vf en la que Lg es un haluro apropiado, preferentemente yoduro y R^3 representa un grupo R^3 protegido (tal como un éster de un grupo de ácido carboxílico R^3 apropiado) puede tratarse con magnesio en un disolvente apropiado para proporcionar el reactivo de Grignard correspondiente. El reactivo de Grignard puede hacerse reaccionar después con el aldehído R^5-CHO para proporcionar el compuesto de fórmula IVf. El compuesto de fórmula IVf puede experimentar el acoplamiento de Mitsunobu con el compuesto de fórmula IVc' tal como se describe previamente en el esquema de reacción V para proporcionar el compuesto de fórmula IIIIf. La desprotección del compuesto de fórmula IIIIf, por ejemplo mediante hidrólisis de un éster tal como se ha descrito previamente, proporciona después el compuesto de fórmula Ic.

20 Los compuestos de la presente invención pueden aislarse y usarse por sí mismos o si es posible, en forma de su sal farmacéuticamente aceptable. El término "sales" se refiere a sales inorgánicas y orgánicas de un compuesto de la presente invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de un compuesto o haciendo reaccionar por separado el compuesto con un ácido o base orgánico o inorgánico adecuado y aislando la sal formada de este modo. Las sales representativas incluyen las sales bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, oxalato, besilato, palmitato, pamoato, malonato, estearato, laurato, malato, borato, benzoato, lactato, fosfato, hexafluorofosfato, bencenosulfonato, tosilato, formiato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato y similares. Estas pueden incluir cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina que incluyen, pero no se limitan a, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares. Véase, por ejemplo, Berge y col., *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977).

25 Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y por lo tanto, están presentes en diferentes formas estereoisómeras. A menos de que se especifique lo contrario, se pretende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la presente invención así como mezclas de los mismos, incluidas mezclas racémicas, formen parte de la invención. Además, la invención abarca todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de la invención incorpora un doble enlace o un anillo condensado, tanto las formas cis como las trans, así como mezclas, están abarcadas dentro del alcance de la invención.

30 Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias fisicoquímicas por procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiómera en una mezcla diastereómera por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, un auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o un cloruro de ácido quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los distereoisómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los

enantiómeros puros correspondientes. Además, algunos de los compuestos de la invención pueden ser atropoisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran como parte de la presente invención. Los enantiómeros pueden separarse además usando una columna de HPLC quirál. Alternativamente, los estereoisómeros específicos se pueden sintetizar usando un material de partida ópticamente activo, mediante síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos o convirtiendo un estereoisómero en el otro mediante transformación asimétrica.

También es posible que los intermedios y compuestos de la invención pueden estar presentes en formas tautoméricas diferentes y todas las formas están abarcadas dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o la expresión "forma tautómera" hace referencia a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles por medio de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por medio de migración de un protón, tales como isomerizaciones de ceto-enol y de imina-enamina. Un ejemplo específico de un tautómero protónico es el resto imidazol donde el protón puede migrar entre los dos anillos de nitrógeno. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante reorganización de algunos de los electrones enlazantes. Por ejemplo, el anillo de pirimidona de la presente invención también puede estar presente en su forma de hidroxipirimidina. Ambas formas tales están incluidas en los compuestos de fórmula I.

Determinados compuestos de la presente invención pueden estar presentes en formas conformacionales estables diferentes que pueden ser separables. La asimetría torsional debida a rotación restringida sobre un enlace sencillo asimétrico, por ejemplo, debido a su impedimento estérico o tensión anular, puede permitir la separación de conformadores diferentes.

La invención también abarca compuestos marcados isotópicamente de la presente invención que son idénticos a los enumerados en el presente documento, menos por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene un masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, fluro y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I y ^{36}Cl , respectivamente.

Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución tisular de compuesto y/o de sustrato. Los isótopos de tritio (es decir, ^3H) y carbono 14 (es decir, ^{14}C) se ofrecen particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede producir ciertas ventajas terapéuticas que son resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo mayor semivida *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos) y por lo tanto puede preferirse en algunas circunstancias. Los isótopos que emiten positrones tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden prepararse generalmente siguiendo procedimientos análogos a los divulgados más adelante en el presente documento en los esquemas y/o en los ejemplos, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

Determinados compuestos de la presente invención pueden estar presentes en más de una forma cristalina (generalmente se denominan "polimorfos"). Los polimorfos se pueden preparar por cristalización en diversas condiciones, por ejemplo, usando diferentes disolventes o diferentes mezclas de disolventes para recristalización; cristalización a diferentes temperaturas; y/o diversos modos de enfriamiento, que varían de enfriamiento muy rápido a muy lento durante la cristalización. Los polimorfos se pueden obtener también calentando o fundiendo el compuesto de la presente invención seguido por enfriamiento gradual o rápido. La presencia de polimorfos se puede determinar por espectroscopía de RMN de sonda sólida, espectroscopía de IR, calorimetría de exploración diferencial, difracción de rayos X en polvo u otras técnicas de este tipo.

Los compuestos de la invención son útiles para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por el glucagón; por lo tanto, otra realización de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la invención (incluidos las composiciones y procedimientos que se usan en el presente documento) pueden usarse también en la fabricación de un medicamento para las aplicaciones terapéuticas descritas en el presente documento.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes ses conocen bien por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles en agua y/o hinchables en agua, materiales hidrófilos e hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular usado dependerá de los medios por los que se está aplicando el compuesto de la presente invención y del propósito para el que se está aplicando el compuesto de la presente invención. Los disolventes se seleccionan generalmente en base a disolventes reconocidos por expertos en la técnica como seguros (GRAS) para administrarse a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol,

polietilenglicol (por ejemplo, PEG400, PEG300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones pueden incluir también uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificadores, agentes deslizantes, coadyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la invención o una composición farmacéutica del mismo) o para ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

Las formulaciones se pueden preparar usando disolución convencional y mezclando procedimientos. Por ejemplo, la mayor parte de la sustancia del fármaco (es decir, compuesto de la invención o forma estabilizada del compuesto (por ejemplo, complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente complejante conocido)) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. El compuesto de la invención se formula típicamente en formas de dosificación farmacéutica para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para dar al paciente un producto elegante y de fácil manejo.

Las composiciones farmacéuticas también incluyen solvatos e hidratos de los compuestos de fórmula I. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto representado por la fórmula I (incluidas las sales farmacéuticamente aceptables del mismo) con una o varias moléculas de disolvente. Dichas moléculas de disolvente son las que se usan comúnmente en la técnica farmacéutica que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo agua, etanol, etilenglicol y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de disolvente es agua. Los solvatos y/o los hidratos pueden estar presentes preferentemente en forma cristalina. Se pueden usar otros disolventes como solvatos intermedios en la preparación de solvatos más deseables, tales como metanol, metil t-butil éter, acetato de etilo, acetato de metilo, (S)-propilenglicol, (R)-propilenglicol, 1,4-butino-diol y similares.

La composición (o formulación) farmacéutica para aplicación puede estar envasada en una diversidad de formas dependiendo del procedimiento usado para administrar el fármaco. Generalmente, un artículo para distribución, incluye un recipiente en el que se ha dispuesto la formulación farmacéutica de una forma apropiada. Los recipientes apropiados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como botellas (de plástico y vidrio), saquillos, ampollas, bolsas de plástico, cilindros de metal y similares. El recipiente puede incluir también un ensamblaje a prueba de manipulación no autorizada para evitar el acceso indiscreto a los contenidos del envase. Además, el recipiente tiene dispuesto a este respecto una etiqueta que describe los contenidos del recipiente. La etiqueta puede incluir también las advertencias apropiadas.

La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por el glucagón en un animal, que incluye administrar a un animal con necesidad de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. El procedimiento es particularmente útil para tratar enfermedades, afecciones y/o trastornos que se benefician de la modulación del glucagón que incluyen: desórdenes alimentarios (por ejemplo, trastornos de apetito desenfrenado, anorexia, bulimia, pérdida o control del peso y obesidad), prevención de la obesidad y resistencia a la insulina.

Un aspecto de la presente invención es el tratamiento de la obesidad y de los trastornos relacionados con la obesidad (por ejemplo, sobrepeso, ganancia de peso o mantenimiento de peso).

La obesidad y el sobrepeso se definen generalmente por el índice de masa corporal (IMC), que se correlaciona con la grasa corporal total y estima el riesgo relativo de enfermedad. El IMC se calcula por el peso en kilogramos dividido por la altura en metros cuadrados (kg/m^2). El sobrepeso se define típicamente como un IMC de 25-29,9 kg/m^2 y la obesidad se define típicamente como un IMC de 30 kg/m^2 . Véase, por ejemplo, National Heart, Lung, and Blood Institute, Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults, The Evidence Report, Washington, DC: Departamento de salud y servicios humanos de Estados Unidos, publicación NIH N.º 98-4083 (1998).

Otro aspecto de la presente invención es para tratar o retrasar la progresión o aparición de diabetes o de trastornos relacionados con diabetes incluidos diabetes de tipo 1 (diabetes mellitus dependiente de insulina, denominada también "IDDM") y diabetes de tipo 2 (diabetes mellitus no dependiente de insulina, denominada también "NIDDM"), intolerancia a la glucosa, resistencia a insulina, hiperglucemia y complicaciones diabéticas (tales como aterosclerosis, cardiopatía coronaria, apoplejía, enfermedad vascular periférica, nefropatía, hipertensión, neuropatía y retinopatía).

Otro aspecto más de la invención es el tratamiento de comorbilidades relacionadas con diabetes o relacionadas con obesidad, tales como el síndrome metabólico. El síndrome metabólico incluye enfermedades, afecciones o trastornos tales como dislipidemia, hipertensión, resistencia a insulina, diabetes (por ejemplo, diabetes de tipo 2), ganancia de peso, enfermedad arterial coronaria e insuficiencia cardíaca. Para una información más detallada del síndrome metabólico, véase, por ejemplo Zimmet, P.Z. y col., "The Metabolic Syndrome: Perhaps an Etiologic Mystery but Far From a Myth – Where Does the International Diabetes Federation Stand?", Diabetes & Endocrinology, 7(2), (2005); y Alberti, K.G. y col., "The Metabolic Syndrome – A New Worldwide Definition," Lancet,

366, 1059-62 (2005). Preferentemente, la administración de los compuestos de la presente invención proporciona una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en al menos un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, tal como una reducción de leptina, proteína reactiva C (CRP) y/o colesterol en plasma, en comparación con un vehículo control que no contiene ningún fármaco. La administración de compuestos de la presente invención puede proporcionar también una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en niveles de glucosa en suero.

En otro aspecto más de la invención, la afección tratada es intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, complicaciones diabéticas tales como cataratas diabéticas, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retinopatía diabética y cardiomiopatía diabética, anorexia nerviosa, bulimia, caquexia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, enfermedad del hígado graso no alcohólica, aterosclerosis, arterioesclerosis, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad arterial coronaria, cardiomiopatía, infarto de miocardio, angina de pecho, hipertensión, hipotensión, apoplejía, isquemia, daño por reperfusión isquémica, aneurisma, restenosis, estenosis vascular, tumores sólidos, cáncer de piel, melanoma, linfoma, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de estómago, cáncer de esófago, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer testicular y cáncer ovárico.

La presente invención se refiere también a procedimientos terapéuticos para tratar las afecciones descritas anteriormente en un mamífero, incluido un ser humano, en el que un compuesto de fórmula I de la presente invención se administra como parte de un régimen de dosificación apropiado diseñado para obtener los beneficios de la terapia. El régimen de dosificación apropiado, la cantidad de cada dosis administrada y los intervalos entre dosis del compuesto dependerán del compuesto de fórmula (I) de la presente invención que se está usando, el tipo de composiciones farmacéuticas que se usan, las características del sujeto que se está tratando y la gravedad de las afecciones.

En general, una dosificación eficaz para los compuestos de la presente invención se encuentra en el intervalo de 0,01 mg/kg/día a 30 mg/kg/día, preferentemente de 0,01 mg/kg/día a 5 mg/kg/día, de compuesto activo en una única dosis o en dosis divididas. No obstante, se puede requerir alguna variabilidad en la dosificación general dependiendo de la edad y el peso del sujeto que está siendo tratado, la vía de administración pretendida, el compuesto particular que se está administrando y similares. La determinación de los intervalos de dosificación y de las dosificaciones óptimas para un paciente particular está dentro de la capacidad de un experto en la técnica que tiene el beneficio de la divulgación instantánea. Los profesionales apreciarán que "kg" se refiere al peso del paciente medido en kilogramos.

Los compuestos o composiciones de la presente invención pueden administrarse en dosis individuales (por ejemplo, una vez al día) o múltiples o mediante una infusión constante. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse solos o en combinación con excipientes, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, bien en dosis individuales o bien múltiples. Los excipientes, vehículos y diluyentes farmacéuticamente adecuados incluyen diluyentes sólidos o cargas inertes, soluciones acuosas estériles y diversos disolventes orgánicos.

Los compuestos o composiciones de la presente invención pueden administrarse a un sujeto con necesidad de tratamiento mediante una diversidad de vías de administración convencionales, incluyendo oral y parentemente (por ejemplo, intravenosamente, subcutáneamente o intramedulamente). Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse intranasalmente, en forma de supositorio o usando una formulación flas, es decir, que permite que la medicación se disuelva en la boca sin necesidad de usar agua.

También se hace notar que los compuestos de la invención pueden usarse en liberación sostenida, liberación controlada y formulaciones de liberación retardada, cuyas formas se conocen bien por un experto en la técnica.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse también en conjunción con otros agentes farmacéuticos para el tratamiento de las enfermedades, afecciones y/o trastornos descritos en el presente documento. Por lo tanto, también se proporcionan procedimientos de tratamiento que incluyen administrar compuestos de la presente invención en combinación con otros agentes farmacéuticos. Los agentes farmacéuticos adecuados que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes antiobesidad (incluyendo supresores del apetito), agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes que disminuyen lípidos y agentes antihipertensión.

Los agentes antidiabéticos adecuados incluyen un inhibidor de acetil-CoA carboxilasa-2 (ACC-2), un inhibidor de diacilglicerol O-aciltransferasa 1 (DGAT-1), un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE)-10, una sulfonilurea (por ejemplo, acetohexamida, cloropropamida, diabinese, glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida, gliptentida, gliquidona, glisolamida, tolazamida y tolbutamida), una meglitinida, un inhibidor de α -amilasa (por ejemplo, tendamistat, trestatina y AL-3688), un inhibidor de α -glucósido hidrolasa (por ejemplo, acarbosa), un inhibidor de α -glucosidasa (por ejemplo, adiposina, camiglibosa, emiglitalo, miglitol, voglibosa, pradimicina-Q y salbostatina), un agonista de PPAR γ (por ejemplo, balaglitazona, ciglitazona, darglitazona, englitazona, isaglitazona, pioglitazona, rosiglitazona y troglitazona), un agonista de PPAR α/γ (por ejemplo, CLX-0940, GW-1536, GW-1929, GW-2433, KRP--297, L-796449, LR-90, MK-0767 y SB-219994), una biguanida (por ejemplo, metformina), un agonista de

péptido similar a glucagón 1 (GLP-1) (por ejemplo, exendina-3 y exendina-4), un inhibidor de proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B) (por ejemplo, trodusquemina, extracto de hirtiosal y compuestos divulgados por Zhang, S. y col., Drug Discovery Today, 12(9/10), 373-381 (2007)), inhibidor de SIRT-1 (por ejemplo, reservatrol), un inhibidor de dipeptidilpeptidasa IV (DPP-IV) (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina y saxagliptina), un inhibidor de SGLT1, un inhibidor de SGLT2 (por ejemplo dapagliflozina, remogliflozina, sergliflozina y AVE2268), un secretagogo de insulina, un inhibidor de oxidación de ácidos grasos, un antagonista de A2, un inhibidor de quinasa aminoterminal de c-jun (JNK), insulina, un imitador de insulina, un inhibidor de glucógeno fosforilasa y un agonista del receptor de VPAC2. Los agentes anti diabéticos preferentes para los aspectos de combinación son metformina, inhibidores de SGLT2 (por ejemplo dapagliflozina, remogliflozina, sergliflozina y AVE2268) e inhibidores de DPP-IV (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina, alogliptina y saxagliptina). Las combinaciones preferentes incluyen los compuestos instantáneos de fórmula I con metformina y un inhibidor de DPP-IV o con metformina y un inhibidor de SGLT2.

Los agentes antiobesidad adecuados incluyen inhibidores de 11 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa-1 (11 β -HSD de tipo 1), inhibidor de estearoil-CoA desaturasa-1 (SCD-1), agonistas de MCR-4, agonistas de colecistoquinina-A (CCK-A), inhibidores de recaptación de monoaminas (tales como sibutramina), agentes simpatomiméticos, agonistas adrenérgicos β_3 , agonistas de dopamina (tales como bromocriptina), análogos de hormonas estimuladoras de melanocitos, agonistas de 5HT2c, agonistas de hormonas concentradoras de melanina, leptina (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (tales como tetrahidrolipstatina, es decir orlistat), agentes anorécticos (tales como un antagonista de bombesina), antagonistas de neuropéptido-Y (por ejemplo, antagonistas de NPY Y5), PYY₃₋₃₆ (incluidos análogos de los mismos), agentes tiromiméticos, dehidroepiandrosterona o un análogo de la misma, antagonistas o antagonistas de glucocorticoides, antagonistas de orexina, agonistas de péptido-1 similares a glucagón, factores neurotróficos ciliares (tales como Axokine™ disponible en Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY y Procter & Gamble Company, Cincinnati, OH), inhibidores de proteína relacionada con agutí humana (AGRP), antagonistas de grelina, antagonistas o agonistas inversos de histamina 3, agonistas de neuromedina U, inhibidores de MTP/ApoB (por ejemplo, inhibidores de MTP selectivos de intestino, tales como dirlotapida), antagonista de opioides, antagonista de orexina y similares.

Los agentes antiobesidad preferentes para su uso en los aspectos de combinación de la presente invención incluyen inhibidores de MTP selectivos de intestino (por ejemplo, dirlotapida, mitratapida e implitapida, R56918 (N.º CAS 403987) y N.º CAS 913541-47-6), agonistas de CCKa (por ejemplo, N-bencil-2-[4-(1H-indol-3-ilmetil)-5-oxo-1-fenil-4,5-dihidro-2,3,6,10b-tetraaza-benzo[e]azulen-6-il]-N-isopropil-acetamida descrito en la publicación PCT N.º WO 2005/116034 o la publicación US N.º 2005-0267100 A1), agonistas 5HT2c (por ejemplo, lorcaserina), agonistas de MCR4 (por ejemplo, compuestos descritos en el documento US 6.818.658), inhibidor de lipasa (por ejemplo, Cetilistat), PYY₃₋₃₆ (tal como se usa en el presente documento "PYY₃₋₃₆" incluye análogos, tales como PYY₃₋₃₆ pegilado, por ejemplo los descritos en la publicación US 2006/0178501), antagonistas de opioides (por ejemplo, naltrexona), oleoil-estrona (N.º CAS 180003-17-2), obinopitida (TM30338), pramlintida (Symlin®), tesofensina (NS2330), leptina, liraglutida, bromocriptina, orlistat, exenatida (Byetta®), AOD-9604 (N.º CAS 221231-10-3) y sibutramina. Preferentemente se administran compuestos de la invención y terapias de combinación conjuntamente con ejercicio y una dieta equilibrada.

Todos los documentos de patentes y publicaciones de Estados Unidos enumerados anteriormente se incorporan al presente documento por referencia.

Realizaciones de la presente invención se ilustran por los siguientes Ejemplos. Sin embargo, se sobreentiende que las realizaciones de la invención no limitan los detalles específicos de estos Ejemplos, puesto que se conocerán otras variaciones, o serán evidentes para los expertos en la técnica a la vista de la presente divulgación.

Ejemplos

A no ser que se indique de otro modo, los materiales de partida están disponibles por lo general de suministradores comerciales tales como Aldrich Chemicals Co. (Milwaukee, WI), Lancaster Synthesis, Inc. (Windham, NH), Acros Organics (Fairlawn, NJ), Maybridge Chemical Company, Ltd. (Cornwall, Reino Unido), Tyger Scientific (Princeton, NJ) y AstraZeneca Pharmaceuticals (Londres, Reino Unido).

Procedimientos experimentales generales

Los espectros de RMN se registraron en un equipo Varian Unity™ 400 (disponible de Varian Inc., Palo Alto, CA) a temperatura ambiente a 400 MHz para protón. Los desplazamientos químicos están expresados en partes por millón (δ) en relación con el disolvente residual como una referencia interna. Las formas de los picos se indican como sigue: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; sa, singlete ancho; 2s, dos singletes. Los espectros de masas por ionización química a presión atmosférica (IQPA) se obtuvieron en un espectrómetro Fisons™ Platform II (gas vehículo: acetonitrilo; disponible de Micromass Ltd, Manchester, Reino Unido). Los espectros de masas por ionización química (IQ) se obtuvieron en un instrumento Hewlett-Packard™ 5989 (ionización con amoníaco, EMPB; disponible de Hewlett-Packard Company, Palo Alto, CA). Los espectros de masas de ionización por electropulverización (EP) se obtuvieron en un instrumento Waters™ ZMD (gas vehículo: acetonitrilo; disponible de Waters Corp., Milford, MA). Los espectros de masas de alta resolución (EMAR) se obtuvieron en un instrumento Agilent™ Model 6210 usando el procedimiento de tiempo de vuelo. Cuando se

describe la intensidad de los iones que contienen cloro o bromo, se observó la proporción de intensidad esperada (aproximadamente 3:1 para iones que contienen $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$ y 1:1 para iones que contienen $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) y se da la intensidad de solamente el ion de menor masa. En algunos casos se dan los picos de RMN de ^1H representativos solamente. Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro PerkinElmer™ 241 (disponible de PerkinElmer Inc., Wellesley, MA) usando la línea D del sodio ($\lambda = 589 \text{ nm}$) a la temperatura indicada y se expresan como sigue $[\alpha]_D^{\text{temp}}$, concentración ($c = \text{g}/100 \text{ ml}$) y disolvente.

La cromatografía en columna se llevó a cabo bien con gel de sílice Baker™ (40 μm ; J.T. Baker, Phillipsburg, NJ) o bien con Silica Gel 50 (EM Sciences™, Gibbstown, NJ) en columnas de vidrio o en columnas Flash 40 Biotage™ (ISC, Inc., Shelton, CT) o en cartuchos Biotage™ SNAP KPsil o sílice Rf Redisep (de Teledyne™ Isco™) a baja presión de nitrógeno. La SFC quiral (cromatografía en fluido supercrítico) se llevó a cabo en las columnas quirales que se especifican.

Se puede hacer referencia a ciertos disolventes y reactivos usando abreviaturas comunes tales como, por ejemplo, DCM para diclorometano, DMF para dimetilformamida, EtOH para etanol, EtOAc para acetato de etilo y MeOH para metanol.

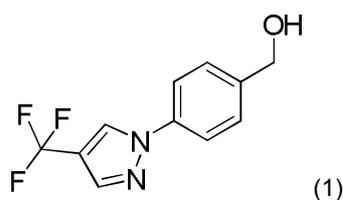
15 Preparación de materiales de partida e intermedios

Los siguientes materiales de partida están disponibles de los suministradores correspondientes:

hexafluorofosfato de (*Z*)-*N*-(3-(dimetilamino)-2-(trifluorometil)aliliden)-*N*-metilmetanaminio – Anichem LLC (North Brunswick, NJ, EEUU); 4-fenil-1*H*-pirazol – Anichem LLC (North Brunswick, NJ, EEUU); 3-(*tert*-butilamino)propanoato de *tert*-butilo – Aurora Fine Chemicals LLC (San Diego, CA, EEUU); 2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[*c*]pirazol – Ambinter (París, Francia); 6-formilnicotinato de metilo – Ark Pharm Inc. (Libertyville, IL, EEUU); 4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol – Anichem LLC (North Brunswick, NJ, EEUU); 4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol – Ark Pharm Inc. (Libertyville, IL, EEUU); 4-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol – ASDI Inc. (Newark, DE, EEUU); 3-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol – Accel Pharmtech LLC (East Brunswick, NJ, EEUU); 3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol – Beta Pharma Inc. (Branford, CT, EEUU); 2-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol – APAC Pharmaceutical LLC (Columbia, MA, EEUU); 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo – Ark Pharm Inc. (Libertyville, IL, EEUU); 2-ciclopropilacetaldéhidó – Anichem LLC (North Brunswick, NJ, EEUU); 4-cloro-3-metil-1*H*-pirazol – Oakwood Products, Inc. (West Columbia, SC, EEUU); 2-(1*H*-pirazol-4-il)piridina – Oakwood Products, Inc. (West Columbia, SC, EEUU); y 4-etil-3-metil-1*H*-pirazol – Aces Pharma, Inc. (Branford, CT, EEUU).

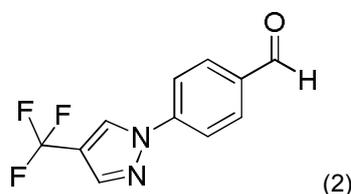
Preparación de intermedios

30 Intermedio (1): 4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)metanol



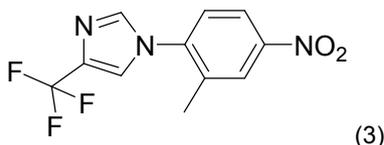
Una mezcla de (4-yodofenil)metanol (1030 mg, 4,41 mmol), 4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (600 mg, 4,41 mmol), yoduro de cobre(I) (168 mg, 0,882 mmol), *trans*-4-hidroxi-L-prolina (231 mg, 1,76 mmol) y carbonato de cesio (2900 mg, 8,82 mmol) en dimetilsulfóxido (7,5 ml) se calentó hasta 85 °C durante 20 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo 0 - 45 % en heptano), dio 4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)metanol. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,16 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,65 (d, $J = 8,39 \text{ Hz}$, 2 H), 7,47 (d, $J = 8,39 \text{ Hz}$, 2 H), 4,74 (d, $J = 5,66 \text{ Hz}$, 2 H), 1,85 (t, $J = 5,86 \text{ Hz}$, 1 H).

40 Intermedio (2): 4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)benzaldehído



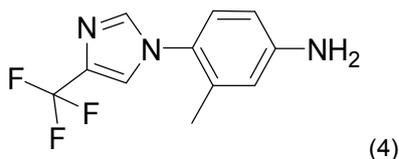
Una mezcla del Intermedio (1) (230 mg, 0,95 mmol), dimetilsulfóxido (1,35 ml) y trietilamina (0,662 ml, 4,75 mmol) en diclorometano (3,5 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió complejo de trióxido de azufre y piridina (0,454 g, 2,85 mmol) en porciones y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con cloruro amónico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró dando 4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)benzaldehído. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 10,04 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,99 - 8,05 (m, 2 H), 7,95 (s, 1 H), 7,87 - 7,92 (m, 2 H).

Intermedio (3): 1-(2-metil-4-nitrofenil)-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol



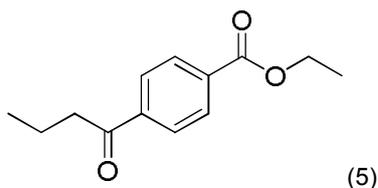
Una mezcla de 4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol (198 mg, 1,46 mmol), 1-fluoro-2-metil-4-nitrobenzoato (216 mg, 1,53 mmol) y carbonato potásico (402 mg, 2,91 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) se calentó hasta 85 °C durante 24 horas. La mezcla se diluyó con agua y cloruro amónico saturado y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo 0 - 50 % en heptano), dio 1-(2-metil-4-nitrofenil)-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ): 8,30 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H), 8,21 - 8,25 (m, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,45 - 7,49 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H).

Intermedio (4): 3-metil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)benzenamina



Una mezcla del Intermedio (3) (325 mg, 1,20 mmol) y paladio al 10 % sobre carbón (40 mg) en etanol (6 ml) se presurizó hasta 3,3 x 10⁵ Pa (48 psi) de hidrógeno y se agitó durante 6 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, aclarando con acetato de etilo y metanol. El filtrado se concentró dando 3-metil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)benzenamina. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ): 7,56 (s, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,01 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H), 6,62 (d, *J* = 2,68 Hz, 1 H), 6,57 (dd, *J* = 8,29, 2,44 Hz, 1 H), 3,85 (s ancho, 2 H), 2,08 (s, 3 H). EM (M+1): 242,3.

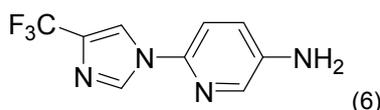
Intermedio (5): 4-Butirilbenzoato de etilo



A -40 °C, se añadió gota a gota cloruro de isopropil magnesio cloruro de litio (15,3 ml, 1,3 M en THF, 19,9 mmol) a una solución de 4-yodobenzoato de etilo (5000 mg, 18,11 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). La solución se agitó a -40 °C durante 40 minutos. Se añadió butiraldehído (1830 mg, 25,4 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó con HCl 1N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron dando 4-(1-hidroxibutil)benzoato de etilo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,02 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,83 - 4,66 (m, 1H), 4,38 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,86 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 1,83 - 1,61 (m, 2H), 1,51 - 1,42 (m, 1H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,36 - 1,23 (m, 1H), 0,94 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

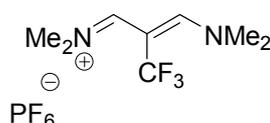
Una mezcla del alcohol en bruto (1,0 g, 4,5 mmol) en diclorometano (16,7 ml), dimetilsulfóxido (4,79 ml) y trietilamina (2,28 g, 22,5 mmol) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió en porciones complejo de trióxido de azufre (2,15 g, 13,5 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se dejó entonces que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con salmuera y se diluyó con diclorometano. Se separaron las fases y la acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo 0 - 30 % en heptano) dio 4-butirilbenzoato de etilo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,05 - 8,17 (m, 2 H), 8,04 - 7,92 (m, 2 H), 4,40 (c, *J* = 7,15 Hz, 2 H), 2,96 (t, *J* = 7,22 Hz, 2 H), 1,86 - 1,69 (m, 2 H), 1,40 (t, *J* = 7,12 Hz, 3 H), 1,00 (t, *J* = 7,22 Hz, 3 H).

Intermedio (6): 6-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-amina



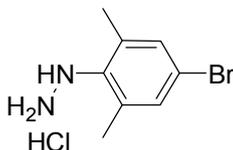
Una mezcla de 4-(trifluorometil)-1H-imidazol (2000 mg, 14,70 mmol), 2-cloro-5-nitropiridina (2330 mg, 14,70 mmol) y carbonato potásico (4060 mg, 29,4 mmol) en acetonitrilo (14,7 ml) se calentó a 85 °C durante la noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo en bruto se disolvió en etanol (20 ml) y acetato de etilo (15 ml). Se añadió a la solución paladio al 10 % en peso sobre carbón (500 mg). La mezcla se presurizó hasta $3,45 \times 10^5$ Pa (50 psi) de hidrógeno y se agitó durante 5 horas. La reacción se filtró a través de Celite, aclarando con metanol. El filtrado se concentró dando 6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-amina. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,15 (s, 1 H), 7,93 (d, $J = 2,73$ Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,20 - 7,15 (m, 1 H), 7,14 - 7,09 (m, 1 H), 3,13 - 2,30 (m, 2 H). EM ($\text{M}+\text{HCO}_2^-$): 273,0.

Intermedio (7A): hexafluorofosfato(V) de (Z)-N-(3-(dimetilamino)-2-(trifluorometil)aliliden)-N-metilmetanaminio



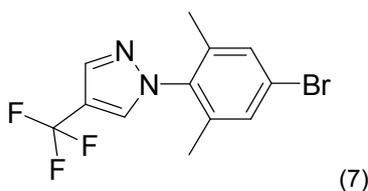
Se añadió cloruro de fosforilo (18,0 ml, 200 mmol), en un embudo de adición durante 30 minutos a dimetilformamida anhidra (40,0 ml) a 0 °C. Después de completarse la adición, se calentó la solución rosa claro hasta temperatura ambiente y se añadió ácido 3,3,3-trifluoropropiónico (8,90 ml, 101 mmol) gota a gota durante 10 minutos. La solución se calentó entonces hasta 55 °C y se agitó durante 4 horas a 55 °C. La solución amarillo brillante se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió lentamente durante 30 minutos a una solución a 0 °C de hexafluorofosfato sódico (19,0 g, 110 mmol) en agua (250 ml) manteniendo mientras la temperatura interna por debajo de 10 °C. Se recogió el precipitado amarillo por filtración al vacío y se lavó con agua enfriada en hielo (3 x 150 ml). El sólido amarillo se secó al vacío y luego se destiló azeotrópicamente con tolueno dos veces y se secó de nuevo al vacío proporcionando hexafluorofosfato(V) de (Z)-N-(3-(dimetilamino)-2-(trifluorometil)aliliden)-N-metilmetanaminio como un sólido amarillo (22,0 g, 64 %). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3CN , δ): 7,72 (s, 2 H), 3,41 (s, 6 H), 3,23 (d, $J = 1,4$ Hz, 6 H).

Intermedio (7B): clorhidrato de 1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)hidrazina



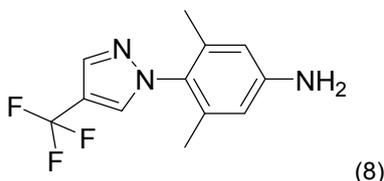
En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 3 litros equipado con un agitador mecánico se añadió ácido clorhídrico concentrado (125 ml) y agua (250 ml). Se añadió lentamente a 0 °C 4-bromo-2,6-dimetilbencenammina (100 g, 500 mmol). Se continuó agitando durante otros 15 minutos, dando lugar a una suspensión blanca espesa. Se añadió a la suspensión una solución recién preparada de nitrito sódico (34,5 g, 500 mmol) en agua (100 ml) gota a gota manteniendo mientras la temperatura interna por debajo de 5 °C. Después de agitar durante 30 minutos, se formó una solución naranja intenso. Se añadió cloruro de estaño(II) deshidratado (282 g, 1250 mmol) en ácido clorhídrico concentrado:agua 1:1 (300 ml) gota a gota manteniendo la temperatura interna entre 0-5 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora y luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con éter dietílico. El sólido se añadió lentamente a una solución acuosa 10 M de hidróxido sódico (1 l) entre 0-10 °C y se extrajo con acetato de etilo (3X 800 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera dos veces, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró dando 1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)hidrazina (76,0 g, 353 mmol). La hidrazina se disolvió en acetato de etilo (800 ml) a lo que se añadió ácido clorhídrico/metanol (88,2 ml). La mezcla se agitó durante 25 minutos. La reacción se filtró, se lavó con acetato de etilo hasta que el sólido fue blanco. El sólido blanco se secó al vacío proporcionando clorhidrato de 1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)hidrazina (80,0 g, 64 %). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 9,71 (s, 3 H), 7,32 (s, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 2,37 (s, 6 H).

Intermedio (7): 1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol



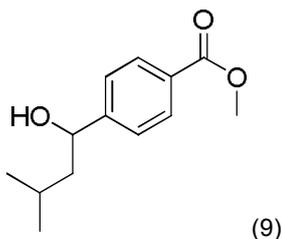
Se suspendieron hexafluorofosfato de (Z)-N-(3-(dimetilamino)-2-(trifluorometil)aliliden)-N-metilmetanaminio (3000 mg, 8,819 mmol) y clorhidrato de 1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)hidrazina (2480 mg, 9,84 mmol) en tetrahidrofurano. La suspensión se enfrió hasta 0 °C. Se añadió metóxido sódico (551 mg, 9,7 mmol) como sólido en una porción. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. Se añadió después ácido trifluoroacético (3 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta 80 °C durante 5 horas, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico saturado dos veces. Las aguas de lavado acuosas se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo 0 - 20 % en heptano), dio 1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol como un aceite. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,93 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,31 (s, 2 H), 1,99 (s, 6 H).

Intermedio (8): 3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzenamina



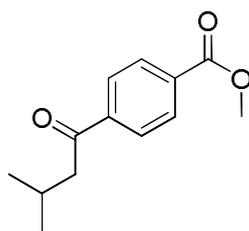
Se purgó un vial que contenía Intermedio (7) (1200 mg, 3,76 mmol), yoduro de cobre(I) (143 mg, 0,75 mmol), *trans*-4-hidroxi-L-prolina (197 mg, 1,50 mmol) y carbonato potásico (1570 mg, 11,3 mmol) con nitrógeno. Se añadió dimetilsulfóxido (7,5 ml) seguido por amoníaco (3,73 ml, ~28 % acuoso). El vial se selló y se calentó hasta 75 °C durante 20 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron dando 3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzenamina. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,84 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 6,37 (s, 2 H), 3,82 - 3,47 (s ancho, 2 H), 1,85 (s, 6 H). EM (M+H+CH₃CN): 297,2.

Intermedio (9): (+/-)-4-(1-hidroxi-3-metilbutil)benzoato de metilo



Una solución de éster metílico del ácido 4-formilbenzoico (1,56 g, 9,50 mmol) en tetrahidrofurano (53 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió entonces, gota a gota durante 15 minutos cloruro de isobutilmagnesio (4,75 ml, 2M en THF). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se retiró el baño de hielo y se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó añadiendo cuidadosamente HCl 1N. La reacción se diluyó con agua y éter dietílico y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo tres veces más con éter dietílico. Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 - 40 % en heptano) dio (+/-)-4-(1-hidroxi-3-metilbutil)benzoato de metilo (404,6 mg, 19 %) como un aceite transparente, incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,99 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,79 (s ancho, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,94 (d, J = 2,73, 1H), 1,65 - 1,78 (m, 2H), 1,42 - 1,52 (m, 1H), 0,91 - 0,97 (m, 6H).

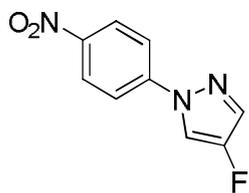
Intermedio (10): 4-(3-metilbutanoil)benzoato de metilo



(10)

Se disolvió Intermedio (9) (404,6 mg, 1,820 mmol) en diclorometano (6,07 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió clorocromato de piridinio (785 mg, 3,64 mmol). Se retiró el baño de hielo y se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. La reacción se diluyó con diclorometano y se añadió sulfato de magnesio. Esta mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 - 30 % en heptano) dio 4-(3-metilbutanoil)benzoato de metilo (363,7 mg, 91 %) como un aceite transparente incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,07 - 8,13 (m, 2H), 7,95 - 8,00 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,82 - 2,86 (m, 2H), 2,28 (dt, *J* = 13,4, 6,8 Hz, 1H), 0,99 (d, 6H).

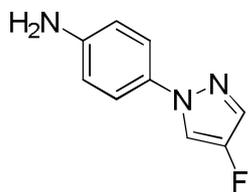
Intermedio (11): 4-fluoro-1-(4-nitrofenil)-1H-pirazol



(11)

A una solución de 4-fluoro-1H-pirazol (250 mg, 2,90 mmol) y carbonato potásico (803 mg, 5,81 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió 4-fluoronitrobenzoceno (430 mg, 3,05 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 2 horas. Después la reacción se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna dio 4-fluoro-1-(4-nitrofenil)-1H-pirazol (400 mg, 67 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,34 (d, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,67 (d, 1H).

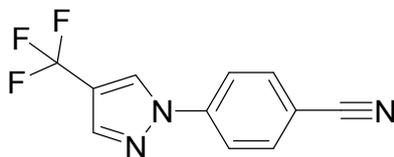
Intermedio (12): 4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)anilina



(12)

Una mezcla del Intermedio (11) (200 mg, 0,965 mmol) y paladio al 10 % sobre carbón (100 mg) en etanol (10 ml) se presurizó hasta 1,034 x 10⁵ Pa (15 psi) de hidrógeno y se agitó a 35 °C durante la noche. La reacción se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna dio 4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)anilina (150 mg, 88 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,65 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 6,72 (d, 2H), 3,76 (s ancho, 2H).

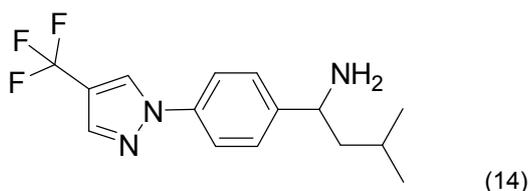
Intermedio (13): 4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo



(13)

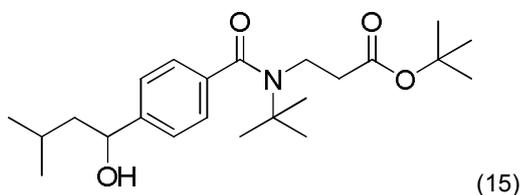
A una solución a 0 °C de 4-(trifluorometil)-1H-pirazol (1 g, 7 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió hidruro sódico al 60 % en peso (132 mg, 3,31 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió 4-fluorobenzonitrilo (979 mg, 8,08 mmol) y la reacción se calentó hasta 80 °C durante la noche. Se añadió cloruro amónico saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna dio 4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo (1,2 g, 72 %). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD, δ): 8,84 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,95 (d, 2H), 7,78 (d, 2H).

Intermedio (14): (+/-)-3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)butan-1-amina



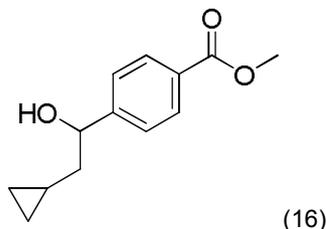
Se cargó un vial para microondas con Intermedio (13) (300 mg, 1,26 mmol) y tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió bromuro de isobutilmagnesio (1,90 ml, 2M en THF, 3,80 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 100 °C sometida a radiación de microondas durante 1 hora. La mezcla se añadió cuidadosamente a una solución de borohidruro sódico (95,7 mg, 2,53 mmol) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 5 minutos, la reacción se concentró hasta sequedad. La purificación por cromatografía en columna dio (+/-)-3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)butan-1-amina (250 mg, 67 %). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD, δ): 8,69 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 4,09 – 4,05 (m, 1H), 1,67 – 1,60 (m, 2H), 1,37 – 1,34 (m, 1H), 0,86 (d, 3H), 0,82 (d, 3H).

10 **Intermedio (15): (+/-)-3-(N-terc-butil-4-(1-hidroxi-3-metilbutil)benzamido)propanoato de terc-butilo**



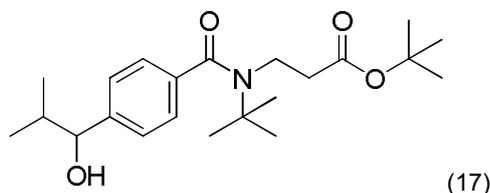
A una solución a -20 °C del Intermedio 30 (1,28 g, 4,26 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió bromuro de isobutilmagnesio (2,13 ml, 2M en THF, 4,26 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Se añadió cloruro amónico saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna dio (+/-)-3-(N-terc-butil-4-(1-hidroxi-3-metilbutil)benzamido)propanoato de terc-butilo (400 mg, 24 %). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD, δ): 7,45 – 7,43 (m, 2H), 7,35 – 7,33 (m, 2H), 4,73 (m, 1H), 3,62 – 3,58 (m, 2H), 2,48 – 2,45 (m, 2H), 1,72 – 1,67 (m, 2H), 1,57 (s, 9H), 1,50 – 1,47 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 0,97 – 0,96 (m, 6H).

15 **Intermedio (16): (+/-)-4-(2-ciclopropil-1-hidroxi-etil)benzoato de metilo**



A una solución a -40 °C de 4-yodobenzoato de metilo (0,39 g, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (7,5 ml) se añadió cloruro de isopropilmagnesio - cloruro de litio (1,5 ml, 1,3 M en THF, 1,95 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 30 minutos a -40 °C, se añadió gota a gota 2-ciclopropilacetaldehído (190 mg, 2,26 mmol). La mezcla resultante se agitó después a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro amónico saturado y se repartió entre agua y acetato de etilo. Se separaron las fases y la acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna dio (+/-)-4-(2-ciclopropil-1-hidroxi-etil)benzoato de metilo (150 mg, 45 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,89 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 4,75 – 4,72 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,60 – 1,51 (m, 2H), 0,60 – 0,51 (m, 1H), 0,49 – 0,25 (m, 2H), 0,07 – -0,12 (m, 2H).

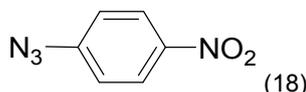
20 **Intermedio (17): (+/-)-3-(N-terc-butil-4-(1-hidroxi-2-metilpropil)benzamido)propanoato de terc-butilo**



25 A una solución a -20 °C del Intermedio (30) (100 mg, 0,3 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se añadió bromuro de isopropilmagnesio (0,45 ml, 1M en THF, 0,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura

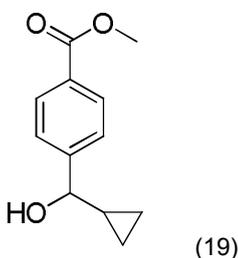
ambiente. Se añadió después cloruro amónico saturado y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna dio (+/-)-3-(*N*-*tert*-butil-4-(1-hidroxi-2-metilpropil)benzamido)propanoato de *tert*-butilo (45 mg, 40 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,26 – 7,32 (m, 4H), 4,39 – 4,41 (m, 1H), 3,53 – 3,57 (m, 2H), 2,37 – 2,41 (m, 2H), 1,93 – 1,95 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,34 (s, 9H), 0,97 (m, 3H), 0,79 (m, 3H).

Intermedio (18): 1-azido-4-nitrobenzeno



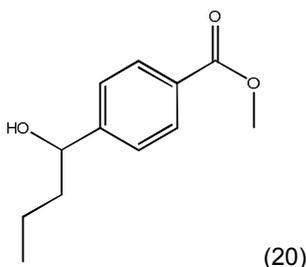
Una solución de nitrito sódico (761 mg, 11 mmol) en agua (5 ml) se añadió gota a gota a una solución a 0 °C de 4-nitroanilina (508 mg, 3,68 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió lentamente una solución de azida de sodio (1,55 g, 23,9 mmol). La suspensión amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna dio 1-azido-4-nitrobenzeno (600 mg, 99 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,16 – 8,19 (m, 2H), 7,05 – 7,09 (m, 2H).

Intermedio (19): (+/-)-4-(ciclopropil(hidroxi)metil)benzoato de metilo



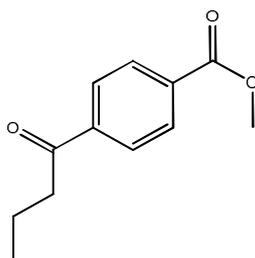
El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Intermedio (16) usando ciclopropanocarbaldéhido. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,96 (d, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 4,00 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 3,85 (s, 3H), 1,19-1,12 (m, 1 H), 0,59 – 0,52 (m, 2 H), 0,43 – 0,34 (m, 2 H).

Intermedio (20): (+/-)-4-(1-hidroxibutil)benzoato de metilo



Una solución de 4-formilbenzoato de metilo (2,092 g, 12,74 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se enfrió hasta 0 °C. A esta solución se añadió bromuro de *n*-propilmagnesio (6,4 ml, 2,0M en THF) gota a gota durante 20 minutos. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó entonces mediante adición de cloruro amónico saturado. Esta mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (0 – 40 % acetato de etilo en heptanos) dio (+/-)-4-(1-hidroxibutil)benzoato de metilo (1,252 g, 47 %) como un aceite incoloro. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,97 - 8,02 (m, 2H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 4,74 (dd, $J = 7,8, 5,7$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,61 - 1,82 (m, 2H), 1,23 - 1,49 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,32$ Hz, 3H).

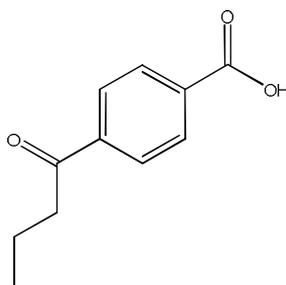
Intermedio (21): 4-butirilbenzoato de metilo



(21)

El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Intermedio (10) usando el Intermedio (20). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,08 - 8,13 (m, 2H), 7,97 - 8,01 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,00 (t, $J = 7,41$ Hz, 3H).

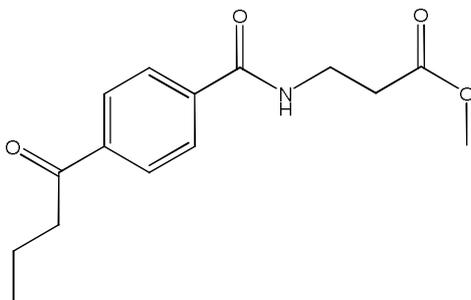
5 Intermedio (22): ácido 4-butirilbenzoico



(22)

El Intermedio (21) (256,1 mg, 1,242 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (3,0 ml). Se añadió NaOH 1N (3,73 ml) y la reacción se calentó hasta 50 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió después hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo en bruto se recogió en agua y se acidificó hasta pH = 5 con HCl 1N. Se formó un precipitado blanco. Los sólidos se separaron por filtración y se secaron al vacío dando ácido 4-butirilbenzoico (155,4 mg, 65 %) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,16 - 8,21 (m, 2H), 8,01 - 8,05 (m, 2H), 2,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,01 (t, $J = 7,41$ Hz, 3H).

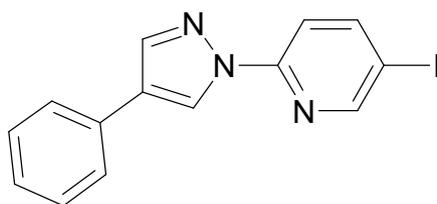
Intermedio (23): 3-(4-butirilbenzamido)propanoato de metilo



(23)

Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (154 mg, 0,801 mmol) a una solución de Intermedio (22) (154 mg, 0,801 mmol), clorhidrato de 3-aminopropanoato de metilo (90,8 mg, 0,881 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (109 mg, 0,801 mmol) y trietilamina (120 μl , 0,86 mmol) en diclorometano (8,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 5 - 60 % en heptano) dio 3-(4-butirilbenzamido)propanoato de metilo (124,1 mg, 56 %) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,99 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,83 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,89 (s ancho, 1H), 3,69 - 3,77 (m, 5H), 2,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,66 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 1,71 - 1,82 (m, 2H), 1,00 (t, $J = 7,43$ Hz, 3H). EM (M+1): 278,2.

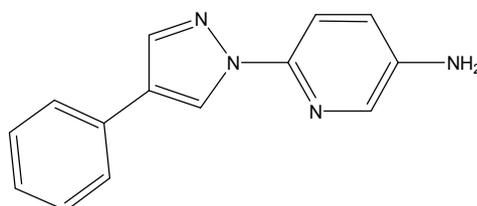
Intermedio (24): 5-yodo-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridina



(24)

Se calentó hasta 85 °C durante 21 horas una mezcla de 2-fluoro-5-yodopiridina (368,3 mg, 1,652 mmol), 4-fenil-1H-pirazol (238,2 mg, 1,652 mmol) y carbonato potásico (457 mg, 3,30 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3,30 ml). La reacción se concentró seguidamente y el residuo en bruto se diluyó con agua y acetato de etilo. Se separaron las fases y la acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron dando 5-yodo-2-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridina (537,2 mg, 94 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,76 (s, 1H), 8,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 - 7,61 (m, 2H), 7,36 - 7,43 (m, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 1H). EM (M+1): 348,0.

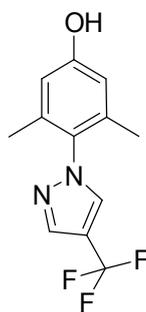
10 **Intermedio (25): 6-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina**



(25)

Se secó al horno y se enfrió en nitrógeno un vial de reacción. A este vial se añadió Intermedio (24) (100,9 mg, 0,291 mmol), yoduro de cobre(I) (11,0 mg, 0,058 mmol), *trans*-4-hidroxi-L-prolina (15,2 mg, 0,116 mmol), carbonato potásico (122 mg, 0,873 mmol) y dimetilsulfóxido (0,58 ml). El vial se tapó, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno 4 veces. Se añadió entonces hidróxido amónico (28 % en peso, 0,29 ml). La reacción se calentó hasta 80 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua y acetato de etilo. Se separaron las fases y la acuosa se extrajo dos veces más con acetato de etilo. Los productos orgánicos combinados se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 5 - 60 % en heptano) dio 6-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina (42,1 mg, 61 %) como un sólido amarillo pálido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,66 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,54 - 7,60 (m, 2H), 7,34 - 7,41 (m, 2H), 7,21 - 7,27 (m, 1H), 7,14 (dd, J = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 3,69 (s ancho, 2H). EM (M+1): 237,2.

Intermedio (26): 3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-(1H-pirazol-1-il)fenol

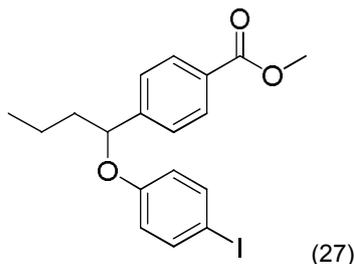


(26)

Se cargó un vial para microondas con tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (75,9 mg, 0,13 mmol), 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (22,1 mg, 0,051 mmol) e hidróxido potásico (113 mg, 1,92 mmol). El vial se tapó, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno tres veces. Se añadió una solución de Intermedio (7) (204 mg, 0,64 mmol) en 1,4-dioxano (0,38 ml), seguida por agua desgasificada (0,38 ml). La reacción se calentó a 100 °C durante 2,5 horas. La reacción se inactivó con HCl 1N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-15 % de etilo en heptano) proporcionó 3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-(1H-pirazol-1-il)fenol (120 mg, 73 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,94 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 1,92 (s, 6H). EM (M+1): 257.

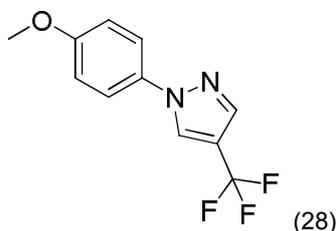
De forma alternativa, el Intermedio (26) se puede preparar como sigue. A un matraz que contiene el Intermedio (7) (15,0 g, 47,0 mmol) en 1,4-dioxano (28,1 ml) y agua desgasificada (28,1 ml), se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (557 mg, 0,94 mmol), 2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (1,6 g, 3,76 mmol) e hidróxido potásico (3,3 g, 141,0 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno y luego se calentó a 95 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con HCl 1N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La materia prima se filtró a través de un lecho corto de sílice (acetato de etilo al 5-10 % en heptano). El material concentrado se trituró después tres veces con heptanos proporcionando 3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-(1*H*-pirazol-1-il)fenol (11 g, 91 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,94 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 1,92 (s, 6H). EM (M+H): 257.

10 **Intermedio (27): (+/-)-4-(1-(4-yodofenoxi)butil)benzoato de metilo**



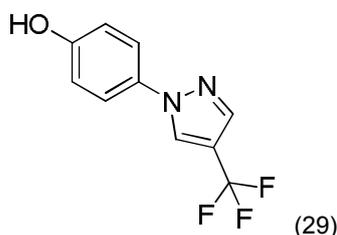
Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (880 µl, 4,47 mmol) a una solución a temperatura ambiente del Intermedio (20) (929 mg, 4,46 mmol), 4-yodofenol (987 mg, 4,49 mmol) y trifenilfosfina (1,17 g, 4,46 mmol) en tetrahidrofurano (22 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó entonces con éter dietílico (30 ml). La mezcla se lavó sucesivamente con NaOH 1N y cloruro amónico saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna dio (+/-)-4-(1-(4-yodofenoxi)butil)benzoato de metilo (1,38 g, 75 %) como un aceite incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,95 – 8,00 (m, 2H), 7,39 – 7,45 (m, 2H), 7,32 – 7,38 (m, 2H), 6,52 – 6,59 (m, 2H), 5,03 – 5,10 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,89 – 2,01 (m, 1H), 1,70 – 1,82 (m, 1H), 1,33 – 1,52 (m, 2H), 0,89 – 0,95 (m, 3H).

20 **Intermedio (28): Preparación de 1-(4-metoxifenil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol**



Se suspendieron hexafluorofosfato de (*Z*)-*N*-(3-(dimetilamino)-2-(trifluorometil)aliliden)-*N*-metilmetanaminio (4,46 g, 13,1 mmol) y clorhidrato de metoxifenil hidrazina (2,55 g, 14,6 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió metóxido sódico (820 mg, 14 mmol) como un sólido en una porción. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se enfrió de nuevo hasta 0 °C y se añadió ácido trifluoroacético (3 ml). Se retiró el baño de hielo y la mezcla se calentó hasta reflujo. Después de 18 horas a reflujo, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La mezcla se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico saturado hasta que las aguas de lavado fueron básicas. Las aguas de lavado acuosas se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La materia prima se hizo pasar a través de un lecho corto de gel de sílice (100 g), eluyendo con diclorometano (600 ml). El filtrado se concentró dando 1-(4-metoxifenil)-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (2,7 g, 85 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,06 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,53 – 7,59 (m, 2H), 6,94 – 7,00 (m, 2H), 3,84 (s, 3H).

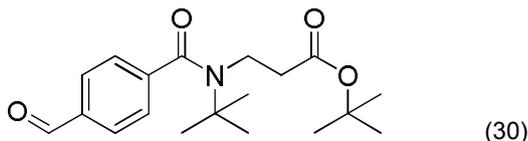
30 **Intermedio (29): 4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenol**



35

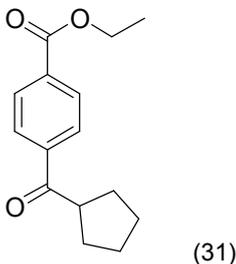
Se disolvió el Intermedio (28) (2,63 g, 10,9 mmol) en diclorometano (50 ml). La solución se enfrió hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió gota a gota tribromuro de boro (2,0 ml, 21 mmol) durante 10 minutos. Después de la adición, se dejó calentar la mezcla gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La solución roja transparente resultante se enfrió hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió más tribromuro de boro (1 ml). Se retiró el baño de hielo y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 6 horas la solución se enfrió hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se inactivó mediante la adición lenta de metanol anhidro (15 ml). La mezcla resultante se lavó con agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron dando 4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenol (2,46 g, 99 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,04 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 6,85-6,92 (m, 2H), 5,65-5,85 (s ancho, 1H).

10 **Intermedio (30): 3-(*N*-*terc*-butil-4-formilbenzamido)propanoato de *terc*-butilo**



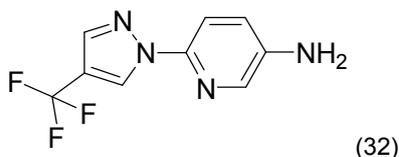
Se añadió *N,N*-dimetilformamida (25 μl) a una suspensión a temperatura ambiente de 4-carboxibenzaldehído (2,0 g, 13 mmol) y cloruro de oxalilo (1,14 ml, 13,3 mmol) en diclorometano (50 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente 30 minutos, luego se calentó hasta reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró. Se añadió al cloruro de ácido en bruto una solución de 3-(*terc*-butilamino)propanoato de *terc*-butilo (2,68 g, 13,3 mmol) y trietilamina (1,9 ml, 13 mmol) en diclorometano (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se lavó con agua, luego con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró dando 3-(*N*-*terc*-butil-4-formilbenzamido)propanoato de *terc*-butilo (4,47 g, 100 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 10,01 (s, 1H), 7,86-7,91 (m, 2H), 7,45-7,49 (m, 2H), 3,46-3,54 (m, 2H), 2,34-2,41 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,31 (s, 9H).

15 **Intermedio (31): 4-(ciclopentanocarbonil)benzoato de etilo**

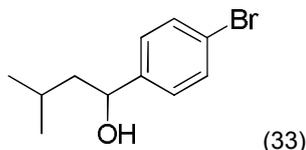


A $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio (13,9 ml, 1,3 M en THF) a una solución de 4-yodobenzoato de etilo (4971 mg, 18,01 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). La solución se agitó a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 50 minutos. Se añadió yoduro de cobre(I) (1,03 g, 5,4 mmol). Se dejó que la mezcla se calentara hasta $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitara durante 8 minutos. La solución se volvió a enfriar hasta $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió cloruro de ciclopentanocarbonilo (3580 mg, 27,0 mmol) gota a gota. Se dejó que la mezcla se calentara gradualmente hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 horas. La mezcla se inactivó con HCl 1N (20 ml) y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se formó un precipitado blanco. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se traspasó a un embudo de separación. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo 0-20 % en heptano) dio 4-(ciclopentanocarbonil)benzoato de etilo como un aceite. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,13 – 8,08 (m, 2 H), 8,02 – 7,97 (m, 2 H), 4,39 (c, $J = 7,22\text{ Hz}$, 2 H), 3,77 – 3,65 (m, 1 H), 1,99 – 1,79 (m, 4 H), 1,77 – 1,60 (m, 4 H), 1,40 (t, $J = 7,22\text{ Hz}$, 3 H).

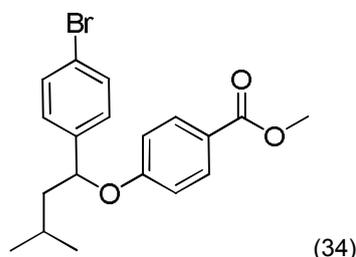
35 **Intermedio (32): 6-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-amina**



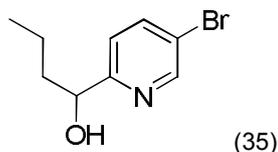
El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Intermedio (6) usando 4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,68 (s, 1H), 7,86 (d, $J = 2,73\text{ Hz}$, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,58\text{ Hz}$, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,68, 2,83\text{ Hz}$, 1H), 3,77 (s ancho, 2H). EM ($M+1$): 229,1.

Intermedio (33): (+/-)-1-(4-bromofenil)-3-metilbutan-1-ol

Se disolvió 4-bromo-yodobenceno (1,42 g, 5,00 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y se enfrió hasta -40 °C. Se añadió gota a gota durante 5 minutos una solución de cloruro de isopropilmagnesio cloruro de litio (5 ml, 1,3 M en THF). La mezcla se agitó a -40 °C durante 30 minutos, luego se añadió 3-metilbutanal (0,81 ml, 7,5 mmol). Se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó entonces mediante adición de cloruro amónico saturado (10 ml) y agua (40 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se separaron las fases. Los productos orgánicos se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-50 % en heptano) dio (+/-)-1-(4-bromofenil)-3-metilbutan-1-ol (958 mg, 79 %) como un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,47 – 7,41 (m, 2H), 7,22 – 7,17 (m, 2H), 4,68 (dd, *J* = 8,1, 5,4 Hz, 1H), 1,97 (s ancho, 1H), 1,71 – 1,61 (m, 2H), 1,49 – 1,39 (m, 1H), 0,94 – 0,90 (m, 6H).

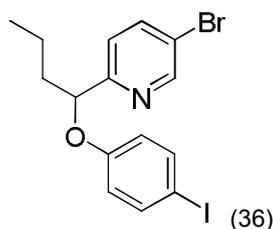
Intermedio (34): (+/-)-4-(1-(4-bromofenil)-3-metilbutoxi)benzoato de metilo

Se disolvieron 4-hidroxibenzoato de metilo (609 mg, 4,00 mmol), 1-(4-bromofenil)-3-metilbutan-1-ol (1,95 g, 8,00 mmol) y trifenilfosfina (2,10 g, 8,00 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,58 ml, 8,00 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con HCl 0,1M (3 x 100 ml) y salmuera. Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-30 % en heptano) dio (+/-)-4-(1-(4-bromofenil)-3-metilbutoxi)benzoato de metilo (1,4 g, 93 %) como un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,89 – 7,83 (m, 2H), 7,46 – 7,40 (m, 2H), 7,21 – 7,16 (m, 2H), 6,83 – 6,78 (m, 2H), 5,16 (dd, *J* = 9, 4,7 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,99 – 1,91 (m, 1H), 1,88 – 1,75 (m, 1H), 1,58 – 1,51 (m, 1H), 0,97 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,92 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Intermedio (35): (+/-)-1-(5-bromopiridin-2-il)butan-1-ol

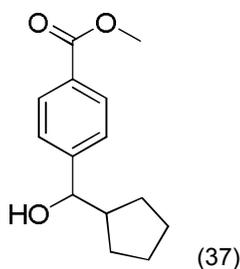
Se destiló azeotrópicamente 2,5-dibromopiridina (1,08 g, 4,6 mmol) con tolueno varias veces y luego se disolvió en tolueno anhidro (12 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se enfrió hasta -78 °C y se añadió gota a gota *n*-butil litio (2,4 ml, 2,1 M en hexano, 5,0 mmol), manteniendo una temperatura interna inferior a -70 °C. La solución naranja resultante se agitó durante 30 minutos a -78 °C, luego se añadió butiraldehído. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a -78 °C luego se inactivó mediante adición de cloruro amónico saturado. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). Se separaron las fases. Los productos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-50 % en heptano) dio (+/-)-1-(5-bromopiridin-2-il)butan-1-ol (738 mg, 70 %) como un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,57 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,72-4,66 (m, 1H), 3,58 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 1,79-1,57 (m, 2H), 1,47-1,35 (m, 2H), 0,91 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Intermedio (36): (+/-)-5-bromo-2-(1-(4-yodofenoxi)butil)piridina



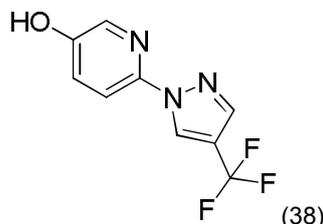
5 Se disolvieron Intermedio (35) (738 mg, 3,21 mmol), 4-yodofenol (1,06 g, 4,81 mmol) y trifenilfosfina (1,68 g, 6,41 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,34 ml, 6,41 mmol). La solución resultante se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se calentó hasta 50 °C y se dejó agitando durante 24 horas. La reacción se concentró. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-100 % en heptano) dio (+/-)-5-bromo-2-(1-(4-yodofenoxi)butil)piridina (540 mg, 39 %) como un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,61 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,62 – 6,56 (m, 2H), 5,13 (dd, *J* = 8,1, 4,8 Hz, 1H), 1,99 – 1,81 (m, 2H), 1,57 – 1,36 (m, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). EM (M+1): 432,0.

10 **Intermedio (37): (+/-)-4-(ciclopentil(hidroxi)metil)benzoato de metilo**



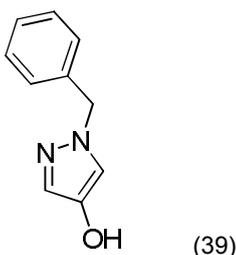
El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Intermedio (16) usando ciclopentanocarbaldehído. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,005 (m, 2H), 7,413 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,25 – 2,15 (m, 1H), 1,87 – 1,71 (m, 2H), 1,70 – 1,49 (m, 6H), 1,47 – 1,43 (m, 1H), 1,30 – 1,11 (m, 1H).

15 **Intermedio (38): 6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ol**



20 Se añadió ácido sulfúrico concentrado (5,5 ml) a agua (20 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió Intermedio (32) (500 mg, 2,19 mmol), seguido por la adición gota a gota de una solución de nitrito sódico (133 mg, 1,93 mmol) en agua (1,5 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La reacción se vertió entonces en una mezcla a ebullición de agua (29 ml) y ácido sulfúrico concentrado (2,6 ml) y se agitó durante 30 minutos. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en hielo y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró dando 6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ol (220 mg, 44 %). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD, δ): 8,71 (s, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,27 – 7,24 (m, 1H).

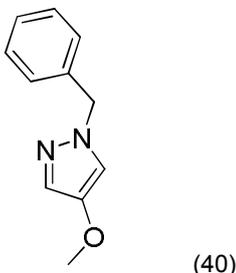
Intermedio (39): 1-bencil-1H-pirazol-4-ol



25 Se disolvió 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,0 g, 7,03 mmol) en tetrahidrofurano (18 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron NaOH 2N (7,03 ml, 14,06 mmol) y peróxido al 30 % (14,07 ml) y la

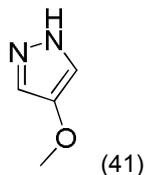
reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La reacción se acidificó hasta pH = 2 mediante adición de HCl 2N y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró dando 1-bencil-1*H*-pirazol-4-ol (1,54 g) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,25 – 7,21 (m, 3H), 7,08 – 7,07 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 5,06 (s, 2H).

5 **Intermedio (40): 1-bencil-4-metoxi-1*H*-pirazol**



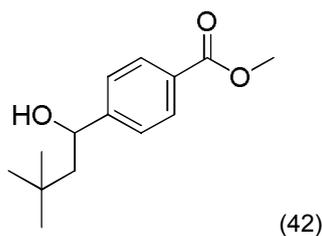
10 A una mezcla del Intermedio (39) (588 mg, 3,38 mmol) y carbonato de cesio (1540 mg, 4,73 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (14,7 ml) se añadió yodometano (672 mg, 4,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna dio 1-bencil-4-metoxi-1*H*-pirazol (0,586 g, 92 %) como un aceite amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,29 – 7,22 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,64 (s, 3H).

Intermedio (41): 4-metoxi-1*H*-pirazol



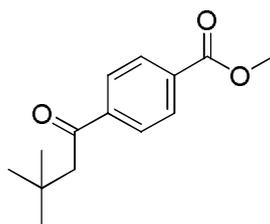
15 Se disolvió el Intermedio (40) (586 mg, 3,11 mmol) en metanol (70 ml) y HCl 1N (7,78 ml). Se añadió hidróxido de paladio sobre carbón (0,734 g, 4,83 mmol). La mezcla se presurizó hasta 3,45 x 10⁵ Pa (50 psi) de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró dando 4-metoxi-1*H*-pirazol (110 mg, 36 %) como un aceite amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD, δ): 7,64 (s ancho, 2H), 3,64 (s, 3H).

20 **Intermedio (42): (+/-)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetilbutil)benzoato de metilo**



25 A una solución a -40 °C de 4-yodobenzoato de metilo (1 g, 4 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (3,82 ml, 1,3 M en THF, 4,98 mmol). La mezcla se agitó a -40 °C durante 30 minutos. Se añadió 3,3-dimetilbutanal (573 mg, 2,86 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna dio (+/-)-4-(1-hidroxi-3,3-dimetilbutil)benzoato de metilo (640 mg, 95 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,93 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 4,81-4,84 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,53-1,49 (m, 1H), 0,94 (s, 9H).

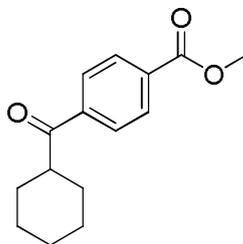
Intermedio (43): 4-(3,3-dimetilbutanoil)benzoato de metilo



(43)

5 A una solución a 0 °C del Intermedio (42) (0,300 g, 1,27 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (261 ml, 2,29 mmol) seguido por 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3-(1*H*)-ona (862 mg, 2,03 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de hidrosulfito sódico 1M (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna dio 4-(3,3-dimetilbutanoil)benzoato de metilo (220 mg, 74 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,04 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,82 (s, 2H), 0,99 (s, 9H).

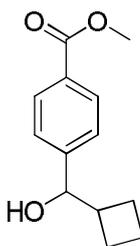
Intermedio (44): 4-(ciclohexanocarbonil)benzoato de metilo



(44)

10 Se suspendieron virutas de magnesio (324 mg, 13,5 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadió un cristal de yodo. Se añadió gota a gota bromociclohexano (2,00 g, 12,26 mmol). La mezcla se llevó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se añadió entonces a una solución a -5 °C de 4-(metoxi(metil)carbamoil)benzoato de metilo (456 mg, 2,04 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La reacción se agitó 1 hora, manteniendo una temperatura interna inferior a 0 °C.
 15 La reacción se inactivó con cloruro amónico saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna dio 4-(ciclohexanocarbonil)benzoato de metilo (160 mg, 32 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,10 – 8,12 (m, 2H), 7,96 – 7,98 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,22 – 3,25 (m, 1H), 1,90 – 1,82 (m, 4H), 1,76 – 1,72 (m, 1H), 1,25 – 1,50 (m, 5H).

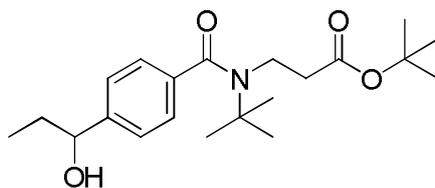
Intermedio (45): (+/-)-4-(ciclobutil(hidroxi)metil)benzoato de metilo



(45)

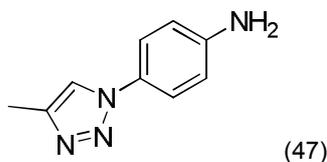
20 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Intermedio (16) usando ciclobutanocarbaldehído. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,93 – 8,00 (m, 2H), 7,35 – 7,39 (m, 2H), 4,64 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,57 – 2,65 (m, 1H), 1,95 – 2,08 (m, 2H), 1,80 – 1,91 (m, 4H).

Intermedio (46): (+/-)-3-(*N*-*tert*-butil-4-(1-hidroxi)propil)benzamido)proanoato de *tert*-butilo

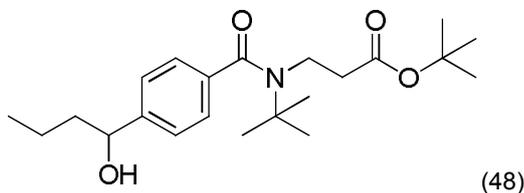


(46)

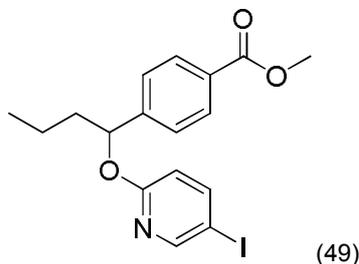
25 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Intermedio (17), usando bromuro de etilmagnesio. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,29 – 7,35 (m, 4H), 4,59 – 4,62 (m, 1H), 3,53 – 3,57 (m, 2H), 2,37 – 2,41 (m, 2H), 1,71 – 1,83 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,34 (s, 9H), 0,87 – 0,91 (m, 3H).

Intermedio (47): 4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)anilina

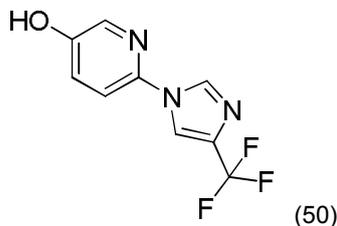
Una solución de 1-azido-4-nitrobenceno (0,500 g, 3,05 mmol) y 3-bromoprop-1-ino (1,45 g, 12,2 mmol) en tolueno (3 ml) se calentó hasta 60 °C durante 24 horas en un tubo herméticamente cerrado. Se añadió más 3-bromoprop-1-ino (1,45 g, 12,2 mmol) y la solución se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta un sólido naranja. El residuo en bruto se disolvió en etanol (100 ml). Se añadió paladio sobre carbono al 10 % (150 mg) y la mezcla se presurizó hasta $3,45 \times 10^5$ Pa (50 psi) de hidrógeno y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró el filtrado. El residuo se suspendió en acetato de etilo. La mezcla se filtró y el sólido se secó al vacío dando 4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)anilina (300 mg). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,37 (s, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 2,44 (s, 3H).

Intermedio (48): (+/-)-3-(N-terc-butil-4-(1-hidroxibutil)benzamido)propanoato de terc-butilo

El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Intermedio (17) usando bromuro de n-propilmagnesio. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,33 (m, 4H), 4,69 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 1,77 (m, 4H), 1,52 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), 0,90 (m, 3H).

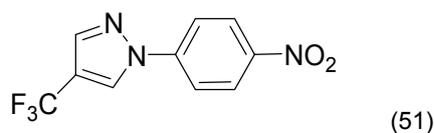
Intermedio (49): (+/-)-4-(1-(5-yodopiridin-2-iloxi)butil)benzoato de metilo

El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Intermedio (27) usando 2-hidroxi-5-yodopiridina. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,19 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,99 – 7,94 (m, 2H), 7,73 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 2H), 6,61 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,00 (dd, $J = 7,8, 5,7$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,03 – 1,92 (m, 1H), 1,85 – 1,74 (m, 1H), 1,49 – 1,27 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,41$ Hz, 3H). EM (M+1): 412,1.

Intermedio (50): 6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ol

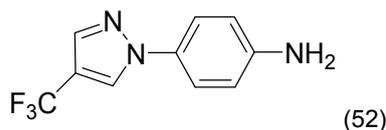
El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Intermedio (38) usando el Intermedio (6). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,71 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,27 – 7,24 (m, 1H).

Intermedio (51): 1-(4-nitrofenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol



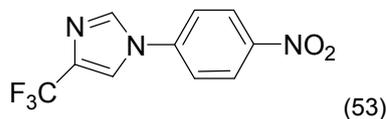
El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Intermedio (3), usando 1-fluoro-4-nitrobenceno y 4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,38 (m, 1H), 8,30 (m, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,90 (m, 2H).

5 **Intermedio (52): 4-[4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]anilina**



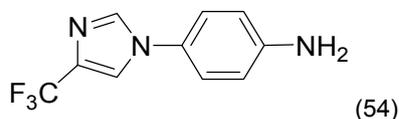
El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Intermedio (4) usando el Intermedio (51). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,03 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,43 (dt, *J* = 9,0, 2,9 Hz, 2H), 6,75 (dt, *J* = 9,0, 3,1 Hz, 2H).

10 **Intermedio (53): 1-(4-nitrofenil)-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol**



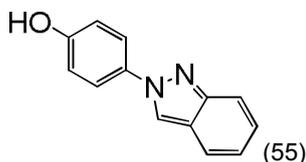
El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Intermedio (3) usando 1-fluoro-4-nitrobenceno. El producto en bruto se recristalizó en tolueno y acetato de etilo mínimo proporcionando el producto como un polvo blanco. EM (M+1): 257,0.

15 **Intermedio (54): 4-[4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il]anilina**



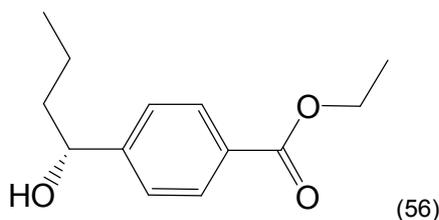
Una solución de Intermedio (53) (3,02 g, 11,7 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,05 ml, 17,6 mmol) en etanol (117 ml) se hizo pasar a través de un reactor H-Cube (50 °C, 50 x 10³ kPa (50 bar), 1 ml/min, cartucho de Pd al 10 %/C). La mezcla de reacción se concentró y el aceite en bruto se calentó a 40 °C durante la noche. El aceite en bruto se trató entonces con ácido trifluoroacético (8,7 ml) en diclorometano (15,6 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, después de lo que la mezcla de reacción se concentró y se eliminó el ácido trifluoroacético residual mediante un azeótropo con tolueno. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-70 % en heptano) dio 4-[4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il]anilina (1,23 g, 46 %) como un sólido. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD, δ): 8,15 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,8, 2,9 Hz, 2H), 7,10 (dd, *J* = 8,6, 2,9 Hz, 2H).

25 **Intermedio (55): 4-(2*H*-indazol-2-il)fenol**



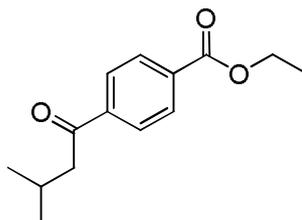
Se combinó 4-bromofenol (2,00 g, 11,6 mmol) con 1*H*-indazol (1,64 g, 13,9 mmol), yoduro de cobre(I) (110 mg, 0,578 mmol), fosfato potásico (5,15 g, 24,3 mmol), *trans*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,365 ml, 2,31 mmol) y tolueno (10 ml). La reacción se llevó a reflujo durante 21 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua/hidróxido amónico. La fase orgánica se lavó con HCl 0,5 N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 – 40 % en heptano) dio 4-(2*H*-indazol-2-il)fenol (0,479 g, 20 %) como un sólido color castaño. RMN de ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO, δ): 9,84 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,22 – 7,33 (m, 1H), 7,03 – 7,12 (m, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H). EM (M+1): 211,2.

35 **Intermedio (56): (R)-4-(1-hidroxibutil)benzoato de etilo**

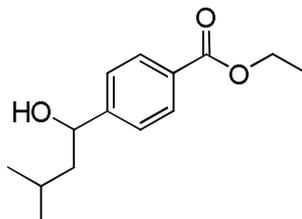


Se suspendió una mezcla del Intermedio (5) (30,0 g, 140 mmol) y $[N-[(1R,2R)-2-(\text{amino-}\kappa N)-1,2\text{-difeniletíl}]-4\text{-metilbencenosulfonamidato-}\kappa N]\text{cloro}[(1,2,3,4,5,6\text{-}\eta)-1,3,5\text{-trimetilbenceno}]\text{-rutenio}$ (2,12 g, 3,40 mmol) en una mezcla azeotrópica 5:2 de ácido fórmico y trietilamina (68,1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico concentrado, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite en bruto se disolvió en diclorometano (1,0 l) y se añadió siliciclo Si-Tiol (90 g). La mezcla se suspendió durante doce horas a temperatura ambiente. La mezcla en bruto se filtró y se concentró al vacío dando fundamentalmente (R)-4-(1-hidroxibutil)benzoato de etilo (30,0 g, 100 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,71 (dd, $J = 7,4, 5,7$ Hz, 1H), 4,34 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 1,58 - 1,81 (m, 2H), 1,29 - 1,48 (m, 2H), 1,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,90 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). HPLC quiral: Chiralpak AD-H, 4,6 mm x 25 cm; Fase móvil SFC $\text{CO}_2/\text{Metanol}$ 80:20, 2,5 ml/min, Tiempo de retención: 3,13 min (R-ent, 92,9 %), 3,41 min (S-ent, 7,1 %), 86 % de ee. El enantiómero (R) se redisolvió adicionalmente por medio de SFC quiral dando (R)-4-(1-hidroxibutil)benzoato de etilo ópticamente puro. Columna: Chiralpak AD-H. Dimensiones: 21 x 250mm. Fase móvil: $\text{CO}_2/\text{metanol}$ 80/20. Caudal: 65 ml/min. Modificador: ninguno. Tiempo de retención: 2,91min.

Intermedio (57): 4-(3-metilbutanoil)benzoato de etilo



EtapA: (+/-)-4-(1-hidroxi-3-metilbutil)benzoato de etilo



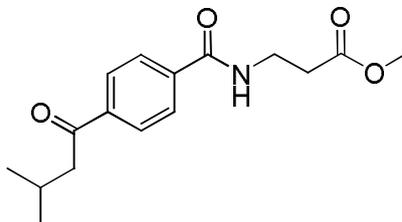
A una solución de 4-yodobenzoato de etilo (20 g, 72 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) a -40 °C se añadió cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (62 ml, 80 mmol, 1,3 M en THF) gota a gota, manteniendo la temperatura interna por debajo de -30 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se añadió gota a gota 3-metilbutanal (8,68 g, 101 mmol), manteniendo la temperatura interna por debajo de -35 °C. Después de la adición, se dejó agitando la reacción durante 15 minutos a -35 °C y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 1 N (400 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los productos orgánicos se lavaron con salmuera (200 ml) y agua (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron dando 4-(1-hidroxi-3-metilbutil)benzoato de etilo (16 g, 93 %) como un aceite. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,95 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 4,73 - 4,76 (m, 1 H), 4,28 - 4,33 (m, 2 H), 1,60 - 1,71 (m, 2 H), 1,41 - 1,46 (m, 1 H), 1,31 - 1,39 (m, 3 H), 0,87 - 0,92 (m, 6 H).

EtapA: 4-(3-metilbutanoil)benzoato de etilo

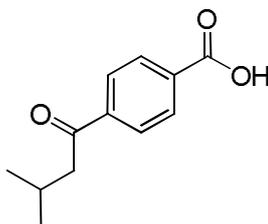
Una mezcla de 4-(1-hidroxi-3-metilbutil)benzoato de etilo (15 g, 63 mmol), diclorometano (150 ml), dimetilsulfóxido (198 g, 2540 mmol) y trietilamina (32 g, 317 mmol) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió en porciones complejo de trióxido de azufre (30 g, 190 mmol), manteniendo la temperatura interna por debajo de 50 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se dejó entonces que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 36 horas. La reacción se diluyó con salmuera (300 ml) y se extrajo con metil *terc*-butiléter (2 x 500 ml). Los productos orgánicos reunidos se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 1 N (500 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida dio 4-(3-metilbutanoil)benzoato de etilo (12 g, 80 %) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,11 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 2 H), 7,98 (d, $J = 6,8$

Hz, 2 H), 4,40 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 2,85 (d, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 2,24 – 2,34 (m, 1 H), 1,39 – 1,43 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,50 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H).

Intermedio (58): 3-(4-(3-metilbutanoil)benzamido)propanoato de metilo



5 **Etapa A: ácido 4-(3-metilbutanoil)benzoico**

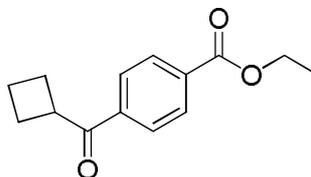


A una solución de Intermedio (57) (12 g, 51 mmol) en metanol (80 ml) se añadió hidróxido sódico acuoso 2 N (80 ml, 160 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A continuación se eliminó el metanol al vacío y el residuo se extrajo con diclorometano. La fase acuosa se acidificó hasta pH = 4 con ácido clorhídrico acuoso 3 N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron dando ácido 4-(3-metilbutanoil)benzoico (9,5 g, 86 %) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 2,81 (d, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 2,19 – 2,29 (m, 1 H), 0,96 (d, $J = 6,8$ Hz, 6 H).

Etapa B: 3-(4-(3-metilbutanoil)benzamido)propanoato de metilo

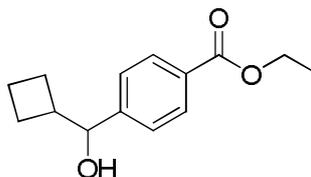
15 A una solución de ácido 4-(3-metilbutanoil)benzoico (9,5 g, 46 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (80 ml) se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (26,3 g, 69,1 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 40 minutos. Se añadieron clorhidrato de 3-aminopropanoato de metilo (7,72 g, 55,3 mmol) y trietilamina (23,3 g, 230 mmol) y se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitara durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna dio 3-(4-(3-metilbutanoil)benzamido)propanoato de metilo (10 g, 77 %) como un sólido amarillo pálido. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,98 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,83 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 3,72 – 3,76 (m, 5 H), 2,84 (d, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 2,66 – 2,69 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 2,23 – 2,33 (m, 1 H), 0,99 (d, $J = 6,4$ Hz, 6 H).

Intermedio (59): 4-(ciclobutanocarbonil)benzoato de etilo



25

Etapa A: (+/-)-4-(ciclobutil(hidroxi)metil)benzoato de etilo



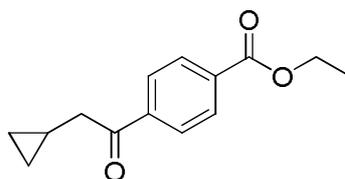
30 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Intermedio (16), usando 4-yodobenzoato de etilo y ciclobutanocarbaldehído. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,93 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 4,58 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 4,29 (c, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 2,50 – 2,58 (m, 1 H), 1,70 – 2,02 (m,

6 H), 1,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H).

Etapla B: 4-(ciclobutanocarbonil)benzoato de etilo

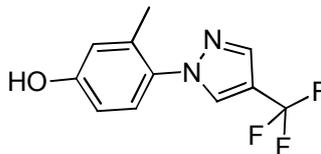
Se añadió ácido trifluoroacético (613 mg, 5,38 mmol) gota a gota a una solución a 0 °C de 4-(ciclobutil(hidroxi)metil)benzoato de etilo (700 mg, 3 mmol) en diclorometano (10 ml). Se añadió entonces peryodinano de Dess-Martin (2,03 g, 4,78 mmol) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con hidrosulfito sódico acuoso 1 N (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida dio 4-(ciclobutanocarbonil)benzoato de etilo (540 mg, 78 %) como un aceite. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 4,33 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 3,90 – 3,99 (m, 1 H), 2,20 – 2,40 (m, 4 H), 2,00 – 2,09 (m, 1 H), 1,81 – 1,90 (m, 1 H), 1,34 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H).

Intermedio (60): 4-(2-ciclopropilacetil)benzoato de etilo

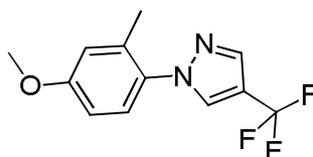


El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Intermedio (59), usando 2-ciclopropilacetaldehído. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,15 (d, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 8,01 (d, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 4,44 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 2,94 (d, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 1,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,10 - 1,22 (m, 1 H), 0,59 - 0,68 (m, 2 H), 0,21 - 0,26 (m, 2 H).

Intermedio (61): 3-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenol



Etapla A: 1-(4-metoxi-2-metilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol

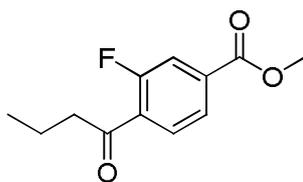


A una mezcla de 1-bromo-4-metoxi-2-metilbenceno (1,5 g, 7,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml) se añadió 4-(trifluorometil)-1H-pirazol (1,12 g, 8,21 mmol), óxido de cobre(II) (107 mg, 0,746 mmol) y carbonato de cesio (4,86 g, 14,9 mmol). La mezcla se calentó en un microondas hasta 120 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna dio 1-(4-metoxi-2-metilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol (550 mg, 29 %) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,81 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,16 (m, 1 H), 6,74 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H).

Etapla B: 3-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenol

A una solución a 0 °C de 1-(4-metoxi-2-metilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol (400 mg, 2 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió tribromuro de boro (1 g, 6 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con metanol (2 ml), se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron dando 3-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenol (390 mg, 99 %) como un sólido marrón. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,83 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 6,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 5,57 (s, 1 H), 2,05 (s, 3 H).

Intermedio (62): 4-butiril-3-fluorobenzoato de metilo

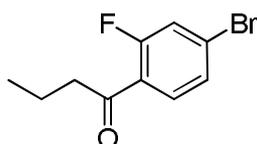


Etapa A: (+/-)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)butan-1-ol



5 A una solución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (600 mg, 3 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió cloruro de n-propilmagnesio (2,22 ml, 4,43 mmol) gota a gota durante 20 minutos. La reacción se calentó hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con cloruro amónico acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo (3 x), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en capa fina preparativa dio (+/-)-1-(4-bromo-2-fluorofenil)butan-1-ol (440 mg, 60 %) como un aceite incoloro. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,26 – 7,30 (m, 1 H), 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 4,90 (t, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 1,53 – 1,79 (m, 2 H), 1,30 – 1,45 (m, 2 H), 0,85 (s, $J = 5,6$ Hz, 3 H).

Etapa B: 1-(4-bromo-2-fluorofenil)butan-1-ona

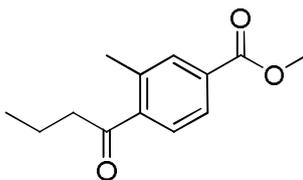


15 Se añadió ácido trifluoroacético (366 ml, 3,21 mmol) gota a gota a una solución a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)butan-1-ol (440 mg, 1,8 mmol) en diclorometano (10 ml). Se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,21 g, 2,85 mmol) y se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con hidrosulfito sódico acuoso 1 N (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida dio 1-(4-bromo-2-fluorofenil)butan-1-ona (330 mg, 75 %) como un aceite incoloro. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,65 – 7,69 (m, 1 H), 7,32 – 7,45 (m, 2 H), 2,83 – 2,87 (m, 2 H), 1,62 – 1,71 (m, 2 H), 0,90 (m, 3 H).

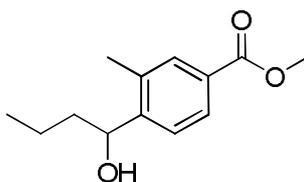
Etapa C: 4-butiril-3-fluorobenzoato de metilo

25 Una mezcla de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)butan-1-ona (300 mg, 11,8 mmol), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)dicloropaladio (258 mg, 0,367 mmol) y diisopropiletilamina (790 mg, 6,1 mmol) en metanol (20 ml) se presurizó hasta $3,45 \times 10^5$ Pa (50 psi) de monóxido de carbono. La reacción se calentó hasta $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 10 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida dando 4-butiril-3-fluorobenzoato de metilo (260 mg, 87 %) como un sólido amarillo pálido. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 2,88 – 2,92 (m, 2 H), 1,64 – 1,73 (m, 2 H), 0,92 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H).

30 **Intermedio (63): 4-butiril-3-metilbenzoato de metilo**



Etapa A: (+/-)-4-(1-hidroxibutil)-3-metilbenzoato de metilo

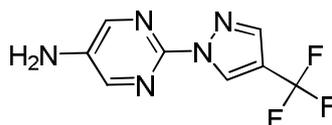


El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Intermedio (16), usando 4-yodo-3-metilbenzoato de metilo y butiraldehído. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,98 (c, $J = 4,4$ Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 1,63 – 1,72 (m, 2 H), 1,50 – 1,54 (m, 1 H), 1,39 – 1,43 (m, 1 H), 0,98 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H).

Etapa B: 4-butiril-3-metilbenzoato de metilo

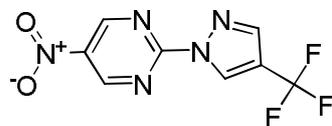
A una solución de (+/-)-4-(1-hidroxibutil)-3-metilbenzoato de metilo (0,8 g, 4 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió dióxido de manganeso (3,13 g, 36,0 mmol). La reacción se agitó a 30 °C durante la noche. La TLC mostró que quedaba material de partida y la reacción se calentó hasta reflujo durante 5 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida dando 4-butiril-3-metilbenzoato de metilo (290 mg) como un aceite. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,90 (d, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 7,59 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H), 2,86 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 1,69 – 1,78 (m, 2 H), 0,99 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H).

Intermedio (64): 2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-amina



A una solución de 2-cloro-5-nitropirimidina (1,5 g, 9,4 mmol) y 4-(trifluorometil)-1H-pirazol (1,41 g, 10,3 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se añadió carbonato potásico (2,60 g, 18,8 mmol). La reacción se calentó hasta 80 °C y se agitó durante la noche. La reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida dio 5-nitro-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidina (1,5 g, 62 %) como un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 9,48 (s, 2 H), 8,92 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H).

Etapa A: 5-nitro-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidina

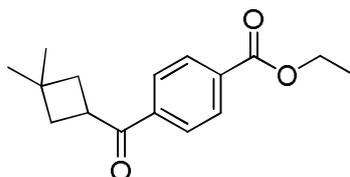


Se añadió lentamente ácido acético glacial (2,78 g, 46,3 mmol) a una solución de 5-nitro-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidina (1,5 g, 5,8 mmol) y polvo de hierro (1,94 g, 34,7 mmol) en metanol (30 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se diluyó después con acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se neutralizó con carbonato potásico acuoso saturado. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró dando 2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-amina (850 mg, 64 %) como un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,68 (s, 1 H), 8,16 (s, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 3,82 (s, 2 H).

Etapa B: 2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-amina

Se añadió lentamente ácido acético glacial (2,78 g, 46,3 mmol) a una solución de 5-nitro-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidina (1,5 g, 5,8 mmol) y polvo de hierro (1,94 g, 34,7 mmol) en metanol (30 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se diluyó después con acetato de etilo (50 ml) y se filtró a través de Celite. El filtrado se neutralizó con carbonato potásico acuoso saturado. La fase orgánica se separó y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró dando 2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-amina (850 mg, 64 %) como un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,68 (s, 1 H), 8,16 (s, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 3,82 (s, 2 H).

Intermedio (65): 4-(3,3-dimetilciclobutanocarbonil)benzoato de etilo

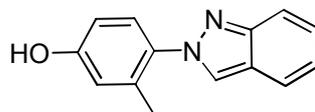


A una solución a 0 °C de ácido 3,3-dimetilciclobutanocarboxílico (1,35 g, 10,5 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió lentamente cloruro de oxalilo (4,01 g, 31,6 mmol) y 1 gota de *N,N*-dimetilformamida. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se concentró al vacío dando cloruro de 3,3-

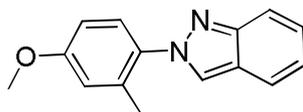
dimetilciclobutanocarbonilo en bruto (1,54 g) como un aceite amarillo.

A una solución a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ de 4-yodobenzoato de etilo (2,30 g, 8,30 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (7,1 ml, 1,3 M en THF, 9,2 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 hora a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió entonces yoduro de cobre(I) (476 mg, 2,50 mmol) y se dejó calentar la reacción hasta $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 20 minutos. La solución se enfrió de nuevo hasta $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió gota a gota una solución del cloruro de 3,3-dimetilciclobutanocarbonilo preparado antes (1,54 g, 10,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). Se dejó calentar la reacción hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida dio 4-(3,3-dimetilciclobutanocarbonil)benzoato de etilo (1,80 g, 83 %) como un sólido amarillo pálido. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 4,20 – 4,47 (m, 2 H), 3,89 – 3,98 (m, 1 H), 2,22 – 2,27 (m, 2 H), 2,09 – 2,15 (m, 2 H), 1,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H), 1,32 (s, 3 H), 1,13 (s, 3 H).

Intermedio (66): 4-(2H-indazol-2-il)-3-metilfenol



Etapa A: 2-(4-metoxi-2-metilfenil)-2H-indazol

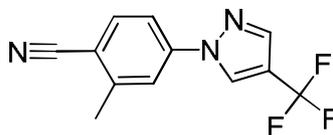


Una mezcla de 4-metoxi-2-metilaniolina (1,37 g, 10,0 mmol) y 2-nitrobenzaldehído (1,51 g, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se agitó a reflujo durante 4 horas. La reacción se concentró. Se añadió trietilfosfito (10 ml) al residuo y la mezcla se agitó a reflujo durante 40 horas. La reacción se concentró y la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida dio 2-(4-metoxi-2-metilfenil)-2H-indazol (1,5 g, 63 %) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,05 (s, 1 H), 7,80 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,74 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,31 – 7,35 (m, 2 H), 7,12 – 7,16 (m, 1 H), 6,82 – 6,88 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H).

Etapa B: 4-(2H-indazol-2-il)-3-metilfenol

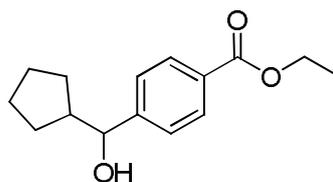
Se enfrió una solución de 2-(4-metoxi-2-metilfenil)-2H-indazol (500 mg, 2,1 mmol) en diclorometano (10 ml) hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió tribromuro de boro (2,6 g, 10,5 mmol) y la reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 hora. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente se agita durante la noche. La reacción se diluyó con metanol y agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron dando 4-(2H-indazol-2-il)-3-metilfenol (350 mg, 74 %) como un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ): 9,82 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,68 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,25 – 7,30 (m, 2 H), 7,07 – 7,11 (m, 1 H), 6,80 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 6,75 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1 H), 2,06 (s, 3 H).

Intermedio (67): 2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo



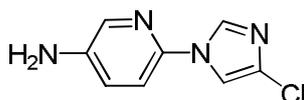
A una solución de 4-(trifluorometil)-1H-pirazol (1,0 g, 7,0 mmol) y 4-fluoro-2-metilbenzonitrilo (1,16 g, 8,50 mmol) en acetonitrilo (8 ml) se añadió lentamente carbonato potásico (1,96 g, 14,2 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua. Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida dio 2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo (710 mg, 40 %) como un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,26 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,72 – 7,74 (m, 2 H), 7,61 – 7,64 (m, 1 H), 2,64 (s, 3 H).

Intermedio (68): (+/-)-4-(ciclopentil(hidroxi)metil)benzoato de etilo

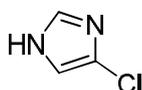


El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Intermedio (16) usando ciclopentanocarbaldehído y 4-yodobenzoato de etilo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,40 – 7,44 (m, 2 H), 4,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 4,39 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 2,19 – 2,21 (m, 1 H), 1,82 – 1,87 (m, 2 H), 1,41 – 1,67 (m, 6 H), 1,39 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H).

Intermedio (69): 6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)piridin-3-amina

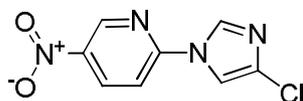


Etapa A: 4-cloro-1H-imidazol



A una solución de 1H-imidazol (10,0 g, 0,15 mol) en cloroformo (100 ml) se añadió lentamente una solución de cloro (2,08 g, 0,0294 mol) en cloroformo (18,6 ml). La reacción se enfrió hasta 0 °C, luego se dejó agitando durante la noche, calentando gradualmente hasta temperatura ambiente. Se añadió bisulfito sódico acuoso y se separaron las fases. La acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (metanol al 0 – 10 %/diclorometano) dio 4-cloro-1H-imidazol (400 mg) como un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 7,58 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H).

Etapa B: 2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-5-nitropiridina

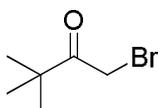


Se cargó un vial con 4-cloro-1H-imidazol (450 mg, 4,4 mmol), 2-cloro-5-nitropiridina (1,04 g, 6,58 mmol), carbonato potásico (1,21 g, 8,78 mmol) y acetonitrilo (10 ml). El vial se tapó y se calentó hasta 80 °C durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida dio 2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-5-nitropiridina (675 mg, 68 %) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 9,35 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 8,78 (dd, $J = 9,0, 2,6$ Hz, 1 H), 8,64 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 8,05 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H).

Etapa C: 6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)piridin-3-amina

Se cargó un vial con 2-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)-5-nitropiridina (675 mg, 3,01 mmol), cloruro de estaño(II) dihidratado (2,03 g, 9,02 mmol) y metanol (10 ml). El vial se selló y se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se recogió en agua (20 ml) y se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida dio 6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)piridin-3-amina (380 mg, 65 %) como un sólido amarillo claro. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,20 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,89 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,68 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,21 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1 H).

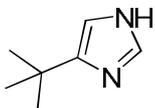
Intermedio (70): 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona



A una solución de 3,3-dimetilbutan-2-ona (18 g, 180 mmol) en diclorometano (400 ml) y metanol (160 ml) se añadió tribromuro de tetrabutilamonio (95,3 g, 198 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2

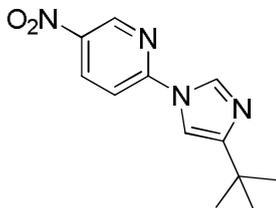
h. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en metil *t*-butil éter (250 ml). La solución se lavó con HCl acuoso 1N (250 ml * 3) y salmuera (250 ml * 2). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida dando 1-bromo-3,3-dimetilbutan-2-ona en bruto (28 g) como un aceite incoloro que se usó sin purificación posterior. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 4,17 (s, 2 H), 1,23 (s, 9 H).

5 **Intermedio (71): 4-*terc*-butil-1H-imidazol**



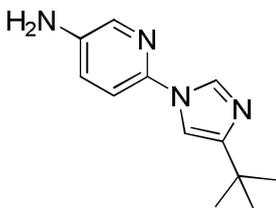
Una solución del Intermedio (70) (3 g, 20 mmol) en formamida (15 ml) se calentó hasta 160 °C durante 5 h. La mezcla se vertió en bicarbonato sódico acuoso al 10 % (30 ml). La solución se extrajo con diclorometano (30 ml * 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato potásico acuoso al 10 %, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida dando 4-*terc*-butil-1H-imidazol (1,1 g) como un aceite marrón. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (s, 1 H), 6,76 (s, 1 H), 1,31 (s, 9 H).

Intermedio (72): 2-(4-*terc*-butil-1H-imidazol-1-il)-5-nitropiridina



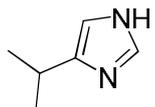
A una solución de 2-bromo-5-nitropiridina (2,2 g, 10 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió Intermedio (71) (1,5 g, 12 mmol) y carbonato potásico (3 g, 20 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (10 ml * 3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice dio 2-(4-*terc*-butil-1H-imidazol-1-il)-5-nitropiridina (1,4 g) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,23 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 8,53 (dd, *J*=9,2, 2,8 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,39 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 1,28 (s, 9H).

20 **Intermedio (73): 6-(4-*terc*-butil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-amina**



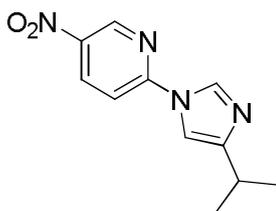
A una solución de Intermedio (72) (1,2 g, 4,9 mmol) en etanol (40 ml) se añadió Pd al 10 %/C (500 mg). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 2,75 x 10⁵ Pa (40 psi) durante 24 h. La mezcla se filtró y se concentró dando 6-(4-*terc*-butil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-amina (1,1 g) como un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,22 (s, 1 H), 7,93 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,28 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H).

Intermedio (74): 4-isopropil-1H-imidazol



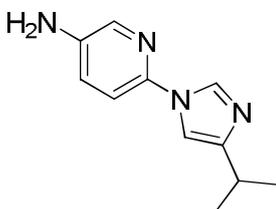
Una solución de 1-bromo-3-metilbutan-2-ona (15 g, 9,1 mmol) en formamida (60 ml) se llevó a reflujo durante 4 h. La mezcla se vertió en bicarbonato sódico acuoso al 10 % (30 ml) y se ajustó hasta pH=9,5. La solución se extrajo con diclorometano (30 ml * 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con carbonato potásico acuoso al 10 %, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida dando 4-isopropil-1H-imidazol (5,5 g) como un aceite marrón. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 2,92-2,85 (m, 1H), 1,22 (d, 6H).

Intermedio (75): 2-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)-5-nitropiridina



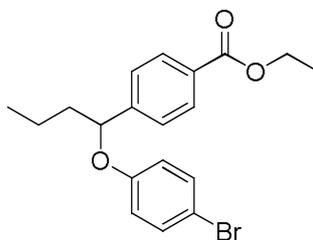
5 A una solución de 2-cloro-5-nitropiridina (1 g, 9,1 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió Intermedio (74) (1,3 g, 8,3 mmol) y carbonato potásico (2,27 g, 16,4 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (10 ml * 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice dio 2-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)-5-nitropiridina (860 mg) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 9,23 (d, J=2,4 Hz, 1H), 8,53 (dd, J=9,2, 2,8 Hz, 1H), 8,35 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 2,94-2,87 (m, 1H), 1,27 (d, J=6,8 Hz, 6H).

Intermedio (76): 6-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-amina



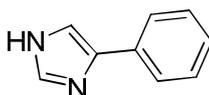
10 A una solución de Intermedio (75) (800 mg, 3,44 mmol) en metanol (20 ml) se añadió Pd al 10 %/C (400 mg). La mezcla se agitó en una atmósfera de 2,75 x 10⁵ Pa (40 psi) de hidrógeno 12 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida dando 6-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-amina (600 mg) como un sólido amarillo que se usó sin purificación posterior. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,04 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,22-7,26 (m, 2H), 7,10 (dd, J=8,4, 2,8 Hz, 1H), 2,83-2,76 (m, 1H), 1,18 (d, J=7,2 Hz, 6H).

Intermedio (77): (+/-)-4-(1-(4-bromofenoxi)butil)benzoato de etilo

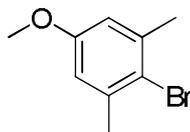


20 A una solución a 0 °C de 4-bromofenol (1,87 g, 1,08 mmol), 4-(1-hidroxibutil)benzoato de etilo (2 g, 0,9 mmol) y trifetilfosfina (2,83 g, 1,08 mmol) en THF (20 ml) se añadió DIAD (2,18 g, 1,08 mmol). La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 * 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice dando (+/-)-4-(1-(4-bromofenoxi)butil)benzoato de etilo (2,3 g, 67,7 %) como un aceite amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,37 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,25 (d, J=8,8Hz, 2H), 6,67 (d, J=8,8Hz, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,35 (c, J=7,2Hz, 2H), 1,98-1,94 (m, 1H), 1,80-1,74 (m, 1H), 1,52-1,50 (m, 1H), 1,43-1,39 (m, 1H), 1,37 (t, J=7,2Hz, 3H), 0,94 (t, J=7,2Hz, 3H).

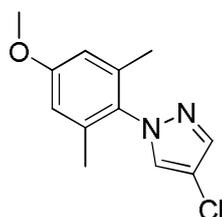
Intermedio (78): 4-fenil-1H-imidazol



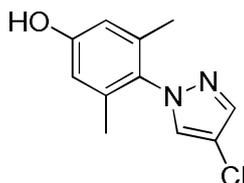
30 Una solución de 2-bromo-1-feniletanona (5,56 g, 30,38 mmol) en formamida (35,4 ml, 1,04 mol) se agitó a 185 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se lavó con cloruro sódico acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml * 4). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice dando 4-fenil-1H-imidazol (4,6 g) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (d, J=13,6 Hz, 1H), 7,72-7,75 (m, 3H), 7,34-7,42 (m 2H), 7,26-7,29 (m, 1H).

Intermedio (79): 2-bromo-5-metoxi-1,3-dimetilbenceno

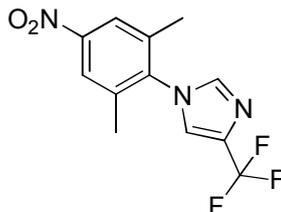
5 A una solución a 0 °C de 4-bromo-3,5-dimetilfenol (1,00 g, 4,98 mmol) en DMF (10,0 ml) se añadió yodometano (1,41 g, 9,96 mmol) y carbonato potásico (1,37 g, 9,96 mmol). La mezcla se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (15 ml*3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. La materia prima se purificó por cromatografía en gel de sílice dando 2-bromo-5-metoxi-1,3-dimetilbenceno (1,00 g) como un aceite amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,57 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,31 (s, 6H).

Intermedio (80): 4-cloro-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-1H-pirazol

10 A una solución a -78 °C del Intermedio (79) (500 mg, 2,34 mmol) en THF (10 ml) se añadió *n*-BuLi (0,98 ml de una solución 2,5M en hexanos, 2,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C. Se añadió en una porción diazeno-1,2-dicarboxilato de di-*t*-butilo (565 mg, 2,45 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota una solución de 2-cloromaldehído (260 mg, 2,45 mmol) en THF (2,0 ml) a 0 °C. Se añadió HCl 4M en dioxano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado para llevar la fase acuosa hasta pH=7. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice dando el compuesto 4-cloro-1-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-1H-pirazol (100 mg) como un aceite amarillo pálido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,57 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,92 (s, 6H).

Intermedio (81): 4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3,5-dimetilfenol

25 A una solución a -10 °C del Intermedio (80) (850 mg, 3,60 mmol) en diclorometano (15,0 ml) se añadió tribromuro de boro (2,72 mg, 10,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentando hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla resultante se inactivó mediante adición de metanol y se concentró a presión reducida dando 4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3,5-dimetilfenol (795 mg) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 7,83 (d, *J*=0,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *J*=0,4Hz, 1H), 6,60 (s, 2H), 1,94 (s, 6H).

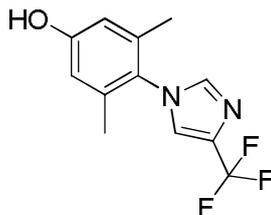
Intermedio (82): 1-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol

30 A una solución a 0 °C de 2,6-dimetil-4-nitrofenol (3 g, 17,9 mmol) y piridina (4,25 g, 53,7 mmol) en diclorometano (30 ml) se añadió lentamente anhídrido triflico (7,6 g, 26,8 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla concentrada se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida dando trifluorometanosulfonato de 2,6-dimetil-4-

nitrofenilo en bruto (5,5 g) como un sólido amarillo.

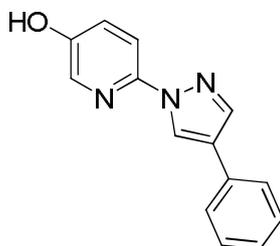
5 A una solución a 0 °C de 4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol (1,82 g, 13,4 mmol) en DMF (20 ml) se añadió hidruro sódico (0,81 g, 20,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió el trifluorometanosulfonato de 2,6-dimetil-4-nitrofenilo en bruto preparado antes (4,0 g, 13,4 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre anhídrido Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. La materia prima se purificó por cromatografía en gel de sílice dando 1-(2,6-dimetil-4-nitrofenil)-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol (805 mg, 21 %) como un sólido incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,01 (s, 2 H), 7,47 (s, 1 H), 7,23 (s, 1 H), 2,11 (s, 6 H).

Intermedio (83): 3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)fenol



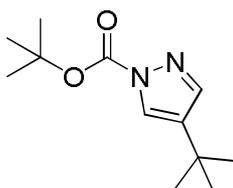
10 A una solución de Intermedio (82) (470 mg, 1,65 mmol) en etanol (40 ml) se añadió Pd al 10 %/C (150 mg). La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 2,75 x 10⁵ Pa (40 psi) a 15 °C durante 24 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se añadió a una solución de H₂SO₄ concentrado (5,5 ml) en agua (20 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (146 mg, 2,12 mmol) en agua (2 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La reacción se vertió en una mezcla en ebullición de H₂SO₄ concentrado (2,9 ml) y agua (26 ml) y se llevó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se añadió lentamente en agua con hielo. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. La materia prima se purificó por cromatografía en gel de sílice dando 3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)fenol (330 mg) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,80 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 6,64 (s, 2 H), 2,03 (s, 6 H).

Intermedio (84): 6-(4-fenil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-ol



25 Se añadió Intermedio 25 (400 mg, 1,69 mmol) a una solución a 0 °C de H₂SO₄ concentrado (5,5 ml) en agua (20 ml). Se añadió gota a gota una solución de nitrito sódico (128,5 mg, 1,86 mmol) en agua (1,5 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 1h. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla a ebullición de agua (29 ml) y H₂SO₄ concentrado (2,6 ml) y se llevó a reflujo durante 1h. La mezcla se enfrió, se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhídrido y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando 6-(4-fenil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-ol (200 mg) como un sólido naranja. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (s, 1H), 8,14 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,8Hz, 1H), 7,59 (d, J=7,6Hz, 2H), 7,38-7,42 (m, 3H), 7,26-7,29 (m, 1H).

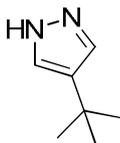
Intermedio (85): 4-*terc*-butil-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



35 Una mezcla de pirazol (40 g, 0,587 mol) y 2-cloro-2-metilpropano (81,7 g, 0,881 mol) se calentó a 220 °C durante 6 horas en un autoclave. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se ajustó hasta ~pH 9 con NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con diclorometano (200 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta sequedad, proporcionando 50 g de mezcla, consistente en su

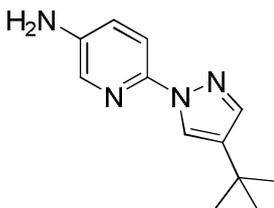
5 mayoría en 4-*terc*-butil-1*H*-pirazol y 1,4-di-*terc*-butil-1*H*-pirazol. Se disolvieron 500 mg de esta mezcla en bruto en THF (8 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió LiHMDS (6 ml de una solución 1M en THF, 6,0 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 45 min. Se añadió dicarbonato de di-*t*-butilo (967 mg, 4,43 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó mediante adición de HCl acuoso 1N y se extrajo con diclorometano (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. La materia prima se purificó por cromatografía en gel de sílice dando 4-*terc*-butil-1*H*-pirazol-1-carboxilato de *terc*-butilo (120 mg) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,82 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 1,64 (s, 9H), 1,26 (s, 9H).

Intermedio (86): 4-*terc*-butil-1*H*-pirazol



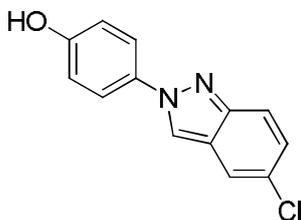
10 A una solución de Intermedio (85) (120 mg, 0,535 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (64 mg, 1,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado y la mezcla se extrajo con diclorometano (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron dando 4-*terc*-butil-1*H*-pirazol (80 mg) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,98 (s ancho, 1H), 7,47 (s ancho, 2H), 1,20 (s, 9H).

Intermedio (87): 6-(4-*terc*-butil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-amina



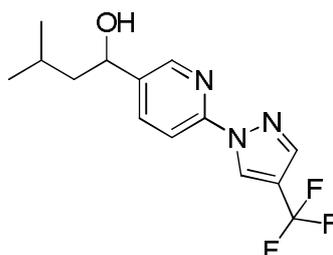
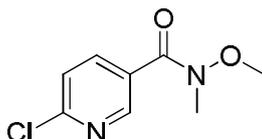
20 A una solución de 4-*terc*-butil-1*H*-pirazol (300 mg, 2,41 mmol) y 2-bromo-5-nitropiridina en acetonitrilo (15 ml) se añadió carbonato potásico (833 mg, 6,04 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron dando 350 mg de sólido amarillo. El sólido se disolvió en etanol (10 ml). Se añadió Pd al 10 % en peso/C (30 mg). La mezcla se agitó durante la noche a 30 °C en una atmósfera de hidrógeno de 2,75 x 10⁵ Pa (40 psi). La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice dando 6-(4-*terc*-butil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-amina (140 mg) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,72 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,43-7,47 (m, 2H), 7,09 (dd, J=8,8, 2,8 Hz, 2H), 1,19 (s, 9H).

Intermedio (88): 4-(5-cloro-2H-indazol-2-il)fenol

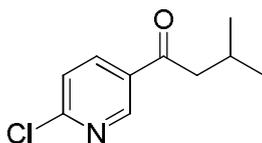


30 Se preparó 4-(5-cloro-2H-indazol-2-il)fenol usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Intermedio (Q10), partiendo de 4-metoxianilina y 5-cloro-2-nitrobenzaldehído. Sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz Metanol-*d*₄) δ 8,60 (d, J=1,6Hz, 1H), 7,71-7,75 (m, 3H), 7,65 (d, J=9,2Hz, 1H), 7,27 (dd, J=9,2, 2,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,8Hz, 2H).

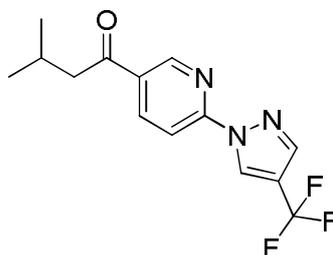
Intermedio (89): 3-metil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il)butan-1-ol

**Etapla A: 6-cloro-N-metoxi-N-metilnicotinamida**

5 A una solución de ácido 6-cloronicotínico (2,0 g, 12,7 mmol) en DMF (20 ml) se añadió TBTU (6,11 g, 19,0 mmol), di-*iso*-propiletilamina (4,9 g, 38,1 mmol) y clorhidrato de *N*-metoximetilamina (1,48 g, 15,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante la noche. La solución de reacción se vertió en salmuera (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml * 2). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice dando 6-cloro-*N*-metoxi-*N*-metilnicotinamida (2,3 g) como un aceite. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,32 (s, 3H).

Etapla B: 1-(6-cloropiridin-3-il)-3-metilbutan-1-ona

15 A una solución a 0 °C de 6-cloro-*N*-metoxi-*N*-metilnicotinamida (2 g, 10 mmol) en THF (30 ml) se añadió bromuro de *iso*-butilmagnesio (15 ml de una solución 1,33M en THF, 20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción se inactivó mediante adición de NH₄Cl acuoso (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml * 2). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y agua (50 ml), luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice dando 1-(6-cloropiridin-3-il)-3-metilbutan-1-ona (1,8 g) como un sólido incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J*=2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 2,75 (d, *J*= 6,8 Hz, 2H), 2,26-2,19 (m, 1H), 0,94 (d, *J*= 6,8 Hz, 6H).

Etapla C: 3-metil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)butan-1-ona

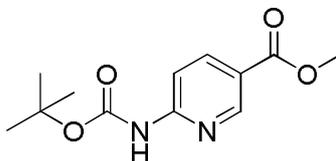
25 A una solución de 1-(6-cloropiridin-3-il)-3-metilbutan-1-ona (1,0 g, 5,1 mmol) y 4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol (766 mg, 5,62 mmol) en DMF anhidro (20 ml) se añadió carbonato potásico (2,12 g, 15,3 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en salmuera (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml * 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice dando 3-metil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il)butan-1-ona (1,4 g) como un sólido incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,92 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,33 (dd, *J*=2,0, 8,4 Hz, 1H), 8,02 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 2,79 (d, *J*=6,8 Hz, 2H), 2,31-2,21 (m, 1H), 0,96 (d, *J*=6,8 Hz, 6H).

Etapla D: 3-metil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)butan-1-ol

30 A una solución a 0 °C de 3-metil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il)butan-1-ona (1,4 g, 4,7 mmol) en metanol (20 ml) se añadió borohidruro sódico (367 mg, 9,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1

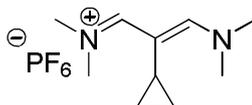
hora. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró dando 3-metil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il)butan-1-ol (1,4 g) como un sólido incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,78 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,82-7,79 (m, 2H), 4,82-4,77 (m, 1H), 1,83 (s, 1H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,47-1,43 (m, 1H), 0,88-0,92 (m, 6H).

5 **Intermedio (90): 6-(*tert*-butoxicarbonilamino)nicotinato de metilo**



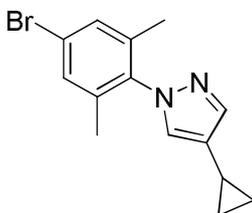
10 Se añadió dicarbonato de di-*t*-butilo (5,0 g, 23 mmol) a una suspensión a temperatura ambiente de 6-aminonicotinato de metilo (2,65 g, 17,4 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (109 mg, 0,86 mmol) en 40 ml de acetonitrilo. La mezcla naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se filtró. El sólido se lavó con acetonitrilo y se secó al aire dando 2,64 g de 6-(*tert*-butoxicarbonilamino)nicotinato de metilo como un sólido incoloro. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice dando otros 1,50 g de 6-(*tert*-butoxicarbonilamino)nicotinato de metilo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,89-8,92 (m, 1H), 8,49-8,59 (s ancho, 1H), 8,24 (dd, *J*=8,0, 2,3Hz, 1H), 8,04 (d, *J*=8,0 Hz), 3,89 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

Intermedio (91): hexafluorofosfato(V) de (*E*)-*N*-(2-ciclopropil-3-(dimetilamino)aliliden)-*N*-metilmetanaminio



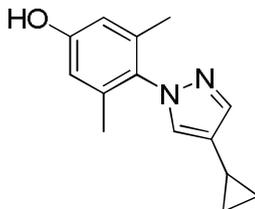
15 Se preparó hexafluorofosfato(V) de (*E*)-*N*-(2-ciclopropil-3-(dimetilamino)aliliden)-*N*-metilmetanaminio usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación del Intermedio (7A), partiendo de ácido 2-ciclopropilacético. Sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,38 (s, 2H), 3,42 (s, 6H), 3,25 (s, 6H), 1,80-1,78 (m, 1H), 0,89-0,85 (m, 2H), 0,47-0,43 (m, 2H).

20 **Intermedio (92): 1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-4-ciclopropil-1*H*-pirazol**



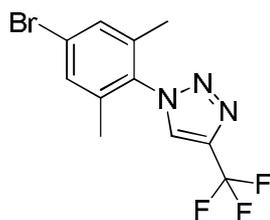
25 Se preparó 1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-4-ciclopropil-1*H*-pirazol usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para la preparación del Intermedio (7), partiendo del Intermedio (7B) y el Intermedio (91). Aceite marrón. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 1,91 (s, 6H), 1,72-1,67 (m, 1H), 0,85-0,80 (m, 2H), 0,52-0,48 (m, 2H).

Intermedio (93): 4-(4-ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3,5-dimetilfenol



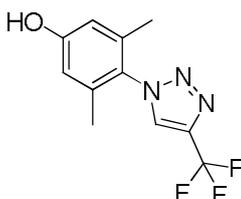
30 4-(4-ciclopropil-1*H*-pirazol-1-il)-3,5-dimetilfenol se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Intermedio (26), partiendo del Intermedio (92). Sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (ancho, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 1,79 (s, 6H), 1,71-1,67 (m, 1H), 0,85-0,80 (m, 2H), 0,52-0,48 (m, 2H).

Intermedio (94): 1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-4-(trifluorometil)-1*H*-1,2,3-triazol



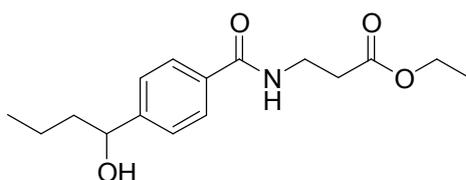
Se suspendió 4-bromo-2,6-dimetilanilina (302 mg, 1,51 mmol) en 4 ml de HCl acuoso al 18 %. La mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota durante 5 min una solución de nitrito sódico (125 mg, 1,81 mmol) en 500 µl de agua. Durante la adición, la suspensión comenzó a aclararse, dando una solución amarilla. La solución se agitó a 0 °C 1 h. Se añadió gota a gota una solución de acetato sódico (2,50 g, 30,5 mmol) y azida de sodio (201 mg, 3,1 mmol) en 5 ml de agua. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con 3 x 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, sin calentamiento, dando 520 mg de aceite marrón. El residuo se disolvió en 15 ml de etanol en un tubo de vidrio recurrible de pared gruesa. La solución se enfrió hasta -78 °C. Se hizo burbujear 3,3,3-trifluorometilpropino a través de la solución durante 5 minutos. Se añadió una solución de yoduro de cobre(I) (14 mg, 0,074 mmol) y ascorbato sódico (30 mg, 0,15 mmol) en 500 µl de agua. El recipiente de reacción se cerró y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 15 h la mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C. El recipiente se abrió a esta temperatura y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró dando 1-(4-bromo-2,6-dimetilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol (447 mg) como un sólido amarillo pálido. La recristalización en heptano dio finas agujas incoloras. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,89-7,92 (m, 1H), 7,38 (s, 2H), 1,98 (s, 6H).

Intermedio (95): 3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenol



Se preparó 3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenol usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Intermedio (26), partiendo del Intermedio (94). Sólido incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,87-7,90 (m, 1H), 6,65 (s, 2H), 5,09 (s, 1H), 1,93 (s, 6H).

Intermedio (96): 3-(4-(1-hidroxibutil)benzamido)propanoato de etilo



Etapa (A): ácido 4-(1-hidroxibutil)benzoico

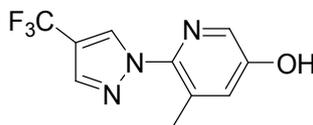
El alcohol que corresponde al Intermedio 5 (1,0 g, 4,5 mmol) se cargó con tetrahidrofurano (10,0 ml), agua (10,0 ml) y metanol (10,0 ml). Se añadió entonces hidróxido de litio monohidratado (944 mg, 22,5 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con ácido clorhídrico 1N hasta pH 3 y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron dando 1,4 g de materia prima. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0 - 30 % en heptano) proporcionó ácido 4-(1-hidroxibutil)benzoico (730 mg, 83 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,79 (dd, *J* = 7,6, 5,5 Hz, 1H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 1H), 1,52-1,24 (m, 2H), 0,95 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Etapa (B): 3-(4-(1-hidroxibutil)benzamido)propanoato de etilo

Se añadió *N,N*-dimetilformamida (8,60 ml) a un vial conteniendo ácido 4-(1-hidroxibutil)benzoico (250 mg, 1,29 mmol), clorhidrato de 3-aminopropanoato de etilo (395 mg, 2,57 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (979 mg, 2,57 mmol). Se añadió entonces diisopropiletilamina (1,12 ml, 6,44 mmol). La reacción se agitó durante 16 h y se concentró seguidamente. La purificación por cromatografía en columna

(acetato de etilo al 0 – 50 % en heptano) proporcionó 3-(4-(1-hidroxibutil)benzamido)propanoato de etilo (350 mg, 93 % de rendimiento) como un aceite. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,84 (s ancho, 1H), 4,74 (t, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,23-4,07 (m, 2H), 3,72 (c, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,64 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 1H), 1,52-1,37 (m, 1H), 1,37-1,30 (m, 1H), 1,28 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). EM (M+1) 294,3.

Intermedio (97): 5-metil-6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ol



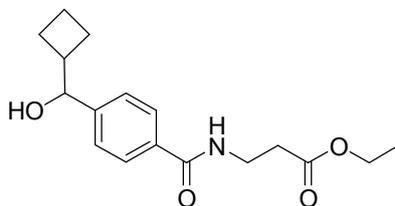
Etapa (A): 5-bromo-3-metil-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridina

Se cargó un matraz con 5-bromo-2-cloro-3-metilpiridina (250 mg, 1,21 mmol), 4-(trifluorometil)-1H-pirazol (165 mg, 1,21 mmol), carbonato potásico (512 mg, 3,63 mmol) y dimetilformamida anhidra (1,21 ml). La reacción se calentó a 85 a 130 °C durante 36 h. La reacción se concentró dando 690 mg de materia prima. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo de 0 - 5 % en heptano) proporcionó 5-bromo-3-metil-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridina (conteniendo aproximadamente 30 % de material de partida) se llevó a cabo para la siguiente reacción. EM (M+1) 308,1.

Etapa (B): 5-metil-6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ol

A un matraz que contenía 5-bromo-3-metil-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridina (55,0 mg, 0,180 mmol) en 1,4-dioxano (0,100 ml) y agua desgasificada (0,100 ml), se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (21,3 mg, 0,0360 mmol), 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (6,10 mg, 0,014 mmol) e hidróxido de potasio (31,9 mg, 0,0540 mmol). La reacción se purgó con nitrógeno y luego se calentó a 100 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó con HCl 1N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0 – 25 % en heptano) proporcionó 5-metil-6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ol impuro (que contenía aproximadamente 30 % de impurezas como un sólido. EM (M+H): 244,2.

Intermedio (98): 3-(4-(ciclobutil(hidroxi)metil)benzamido)propanoato de etilo



Etapa (A): ciclobutanocarbaldehído

Se cargó un matraz con cloruro de oxalilo (1,12 ml, 12,8 mmol) y cloruro de metileno anhidro (21,0 ml). La solución se enfrió hasta -78 °C y se añadió gota a gota dimetilsulfóxido (1,82 ml, 25,5 ml) y la reacción se agitó durante 30 min a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de ciclobutilmetanol (1,10 ml, 11,6 mmol) en cloruro de metileno (8,0 ml) y la reacción se maduró durante 1 h a la misma temperatura. Se añadió entonces trietilamina (8,20 ml, 58,0 ml) gota a gota y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se dejó madurar durante 18 h. La reacción se inactivó con agua y se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron dando ciclobutanocarbaldehído (2,00 g) como un aceite en bruto que contenía aproximadamente 1,0 g de trietilamina. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,73 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 3,18 (s, 1H), 2,34-2,22 (m, 2H), 2,22-2,11 (m, 2H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,99-1,84 (m, 1H).

Etapa (B): 4-(ciclobutil(hidroxi)metil)benzoato de etilo

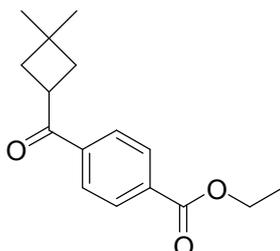
A una solución de 4-yodobenzoato de etilo (1,45 ml, 8,69 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (14,5 ml) a -40 °C se añadió complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (8,0 ml, 10,4 mmol) gota a gota. La solución marrón resultante se agitó durante 40 min a -40 °C. Se añadió el ciclobutanocarbaldehído en bruto (1,8 g, aproximadamente 10,5 mmol puro) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La reacción se inactiva entonces con ácido clorhídrico 1N y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron dando 2,0 g de materia prima. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0 - 20 % en heptano) proporcionó 4-(ciclobutil(hidroxi)metil)benzoato de etilo (1,05 g) como un aceite. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,64 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,47-4,25 (m, 2H), 2,73-2,47 (m, 1H), 2,13-1,94 (m, 2H), 1,95-1,70 (m, 4H), 1,55 (s ancho, 1H), 1,38 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Etapa (C): ácido 4-(ciclobutil(hidroxi)metil)benzoico

A un matraz que contenía 4-(ciclobutil(hidroxi)metil)benzoato de etilo (530 mg, 2,26 mmol) se añadió tetrahidrofurano (5,60 ml), agua (5,60 ml) y metanol (5,60 ml). Se añadió entonces hidróxido de litio monohidratado (475 mg, 11,3 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con ácido clorhídrico 1N hasta pH 3 y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron dando 490 mg de materia prima. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0 - 20 % en heptano) proporcionó ácido 4-(ciclobutil(hidroxi)metil)benzoico (360 mg, 77 %) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,43 (dd, $J = 8,0, 1,0$ Hz, 2H), 4,67 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 4H). EM (M-1): 205,2.

Etapa (D): 3-(4-(ciclobutil(hidroxi)metil)benzamido)propanoato de etilo

Se añadió *N,N*-dimetilformamida (9,00 ml) a un vial que contenía ácido 4-(ciclobutil(hidroxi)metil)benzoico (370 mg, 1,79 mmol), clorhidrato de 3-aminopropanoato de etilo (551 mg, 3,59 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (1,36 g, 3,59 mmol). Se añadió entonces diisopropiletilamina (1,56 ml, 8,97 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 h y se concentró seguidamente. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 - 50 % en heptano) proporcionó 3-(4-(ciclobutil(hidroxi)metil)benzamido)propanoato de etilo (570 mg, 100 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,63 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,17 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,72 (c, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,64 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 4H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). EM (M+1): 306,3.

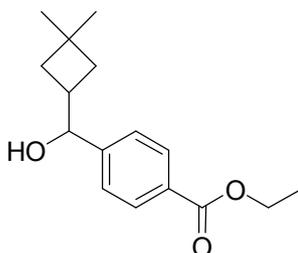
20 Intermedio (99): 4-(3,3-dimetilciclobutanocarbonil)benzoato de etilo**Etapa (A) - cloruro de 3,3-dimetilciclobutanocarbonilo**

Se disolvió ácido 3,3-dimetil-ciclobutanocarboxílico (Parkway Scientific, Nueva York, NY, EEUU) (500 mg, 3,90 mmol) en diclorometano (3 ml) y se añadió cloruro de oxalilo (1,02 ml, 11,7 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h antes de concentrar al vacío proporcionando cloruro de 3,3-dimetilciclobutanocarbonilo que se utilizó sin purificación. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,49 (quin, $J = 8,9$ Hz, 1 H) 2,27 - 2,15 (m, 2 H) 2,14 - 2,06 (m, 2 H) 1,18 (s, 3 H) 1,12 (s, 3 H).

Etapa (B): 4-(3,3-dimetilciclobutanocarbonil)benzoato de etilo

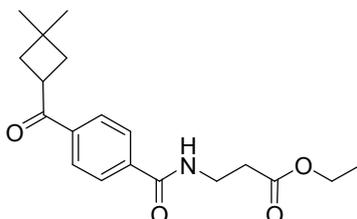
En un matraz de tres bocas a -30 °C (controlado con termopar) que contenía 4-yodobenzoato de etilo (25,0 g, 89,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (148 ml) se añadió cloruro de isopropilmagnesio (51,0 ml, 20,4 mmol) gota a gota durante 30 min. y luego se agitó a la misma temperatura durante otros 105 min. Se añadió yoduro de cobre (5,07 g, 26,6 mmol) rápidamente en una porción. La mezcla se llevó hasta -20 °C durante 25 minutos para garantizar que se había disuelto el sólido. La reacción se llevó entonces de nuevo hasta -40 °C. Se añadió entonces durante 5 minutos cloruro de 3,3-dimetilciclobutano carbonilo (15,6 g, 106 mmol). La reacción se calentó entonces hasta 0 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó entonces con HCl 1N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron entonces dos veces con salmuera y luego se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron proporcionando 26,6 g de un aceite marrón en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice dos veces (acetato de etilo de 0 - 5 % en heptano) proporcionó 4-(3,3-dimetilciclobutanocarbonil)benzoato de etilo (17,2 g, 74 % de rendimiento) como un aceite. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,93 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,40 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,89 (quin, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,27 - 2,14 (m, 2H), 2,12 - 2,02 (m, 2H), 1,41 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,08 (s, 3H). EM (M+1): 261,2.

Intermedio (100): 4-((3,3-dimetilciclobutil)(hidroxi)metil)benzoato de etilo



5 A un matraz que contenía Intermedio (99) (350 mg, 1,34 mmol) se añadió metanol anhidro (6,70 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C y añadió borohidruro sódico (152 mg, 4,00 mmol). Después de 20 min., la reacción se inactivó con cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron dando 420 mg de materia prima. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0 – 15 % en heptano) proporcionó 4-((3,3-dimetilciclobutil)(hidroxi)metil)benzoato de etilo impuro (260 mg, 73,8 %) como un sólido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,60 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 4,37 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,61-2,39 (m, 1H), 1,89-1,71 (m, 2H), 1,66-1,51 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,07 (s, 3H).

Intermedio (101): 3-(4-(3,3-dimetilciclobutanocarbonil)benzamido)propanoato de etilo



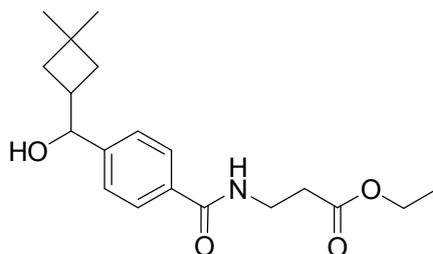
Etapla (A): ácido 4-(3,3-dimetilciclobutanocarbonil)benzoico

15 A un matraz que contenía Intermedio (99) (3,00 g, 12,0 mmol) se añadió tetrahidrofurano anhidro (28,8 ml), metanol (28,8 ml) e hidróxido sódico 1 N (28,8 ml, 28,8 mmol). Después de 1 h, la reacción se concentró hasta un sólido blanco. El sólido se redisolvió en 700 ml de agua. Con agitación intensa se añadió HCl 1N (29,0 ml) gota a gota y la suspensión se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El sólido se recogió entonces con un embudo Buchner y el sólido se lavó dos veces con agua. El sólido se destiló a continuación azeotrópicamente con tolueno dando ácido 4-(3,3-dimetilciclobutanocarbonil)benzoico (2,15 g, 92 % de rendimiento) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,21 - 8,15 (m, 2H), 8,01- 7,94 (m, 2H), 3,91 (quin, J = 8,9 Hz, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 2H), 2,15 - 2,04 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). EM (M-1): 231,4.

Etapla (B): 3-(4-(3,3-dimetilciclobutanocarbonil)benzamido)propanoato de etilo

25 Se añadió tetrahidrofurano (138 ml) a un vial que contenía ácido 4-(3,3-dimetilciclobutanocarbonil)benzoico (3,20 g, 14,0 mmol), clorhidrato de 3-aminopropanoato de etilo (3,17 g, 20,7 mmol) y 1,2,3-benzotriazol-1-ol mohodratado (2,22 g, 14,5 mmol). Se añadió entonces trietilamina (9,11 ml, 4,75 mmol). La reacción se agitó durante 16 h y se concentró seguidamente. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 - 35 % en heptano) proporcionó 3-(4-(3,3-dimetilciclobutanocarbonil)benzamido)propanoato de etilo impuro (4,22 g, aproximadamente 8,90 mmol puro) como un aceite. EM (M+1) 332,2.

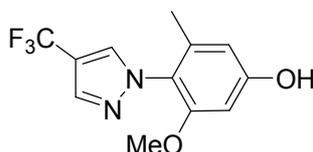
Intermedio (102): 3-(4-(3,3-dimetilciclobutil)(hidroxi)metil)benzamido)propanoato de etilo



30 A un matraz que contenía 3-(4-(3,3-dimetilciclobutanocarbonil)benzamido)propanoato de etilo (1,21 g, aproximadamente 2,55 mmol puro) se añadió metanol anhidro (18,3 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió borohidruro sódico (414 mg, 11,0 mmol). Después de 15 min., la reacción se inactivó con cloruro amónico acuoso

5 saturado y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron dando 1,10 g de materia prima. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0 - 50 % en heptano) proporcionó 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(hidroxi)metil)benzamido)propanoato de etilo impuro (750 mg, aproximadamente 1,8 mmol puro) como un aceite. EM (M+1): 334,3.

Intermedio (103): 3-metoxi-5-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenol



Etapa (A): 1-(2-metoxi-6-metilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol

10 Se suspendieron el Intermedio 7A (1,77 g, 5,20 mmol) y clorhidrato de 1-(2-metoxi-6-metilfenil)hidrazina (Shanghai Chempartner Co. Ltd.) (1,00 g, 5,20 mmol) en tetrahidrofurano (20,8 ml). La suspensión se enfrió hasta 0 °C. Se añadió metóxido sódico (325 mg, 5,72 mmol) como un sólido en una porción. Se retiró el baño de hielo y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se añadió entonces ácido trifluoroacético (1,77 ml) a temperatura ambiente. La reacción se calentó hasta 80 °C durante 5 horas, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato sódico saturado dos veces. Las aguas de lavado acuosas se extrajeron con acetato de etilo.

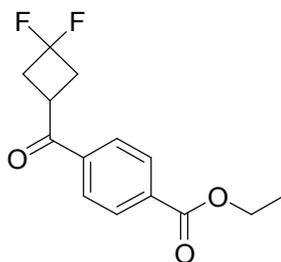
15 Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 - 10 % en heptano), dio 1-(2-metoxi-6-metilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol (810 mg, 61 %) como un sólido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (s, 1H), 7,81 - 7,71 (m, 1H), 7,33 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96 - 6,81 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,07 (s, 3H). EM (M+1): 257,2.

Etapa (B): 3-metoxi-5-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenol

20 A un matraz que contenía 1-(2-metoxi-6-metilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol (75,0 mg, 0,290 mmol) se añadió di-μ-metoxobis(1,5-ciclooctadieno)diiridio(I) (2,00 mg, 0,003 mmol), bis(pinacolato)diboro (75,2 mg, 0,290 mmol), 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-dipiridilo (1,60 mg, 0,006 mmol) y metil *tert*-butil éter desgasificado (1,50 ml). La solución roja resultante se calentó hasta 80 °C durante 18 h y luego a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se concentró. Se añadió acetona (0,980 ml) proporcionando una solución homogénea seguido por una solución acuosa de oxona (180 mg, 0,290 mmol), 0,98 ml de agua) gota a gota durante 2 min. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se inactivó entonces con bisulfato sódico acuoso y se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y agua. La fase orgánica luego se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 - 25 % en heptano), dio 3-metoxi-5-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenol (26,0 mg, 33 %) como un sólido.

30 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (s, 1H), 7,75 - 7,70 (m, 1H), 6,27 (dd, J = 15,8, 2,5 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). EM (M+1): 273,2.

Intermedio (104): 4-(3,3-difluorociclobutanocarbonil)benzoato de etilo



Etapa (A): cloruro de 3,3-difluorociclobutanocarbonilo

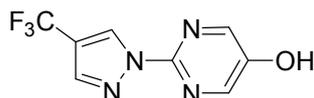
35 Se disolvió ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (Parkway Scientific, Nueva York, NY, EEUU) (531 mg, 3,90 mmol) en diclorometano (3,00 ml) y se añadió cloruro de oxalilo (1,02 ml, 11,7 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h antes de concentrar al vacío proporcionando cloruro de 3,3-difluorociclobutanocarbonilo (aproximadamente 50 % puro), que se utilizó sin purificación.

Etapa (B): 4-(3,3-difluorociclobutanocarbonil)benzoato de etilo

40 En un matraz de tres bocas a -30 °C que contenía 4-yodobenzoato de etilo (600 mg, 2,17 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (6,00 ml) se añadió complejo de cloruro de isopropil magnesio · cloruro de litio (1,84 ml, 2,39 mmol) gota a gota y luego se agitó a la misma temperatura durante otros 40 min. Se añadió rápidamente en una porción yoduro de cobre (124 mg, 0,650 mmol). La mezcla se llevó a -15 °C durante 20 minutos para garantizar que se había disuelto el

sólido. La reacción se volvió a llevar a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió entonces cloruro de 3,3-difluorociclobutanocarbonilo en bruto (470 mg, 1,50 mmol puro) y la reacción se calentó entonces hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó entonces con HCl 1N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron entonces con salmuera y luego se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron proporcionando 680 mg de aceite en bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0 – 10 % en heptano) proporcionó 4-(3,3-difluorociclobutanocarbonil)benzoato de etilo impuro (130 mg, aproximadamente 0,24 mmol puros) como un sólido. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,18 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 4,39 (c, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,34-3,15 (m, 1H), 3,12-2,78 (m, 4H), 1,40 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

10 **Intermedio (105): 2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-ol**



Etapa (A): 5-bromo-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidina

15 A una mezcla de 5-bromo-2-cloropirimidina (4,32 g, 21,5 mmol), 4-(trifluorometil)-1H-pirazol (2,92 g, 21,5 mmol) y carbonato potásico seco (8,90 g, 64,4 mmol) se añadió dimetilformamida anhidra (31,5 ml). La suspensión resultante se calentó a $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 4 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron dando 12,4 g de sólido amarillo en bruto. La materia prima se hizo pasar a través de un lecho corto de sílice eluyendo con acetato de etilo al 15 % en heptanos dando 5-bromo-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidina (6,2 g, 99 %) como un sólido. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,87 (s, 1H), 8,83 (s, 2H), 8,02 (s, 1H).

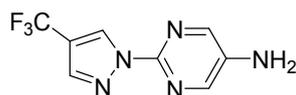
20 **Etapa (B): 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidina**

25 A un matraz que contenía 5-bromo-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidina (2,90 g, 9,9 mmol) se añadió bis(dipinacolato)borano (3,00 g, 11,9 mmol), acetato potásico (2,90 g, 29,7 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II) (366 mg, 0,500 mmol). Después de purgar con nitrógeno, se añadió dimetilformamida anhidra (12,4 ml). La reacción se calentó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de 2 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La mezcla se filtró a través de Celite y eluyó con acetato de etilo. El filtrado se lavó dos veces con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró dando 5,30 g de materia prima. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0 – 50 % en heptano) proporcionó 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidina (3,22 g, 96 % de rendimiento) como un sólido amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 9,05 (s, 2H), 9,00 – 8,89 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 1,38 (s, 12H).

Etapa (C): 2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-ol

35 A un matraz que contenía 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidina (3,20 g, 9,40 mmol) se añadió metanol (72,4 ml) y peróxido de hidrógeno acuoso al 50 % (1,71 ml). Después de 2 h, la reacción se concentró cuidadosamente y el sólido se disolvió en éter dietílico y se lavó dos veces con agua y luego salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró dando 880 mg de sólido en bruto. El sólido marrón se suspendió en agua y se filtró a través de un embudo Buchner y se lavó con acetato de etilo dando un sólido blanco (580 mg). La fase acuosa anterior también se filtró a través de un embudo Buchner proporcionando 926 mg de sólido blanco. Los lotes reunidos proporcionaron 2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-ol puro (1,50 g, 69 %) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,79 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 7,96 (s, 1H). EM (M+1) 231,1.

Intermedio (106): 2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-amina

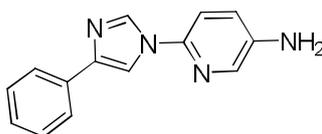
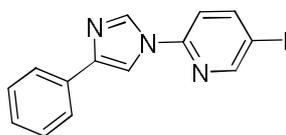


Etapa (A): 5-nitro-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidina

45 Se cargó un matraz de fondo redondo con 2-cloro-5-nitropirimidina (2,50 g, 15,7 mmol), 4-(trifluorometil)-1H-pirazol (2,35 g, 17,2 mmol), K_2CO_3 (4,33 g, 31,3 mmol) y acetonitrilo (39 ml). La reacción se calentó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 horas. Se filtró el carbonato potásico con un embudo de Büchner y se eliminó el acetonitrilo a presión reducida. La materia prima se disolvió en acetato de etilo y se traspasó a un embudo de separación. Los productos orgánicos se lavaron con agua (3X), con salmuera (1X), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron proporcionando el material de partida. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) proporcionó 5-nitro-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidina (1,95 g, 49 %) como un sólido amarillo. EM (M+1): 259,2.

Etapla (B): 2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-amina

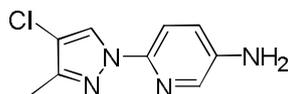
Se cargó un agitador de Parr con Pd/C (10 % húmedo; tipo Degussa; 300 mg) y la 5-nitro-2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidina (1,18 g, 4,55 mmol) en acetato de etilo (91 ml). Se agitó a $2,75 \times 10^5$ Pa (40 psi) de H₂ (g) durante 8 horas. La mezcla en bruto se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida proporcionando 2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-amina (1,78 g, 98 %) como un sólido naranja. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,85 (s, 2 H) 8,15 (s, 1 H) 8,18 (s, 2 H) 8,95 (s, 1 H); EM (M+1): 230,2.

Intermedio (107): 6-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-amina**Etapla A: 5-yodo-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridina**

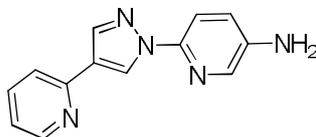
El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Intermedio (24), usando 4-fenil-1H-imidazol. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,69 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,11 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,85 (d, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 7,41 (t, *J* = 7,7 Hz, 2 H), 7,22 - 7,32 (m, 2 H). EM (M+1) 348,1.

Etapla B: 6-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-amina

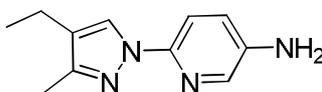
El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Intermedio (25), usando 5-yodo-2-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridina. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,20 (s, 1 H), 7,94 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 7,79 - 7,87 (m, 3 H), 7,38 (t, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 7,22 - 7,28 (m, 1 H), 7,16 - 7,21 (m, 1 H), 7,08 - 7,12 (m, 1 H), 3,72 (s ancho, 2 H). EM (M+1) 237,3.

Intermedio (108): 6-(4-cloro-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina

El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Intermedio (107), usando 4-cloro-3-metil-1H-pirazol. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,28 (s, 1 H), 7,82 (d, *J* = 2,9 Hz, 1 H), 7,62 - 7,66 (m, 1 H), 7,07 - 7,11 (m, 1 H), 3,68 (s ancho, 2 H), 2,30 (s, 3 H). EM (M+1) 209,2.

Intermedio (109): 6-(4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina

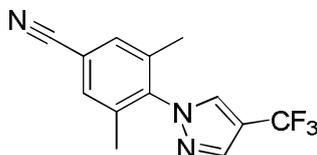
El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Intermedio (107) usando 2-(1H-pirazol-4-il)piridina. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,88 - 8,90 (m, 1 H), 8,56 - 8,59 (m, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,88 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 7,77 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,62 - 7,68 (m, 1 H), 7,50 - 7,55 (m, 1 H), 7,08 - 7,14 (m, 2 H), 3,73 (s ancho, 2 H). EM (M+1) 238,3.

Intermedio (110): 6-(4-etil-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina

El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Intermedio (107), usando 4-etil-3-metil-1H-pirazol. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,07 (s, 1 H), 7,82 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 7,08 (dd, *J* = 8,7, 2,8 Hz, 1 H), 3,56 (s ancho, 2 H), 2,44 (c, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,20 (t, *J* =

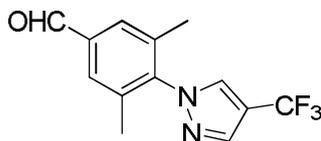
7,5 Hz, 3 H). EM (M+1) 203,3.

Intermedio (111): 3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo



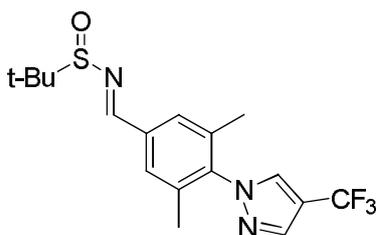
5 Se cargó un vial para microondas con Intermedio (7) (1,00 g, 3,10 mmol), cianuro de cinc (199 mg, 1,69 mmol), acetato de cinc (22,9 mg, 0,125 mmol), polvo de cinc (8,2 mg, 0,13 mmol), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (17,8 mg, 0,0310 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (52,6 mg, 0,0940 mmol). Los sólidos se purgaron con nitrógeno seco y luego se disolvieron en *N,N*-dimetilformamida (3,13 ml) y agua (0,31 ml). La reacción se selló y se calentó hasta 100 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó mediante adición de cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los productos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo/heptano) dio 3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzonitrilo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,00 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 2,09 (s, 6H). EM (M+1): 266,1.

Intermedio (112): 3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzaldehído



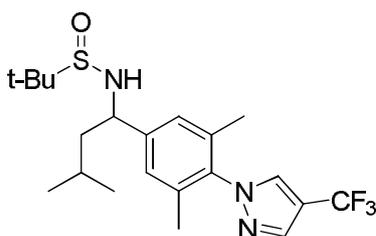
15 Una solución de Intermedio (111) (250 mg, 0,943 mmol) en tetrahidrofurano (8,57 ml) se enfrió hasta -78 °C. Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1,5 M en tolueno, 1,57 ml, 2,36 mmol). Después de 2 horas, la reacción se calentó hasta 0 °C. Después de 30 minutos, la mezcla se inactivó mediante adición de cloruro amónico acuoso saturado, se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los productos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo/heptano) dio 3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzaldehído. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 10,04 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,70 (s, 2 H), 2,13 (s, 6 H). EM (M+1): 269,2.

Intermedio (113): (+/-)-N-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida



25 A una solución de Intermedio (112) (526 mg, 1,96 mmol) y (+/-)-2-metil-2-propanosulfinamida (245 mg, 1,96 mmol) en diclorometano (19,6 ml) se añadió etóxido de titanio (IV) (0,822 ml, 3,92 mmol). La reacción se llevó a reflujo durante 1 hora y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió metanol (2 ml) seguido por bicarbonato sódico acuoso saturado (1 ml). La suspensión resultante se agitó durante 1 hora, luego se concentró a presión reducida. Después de diluir con acetato de etilo (40 ml), la suspensión se secó (Na₂SO₄) y se filtró a través de Celite (acetato de etilo como eluyente). El filtrado se concentró a presión reducida proporcionando (+/-)-N-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,59 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,66 (s, 2 H), 2,10 (s, 6 H), 1,30 (s, 9 H).

35 **Intermedio (114): (+/-)-N-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-3-metilbutil)-2-metilpropano-2-sulfinamida**



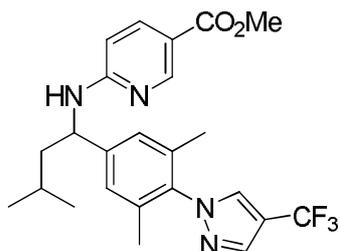
Una suspensión de Intermedio (113) (186 mg, 0,501 mmol) en tetrahidrofurano (5,01 ml) se enfrió hasta -78°C . Se añadió gota a gota isobutil litio (1,7 M en heptano, 0,353 ml, 0,600 mmol). Después de 2 horas, se añadió más isobutil litio (1,7 M en heptano, 0,353 ml, 0,600 mmol). Después de 1 hora, la solución se inactivó a -78°C mediante adición de cloruro amónico acuoso saturado (6 ml). La suspensión resultante se dejó calentando hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 20 ml cloruro amónico acuoso saturado se extrajo seguidamente con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo/heptano) dio (+/-)-N-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-3-metilbutil)-2-metilpropano-2-sulfonamida. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,94 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,12 (s, 2 H), 4,37 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 2,03 (s, 6 H), 1,89 - 1,79 (m, 1 H), 1,68 - 1,45 (m, 4 H), 1,24 (s, 9 H), 0,95 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H), 0,91 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H). EM (M+1): 430,5.

Intermedio (115): clorhidrato de (+/-)-1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-3-metilbutan-1-amina



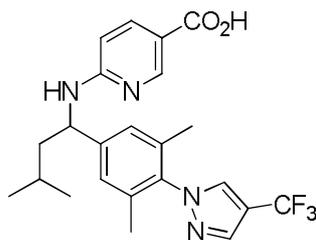
A una solución de Intermedio (114) (226 mg, 0,525 mmol) en metanol (2,62 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 0,524 ml, 2,10 mmol) gota a gota. La reacción se concentró a presión reducida proporcionando clorhidrato de (+/-)-1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-3-metilbutan-1-amina. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,33 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,32 (s, 2 H), 4,35 (dd, $J = 9,8, 5,9$ Hz, 1 H), 2,06 (s, 6 H), 1,99 - 1,87 (m, 1 H), 1,84 - 1,74 (m, 1 H), 1,50 - 1,37 (m, 1 H), 0,99 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H), 0,95 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H).

Intermedio (116): (+/-)-6-((1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-3-metilbutil)amino)nicotinato de metilo



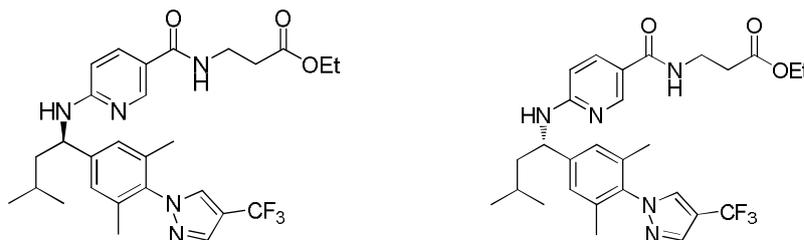
A una mezcla del Intermedio (115) (190 mg, 0,525 mmol) y carbonato potásico (296 mg, 2,10 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (1,05 ml) se añadió 6-fluoronicotinato de metilo (88,1 mg, 0,551 mmol). La reacción se calentó hasta 85°C . Después de 19 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo/heptano) dio (+/-)-6-((1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-3-metilbutil)amino)nicotinato de metilo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,67 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 8,03 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,12 (s, 2 H), 6,33 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,67 - 4,61 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 2,01 (s, 6 H), 1,89 - 1,71 (m, 2 H), 1,71 - 1,61 (m, 1 H), 1,02 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H), 0,98 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H). EM (M+1): 461,5.

Intermedio (117): ácido (+/-)-6-((1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-3-metilbutil)amino)nicotínico



5 A una solución de Intermedio (116) (197 mg, 0,428 mmol) en tetrahidrofurano (2,14 ml) y metanol (2,14 ml) se añadió hidróxido sódico acuoso 1 N (2,14 ml, 2,14 mmol). Después de 22 h, la solución se concentró a presión reducida para eliminar el tetrahidrofurano y metanol. Se añadió ácido clorhídrico 1 N acuoso hasta que la mezcla estaba a un pH 3,5. La mezcla se diluyó con cloruro sódico acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida proporcionando ácido (+/-)-6-((1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-3-metilbutil)amino)nicotínico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,71 (s, 1 H), 8,16 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,14 (s, 2 H), 6,40 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 4,55 - 4,48 (m, 1 H), 2,02 (s, 6 H), 1,99 - 1,91 (m, 1 H), 1,89 - 1,77 (m, 1 H), 1,71 - 1,60 (m, 1 H), 1,03 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H), 0,98 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H). EM (M+1): 447,5.

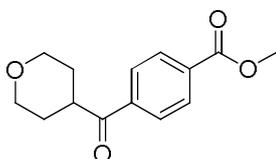
10 **Intermedio (118):** (*R*)-3-(6-((1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-3-metilbutil)amino)nicotinamido)propanoato de etilo e **Intermedio (119):** (*S*)-3-(6-((1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-3-metilbutil)amino)nicotinamido)propanoato de etilo



15 A una mezcla del Intermedio (117) (183 mg, 0,410 mmol), clorhidrato del éster etílico de β -alanina (99,4 mg, 0,615) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (69,0 mg, 0,492 mmol) en diclorometano (4,10 ml) se añadió trietilamina (0,172 ml, 1,23 mmol) seguida por clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (95,8 mg, 0,492 mmol). Después de 20 horas, se añadieron más clorhidrato del éster etílico de β -alanina (99,4 mg, 0,615), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (69,0 mg, 0,492 mmol), trietilamina (0,172 ml, 1,23 mmol), clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (95,8 mg, 0,492 mmol) y diclorometano (2,10 ml). Después de 7 horas, la mezcla se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con agua (3 x 20 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (20 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo/heptano) seguido por SFC (columna Chiralpak OD-H, 10 mm x 250 mm, 2-propanol al 15 %/eluyente de dióxido de carbono) dio (*R*)-3-(6-((1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-3-metilbutil)amino)nicotinamido)propanoato de etilo (SFC tiempo de retención 4,54 min) y (*S*)-3-(6-((1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-3-metilbutil)amino)nicotinamido)propanoato de etilo (SFC tiempo de retención 6,94 min). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,49 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,77 (dd, $J = 8,8, 2,3$ Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,09 (s, 2 H), 6,71 (t, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 6,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 5,55 (s ancho, 1 H), 4,68 (d, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 4,16 (c, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 3,67 (c, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 2,60 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 1,98 (s, 6 H), 1,80 - 1,67 (m, 2 H), 1,67 - 1,56 (m, 1 H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H), 0,99 (d, $J = 6,2$ Hz, 3 H), 0,96 (d, $J = 6,2$ Hz, 3 H). EM (M+1): 546,4.

20 También se puede conseguir una síntesis asimétrica de (*R*)-3-(6-((1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-3-metilbutil)amino)nicotinamido)propanoato de etilo utilizando (*S*)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida e Intermedio (112), de forma análoga a la que se ha descrito para la preparación del Intermedio (113). También se puede preparar (*R*)-3-(6-((1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-3-metilbutil)amino)nicotinamido)propanoato de etilo de forma análoga a la ruta racémica.

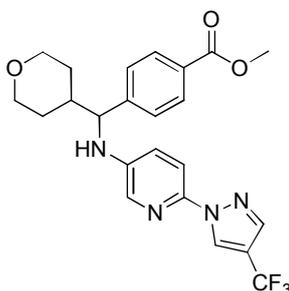
35 **Intermedio (120):** 4-(tetrahydro-2H-piran-4-carbonil)benzoato de metilo



Etapa A: a una solución de 4-yodobenzoato de metilo (1,21 ml, 7,24 mmol) en THF (12 ml) at -40 °C se añadió TurboGrignard (1,3 M en THF, 6,13 ml, 7,97 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante aproximadamente 60

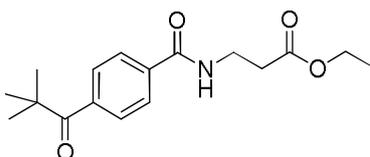
minutos después de lo que se añadió gota a gota tetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (0,761 ml, 0,724 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se calentó lentamente hasta ta durante 12 horas. La reacción se inactivó con HCl (1N, ac.) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío proporcionando 4-(hidroxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)benzoato de etilo. La mezcla en bruto se uso en la etapa siguiente sin purificación posterior. **Etapa B:** se cargó un matraz de fondo redondo con 4-(hidroxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)benzoato de etilo (1,9 g, 7,2 mmol), reactivo de Dess-Martin (3,66 g, 8,63 mmol) y DCM (15 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con DCM y se separó el sólido por filtración. Las aguas madres se concentraron y se cargaron en una columna de gel de sílice. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (acetato de etilo/DCM) proporcionó 4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)benzoato de metilo (290 mg, mmol) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,75 - 1,96 (m, 4 H) 3,45 - 3,62 (m, 3 H) 3,97 (s, 3 H) 4,07 (dt, J=11,88, 3,25 Hz, 2 H) 7,98 - 8,02 (m, 2 H) 8,12 - 8,17 (m, 2 H); EM (M-1): 246,8.

Intermedio (121): (±)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)((6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)metil)benzoato de metilo



Se cargó un matraz de fondo redondo con 4-(tetrahidro-2H-piran-4-carbonil)benzoato de metilo (150 mg, 572 mmol), 6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina (130 mg, 572 mmol) y MeOH (1,2 ml). Se añadió reactivo decaborano (26,4 mg, 229 mmol) en una porción y la reacción se agitó durante el fin de semana. La mezcla de reacción se inactivó con solución de HCl (1N, ac.) y se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (acetato de etilo/heptano) proporcionó (±)-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)((6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)metil)benzoato de metilo (206 mg, 78 %) como una goma incolora. EM (M+1): 461,3.

Intermedio (122): 3-(4-pivaloilbenzamido)propanoato de etilo:



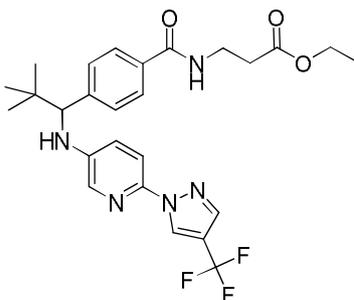
Etapa A: se cargó un matraz de fondo redondo con 4-yodobenzoato de etilo (10 g, 36 mmol) y THF (45 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió entonces Turbo Grignard 1,3 M en THF (30,6 ml, 39,8 mmol) en una porción y la reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Se cargó entonces cloruro de pivaloilo (5,35 ml, 43,5 mmol) en un segundo matraz en THF (10 ml) y el anión previamente formado se traspasó mediante cánula al cloruro de acilo. La reacción se calentó entonces lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con solución de cloruro amónico (acuosa saturada) y se extrajo con acetato de etilo (2X), se lavó con salmuera (1X), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró proporcionando 4-pivaloilbenzoato de etilo como una goma amarilla en bruto (8,50 g). Se usó sin purificación adicional. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,30 - 1,36 (m, 9 H) 1,42 (t, J=7,04 Hz, 3 H) 4,40 (c, J=7,24 Hz, 2 H) 7,61 - 7,69 (m, 2 H) 8,04 - 8,12 (m, 2 H); EM (M): 234.

Etapa B: se cargó un matraz de fondo redondo con 4-pivaloilbenzoato de etilo (7,67 g, 32,7 mmol), THF (100 ml) y MeOH (100 ml). Se añadió entonces hidróxido sódico 1N, ac. (65,5 ml, 65,5 mmol) en una porción. La reacción se agitó a 40 °C durante 1 hora. Se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y se añadió agua (150 ml) al matraz. La acidificación con HCl 1N ac. hasta aproximadamente pH 1 seguida por filtración del sólido formado sobre un embudo de Büchner proporcionó ácido 4-pivaloilbenzoico como un sólido amarillo claro (9,25 g). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 - 1,27 (m, 9 H) 7,70 - 7,74 (m, 2 H) 7,97 - 8,01 (m, 2 H) 13,00 (s ancho, 1 H); EM (M-1): 205,3.

Etapa C: se cargó un matraz de fondo redondo con ácido 4-pivaloilbenzoico (7,67 g, 37,2 mmol), clorhidrato de 3-aminopropanoato de etilo (6,86 g, 44,6 mmol), HOAT (5,57 g, 40,9 mmol), DCM (93 ml) y TEA (7,80 ml, 55,8 mmol). Se añadió entonces clorhidrato de EDC (7,92 g, 40,9 mmol) en una porción y la reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió a la mezcla de reacción DCM y los productos orgánicos se lavaron

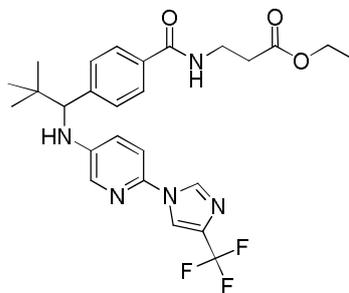
con una solución de cloruro amónico (ac sat; 1X), agua (2X), salmuera (1X), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando la materia prima. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) proporcionó 3-(4-pivaloilbenzamido)propanoato de etilo como un aceite amarillo (4,25 g, 37,4 %; a lo largo de las 3 etapas). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (m, $J=7,02$, 7,02 Hz, 3 H) 1,32 (s, 9 H) 2,63 (t, $J=5,95$ Hz, 2 H) 3,72 (m, $J=6,05$, 6,05, 6,05 Hz, 2 H) 4,16 (m, $J=7,22$, 7,22, 7,22 Hz, 2 H) 6,92 (s ancho, 1 H) 7,64 - 7,68 (m, 2 H) 7,75 - 7,79 (m, 2 H); EM (M+1): 306,3.

Intermedio (123) (\pm)-3-(4-(2,2-dimetil-1-((6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)propil)benzamido)propanoato de etilo



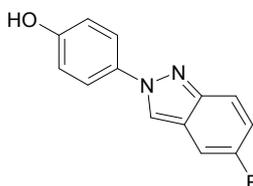
10 Se cargó un matraz de fondo redondo con Intermedio (32) (1,12 g, 4,91 mmol), 3-(4-pivaloilbenzamido)propanoato de etilo (1,50 g, 4,91 mmol), decaborano (309 mg, 2,46 mmol) y MeOH (12 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc (2X). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1X), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando la materia prima. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/heptano) proporcionó (\pm)-3-(4-(2,2-dimetil-1-((6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)propil)benzamido)propanoato de etilo como una goma naranja (1,97 g, 77,5 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,05 (s, 9 H) 1,27 (t, $J=7,12$ Hz, 3 H) 2,59 - 2,67 (m, 2 H) 3,72 (c, $J=6,18$ Hz, 2 H) 4,12 - 4,21 (m, 3 H) 6,83 (t, $J=5,95$ Hz, 1 H) 6,90 (dd, $J=8,78$, 2,34 Hz, 1 H) 7,37 (d, $J=8,00$ Hz, 2 H) 7,65 (d, $J=8,78$ Hz, 1 H) 7,71 (d, $J=8,58$ Hz, 2 H) 7,76 (s ancho, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 8,67 (s, 1 H); EM (M+1): 518,4.

20 **Intermedio (124) (\pm)-3-(4-(2,2-dimetil-1-((6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)amino)propil)benzamido)propanoato de etilo**



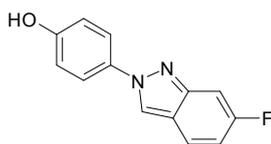
25 Se cargó un matraz de fondo redondo con Intermedio (6) (747 mg, 3,28 mmol), 3-(4-pivaloilbenzamido)propanoato de etilo (1,00 g, 3,28 mmol), decaborano (206 mg, 1,64 mmol) y MeOH (8 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc (2X). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1X), se secaron Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando la materia prima. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/DCM) proporcionó (\pm)-3-(4-(2,2-dimetil-1-((6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)amino)propil)benzamido)propanoato de etilo como un aceite naranja. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0,99 (s, 9 H) 1,16 (m, $J=6,83$, 6,83 Hz, 3 H) 2,54 (t, $J=6,93$ Hz, 2 H) 3,42 - 3,50 (m, 2 H) 4,00 - 4,08 (m, 2 H) 4,34 (d, $J=8,39$ Hz, 1 H) 6,55 (d, $J=8,39$ Hz, 1 H) 7,11 (dd, $J=8,88$, 2,83 Hz, 1 H) 7,42 - 7,48 (m, 3 H) 7,71 - 7,77 (m, 2 H) 7,89 (d, $J=2,73$ Hz, 1 H) 8,26 - 8,30 (m, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 8,46 (t, $J=5,56$ Hz, 1 H); EM (M+1): 518,4.

Intermedio (125): 4-(5-fluoro-indazol-2-il)-fenol



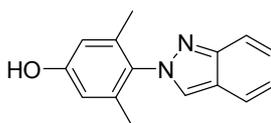
Se combinó 4-bromofenol (1,27 g, 7,35 mmol) con 5-fluoro-1*H*-indazol (1,000 g, 7,35 mmol), CuI (69,9 mg, 0,367 mmol), K₃PO₄ (3,282 g, 15,4 mmol), tolueno (15 ml) y dimetietilendiamina (0,158 ml, 1,47 mmol). Esto se llevó a reflujo como una mezcla durante 3 d. La reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y NH₄Cl saturado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los productos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo en heptano) dio 4-(5-fluoro-indazol-2-il)-fenol (0,114 g) impuro con el material de partida indazol. Se usó como tal. El otro regioisómero también se observó pero se separó por cromatografía. EM (M+1): 229,2.

Intermedio (126): 4-(6-fluoro-indazol-2-il)-fenol

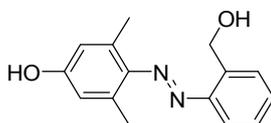


Se combinó 4-bromofenol (1,27 g, 7,35 mmol) con 6-fluoro-1*H*-indazol (1,000 g, 7,35 mmol), CuI (69,9 mg, 0,367 mmol), K₃PO₄ (3,282 g, 15,4 mmol), tolueno (15 ml) y dimetietilendiamina (0,158 ml, 1,47 mmol). Esto se llevó a reflujo como mezcla durante 3 d. La reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y NH₄Cl sat. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los productos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo en heptano) dio 4-(6-fluoro-indazol-2-il)-fenol (0,129 g, 8 %) como un sólido color castaño. El otro regioisómero también se observó pero se separó por cromatografía. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 9,86 (s, 1 H) 8,96 (s, 1 H) 7,75 - 7,91 (m, 3 H) 7,41 (d, *J* = 10,6 Hz, 1 H) 6,99 (td, *J* = 9,3, 2,2 Hz, 1 H) 6,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H); EM (M+1): 229,2.

Intermedio (127): 4-(2*H*-indazol-2-il)-3,5-dimetilfenol



Etapa A: (E)-4-((2-(hidroximetil)fenil)diazenil)-3,5-dimetilfenol

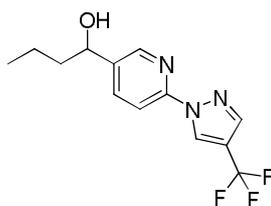
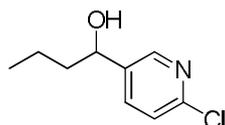


Se disolvió (2-aminofenil)metanol (4000 mg, 32,48 mmol) en agua (25 ml) con HCl concentrado (6 N, 7,00 ml, 42,2 mmol) y la solución se enfrió en un baño de hielo/NaCl hasta -5 °C, después de lo que se añadió gota a gota durante 20 minutos nitrato sódico (2420 mg, 39 mmol) en 20 ml de agua. Los sólidos precipitaron. La mezcla/suspensión orgánica se agitó a -5 °C->0 °C durante 25 minutos. Se añadieron 5 ml de CH₃CN. La solución de 3,5-dimetilfenol (3970 mg, 32,5 mmol) en CH₃CN (10 ml) se mezcló con una solución de Na₂CO₃ (13,8 g, 130 mmol) en H₂O (20 ml). La solución mezclada se añadió a la solución del diazonio anterior lentamente a -5 °C->0 °C. La mezcla se agitó a -5 °C->0 °C durante 2 horas. Precipitaron sólidos color pardusco. La mezcla se neutralizó con HCl conc. (12 N) y se diluyó con EtOAc. La suspensión se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc que se usó para la extracción. Después de cuatro extracciones, las fases orgánicas color pardusco oscuro reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron dando sólidos color pardusco oscuro. La materia prima se disolvió en EtOAc y se cargó en la columna y se purificó por ISCO (120 g de gel de sílice, EtOAc/heptano: 0->45 %), conduciendo al producto deseado como sólidos naranjas. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,42 (s, 6 H) 4,96 (d, *J*=5,66 Hz, 2 H) 5,14 - 5,25 (m, 1 H) 6,58 (s, 2 H) 7,29 - 7,36 (m, 1 H) 7,41 - 7,50 (m, 2 H) 7,65 (d, *J*=0,78 Hz, 1 H) 9,92 (s, 1 H). CLEM: *m/z* = 257,3 [M+H].

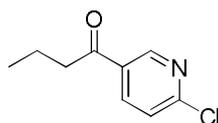
Etapa B: 4-(2*H*-indazol-2-il)-3,5-dimetilfenol

Se añadió yodo (3980 mg, 15,7 mmol) a la solución naranja de (E)-4-((2-(hidroximetil)fenil)diazenil)-3,5-dimetilfenol (2680 mg, 10,46 mmol), trifenilfosfina (4110 mg, 15,7 mmol) e imidazol (2140 mg, 31,4 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 40 minutos. El disolvente se evaporó. La materia prima se disolvió en EtOAc/MeOH y se cargó en la columna y se purificó por ISCO (40 g gel de sílice, EtOAc/heptano: 0->50 %), conduciendo al producto deseado como un sólido blanco/amarillo pálido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,85 (s, 6 H) 6,49 (s, 2 H) 7,07 - 7,21 (m, 1 H) 7,32 - 7,42 (m, 1 H) 7,75 (d, *J*=8,58 Hz, 1 H) 7,80 (dd, *J*=8,78, 0,98 Hz, 1 H) 7,96 (d, *J*=0,78 Hz, 1 H) 7,99 (s, 1 H). CLEM: *m/z* = 239,2 [M+H].

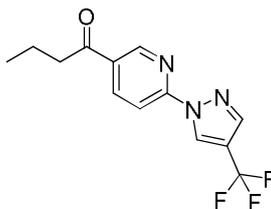
Intermedio (128): 1-(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-il)butan-1-ol

**Etapas A: 1-(6-cloropiridin-3-il)butan-1-ol**

5 A una solución a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ de 6-cloronicotinaldehído (553 mg, 3,91 mmol) en 3,5 ml de THF se añadió bromuro de *n*-propilmagnesio (2,34 ml de una solución 2,0 M en THF, 4,69 mmol). La solución se agitó a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 10 min y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de cloruro amónico acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se concentró. El residuo en
10 bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice dando 1-(6-cloropiridin-3-il)butan-1-ol (400 mg) como un aceite amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,24-8,31 (m, 1H), 7,61-7,67 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 4,68-4,74 (m, 1H), 2,05-2,26 (s ancho, 1H), 1,69-1,82 (m, 1H), 1,57-1,68 (m, 1H), 1,19-1,49 (m, 2H), 0,91 (t, $J=7,43$ Hz, 3H).

Etapas B: 1-(6-cloropiridin-3-il)butan-1-ona

15 A una solución de 1-(6-cloropiridin-3-il)butan-1-ol (210 mg, 1,13 mmol) en 10 ml diclorometano se añadieron 2 g de gel de sílice, seguidos por clorocromato de piridinio (488 mg, 2,26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente 5 h. La mezcla se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, eluyendo con 100 ml de diclorometano. El eluyente se concentró dando 1-(6-cloropiridin-3-il)butan-1-ona (210 mg). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,88-8,96 (m, 1H), 8,14-8,20 (m, 1H), 7,42 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 2,92 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 1,70-1,82 (m, 2H), 0,99 (t, $J=7,4$ Hz, 3H).

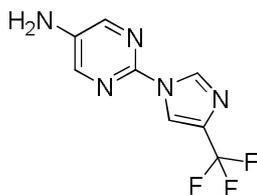
Etapas C: 1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)butan-1-ona

20 Una mezcla de 4-(trifluorometil)pirazol (116 mg, 0,85 mmol), 1-(6-cloropiridin-3-il)butan-1-ona (130 mg, 0,71 mmol) y carbonato potásico (294 mg, 2,12 mmol) se agitó 4h a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice dando 1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)butan-1-ona (200 mg) como un sólido incoloro. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,97-8,99 (m, 1H), 8,90-8,91 (m, 1H), 8,39 (dd, $J=8,5, 2,4$ Hz, 1H), 8,08 (dd, $J=8,58, 0,78$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 2,94 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 1,74-1,85 (m, 2H), 1,02 (t, $J=7,4$ Hz, 3H).
25

Etapas D: 1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)butan-1-ol

30 Se disolvió 1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)butan-1-ona (140 mg, 0,49 mmol) en 5 ml metanol. Se añadió borohidruro sódico (18,7 mg, 0,494 mmol). La mezcla de reacción se concentró y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se concentró dando 1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)butan-1-ol (140 mg). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,84 (s, 1H), 8,34-8,40 (m, 1H), 7,96 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,82-7,90 (m, 2H), 4,75-4,82 (m, 1H), 1,64-1,89 (m, 2H), 1,27-1,53 (m, 2H), 0,94 (t, $J=7,4$ Hz, 3H).

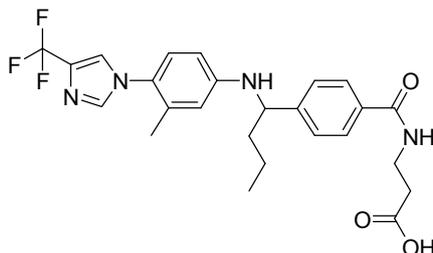
Intermedio (129): 2-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-amina



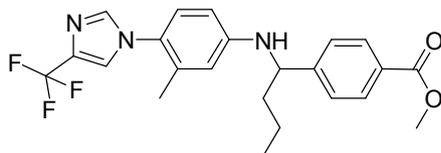
Se calentó a 85 °C durante 2 h una mezcla de 4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol (572 mg, 4,2 mmol) 5-bromo-2-cloropirimidina (813 mg, 4,20 mmol) y carbonato potásico (1740 mg, 12,6 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. Se purgó una mezcla de este residuo en bruto (376 mg), yoduro de cobre(I) (61,1 mg, 0,32 mmol), 4-hidroxi-L-prolina (84,1 mg, 0,64 mmol) y carbonato potásico (537 mg, 3,85 mmol) con nitrógeno. Se añadió dimetil sulfóxido (2,5 ml) seguido por hidróxido amónico (1,40 ml, solución acuosa al 28 %). La mezcla se calentó a 75 °C durante 20 horas. La mezcla se diluyó con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice proporcionando 2-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)pirimidin-5-amina. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 3,86 (s ancho, 2H), 8,13 - 8,15 (m, 1H), 8,15 (s, 2H), 8,50 (s, 1H). CLEM: m/z = 230,1 [M+H].

Preparación de compuestos de Fórmula I

Ejemplo 1: ácido(+/-)-3-(4-(1-(3-metil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)fenilamino)butil)benzamido)propanoico

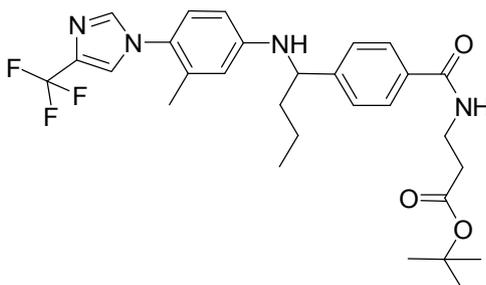


EtapA: (+/-)-4-(1-(3-metil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)fenilamino)butil)benzoato de metilo



A una solución de Intermedio (21) (248 mg, 1,2 mmol) e Intermedio (4) (290 mg, 1,2 mmol) en metanol (12 ml) se añadió decaborano (44,1 mg, 0,36 mmol) a temperatura ambiente en nitrógeno. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y la purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 - 35 % en heptano), dio (+/-)-4-(1-(3-metil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)fenilamino)butil)benzoato de metilo como una espuma. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ): 8,02 (d, *J* = 8,29 Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,29 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 8,54 Hz, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,34 (m, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,72 - 1,87 (m, 2H), 1,34 - 1,52 (m, 2H), 0,96 (t, *J* = 7,32 Hz 3H). EM (M+1): 432,4.

EtapA: (+/-)-3-(4-(1-(3-metil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)fenilamino)butil)benzamido)propanoato de *tert*-butilo



A una solución de (+/-)-4-(1-(3-metil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)fenilamino)butil)benzoato de metilo (0,100

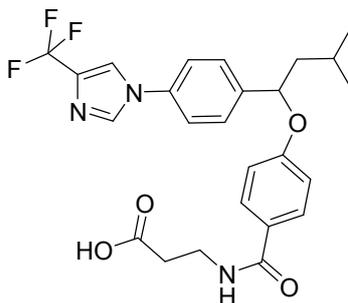
g, 0,232 mmol) en metanol (1 ml), tetrahidrofurano (1 ml) y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio (0,40 g, 9,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla se acidificó con HCl 1 N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron.

- 5 Al residuo en bruto se añadió *N,N*-dimetilformamida (2 ml), clorhidrato de éster *terc*-butílico de beta-alanina (69,8 mg, 0,384 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (146 mg, 0,384 mmol). Se añadió entonces diisopropiletilamina (99,3 mg, 0,768 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se concentró y la purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 – 70 % en heptano), dio (+/-)-3-(4-(1-(3-metil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)fenilamino)butil)benzamido)propanoato de *terc*-butilo (92 mg, 88 %). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃, δ): 7,73 (d, *J* = 8,29 Hz, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,05 Hz, 2H), 7,24 (s, 1H), 6,99 – 6,93 (m, 1H), 6,89 – 6,85 (m, 1H), 6,41 – 6,39 (m, 1H), 6,34 – 6,30 (m, 1H), 4,54 – 4,43 (m, 1H), 4,41 – 4,31 (m, 1H), 3,70 – 3,62 (m, 2H), 2,57 – 2,50 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,85 – 1,70 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,43 – 1,27 (m, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,44 Hz, 3H). EM (M+1): 545,2.

15 **Etapa C: ácido (+/-)-3-(4-(1-(3-metil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)fenilamino)butil)benzamido)propanoico**

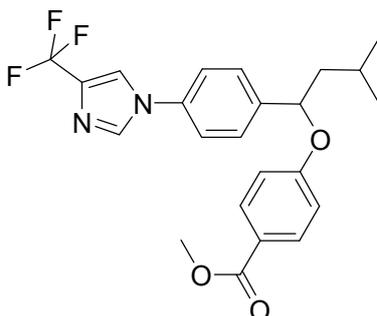
- Se añadió ácido trifluoroacético (0,4 ml) a una solución de (+/-)-3-(4-(1-(3-metil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)fenilamino)butil)benzamido)propanoato de *terc*-butilo (58 mg, 0,11 mmol) en diclorometano (0,6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se concentró y se evaporó sucesivamente en diclorometano, acetato de etilo y tolueno, dando ácido (+/-)-3-(4-(1-(3-metil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)fenilamino)butil)benzamido)propanoico (10 mg, 16 %) como un sólido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,77 – 7,72 (m, 1H), 7,72 – 7,68 (m, 2H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 6,90 – 6,84 (m, 2H), 6,40 – 6,36 (m, 1H), 6,33 – 6,28 (m, 1H), 4,41 – 4,32 (m, 1H), 3,82 – 3,67 (m, 2H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,89 – 1,73 (m, 2H), 1,49 – 1,31 (m, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,44 Hz, 3H). EM (M+1): 489,2.

Ejemplo 2: ácido (+/-)-3-(4-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)fenil)butoxi)benzamido)propanoico



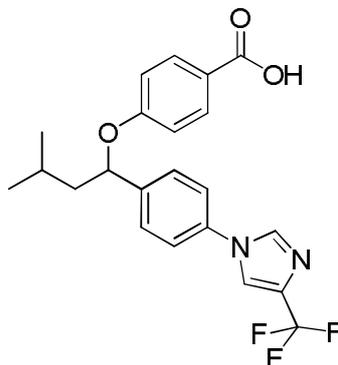
25

Etapa A: (+/-)-4-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)fenil)butoxi)benzoato de metilo

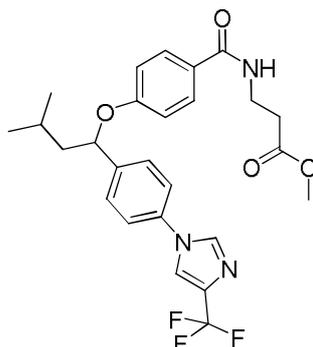


- 30 Se añadió dimetilsulfóxido (1,5 ml) a un vial de reacción con rosca en la parte superior cargado con Intermedio (34) (128 mg, 0,339 mmol), 4-(trifluorometil)imidazol (55 mg, 0,406 mmol), yoduro de cobre(I) (13 mg, 0,068 mmol), quinolin-8-ol (9,9 mg, 0,068 mmol) y carbonato potásico (92 mg, 0,67 mmol). Se evacuó el vial y se volvió a llenar con nitrógeno repetidas veces y luego se calentó con agitación hasta 100 °C durante la noche. Después de 18 horas la reacción se diluyó con cloruro amónico saturado (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera (5 ml). Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 – 50 % en heptanos) dio (+/-)-4-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)fenil)butoxi)benzoato de metilo (65 mg, 44 %) como un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,94 – 7,89 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 6,89 – 6,84 (m, 2H), 5,31 (dd, *J* = 9, 4,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,67 – 1,59 (m, 1H), 1,04 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). EM (M+1): 433,0.

35

Etapas B: ácido (+/-)-4-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)fenil)butoxi)benzoico

5 Se disolvió 4-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)fenil)butoxi)benzoato de metilo (65 mg, 0,15 mmol) en metanol (1,5 ml) y se añadió NaOH 1M (0,75 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), se acidificó con HCl 1M (1 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron dando ácido (+/-)-4-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)fenil)butoxi)benzoico (65 mg, 100 %) como una goma. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,98 (d, J = 9Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,33 (dd, J = 9, 4,6 Hz, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 3H). EM (M+1): 419,0.

Etapas C: (+/-)-3-(4-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)fenil)butoxi)benzamido)propanoato de metilo

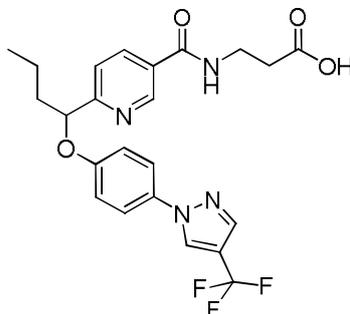
15 Se disolvieron ácido 4-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)fenil)butoxi)benzoico (65 mg, 0,16 mmol), clorhidrato de metil beta-alanina (31 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (0,031 ml) en diclorometano (1 ml). Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (34 mg, 0,18 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se añadió entonces 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (34 mg, 0,25 mmol). La solución amarilla resultante se agitó durante la noche. Después de 18 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (25 ml) y salmuera (10 ml). Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 – 100 % en heptano) dio (+/-)-3-(4-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)fenil)butoxi)benzamido)propanoato de metilo (70 mg, 90 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,84 (s, 1H), 7,67 – 7,62 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 2H), 6,89 – 6,84 (m, 2H), 6,72 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 5,29 (dd, J = 8,9, 4,5 Hz, 1H), 3,72 – 3,65 (m, 5H), 2,63 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,95 – 1,83 (m, 1H), 1,65 – 1,58 (m, 1H), 1,03 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 6,3 Hz, 3H). EM (M+1): 504,0.

Etapas D: ácido (+/-)-3-(4-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)fenil)butoxi)benzamido)propanoico

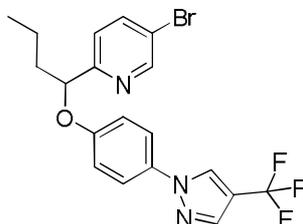
30 Se disolvió 3-(4-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)fenil)butoxi)benzamido)propanoato de metilo (70 mg, 0,14 mmol) en metanol (2 ml) y se añadió hidróxido de litio 1M (1 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El metanol se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (2 ml). Después de agitar se formó un precipitado. La solución se diluyó posteriormente con agua (15 ml) y NaOH 1M (3 ml). La solución se extrajo con éter (20 ml). Los productos orgánicos se lavaron con agua (10 ml) y se reunieron las fases acuosas. La solución acuosa se acidificó con HCl 1M dando una solución turbia. La solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron dando ácido (+/-)-3-(4-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)fenil)butoxi)benzamido)propanoico (53,1 mg, 78 %) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,89 (s, 1H), 7,66 – 7,60 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,97 – 6,92 (m, 2H), 6,77 (t, J = 6 Hz, 1H), 5,29 (dd, J = 9, 4,4 Hz, 1H),

3,73 – 3,63 (m, 2H), 2,66 – 2,64 (m, 2H), 2,06 – 2,00 (m, 1H), 1,95 – 1,83 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,03 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). EM (M+1): 490,2.

Ejemplo 3: ácido (+/-)-3-(6-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)nicotinamido)propanoico

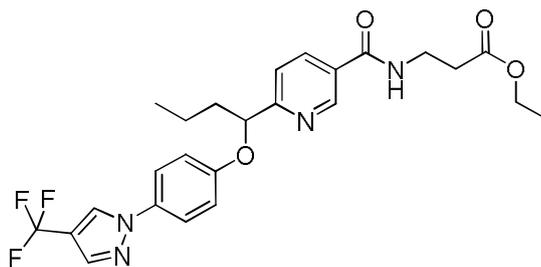


5 Etapa A: (+/-)-5-bromo-2-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)piridina



Se suspendieron Intermedio (36) (216 mg, 0,50 mmol), 4-trifluorometilpirazol (68 mg, 0,50 mmol), yoduro de cobre(I) (19 mg, 0,10 mmol), *trans*-4-hidroxi-L-prolina (26,2 mg, 0,20 mmol) y carbonato de cesio (329 mg, 1,00 mmol) en dimetilsulfóxido y se calentó hasta 85 °C con agitación durante 18 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (20 ml). Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 – 50 % en heptanos) dio 5-bromo-2-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)piridina (81 mg, 37 %) como un aceite transparente. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,63 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,00 (s ancho, 1H), 7,75 (dd, $J = 8,4, 2,3$ Hz, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,26 (d, solapado con CHCl_3 , 1H), 6,94 – 6,88 (m, 2H), 5,22 (dd, $J = 8,0, 4,9$ Hz, 1H), 2,03 – 1,86 (m, 2H), 1,62 – 1,38 (m, 2H), 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Etapa B: (+/-)-3-(6-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil) nicotinamido)propanoato de etilo



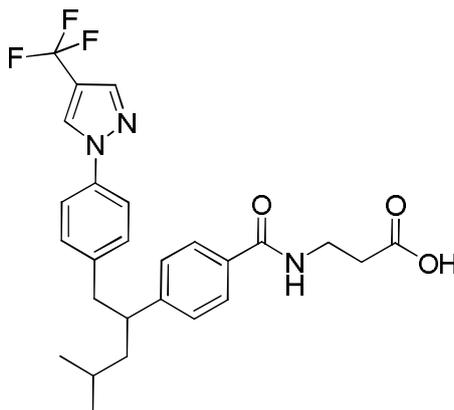
Se colocaron en un vial de microondas 5-bromo-2-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)piridina (81 mg, 0,180 mmol), clorhidrato de 3-aminopropanoato de etilo (85 mg, 0,55 mmol), molibdenohexacarbonilo (50 mg, 0,18 mmol), tetrafluorborato de tri-*tert*-butilfosfonio (8,4 mg, 0,028 mmol), acetato de paladio(II) (2 mg, 9 μmol) y 1,8-diazabicycloundec-7-eno (150 μl , 1,1 mmol) y se suspendieron en acetonitrilo seco (2 ml). El vial se tapó y se calentó mediante un microondas Biotage Initiator hasta 170 °C durante 2 minutos. La mezcla ámbar oscuro resultante se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice de 2,54 mm y se eluyó con acetato de etilo. El residuo se concentró y la purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 – 100 % en heptano) dio (+/-)-3-(6-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)nicotinamido)propanoato de etilo (42 mg, 45 %) como un vidrio color ámbar pálido. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,63 (dd, $J = 2,2, 0,9$ Hz, 1H), 8,01 – 7,97 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,48 – 7,40 (m, 3H), 6,94 – 6,85 (m, 3H), 5,30 (dd, $J = 7,90, 4,8$ Hz, 1H), 4,15 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,74 – 3,68 (m, 2H), 2,65 – 2,60 (m, 2H), 2,05 – 1,87 (m, 2H), 1,63 – 1,39 (m, 2H), 1,28 – 1,23 (m, 3H), 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). EM (M+1): 505,4.

30 Etapa C: ácido (+/-)-3-(6-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil) nicotinamido)propanoico

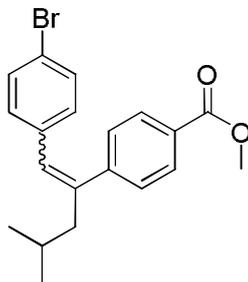
Se disolvió (+/-)-3-(6-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)nicotinamido)propanoato de etilo (45 mg,

0,089 mmol) en metanol (2 ml). Se añadió NaOH 1 M (2 ml) con agitación a temperatura ambiente. Después de agitar durante 6 horas, se añadió HCl 1M (2 ml). El pH se ajustó hasta aproximadamente 4, usando HCl 1M y NaOH 1M. La solución turbia resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron dando ácido (+/-)-3-(6-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)nicotinamido)propanoico (42 mg, 100 %) como un sólido espumado. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 9,23 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J = 8,2, 2,1$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 – 7,80 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,49 – 7,42 (m, 2H), 6,92 – 6,85 (m, 2H), 5,31 (dd, $J = 7,7, 4,8$ Hz, 1H), 3,83 – 3,76 (m, 2H), 2,75 – 2,69 (m, 2H), 2,09 – 1,85 (m, 2H), 1,60 – 1,39 (m, 2H), 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). EM (M+1): 477,3.

10 **Ejemplo 4:** ácido (+/-)-3-(4-(4-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)pentan-2-il)benzamido)propanoico

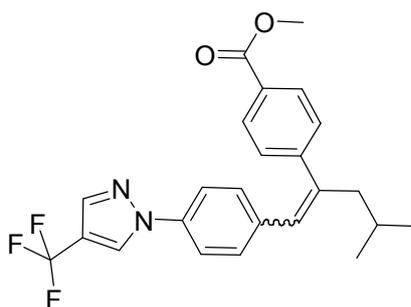


EtapA A: 4-(1-(4-bromofenil)-4-metilpent-1-en-2-il)benzoato de metilo



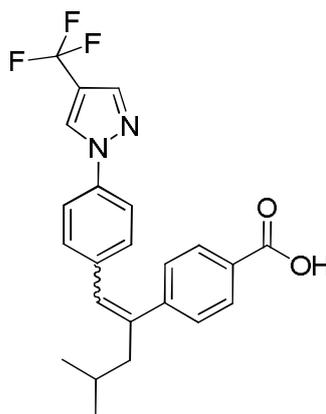
15 Se suspendió bromuro de 4-bromobenciltrifenilfosfonio (2,07 g, 4,40 mmol) en tolueno (4,0 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (4,04 ml, 1,0 M en tolueno). Se retiró el baño de hielo y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se dejó agitar durante 1 hora. Se añadió entonces gota a gota una solución de Intermedio (10) (180 mg, 0,817 mmol) en tolueno (0,8 ml) y la reacción se dejó agitar durante 18 horas. La reacción se diluyó con agua y acetato de etilo. Se separaron las fases y la acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los productos orgánicos combinados se lavaron dos veces con HCl 1N y una vez con salmuera, luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El sólido en bruto se recogió en heptano y se separaron por filtración los sólidos que quedaron (óxido de trifenilfosfina). El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 – 10 % heptano) dando 4-(1-(4-bromofenil)-4-metilpent-1-en-2-il)benzoato de metilo (184,7 mg, 61 %) como una mezcla aproximadamente 1:1 de isómeros E/Z. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,04 – 8,00 (m, 2H), 7,97 – 7,92 (m, 2H), 7,50 – 7,46 (m, 4H), 7,22 – 7,16 (m, 6H), 6,77 – 6,72 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,58 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,37 (dd, $J = 7,2, 1,2$ Hz, 2H), 1,68 – 1,57 (m, 1H), 1,51 (dt, $J = 13,5, 6,8$ Hz, 1H), 0,88 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 0,78 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

EtapA B: 4-(4-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)pent-1-en-2-il)benzoato de metilo



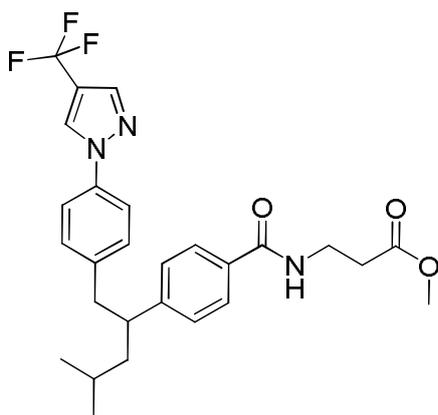
Se cargó un vial enfriado con nitrógeno y secado al horno con 4-trifluorometil pirazol (77,0 mg, 0,56 mmol), quinolin-8-ol (10 mg, 0,07 mmol), yoduro de cobre(I) (14 mg, 0,073 mmol) y carbonato potásico (140 mg, 1,0 mmol). Se añadió una solución de 4-(1-(4-bromofenil)-4-metilpent-1-en-2-il)benzoato de metilo (182,7 mg, 0,489 mmol) en dimetilsulfóxido (2,5 ml). El vial se tapó y se volvió a llenar con nitrógeno cuatro veces. La reacción se calentó entonces hasta 90 °C durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre cloruro amónico saturado y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo y los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 – 10 % en heptano) proporcionó 4-(4-metil-1-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)pent-1-en-2-il)benzoato de metilo (19,8 mg, 9,5 %) como una mezcla aproximadamente 1:1 de isómeros E/Z. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,20 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,05 – 8,01 (m, 2H), 7,98 – 7,93 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 2H), 7,53 – 7,49 (m, 2H), 7,46 – 7,42 (m, 2H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,24 – 7,20 (m, 2H), 7,01 – 6,96 (m, 2H), 6,78 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,41 (dd, *J* = 7,2, 1,0 Hz, 2H), 1,70 – 1,48 (m, 2H), 0,90 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,80 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H). EM (M+1): 429,3.

15 **Etapla C: ácido 4-(4-metil-1-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)pent-1-en-2-il) benzoico**



Se disolvió 4-(4-metil-1-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)pent-1-en-2-il)benzoato de metilo (19,8 mg, 0,0460 mmol) en metanol (0,5 ml) y tetrahidrofurano (0,5 ml). Se añadió hidróxido sódico 1 N (0,092 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La reacción se concentró. El residuo en bruto se recogió en agua y se acidificó hasta pH = 2 con HCl 1N. Esta solución se extrajo cuatro veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró proporcionando ácido 4-(4-metil-1-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)pent-1-en-2-il)benzoico (18,3 mg, 96 %) como una mezcla aproximadamente 1:1 de isómeros E/Z. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD, δ): 8,76 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,97 – 7,93 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,85 – 7,79 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,54 – 7,47 (m, 4H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,06 – 7,00 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 2,70 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,46 (dd, *J* = 7,2, 1,0 Hz, 2H), 1,63 (dt, *J* = 13,5, 6,7 Hz, 1H), 1,57 – 1,46 (m, 1H), 0,92 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,80 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

Etapla D: (+/-)-3-(4-(4-metil-1-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)pentan-2-il)benzamido)propanoato de metilo



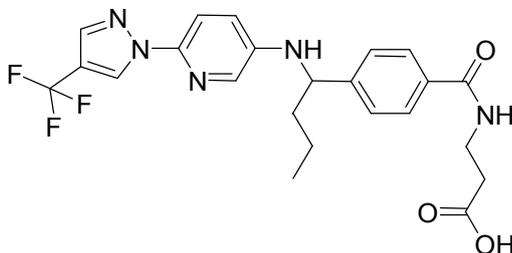
5 A una solución de ácido 4-(4-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)pent-1-en-2-il)benzoico (18,3 mg, 0,0440 mmol), clorhidrato de 3-aminopropanoato de metilo (6,70 mg, 0,0480 mmol), 1-hidroxi-7-aza benzotriazol (6,00 mg, 0,0440 mmol) y trietilamina (6,6 μ l, 0,047 mmol) en diclorometano (0,5 ml), se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (8,50 mg, 0,0440 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró.

10 Esta materia prima se disolvió en metanol (15 ml) y se cicló a través de un Nano H-cube THALES (cartucho de catalizador de Pd al 10 %/C, 50 °C, configuración con hidrógeno, 1 ml/min) durante 2 horas. La reacción en bruto se concentró. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 – 40 % en heptano) dio 3-(4-(4-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)pentan-2-il)benzamido)propanoato de metilo (4,2 mg, 19 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,10 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 – 7,60 (m, 2H), 7,48 – 7,42 (m, 2H), 7,14 – 7,09 (m, 2H), 7,06 – 7,00 (m, 2H), 6,79 – 6,72 (m, 1H), 3,73 – 3,67 (m, 5H), 3,00 – 2,91 (m, 2H), 2,86 – 2,78 (m, 1H), 2,66 – 2,61 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,52 – 1,43 (m, 1H), 1,38 – 1,27 (m, 1H), 0,82 (dd, $J = 6,5, 2,4$ Hz, 6H). EM (M+1): 502,4.

15 **Etapla E: ácido (+/-)-3-(4-(4-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)pentan-2-il)benzamido)propanoico**

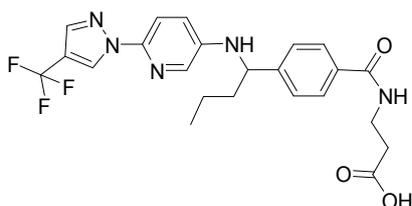
20 Se disolvió 3-(4-(4-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)pentan-2-il)benzamido)propanoato de metilo (4,2 mg, 0,0080 mmol) en metanol:tetrahidrofurano 1:1 (0,50 ml). Se añadió NaOH 1N (0,024 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró hasta sequedad. El residuo en bruto se recogió en agua y se acidificó hasta pH = 2 con HCl 1N. Esta solución se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron dando ácido (+/-)-3-(4-(4-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)pentan-2-il)benzamido)propanoico (4,0 mg, 100 %), como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,62 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,69 – 7,64 (m, 2H), 7,58 – 7,53 (m, 2H), 7,22 – 7,17 (m, 2H), 7,14 – 7,09 (m, 2H), 3,62 – 3,55 (m, 2H), 3,09 – 2,96 (m, 2H), 2,90 – 2,81 (m, 1H), 2,60 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,78 – 1,68 (m, 1H), 1,52 (ddd, $J = 13,7, 9,2, 4,9$ Hz, 1H), 1,39 – 1,25 (m, 1H), 0,83 (dd, $J = 6,4, 4,7$ Hz, 6H). EM (M+1): 488,4.

Ejemplo 5: ácido (+/-)-3-(4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico



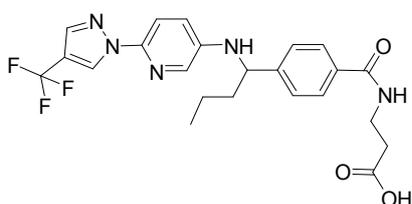
30 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 1 usando el Intermedio (32). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,54 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,81 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 7,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,62 (d, $J = 8,97$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,06 (t, $J = 5,95$ Hz, 1 H), 6,98 (dd, $J = 8,97, 2,8$ Hz, 1 H), 4,37 (t, $J = 6,83$ Hz, 1 H), 3,71 (m, 2 H), 2,70 (t, $J = 5,85$ Hz, 2 H), 1,92 – 1,72 (m, 2 H), 1,50 – 1,26 (m, 2 H), 0,93 (t, $J = 7,32$ Hz, 3 H). EM(M+1): 476,3.

35 **Ejemplo 6: ácido 3-(4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 1**



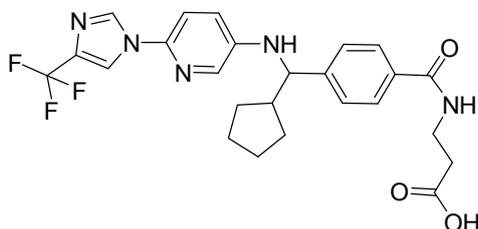
5 El compuesto del epígrafe se obtiene redisolviendo ácido 3-(4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico racémico, Ejemplo 5, por medio de SFC quiral. Columna: Chiralpak AD-H. Dimensiones: 4,6 mm x 25 cm. Fase móvil: CO₂/metanol 70/30. Caudal: 2,5 ml/min. Modificador: ninguno. Tiempo de retención: 4,05 minutos.

Ejemplo 7: ácido 3-(4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 2



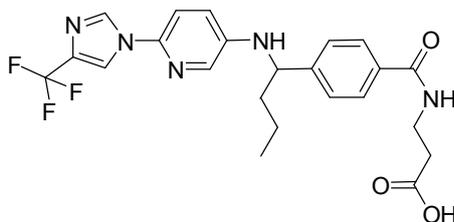
10 El compuesto del epígrafe se obtiene redisolviendo ácido 3-(4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico racémico, el compuesto del Ejemplo 5, por medio de SFC quiral. Columna: Chiralpak AD-H. Dimensiones: 4,6 mm x 25 cm. Fase móvil: CO₂/metanol 70/30. Caudal: 2,5 ml/min. Modificador: ninguno. Tiempo de retención: 6,40 minutos.

Ejemplo 8: ácido (+/-)-3-(4-(ciclopentil(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico



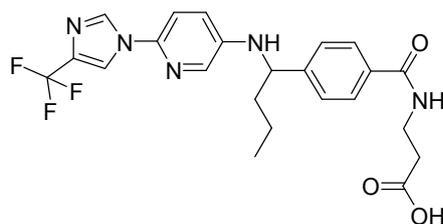
15 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 1 usando el Intermedio (31) y el Intermedio (6). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,29 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 2,73 Hz, 1 H), 7,69 (d, J = 8,19 Hz, 2 H), 7,37 (d, J = 8,19 Hz, 2 H), 7,09 – 7,05 (m, 1 H), 6,96 – 6,90 (m, 1 H), 6,85 – 6,80 (m, 1 H), 4,14 (d, J = 8,39 Hz, 1 H), 3,73 – 3,66 (m, 2 H), 2,72 – 2,64 (m, 2 H), 2,24 – 2,14 (m, 1 H), 2,00 – 1,88 (m, 1 H), 1,75 – 1,20 (m, 7 H). EM (M+1): 502,2.

Ejemplo 9: ácido (+/-)-3-(4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico



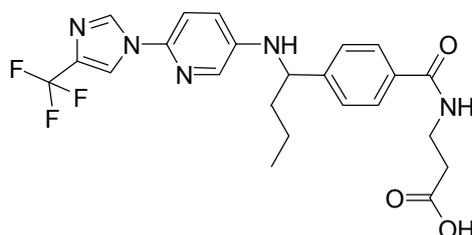
25 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 1 usando el Intermedio (6). Columna: Waters Atlantis dC18 4,6 x 50 mm, 5 μm. Modificador: TFA al 0,05 %. Gradiente: H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal hasta H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, mantenido a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % hasta 5,0 min. Caudal: 2,0 ml/min. Tiempo de retención: 2,83 min. EM (M+1): 476,4.

Ejemplo 10: ácido 3-(4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 1



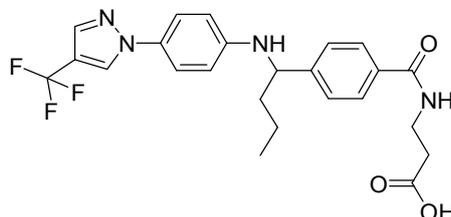
5 El compuesto del epígrafe se obtiene redisolviendo ácido 3-(4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico racémico, Ejemplo 9, por medio de SFC quiral. Columna: Chiralpak AD-H. Dimensiones: 4,6 mm x 25 cm. Fase móvil: CO₂/etanol 65/35. Caudal: 2,5 ml/min. Modificador: ninguno. Tiempo de retención: 4,990 minutos.

Ejemplo 11: ácido 3-(4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 2



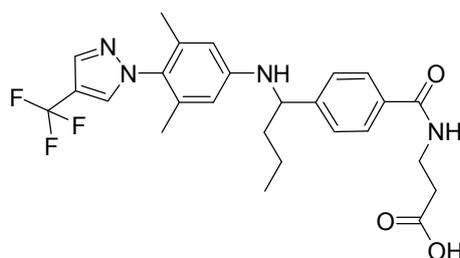
10 El compuesto del epígrafe se obtiene redisolviendo ácido 3-(4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico racémico, Ejemplo 9, por medio de SFC quiral. Columna: Chiralpak AD-H. Dimensiones: 4,6 mm x 25 cm. Fase móvil: CO₂/etanol 65/35. Caudal: 2,5 ml/min. Modificador: ninguno. Tiempo de retención: 7,410 minutos.

Ejemplo 12: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenilamino)butil)benzamido)propanoico



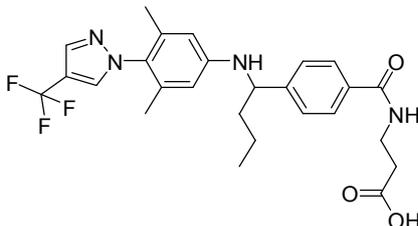
15 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 1 usando el Intermedio (5) y el Intermedio (52). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,91 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,03 – 6,88 (m, 1H), 6,60 – 6,42 (m, 2H), 4,33 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,72 – 2,54 (m, 2H), 1,87 – 1,65 (m, 2H), 1,51 – 1,22 (m, 2H), 0,90 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). EM (M+1): 475,2.

20 **Ejemplo 13: ácido (+/-)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenilamino)butil)benzamido)propanoico**

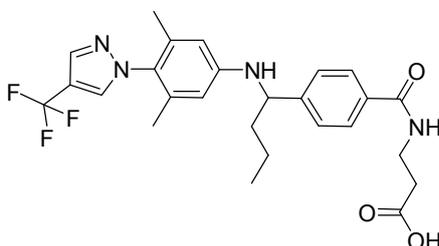


25 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 1 usando el Intermedio (8). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,91 (s, 1 H), 7,72 – 7,61 (m, 3 H), 7,39 (d, *J* = 8,00 Hz, 2 H), 7,21 – 7,12 (t ancho, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 6,49 (s, 2 H), 4,36 (m, 1 H), 3,75 – 3,59 (m, 2 H), 2,71 – 2,57 (m, 2 H), 1,91 – 1,76 (m, 2 H), 1,84 (s, 6 H), 1,40 – 1,16 (m, 2 H), 0,88 (t, *J* = 7,32 Hz, 3 H). EM (M+1): 503,2.

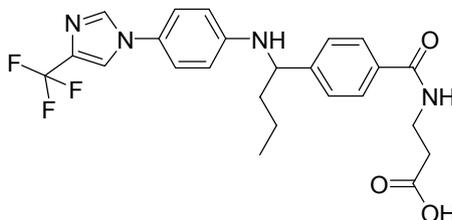
Ejemplo 14: ácido 3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenilamino)butil)benzamido)propanoico

ii)fenilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 1

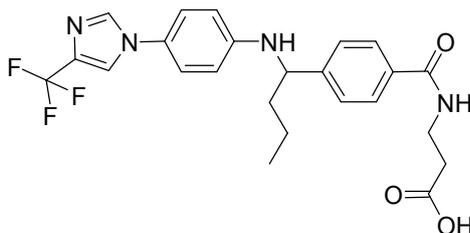
- 5 El compuesto del epígrafe se obtiene redisolviendo ácido 3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenilamino)butil)benzamido)propanoico racémico, Ejemplo 13, por medio de SFC quiral. Columna: Chiralpak AD-H. Dimensiones: 4,6 mm x 25 cm. Fase móvil: CO₂/75/25/2-propanol. Caudal: 2,5 ml/min. Modificador: ninguno. Tiempo de retención: 3,77 minutos.

Ejemplo 15: ácido 3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 2

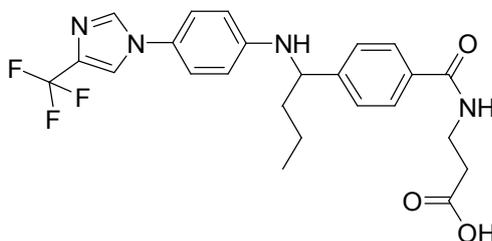
- 10 El compuesto del epígrafe se obtiene redisolviendo ácido 3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenilamino)butil)benzamido)propanoico racémico Ejemplo 13, por medio de SFC quiral. Columna: Chiralpak AD-H. Dimensiones: 4,6 mm x 25 cm. Fase móvil: CO₂/2-propanol 75/25. Caudal: 2,5 ml/min. Modificador: ninguno. Tiempo de retención: 4,62 minutos.

Ejemplo 16: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)fenilamino)butil)benzamido)propanoico

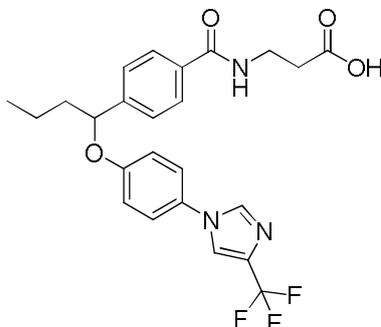
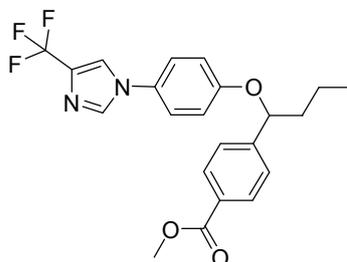
- 15 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 1 usando el Intermedio (5) y el Intermedio (54). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,77 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,06 (dt, *J* = 8,8, 3,5 Hz, 2H), 6,83 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,53 (dt, *J* = 8,8, 3,3 Hz, 2H), 4,38 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,73 (c, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,71 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,88 – 1,73 (m, 2H), 1,53 – 1,31 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). EM (M+1): 475,2.

Ejemplo 17: ácido 3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)fenilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 1

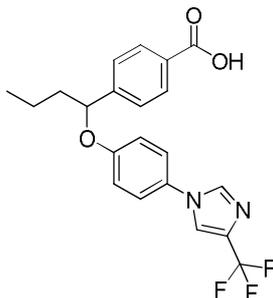
- 25 El compuesto del epígrafe se obtiene redisolviendo ácido 3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)fenilamino)butil)benzamido)propanoico racémico, Ejemplo 16, por medio de SFC quiral. Columna: Chiralpak AD-H. Dimensiones: 10 mm x 250 mm. Fase móvil: CO₂/metanol 70/30. Caudal: 10,0 ml/min. Modificador: ninguno. Tiempo de retención: 7,25 minutos.

Ejemplo 18: ácido 3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)fenilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 2

5 El compuesto del epígrafe se obtiene redisolviendo ácido 3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)fenilamino)butil)benzamido)propanoico racémico, Ejemplo 16, por medio de SFC quiral. Columna: Chiralpak AD-H. Dimensiones: 10 mm x 250 mm. Fase móvil: CO₂/metanol 70/30. Caudal: 10,0 ml/min. Modificador: ninguno. Tiempo de retención: 8,80 minutos.

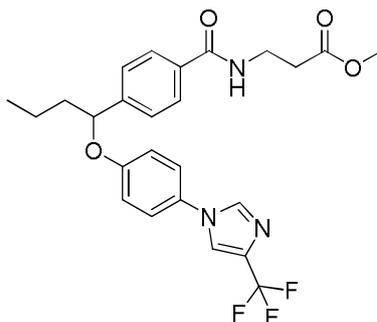
Ejemplo 19: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico**10 Etapa A: (+/-)-4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)fenoxi)butil)benzoato de metilo**

15 Una mezcla del Intermedio (27) (130 mg, 0,32 mmol), 4-(trifluorometil)-1H-imidazol (50 mg, 0,37 mmol), quinolin-8-ol (7,0 mg, 0,048 mmol), yoduro de cobre(I) (9,1 mg, 0,048 mmol) y carbonato potásico (90,0 mg, 0,65 mmol) en dimetilsulfóxido (1,5 ml) se agitó en nitrógeno a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y cloruro amónico saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna dio (+/-)-4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)fenoxi)butil)benzoato de metilo (95 mg, 71 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,02 – 7,98 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,44 – 7,42 (m, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,18 – 7,14 (m, 2H), 6,91 – 6,86 (m, 2H), 5,18 – 5,12 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,07 – 1,94 (m, 1H), 1,87 – 1,75 (m, 1H), 1,60 – 1,36 (m, 2H), 0,98 – 0,91 (m, 3H).

20 Etapa B: ácido (+/-)-4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)fenoxi)butil)benzoico

Se añadió hidróxido de litio (1,0 ml, 1N en agua, 1,0 mmol) a una solución a temperatura ambiente de 4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)fenoxi)butil)benzoato de metilo (95 mg, 0,23 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se acidificó hasta pH = 2 con HCl 1N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró dando ácido (+/-)-4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)fenoxi)butil)benzoico (80 mg, 87 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,09 – 8,04 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 3H), 7,20 – 7,14 (m, 2H), 6,92 – 6,87 (m, 2H), 5,20 – 5,14 (m, 1H), 2,08 – 1,95 (m, 1H), 1,88 – 1,76 (m, 1H), 1,62 – 1,36 (m, 2H), 1,01 – 0,92 (m, 3H).

Etapas C: (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoato de metilo

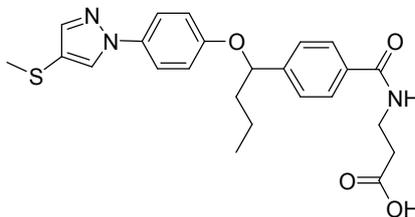


Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (40 mg, 0,21 mmol) a una solución a temperatura ambiente de ácido (+/-)-4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)fenoxi)butil)benzoico (80 mg, 0,20 mmol), clorhidrato de 3-aminopropanoato de metilo (28 mg, 0,20 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (30 mg, 0,22 mmol) y trietilamina (31 μl, 0,22 mmol) en diclorometano (2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 ml) y se lavó con agua, luego salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró dando (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoato de metilo (89 mg, 90 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,74 – 7,70 (m, 2H), 7,69 – 7,66 (s, 1H), 7,44 – 7,41 (m, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 2H), 7,18 – 7,13 (m, 2H), 6,91 – 6,86 (m, 2H), 6,83 – 6,75 (m, 1H), 5,16 – 5,12 (m, 1H), 3,72 – 3,66 (m, 5H), 2,66 – 2,60 (m, 2H), 2,06 – 1,93 (m, 1H), 1,86 – 1,74 (m, 1H), 1,55 – 1,35 (m, 2H), 0,99 – 0,91 (m, 3H).

Etapas D: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico

Se añadió hidróxido de litio (1,0 ml, 1 N en agua, 1,0 mmol) se añadió a una solución a temperatura ambiente de (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoato de metilo (89 mg, 0,18 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente 5 horas. La mezcla se acidificó hasta pH = 2 con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró dando ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (84 mg, 98 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,74 – 7,68 (m, 3H), 7,45 – 7,41 (m, 1H), 7,39 – 7,34 (m, 2H), 7,18 – 7,12 (m, 2H), 6,91 – 6,85 (m, 2H), 6,84 – 6,77 (m, 1H), 5,17 – 5,11 (m, 1H), 3,73 – 3,65 (m, 2H), 2,71 – 2,64 (m, 2H), 2,03 – 1,94 (m, 1H), 1,86 – 1,74 (m, 1H), 1,60 – 1,35 (m, 2H), 0,99 – 0,91 (m, 3H). EM (M+1): 475,9.

Ejemplo 20: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-(metiltio)-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



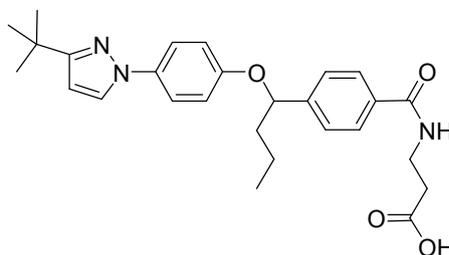
Se combinaron yoduro de cobre (1,31 g, 6,87 mmol), quinolin-8-ol (1,00 g, 6,87 mmol) y carbonato potásico (10,5 g, 76,0 mmol) y se pulverizaron. Se añadieron 78 mg de esta mezcla a 4-(metiltio)-1*H*-pirazol (0,400 mmol) en un vial de dos drenajes. Se añadió al vial sometido a una corriente de nitrógeno seco una solución del Intermedio (27) (123 mg, 0,300 mmol) en dimetilsulfóxido (0,500 ml). El vial se tapó y se agitó en un agitador orbital a 120 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío.

Al residuo en bruto se añadieron metanol (2,0 ml), tetrahidrofurano (1,0 ml) e hidróxido de litio acuoso (2,0 M, 2,0 ml). La reacción se agitó en un agitador orbital a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo en bruto que quedaba se acidificó cuidadosamente con ácido clorhídrico acuoso 1,0 M (5,0 ml). La mezcla acidificada resultante se concentró al vacío.

Se suspendió en tetrahidrofurano (450 ml) una mezcla de clorhidrato de 3-aminopropanoato de *tert*-butilo (12,3 g, 67,7 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (6,89 g, 45 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilamino propil)carbodiimida (12,9 g, 67,3 mmol). Se traspasó una alícuota de 3,0 ml de esta solución al ácido en bruto de la transformación anterior. Se añadió trietilamina (0,167 ml, 1,20 mmol) y la mezcla se agitó en un agitador orbital durante la noche. La mezcla de reacción se trató con depurador Si-diamina (aproximadamente 5,0 eq) y se agitó durante 12 horas en un agitador orbital. La reacción se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, lavando con tetrahidrofurano (tres veces). El filtrado orgánico combinado se concentró al vacío.

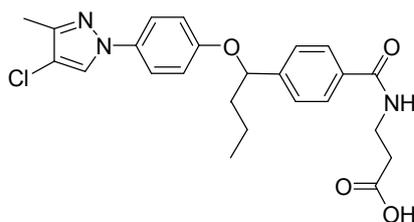
Al residuo en bruto se añadió diclorometano (4,0 ml), seguido por ácido trifluoroacético (2,0 ml). La reacción se agitó en un agitador orbital durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-(*tert*-butil)-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (39,7 mg, 23 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 3,25 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 454,0.

Ejemplo 21: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(3-*tert*-butil-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



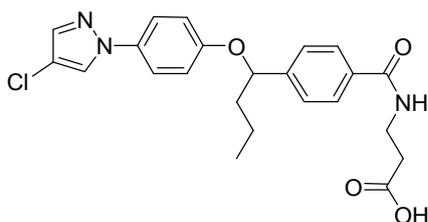
El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 3-*tert*-butil-1*H*-pirazol. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(3-*tert*-butil-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (50,3 mg, 29 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 3,71 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 464,0.

Ejemplo 22: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-cloro-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



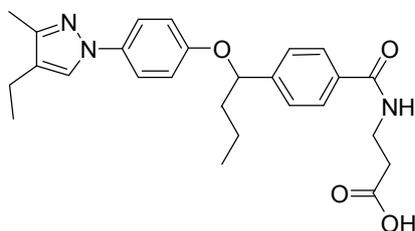
El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 4-cloro-3-metil-1*H*-pirazol. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-cloro-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (31,4 mg, 18 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 3,44 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 456,0.

Ejemplo 23: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



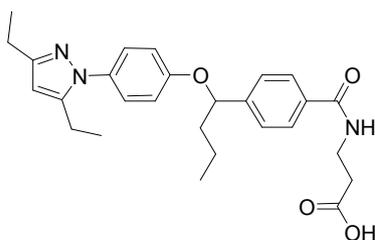
5 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 4-cloro-1*H*-pirazol. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (40,1 mg, 24 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 3,31 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 441,0.

Ejemplo 24: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-etil-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



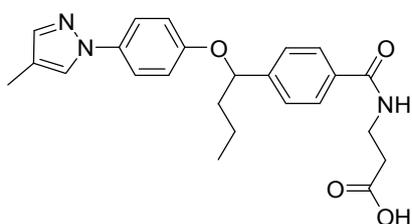
10
15 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 4-etil-3-metil-1*H*-pirazol. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-etil-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (15,2 mg, 9 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 3,19 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 450,0.

Ejemplo 25: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



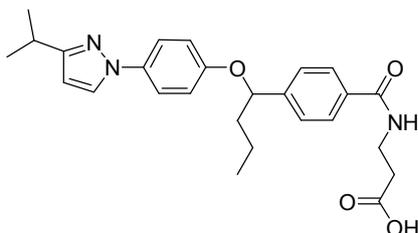
20
25 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 3,5-dietil-1*H*-pirazol. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(3,5-dietil-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (24,4 mg, 14,1 %). CLEM analítica: tiempo de retención 3,31 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 464,1.

Ejemplo 26: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



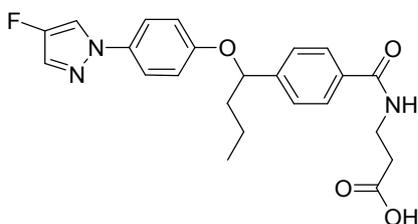
5 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 4-metil-1*H*-pirazol. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-metil-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (57,5 mg, 36 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 3,10 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 µM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 422,0.

Ejemplo 27: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(3-isopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



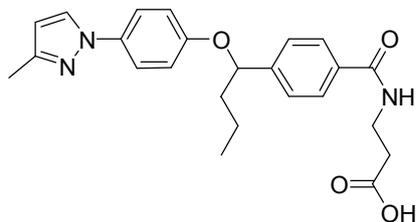
10 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 3-isopropil-1*H*-pirazol. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(3-isopropil-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (38,6 mg, 23 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 3,43 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 µM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 450,0.

Ejemplo 28: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



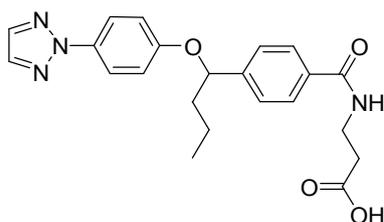
20 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 4-fluoro-1*H*-pirazol. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-fluoro-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (34,4 mg, 23 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 3,25 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 µM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 454,0.

Ejemplo 29: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



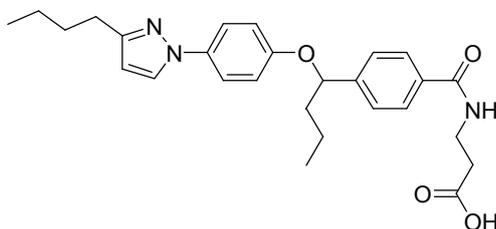
30 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 3-metil-1*H*-pirazol. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(3-metil-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (52 mg, 32 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 3,02 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 µM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 422,0.

Ejemplo 30: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-il)fenoxi)butil)benzamido) propanoico



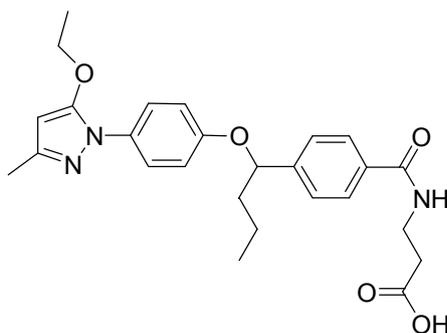
5 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 2H-1,2,3-triazol. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (18,7 mg, 12 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 3,07 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 µM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 409,0.

Ejemplo 31: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(3-butil-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



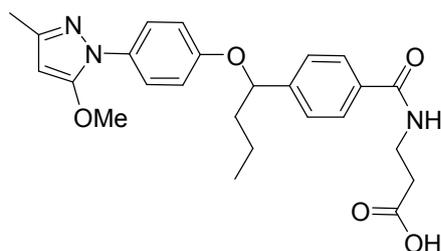
10 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 3-butil-1H-pirazol. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(3-butil-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (15,3 mg, 9 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 3,4 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 µM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 464,0.

Ejemplo 32: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(5-etoxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



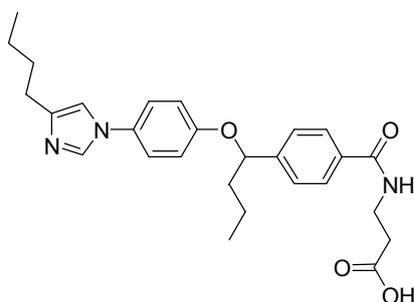
20 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 5-etoxi-3-metil-1H-pirazol. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(5-etoxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (33,3 mg, 19 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 3,23 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 µM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 466,0.

Ejemplo 33: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(5-metoxi-3-metil-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



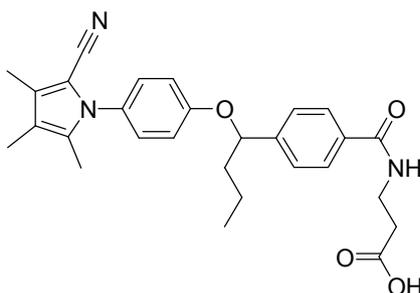
El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 5-metoxi-3-metil-1*H*-pirazol. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(5-metoxi-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (36,3 mg, 21 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 3,07 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 452,0.

10 **Ejemplo 34: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-butil-1*H*-imidazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico**



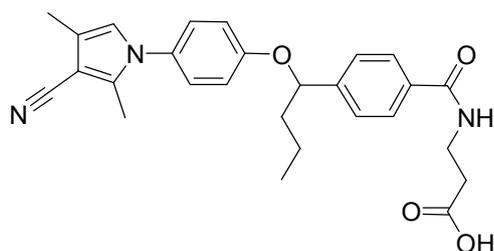
El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 4-butil-1*H*-imidazol. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-butil-1*H*-imidazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (5,9 mg, 3 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 2,45 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 464,1.

Ejemplo 35: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(2-ciano-3,4,5-trimetil-1*H*-pirrol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



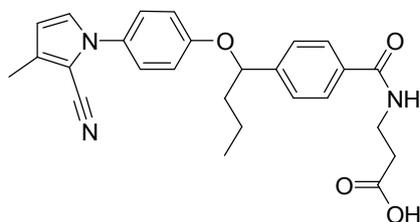
El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 3,4,5-trimetil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(2-ciano-3,4,5-trimetil-1*H*-pirrol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (31,9 mg, 18 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 3,6 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 474,0.

Ejemplo 36: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(3-ciano-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



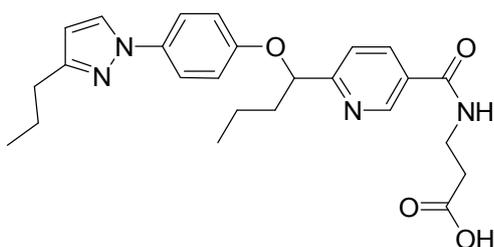
5 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 2,4-dimetil-1*H*-pirrol-3-carbonitrilo. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(3-ciano-2,4-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (19,9 mg, 12 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 3,4 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 460,0.

10 **Ejemplo 37: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(2-ciano-3-metil-1*H*-pirrol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico**



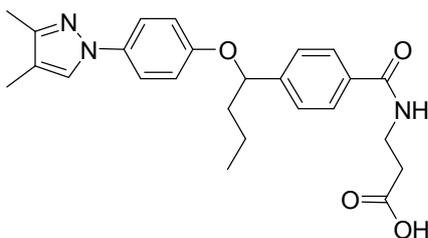
15 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 3-metil-1*H*-pirrol-2-carbonitrilo. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(2-ciano-3-metil-1*H*-pirrol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (37,1 mg, 22 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 3,36 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 446,0.

20 **Ejemplo 38: ácido (+/-)-3-(6-(1-(4-(3-propil-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)nicotinamido)propanoico**



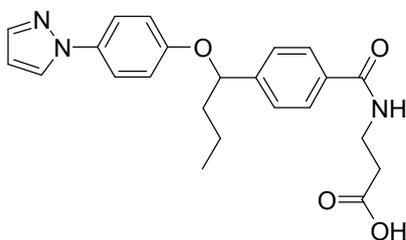
25 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 3-propil-1*H*-pirazol. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(6-(1-(4-(3-propil-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)nicotinamido)propanoico (4,4 mg, 3 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 3,24 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 450,0.

Ejemplo 39: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(3,4-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



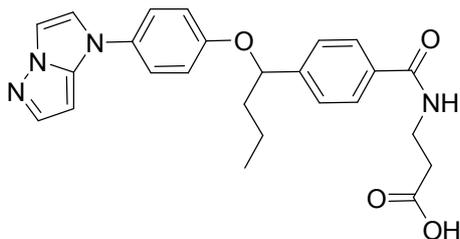
5 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 3,4-dimetil-1*H*-pirazol. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(3,4-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (22,8 mg, 14 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 3,07 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 436.

10 **Ejemplo 40: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico**



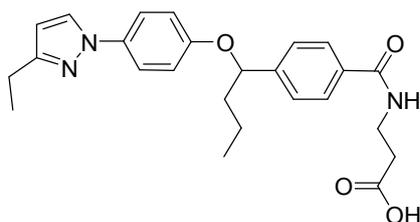
15 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 1*H*-pirazol. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (46,1 mg, 29 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 2,93 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 408,0.

Ejemplo 41: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



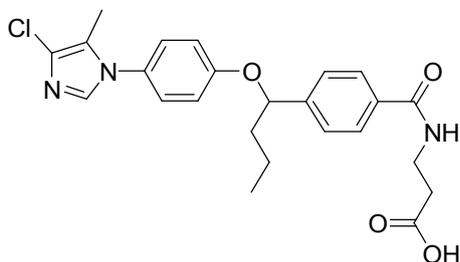
20 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(1*H*-imidazo[1,2-*b*]pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (29,6 mg, 18 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 2,74 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 447,0.

25 **Ejemplo 42: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(3-etil-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico**



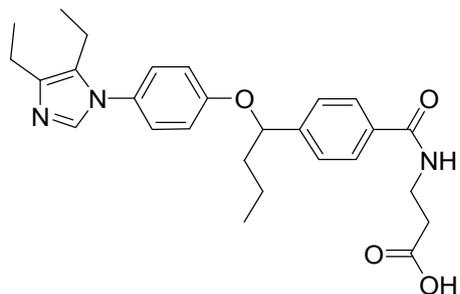
5 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 3-etil-1*H*-pirazol. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(3-etil-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (10,0 mg, 6 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 3,07 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 436,0.

Ejemplo 43: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-cloro-5-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



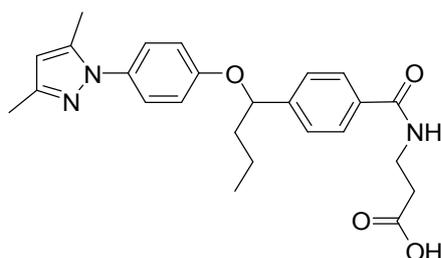
10 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 4-cloro-5-metil-1*H*-imidazol. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-cloro-5-metil-1*H*-imidazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (5,1 mg, 3 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 2,48 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 456,0.

Ejemplo 44: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4,5-dietil-1*H*-imidazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



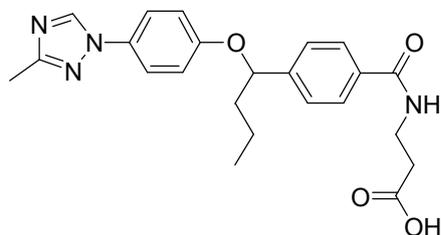
20 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 4,5-dietil-1*H*-imidazol. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4,5-dietil-1*H*-imidazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (56,1 mg, 32 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 2,50 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 464,0.

Ejemplo 45: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



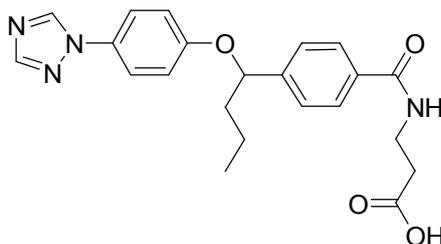
5 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 3,5-dimetil-1*H*-pirazol. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (42,0 mg, 25 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 2,97 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 436,0.

10 **Ejemplo 46: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico**



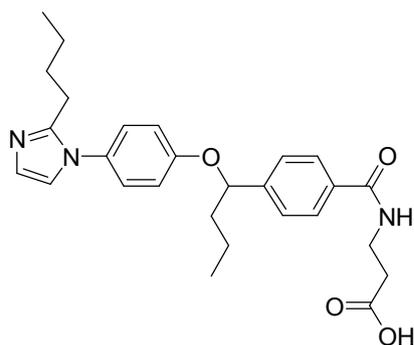
15 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 3-metil-1*H*-1,2,4-triazol. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (30,3 mg, 19 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 2,58 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 423,0.

20 **Ejemplo 47: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico**



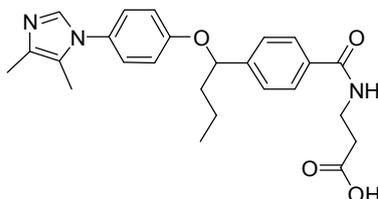
25 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 1*H*-1,2,4-triazol. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (44,2 mg, 28 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 2,59 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 409,0.

Ejemplo 48: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(2-butil-1*H*-imidazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



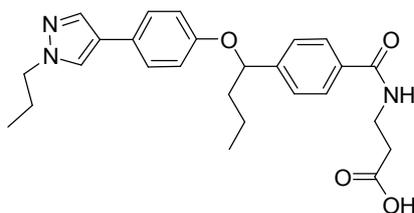
5 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 2-butil-1*H*-imidazol. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(2-butil-1*H*-imidazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (82 mg, 47 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 2,36 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 464,1.

Ejemplo 49: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



10 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 4,5-dimetil-1*H*-imidazol. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4,5-dimetil-1*H*-imidazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (43,1 mg, 26 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 2,19 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 436,0.

Ejemplo 50: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



20 A 1-propil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol (95,2 mg, 0,400 mmol) y PS-PPh₃-Pd (0,170 g, 0,017 mmol) en un vial de microondas se añadió una solución del Intermedio (27) (123 mg, 0,300 mmol) en dimetoxietano (3,3 ml), seguido por una solución acuosa de carbonato potásico (2,0M, 1,7 ml). El vial se tapó y se calentó hasta 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, se lavó la resina con tetrahidrofurano (2 x 1,0 ml) y el filtrado orgánico combinado se concentró al vacío.

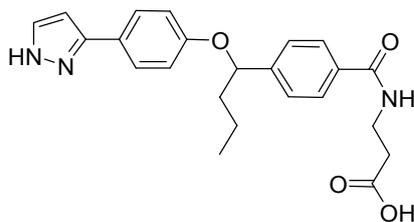
Al residuo en bruto se añadió metanol (2,0 ml), tetrahidrofurano (1,0 ml) e hidróxido de litio acuoso (2,0 ml, 2,0M). La reacción se agitó en un agitador orbital a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo en bruto que quedó se acidificó cuidadosamente con ácido clorhídrico acuoso 1,0M (5,0 ml). La mezcla acidificada resultante se concentró al vacío.

30 Se suspendió en tetrahidrofurano (450 ml) una mezcla de clorhidrato de 3-aminopropanoato de *tert*-butilo (12,3 g, 67,7 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (6,89 g, 45 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (12,9 g, 67,3 mmol). Se transfirió una alícuota de 3,0 ml de esta solución al ácido en bruto de la transformación anterior. Se añadió trietilamina (0,167 ml, 1,20 mmol) y la mezcla se agitó en un agitador orbital durante la noche. La mezcla de reacción se trató con depurador de Si-diamina (aproximadamente 5,0 eq) y la mezcla se agitó durante 12 horas

en un agitador orbital. La reacción se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice, aclarando con tetrahidrofurano (3 veces). El filtrado orgánico combinado se concentró al vacío.

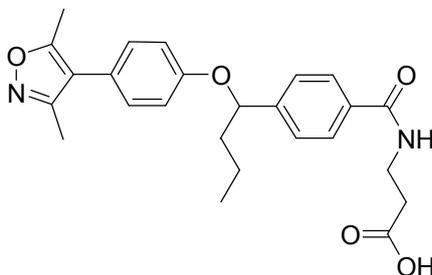
Al residuo en bruto se añadió diclorometano (4,0 ml), seguido por ácido trifluoroacético (2,0 ml). La reacción se agitó en un agitador orbital durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío. La materia prima se purificó por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dando ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(1-propil-1*H*-pirazol-4-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (56,1 mg, 33 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 3,11 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 450,0.

Ejemplo 51: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(1*H*-pirazol-3-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



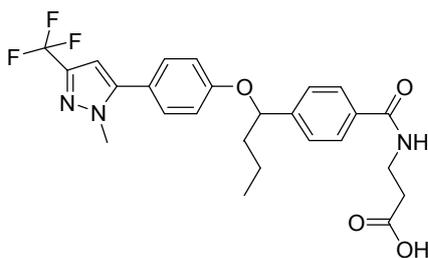
El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 50. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio el producto deseado (3,8 mg, 2 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 2,65 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 408,0.

Ejemplo 52: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 50. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (40,3 mg, 24 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 3,14 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 437,0.

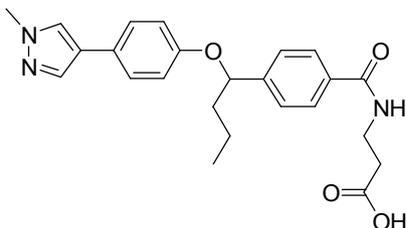
Ejemplo 53: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(1-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-5-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 50. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un

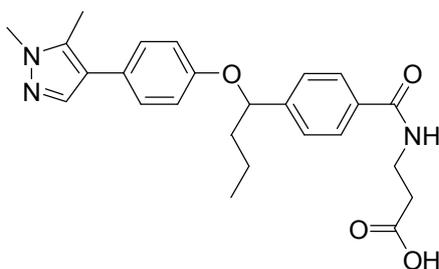
5 gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (53,5 mg, 30 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 3,42 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 490,0.

Ejemplo 54: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



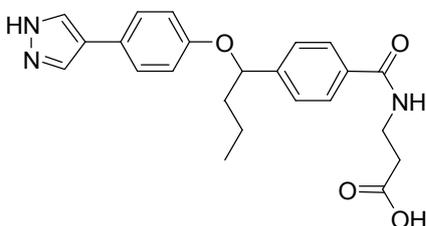
10 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 50. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (2,5 mg, 2 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 2,85 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 422,0.

15 **Ejemplo 55: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico**



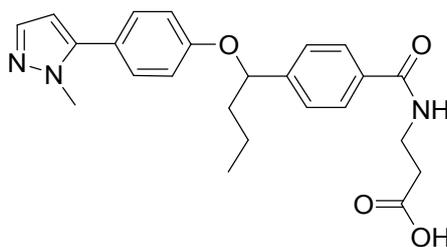
20 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 50. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (7,0 mg, 4 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 2,86 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 436,0.

Ejemplo 56: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



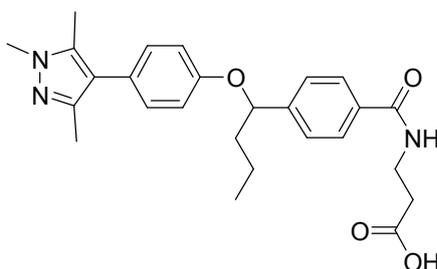
25 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 50. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(1H-pirazol-4-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (1,8 mg, 1 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 2,62 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 408,0.

30 **Ejemplo 57: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico**



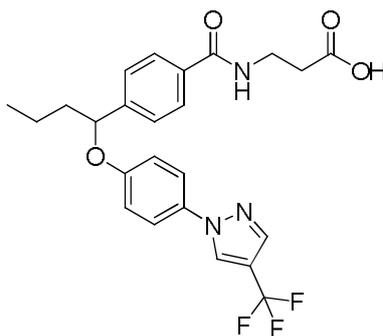
5 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 50. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (8,1 mg, 5 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 2,85 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 422,0.

Ejemplo 58: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



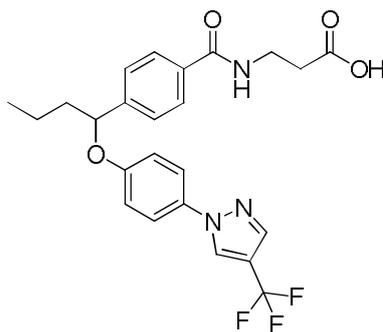
10 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 50. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (21 mg, 12 % a lo largo de las 4 etapas). CLEM analítica: tiempo de retención 2,81 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 450,0.

Ejemplo 59: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



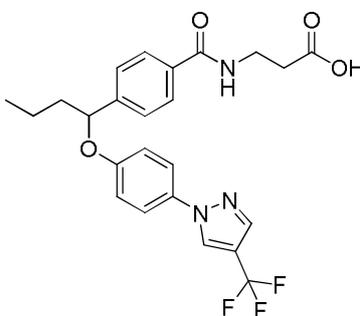
20 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 19, usando 4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,00 – 7,97 (m, 1H), 7,84 – 7,80 (m, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 2H), 7,46 – 7,36 (m, 4H), 6,90 – 6,84 (m, 2H), 6,77 – 6,70 (m, 1H), 5,18 – 5,11 (m, 1H), 3,74 – 3,66 (m, 2H), 2,72 – 2,66 (m, 2H), 2,02 – 1,93 (m, 1H), 1,85 – 1,74 (m, 1H), 1,59 – 1,36 (m, 2H), 0,99 – 0,91 (m, 3H). EM (M-1): 474,0.

25 **Ejemplo 60: ácido 3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico, Isómero 1**



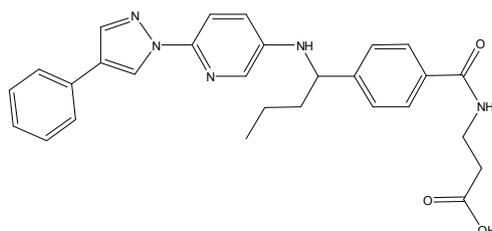
5 El compuesto del epígrafe se obtiene redisolviendo ácido 3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico racémico, Ejemplo 59, por medio de SFC quiral. Columna: Chiralcel OJ-H. Dimensiones: 10 mm x 250 mm. Fase móvil: CO₂/metanol 80/20 Caudal: 10,0 ml/min. Modificador: ninguno. Tiempo de retención: 3,66 minutos.

Ejemplo 61: ácido 3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico, Isómero 2

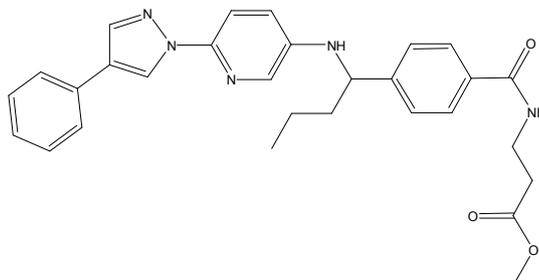


10 El compuesto del epígrafe se obtiene redisolviendo ácido 3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico racémico, Ejemplo 59, por medio de SFC quiral. Columna: Chiralcel OJ-H. Dimensiones: 10 mm x 250 mm. Fase móvil: CO₂/metanol 80/20 Caudal: 10,0 ml/min. Modificador: ninguno. Tiempo de retención: 4,81 minutos.

Ejemplo 62: ácido (+/-)-3-(4-(1-(6-(4-fenil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico



Etapa A: (+/-)-3-(4-(1-(6-(4-fenil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoato de metilo



15 Se disolvió en metanol (0,8 ml) el Intermedio (25) (42,1 mg, 0,178 mmol). Se añadió Intermedio (23) (54,4 mg, 0,196 mmol), seguido por decaborano (13,1 mg, 0,107 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se concentró seguidamente. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 20 – 100 % en heptano) dio (+/-)-3-(4-(1-(6-(4-fenil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoato de metilo (81,3 mg, 92 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,61 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 – 7,66 (m, 4H), 7,53

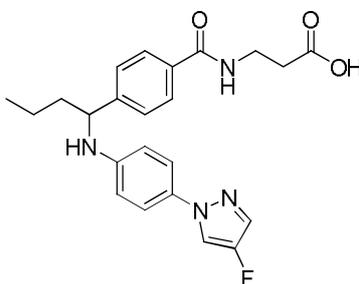
20

(d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,42 – 7,31 (m, 4H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,81 – 6,74 (m, 1H), 4,41 – 4,34 (m, 1H), 3,73 – 3,66 (m, 5H), 2,66 – 2,60 (m, 2H), 1,94 – 1,72 (m, 2H), 1,50 – 1,29 (m, 2H), 0,98 – 0,90 (m, 3H). EM (M+1): 498,4.

Etapla B: ácido (+/-)-3-(4-(1-(6-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico

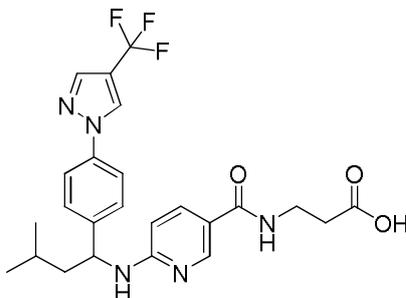
- 5 Se disolvió en metanol (0,5 ml) 3-(4-(1-(6-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoato de metilo (82,1 mg, 0,165 mmol) y se añadió tetrahidrofurano (0,5 ml). Se añadió hidróxido sódico 1N (0,33 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se concentró seguidamente. El residuo en bruto se recogió en agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1N hasta pH = 3. Se formó un precipitado blanco. Los sólidos se separaron por filtración y se secaron al vacío dando ácido (+/-)-3-(4-(1-(6-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico (61,6 mg, 77 %) como un sólido blanquecino. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,57 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,78 – 7,69 (m, 3H), 7,61 – 7,50 (m, 3H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,24 – 7,16 (m, 1H), 7,05 (dd, $J = 8,9, 3,0$ Hz, 1H), 4,48 – 4,41 (m, 1H), 3,63 – 3,55 (m, 2H), 2,60 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,94 – 1,69 (m, 2H), 1,58 – 1,33 (m, 2H), 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). EM (M+1): 484,4.

Ejemplo 63: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-fluoro-1H-pirazol-1-il)fenilamino)butil)benzamido)propanoico

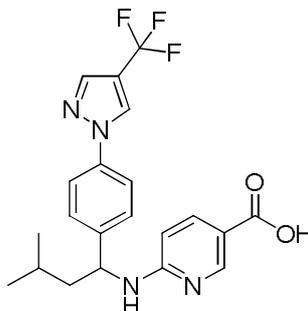


- 15 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 62 usando el Intermedio (12). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 7,91 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 6,58 (d, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 1,84 – 1,80 (m, 1H), 1,74 – 1,68 (m, 1H), 1,50 – 1,48 (m, 1H), 1,40 – 1,35 (m, 1H), 0,94 (m, 3H). EM (M+1): 425,3.

- 20 **Ejemplo 64: ácido (+/-)-3-(6-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)butilamino)nicotinamido)propanoico**



Etapla A: ácido (+/-)-6-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)butilamino)nicotínico

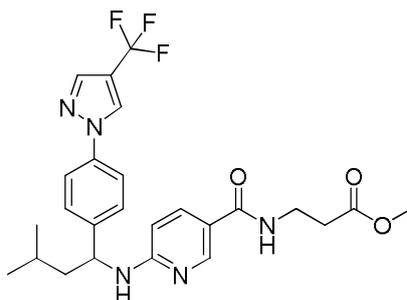


- 25 Se cargó un vial de reacción de microondas con Intermedio (14) (180 mg, 0,605 mmol) e isopropanol (5 ml). Se añadieron 6-cloronicotinato de metilo (114 mg, 0,665 mmol) y diisopropiletamina (313 mg, 2,42 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 130 °C durante 15 horas sometida a radiación de microondas. La mezcla se concentró y el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna dando (+/-)-6-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-

1-il)fenil)butilamino)nicotinato de metilo (30 mg).

5 A una solución de (+/-)-6-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)butilamino)nicotinato de metilo (30 mg, 0,069 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió hidróxido de litio (0,103 ml, 2N en agua, 0,207 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró dando ácido 6-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)butilamino)nicotínico (25 mg, 87 %) como un sólido blanco. EM (M+1): 419,1.

Etapa B: (+/-)-3-(6-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)butilamino)nicotinamido)propanoato de metilo

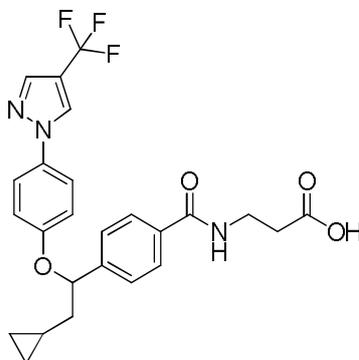


10 A una solución de ácido (+/-)-6-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)butilamino)nicotínico (50 mg, 0,12 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio (67,7 mg, 0,178 mmol). La mezcla se agitó durante 45 minutos. Se añadieron clorhidrato de 3-aminopropionato de metilo (24,6 mg, 0,178 mmol) y diisopropiletilamina (61,5 mg, 0,476 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con cloruro amónico saturado. La solución se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron dando 3-(6-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)butilamino)nicotinamido)propanoato de metilo (50 mg, 83 %) como un aceite marrón. EM (M+1): 504,1.

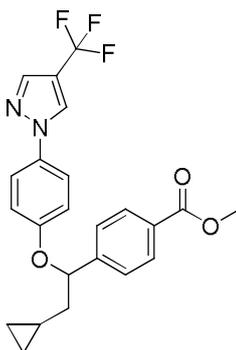
Etapa C: ácido (+/-)-3-(6-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)butilamino)nicotinamido)propanoico

20 Se disolvió 3-(6-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)butilamino)nicotinamido)propanoato de metilo (50 mg, 0,099 mmol) en agua (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió hidróxido de litio (0,387 ml, 2N en agua, 0,774 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por HPLC (columna: Boston Analytics Symmetrix ODS-H 150 x 30 mm, 5 µm; modificador: ácido fórmico al 0,225 %; gradiente: acetonitrilo al 10 a 80 % en agua) dio ácido (+/-)-3-(6-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)butilamino)nicotinamido)-propanoico (25 mg, 52 %). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD, δ): 8,70 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 6,59 (d, 1H), 5,12 – 5,02 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 1,89 – 1,69 (m, 2H), 1,68 – 1,58 (m, 1H), 1,02 (d, 3H), 0,98 (d, 3H). EM (M+1): 490,5.

30 **Ejemplo 65: ácido (+/-)-3-(4-(2-ciclopropil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)etil)benzamido)propanoico**

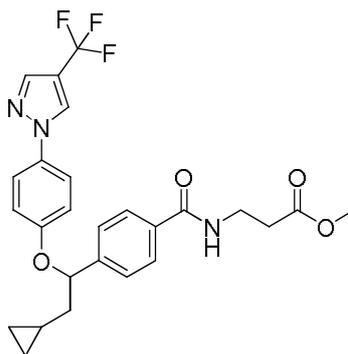


Etapa A: (+/-)-4-(2-ciclopropil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)etil)benzoato de metilo



5 A una solución de Intermedio (16) (50,0 mg, 0,227 mmol), Intermedio (29) (62,2 mg, 0,272 mmol) y trifenilfosfina (120 mg, 0,454 mmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) se añadió dicarboxilato de dietilo (79,1 mg, 0,454 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna dio (+/-)-4-(2-ciclopropil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)etil)benzoato de metilo (32 mg, 33 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,95 – 7,93 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,45 – 7,33 (m, 4H), 6,84 (d, 2H), 5,19 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,99 – 1,94 (m, 1H), 1,64 – 1,55 (m, 1H), 0,79 – 0,69 (m, 1H), 0,46 – 0,42 (m, 2H), 0,10 – -0,10 (m, 2H).

10 **Etapla B: (+/-)-3-(4-(2-ciclopropil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)etil)benzamido)propanoato de metilo**



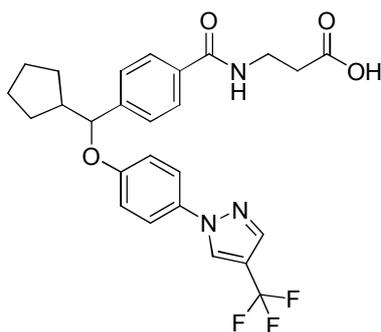
15 A una mezcla de (+/-)-4-(2-ciclopropil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)etil)benzoato de metilo (104 mg, 0,242 mmol) en metanol (1,2 ml) y agua (0,2 L) se añadió hidróxido de litio monohidratado (50,08 mg, 1,21 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se acidificó hasta pH = 6 con ácido clorhídrico 1N. La solución se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (0,84 ml) y se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (95,8 mg, 0,252 mmol), seguido por *N*-metilmorfolina (50,9 mg, 0,504 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente.

20 Se añadió entonces 3-aminopropionato de metilo (23,4 mg, 0,168 mmol) y la reacción se agitó durante 48 horas. La mezcla de reacción se repartió entre salmuera y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna dio (+/-)-3-(4-(2-ciclopropil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)etil)benzamido)propanoato de metilo (92 mg, 76 %). EM (M+Na): 524,1.

25 **Etapla C: ácido (+/-)-3-(4-(2-ciclopropil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)etil)benzamido)propanoico**

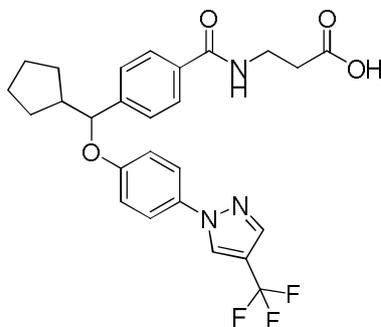
30 A una mezcla de 3-(4-(2-ciclopropil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)etil)benzamido)propanoato de metilo (92 mg, 0,18 mmol) en metanol (0,9 ml) y agua (0,2 ml) se añadió hidróxido de litio monohidratado (38,4 mg, 0,92 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1N hasta pH = 6. La mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna dio ácido (+/-)-3-(4-(2-ciclopropil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)etil)benzamido)propanoico (52 mg, 59 %). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,47 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 5,34 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 1,98 – 1,94 (m, 1H), 1,60 – 1,58 (m, 1H), 0,75 – 0,77 (m, 1H), 0,42 – 0,33 (m, 2H), 0,08 – 0,01 (m, 2H). EM (M+Na): 510,3.

35 **Ejemplo 66: ácido (+/-)-3-(4-(2-ciclopropil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)etil)benzamido)propanoico**



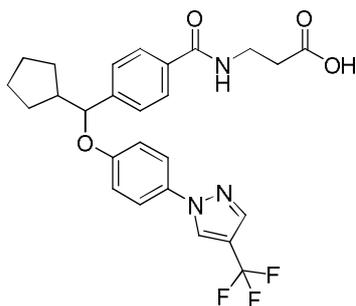
5 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 65 usando el Intermedio (37). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,55 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 5,15 (d, 1H), 3,64-3,60 (m, 2H), 2,65-2,61 (m, 2H), 2,50-2,41 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,80-1,38 (m, 7H). EM (M+1): 502,3.

Ejemplo 67: ácido 3-(4-(ciclopentil(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)metil)benzamido)propanoico, Isómero 1



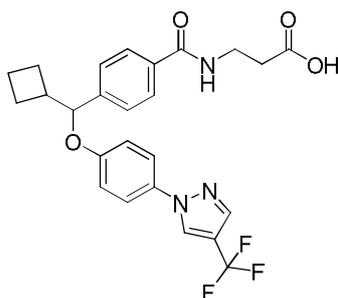
10 El compuesto del epígrafe se obtiene redisolviendo ácido 3-(4-(ciclopentil(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)metil)benzamido)propanoico racémico, Ejemplo 66, por medio de SFC quiral. Columna: Chiralpak AD-H. Dimensiones: 10 x 250 mm. Fase móvil: CO_2 70/30/2-propanol. Caudal: 10,0 ml/min. Modificador: ninguno. Tiempo de retención: 4,24 minutos.

Ejemplo 68: ácido 3-(4-(ciclopentil(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi) metil)benzamido)propanoico, Isómero 2



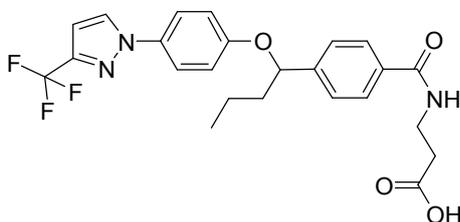
15 El compuesto del epígrafe se obtiene redisolviendo ácido 3-(4-(ciclopentil(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)metil)benzamido)propanoico racémico, Ejemplo 66, por medio de SFC quiral. Columna: Chiralpak AD-H. Dimensiones: 10 x 250 mm. Fase móvil: CO_2 70/30/2-propanol. Caudal: 10,0 ml/min. Modificador: ninguno. Tiempo de retención: 6,00 minutos.

20 **Ejemplo 69: ácido (+/-)-3-(4-(ciclobutil(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)metil)benzamido)propanoico**



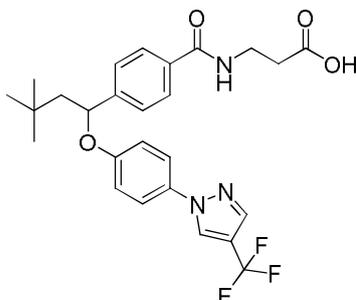
5 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 65 usando el Intermedio (45). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,56 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 5,27 – 5,25 (m, 1H), 3,63 – 3,60 (m, 2H), 2,88 – 2,78 (m, 1H), 2,65 – 2,59 (m, 2H), 2,21 – 2,00 (m, 3H), 2,00 – 1,70 (m, 3H). EM (M+1): 488,5.

Ejemplo 70: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



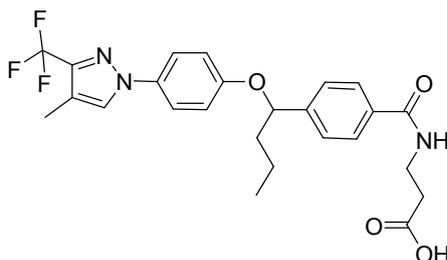
10 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 19 usando 3-(trifluorometil)-1H-pirazol. CLEM analítica: tiempo de retención 3,48 minutos (columna Waters Atlantis dC₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μm ; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 475,98.

Ejemplo 71: ácido (+/-)-3-(4-(3,3-dimetil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



15 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 65 usando el Intermedio (42). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,57 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 5,47 – 5,45 (m, 1H), 3,64 – 3,60 (m, 2H), 2,65 – 2,61 (m, 2H), 2,12 – 2,05 (m, 1H), 1,66 – 1,63 (m, 1H), 1,08 (s, 9H). EM (M+1): 504,4.

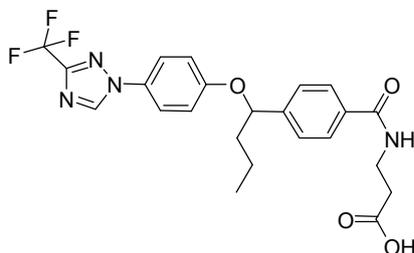
20 **Ejemplo 72: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico**



El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 19 usando

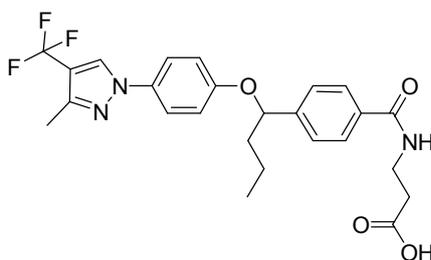
4-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol. CLEM analítica: tiempo de retención 3,63 minutos (columna Waters Atlantis dC₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 µm; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 489,98.

5 **Ejemplo 73: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico**



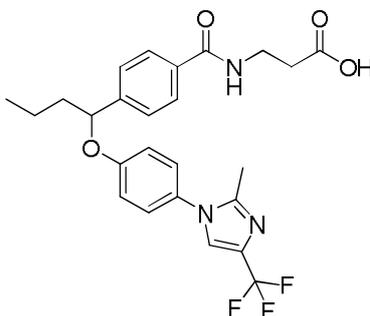
10 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 19 usando 3-(trifluorometil)-1*H*-1,2,4-triazol. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD, δ): 8,99 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,57 – 7,63 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,99 – 7,05 (m, 2H), 5,35 (dd, *J* = 7,8, 5,1 Hz, 1H), 3,55 – 3,62 (m, 2H), 2,59 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 1,94 – 2,05 (m, 1H), 1,76 – 1,87 (m, 1H), 1,36 – 1,61 (m, 2H), 0,96 (t, 3H). EM (M+1): 477,1.

Ejemplo 74: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(3-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il) fenoxi)butil)benzamido)propanoico



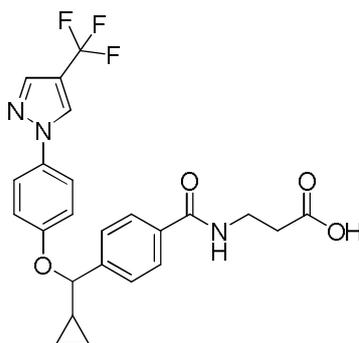
15 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 19 usando 3-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol. CLEM analítica: tiempo de retención 3,57 minutos (columna Waters Atlantis dC₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 µm; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 490,04.

Ejemplo 75: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(2-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



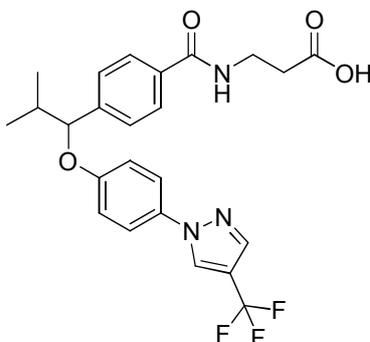
20 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 19 usando 2-metil-4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,75 – 7,70 (m, 2H), 7,40 – 7,35 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 2H), 6,93 – 6,85 (m, 3H), 5,16 – 5,11 (m, 1H), 3,73 – 3,67 (m, 2H), 2,71 – 2,65 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,03 – 1,94 (m, 1H), 1,84 – 1,74 (m, 1H), 1,58 – 1,48 (m, 1H), 1,47 – 1,37 (m, 1H), 0,98 – 0,92 (m, 3H). EM (M+1): 490,3.

25 **Ejemplo 76: ácido (+/-)-3-(4-(ciclopropil(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)metil)benzamido)propanoico**

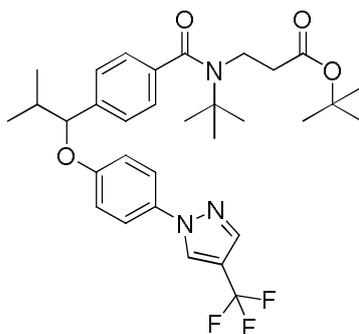


5 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 65 usando el Intermedio (19). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,00 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,44 – 7,42 (m, 4H), 6,89 – 6,87 (m, 2H), 6,77 – 6,76 (m, 1H), 4,69 – 4,67 (m, 1H), 3,74 – 3,70 (m, 2H), 2,71 – 2,69 (m, 2H), 1,38 – 1,34 (m, 1H), 0,73 – 0,68 (m, 1H), 0,63 – 0,46 (m, 3H). EM (M+1): 474,4, EM (M+23): 496,3.

Ejemplo 77: ácido (+/-)-3-(4-(2-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)propil)benzamido)propanoico



10 **Etapa A:** (+/-)-3-(N-terc-butil-4-(2-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)propil)benzamido)propanoato de terc-butilo



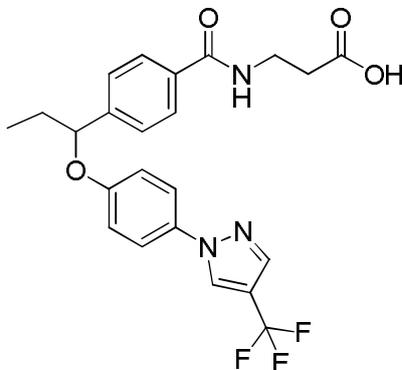
15 A una solución a 0 °C del Intermedio (17) (120 mg, 0,32 mmol) y el Intermedio (29) (103 mg, 0,48 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió tributilfosfina (129 mg, 0,64 mmol) seguido por 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (134 mg, 0,64 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió salmuera (20 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna dio 3-(N-terc-butil-4-(2-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)propil)benzamido)propanoato de terc-butilo (60 mg, 32 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,93 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 2H), 7,30 – 7,20 (m, 4H), 6,81 – 6,79 (m, 2H), 4,78 (d, 1H), 3,47 – 3,43 (m, 2H), 2,31 – 2,27 (m, 2H), 2,10 – 2,05 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,21 (s, 9H), 0,97 (d, 3H), 0,85 (d, 3H).

Etapa B: ácido (+/-)-3-(4-(2-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)propil)benzamido)propanoico

25 A una solución a temperatura ambiente de 3-(N-terc-butil-4-(2-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)propil)benzamido)propanoato de terc-butilo (60 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (6 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y la purificación por HPLC dio ácido (+/-)-3-(4-(2-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)propil)benzamido)propanoico.

il)fenoxi)propil)benzamido)propanoico (11,4 mg, 24 %). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,53 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 5,06 (d, 1H), 3,61 – 3,58 (m, 2H), 2,62 – 2,59 (m, 2H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 1,08 (d, 3H), 0,93 (d, 3H). EM (M+1): 476,4.

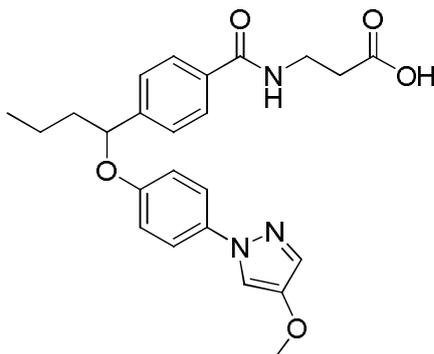
Ejemplo 78: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)propil)benzamido)propanoico



5

El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 77 usando el Intermedio (46). RMN de ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ): 8,97 (s, 1H), 8,49 – 8,47 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 – 7,78 (d, 2H), 7,69 – 7,65 (m, 2H), 7,49 – 7,47 (m, 2H), 7,05 – 7,01 (m, 2H), 5,40 – 5,37 (m, 1H), 3,51 – 3,40 (m, 2H), 2,50 – 2,46 (m, 2H), 2,00 – 1,81 (m, 2H), 0,96 – 0,92 (m, 3H). EM (M+1): 462,5.

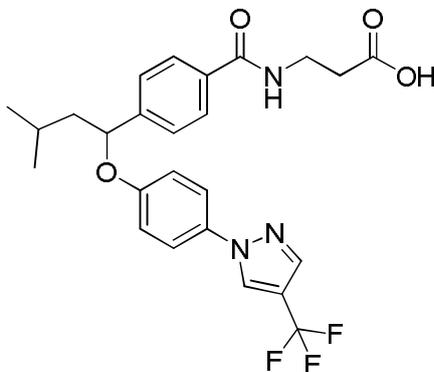
10 **Ejemplo 79: ácido (+/-)-3-(4-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)fenil)butoxi)benzamido)propanoico**



15

El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 19 usando el Intermedio (41). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 7,78 – 7,77 (m, 3H), 7,50 – 7,44 (m, 4H), 7,39 (s, 1H), 6,96 – 6,92 (m, 2H), 5,33 – 5,31 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,67 – 3,59 (m, 2H), 2,64 – 2,60 (m, 2H), 2,05 – 1,95 (m, 1H), 1,87 – 1,61 (m, 1H), 1,61 – 1,41 (m, 2H), 0,98 – 0,94 (m, 3H). EM (M+1): 438,1.

Ejemplo 80: ácido (+/-)-3-(4-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico

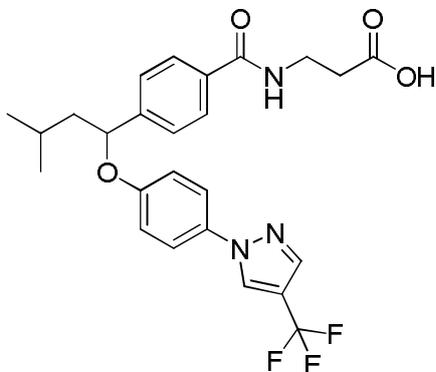


20

El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 77 usando el Intermedio (15). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,52 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 5,39 – 5,36 (m, 1H), 3,61 – 3,57 (m, 2H), 2,62 – 2,58 (m, 2H), 2,00 – 1,92 (m, 1H), 1,89 – 1,82 (m,

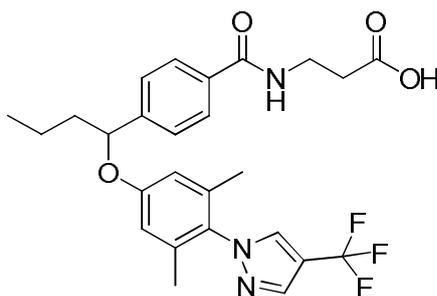
1H), 1,63 – 1,57 (m, 1H), 1,02 – 0,97 (m, 6H). EM (M+1): 490,5.

Ejemplo 81: ácido 3-(4-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico, Isómero 2

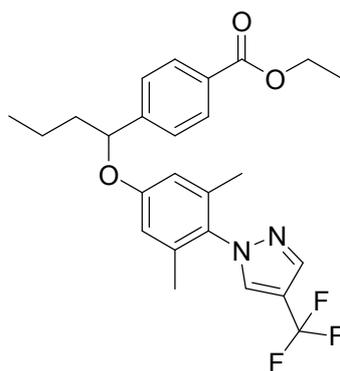


5 El compuesto del epígrafe se obtiene redisolviendo ácido 3-(4-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico racémico, el compuesto del Ejemplo 80, por medio de SFC quiral. Columna: Chiralpak AD-H. Dimensiones: 10 x 250 mm. Fase móvil: CO₂/2-propanol 70/30. Caudal: 10,0 ml/min. Modificador: ninguno. Tiempo de retención: 3,39 minutos (segundo pico de elución).

10 **Ejemplo 82:** ácido (+/-)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



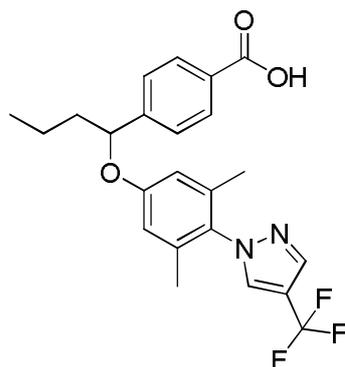
EtapA A: (+/-)-4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzoato de etilo



15 Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,14 ml, 0,67 mmol) a una solución del Intermedio (26) (119,9 mg, 0,47 mmol), 4-(1-hidroxibutil) benzoato de etilo (98,0 mg, 0,44 mmol) y trifenilfosfina (178 mg, 0,67 mmol) en tetrahidrofurano (4,4 ml). Después de 18 horas, la reacción se concentró y la purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 – 40 % en heptanos) dio (+/-)-4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzoato de etilo (140 mg, 69 %) como un aceite. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,57 (s, 2H), 5,16 (dd, J = 7,9, 5,0 Hz, 1H), 4,37 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,06 – 1,91 (m, 1H), 1,88 (s, 6H), 1,86 – 1,74 (m, 1H), 1,54 - 1,41 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H). EM (M+1): 461.

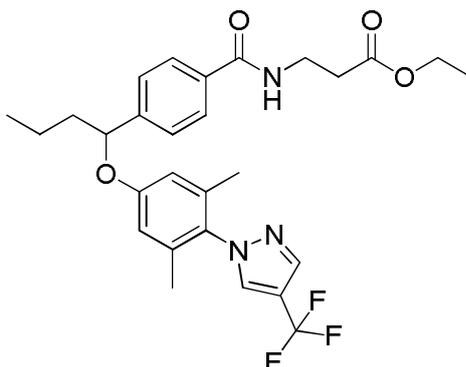
20

EtapA B: ácido (+/-)-4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzoico



5 A un vial conteniendo 4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzoato de etilo (135 mg, 0,29 mmol) se añadió agua (0,59 ml), tetrahidrofurano (0,591 ml) y metanol (0,59 ml). Se añadió entonces hidróxido de litio monohidratado (615,0 mg, 14,6 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró al vacío. El residuo se acidificó hasta pH = 3 con ácido cítrico (5 %). La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron dando ácido (+/-)-4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzoico (120 mg, 95 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,58 (s, 2H), 5,18 (dd, J = 8,0, 4,9 Hz, 1H), 2,04 - 1,92 (m, 1H), 1,89 (s, 6H), 1,87 - 1,75 (m, 1H), 1,61 - 1,36 (m, 2H), 0,97 (t, J = 7,4 Hz, 3H). EM (M+1): 433.

Etapa C: (+/-)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoato de etilo

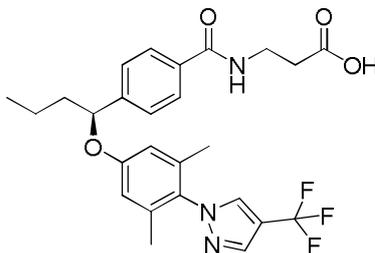


15 Se añadió *N,N*-dimetilformamida (1,88 ml) a un vial conteniendo ácido 4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzoico (122,0 mg, 0,28 mmol), clorhidrato de 3-aminopropanoato de etilo (86,6 mg, 0,56 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N'*-tetrametiluronio (214,0 mg, 0,56 mmol). Se añadió entonces diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,41 mmol). Después de agitar durante 4 horas, la reacción se diluyó con cloruro amónico saturado y se extrajo tres veces con éter dietílico. Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 - 25 % en heptano) proporcionó (+/-)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoato de etilo (117 mg, 78 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,87 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 5,15 (dd, J = 7,8, 5,1 Hz, 1H), 4,17 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,71 (c, J = 6,0 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,04 - 1,91 (m, 1H), 1,88 (s, 6H), 1,86 - 1,71 (m, 1H), 1,58 - 1,33 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,96 (t, J = 7,4 Hz, 3H). EM (M+1): 532.

Etapa D: ácido (+/-)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico

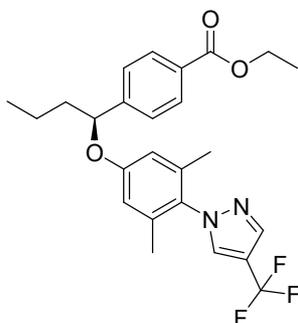
25 A un matraz conteniendo 3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoato de etilo (117 mg, 0,22 mmol) se añadió agua (0,55 ml), tetrahidrofurano (0,55 ml) y metanol (0,55 ml). Se añadió entonces hidróxido de litio monohidratado (508 mg, 12,1 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró y se acidificó hasta pH = 3 con ácido cítrico (10 %). Se formó un precipitado blanco. El sólido se filtró, se aclaró con agua y se secó al vacío dando ácido (+/-)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (90 mg, 81 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,88 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,80 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 5,16 (dd, J = 7,8, 5,1 Hz, 1H), 3,71 (c, J = 5,9 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,04 - 1,91 (m, 1H), 1,88 (s, 6H), 1,86 - 1,67 (m, 1H), 1,63 - 1,31 (m, 2H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H). EM (M+1): 504.

35 **Ejemplo 83: ácido (S)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico**

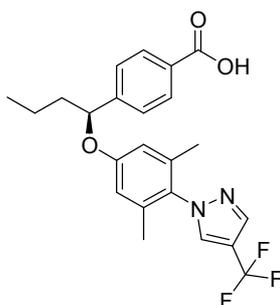
il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico

5 El compuesto del epígrafe se obtiene redisolviendo ácido 3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico racémico, el compuesto del Ejemplo 82, por medio de SFC quiral. Columna: Chiralpak AD-H. Dimensiones: 10 x 250 mm. Fase móvil: CO₂ 80/20/2-propanol. Caudal: 10,0 ml/min. Modificador: isopropilamina al 0,2 %. Tiempo de retención: 3,23 minutos.

De forma alternativa se puede preparar ácido (S)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico, el compuesto del Ejemplo 83, por síntesis quiral como sigue.

EtapA A: (S)-4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzoato de metilo

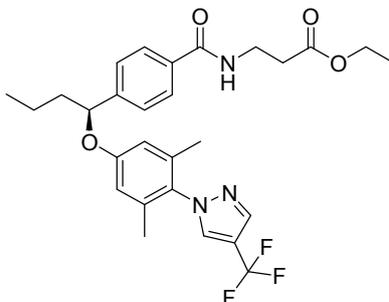
10 A una solución de Intermedio (56) (4,51 g, 20,3 mmol) y el Intermedio (26) (5,2 g, 20,0 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (13,1 ml, 30,4 mmol). Se añadió tributilfosfina (7,86 ml, 31,5 mmol), gota a gota a temperatura ambiente, manteniendo la temperatura interna por debajo de 30 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró seguidamente. El sólido resultante se diluyó con diclorometano y ácido clorhídrico (1N). La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-8 % en heptanos) proporcionó (S)- 4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil) benzoato de etilo (6,9 g, 74 %) como un aceite: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 6,57 (s, 2H), 5,16 (dd, *J* = 7,9, 5,0 Hz, 1H), 4,37 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,06 – 1,91 (m, 1H), 1,88 (s, 6H), 1,86 – 1,74 (m, 1H), 1,54 - 1,41 (m, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,96 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). EM (M+1): 461.

EtapA B: ácido (S)-4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzoico

25 A un matraz conteniendo (S)-4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzoato de etilo (11,8 g, 25,6 mmol) se añadió agua (32,0 ml), tetrahidrofurano (32,0 ml) y metanol (32,0 ml). Se añadió entonces hidróxido de litio monohidratado (2,15 g, 51,2 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente. Después de 1,5 h, se añadió más (1,07 g, 25,6 mmol) hidróxido de litio monohidratado. Después de 2 h, la reacción se concentró. El

residuo en bruto se disolvió en agua y la solución se acidificó hasta pH = 3 con ácido clorhídrico 1N. Se formó un precipitado blanco. El sólido se filtró, se aclaró con agua y se secó al vacío dando ácido (S)-4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzoico (11,1 g, 100 %) como una goma blanca. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,58 (s, 2H), 5,18 (dd, $J = 8,0$, 4,9 Hz, 1H), 2,04 - 1,92 (m, 1H), 1,89 (s, 6H), 1,87 - 1,75 (m, 1H), 1,61 - 1,36 (m, 2H), 0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). EM (M+1): 433.

Etapa C: (S)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoato de etilo



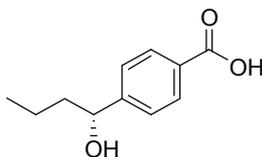
Se añadió *N,N*-dimetilformamida (17,6 ml) a un vial conteniendo ácido (S)-4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzoico (6,1 g, 14,1 mmol), clorhidrato de 3-aminopropanoato de etilo (4,33 g, 28,2 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (10,7 g, 28,2 mmol). Se añadió entonces diisopropiletilamina (12,3 ml, 70,5 mmol). La reacción se agitó durante 1 h y se concentró seguidamente. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 - 30 % en heptano) proporcionó (S)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoato de etilo (7,07 g, 94 % de rendimiento) como una goma incolora. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,87 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 5,15 (dd, $J = 7,8$, 5,1 Hz, 1H), 4,17 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,71 (c, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,63 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,04 - 1,91 (m, 1H), 1,88 (s, 6H), 1,86 - 1,71 (m, 1H), 1,58 - 1,33 (m, 2H), 1,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). EM (M+1): 532.

Etapa D: ácido (S)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico

A un matraz conteniendo (S)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoato de etilo (6,95 g, 13,1 mmol) se añadió agua (33,0 ml), tetrahidrofurano (33,0 ml) y metanol (33,0 ml). Se añadió entonces hidróxido de litio monohidratado (1,1 g, 26,1 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. La reacción se concentró. El residuo en bruto se disolvió en agua y la solución se acidificó hasta pH = 4 con ácido clorhídrico 1N. Se formó un precipitado blanco. El sólido se filtró, se aclaró con agua y se secó al vacío dando ácido (S)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (5,7 g, 87 %) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,88 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,80 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 5,16 (dd, $J = 7,8$, 5,1 Hz, 1H), 3,71 (c, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,69 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,04 - 1,91 (m, 1H), 1,88 (s, 6H), 1,86 - 1,67 (m, 1H), 1,63 - 1,31 (m, 2H), 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). EM (M+1): 504.

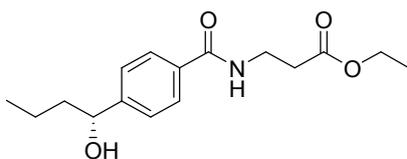
Se proporciona otra síntesis alternativa de ácido (S)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico, el compuesto del Ejemplo 83, por la síntesis quiral siguiente.

Etapa A: ácido (R)-4-(1-hidroxibutil)benzoico



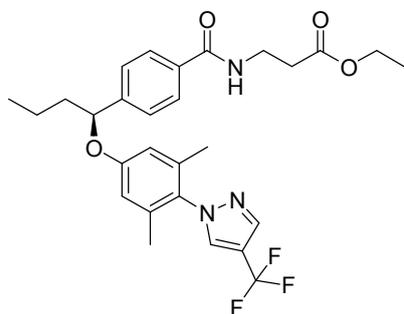
A una solución del Intermedio (56) (3,25 g, 14,6 mmol), se añadió agua (25,0 ml), tetrahidrofurano (25,0 ml) y metanol (25,0 ml). Se añadió entonces hidróxido de litio monohidratado (1,23 g, 29,2 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente. Después de 2,5 h, la reacción se concentró. El residuo en bruto se disolvió en acetato de etilo y la solución se acidificó hasta pH = 3 con ácido clorhídrico 1N. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró dando ácido (R)-4-(1-hidroxibutil)benzoico (2,63 g, 93 %) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,79 (dd, $J = 7,6$, 5,5 Hz, 1H), 1,86 - 1,76 (m, 1H), 1,76 - 1,64 (m, 1H), 1,54 - 1,40 (m, 1H), 1,40 - 1,27 (m, 1H), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). EM (M-1): 193.

Etapa B: (R)-3-(4-(1-hidroxibutil)benzamido)propanoato de etilo



Se añadió *N,N*-dimetilformamida (16,9 ml) a un vial que contenía ácido (*R*)-4-(1-hidroxibutil)benzoico (2,6 g, 13,5 mmol), clorhidrato de 3-aminopropanoato de etilo (4,16 g, 27,1 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (10,3 g, 27,1 mmol). Se añadió entonces diisopropiletamina (11,8 ml, 67,7 mmol). La reacción se agitó durante 1 h y se concentró seguidamente. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 – 50 % en heptano) proporcionó (*R*)-3-(4-(1-hidroxibutil)benzamido)propanoato de etilo (3,97 g, 100 % de rendimiento) como un aceite. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,75 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,83 (s ancho, 1H), 4,74 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,18 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,73 (c, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,64 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,87 (s ancho, 1H), 1,84 - 1,62 (m, 2H), 1,49 - 1,30 (m, 2H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,93 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). EM ($M+1$): 294.

Etapas C: (S)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoato de etilo

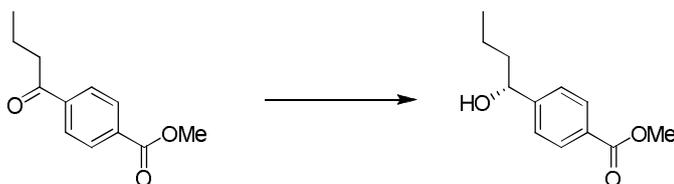


A una solución de (*R*)-3-(4-(1-hidroxibutil)benzamido)propanoato de etilo secado azeotrópicamente (2,6 g, 8,9 mmol) y ácido azodicarboxílico dipiperidina (3,8 g, 15,1 mmol) (con tolueno) en tetrahidrofurano (49,2 ml) se añadió tributilfosfina (3,9 ml, 16,0 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. Se añadió entonces el Intermedio (26) (2,3 g, 8,9 mmol) en varias porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y luego se extrajo dos veces con hidróxido sódico (1N), una vez con agua, una vez con ácido clorhídrico (1N) y finalmente una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-30 % etilo en heptanos) proporcionó (*S*)-4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzoato de etilo (3,53 g, 75 %) como una goma incolora: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,87 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 5,15 (dd, $J = 7,8, 5,1$ Hz, 1H), 4,17 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,71 (c, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,63 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,04 - 1,91 (m, 1H), 1,88 (s, 6H), 1,86 - 1,71 (m, 1H), 1,58 - 1,33 (m, 2H), 1,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). EM ($M+1$): 532. SFC quiral. Columna: Chiralpak AD-H. Dimensiones: 4,6 x 250mm. Fase móvil: 80/20 CO_2 /etanol. Caudal: 2,5 ml/min. Modificador: Ninguno. Tiempo de retención: 3,05 minutos.

Etapas D: ácido (S)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico

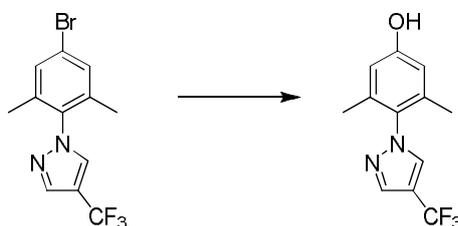
A un matraz conteniendo (*S*)-etil-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoato de etilo (3,5 g, 6,6 mmol) se añadió tetrahidrofurano (16,5 ml), metanol (16,5 ml) e hidróxido sódico (1N) (16,5 ml, 16,5 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró. El residuo en bruto se disolvió en agua y la solución se acidificó hasta pH = 3 con ácido clorhídrico 1N. Se formó un precipitado blanco. El sólido se filtró, se aclaró con agua y se secó al vacío dando ácido (*S*)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (2,87 g, 87 %) como un sólido blanco. La recristalización se llevó a cabo usando metil *tert*-butiléter proporcionando un compuesto cristalino. El compuesto cristalino se puede caracterizar por difracción de rayos X de polvo proporcionando el espectro sustancialmente como se muestra en la Figura 1. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,88 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,80 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 5,16 (dd, $J = 7,8, 5,1$ Hz, 1H), 3,71 (c, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,69 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 2,04 - 1,91 (m, 1H), 1,88 (s, 6H), 1,86 - 1,67 (m, 1H), 1,63 - 1,31 (m, 2H), 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). EM ($M+1$): 504. P.f. 157-159 °C. $[\alpha]_D = -43,8$ (c=1; CHCl_3).

A continuación se proporciona otra síntesis del compuesto del Ejemplo 83.



Etapa (1): (R)-4-(1-hidroxibutil)benzoato de metilo

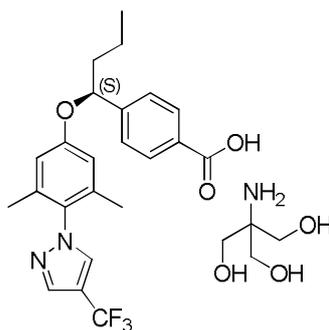
5 A una solución de complejo de borano dietilanilina (20,6 g, 25,2 ml, 126 mmol) en tetrahidrofurano (130 ml) a 20 °C se añadió (s)-metil oxazaborilidina (6,3 ml, 6,3 mmol). Se añadió una solución de cetona (26,0 g, 126 mmol) en tetrahidrofurano (130 ml) durante 2,5 h. La reacción se agitó 10 min antes de inactivar con metanol (15,3 ml). A la solución inactivada se añadió HCl 1 M (125 ml) y el producto se extrajo con heptano (2 x 130 ml). La solución orgánica reunida se lavó con HCl 1M (125 ml) y se concentró hasta un volumen final de 250 ml. La solución se enfrió hasta -10 °C el producto se filtró y se lavó con heptanos fríos dando (R)-4-(1-hidroxibutil)benzoato de metilo como un sólido blanco (23,3 g, 89 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) □: 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,73 (dd, J = 7,4, 5,9 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,81-1,61 (m, 2H), 1,47-1,26 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,4 Hz, 3H).



Etapa (1s): 3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenol

15 A una solución del bromuro de arilo (Intermedio 7) (15,3 g, 49 mmol) e hidróxido de potasio (9,50 g, 144 mmol) en N-metilpirrolidona (38 ml) y agua (38 ml) se añadió tris(dibencilideno)acetato de paladio (0,44 g, 0,48 mmol) y t-butil X-Phos (0,41 g, 0,96 mmol). La solución se calentó hasta 90 °C. Después de 30 min la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo (75 ml). La solución se acidificó con HCl concentrado (9 ml). La fase acuosa se dividió y la fase orgánica se lavó con una solución tribásica de fosfato potásico 0,5 M (75 ml). El disolvente se eliminó y se añadió tolueno (75 ml). La solución en tolueno se enfrió hasta 0 °C y se filtró dando 3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenol (9,21 g, 75 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) □: 9,71 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 1,82 (s, 6H).

Etapa (2,3,4): sal trometamina del ácido (S)-4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzoico.



Etapa (2): (R)-4-(1-(metilsulfonilo)butil)benzoato de metilo:

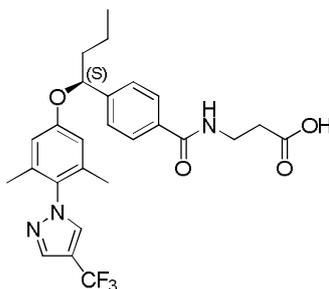
25 A una solución de (R)-4-(1-hidroxibutil)benzoato de metilo, Intermedio (26) (10 g, 48 mmol) en metil t-butil éter (80 ml) que contenía trietilamina (6,32 g, 62 mmol) se añadió cloruro de metanosulfonilo (6,05 g, 53 mmol) lentamente a 20 °C. La solución se filtró para separar las sales de trietilamina y la solución se usó en la etapa siguiente sin aislamiento.

Etapa (3): (S)-4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzoato de metilo:

30 A una solución de 3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenol (Intermedio 26) (12,6 g, 49 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (70 ml) se añadió carbonato de cesio (23,5 g, 72 mmol) y la solución de mesilato de la etapa 2. La reacción se calentó hasta 65 °C durante 5 h. La reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se añadió agua (80 ml). La fase acuosa se separó y la solución orgánica se usó en la etapa siguiente sin aislamiento.

Etapa (4): sal trometamina del ácido (S)-4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzoico:

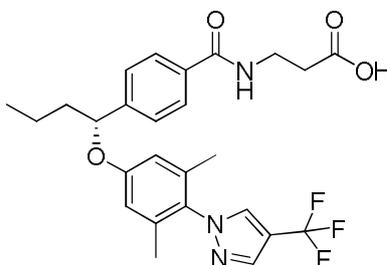
A la solución de la etapa 3 se añadió solución 5 M de hidróxido sódico (29 ml, 145 mmol) y metanol (30 ml). La solución se calentó hasta 35 °C durante 6 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución se acidificó con HCl concentrado (12,4 ml). La reacción se lavó con agua (30 ml). La solución orgánica se concentró y el residuo se recogió en acetonitrilo (100 ml). Se añadió lentamente una solución de tris(hidroximetil)aminometano (5,82 g, 48 mmol) en agua (5 ml). La suspensión resultante se enfrió hasta 0 °C. El producto se filtró y se lavó con acetonitrilo dando la sal deseada como un sólido blanco (20,5 g, 77 % de rendimiento) RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) □: 8,53 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,74 (s, 2H), 5,38 (dd, J = 7,4, 5,1 Hz, 1H), 3,37 (s, 6H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,79 (s, 6H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,45-1,29 (m, 2H), 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Etapa (5-6): ácido (S)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico:**Etapa (5): (S)-4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoato de metilo**

A una solución de la sal trometamina (20 g, 36 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (200 ml) se añadió éster etílico de □-alanina (7,08 g, 45 mmol), 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (8,25 g, 47 mmol) y N-metilmorfolina (7,31 g, 72 mmol). La reacción se agitó a 20 °C durante 2 h. La reacción se lavó con agua (2 x 72 ml) y la solución orgánica se usó en la etapa siguiente sin aislamiento.

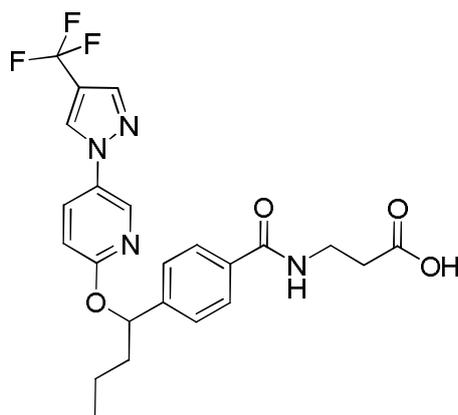
Etapa (6): ácido (S)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico:

A la solución de la etapa 5 se añadió metanol (40 ml), agua (54 ml) e hidróxido sódico (4,34 g, 108 mmol). La reacción se agitó 1 h a 30 °C. La solución se acidificó con HCl concentrado (9,33 ml) y la fase acuosa se separó. La solución orgánica se lavó con HCl 1N (40 ml). La fase orgánica se concentró y el residuo se recogió en acetonitrilo (300 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C y se agitó 5 h. El producto sólido se filtró y se lavó con acetonitrilo frío, dando el compuesto deseado como un sólido blanco (14,6 g, 80 % de rendimiento). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) □: 7,88 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,89 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,15 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 3,68 (c, J = 6,2 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,86 (s, 6H), 1,78 (m, 1H), 1,55-1,38 (m, 2H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H). El compuesto final se recrystalizó en acetonitrilo (5 vol). El compuesto se calentó hasta 80 °C y luego se enfrió hasta 0 °C proporcionando una pureza de 99,01 %.

Ejemplo 84: ácido (R)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico

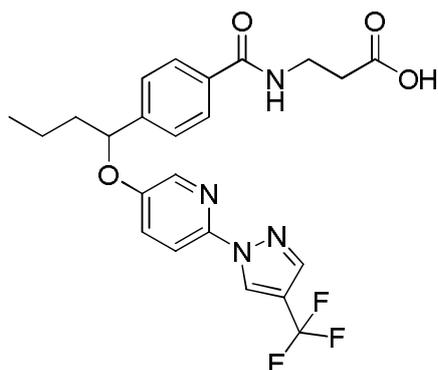
El compuesto del epígrafe se obtiene redisolviendo ácido 3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico racémico, el compuesto del Ejemplo 82, por medio de SFC quiral. Columna: Chiralpak AD-H. Dimensiones: 10 x 250 mm. Fase móvil: 80/20 CO₂/2-propanol. Caudal: 10,0 ml/min. Modificador: 0,2 % isopropilamina. Tiempo de retención: 3,65 minutos.

Ejemplo 85: ácido (+/-)-3-(4-(1-(5-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-2-iloxi)butil)benzamido)propanoico

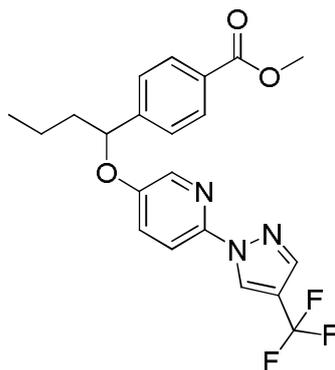


5 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 19 usando el Intermedio (49) y 4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD, δ): 8,62 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 9,0, 2,9 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 – 7,72 (m, 2H), 7,49 – 7,44 (m, 2H), 6,99 – 6,93 (m, 1H), 6,09 (dd, *J* = 7,9, 5,6 Hz, 1H), 3,63 – 3,55 (m, 2H), 2,60 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,08 – 1,96 (m, 1H), 1,90 – 1,78 (m, 1H), 1,54 – 1,33 (m, 2H), 0,98 – 0,92 (m, 3H). EM (M+1): 477,3.

Ejemplo 86: ácido (+/-)-3-(4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-iloxi)butil)benzamido)propanoico



EtapA A: (+/-)-4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-iloxi)butil)benzoato de metilo



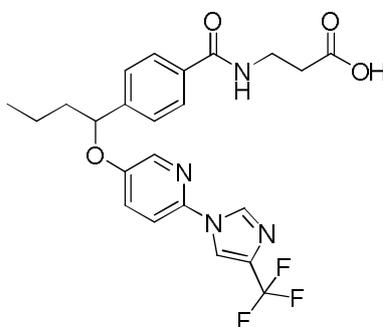
10 A una mezcla a 0 °C del Intermedio (20) (150 mg, 0,72 mmol) y el Intermedio (38) (110 mg, 0,48 mmol) en tetrahidrofurano (5,0 ml) se añadió trifenilfosfina (252 mg, 0,96 mmol) seguido por dicarboxilato de dietilo (167 mg, 0,96 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en
 15 columna dio (+/-)-4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-iloxi)butil)benzoato de metilo (170 mg, 84 %). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,60 (s, 1H), 7,97 – 7,93 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,20 – 7,17 (m, 1H), 5,13 – 5,10 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,01 – 1,95 (m, 1H), 1,81 – 1,78 (m, 1H), 1,48 – 1,47 (m, 1H), 1,38 – 1,36 (m, 1H), 0,92 – 0,89 (m, 3H).

EtapA B: ácido (+/-)-3-(4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-iloxi)butil)benzamido)propanoico

20 A una solución a 0 °C de 4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-iloxi)butil)benzoato de metilo (170,0 mg,

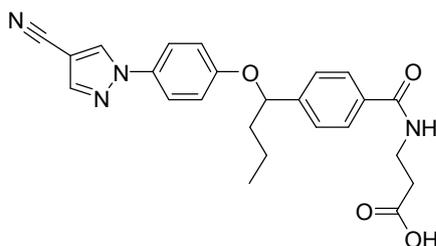
0,405 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió hidróxido de litio 2N (610 μ l, 1,22 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. La reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, dando 164 mg de un sólido incoloro. A una solución de 100 mg del residuo en bruto en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (141 mg, 0,37 mmol). La mezcla se agitó durante 45 minutos y se añadieron después clorhidrato de 3-aminopropionato de metilo (51,1 mg, 0,37 mmol) y diisopropiletamina (128 mg, 0,988 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con cloruro amónico saturado y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se disolvió en agua (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió hidróxido de litio 2N (330 μ l, 0,66 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por HPLC (columna: Boston Analytics Symmetrix ODS-H 150 x 30 mm, 5 μ m; modificador: ácido fórmico al 0,225 %; gradiente: acetonitrilo al 47 a 67 % en agua) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-iloxi)butil)benzamido)propanoico (90 mg) como un sólido incoloro. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,71 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 – 7,69 (m, 3H), 7,42 – 7,35 (m, 3H), 5,33 – 5,30 (m, 1H), 3,53 – 3,50 (m, 2H), 2,54 – 2,51 (m, 2H), 1,97 – 1,92 (m, 1H), 1,79 – 1,73 (m, 1H), 1,49 – 1,38 (m, 1H), 1,37 – 1,34 (m, 1H), 0,90 (t, 3H). EM (M+1): 477,5.

Ejemplo 87: ácido (+/-)-3-(4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-iloxi)butil)benzamido)propanoico

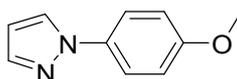


El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 86 usando el Intermedio (50). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,43 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,80 – 7,78 (m, 2H), 7,57 – 7,55 (m, 1H), 7,47 – 7,44 (m, 3H), 5,44 – 5,41 (m, 1H), 3,61 – 3,57 (m, 2H), 2,62 – 2,58 (m, 2H), 2,06 – 2,03 (m, 1H), 1,89 – 1,85 (m, 1H), 1,57 – 1,55 (m, 1H), 1,47 – 1,43 (m, 1H), 1,00 – 0,96 (m, 3H). EM (M+1): 477,2.

Ejemplo 88: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico

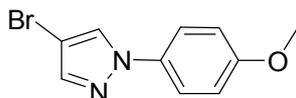


Etapas A: 1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol



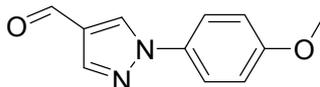
Una mezcla de clorhidrato de (4-metoxifenil)hidrazina (8,0 g, 0,046 mol) y 1,1,3,3-tetrametoxipropano (8,3 g, 0,05 mol) en etanol (120 ml) se calentó hasta reflujo durante 1 hora. La reacción se enfrió entonces hasta temperatura ambiente y se concentró. El residuo se diluyó con bicarbonato sódico saturado (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna dio 1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol (7,7 g, 97 %) como un aceite amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,82 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,59 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,97 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,43 (m, 1H), 3,83 (s, 3H).

Etapas B: 4-bromo-1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol



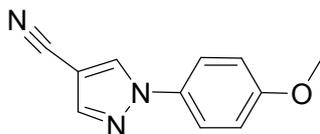
5 A una solución de 1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol (7,2 g, 0,042 mol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió *N*-bromosuccinimida (7,3 g, 0,042 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró y la purificación por cromatografía en columna dio 4-bromo-1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol (8,9 g, 84 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,83 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H).

Etapas C: 1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-4-carbaldehído



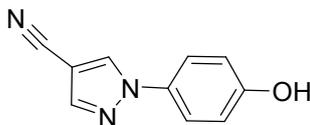
10 A una solución a -78 °C de 4-bromo-1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol (506 mg, 2,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se añadió *n*-butil litio en hexano (0,95 ml, 2,4 mmol). La reacción se agitó durante 2 h a -78 °C. Se añadió *N,N*-dimetilformamida (292 mg, 4 mmol) y la reacción continuó agitándose a -78 °C durante 1 h, luego a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con cloruro amónico saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna dio 1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (80 mg, 20 %) como un aceite amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 9,95 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H).

Etapas D: 1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo



20 A una mezcla de 1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-4-carbaldehído (80 mg, 0,54 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) e hidróxido amónico (3 ml) se añadió yodo (138 mg, 0,54 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La reacción se diluyó con tiosulfato sódico saturado (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron dando 1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo (78 mg, 100 %) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,19 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H).

25 **Etapas E: 1-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo**

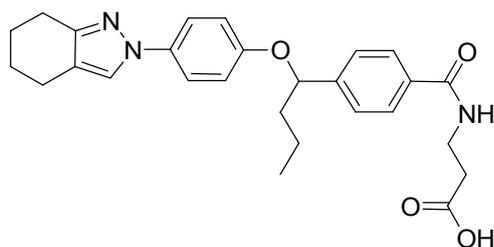


30 A una solución de 1-(4-metoxifenil)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo (115 mg, 0,575 mmol) en diclorometano (5 ml) se añadió tribromuro de boro (431 mg, 1,73 mmol) a -10 °C. La reacción se calentó después hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se inactivó con metanol (0,5 ml) y agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron dando 1-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo (46 mg, 43 %) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 9,89 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 6,90 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H).

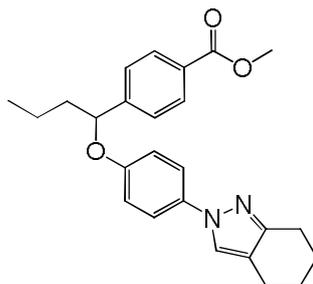
Etapas F: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-ciano-1*H*-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico

35 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 77 usando el Intermedio (48), 1-(4-hidroxifenil)-1*H*-pirazol-4-carbonitrilo, trifetilfosfina y dicarboxilato de dietilo. CLEM analítica: tiempo de retención 1,310 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 μM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 433,2.

40 **Ejemplo 89: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4,5,6,7-tetrahidro-2*H*-indazol-2-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico**



Etapa A: (+/-)-4-(1-(4-(4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-il)fenoxi)butil) benzoato de metilo

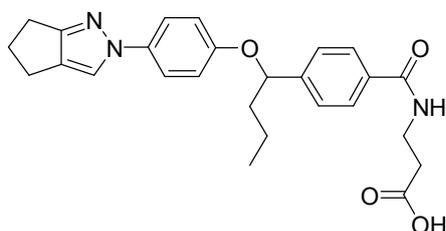


5 Se combinó Intermedio (27) (111 mg, 0,271 mmol) con 4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol (39,4 mg, 0,323 mmol), yoduro de cobre(I) (2,7 mg, 0,014 mmol), carbonato potásico (78,6 mg, 0,569 mmol), *trans*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (9,0 μ l, 0,054 mmol) y tolueno (2 ml). La reacción se llevó a reflujo durante 16 horas, luego se enfrió temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua/hidróxido amónico. La fase orgánica se lavó con HCl 0,5N y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 - 30 % en heptano) dio (+/-)-4-(1-(4-(4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-il)fenoxi)butil)benzoato de metilo (0,056 g, 51 %) como un aceite transparente. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,35 – 7,48 (m, 5H), 6,84 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 5,15 (dd, $J = 7,6, 5,1$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3 H), 2,74 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,58 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 1,94 – 2,04 (m, 1H), 1,70 – 1,90 (m, 5H), 1,37 – 1,56 (m, 2H), 0,96 (t, 3H). EM (M+1): 405,2.

Etapa B: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico

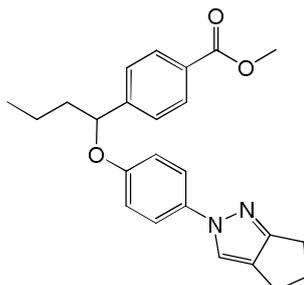
15 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 4-(1-(4-(4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazol-2-il)fenoxi)butil)benzoato de metilo. Columna: Waters Atlantis C18 4,6 x 50 mm, 5 μ m; Modificador: TFA al 0,05 %; Gradiente: H_2O al 95 %/acetonitrilo al 5 % lineal hasta H_2O al 5 %/acetonitrilo al 95 % durante 4,0 min, mantenido a H_2O al 5 %/95 % acetonitrilo hasta 5,0 minutos. Caudal: 2,0 ml/min.; Tiempo de retención: 3,39 minutos. EM (M+1): 462,2.

Ejemplo 90: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-2(4H)-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



20

Etapa A: (+/-)-4-(1-(4-(5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-2(4H)-il)fenoxi)butil)benzoato de metilo



El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 89, Etapa

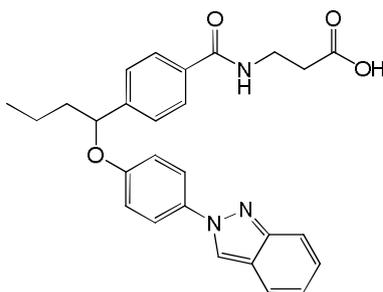
A, usando clorhidrato de 1,4,5,6-tetrahidro-ciclopenta[c]pirazol. El producto obtenido era una mezcla 4:1 de regioisómeros. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3 , δ): 8,01 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,46 – 7,29 (m, 5H), 6,88 – 6,79 (m, 2H), 5,19 – 5,11 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,93 – 2,36 (m, 6H), 2,04 – 1,94 (m, 1H), 1,87 – 1,75 (m, 1H), 1,56 – 1,38 (m, 2H), 0,97 (t, 3H). EM (M+1): 391,3.

5 **Etapa B: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-2(4H)-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico**

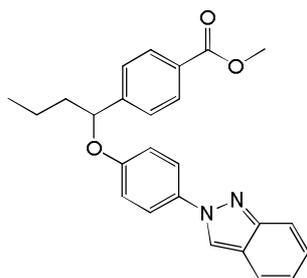
El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 4-(1-(4-(5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-2(4H)-il)fenoxi)butil)benzoato de metilo. RMN de ^1H (400 MHz, EDCl_3 , δ): 7,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,45 – 7,30 (m, 5H), 6,90 – 6,76 (m, 3H), 5,13 (dd, $J = 7,5, 5,4$ Hz, 1H), 3,76 – 3,64 (m, 2H), 2,94 – 2,73 (m, 2H), 2,73 – 2,35 (m, 6H), 2,10 – 1,93 (m, 1H), 1,88 – 1,74 (m, 1H), 1,64 – 1,36 (m, 2H), 0,96 (t, 3H). EM (M+1): 448,4.

10

Ejemplo 91: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(2H-indazol-2-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



Etapa A: (+/-)-4-(1-(4-(2H-indazol-2-il)fenoxi)butil)benzoato de metilo



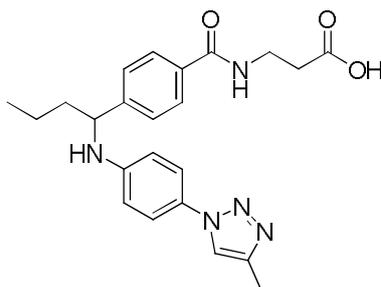
15 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Intermedio (27), usando el Intermedio (55). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,26 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 3H), 7,44 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,14 – 7,05 (m, 1H), 6,95 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 5,21 (dd, $J = 7,6, 5,3$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,11 – 1,97 (m, 1H), 1,91 – 1,77 (m, 1H), 1,65 – 1,37 (m, 2H), 0,98 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). EM (M+1): 211,2.

20 **Etapa B: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(2H-indazol-2-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico**

El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando 4-(1-(4-(2H-indazol-2-il)fenoxi)butil)benzoato de metilo. Columna: Waters Atlantis C18 4,6 x 50 mm, 5 μm ; Modificador: TFA al 0,05 %; Gradiente: H_2O al 95 %/acetonitrilo al 5 % lineal hasta H_2O al 5 %/acetonitrilo al 95 % durante 4,0 min, mantenido a H_2O al 5 %/95 % acetonitrilo hasta 5,0 minutos. Caudal: 2,0 ml/min.; Tiempo de retención: 3,23 minutos. EM (M+1): 458,2.

25

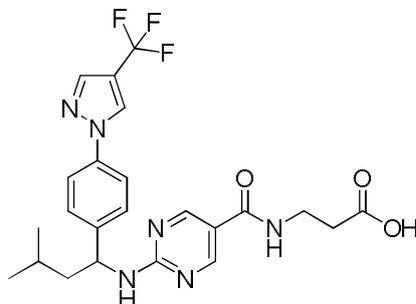
Ejemplo 92: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenilamino)butil)benzamido)propanoico



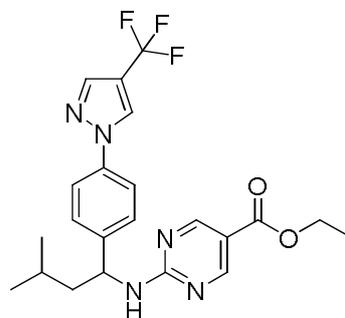
El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 62 usando

el Intermedio (47) y el Intermedio (23). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,0 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 6,65 (d, 2H), 4,47 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,89 – 1,84 (m, 1H), 1,79 – 1,72 (m, 1H), 1,57 – 1,45 (m, 1H), 1,44 – 1,38 (m, 1H), 1,00 (m, 3H). EM (M+1): 422,4.

5 **Ejemplo 93: ácido (+/-)-3-(2-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)butilamino)pirimidin-5-carboxamido)propanoico**



Etapas A: (+/-)-2-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)butilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo



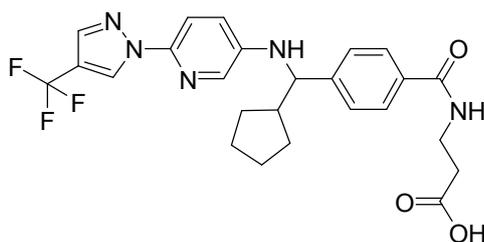
10 Se cargó un vial con Intermedio (14) (180 mg, 0,605 mmol), etanol (5 ml), 2-cloropirimidin-5-carboxilato de etilo (115 mg, 0,665 mmol) y diisopropilamina (156 mg, 1,21 mmol). La mezcla resultante se calentó sometida a radiación de microondas a 100 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna dio (+/-)-2-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)butilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (120 mg, 44 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,80 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 5,97 – 5,95 (m, 1H), 5,29 – 5,22 (m, 1H), 4,34 – 4,29 (m, 2H), 1,82 – 1,78 (m, 1H), 1,70 – 1,66 (m, 2H), 1,35 – 1,32 (m, 3H), 0,99 – 0,95 (m, 6H).

Etapas B: ácido (+/-)-3-(2-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)butilamino)pirimidin-5-carboxamido)propanoico

20 A una solución de 2-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)butilamino)pirimidin-5-carboxilato de etilo (120 mg, 0,268 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) se añadió hidróxido de litio 1N (0,83 ml, 0,83 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en hexafluorofosfato de *N,N*-dimetilformamida (5 ml). Se añadió *O*-(7-Azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (149 mg, 0,393 mmol). La mezcla se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron clorhidrato de 3-aminopropionato de metilo (54,3 mg, 0,393 mmol) y diisopropiletilamina (136 mg, 1,05 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con cloruro amónico acuoso y acetato de etilo. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró.

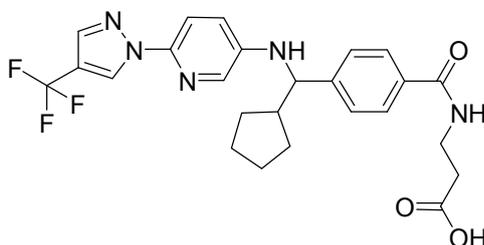
30 El residuo se disolvió en agua (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió hidróxido de litio 1N (0,774 ml, 0,774 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por HPLC (columna: Kromasil Eternity-5-C18 150 x 30 mm, 5 μm ; modificador: ácido fórmico al 0,225 %; gradiente: acetonitrilo al 36 a 56 % en agua) dio ácido (+/-)-3-(2-(3-metil-1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)butilamino)pirimidin-5-carboxamido)propanoico (50 mg). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,70 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 5,27 – 5,21 (m, 1H), 3,62 – 3,53 (m, 2H), 2,68 – 2,53 (m, 2H), 1,94 – 1,82 (m, 1H), 1,79 – 1,68 (m, 1H), 1,68 – 1,58 (m, 1H), 1,06 – 0,91 (m, 6H). EM (M+1): 491,4.

Ejemplo 94: ácido (+/-)-3-(4-(ciclopentil(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico



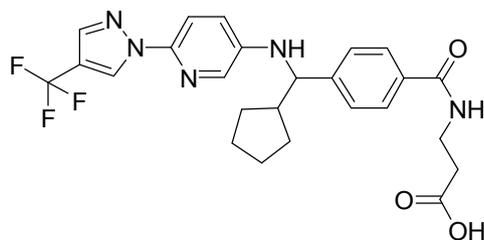
5 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 1 usando el Intermedio (31) y el Intermedio (32). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,54 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,77 (d, $J = 2,73$ Hz, 1 H), 7,69 (d, $J = 8,19$ Hz, 2 H), 7,60 (d, $J = 8,97$ Hz, 1 H), 7,40 (d, $J = 8,19$ Hz, 2 H), 7,01 – 6,95 (m, 1 H), 6,93 (dd, $J = 8,88, 2,83$ Hz, 1 H), 4,15 (d, $J = 8,58$ Hz, 1 H), 3,77 – 3,66 (m, 2 H), 2,76 – 2,65 (m, 2 H), 2,25 – 2,12 (m, 1 H), 2,00 – 1,87 (m, 1 H), 1,73 – 1,16 (m, 7 H). EM (M+1): 502,2.

Ejemplo 95: ácido 3-(4-(ciclopentil(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico, Isómero 1



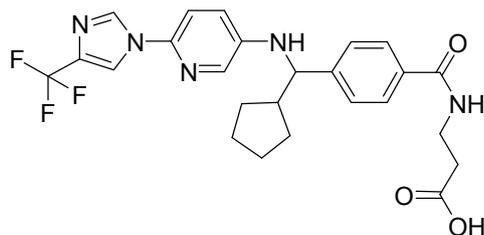
10 El compuesto del epígrafe se obtiene redisolviendo ácido 3-(4-(ciclopentil(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico racémico, el compuesto del Ejemplo 94, por medio de SFC quiral. Columna: Chiralpak AD-H. Dimensiones: 4,6 mm x 25 cm. Fase móvil: CO_2 /metanol 80/20 Caudal: 2,5 ml/min. Modificador: 0,2 % isopropilamina. Tiempo de retención: 3,49 minutos.

15 **Ejemplo 96:** ácido 3-(4-(ciclopentil(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico, Isómero 2



20 El compuesto del epígrafe se obtiene redisolviendo ácido 3-(4-(ciclopentil(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico racémico, el compuesto del Ejemplo 94, por medio de SFC quiral. Columna: Chiralpak AD-H. Dimensiones: 4,6 mm x 25 cm. Fase móvil: CO_2 /metanol 80/20 Caudal: 2,5 ml/min. Modificador: 0,2 % isopropilamina. Tiempo de retención: 4,38 minutos.

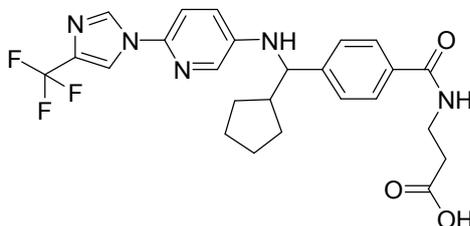
Ejemplo 97: ácido 3-(4-(ciclopentil(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico, Isómero 1



25 El compuesto del epígrafe se obtiene redisolviendo ácido 3-(4-(ciclopentil(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico racémico, el compuesto del Ejemplo 8, por medio de SFC quiral. Columna: Chiralpak AD-H. Dimensiones: 4,6 mm x 25 cm. Fase móvil: CO_2 62/35/2-propanol. Caudal: 2,5 ml/min. Modificador:

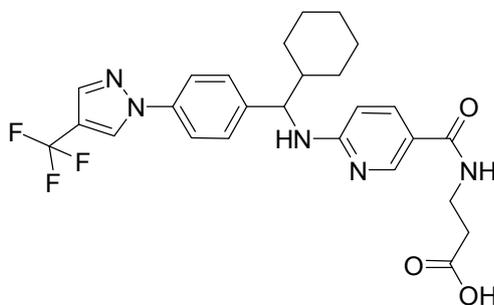
ninguno. Tiempo de retención: 3,92 minutos.

Ejemplo 98: ácido 3-(4-(ciclopropil(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico, Isómero 2

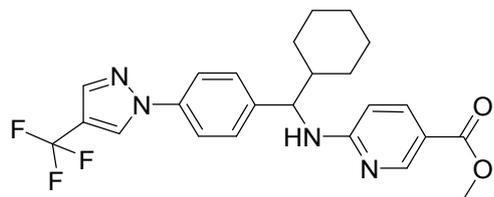


5 El compuesto del epígrafe se obtiene redisolviendo ácido 3-(4-(ciclopropil(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico racémico, el compuesto del Ejemplo 8, por medio de SFC quiral. Columna: Chiralpak AD-H. Dimensiones: 4,6 mm x 25 cm. Fase móvil: 65/35 CO₂/2-propanol. Caudal: 2,5 ml/min. Modificador: ninguno. Tiempo de retención: 4,91 minutos.

10 **Ejemplo 99:** ácido (+/-)-3-(2-(ciclohexil(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)metilamino)nicotinamido)propanoico

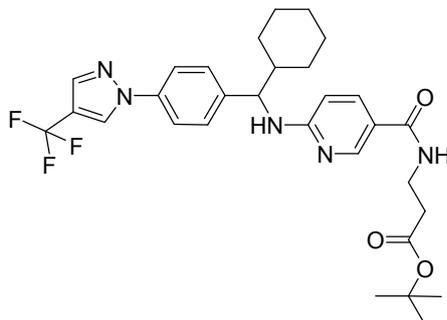


EtapA: (+/-)-6-(ciclohexil(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metilamino)nicotinato de metilo



15 Se cargó un matraz de fondo redondo equipado con un condensador con Intermedio (2) (230 mg, 0,958 mmol) y 2-metil-2-propano-sulfamida (120 mg, 0,958 mmol) en diclorometano (5 ml). Se añadió etóxido de titanio (IV) (437 mg, 1,92 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a reflujo durante 2 horas. A continuación se añadieron a la reacción metanol (1,5 ml) y bicarbonato sódico saturado (1,5 ml). Se formó un precipitado. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y la suspensión se filtró a través de Celite, aclarando con acetato de etilo. Los productos orgánicos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron dando (*E*)-*N*-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)benzilideno)-2-metilpropano-2-sulfamida (290 mg, 0,845 mmol).

25 Este residuo en bruto se diluyó en tetrahidrofurano (3 ml) y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió entonces, gota a gota cloruro de ciclohexilmagnesio (1,27 ml, 2M en éter dietílico, 2,54 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla se inactivó con cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La materia prima se disolvió en metanol (4,2 ml). Se añadió cloruro de hidrógeno (4M en dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró seguidamente. A este residuo en bruto se añadieron *N,N*-dimetilformamida (1 ml), 6-fluoronicotinato de metilo (155 mg, 1,0 mmol) y carbonato potásico (207 mg, 1,5 mmol). La reacción se calentó hasta 120 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 - 45 % en heptano) dio (+/-)-6-(ciclohexil(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metilamino)nicotinato de metilo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,69 (d, *J* = 1,56 Hz, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,93 - 7,82 (m, 2 H), 7,67 - 7,53 (m, 2 H), 7,45 - 7,33 (m, 2 H), 6,16 (d, *J* = 8,78 Hz, 1 H), 5,67 - 5,51 (m, 1 H), 4,61 - 4,41 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 1,94 - 0,98 (m, 11 H). EM (M+1): 459,1.

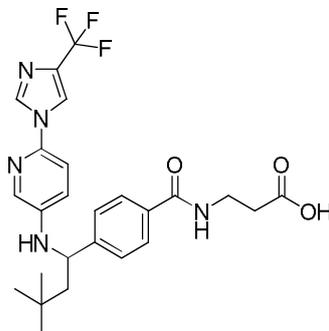
Etapla B: (+/-)-3-(2-(ciclohexil(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metilamino)nicotinamido)propanoato de *terc*-butilo

5 Se añadió hidróxido de litio (800 mg) a una solución de 6-(ciclohexil(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metilamino)nicotinato de metilo (129 mg, 0,281 mmol) en metanol (1,67 ml), tetrahydrofurano (1,67 ml) y agua (1,67 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 4N y se extrajo con tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron.

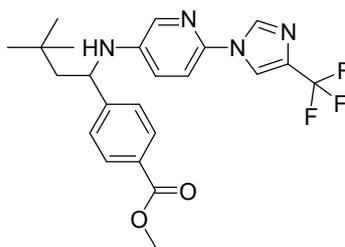
10 Al ácido en bruto se añadieron *N,N*-dimetilformamida (2 ml), 3-aminopropanoato de *terc*-butilo clorhidrato (94,1 mg, 0,518 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (197 mg, 0,518 mmol) y diisopropiletilamina (251 μ l, 1,44 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró seguidamente. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 – 45 % en heptano), dio (+/-)-3-(2-(ciclohexil(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metilamino)nicotinamido)propanoato de *terc*-butilo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,49 – 8,40 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 – 7,66 (m, 1H), 7,59 (d, $J = 8,41$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,41$ Hz, 2H), 6,73 – 6,58 (m, 1H), 6,24 – 6,10 (m, 1H), 5,58 – 5,41 (m, 1H), 4,57 – 4,38 (m, 1H), 3,66 – 3,50 (m, 2H), 2,53 – 2,40 (m, 2H), 2,08 – 0,95 (m, 11H), 1,41 (s, 9H). EM (M+1): 572,3.

Etapla C: ácido (+/-)-3-(2-(ciclohexil(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metilamino)nicotinamido)propanoico

20 Se añadió ácido trifluoroacético (0,30 ml) a una solución de 3-(2-(ciclohexil(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)metilamino)nicotinamido)propanoato de *terc*-butilo (30 mg, 0,052 mmol) en diclorometano (0,4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró y el residuo se evaporó junto con diclorometano, acetato de etilo y tolueno varias veces, dando ácido (+/-)-3-(2-(ciclohexil(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metilamino)nicotinamido)propanoico, como un sólido. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 9,81 (s ancho, 1H), 8,94 (s ancho, 1H), 8,31 – 8,21 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,58$ Hz, 2H), 7,61 – 7,51 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 8,39$ Hz, 2H), 6,70 – 6,58 (m, 1H), 4,29 – 4,17 (m, 1H), 3,69 – 3,53 (m, 2H), 2,76 – 2,65 (m, 2H), 2,00 – 0,91 (m, 11H). EM (M+1): 516,2.

Ejemplo 100: ácido (+/-)-3-(4-(3,3-dimetil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico

30 **Etapla A: (+/-)-4-(3,3-dimetil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzoato de metilo**

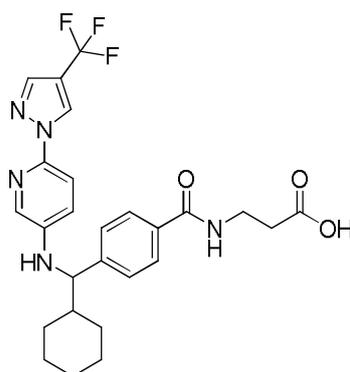


5 A una solución de Intermedio (43) (220 mg, 0,939 mmol) y el Intermedio (6) (214 mg, 0,939 mmol) en metanol (48 ml) se añadió decaborano (57,3 mg, 0,469 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró y la purificación por TLC preparativa dio 4-(3,3-dimetil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzoato de metilo (50 mg, 12 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,03 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,71 (m, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,78 – 6,75 (m, 1H), 4,41 – 4,34 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,71 – 1,68 (m, 2H), 0,95 (s, 9H).

Etap **B:** **ácido** **(+/-)-3-(4-(3,3-dimetil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico**

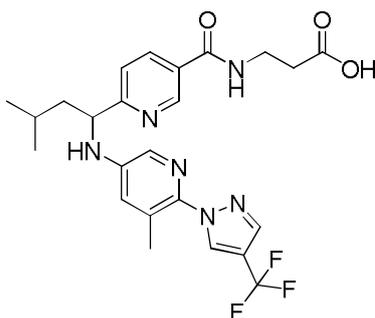
10 A una solución de 4-(3,3-dimetil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzoato de metilo (50 mg, 0,11 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió hidróxido de litio 2N (5 ml, 10 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 12 horas. La mezcla se ajustó hasta pH = 2 mediante adición de ácido clorhídrico acuoso 1N y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (5 ml). Se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (70,0 mg, 0,184 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió clorhidrato de 3-aminopropionato de metilo (19,3 mg, 0,138 mmol) seguido por diisopropilamina (47,6 mg, 0,37 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió cloruro amónico acuoso se añadió y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml) y se añadió hidróxido de litio 2N (4 ml, 8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió ácido clorhídrico acuoso 1N para ajustar el pH = 2 y la solución se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por HPLC (columna: Boston Analytics Symmetrix ODS-H 150 x 30 mm, 5 μm ; modificador: ácido fórmico al 0,225 %; gradiente: acetonitrilo al 39 a 59 % en agua) dio ácido (+/-)-3-(4-(3,3-dimetil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico (22,7 mg, 41 %). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,21 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 6,94 (m, 1H), 4,48 – 4,45 (m, 1H), 3,51 – 3,48 (m, 2H), 2,53 – 2,49 (m, 2H), 1,81 – 1,75 (m, 1H), 1,58 – 1,53 (m, 1H), 0,94 (s, 9H). EM (M+1): 504,3.

Ejemplo **101:** **ácido** **(+/-)-3-(4-(ciclohexil(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico**

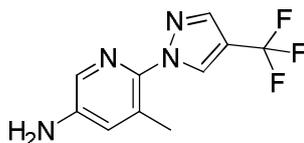


30 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 100 usando el Intermedio (44) y el Intermedio (32). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,64 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 – 7,72 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,04 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,07 – 2,04 (m, 1H), 1,79 – 1,66 (m, 4H), 1,43 – 1,40 (m, 1H), 1,30 – 1,04 (m, 5H). EM (M+1): 516,2.

35 **Ejemplo** **102:** **ácido** **(+/-)-3-(6-(3-metil-1-(5-metil-6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)nicotinamido)propanoico**

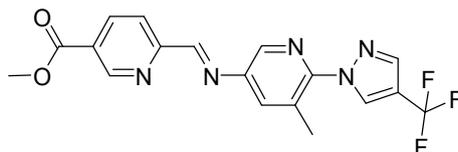


Etapa A: 5-metil-6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina



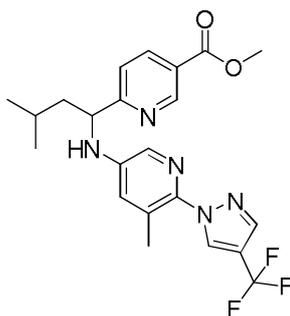
5 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Intermedio (6) usando 4-trifluorometil-1H-pirazol y 2-cloro-3-metil-5-nitro-piridina. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,21 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,85 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

Etapa B: 6-((5-metil-6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilimino)metil)nicotinato de metilo



10 Se calentó a reflujo en nitrógeno durante la noche una mezcla de 6-formilnicotinato de metilo (251,3 mg, 1,52 mmol) y 5-metil-6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina (369 mg, 1,52 mmol) en tolueno (8 ml). La mezcla de reacción se concentró dando 6-((5-metil-6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilimino)metil)nicotinato de metilo (592 mg, 100 %). RMN de ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ): 9,09 (d, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,35 – 8,30 (m, 2H), 8,20 – 8,17 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

15 **Etapa C: (+/-)-6-(3-metil-1-(5-metil-6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)nicotinato de metilo**

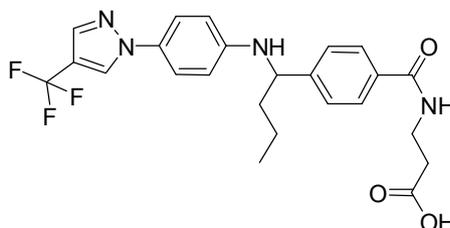


20 A una solución a 0 °C de 6-((5-metil-6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilimino)metil)nicotinato de metilo (592 mg, 1,52 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (8 ml) se añadió bromuro de isobutilmagnesio (1,0 ml, 2,0M en THF, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se dejó agitar durante 3 horas. Se añadió cloruro amónico acuoso saturado (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por TLC preparativa dio 6-(3-metil-1-(5-metil-6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)nicotinato de metilo (250 mg). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 9,18 – 9,17 (m, 1H), 8,26 – 8,23 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 – 7,68 (m, 1H), 7,40 – 7,38 (m, 1H), 6,79 – 6,78 (m, 1H), 4,65 – 4,58 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,78 – 1,66 (m, 3H), 1,02 (d, 3H), 0,96 (d, 3H).

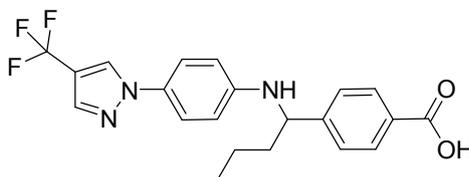
Etapa D: ácido (+/-)-3-(6-(3-metil-1-(5-metil-6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)nicotinamido)propanoico

El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 100 etapa B usando 6-(3-metil-1-(5-metil-6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)nicotinato de metilo. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,91 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,14 – 8,11 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,65 – 7,64 (d, 1H), 7,55 – 7,53 (m, 1H), 6,90 – 6,89 (m, 1H), 4,63 – 4,60 (m, 1H), 3,62 – 3,59 (m, 2H), 2,63 – 2,59 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,81 – 1,78 (m, 2H), 1,70 – 1,65 (m, 1H), 1,01 (d, 3H), 0,97 (d, 3H). EM (M+1): 505,3.

Ejemplo 103: ácido 3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 1

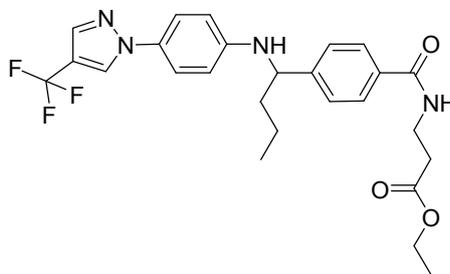


Etapa A: ácido 4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenilamino)butil)benzoico



El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 1 usando el Intermedio (5) y el Intermedio (52). EM (M-1): 402,0.

Etapa B: 3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenilamino)butil)benzamido)propanoato de etilo, Isómeros 1 y 2



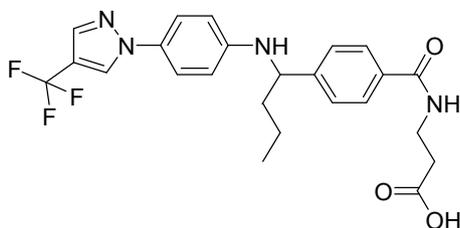
A una mezcla de 3-aminopropanoato de clorhidrato de etilo (418 mg, 2,72 mmol), ácido 4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenilamino)butil) benzoico (732 mg, 1,82 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (292 mg, 1,91 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,20 ml, 7,26 mmol) en tetrahidrofurano (18,2 ml) se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (557 mg, 2,90 mmol). La mezcla se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y la materia prima se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 – 100 % en heptano) proporcionando 3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenilamino)butil)benzamido)propanoato de etilo racémico (684 mg, 85 %) como un sólido. El racemato se purificó adicionalmente por SFC quiral proporcionando 300 mg de Isómero 1 y 300 mg de Isómero 2, que se usaron en la conversión a los productos enantioméricamente puros. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,94 (c, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 6,84 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,42 – 4,34 (m, 1H), 4,31 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,16 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,71 (c, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,63 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 1,88 – 1,71 (m, 2H), 1,53 – 1,31 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). SFC quiral: Chiralpak AD-H, 10 x 250 mm; Fase móvil CO_2 /metanol 65/35, 65 ml/min, Tiempo de retención: 3,95 min (Isómero 1), 6,81 min (Isómero 2).

Etapa C: ácido 3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 1

Se disolvió el isómero 1 de 3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenilamino)butil)benzamido)propanoato de etilo (0,300 g, 0,597 mmol) se disolvió en metanol (8,0 ml) y tetrahidrofurano (4,2 ml) y se trató con hidróxido de litio acuoso 2N (4,2 ml, 8,4 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción en bruto se concentró y el sólido residual se disolvió en agua y se acidificó hasta pH = 4 con ácido clorhídrico acuoso 1,0M. Se formó un precipitado marrón. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío

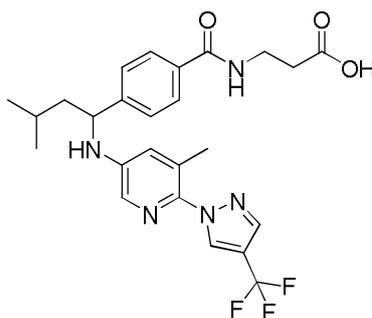
proporcionando ácido 3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 1 (0,220 g, 78 %) como un sólido. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,91 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,03 – 6,88 (m, 1H), 6,60 – 6,42 (m, 2H), 4,33 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,72 – 2,54 (m, 2H), 1,87 – 1,65 (m, 2H), 1,51 – 1,22 (m, 2H), 0,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). EM (M+1): 475,2.

5 **Ejemplo 104:** ácido 3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 2



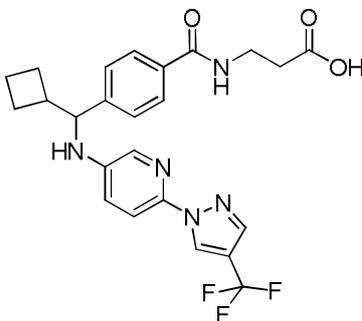
10 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 103 usando el Isómero 2 de 3-(4-(1-(4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenilamino)butil)benzamido)propanoato de etilo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,91 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,03 – 6,88 (m, 1H), 6,60 – 6,42 (m, 2H), 4,33 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,72 – 2,54 (m, 2H), 1,87 – 1,65 (m, 2H), 1,51 – 1,22 (m, 2H), 0,90 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H). EM (M+1): 475,2.

Ejemplo 105: ácido (+/-)-3-(4-(3-metil-1-(5-metil-6-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico



15 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 62, usando el Intermedio (58) y 5-metil-6-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-amina (Etapa A del Ejemplo 102). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,32 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,77 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 2 H), 7,65 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 7,48 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 2 H), 6,91 (s, 1 H), 4,54 – 4,58 (m, 1 H), 3,61 (t, $J = 4,8$ Hz, 2 H), 2,60 – 2,64 (m, 2 H), 2,08 (d, $J = 2,0$ Hz, 3 H), 1,72 – 1,86 (m, 2 H), 1,53 – 1,61 (m, 1 H), 0,97 – 1,04 (m, 6 H). EM (M+1): 504,3.

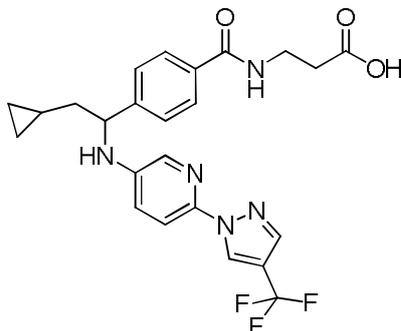
20 **Ejemplo 106:** ácido (+/-)-3-(4-(ciclobutil(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico



25 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 100, usando el Intermedio (59) y el Intermedio (32). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,66 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,76 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,75 (s, 2 H), 7,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,48 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,05 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1 H), 4,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 3,60 (t, $J = 6,0$ Hz, 2 H), 2,59 – 2,68 (m, 3 H), 2,24 (s, 1 H), 1,75 – 2,00 (m, 5 H). EM (M+1): 510,2.

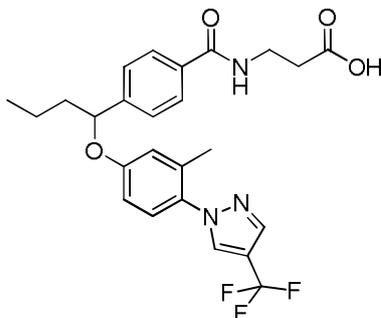
Ejemplo 107: ácido (+/-)-3-(4-(2-ciclopropil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-

ilamino)etil)benzamido)propanoico

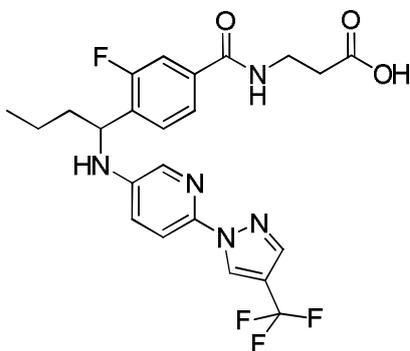


- 5 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 100, usando el Intermedio (60) y el Intermedio (32). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,61 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,70 – 7,72 (m, 3 H), 7,54 (d, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 7,46 (d, $J = 6,4$ Hz, 2 H), 7,01 (d, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 4,48 – 4,52 (m, 1 H), 3,55 (t, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 2,56 (t, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 1,78 – 1,89 (m, 1 H), 1,52 – 1,61 (m, 1 H), 0,67 – 0,79 (m, 1 H), 0,31 – 0,49 (m, 2 H), 0,00 – 0,14 (m, 2 H). EM (M+1) 488,4.

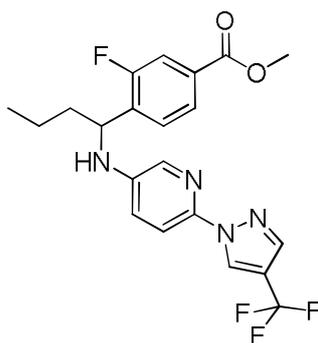
Ejemplo 108: ácido (+/-)-3-(4-(1-(3-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



- 10 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 86, usando el Intermedio (61). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,23 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,79 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 6,82 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 5,36 – 5,39 (m, 1 H), 3,61 – 3,64 (m, 2 H), 2,62 – 2,65 (m, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 1,98 – 2,05 (m, 1 H), 1,81 – 1,86 (m, 1 H), 1,54 – 1,58 (m, 1 H), 1,45 – 1,51 (m, 1 H), 0,97 – 1,01 (m, 3 H). EM (M+1) 490,4.
- 15 **Ejemplo 109: ácido 3-(3-fluoro-4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 1**

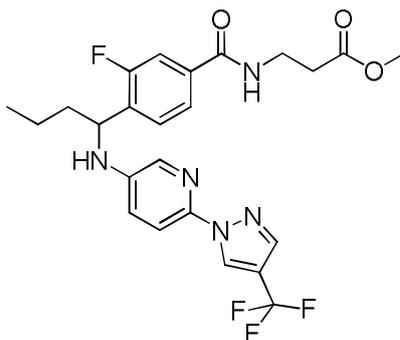


Etapa A: (+/-)-3-fluoro-4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzoato de metilo



Se añadió decaborano (65,4 mg, 0,535 mmol) a una solución del Intermedio (32) (244 mg, 1,07 mmol) y el Intermedio (62) (240 mg, 1,07 mmol) en metanol (8 ml). La reacción se calentó hasta 60 °C durante 24 horas. La reacción se enfrió hasta 35 °C y se agitó durante otras 24 horas. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida dando (+/-)-3-fluoro-4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzoato de metilo (400 mg, 86 %) como un aceite amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,55 (s, 1 H), 7,60 – 7,90 (m, 5 H), 7,29 – 7,33 (m, 1 H), 6,86 (dd, *J* = 8,8, 2,8 Hz, 1 H), 4,64 – 4,69 (m, 1 H), 4,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 1,75 – 1,98 (m, 2 H), 1,21 – 1,45 (m, 2 H), 0,90 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H).

Etapa B: 3-(3-fluoro-4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoato de metilo, Isómeros 1 y 2



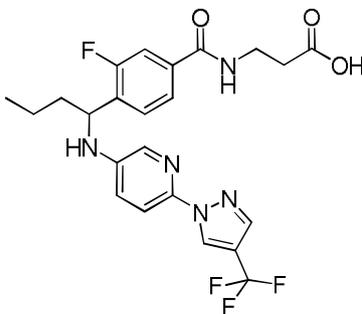
Se añadió hidróxido de litio acuoso 2N (15 ml, 30 mmol) a (+/-)-3-fluoro-4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzoato de metilo (400 mg, 0,9 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). La reacción se calentó hasta 80 °C durante 12 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se acidificó hasta pH ~ 2 con ácido clorhídrico acuoso 1N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron dando un sólido amarillo (380 mg). El sólido se recogió en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) y se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (1,86 g, 4,88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron clorhidrato de 3-aminopropanoato de metilo (511 mg, 3,66 mmol) y diisopropiletamina (1,26 g, 9,76 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se diluyó con cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida dio 3-(3-fluoro-4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoato de metilo racémico (450 mg, 96 %) como un sólido amarillo. El racemato se purificó adicionalmente por SFC quiral proporcionando 180 mg de Isómero 1 y 150 mg de Isómero 2, que se usaron en la conversión a los productos enantioméricamente puros finales. SFC quiral: Chiralpak AD-3, 4,6 x 50 mm, 3 μm. Modificador: DEA al 0,05 %. Gradiente: CO₂ al 95 %/etanol al 5 % lineal hasta CO₂ al 60 %/etanol al 40 % durante 3,0 minutos. Caudal: 4 ml/min. Tiempo de retención: 1,44 minutos (Isómero 1), 1,75 minutos (Isómero 2).

Etapa C: ácido 3-(3-fluoro-4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 1

A una solución de Isómero 1 de 3-(3-fluoro-4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoato de metilo (180 mg, 0,36 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se añadió hidróxido de litio acuoso 2N (8 ml, 16 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó hasta pH ~ 2 con ácido clorhídrico acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron dando ácido 3-(3-fluoro-4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 1 (104 mg, 59 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD, δ): 8,57 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,43 – 7,46 (m, 2 H), 7,34 – 7,38 (m, 1 H), 6,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 4,66 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 3,48 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H),

2,50 (t, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 1,65 – 1,82 (m, 2 H), 1,17 – 1,49 (m, 2 H), 0,89 (t, $J = 6,8$ Hz, 3 H). EM (M+1) 494,2. SFC quiral: Chiralpak AD-3, 4,6 x 50 mm, 3 μ m. Modificador: DEA al 0,05 %. Gradiente: CO₂ al 95 %/etanol al 5 % lineal hasta CO₂ al 60 %/etanol al 40 % durante 3,0 minutos. Caudal: 4 ml/min. Tiempo de retención: 1,74 minutos, 100 % de ee (Isómero 1).

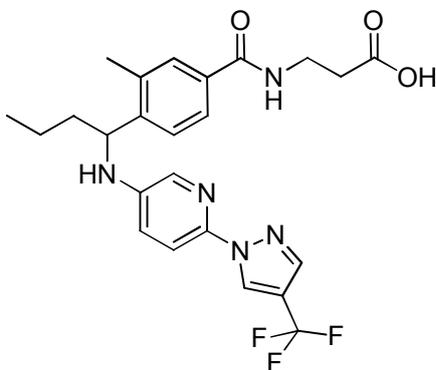
5 **Ejemplo 110: ácido 3-(3-fluoro-4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 2**



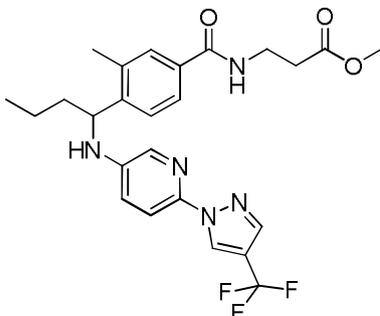
10 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 109, usando el Isómero 2 de 3-(3-fluoro-4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoato metilo de en la Etapa C. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD, δ): 8,57 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 7,43 – 7,46 (m, 2 H), 7,34 – 7,38 (m, 1 H), 6,94 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,66 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 3,48 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 2,50 (t, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 1,67 – 1,82 (m, 2 H), 1,29 – 1,48 (m, 2 H), 0,89 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H). EM (M+1) 494,2. SFC quiral: Chiralpak AD-3, 4,6 x 50 mm, 3 μ m. Modificador: DEA al 0,05 %.

15 Gradiente: CO₂ al 95 %/etanol al 5 % lineal hasta CO₂ al 60 %/etanol al 40 % durante 3,0 minutos. Caudal: 4 ml/min. Tiempo de retención: 1,42 minutos, 99 % de ee (Isómero 2).

Ejemplo 111: ácido 3-(3-metil-4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 1



20 **Etapa A: 3-(3-metil-4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoato de metilo, Isómeros 1 y 2**



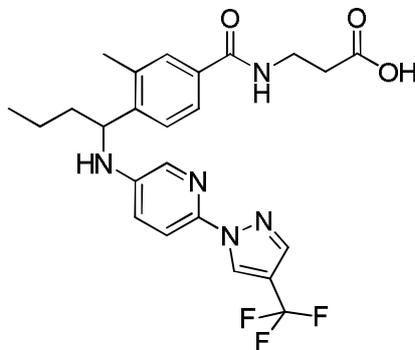
25 Los compuestos del epígrafe se prepararon por un procedimiento análogo al que se ha descrito en las Etapas A – B del Ejemplo 109, usando el Intermedio (63). La purificación del 3-(3-metil-4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoato de metilo racémico por SFC quiral proporcionó 140 mg de Isómero 1 y 140 mg de Isómero 2, que se usaron en la conversión a los productos enantioméricamente puros finales. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,60 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,59 – 7,66 (m, 3 H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,36 (d, $J = 8,4$

Hz, 1 H), 6,75 – 6,82 (m, 2 H), 4,56 – 4,61 (m, 1 H), 4,26 (d, $J = 4,8$ Hz, 1 H), 3,66 – 3,72 (m, 5 H), 2,64 (t, $J = 5,8$ Hz, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 1,73 – 1,78 (m, 2 H), 1,40 – 1,57 (m, 2 H), 0,99 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H). SFC quiral: Chiralpak AD-2, 30 x 50 mm, 3 μ m. Modificador: ninguno. Fase móvil: CO₂/etanol 60/40. Caudal: 80 ml/min. Tiempo de retención: 1,46 minutos (Isómero 1) y 2,13 minutos (Isómero 2).

5 **Etapa B: ácido 3-(3-metil-4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 1**

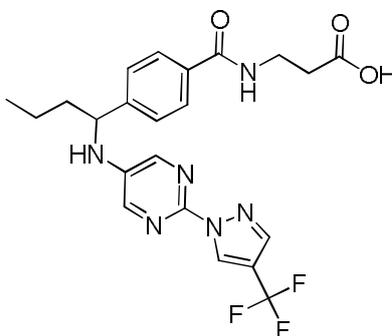
El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito en Etapa C del Ejemplo 109, usando el Isómero 1 de 3-(3-metil-4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoato de metilo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD, δ): 8,65 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,63 (d, $J = 2,8$ Hz, 2 H), 7,53 – 7,58 (m, 2 H), 7,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,92 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1 H), 4,60 – 4,64 (m, 1 H), 3,58 (t, $J = 6,4$ Hz, 2 H), 2,59 (t, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 1,70 – 1,79 (m, 2 H), 1,61 – 1,67 (m, 1 H), 1,46 – 1,51 (m, 1 H), 0,99 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H). EM (M+1) 490,1. SFC quiral: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 μ m. Modificador: DEA al 0,05 %. Fase móvil: CO₂ 75/25/etanol. Caudal: 35 ml/min. Tiempo de retención: 3,92 minutos, 99,9 % de ee (Isómero 1).

15 **Ejemplo 112: ácido 3-(3-metil-4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 2**

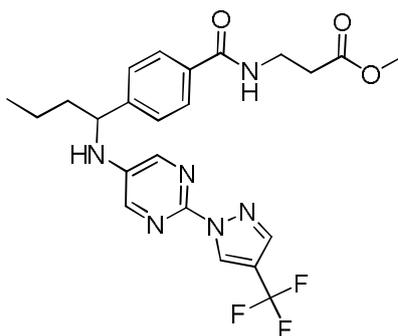


El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 111, usando el Isómero 2 de 3-(3-metil-4-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoato de metilo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD, δ): 8,65 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,63 (d, $J = 2,8$ Hz, 2 H), 7,53 – 7,58 (m, 2 H), 7,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,92 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1 H), 4,60 – 4,64 (m, 1 H), 3,58 (t, $J = 6,4$ Hz, 2 H), 2,59 (t, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 1,70 – 1,79 (m, 2 H), 1,61 – 1,67 (m, 1 H), 1,46 – 1,51 (m, 1 H), 0,99 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H). EM (M+1) 490,1. SFC quiral: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 μ m. Modificador: DEA al 0,05 %. Fase móvil: CO₂ 75/25/etanol. Caudal: 35 ml/min. Tiempo de retención: 5,38 minutos, 99,7 % de ee (Isómero 2).

25 **Ejemplo 113: ácido 3-(4-(1-(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-ilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 1**



30 **Etapa A: 3-(4-(1-(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-ilamino)butil)benzamido)propanoato de metilo, Isómero 1 y 2**

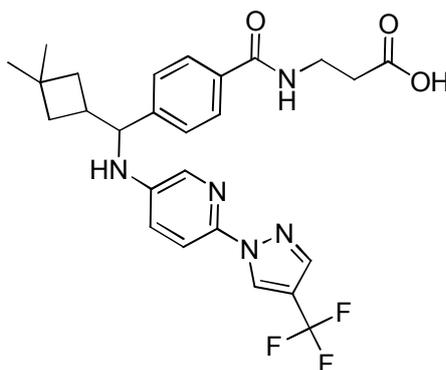


El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito en Etapa A del Ejemplo 62, usando el Intermedio (64). La purificación de 3-(4-(1-(2-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-5-ilamino)butil)benzamido)propanoato de metilo racémico por SFC quiral proporcionó 400 mg de Isómero 1 y 420 mg de Isómero 2, que se usaron en la conversión a los productos enantioméricamente puros finales. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD, δ): 8,84 (s, 1 H), 8,08 (s, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 4,52 (t, *J* = 7,0 Hz, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,63 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 2,66 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 1,75 – 1,99 (m, 2 H), 1,39 – 1,60 (m, 2 H), 1,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H). SFC quiral: Chiralpak AD, 50 x 250 mm, 10 μm. Modificador: DEA al 0,05 %. Fase móvil: CO₂/metanol 70/30. Caudal: 200 ml/min. Tiempo de retención: 8,65 minutos (Isómero 1) y 10,5 minutos (Isómero 2).

Etapa B: ácido 3-(4-(1-(2-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-5-ilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 1

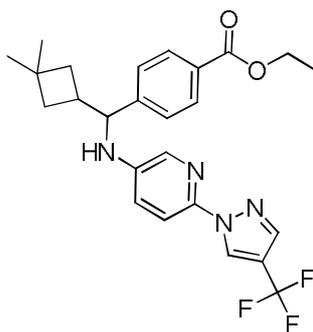
El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito en la Etapa C del Ejemplo 109, usando el Isómero 2 de 3-(4-(1-(2-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)pirimidin-5-ilamino)butil)benzamido)propanoato de metilo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD, δ): 8,73 (s, 1 H), 7,97 (s, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 4,40 (t, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 3,50 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 2,52 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 1,67 – 1,82 (m, 2 H), 1,20 – 1,50 (m, 2 H), 0,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H). EM (M+1) 477,2. SFC quiral: Chiralpak AD-3, 4,6 x 150 mm, 3 μm. Modificador: DEA al 0,05 %. Gradiente: CO₂ al 95 %/metanol al 5 % lineal hasta CO₂ al 60 %/metanol al 40 % durante 16,0 minutos. Caudal: 2,5 ml/min. Tiempo de retención: 7,69 minutos, 99,8 % de ee (Isómero 1).

Ejemplo 114: ácido 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico, Isómero 1



Etapa A: (+/-)-4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzoato de etilo

25

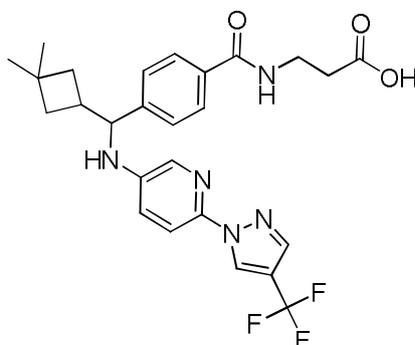


5 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito en Etapa A del Ejemplo 1, usando el Intermedio (65) y el Intermedio (32). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,54 (s, 1 H), 7,93 (d, $J = 8,00$ Hz, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,55 – 7,60 (m, 2 H), 7,31 (d, $J = 8,00$ Hz, 2 H), 6,79 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H), 4,26 – 4,31 (m, 2 H), 4,14 (d, $J = 8,80$ Hz, 1 H), 2,38 – 2,43 (m, 1 H), 1,92 – 1,98 (m, 1 H), 1,50 – 1,67 (m, 3 H), 1,30 (t, $J = 7,20$ Hz, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,01 (s, 3 H). EM (M+1) 473,2.

Etapa B: ácido 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico, Isómero 1

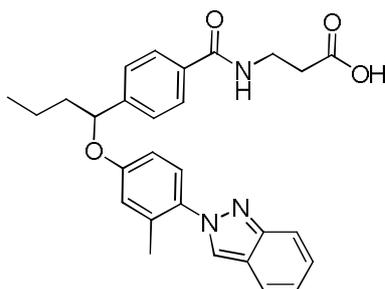
10 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito en las Etapas B – C del Ejemplo 99, usando (+/-)-4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzoato de etilo. La purificación de ácido 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico racémico por SFC quiral proporcionó el producto enantiomérico aislado. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,53 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,80 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,61 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 6,98 – 7,05 (m, 1 H), 6,95 (dd, $J = 8,9, 2,8$ Hz, 1 H), 4,21 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H), 3,72 (c, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 2,72 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 2,42 – 2,56 (m, 1 H), 1,99 (m, 1 H), 1,53 – 1,73 (m, 3 H), 1,11 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H). EM (M+1) 516,1. SFC quiral: MiniGram-2, 20 x 250 mm. Modificador: Ninguno. Fase móvil: CO_2 /etanol 60/40. Caudal: 10,0 ml/min. Tiempo de retención: 2,37 minutos (Isómero 1).

Ejemplo 115: ácido 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico, Isómero 2

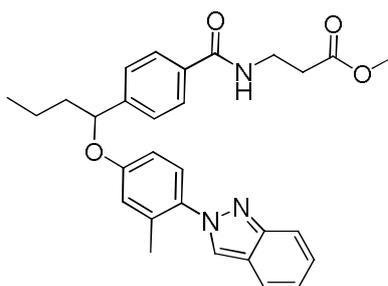


20 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito en las Etapas B – C del Ejemplo 99, usando (+/-)-4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzoato de etilo. La purificación de ácido 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico racémico por SFC quiral proporcionó el producto enantiomérico aislado. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,53 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,80 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,61 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 6,98 – 7,05 (m, 1 H), 6,95 (dd, $J = 8,9, 2,8$ Hz, 1 H), 4,21 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H), 3,72 (c, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 2,72 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 2,42 – 2,56 (m, 1 H), 1,99 (m, 1 H), 1,53 – 1,73 (m, 3 H), 1,11 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H). EM (M+1) 516,1. SFC quiral: MiniGram-2, 20 x 250 mm. Modificador: Ninguno. Fase móvil: CO_2 /etanol 60/40. Caudal: 10,0 ml/min. Tiempo de retención: 4,12 minutos (Isómero 2).

30 **Ejemplo 116: ácido 3-(4-(1-(4-(2H-indazol-2-il)-3-metilfenoxi)butil)benzamido)propanoico, Isómero 2**



Etapas A: 3-(4-(1-(4-(2H-indazol-2-yl)-3-metilfenoxi)butil)benzamido)propanoato de metilo, Isómeros 1 y 2

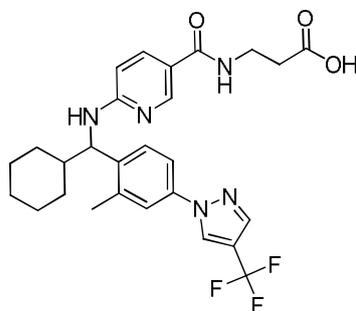


5 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito en las Etapas A – C del Ejemplo 82, usando el Intermedio (66) en la Etapa A y clorhidrato de 3-aminopropanoato de metilo en la Etapa C. Se purificó 3-(4-(1-(4-(2H-indazol-2-yl)-3-metilfenoxi)butil)benzamido)propanoato de metilo racémico por SFC quiral proporcionando Isómero 1 e Isómero 2, que se usaron en la conversión a los productos enantioméricamente puros finales. SFC quiral: Berger MultiGram SFC, Mettler Toledo Co Ltd., OD 30 x 250 mm, 5 μ m. Modificador: ninguno. Fase móvil: 60/40 CO₂/metanol. Caudal: 50 ml/min. Tiempo de retención: 8,89 minutos (Isómero 1) y 9,42 minutos (Isómero 2).

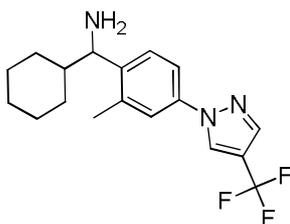
Etapas B: ácido 3-(4-(1-(4-(2H-indazol-2-yl)-3-metilfenoxi)butil)benzamido)propanoico, Isómero 2

15 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito en Etapa D del Ejemplo 82, usando el Isómero 2 de 3-(4-(1-(4-(2H-indazol-2-yl)-3-metilfenoxi)butil)benzamido)propanoato de metilo. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD, δ): 8,25 (s, 1 H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,49 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,30 – 7,35 (m, 1 H), 7,23 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 7,09 – 7,13 (m, 1 H), 6,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 6,83 (dd, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1 H), 5,37 – 5,40 (m, 1 H), 3,60 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 2,61 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 1,96 – 2,02 (m, 4 H), 1,80 – 1,86 (m, 1 H), 1,44 – 1,57 (m, 2 H), 1,00 (t, *J* = 6,4 Hz, 3 H). EM (M+1) 472,3. SFC quiral: Chiralpak AD-3, 4,6 x 50 mm, 3 μ m. Modificador: DEA al 0,05 %. Gradiente: CO₂ al 95 %/metanol al 5 % lineal hasta CO₂ al 60 %/metanol al 40 % durante 3 minutos. Caudal: 4 ml/min. Tiempo de retención: 1,94 minutos, 96,1 % de ee (Isómero 2).

Ejemplo 117: ácido 3-(6-(ciclohexil(2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metilamino)nicotinamido)propanoico, Isómero 1

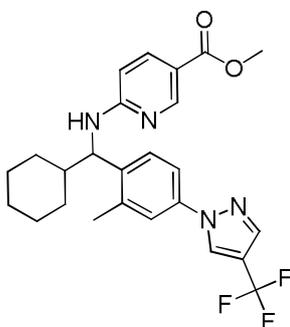


Etapas A: (+/-)-ciclohexil(2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metanamina



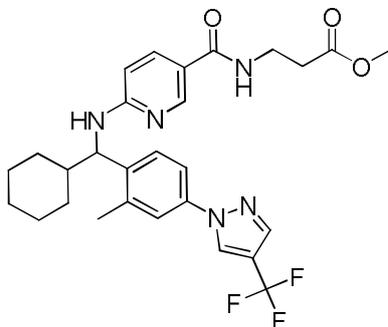
5 A una solución de Intermedio (67) (300,0 mg, 1,19 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se añadió bromuro de ciclohexilmagnesio (1,79 ml, 3,58 mmol, 2 M en THF). El recipiente de reacción se selló y se calentó hasta 120 °C en un microondas durante 20 minutos. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió metanol (1 ml), seguido por borohidruro sódico (90,4 mg, 2,39 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida dio (+/-)-ciclohexil(2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metanamina (80 mg, 20 %) como un sólido marrón. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,09 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,41 – 7,45 (m, 3 H), 3,87 (d, *J* = 8,00 Hz, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 1,94 – 1,98 (m, 1 H), 0,98 – 1,85 (m, 10 H).

Etapas B: (+/-)-6-(ciclohexil(2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metilamino)nicotinato de metilo



15 A una solución de (+/-)-ciclohexil(2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metanamina (80,0 mg, 0,237 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) se añadió 6-fluoronicotinato de metilo (55,2 mg, 0,356 mmol) y carbonato potásico (98,4 mg, 0,712 mmol). La reacción se calentó hasta 110 °C y se agitó durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida dio (+/-)-6-(ciclohexil(2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metilamino)nicotinato de metilo (20 mg, 15 %) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,63 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,79 – 7,82 (m, 2 H), 7,43 (s, 1 H), 7,33 – 7,36 (m, 1 H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 5,39 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 4,74 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 1,85 – 1,88 (m, 1 H), 1,58 – 1,72 (m, 5 H), 1,05 – 1,19 (m, 5 H).

Etapas C: 3-(6-(ciclohexil(2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metilamino)nicotinamido)propanoato de metilo, Isómeros 1 y 2

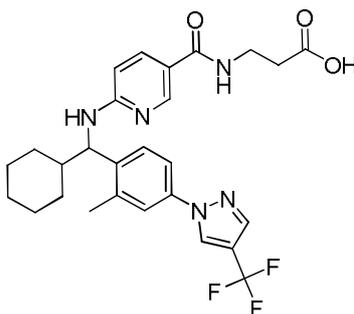


25 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito en las Etapas B – C del Ejemplo 82, usando (+/-)-6-(ciclohexil(2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metilamino)nicotinato de metilo en Etapa B y clorhidrato de 3-aminopropanoato de metilo en Etapa C. Se purificó 3-(6-(ciclohexil(2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metilamino)nicotinamido)propanoato de metilo racémico por SFC quiral proporcionando Isómero 1 e Isómero 2, que se usaron en la conversión a los productos enantioméricamente puros finales. SFC quiral: Chiralpak AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 μm. Modificador: DEA al 0,05 %. Fase móvil: CO₂/etanol 60/40. Caudal: 2,35 ml/min. Tiempo de retención: 5,19 minutos (Isómero 1) y 7,83 minutos (Isómero 2).

Etapa D: ácido 3-(6-(ciclohexil(2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metilamino)nicotinamido)propanoico, Isómero 1

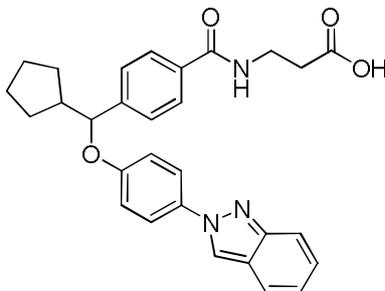
5 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito en Etapa D del Ejemplo 82, usando el Isómero 1 de 3-(6-(ciclohexil(2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metilamino)nicotinamido)propanoato de metilo. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,68 (s, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,72 – 7,75 (m, 1 H), 7,54 – 7,57 (m, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 6,49 (d, 1 H), 5,08 (d, 1 H), 3,55 (t, 2 H), 2,56 – 2,60 (m, 5 H), 2,08 (m, 1 H), 1,68 – 1,79 (m, 4 H), 1,40 – 1,50 (m, 1 H), 1,00 – 1,35 (m, 5 H). EM (M+1) 530,1. SFC quiral: Chiralpak AD-3, 4,6 x 50 mm, 3 μm . Modificador: DEA al 0,05 %. Fase móvil: $\text{CO}_2/2$ -propanol 60/40. Caudal: 4 ml/min. Tiempo de retención: 0,78 minutos, 99,7 % de ee (Isómero 1).

10 **Ejemplo 118: ácido 3-(6-(ciclohexil(2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metilamino)nicotinamido)propanoico, Isómero 2**



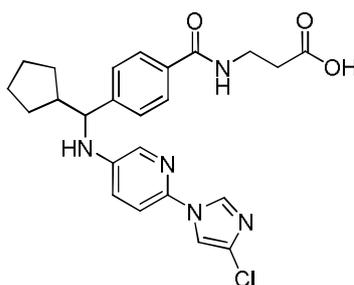
15 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito en Etapa D del Ejemplo 82, usando el Isómero 2 de 3-(6-(ciclohexil(2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metilamino)nicotinamido)propanoato de metilo. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,68 (s, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,72 – 7,75 (m, 1 H), 7,54 – 7,57 (m, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 6,49 (d, 1 H), 5,08 (d, 1 H), 3,55 (t, 2 H), 2,56 – 2,60 (m, 5 H), 2,08 (m, 1 H), 1,68 – 1,79 (m, 4 H), 1,40 – 1,50 (m, 1 H), 1,00 – 1,35 (m, 5 H). EM (M+1) 530,1. SFC quiral: Chiralpak AD-3, 4,6 x 50 mm, 3 μm . Modificador: DEA al 0,05 %. Fase móvil: $\text{CO}_2/2$ -propanol 60/40. Caudal: 4 ml/min. Tiempo de retención: 1,46 minutos, 100 % de ee (Isómero 2).

20 **Ejemplo 119: ácido (+/-)-3-(4-((4-(2H-indazol-2-il)fenoxi)(ciclopentil)metil)benzamido)propanoico**

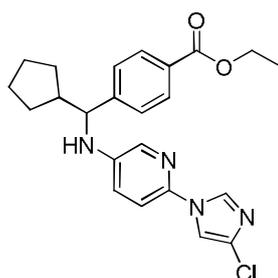


25 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 86, usando el Intermedio (55) y el Intermedio (68) y se calentó la reacción en tolueno hasta 110 $^{\circ}\text{C}$ durante 18 horas en Etapa A. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,64 (s, 1 H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,79 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 3 H), 7,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,16 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,10 (d, 2 H), 5,24 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 3,67 (t, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 2,68 (t, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 1,99 – 2,10 (m, 1 H), 1,62 – 1,80 (m, 6 H), 1,49 – 1,56 (m, 2 H). EM (M+1) 484,4.

Ejemplo 120: ácido 3-(4-((6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)(ciclopentil)metil)benzamido)propanoico, Isómero 1



Etapa A: 4-((6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)(ciclopentil)metil) benzoato de etilo

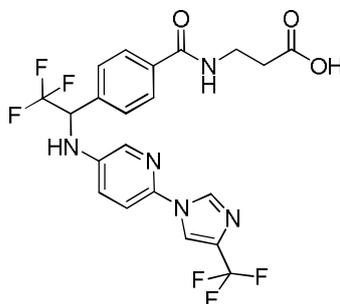


5 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito en Etapa A del Ejemplo 1, usando el Intermedio (31) y el Intermedio (69). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,11 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,80 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,26 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,04 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1 H), 4,35 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 4,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 2,21 – 2,32 (m, 1 H), 2,03 – 2,11 (m, 1 H), 1,68 – 1,78 (m, 3 H), 1,48 – 1,66 (m, 2 H), 1,25 – 1,45 (m, 5 H).

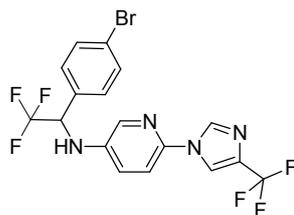
10 **Etapa B: ácido 3-(4-((6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)(ciclopentil)metil)benzamido)propanoico, Isómero 1**

15 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito en Ejemplo 65, Etapas B – C, usando 4-((6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)(ciclopentil) metil)benzoato de etilo. Se redisolvió ácido 3-(4-((6-(4-cloro-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)(ciclopentil)metil)benzamido)propanoico racémico por medio de SFC quiral proporcionando el producto enantiomérico aislado. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 7,99 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,68 (d, $J = 2,8$ Hz, 1 H), 7,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,47 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,92 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1 H), 4,09 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 3,50 (t, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 2,50 (t, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 2,11 – 2,18 (m, 1 H), 1,91 – 1,97 (m, 1 H), 1,51 – 1,63 (m, 3 H), 1,37 – 1,43 (m, 2 H), 1,17 – 1,28 (m, 2 H). EM (M+1) 468,1. SFC quiral: Chiralcel AD-3, 4,6 x 50 mm, 3 μm . Modificador: DEA al 0,05 %. Fase móvil: CO_2 /metanol 40/60. Caudal: 3 ml/min. Tiempo de retención: 0,81 minutos, 100 % de ee (Isómero 1).

20 **Ejemplo 121: ácido (+/-)-3-(4-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)etil)benzamido)propanoico**



Etapa A: (+/-)-N-(1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-amina

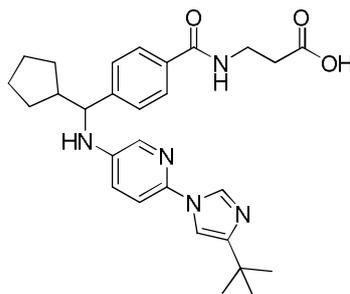


Una solución de 1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetanol (253 mg, 1,00 mmol) en diclorometano (10 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron Intermedio (6) (228 mg, 1,00 mmol), isopropóxido de titanio (IV) (1,1 g, 4,0 mmol) y diisopropiletilamina (0,7 ml, 4 mmol). La reacción se calentó hasta 30 °C y se agitó durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió borohidruro sódico (80 mg, 2 mmol). La reacción se dejó calentar hasta 30 °C y se agitó durante 2 horas. La reacción se concentró y purificación por cromatografía en columna ultrarrápida dio (+/-)-*N*-(1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-6-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-amina (100 mg, 21 %) como un aceite. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,09 (s, 1 H), 7,84 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,11 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 6,97 (dd, *J* = 6,0, 8,8 Hz, 1 H), 4,82 (m, 1 H).

10 **Etapa B: ácido (+/-)-3-(4-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)etil)benzamido)propanoico**

Una mezcla de (+/-)-*N*-(1-(4-bromofenil)-2,2,2-trifluoroetil)-6-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-amina (100 mg, 0,2 mmol), clorhidrato de 3-aminopropanoato de etilo (90 mg, 0,6 mmol), molibdeno hexacarbonilo (57 mg, 0,21 mmol), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (165 mg, 1,07 mmol), acetato de paladio(II) (2,4 mg, 0,01 mmol) y tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfina (9,4 mg, 0,03 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se calentó hasta 170 °C durante 5 minutos en un microondas. La reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo (40 mg) se recogió en tetrahidrofurano (2 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió hidróxido de litio acuoso 2N (0,4 ml, 0,8 mmol) y la mezcla se dejó calentando hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El pH se ajustó hasta 4 con ácido clorhídrico acuoso 1N. La mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Los productos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml) y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por HPLC de fase inversa dio ácido (+/-)-3-(4-(2,2,2-trifluoro-1-(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)etil)benzamido)propanoico (12 mg, 31 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD, δ): 8,29 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,94 (d, *J* = 2,8 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,58 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,38 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,23 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 1 H), 5,40 (m, 1 H), 3,51 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 2,53 (t, *J* = 6,8 Hz, 2 H). EM (M+1) 502,0.

Ejemplo 122: ácido 3-(4-((6-(4-*tert*-butil-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)(ciclopentil)metil)benzamido)propanoico

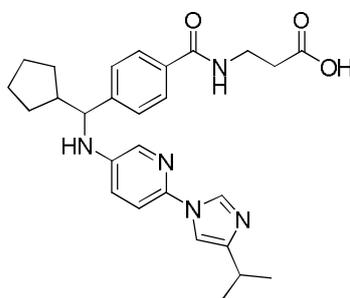


30 A una solución a 0 °C de Intermedio (68) (5 g, 20 mmol) en anhidro diclorometano (30 ml) se añadió trietilamina (6 g, 60 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (2,54 g, 22 mmol). La solución se agitó a 20 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre anhídrido Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida proporcionando 4-(ciclopentil(metilsulfonilo)metil)benzoato de etilo en bruto (6 g) como un aceite amarillo.

35 A una solución de 4-(ciclopentil(metilsulfonilo)metil)benzoato de etilo en bruto (1,43 g, 4,58 mmol) y el Intermedio (73) (900 mg, 3,92 mmol) en acetonitrilo (15 ml) se añadió carbonato potásico (1,15 g, 8,33 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice dio 4-((6-(4-*tert*-butil-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)(ciclopentil)metil)benzoato de etilo impuro (250 mg) como un sólido incoloro, que se disolvió en THF (8 ml). Se añadieron 8 ml de hidróxido de litio acuoso 2N. La mezcla se llevó a reflujo durante 2 h. La mezcla se ajustó hasta pH 1-2 mediante adición de HCl acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida dando un sólido amarillo que se disolvió en DMF (5 ml). Se añadió HATU (425,7 mg, 1,12 mmol). Después

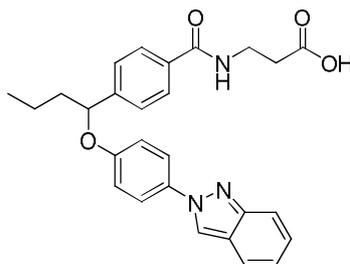
de 30 min se añadió clorhidrato de 3-aminopropanoato de metilo (116,13 mg, 0,84 mmol) seguido por la adición de diisopropiletilamina (361,78 mg, 2,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro amónico acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida dando un sólido amarillo que se disolvió en THF (5 ml). Se añadieron 5 ml de hidróxido de litio acuoso 5N. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se ajustó hasta pH 1-2 mediante adición de HCl acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo (5 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC usando una columna Kromasil Eternity-5-C₁₈ 150 x 30 mm x 5 µm eluyendo con acetonitrilo al 23 a 43 % acetonitrilo en agua (ácido fórmico al 0,225 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-((6-(4-*terc*-butil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)(ciclopentil)metil)benzamido)propanoico (34 mg) como un sólido incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,96 (s, 1H), 8,46-8,50 (m, 1H), 7,84 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,66 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,07 (dd, J=8,8, 3,2 Hz, 1H), 4,22 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,59-3,63 (m, 2H), 2,60-2,64 (m, 2H), 2,30-2,24 (m, 1H), 2,08-2,04 (m, 1H), 1,75-1,65 (m, 3H), 1,55-1,51 (m, 2H), 1,29-1,49 (m, 11 H). EM (M+1) = 490,2

15 **Ejemplo 123: ácido 3-(4-((6-(4-isopropil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico**



El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en el Ejemplo 122, partiendo del Intermedio (76) y el Intermedio (68). Sólido incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 9,23 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J= 2,8Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,44 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, J=8,8 Hz, J=3,2 Hz, 1H), 4,24 (d, J=9,2 Hz, 1H), 3,60-3,64 (m, 2H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,61-2,65 (m, 2H), 2,48-2,25 (m, 1H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,81-1,62 (m, 3H), 1,59-1,49 (m, 2H), 1,48-1,30 (m, 1H), 1,36 (d, J=6,8 Hz, 6H). EM (M+1) =476,3.

Ejemplo 124: ácido 3-(4-(1-(4-(2-indazol-2-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico, Isómero 1



Etapas A: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(2-indazol-2-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico

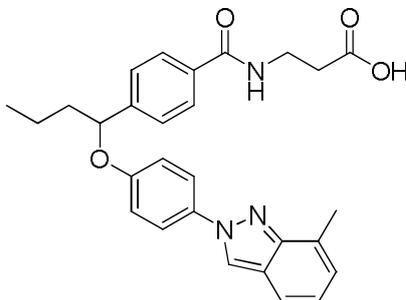
Se preparó ácido 3-(4-(1-(4-(2-indazol-2-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico racémico usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 86 usando el Intermedio 55 y 4-(1-hidroxibutil)benzoato de etilo (preparado como se describe en la preparación del Intermedio 5). RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,78 (d, J =8,4 Hz, 2H), 7,73-7,70 (m, 3H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 5,39-5,36 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,02-1,99 (m, 1H), 1,86-1,83 (m, 1H), 1,58-1,45 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EM (M+1) =458,2

Etapas B: ácido 3-(4-(1-(4-(2-indazol-2-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico, Isómero 1

Se redisolvió ácido 3-(4-(1-(4-(2-indazol-2-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico racémico por medio de SFC (Columna: OJ 300 x 50 mm x 10 µm; Eluyente: CO₂:metanol 60:40; Caudal: 200 ml/min; Modificador: ninguno) proporcionando ácido 3-(4-(1-(4-(2-indazol-2-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico, Isómero 1 (tiempo de retención: 1,38 min) y ácido 3-(4-(1-(4-(2-indazol-2-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico, Isómero 2 (tiempo de retención 0,75 min) como sólidos incoloros. Datos espectrales para el isómero 1: RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,57 (s, 1H), 7,78 (d, J =8,4 Hz, 2H), 7,73-7,70 (m, 3H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 5,39-5,36 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,02-1,99 (m, 1H), 1,86-1,83 (m, 1H), 1,58-1,45 (m, 2H),

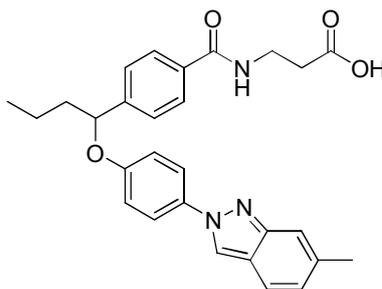
0,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). EM (M+1) = 458,2

Ejemplo 125: ácido 3-(4-(1-(4-(7-metil-2H-indazol-2-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



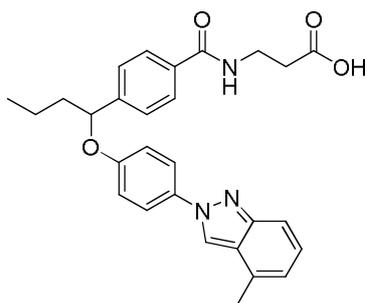
5 Una suspensión de Intermedio (77) (300 mg, 0,795 mmol), 7-metilindazol (126 mg, 0,954 mmol), yoduro de cobre(I) (7,5 mg, 0,0397 mmol), K_3PO_4 (354 mg, 1,67 mmol) y N,N' -dimetilciclohexano-1,2-diamina (22,7 mg, 0,159 mmol) en tolueno (3 ml) se agitó a 48 h a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa dando 110 mg de 4-(1-(4-(7-metil-2H-indazol-2-il)fenoxi)butil)benzoato de etilo impuro como un aceite. Este material se disolvió en THF (5 ml). Se añadieron 5 ml de hidróxido sódico acuoso 2N. La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante la noche. La mezcla se acidificó hasta pH 3 mediante adición de HCl
10 acuoso 1N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (2 ml). Se añadió HATU (128,3 mg, 1,95 mmol). La mezcla se agitó durante 20 min. Se añadieron clorhidrato de 3-aminopropanoato de metilo (46,8 mg, 0,338 mmol) y diisopropiletilamina (145,4 mg, 1,125 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (5 ml). Se añadieron 5 ml de hidróxido de litio acuoso 2N. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se ajustó hasta pH 5 mediante adición de HCl
15 acuoso 1N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre anhidro Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa usando una columna Kromasil Eternity-5- C_{18} 150 x 30 mm x 5 μm eluyendo con acetonitrilo al 52 a 68 % en agua (ácido fórmico al 0,225 % como modificador) dio ácido 3-(4-(1-(4-(7-metil-2H-indazol-2-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (19,1 mg) como un sólido incoloro. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 7,76 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,45-7,51 (m, 3H), 7,04-6,94 (m, 4H), 5,32-5,35 (m, 1H), 3,57-3,61 (m, 2H), 2,58-2,62 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,56-1,53 (m, 1H), 1,46-1,42 (m, 1H), 0,96 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). EM (M+1) = 472,1.

25 **Ejemplo 126: ácido 3-(4-(1-(4-(6-metil-2H-indazol-2-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico**



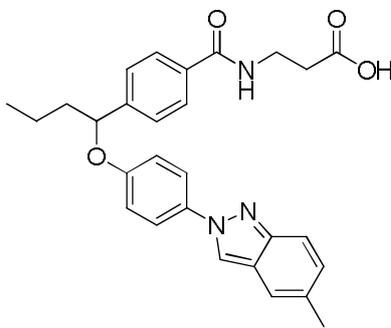
El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 125 usando el Intermedio (77) y 6-metilindazol. Sólido incoloro. RMN de 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,01 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,93 (dd, $J=8,8, 1,2$ Hz, 1H), 5,33-5,36 (m, 1H), 3,56-5,59 (m, 2H), 2,50-2,54 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,85-1,79 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H), 1,50-1,42 (m, 1H), 0,97 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). EM (M+1) = 472,4.

Ejemplo 127: ácido 3-(4-(1-(4-(4-metil-2H-indazol-2-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



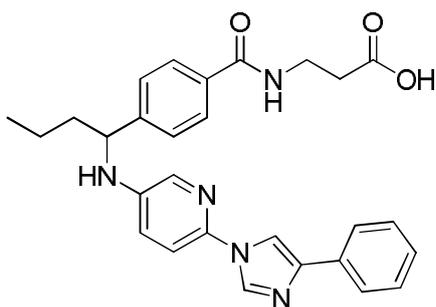
5 El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 126 usando el Intermedio (77) y 4-metilindazol. Sólido incoloro. RMN de ^1H (400 MHz CD_3OD) δ 8,63 (s, 1H), 7,77 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 7,72 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 7,49 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 7,43 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 1H), 7,20 (dd, $J=8,8$, 6,8Hz, 1H), 7,03 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 6,84 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 1H), 5,35-5,38 (m, 1H), 3,57-3,61 (m, 2H), 2,59-2,62 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,85-1,82 (m, 1H), 1,56-1,55 (m, 1H), 1,48-1,44 (m, 1H), 0,98 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H). EM ($M+1$) = 472,1.

Ejemplo 128: ácido 3-(4-(1-(4-(5-metil-2H-indazol-2-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



10 El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en Ejemplo 126 usando el Intermedio (77) y 5-metilindazol. Sólido incoloro. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 7,77 (d, $J=8,4\text{Hz}$, 2H), 7,67 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 7,44-7,52 (m, 4H), 7,15 (dd, $J=8,8$, 1,2Hz, 1H), 7,00 (d, $J=8,8\text{Hz}$, 2H), 5,33-5,36 (m, 1H), 3,57-3,60 (m, 2H), 2,53-2,56 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,85-1,78 (m, 1H), 1,61-1,52 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 1H), 0,97 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H). EM ($M+1$) = 472,1.

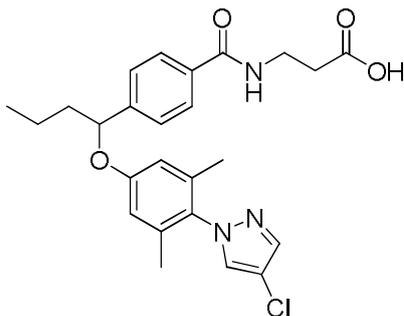
15 **Ejemplo 129: ácido 3-(4-(1-(6-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 1**



20 A una solución del Intermedio (78) (3,9 g, 27,1 mmol), 5-nitro-2-cloropiridina (5,15 g, 32,5 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se añadió carbonato potásico (7,47 g, 54,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 4). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (20 ml). Se añadió Pd al 10 %/C (800 mg). La mezcla se agitó durante la noche a 35 °C sometida a una atmósfera de $2,75 \times 10^5$ Pa (40 psi) de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida dando un sólido amarillo. El sólido se disolvió en metanol (15 ml). Se añadió Intermedio (23) (3,52 g, 12,71 mmol) seguido por decaborano (776,6 mg, 6,35 mmol). La mezcla resultante se agitó a 35 °C durante 72 h. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice dando 3-(4-(1-(6-(4-fenil-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoato de metilo (1,1 g) como un sólido amarillo. El sólido se disolvió en THF (8 ml). Se añadieron 8 ml de hidróxido de litio acuoso 2N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se acidificó hasta pH 4 con HCl acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice dio ácido

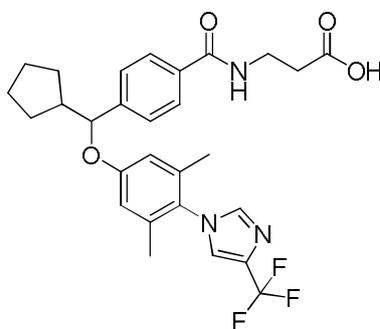
3-(4-(1-(6-(4-fenil-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico racémico como un sólido incoloro. La resolución de este material por medio de SFC (Columna: Chiralcel AD 250 x 30 mm x 20 μ m, fase móvil: CO₂:metanol 45:55, caudal: 80 ml/min) dio ácido 3-(4-(1-(6-(4-fenil-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 1 (tiempo de retención: 2,63 min) y ácido 3-(4-(1-(6-(4-fenil-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 2 (tiempo de retención 0,85 min). Datos espectrales para el isómero 1: RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,29 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 5,6 Hz, 4H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,40-7,35 (m, 3H), 7,26 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 4,47 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,61 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,62 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,95-1,86 (m, 1H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,59-1,56 (m, 1H), 1,46-1,39 (m, 1H), 0,99 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). EM (M+1) = 484,2.

10 **Ejemplo 130: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3,5-dimetilfenoxi)butil)benzamido)propanoico**



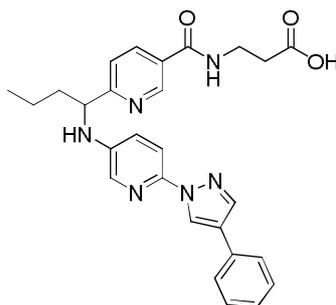
Se preparó ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-cloro-1*H*-pirazol-1-il)-3,5-dimetilfenoxi)butil)benzamido)propanoico usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en Ejemplo 86 partiendo del Intermedio (81) y 4-(1-hidroxibutil)benzoato de etilo (preparado como se describe en la preparación del Intermedio 5). Sólido incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,50-8,60 (m, 1H), 7,77-7,81 (m, 3H) 7,68 (s, 1H), 7,48 (d, *J*=8,0Hz, 2H), 6,70 (s, 2H), 5,35-5,38 (m, 1H), 3,61-3,64 (m, 2H), 2,62-2,68 (m, 2H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,89 (s, 6H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,57-1,44 (m, 2H), 0,99 (t, *J*=7,2Hz, 3H). EM (M+23) = 492,2.

Ejemplo 131: ácido (+/-)-3-(4-(ciclopentil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)fenoxi)metil)benzamido)propanoico



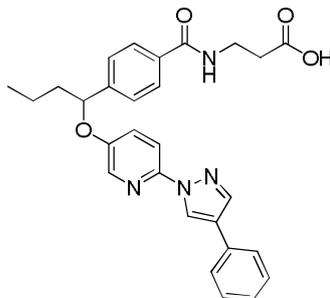
Se preparó ácido (+/-)-3-(4-(ciclopentil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)fenoxi)metil)benzamido)propanoico usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en Ejemplo 86 partiendo del Intermedio (83) y el Intermedio (68). Sólido incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,74-7,78 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 6,73 (s, 2H), 5,15 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 3,60-3,63 (m, 2H), 2,60-2,64 (m, 2H), 2,42-2,38 (m, 1 H), 1,92 (s, 6H), 1,89-1,87(m, 1H), 1,67-1,54 (m, 5H), 1,47-1,40 (m, 2H). EM (M+1) = 530,2.

Ejemplo 132: ácido (+/-)-3-(6-(1-(6-(4-fenil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)nicotinamido)propanoico



Se preparó ácido (+/-)-3-(6-(1-(6-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)nicotinamido)propanoico usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 102 partiendo del Intermedio 25 y 6-formilnicotinato de metilo usando cloruro de *n*-propilmagnesio en la Etapa C. Sólido incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,88 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,23 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 3H), 7,28-7,25 (m, 2H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,03-7,06 (m, 1H), 4,54-4,58 (m, 1H), 3,52-3,55 (m, 1H), 2,52-2,55 (m, 1H), 1,84-1,80 (m, 2H), 1,52-1,37 (m, 2H), 0,90 (t, *J*=6,8 Hz, 3H). EM (M+1) = 485,3.

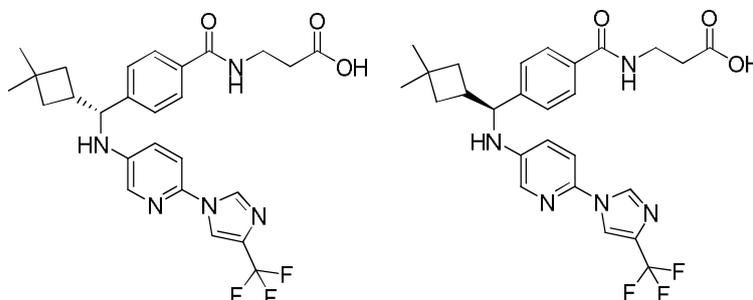
Ejemplo 133: ácido (+/-)-3-(6-(1-(6-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-iloxi)butil)benzamido)propanoico



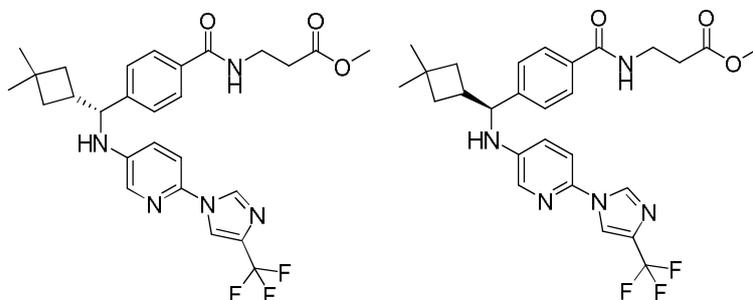
Se preparó ácido (+/-)-3-(6-(1-(6-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-iloxi)butil)benzamido)propanoico usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en Ejemplo 86, partiendo del Intermedio (20) y el Intermedio (84). Sólido incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,04 (d, *J*=2,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,73-7,79 (m, 3H), 7,60 (d, *J*=7,6Hz, 2H), 7,49 (d, *J*=8,4Hz, 2H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,35 (t, *J*=7,6Hz, 2H), 7,22 (t, *J*=7,6Hz, 1H), 5,37-5,40 (m, 1H), 3,57-3,61 (m, 2H), 2,58-2,62 (m, 2H), 2,05-2,02 (m, 1H), 1,87-1,84 (m, 1H), 1,57-1,55 (m, 1H), 1,47-1,43 (m, 1H), 0,98 (t, *J*=7,2Hz, 3H). EM (M+1) = 485,2.

Ejemplo 134: ácido 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico, Isómero 1 y

Ejemplo 135: ácido 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico, Isómero 2



Etapa A: 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoato de metilo, Isómero 1 e Isómero 2.



Se preparó (+/-)-3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoato de metilo usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en Ejemplo 1, usando intermedios sustituidos de forma apropiada tales como Intermedio 6 en la Etapa A y clorhidrato de 3-aminopropanoato de metilo en la Etapa B. Sólido amarillo. Se redisolvió (+/-)-3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoato de metilo por medio de SFC (columna: Chiralpak AS-H 250 x 4,6 mm x 5 µm; fase móvil: metanol al 5 % a 40 % en CO₂; modificador: dietilamina al 0,05 %; caudal: 2,35 ml/min) dando 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-

ilamino)metil)benzamido)propanoato de metilo, Isómero 1 (tiempo de retención: 8,26 min) y 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoato de metilo, Isómero 2 (tiempo de retención: 7,43 min).

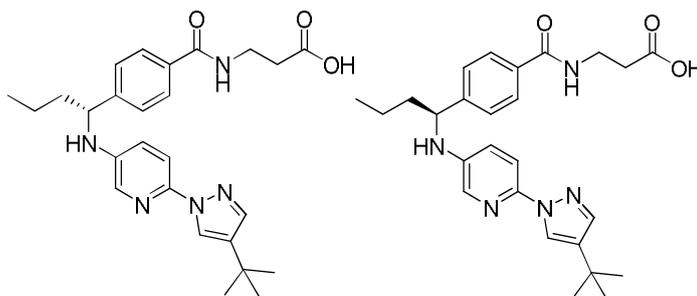
5 Etapa B: ácido 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico, Isómero 1

A una solución de 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoato de metilo, Isómero 1 (550 mg, 1,10 mmol) en THF (5 ml) se añadió hidróxido de litio acuoso 2N (5,00 ml, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó hasta pH 3 mediante adición de HCl acuoso 1N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3) Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice dando ácido 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico, Isómero 1 (255,8 mg) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,33 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,82-7,76 (m, 3H), 7,48 (d, *J*=8,40 Hz, 2H), 7,35 (d, *J*=8,80 Hz, 1H), 7,04 (d, *J*=8,80 Hz, 1H), 4,31 (d, *J*=8,80 Hz, 1H), 3,62 (t, *J*=6,80 Hz, 2H), 2,64-2,55 (m, 3H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,11 (s, 3H). EM (M+1) = 516,1.

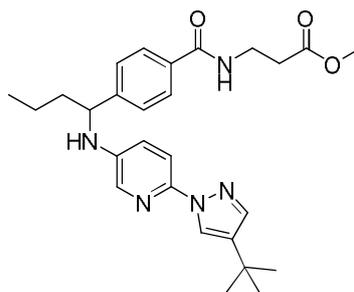
20 Etapa C: ácido 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico, Isómero 2

A una solución de 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoato de metilo, Isómero 2 (550 mg, 1,10 mmol) en THF (5 ml) se añadió hidróxido de litio acuoso 2N (5,00 ml, 10 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó hasta pH 3 mediante adición de HCl acuoso 1N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3) Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron hasta sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice dando ácido 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico, Isómero 2 (255,8 mg) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,33 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,82-7,76 (m, 3H), 7,48 (d, *J*=8,40 Hz, 2H), 7,35 (d, *J*=8,80 Hz, 1H), 7,04 (d, *J*=8,80 Hz, 1H), 4,31 (d, *J*=8,80 Hz, 1H), 3,62 (t, *J*=6,80 Hz, 2H), 2,64-2,55 (m, 3H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,11 (s, 3H). EM (M+1) = 516,1.

30 Ejemplo 136: ácido 3-(4-(1-(6-(4-*terc*-butil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 1 y Ejemplo 137: ácido 3-(4-(1-(6-(4-*terc*-butil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 2



35 Etapa A: 3-(4-(1-(6-(4-*terc*-butil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoato de metilo, Isómero 1 y 3-(4-(1-(6-(4-*terc*-butil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoato de metilo, Isómero 2



A una solución de intermedio (87) (1,2 g, 5,5 mmol) y el Intermedio (23) (1,54 g, 5,55 mmol) en metanol anhidro (15 ml) se añadió decaborano (340 mg, 2,78 mmol). La solución se agitó a 30 °C durante la noche. La solución se

concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice dando (+)-3-(4-(1-(6-(4-*tert*-butil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoato de metilo (1,6 g) como un sólido incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8,06 (d, J=0,8 Hz, 1H), 7,74 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,44-7,47 (m, 3H), 7,01-7,04 (m, 1H), 4,43 (t, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,59-3,62 (m, 2H), 2,61-2,65 (m, 2H), 1,95-1,70 (m, 2H), 1,60-1,35 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 0,97 (t, J=7,2 Hz, 3H). Se redisolvió (+)-3-(4-(1-(6-(4-*tert*-butil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoato de metilo por medio de SFC (Columna: Chiralpak OJ-H 250 x 4,6 mm x 5 μm; fase móvil: metanol al 5 a 40 % en CO₂; modificador: dietilamina al 0,05 %; caudal: 2,35 ml/min) dando 3-(4-(1-(6-(4-*tert*-butil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoato de metilo, Isómero 1 (tiempo de retención 6,43 min) y 3-(4-(1-(6-(4-*tert*-butil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoato de metilo, Isómero 2 (tiempo de retención, 7,37 min).

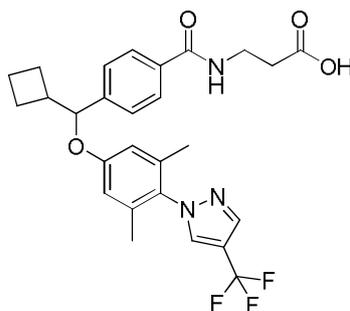
Etapas B: ácido 3-(4-(1-(6-(4-*tert*-butil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 1

A una solución de 3-(4-(1-(6-(4-*tert*-butil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoato de metilo, Isómero 1 (500 mg, 1,05 mmol) en THF (5 ml) se añadió hidróxido de litio acuoso 2M (5 ml, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se neutralizó con HCl acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice dando ácido 3-(4-(1-(6-(4-*tert*-butil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 1 (261,5 mg) como un sólido incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD): δ 8,06 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,03 (dd, J=8,8 Hz, 1H), 4,43 (t, 1H), 3,61 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,64 (t, J=6,8 Hz, 2H), 1,95-1,70 (m, 2H), 1,60-1,35 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 0,97 (t, J=7,2 Hz, 3H). EM (M+1) = 464,2

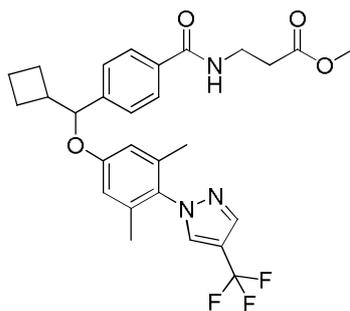
Etapas C: ácido 3-(4-(1-(6-(4-*tert*-butil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 2

A una solución de 3-(4-(1-(6-(4-*tert*-butil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoato de metilo, Isómero 2 (500 mg, 1,05 mmol) en THF (5 ml) se añadió hidróxido de litio acuoso 2M (5 ml, 10 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se neutralizó con HCl acuoso 1N y se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice dando ácido 3-(4-(1-(6-(4-*tert*-butil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 2 (271,3 mg) como un sólido incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, MeOD): δ 8,06 (s, 1H), 7,74 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,03 (dd, J=8,8 Hz, 1H), 4,43 (t, 1H), 3,61 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,64 (t, J=6,8 Hz, 2H), 1,95-1,70 (m, 2H), 1,60-1,35 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 0,97 (t, J=7,2 Hz, 3H). EM (M+1) = 464,2

Ejemplo 138: ácido 3-(4-(ciclobutil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)metil)benzamido)propanoico, Isómero 1



Etapas A: 3-(4-(ciclobutil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)metil)benzamido)propanoato de metilo, Isómero 1



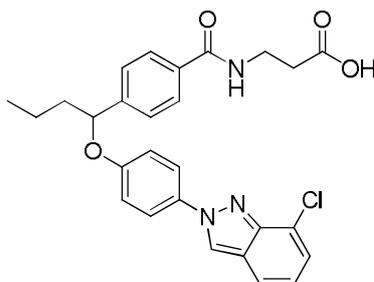
Se preparó (+/-)-3-(4-(ciclobutil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)metil)benzamido)propanoato de metilo usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en Ejemplo 65, Etapas A-B, partiendo del Intermedio

(26) y el Intermedio (45). La resolución del material racémico por medio de SFC (columna: Chiralpak AD-3 50 x 4,6 mm x 3 µm; fase móvil: gradiente de metanol al 5 a 40 % en CO₂; modificador: dietilamina al 0,05 %; caudal: 2,5 ml/min) dio 3-(4-(ciclobutil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)metil)benzamido)propanoato de metilo, Isómero 1 (tiempo de retención: 5,14 min) y 3-(4-(ciclobutil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)metil)benzamido)propanoato de metilo, Isómero 2 (tiempo de retención: 5,74 min) como sólidos incoloros. Datos espectrales para el Isómero 1: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,73 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 4,97 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,67-3,63 (m, 5H), 2,71-2,65 (m, 1H), 2,58-2,60 (m, 2H), 2,02-1,91 (m, 3H), 1,91-1,76 (m, 9 H).

10 **Etapa B: ácido 3-(4-(ciclobutil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)metil)benzamido)propanoico, Isómero 1**

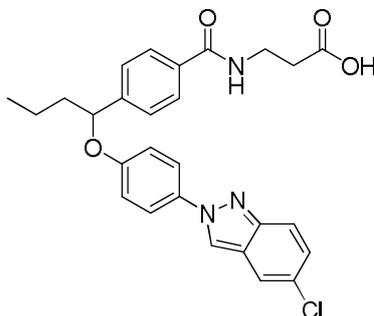
15 A una solución de 3-(4-(ciclobutil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)metil)benzamido)propanoato de metilo, Isómero 1 (450 mg, 0,85 mmol) en THF (4 ml) se añadió hidróxido de litio acuoso 2N (4 ml, 8,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. Se eliminó el THF a presión reducida. El residuo se acidificó mediante adición de HCl acuoso 1N hasta pH 3-4 y se extrajo con diclorometano (20 ml * 2). La fase orgánica se concentró dando ácido 3-(4-(ciclobutil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)metil)benzamido)propanoico, Isómero 1 (330 mg) como un sólido incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,08 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,61 (s, 2H), 5,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,50 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,70-2,67 (m, 1H), 2,52 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,04-1,94 (m, 3H), 1,82-1,72 (m, 9H). EM (M+1) = 516,1.

20 **Ejemplo 139: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(7-cloro-2H-indazol-2-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico**



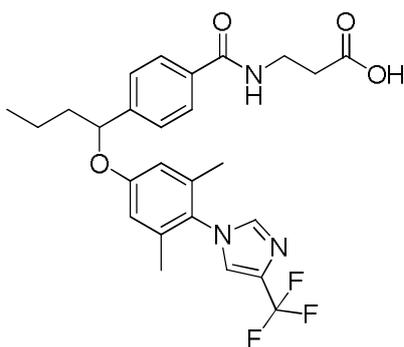
25 Se preparó ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(7-cloro-2H-indazol-2-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en Ejemplo 125, partiendo del Intermedio (77) y 7-cloroindazol. Sólido incoloro. RMN de ¹H (400 MHz Metanol-d₄) δ 8,67 (s, 1H), 7,74-7,78 (m, 4H) 7,66 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,49 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,33 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,01-7,05 (m, 3H), 5,36-5,39 (m, 1H), 3,59 (t, J=6,8Hz, 2H), 2,60 (t, J=6,8Hz, 2H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,58-1,53 (m, 1H), 1,50-1,44 (m, 1H), 0,98 (t, J=7,2Hz, 3H). EM (M+1) = 492,2.

Ejemplo 140: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(5-cloro-2H-indazol-2-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



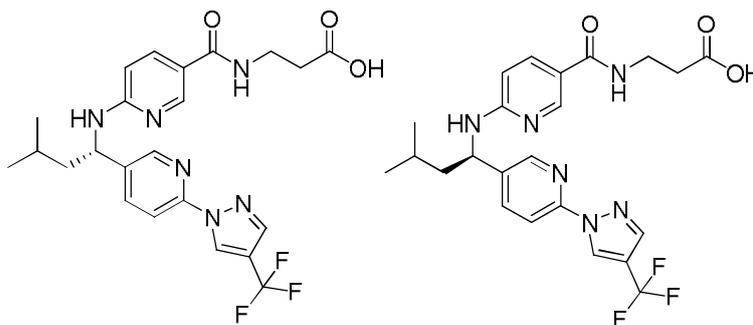
30 Se preparó ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(5-cloro-2H-indazol-2-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en Ejemplo 82, partiendo del Intermedio (88) y 4-(1-hidroxibutil)benzoato de etilo (preparado como se describe en la preparación del Intermedio 5). Sólido incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,56 (s, 1H), 7,77 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,70-7,72 (m, 3H), 7,62 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,48 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,24 (dd, J=9,2, 2,0Hz, 1H), 7,03 (d, J=9,2Hz, 2H), 5,35-5,38 (m, 1H), 3,59 (t, J=6,8Hz, 2H), 2,59 (t, J=6,8Hz, 2H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,86-1,82 (m, 1H), 1,57-1,54 (m, 1H), 1,48-1,44 (m, 1H), 0,97 (t, J=7,2Hz, 3H). EM (M+1) = 492,2.

Ejemplo 141: ácido (+/-)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico

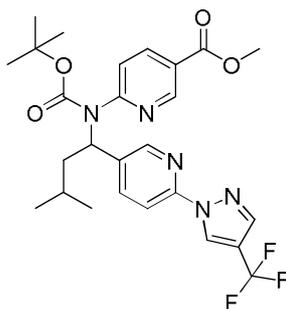


Se preparó ácido (+)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en Ejemplo 86 partiendo del Intermedio (83) y 4-(1-hidroxibutil)benzoato de etilo (preparado como se describe en la preparación del Intermedio 5). Sólido incoloro. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78-7,80 (m, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,49 (d, $J=8,4$ Hz, 2 H), 6,76 (s, 2H), 5,36-5,39 (m, 1H), 3,64 (t, $J=6,8$ Hz, 1H), 2,65 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,94 (s, 6H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,58-1,43 (m, 2H), 0,99 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). EM ($M+1$) = 504,2.

Ejemplo 142: ácido 3-(6-(3-metil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)butilamino)nicotinamido)propanoico, Isómero 1 y **Ejemplo 143:** ácido 3-(6-(3-metil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)butilamino)nicotinamido)propanoico, Isómero 2

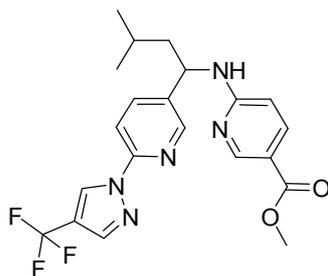


Etapa A: (+)-6-(*tert*-butoxicarbonil(3-metil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)butil)amino)nicotinato de metilo



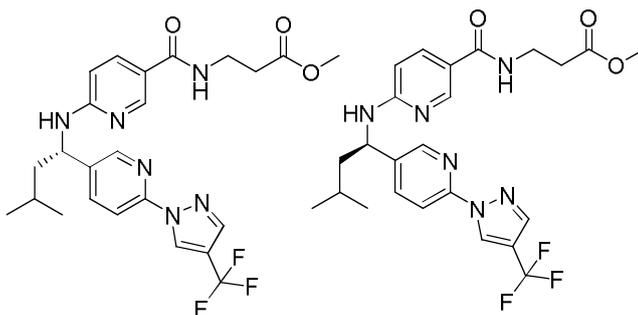
A una solución a 0 °C del Intermedio (89) (1,40 mg, 4,67 mmol), Intermedio (90) (1,18 mg, 4,67 mmol) y trifetilfosfina (2,05 mg, 7,81 mmol) en THF (20 ml) se añadió azodicarboxilato de di-isopropilo (1,58 g, 7,8 mmol). La reacción se dejó calentar hasta 25 °C y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre anhídrido Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice dando (+)-6-(*tert*-butoxicarbonil(3-metil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)butil)amino)nicotinato de metilo (1,10 g) como un aceite. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,95 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,47 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,15 (dd, $J=2,0, 8,4$ Hz, 1H), 7,95 (dd, $J=2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,86-7,82 (m, 2H), 7,50 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 5,95-5,92 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,27-2,20 (m, 1H), 1,91-1,84 (m, 1H), 1,57-1,54 (m, 1H), 1,19 (s, 9H), 0,88 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 0,79 (d, $J=6,8$ Hz, 3H).

Etapa B: (+)-6-(3-metil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)butilamino)nicotinato de metilo



5 A una solución a 0 °C de (+/-)-6-(*tert*-butoxicarbonil(3-metil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)butil)amino)nicotinato de metilo (110 mg, 4,7 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético (10 ml). La solución se agitó a 20 °C durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y se lavó con agua (20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró dando (+/-)-6-(3-metil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)butilamino)nicotinato de metilo (800 mg) como un sólido incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,11 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,45 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 8,36 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 8,17 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,96 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,86-7,82 (m, 2H), 6,59 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 4,54-4,49 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 2H), 0,96 (d, *J*=6,4 Hz, 3H), 0,89 (d, *J*=6,4 Hz, 3H).

10 **Etapa C: 3-(6-(3-metil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)butilamino)nicotinamido)propanoato de metilo, Isómero 1 y 3-(6-(3-metil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)butilamino)nicotinamido)propanoato de metilo, Isómero 2**



15 A una solución de (+/-)-6-(3-metil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)butilamino)nicotinato de metilo (800 mg, 1,85 mmol) en metanol (5 ml) se añadió hidróxido sódico acuoso 2N (9,2 ml, 18,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 2 h. Se eliminó el metanol a presión reducida y el residuo se acidificó mediante adición de HCl acuoso 1N hasta pH 3-4 y se extrajo con diclorometano (30 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en DMF (10 ml). Se añadieron HATU (1,36 mg, 3,58 mmol) y *N,N*-di-*iso*-propiletilamina (1,15 mg, 8,95 mmol). Se añadió clorhidrato de 3-aminopropanoato de metilo (370 mg, 2,68 mmol). La mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en salmuera (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso 1N (30 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró hasta sequedad. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en gel de sílice dando (+/-)-3-(6-(3-metil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)butilamino)nicotinamido)propanoato de metilo (850 mg) como un aceite. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (s, 1H), 8,37 (d, *J*=12,0 Hz, 2H), 7,87 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76-7,70 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,22 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 5,07 (d, *J*=4,0 Hz, 1H), 4,86 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 3,62-3,58 (m, 5H), 2,54 (t, *J*=5,6 Hz, 2H), 1,77-1,59 (m, 3H), 1,75-1,63 (m, 2H), 0,95 (d, *J*=6,0 Hz, 3H), 0,91 (d, *J*=6,0 Hz, 3H). Se redisolvió (+/-)-3-(6-(3-metil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)butilamino)nicotinamido)propanoato de metilo por medio de SFC (columna: Chiralpak AD-3, 50 x 4,6 mm x 3 μm; fase móvil: metanol al 40 % en CO₂; modificador: dietilamina al 0,05 %; caudal: 4 ml/min) dando 3-(6-(3-metil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)butilamino)nicotinamido)propanoato de metilo, Isómero 1 (450 mg, tiempo de retención: 0,62 min) y 3-(6-(3-metil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)butilamino)nicotinamido)propanoato de metilo, Isómero 2 (400 mg, tiempo de retención: 1,30 min).

35 **Etapa D: ácido 3-(6-(3-metil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)butilamino)nicotinamido)propanoico, Isómero 1**

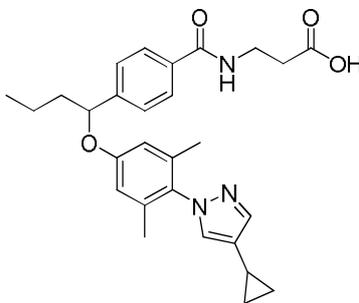
40 A una solución de 3-(6-(3-metil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)butilamino)nicotinamido)propanoato de metilo, Isómero 1 (450 mg, 0,89 mmol) en THF (4 ml) se añadió hidróxido de litio acuoso 2N (4,5 ml, 9,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 hora. El metanol se eliminó a presión reducida. El residuo se acidificó mediante adición de HCl acuoso 1N hasta pH 3-4 y se extrajo con diclorometano (20 ml * 2). La fase orgánica se concentró dando ácido 3-(6-(3-metil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)butilamino)nicotinamido)propanoico, Isómero 1 (400 mg) como un sólido incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, Metanol-

d4) δ 8,87 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,22 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J=2,0, 9,2$ Hz, 1H), 7,94-7,90 (m, 3H), 7,01 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 5,00-4,97 (m, 1H), 3,47 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 2,49 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 2H), 0,90-0,95 (m, 6H). EM (M+1) = 491,1.

5 **Etapa E: ácido 3-(6-(3-metil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)butilamino)nicotinamido)propanoico, Isómero 2**

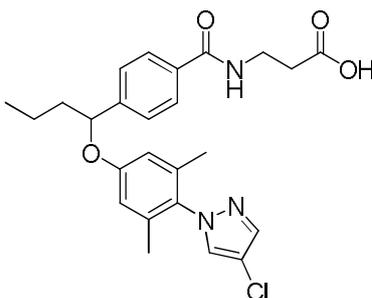
A una solución de 3-(6-(3-metil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)butilamino)nicotinamido)propanoato de metilo, Isómero 2 (400 mg, 0,79 mmol) en THF (4 ml) se añadió hidróxido de litio acuoso 2N (4 ml, 8,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. El metanol se eliminó a presión reducida. El residuo se acidificó mediante adición de HCl acuoso 1N hasta pH 3-4 y se extrajo con diclorometano (20 ml x 2). La fase orgánica se concentró dando ácido 3-(6-(3-metil-1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)butilamino)nicotinamido)propanoico, Isómero 2 (330 mg) como un sólido incoloro. RMN de ^1H (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,87 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,22 (d, $J=1,2$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J=2,0, 9,2$ Hz, 1H), 7,94-7,90 (m, 3H), 7,01 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 5,00-4,97 (m, 1H), 3,47 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 2,49 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 2H), 0,90-0,95 (m, 6H). EM (M+1) = 491,1.

15 **Ejemplo 144: ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3,5-dimetilfenoxi)butil)benzamido)propanoico**



Se preparó ácido (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-3,5-dimetilfenoxi)butil)benzamido)propanoico usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 82, partiendo del Intermedio (93) y 4-(1-hidroxibutil)benzoato de etilo. Sólido incoloro. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,44 (s, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,64 (s, 2H), 5,33-5,30 (m, 1H), 3,59 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 2,63 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 1,98-1,92 (m, 1H), 1,81 (s, 6H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,59-1,35 (m, 2H), 0,96 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 0,88-0,84 (m, 2H), 0,56-0,52 (m, 2H). EM (M+1) = 476,3.

20 **Ejemplo 145: ácido 3-(4-(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3,5-dimetilfenoxi)butil)benzamido) propanoico, Isómero 1**

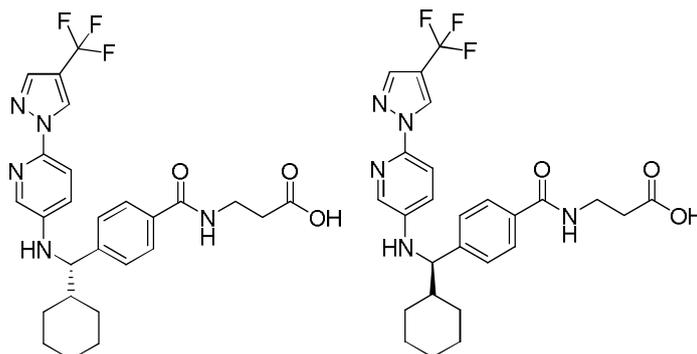


Se preparó (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3,5-dimetilfenoxi)butil)benzamido)propanoato de metilo usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en Ejemplo 82, Etapas A-C, usando el Intermedio (81) en Etapa A y clorhidrato de 3-aminopropanoato de metilo en Etapa C. Se redisolvió (+/-)-3-(4-(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3,5-dimetilfenoxi)butil)benzamido)propanoato de metilo por medio de SFC (columna: Chiralpak AD-3 50 x 4,6 mm, 3 μm ; fase móvil: elución con gradiente de metanol al 5 % a 40 % en CO_2 ; modificador: dietilamina al 0,05 %; caudal: 4 ml/min) dando 3-(4-(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3,5-dimetilfenoxi)butil)benzamido)propanoato de metilo, Isómero 1 (tiempo de retención: 1,32 min) y 3-(4-(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3,5-dimetilfenoxi)butil)benzamido)propanoato de metilo, Isómero 2 (tiempo de retención: 1,49 min). Se disolvió 3-(4-(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3,5-dimetilfenoxi)butil)benzamido)propanoato de metilo, Isómero 1 (70,0 mg, 0,145 mmol) en THF (1,5 ml). Se añadió hidróxido de litio acuoso 1N (1,50 ml, 1,50). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla se acidificó hasta pH 3 mediante adición de HCl acuoso 1N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice dando ácido 3-(4-(1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-il)-3,5-dimetilfenoxi)butil)benzamido)propanoico, Isómero 1 (23,9 mg) como un sólido blanquecino. RMN de ^1H

(400 MHz, Metanol- d_4) δ 7,77-7,81 (m, 3H) 7,68 (s, 1H), 7,48 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 6,70 (s, 2H), 5,35-5,38 (m, 1H), 3,61-3,64 (m, 2H), 2,62-2,68 (m, 2H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,89 (s, 6H), 1,87-1,79 (m, 1H), 1,57-1,44 (m, 2H), 0,99 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). EM (M+23) = 492,2.

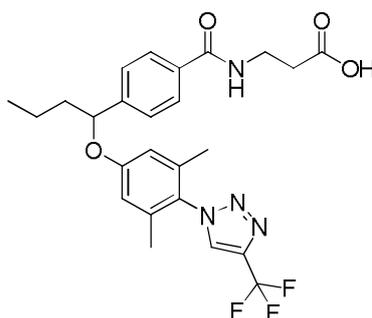
5 **Ejemplo 146:** ácido 3-(4-(ciclohexil(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico, Isómero 1 y

Ejemplo 147: ácido 3-(4-(ciclohexil(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico, Isómero 2



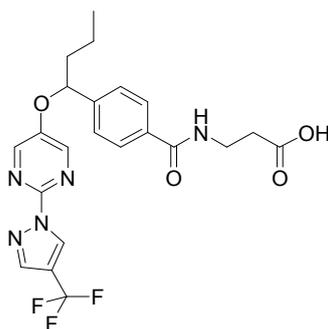
10 Se redisolvió ácido (+)-3-(4-(ciclohexil(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico (Ejemplo 101) por medio de SFC (Columna: Chiralpak AD-H 25 x 4,6 mm; fase móvil: etanol al 25 % en CO₂; modificador: isopropilamina al 0,2 %; caudal: 2,5 ml/min) proporcionando ácido 3-(4-(ciclohexil(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico, Isómero 1 (tiempo de retención: 6,93 min) y ácido 3-(4-(ciclohexil(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico, Isómero 2 (tiempo de retención: 9,58 min) como sus sales de isopropilamonio. Las sales se disolvieron en agua y se ajustó el pH a 3,5 mediante adición de HCl acuoso 1N. Las mezclas se extrajeron con diclorometano. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron proporcionando ácido 3-(4-(ciclohexil(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico, Isómero 1 y ácido 3-(4-(ciclohexil(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico, Isómero 2. Datos espectrales para el Isómero 1: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,65-7,72 (m, 3H), 7,60 (d, $J=8,8$ Hz), 7,32 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 6,82-6,88 (m, 1H), 6,71-6,78 (m, 1H), 4,15 (d, $J=6,2$ Hz, 1H), 3,65-3,73 (m, 2H), 2,63-2,73 (m, 2H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,59-1,82 (m, 4H), 1,46-1,56 (m, 1H), 0,94-1,28 (m, 6H). EM (M+H) = 516,2.

Ejemplo 148: ácido (+)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico



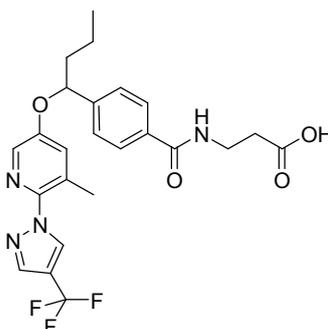
25 Se preparó ácido (+)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en Ejemplo 82, partiendo del Intermedio (95). Sólido incoloro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (s, 1H), 7,72 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 6,82-6,91 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,12-5,20 (m, 1H), 3,64-3,74 (m, 2H), 2,63-2,72 (m, 2H), 1,90-2,01 (m, 1H), 1,84 (s, 6H), 1,71-1,82 (m, 1H), 1,34-1,57 (m, 2H), 0,94 (t, $J=7,2$ Hz, 3H). EM (M+H) = 505,0.

30 **Ejemplo 149:** ácido (+)-3-(4-(1-(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-iloxi)butil)benzamido)propanoico



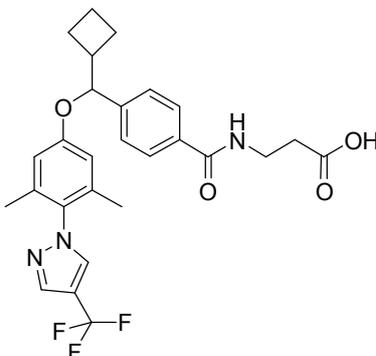
5 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 82 - Etapas A y D usando el Intermedio (105) y el Intermedio (96). La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-iloxi)butil)benzamido)propanoico. CLEM analítica: tiempo de retención 2,95 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 µM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 478,2.

10 **Ejemplo 150: ácido (+/-)-3-(4-(1-(5-metil-6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-iloxi)butil)benzamido)propanoico**



15 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 82 - Etapas A y D usando el Intermedio (97) y el Intermedio (96). La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(1-(5-metil-6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-iloxi)butil)benzamido)propanoico. CLEM analítica: tiempo de retención 3,27 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 µM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 491,2.

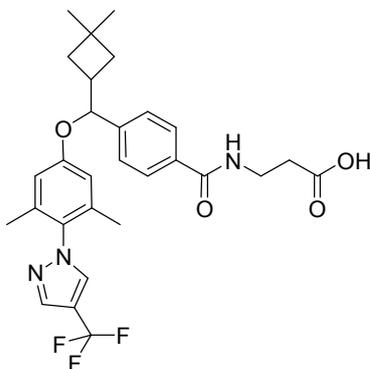
20 **Ejemplo 151: ácido (+/-)-3-(4-(ciclobutil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)metil)benzamido)propanoico**



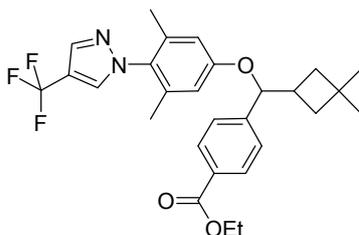
25 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 82 - Etapas A y D usando el Intermedio (98) y el Intermedio (26). La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(ciclobutil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)metil)benzamido)propanoico. CLEM analítica: tiempo de retención 3,27 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 µM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 491,2.

5 trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio ácido (+/-)-3-(4-(ciclobutil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)metil)benzamido)propanoico. CLEM analítica: tiempo de retención 3,46 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 µM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 516,2.

Ejemplo 152: ácido (+/-)-3-(4-((3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)(3,3-dimetilciclobutil)metil)benzamido)propanoico

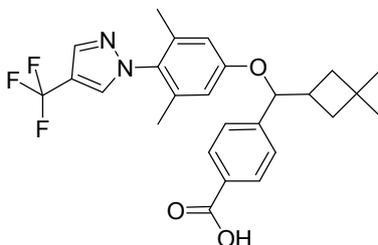


10 **Etapa (A): 4-((3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)(3,3-dimetilciclobutil)metil)benzoato de etilo**



15 Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,310 ml, 0,730 mmol) a una solución de Intermedio 26 (120 mg, 0,490 mmol), Intermedio (100) (128 mg, 0,490 mmol) y tributilfosfina (0,190 ml, 0,760 mmol) en tetrahidrofurano (2,20 ml). Después de 18 horas, se añadieron otros 0,5 equivalentes de azodicarboxilato de diisopropilo y de tributilfosfina. Después de otras 3 h, la reacción se concentró. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno y se acidificó con ácido clorhídrico 1N. La mezcla se extrajo entonces dos veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron dando 1,00 g de materia prima. La materia prima se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 – 8 % en heptanos) dio 4-((3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)(3,3-dimetilciclobutil)metil)benzoato de etilo (134 mg, 54 %) como un aceite. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,57 (s, 2H), 5,01 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,36 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,67 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 1,88 (s, 6H), 1,87-1,74 (m, 3H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,38 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 1,14 (s, 3H), 1,10 (s, 3H). EM (M+1): 501,4.

Etapa (B): ácido 4-((3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)(3,3-dimetilciclobutil)metil)benzoico

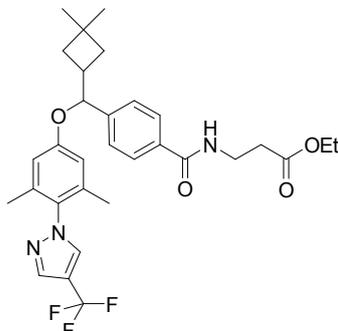


25 A un matraz que contenía 4-((3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)(3,3-dimetilciclobutil)metil)benzoato de etilo (135 mg, 0,270 mmol) se añadió tetrahidrofurano anhidro (0,680 ml), metanol (0,680 ml), agua (0,680 ml) e hidróxido sódico (55,7 mg, 1,35 mmol). Después de 8 h, la reacción se concentró y se disolvió en acetato de etilo y agua. Se añadió ácido clorhídrico 1N hasta pH 3 y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron dando ácido 4-((3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)(3,3-dimetilciclobutil)metil)benzoico (110 mg, 86 % de rendimiento) como un aceite. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,65 (s,

30

1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,58 (s, 2H), 5,03 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,80-2,55 (m, 1H), 2,07-1,72 (m, 9H), 1,67 (dd, $J = 8,2, 3,5$ Hz, 1H), 1,14 (s, 3H), 1,10 (s, 3H). EM (M+1): 473,5.

Etapla (C): 3-(4-((3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)(3,3-dimetilciclobutil)metil)benzamido)propanoato de etilo



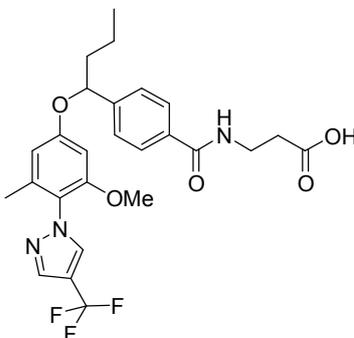
5 Se añadió tetrahidrofurano (1,2 ml) a un vial conteniendo ácido 4-((3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)(3,3-dimetilciclobutil)metil)benzoico (115 mg, 0,240 mmol), clorhidrato de 3-aminopropanoato de etilo (74,7 mg, 0,490 mmol) y hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (185 mg, 0,490 mmol). Se añadió entonces diisopropiletilamina (0,210 ml, 1,22 mmol). La reacción se agitó durante 1 h y se concentró seguidamente. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 – 50 % en heptano) proporcionó 3-(4-((3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)(3,3-dimetilciclobutil)metil)benzamido)propanoato de etilo (110 mg, 39 % de rendimiento) como un aceite. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,81 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 5,00 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,17 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,71 (c, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,57 - 2,74 (m, 3H), 1,87 - 1,92 (m, 7H), 1,80 - 1,87 (m, 1H), 1,72 - 1,80 (m, 1H), 1,59 - 1,68 (m, 1H), 1,21 - 1,35 (m, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,10 (s, 3H). EM (M+1): 572,3.

Etapla (D): ácido (+/-)-3-(4-((3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)(3,3-dimetilciclobutil)metil)benzamido)propanoico

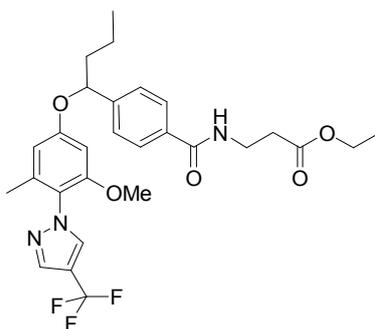
20 A un matraz que contenía 3-(4-((3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)(3,3-dimetilciclobutil)metil)benzamido)propanoato de etilo (100 mg, 0,180 mmol) se añadió agua (0,437 ml), tetrahidrofurano (0,437 ml) y metanol (0,437 ml). Se añadió entonces hidróxido sódico (36,1 mg, 0,880 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con ácido clorhídrico 1N hasta pH 3 y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron dando 108 mg de materia prima. La materia prima se destiló azeotrópicamente tres veces con tolueno y tres veces con cloruro de metileno y luego se secó al vacío durante 18 h proporcionando

25 ácido (+/-)-3-(4-((3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)(3,3-dimetilciclobutil)metil)benzamido)propanoico (99,0 mg, 100 %) como un sólido. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,88 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,36 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,76 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 5,01 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 3,72 (c, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,74 - 2,59 (m, 3H), 1,88 (s, 6H), 1,87 - 1,68 (m, 3H), 1,68 - 1,58 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,10 (s, 3H). EM (M+1): 544,3.

30 **Ejemplo 153: ácido (+/-)-3-(4-(1-(3-metoxi-5-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico**



Etapla (A): 3-(4-(1-(3-metoxi-5-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoato de etilo

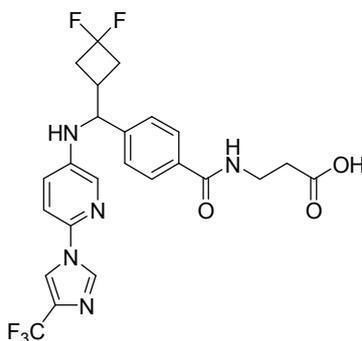


5 Se añadió tetrahidrofurano (0,450 ml) a ácido azodicarboxílico dipiperidina (34,2 mg, 0,130 mmol), Intermedio (96) (26,0 mg, 0,0900 mmol) e Intermedio (103) (24,2 mg, 0,0900 mmol). Se añadió gota a gota tributilfosfina (0,035 ml, 0,142 mmol) a temperatura ambiente. Se añadieron otros 0,450 ml de tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y luego se extrajo dos veces con hidróxido sódico (1N), una vez con agua, una vez con ácido clorhídrico (1N) y finalmente una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-30 % en heptanos) proporcionó 3-(4-(1-(3-metoxi-5-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoato de etilo (39,5 g, 81 %) como un aceite: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,84 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,35 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,26 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,16 (dd, $J = 7,7, 5,2$ Hz, 1H), 4,17 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,70 - 2,54 (m, 2H), 2,08 - 1,93 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 1,87 - 1,72 (m, 1H), 1,60 - 1,36 (m, 2H), 1,36 - 1,18 (m, 3H), 0,97 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). EM (M+1): 548,4.

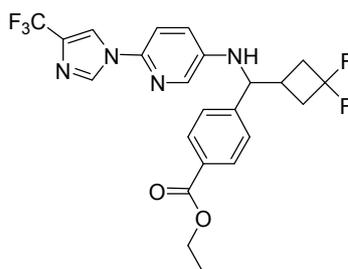
15 **Etapa (B): ácido (+/-)-3-(4-(1-(3-metoxi-5-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico**

A un matraz conteniendo 3-(4-(1-(3-metoxi-5-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoato de etilo (37,0 mg, 0,0700 mmol) se añadió tetrahidrofurano (0,170 ml), metanol (0,170 ml) y luego se añadió hidróxido sódico 1 N (0,170 ml, 0,170 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se inactivó con ácido clorhídrico 1N hasta pH 2 y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron dando materia prima. La materia prima se destiló azeotrópicamente tres veces con cloruro de metileno y luego se secó al vacío durante 18 h proporcionando ácido (+/-)-3-(4-(1-(3-metoxi-5-metil-4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico (26,0 mg, 74 %) como un sólido. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,88 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,41 - 6,21 (m, 2H), 5,17 (dd, $J = 7,7, 5,2$ Hz, 1H), 3,75 - 3,65 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 2,66 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,04 - 1,93 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,86 - 1,74 (m, 1H), 1,62 - 1,35 (m, 2H), 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). EM (M+1): 520,4.

Ejemplo 154: ácido (+/-)-3-(4-(3,3-difluorociclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico

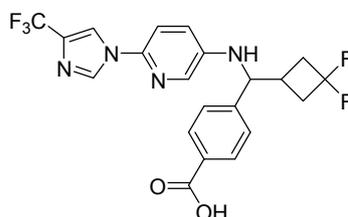


30 **Etapa (A): 4-(3,3-difluorociclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzoato de etilo**



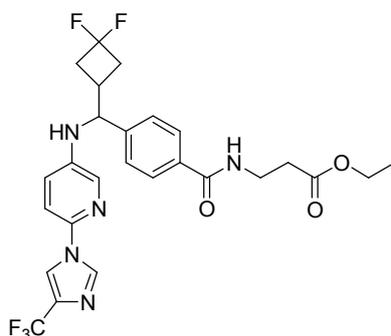
5 A una solución de Intermedio (104) impuro (72,0 mg, aproximadamente 0,214 mmol puro) e Intermedio 6 (61,2 mg, 0,270 mmol) en metanol (0,670 ml) se añadió decaborano (19,7 mg, 0,160 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 1,0M y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0 – 50 % en heptano) proporcionó 4-((3,3-difluorociclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzoato de etilo impuro (30,0 mg, aproximadamente 0,050 mmol puro) como un sólido. EM (M+1): 481,1.

10 **Etapa (B): ácido 4-((3,3-difluorociclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzoico**



15 A un matraz que contenía 4-((3,3-difluorociclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzoato de etilo impuro (35,0 mg, 0,073 mmol) se añadió tetrahidrofurano (0,180 ml), metanol (0,180 ml) y se añadió entonces hidróxido sódico 1 N (0,180 ml, 0,180 mmol). Después de 2 h, se añadieron otros 5 equivalentes de hidróxido sódico acuoso. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron otros 5 equivalentes de hidróxido sódico acuoso y la reacción se calentó hasta 50 °C. Después de 2 h, la reacción se inactivó con ácido clorhídrico 1N hasta pH 3 y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron dando materia prima. La materia prima se destiló azeotrópicamente tres veces con cloruro de metileno y luego se secó al vacío durante 18 h proporcionando ácido 4-((3,3-difluorociclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzoico en bruto (24,0 mg). EM (M+1): 453,2.

20 **Etapa (C): 3-(4-((3,3-difluorociclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoato de etilo**



25 Se añadió dimetilformamida (0,270 ml) a un vial que contenía ácido 4-((3,3-difluorociclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzoico en bruto (24,0 mg, aproximadamente 0,120 mmol puro), clorhidrato de 3-aminopropanoato de etilo (16,3 mg, 0,110 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (40,3 mg, 0,110 mmol). Se añadió entonces diisopropiletilamina (0,046 ml, 0,270 mmol). La reacción se agitó durante 16 h y se concentró seguidamente. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0 – 60 % en heptano) proporcionó 3-(4-((3,3-difluorociclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoato de etilo (7,00 mg) como un aceite. EM (M+1): 552,3.

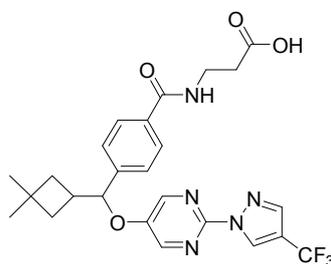
30 **Etapa (D): ácido (+/-)-3-(4-((3,3-difluorociclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoato de etilo**

ilamino)metil)benzamido)propanoico

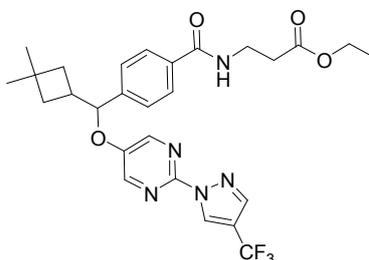
5 A un matraz que contenía 3-(4-((3,3-difluorociclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoato de etilo (7,00 mg, 0,0100 mmol) se añadió agua (0,0650 ml), tetrahidrofurano (0,0650 ml) y metanol (0,0650 ml). Se añadió entonces hidróxido de litio monohidratado (27,3 mg, 0,650 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con ácido clorhídrico 1N hasta pH 3 y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron dando ácido (+/-)-3-(4-((3,3-difluorociclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico (4,5 mg, 70 %) de un material vítreo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,36 - 8,34 (m, 1H), 8,16 - 8,12 (m, 1H), 7,86 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,84 - 7,77 (m, 2H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 8,8, 0,6 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,63 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,94 - 2,73 (m, 1H), 2,64 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,61 - 2,49 (m, 2H), 2,49 - 2,33 (m, 2H). EM (M+1): 524,3.

Ejemplo 155: ácido 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-iloxi)metil)benzamido)propanoico, Isómero 1 y

15 **Ejemplo 156:** ácido 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-iloxi)metil)benzamido)propanoico, Isómero 1



Etapas (A): 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-iloxi)metil)benzamido)propanoato de etilo, Isómero 1 e Isómero 2



20 Se destiló azeotrópicamente dos veces con tolueno ácido azodicarboxílico dipiperidina (814 mg, 3,19 mmol) y el Intermedio (102) (781 mg, 2,34 mmol). A esta mezcla se añadió tetrahidrofurano anhidro (10,6 ml). Se añadió entonces gota a gota tributilfosfina (0,840 ml, 3,41 mmol). Se añadió entonces Intermedio (105) (490 mg, 2,13 mmol) como un sólido en una porción. Después de 18 horas, la reacción no se había completado por lo que se añadieron otros 0,5 equivalentes de ácido azodicarboxílico dipiperidina y tributilfosfina. Después de otras 4 h, la reacción se diluyó con acetato de etilo para disolver totalmente el sólido. La mezcla se lavó dos veces con hidróxido sódico 1,0 M, agua, ácido clorhídrico 1,0 M y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta un aceite viscoso. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0 - 30 % en heptano) proporcionó 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-iloxi)metil)benzamido)propanoato de etilo (520 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco.

30 El Isómero 1 se obtiene redisolviendo (+/-)-3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-iloxi)metil)benzamido)propanoato de etilo por medio de SFC quiral. Columna: Chiralcel OJ-H. Dimensiones: 21 mm x 25 cm. Fase móvil: CO₂/metanol 70/30. Caudal: 65,0 ml/min. Modificador: ninguno. Tiempo de retención: 2,05 minutos, isómero 1, 2,71 minutos, isómero 2. Isómero 1: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,81 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,27 - 4,02 (m, 2H), 3,70 (c, J = 6,0 Hz, 2H), 2,85 - 2,66 (m, 1H), 2,62 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,96 - 1,82 (m, 2H), 1,79 - 1,69 (m, 1H), 1,69 - 1,59 (m, 1H), 1,30 - 1,21 (m, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,11 (s, 3H). EM (M+1): 546,4. Isómero 2: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,72 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,81 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,23 - 4,03 (m, 2H), 3,71 (c, J = 6,0 Hz, 2H), 2,84 - 2,67 (m, 1H), 2,62 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,97 - 1,84 (m, 2H), 1,78 - 1,69 (m, 1H), 1,69 - 1,58 (m, 1H), 1,31 - 1,22 (m, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,11 (s, 3H). EM (M+1): 546,4.

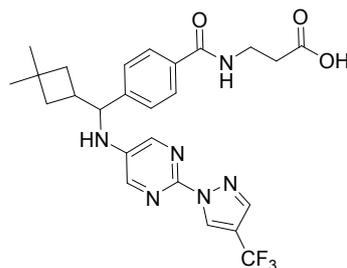
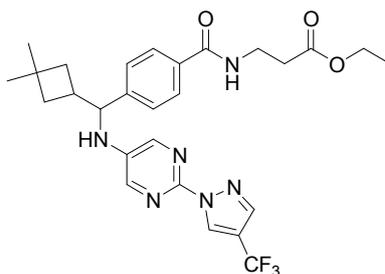
Etapas (B): ácido 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-

iloxi)metil)benzamido)propanoico, Isómero 1

El compuesto del epígrafe se obtiene hidrolizando 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-iloxi)metil)benzamido)propanoato de etilo, isómero 1 usando las condiciones del Ejemplo 152, Etapa D. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,80 - 7,68 (m, 2H), 7,42 - 7,31 (m, 2H), 6,74 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,72 (c, J = 6,0 Hz, 2H), 2,82 - 2,74 (m, 1H), 2,71 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,97 - 1,82 (m, 2H), 1,80 - 1,68 (m, 1H), 1,68 - 1,58 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,11 (s, 3H). EM (M+1): 518,2. SFC quiral. Columna: Chiralpak AD-H. Dimensiones: 4,6 x 250 mm. Fase móvil: CO₂/metanol 60/40. Caudal: 2,5 ml/min. Modificador: Ninguno. Tiempo de retención: 3,80 minutos.

Etapa (B): ácido 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-iloxi)metil)benzamido)propanoico, Isómero 2

El compuesto del epígrafe se obtiene hidrolizando 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-iloxi)metil)benzamido)propanoato de etilo, isómero 2 usando las condiciones del Ejemplo 152, Etapa D. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 2H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 6,75 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 5,08 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,72 (c, J = 6,2 Hz, 2H), 2,82 - 2,73 (m, 1H), 2,71 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,96 - 1,83 (m, 2H), 1,80 - 1,69 (m, 1H), 1,69 - 1,58 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,11 (s, 3H). EM (M+1): 518,2. SFC quiral. Columna: Chiralpak AD-H. Dimensiones: 4,6 x 250 mm. Fase móvil: CO₂/metanol 60/40. Caudal: 2,5 ml/min. Modificador: Ninguno. Tiempo de retención: 5,93 minutos.

Ejemplo 157: ácido 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-ilamino)metil)benzamido)propanoico, Isómero 1 y**Ejemplo 158: ácido 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-ilamino)metil)benzamido)propanoico, Isómero 2****Etapa (A): 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-ilamino)metil)benzamido)propanoato de etilo**

A una solución de Intermedio (101) (1,19 g, 3,60 mmol) y el Intermedio (106) (750 mg, 3,27 mmol) en metanol (10,9 ml) se añadió decaborano (240 mg, 1,96 mmol). La reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 1,0M y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0 - 70 % en heptano) proporcionó 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-ilamino)metil)benzamido)propanoato de etilo (842 mg, 47 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

Se redisolvió (+/-)-3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-ilamino)metil)benzamido)propanoato de etilo por medio de SFC quiral (Columna: Chiralpak IA. Dimensiones: 10 mm x 25 cm. Fase móvil: CO₂/metanol 65/35. Caudal: 10,0 ml/min. Modificador: ninguno) dando 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-ilamino)metil)benzamido)propanoato de etilo Isómero 1 (tiempo de retención: 3,42 min) y 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-ilamino)metil)benzamido)propanoato de etilo, Isómero 2 (tiempo de retención: 4,55 min). Isómero 1: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,79 - 7,64 (m, 2H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 6,82 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,16 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,80 - 3,64 (m, 2H), 2,61 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,58 - 2,45 (m,

1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,75 - 1,63 (m, 2H), 1,63 - 1,55 (m, 1H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). EM (M+1): 545,4. Isómero 2: RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,64 (s, 1H), 7,97 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,80 - 7,67 (m, 2H), 7,43 - 7,30 (m, 2H), 6,82 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,22 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,16 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,77 - 3,64 (m, 2H), 2,63 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,58 - 2,40 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,76 - 1,64 (m, 2H), 1,64 - 1,52 (m, 1H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). EM (M+1): 545,4.

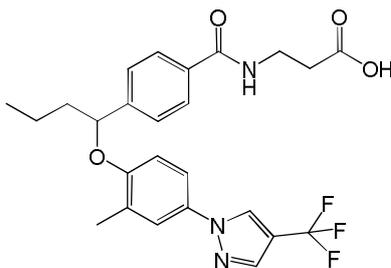
Etapa (B): ácido 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-ilamino)metil)benzamido)propanoico, Isómero 1

El compuesto del epígrafe se obtiene hidrolizando 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-ilamino)metil)benzamido)propanoato de etilo, isómero 1 usando las condiciones del Ejemplo 152, Etapa D. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,80 - 8,53 (m, 1H), 8,01 (s ancho, 2H), 7,89 (s ancho, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,22 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,71 (c, $J = 4,7$ Hz, 2H), 2,70 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,64 - 2,40 (m, 1H), 2,12 - 1,90 (m, 1H), 1,77 - 1,47 (m, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,08 (s, 3H). EM (M+1): 517,3.

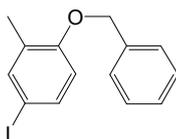
Etapa (C): ácido 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-ilamino)metil)benzamido)propanoico, Isómero 2

El compuesto del epígrafe se obtiene hidrolizando 3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-ilamino)metil)benzamido)propanoato de etilo, isómero 2 usando las condiciones del Ejemplo 152, Etapa D. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,72 - 8,58 (m, 1H), 8,00 (s ancho, 2H), 7,89 (s ancho, 1H), 7,76 - 7,65 (m, 2H), 7,40 - 7,29 (m, 2H), 6,87 (s ancho, 1H), 4,22 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 3,78 - 3,66 (m, 2H), 2,70 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,62 - 2,42 (m, 1H), 2,08 - 1,93 (m, 1H), 1,77 - 1,51 (m, 3H), 1,12 (s, 3H), 1,08 (s, 3H). EM (M+1): 517,3.

Ejemplo 159: ácido 3-(4-(1-(2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico

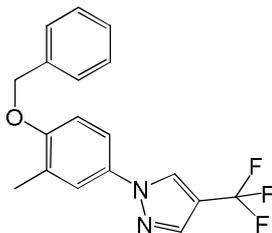


Etapa A: 1-(benciloxi)-4-yodo-2-metilbenceno



Una mezcla de 4-yodo-2-metilfenol (700 mg, 3,0 mmol), bromuro de bencilo (563 mg, 3,3 mmol), carbonato potásico (620 mg, 4,5 mmol) y acetonitrilo (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante tres días. La reacción se concentró al vacío y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se cargó en gel de sílice. La cromatografía en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo desde el 5 % hasta el 30 % en heptano dio el producto deseado como un sólido incoloro (950 mg, 98 %). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (d, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 5H), 7,33 - 7,37 (m, 1H), 6,66 (d, $J = 8,54$ Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 2,25 (s, 3H).

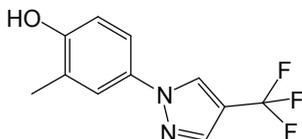
Etapa B: 1-(4-(benciloxi)-3-metilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol



Una mezcla de 1-(benciloxi)-4-yodo-2-metilbenceno (850 mg, 2,6 mmol), 4-(trifluorometil)-1H-pirazol (535 mg, 3,9 mmol), yoduro de cobre (100 mg, 0,52 mmol), dimetilglicina (54 mg, 0,52 mmol), carbonato potásico (906 mg, 6,6 mmol) y DMSO (10 ml) se agitó a +120 °C durante 20 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con 10 ml de amoníaco acuoso al 5 % y 10 ml de acetato de etilo y se agitó intensamente durante 20 min. La

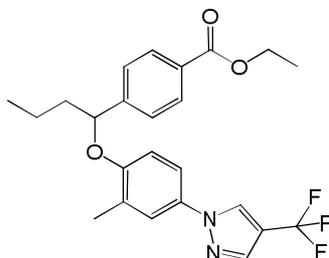
mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se cargó en gel de sílice. La cromatografía en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 5 % a 30 % en heptano dio el producto deseado como un aceite, que cristalizó en reposo hasta un sólido incoloro (670 mg, 77 %). EM (M+1): 333,1.

5 **Etapa C: 2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenol**



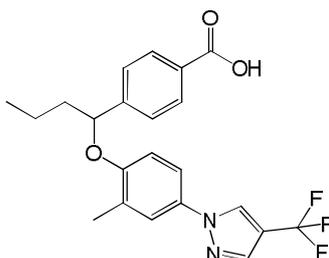
10 Una mezcla de 1-(4-(benciloxi)-3-metilfenil)-4-(trifluorometil)-1H-pirazol (670 mg, 2,0 mmol), hidróxido de paladio al 20 % en carbón activado (50 mg), etanol (20 ml) y THF (20 ml) se agitó sometida a $2,75 \times 10^5$ Pa (40 psi) de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 días y a $+50^\circ$ durante 1 día, para llevar la reacción hasta su finalización. La reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y las aguas madres se concentraron obteniendo el producto deseado como un sólido incoloro (420 mg, 86 %). EM (M+1): 243,0.

Etapa D: 4-(1-(2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzoato de etilo



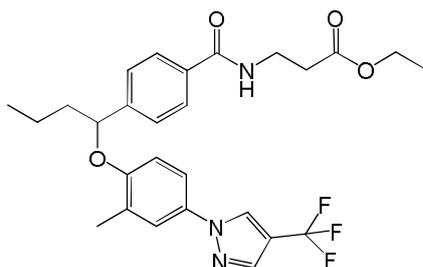
15 Se combinaron 2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenol (200 mg, 0,83 mmol) con 4-(1-hidroxibutil)benzoato de etilo (véase el Intermedio 5) (19 mg, 0,87 mmol) y se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (5 ml). Se añadió trifetilfosfina (347 mg, 1,3 mmol) a 0°C con agitación seguido por 0,83 ml de solución 1,5 M de azodicarboxilato de diazoetilo (1,24 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente como una solución amarilla. A las 17 horas, la reacción se concentró y se añadieron 10 ml de acetato de etilo y 5 ml de heptanos. Se separó el sólido por filtración y las aguas madres se cargaron en gel de sílice. La cromatografía en una columna de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo desde 5 % a 40 % en heptano) dio el producto deseado como un vidrio incoloro (90 mg, 24 %). EM (M+1): 447,2.

Etapa E: ácido 4-(1-(2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzoico



25 Una mezcla de 4-(1-(2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzoato de etilo (90 mg, 0,2 mmol), hidróxido de litio monohidratado (24 mg, 1,0 mmol), metanol (2 ml), THF (3 ml) y agua (1 ml) se agitó a $+45^\circ\text{C}$ durante 18 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con 8 ml de agua y 2 ml de hidrógeno sulfato potásico 1 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo-heptano (1:1), se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró obteniendo el producto deseado como un sólido blanco (84 mg, 99 %). EM (M+1): 419,2.

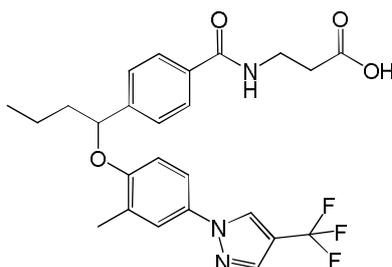
30 **Etapa F: 3-(4-(1-(2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)-benzamido)propanoato de etilo**



A una mezcla de 3-aminopropanoato de clorhidrato de etilo (46 mg, 0,3 mmol), ácido 4-(1-(2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzoico (84 mg, 0,2 mmol), HOBt hidratado (34 mg, 0,22 mmol) y DIPEA (0,133 ml, 0,8 mmol) y THF (3 ml) se añadió clorhidrato de EDCI (62 mg, 0,32 mmol) en una porción a temperatura ambiente y la reacción se agitó a la misma temperatura durante tres días. La mezcla se diluyó con 3 ml de acetato de etilo, 3 ml de heptanos y se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se cargó en gel de sílice. La cromatografía en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo desde 10 % a 50 % en heptano dio el producto deseado como una goma incolora (55 mg, 53 %).

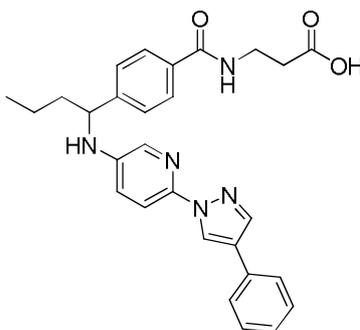
5
10 RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 8,29$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 2,68$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,05$ Hz, 2H), 7,20 (dd, $J = 2,68, 8,78$ Hz, 1H), 6,81 - 6,87 (m, 1H), 6,61 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 5,21 (dd, $J = 5,12, 7,56$ Hz, 1H), 4,18 (c, $J = 7,16$ Hz, 2H), 3,73 (c, $J = 6,02$ Hz, 2H), 2,64 (t, $J = 5,85$ Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,00 - 2,10 (m, 1H), 1,81 - 1,90 (m, 1H), 1,52 - 1,61 (m, 1H), 1,44 - 1,51 (m, 1H), 1,28 (t, $J = 7,20$ Hz, 3H), 0,98 (t, $J = 7,44$ Hz, 3H). EM (M+1): 518,2.

15 **Etapas G: ácido 3-(4-(1-(2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico**



20 Una mezcla de 3-(4-(1-(2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoato de etilo (55 mg, 0,11 mmol), hidróxido de litio monohidratado (7,2 mg, 0,3 mmol), metanol (2 ml), THF (2 ml) y agua (0,3 ml) se agitó a 22 °C durante 3 días. La mezcla se concentró, se diluyó con 8 ml de agua y 0,35 ml de hidrógeno sulfato potásico 1 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró obteniendo ácido 3-(4-(1-(2-metil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico como un sólido blanco (50 mg, 96 %). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,00 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,29$ Hz, 2H), 7,43 (d, $J = 2,68$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 8,29$ Hz, 2H), 7,18 (dd, $J = 2,68, 8,78$ Hz, 1H), 6,84 - 6,90 (m, 1H), 6,59 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 5,20 (dd, $J = 5,12, 7,56$ Hz, 1H), 3,71 (c, $J = 5,94$ Hz, 2H), 2,69 (t, $J = 5,85$ Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,99 - 2,09 (m, 1H), 1,80 - 1,89 (m, 1H), 1,51 - 1,61 (m, 1H), 1,42 - 1,50 (m, 1H), 0,98 (t, $J = 7,32$ Hz, 3H). EM (M+1): 490,2.

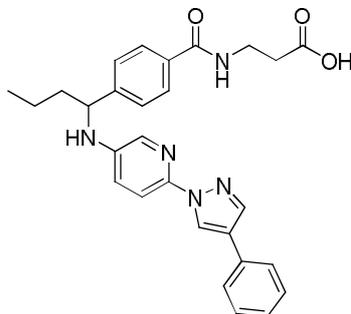
Ejemplo 160: ácido 3-(4-(1-(6-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 1



30 El compuesto del epígrafe se obtiene redisolviendo ácido 3-(4-(1-(6-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico racémico, Ejemplo 62, por medio de SFC quiral. Columna: Chiralcel AS-H. Dimensiones: 4,6 mm x 250 mm. Fase móvil: CO_2 /isopropanol 60/40. Caudal: 2,5 ml/min. Modificador:

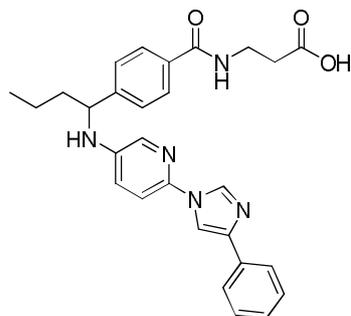
isopropilamina al 0,2 %. Tiempo de retención: 5,33 minutos.

Ejemplo 161: ácido 3-(4-(1-(6-(4-fenil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 2



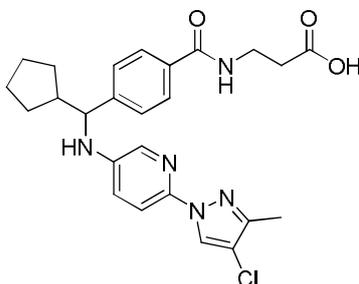
5 El compuesto del epígrafe se obtiene redisolviendo ácido 3-(4-(1-(6-(4-fenil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico racémico, Ejemplo 62, por medio de SFC quiral. Columna: Chiralcel AS-H. Dimensiones: 4,6 mm x 250 mm. Fase móvil: CO₂/isopropanol 60/40. Caudal: 2,5 ml/min. Modificador: isopropilamina al 0,2 %. Tiempo de retención: 6,25 minutos.

Ejemplo 162: ácido (+/-)-3-(4-(1-(6-(4-fenil-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico

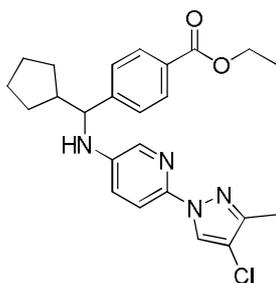


10 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 62, usando 6-(4-fenil-1*H*-imidazol-1-il)piridin-3-amina. Columna: Waters Atlantis dC18 4,6 x 50 mm, 5 μm. Modificador: TFA al 0,05 %. Gradiente: H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal hasta H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, mantenido a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % hasta 5,0 min. Caudal: 2,0 ml/min. Tiempo de retención: 2,38 min. EM (M+1): 484,0.

15 **Ejemplo 163: ácido (+/-)-3-(4-((6-(4-cloro-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)(ciclopentil)metil)benzamido)propanoico**

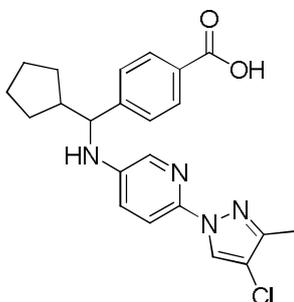


Etapas A: (+/-)-4-((6-(4-cloro-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)(ciclopentil)metil)benzoato de etilo



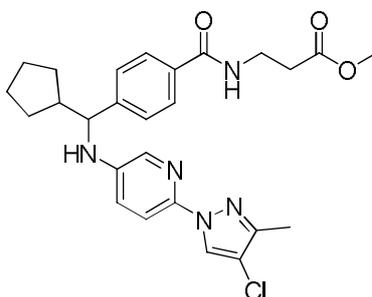
5 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito en Etapa A del Ejemplo 1, usando el Intermedio (31) y el Intermedio (108). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,18 (s, 1 H), 7,96 – 8,00 (m, 2 H), 7,62 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,36 – 7,40 (m, 2 H), 6,85 (dd, $J = 8,9, 2,8$ Hz, 1 H), 4,34 (c, $J = 7,0$ Hz, 2 H), 4,13 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,13 – 2,22 (m, 1 H), 1,87 – 1,96 (m, 1 H), 1,38 – 1,72 (m, 6 H), 1,33 – 1,38 (m, 3 H), 1,22 – 1,32 (m, 2 H). EM (M+1) 439,3.

Etapa B: ácido (+/-)-4-((6-(4-cloro-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)(ciclopentil)metil)benzoico



10 A una solución de (+/-)-4-((6-(4-cloro-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)(ciclopentil)metil)benzoato de etilo (78,6 mg, 0,179 mmol) en metanol (1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml) se añadió hidróxido sódico acuoso 1 N (0,36 ml, 0,36 mmol). La reacción se calentó hasta 50 °C durante 10 minutos. El calor se retiró y la reacción se dejó agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró. El residuo se recogió en agua y se acidificó hasta pH = 4 con ácido clorhídrico acuoso 1N. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó vacío dando el compuesto del epígrafe (68,3 mg, 93 %) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,19 (s, 1 H), 7,92 – 7,96 (m, 2 H), 7,66 – 7,69 (m, 1 H), 7,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,42 – 7,45 (m, 1 H), 7,03 (dd, $J = 8,9, 2,8$ Hz, 1 H), 4,18 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 2,22 (s, 3 H), 1,98 – 2,07 (m, 1 H), 1,43 – 1,74 (m, 6 H), 1,23 – 1,38 (m, 2 H). EM (M+1) 411,3.

Etapa C: (+/-)-3-4-((6-(4-cloro-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)(ciclopentil)metil)benzamido)propanoato de metilo



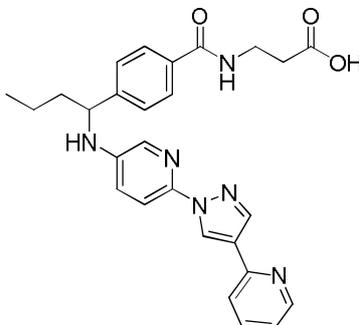
20 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito en Etapa C del Ejemplo 2, usando ácido (+/-)-4-((6-(4-cloro-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)(ciclopentil)metil)benzoico. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,18 (s, 1 H), 7,66 – 7,72 (m, 2 H), 7,61 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 7,49 – 7,54 (m, 1 H), 7,37 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 6,85 (dd, $J = 8,8, 2,9$ Hz, 1 H), 6,78 (t, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 4,09 – 4,14 (m, 1 H), 3,65 – 3,73 (m, 5 H), 2,59 – 2,65 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,86 – 1,96 (m, 1 H), 1,35 – 1,73 (m, 6 H), 1,19 – 1,32 (m, 2 H). EM (M+1) 496,4.

Etapa D: ácido (+/-)-3-4-((6-(4-cloro-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)(ciclopentil)metil)benzamido)propanoico

25 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito en Etapa E del Ejemplo 4, usando (+/-)-3-4-((6-(4-cloro-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)(ciclopentil)metil)benzamido)propanoato de

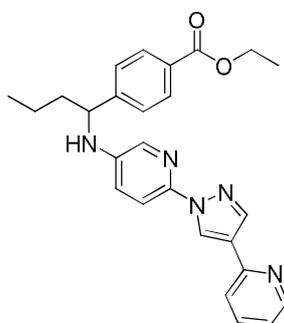
metilo. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,19 (s, 1 H), 7,70 – 7,75 (m, 2 H), 7,66 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 7,41 – 7,49 (m, 3 H), 7,05 (dd, $J = 9,0, 2,9$ Hz, 1 H), 4,17 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 3,58 (t, $J = 6,9$ Hz, 2 H), 2,59 (t, $J = 6,9$ Hz, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,97 – 2,08 (m, 1 H), 1,42 – 1,75 (m, 5 H), 1,23 – 1,39 (m, 3 H). EM (M+1) 482,4.

Ejemplo 164: ácido (+/-)-3-(4-(1-(6-(4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico



5

Etapas A: (+/-)-4-(1-(6-(4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzoato de etilo



A una solución del Intermedio (109) (42,3 mg, 0,178 mmol) en metanol (1,8 ml) se añadió ácido glacial acético (20 μl , 0,4 mmol) y el Intermedio (5) (43,0 mg, 0,195 mmol). Finalmente, se añadió decaborano (13 mg, 0,11 mmol) y se dejó agitando la reacción a temperatura ambiente durante 65 horas. La reacción se concentró. El residuo en bruto se recogió en acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (3 x) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 10-70 %/heptanos) dio 4-(1-(6-(4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzoato de etilo (19,6 mg, 25 %). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,82 (s, 1 H), 8,56 (dd, $J = 4,9, 1,0$ Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,00 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,61 – 7,72 (m, 3 H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,39 (d, $J = 8,2$ Hz, 2 H), 7,10 (ddd, $J = 7,5, 5,0, 1,0$ Hz, 1 H), 6,88 (dd, $J = 8,9, 2,8$ Hz, 1 H), 4,34 (c, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 4,23 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 1,71 – 1,90 (m, 2 H), 1,31 – 1,54 (m, 5 H), 0,94 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H). EM (M+1) 442,4.

10

15

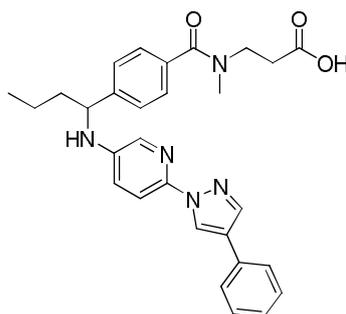
Etapas B: ácido (+/-)-3-(4-(1-(6-(4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico

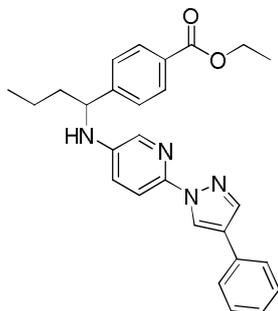
El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 163, Etapas B – D, usando (+/-)-4-(1-(6-(4-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzoato de etilo. Columna: Waters Atlantis dC18 4,6 x 50 mm, 5 μm . Modificador: TFA al 0,05 %. Gradiente: H_2O al 95 %/MeCN al 5 % lineal hasta H_2O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, mantenido a H_2O al 5 %/MeCN al 95 % hasta 5,0 min. Caudal: 2,0 ml/min. Tiempo de retención: 2,20 min. EM (M+1): 485,0.

20

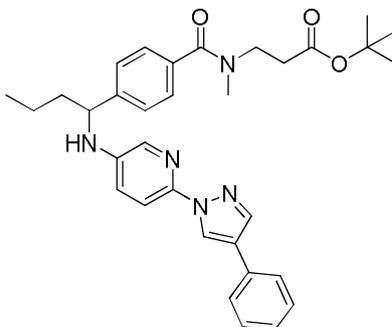
25

Ejemplo 165: ácido (+/-)-3-(N-metil-4-(1-(6-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico



Etapas A: (+/-)-4-(1-(6-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzoato de etilo

5 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito en Etapa A del Ejemplo 62, usando el Intermedio (5). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,59 (s, 1 H), 7,98 – 8,03 (m, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 7,65 – 7,71 (m, 2 H), 7,51 – 7,56 (m, 2 H), 7,32 – 7,43 (m, 4 H), 7,20 – 7,25 (m, 1 H), 6,90 (dd, $J = 8,8, 2,9$ Hz, 1 H), 4,31 – 4,41 (m, 3 H), 1,73 – 1,90 (m, 2 H), 1,32 – 1,51 (m, 5 H), 0,92 – 0,98 (m, 3 H). EM (M+1) 441,4.

Etapas B: (+/-)-3-(N-metil-4-(1-(6-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoato de *tert*-butilo

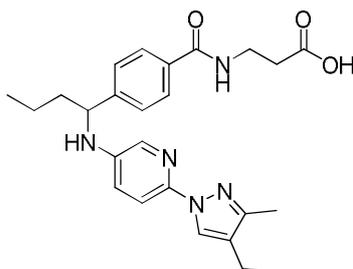
10 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito en las Etapas B y C del Ejemplo 2, usando 4-(1-(6-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzoato de etilo y 3-(metilamino)propanoato de *tert*-butilo. EM (M+1) 554,5.

Etapas C: ácido (+/-)-3-(N-metil-4-(1-(6-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico

15 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito en Etapa C del Ejemplo 1, usando (+/-)-3-(N-metil-4-(1-(6-(4-fenil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoato de *tert*-butilo. Columna: Waters Atlantis dC18 4,6 x 50 mm, 5 μm . Modificador: TFA al 0,05 %. Gradiente: H_2O al 95 %/MeCN al 5 % lineal hasta H_2O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, mantenido a H_2O al 5 %/MeCN al 95 % hasta 5,0 min. Caudal: 2,0 ml/min. Tiempo de retención: 3,27 min. EM (M+1): 498,1.

20 **Ejemplo 166: ácido 3-(4-(1-(6-(4-etil-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 1 y**

Ejemplo 167: ácido 3-(4-(1-(6-(4-etil-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico, Isómero 2

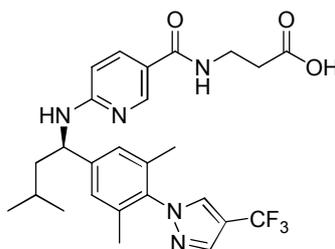


25 Se preparó ácido 3-(4-(1-(6-(4-etil-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico racémico por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 62, usando el Intermedio (110). RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 7,95 (s, 1 H), 7,72 – 7,76 (m, 2 H), 7,61 (d, $J = 2,5$ Hz, 1 H), 7,40 – 7,47 (m, 3 H), 7,08 (dd, $J = 8,9, 2,8$ Hz, 1 H), 4,41 (t, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 3,58 (t, $J = 6,9$ Hz, 2 H), 2,60 (t, $J = 6,9$ Hz, 2 H), 2,44 (c, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 2,20

(s, 3 H), 1,67 – 1,92 (m, 2 H), 1,31 – 1,56 (m, 2 H), 1,18 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H). EM (M+1) 450,4.

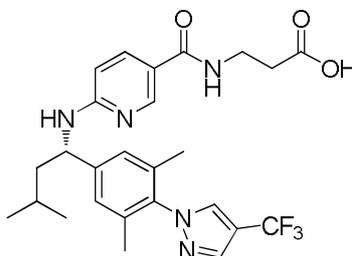
5 Se redisolvió ácido 3-(4-(1-(6-(4-etil-3-metil-1*H*-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico por medio de SFC quiral proporcionando los dos enantiómeros individuales. SFC quiral: Chiralcel OJ-H, 10 x 250 mm; Fase móvil CO₂/metanol 65:35, 10 ml/min, Tiempo de retención: 3,03 minutos (Isómero 1), 5,47 minutos (Isómero 2).

Ejemplo 168: ácido **(*R*)-3-(6-((1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)-3-metilbutil)amino)nicotinamido)propanoico**



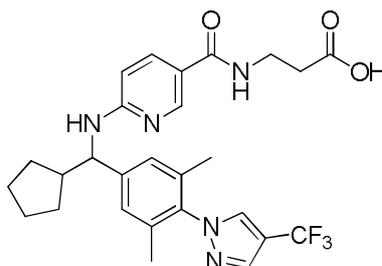
10 A una solución de Intermedio (118) (218 mg, 0,400 mmol) en tetrahidrofurano (2,00 ml) y metanol (2,00 ml) se añadió hidróxido sódico ac 1 N (2,00 ml, 2,00 mmol). Después de 10 minutos, la solución se concentró a presión reducida para eliminar el tetrahidrofurano y el metanol. Se añadió ácido clorhídrico acuoso 1N hasta que la mezcla estuvo a pH 4. La mezcla se diluyó con cloruro sódico acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida proporcionando ácido **(*R*)-3-(6-((1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)-3-metilbutil)amino)nicotinamido)propanoico**. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 9,25 - 9,15 (m, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,18 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,78 - 7,68 (m, 2 H), 7,11 (s, 2 H), 6,46 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 4,48 - 4,39 (m, 1 H), 3,85 - 3,65 (m, 2 H), 2,64 (t, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 2,10 (s, 1 H), 2,00 (s, 6 H), 1,96 - 1,86 (m, 1 H), 1,81 - 1,70 (m, 1 H), 1,70 - 1,59 (m, 1 H), 1,02 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H), 0,96 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H). EM (M+1): 518,7.

20 **Ejemplo 169:** ácido **(*S*)-3-(6-((1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)-3-metilbutil)amino)nicotinamido)propanoico**

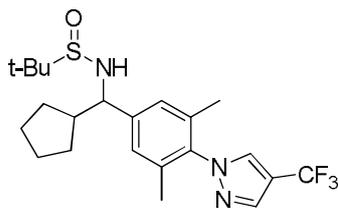


25 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 168 usando el Intermedio (119). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 9,25 - 9,15 (m, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,18 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,78 - 7,68 (m, 2 H), 7,11 (s, 2 H), 6,46 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 4,48 - 4,39 (m, 1 H), 3,85 - 3,65 (m, 2 H), 2,64 (t, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 2,10 (s, 1 H), 2,00 (s, 6 H), 1,96 - 1,86 (m, 1 H), 1,81 - 1,70 (m, 1 H), 1,70 - 1,59 (m, 1 H), 1,02 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H), 0,96 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H). EM (M+1): 518,7.

Ejemplo 170: ácido **(3-(6-((ciclopentil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)metil)amino)nicotinamido)propanoico, Isómero 1**

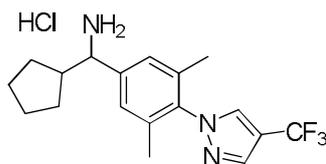


30 **Etapa A:** (+/-)-*N*-(ciclopentil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida



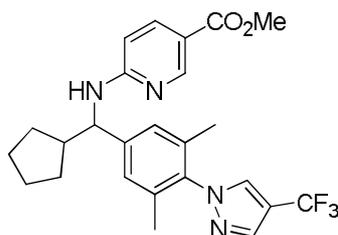
Se dejó agitando bromuro de ciclopentilmagnesio (2 M en éter dietílico, 3,46 ml, 6,92 mmol) y dimetilcinc (2 M en tolueno, 3,89 ml, 7,78 mmol) durante 15 minutos. Se añadió entonces esta solución gota a gota a una solución de Intermedio (1003) (1,28 g, 3,46 mmol) en tetrahidrofurano (34,6 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de 5 horas, se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ una porción adicional de bromuro de ciclopentilmagnesio (2 M en éter dietílico, 0,86 ml, 1,72 mmol) y dimetilcinc (2 M en tolueno, 0,95 ml, 1,90 mmol) que se había dejado mezclar durante 15 minutos. Después de 1 hora, la solución se inactivó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mediante adición de cloruro amónico acuoso saturado (10 ml). La suspensión resultante se dejó calentando hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 120 ml cloruro amónico acuoso saturado y agua suficiente para disolver los sólidos precipitados. Esta solución se extrajo seguidamente con acetato de etilo (3 x 120 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo/heptano) dio (+/-)-*N*-(ciclopentil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 7,94 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,09 (s, 2 H), 4,03 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 2,41 - 2,27 (m, 1 H), 2,02 (s, 6 H), 1,99 - 1,87 (m, 1 H), 1,72 - 1,35 (m, 7 H), 1,23 (s, 9 H), 1,16 - 1,04 (m, 1 H). EM (M+1): 442,5.

Etapas B: clorhidrato de (+/-)-ciclopentil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)metanamina



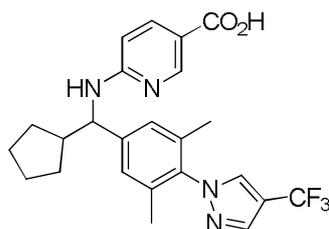
A una solución de (+/-)-*N*-(ciclopentil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)metil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,184 g, 2,680 mmol) en metanol (13,4 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 3,35 ml, 13,4 mmol) gota a gota. La reacción se concentró a presión reducida proporcionando clorhidrato de (+/-)-ciclopentil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)metanamina. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 8,33 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,31 (s, 2 H), 4,05 (d, $J = 10,6$ Hz, 1 H), 2,35 - 2,51 (m, 1 H), 2,10 - 1,98 (m, 7 H), 1,89 - 1,39 (m, 6 H), 1,20 - 1,14 (m, 1 H).

Etapas C: (+/-)-6-((ciclopentil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)metil)amino)nicotinato de metilo



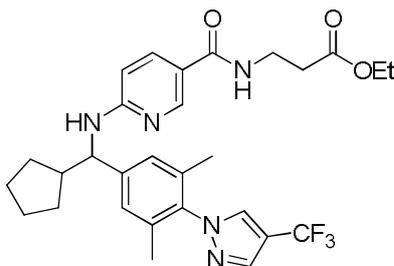
A una mezcla de clorhidrato de (+/-)-ciclopentil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)metanamina (1,002 g, 2,680 mmol) y carbonato potásico (1,51 g, 10,7 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5,36 ml) se añadió 6-fluoronicotinato de metilo (472 mg, 2,95 mmol). La reacción se calentó hasta $85\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de 15 h, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo/heptano) dio (+/-)-6-((ciclopentil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)metil)amino)nicotinato de metilo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 8,67 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,99 (dd, $J = 9,0, 2,0$ Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,12 (s, 2 H), 6,28 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,43 - 4,33 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,36 - 2,23 (m, 1 H), 2,04 - 1,97 (m, 7 H), 1,77 - 1,41 (m, 6 H), 1,37 - 1,28 (m, 1 H). EM (M+1): 473,2.

Etapas D: ácido (+/-)-6-((ciclopentil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)metil)amino)nicotínico



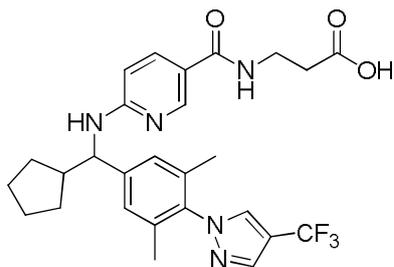
5 A una solución de (+/-)-6-((ciclopentil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metil)amino)nicotinato de metilo (753 mg, 1,59 mmol) en tetrahidrofurano (7,97 ml) y metanol (7,97 ml) se añadió hidróxido sódico acuoso 1N (7,97 ml, 7,97 mmol). Después de 16 h, la solución se concentró a presión reducida para eliminar el tetrahidrofurano y el metanol. Se añadió ácido clorhídrico acuoso 1N hasta que la mezcla estaba a pH 4. La mezcla se diluyó con cloruro sódico acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄) y se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida proporcionando ácido (+/-)-6-((ciclopentil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metil)amino)nicotínico. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,68 (s, 1 H), 8,14 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,15 (s, 2 H), 6,39 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 4,28 - 4,18 (m, 1 H), 2,44 - 2,31 (m, 1 H), 2,12 - 2,05 (m, 1 H), 2,01 (s, 6 H), 1,78 - 1,40 (m, 6 H), 1,36 - 1,28 (m, 1 H). EM (M+1): 459,5.

Etap **E:** **3-(6-((ciclopentil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metil)amino)nicotinamido)propanoato de etilo, Isómero 1 y 3-(6-((ciclopentil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metil)amino)nicotinamido)propanoato de etilo, Isómero 2**



15 A una mezcla de ácido (+/-)-6-((ciclopentil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metil)amino)nicotínico (731 mg, 1,59 mmol), clorhidrato del éster etílico de β-alanina (516 mg, 3,19 mmol) e 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (336 mg, 2,39 mmol) en diclorometano (15,9 ml) se añadió trietilamina (0,782 ml, 5,58 mmol) seguida por clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (465 mg, 2,39 mmol). Después de 70 horas, la mezcla se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml) y cloruro sódico acuoso saturado (50 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo/heptano) seguido por SFC quirál (columna Cellulose-2, 21 mm x 250 mm, metanol al 35 %/dióxido de carbono como eluyente) dio 3-(6-((ciclopentil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metil)amino)nicotinamido)propanoato de etilo, Isómero 1 (SFC tiempo de retención 2,71 min) y 3-(6-((ciclopentil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metil)amino)nicotinamido)propanoato de etilo, Isómero 2 (SFC tiempo de retención 3,43 min). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,45 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,81 - 7,72 (m, 2 H), 7,09 (s, 2 H), 6,84 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 6,41 - 6,27 (m, 1 H), 6,26 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 4,33 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,14 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,65 (c, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,59 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,33 - 2,19 (m, 1 H), 1,98 (s, 6 H), 1,96 - 1,85 (m, 1 H), 1,74 - 1,37 (m, 6 H), 1,34 - 1,21 (m, 4 H). EM (M+1): 558,5.

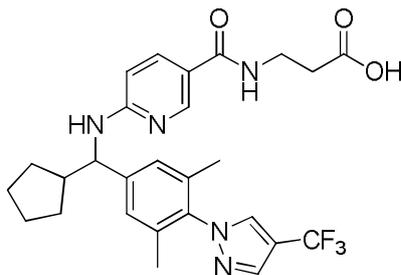
30 **Etap** **F:** **ácido 3-(6-((ciclopentil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metil)amino)nicotinamido)propanoico, Isómero 1 (Ejemplo 170)**



35 A una solución de 3-(6-((ciclopentil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metil)amino)nicotinamido)propanoato de etilo, Isómero 1 (255 mg, 0,457 mmol) en tetrahidrofurano (2,29 ml) y metanol (2,28 ml) se añadió hidróxido sódico acuoso 1N (2,28 ml, 2,28 mmol). Después de 10 minutos, la solución

se concentró a presión reducida para eliminar el tetrahydrofurano y el metanol. Se añadió ácido clorhídrico acuoso 1N hasta que la mezcla estuvo a pH 3. La mezcla se diluyó con cloruro sódico acuoso saturado (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Los productos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida proporcionando ácido 3-(6-((cicloptil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metil)amino)nicotinamido)propanoico, Isómero 1. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 9,54 - 9,42 (m, 1 H), 8,58 - 8,48 (m, 1 H), 8,22 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,82 - 7,72 (m, 2 H), 7,12 (s, 2 H), 6,54 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H), 4,20 - 4,08 (m, 1 H), 3,81 - 3,64 (m, 2 H), 2,67 (t, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 2,44 - 2,33 (m, 1 H), 2,18 - 2,06 (m, 1 H), 2,01 (s, 6 H), 1,75 - 1,36 (m, 6 H), 1,33 - 1,19 (m, 1 H). EM (M+1): 530,4.

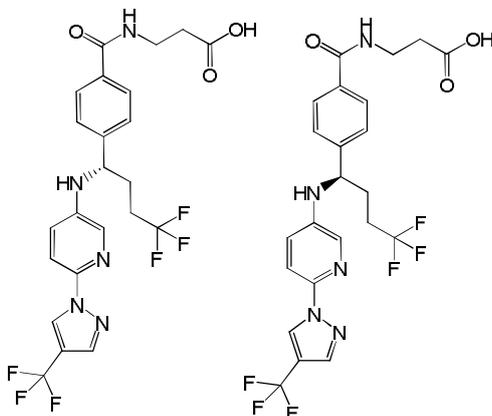
10 **Ejemplo 171: ácido 3-(6-((cicloptil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metil)amino)nicotinamido)propanoico, Isómero 2**



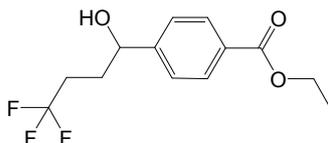
15 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 170, Etapa F, usando 3-(6-((cicloptil(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)metil)amino)nicotinamido)propanoato de etilo, Isómero 2. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 9,54 - 9,42 (m, 1 H), 8,58 - 8,48 (m, 1 H), 8,22 (d, $J = 9,2$ Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,82 - 7,72 (m, 2 H), 7,12 (s, 2 H), 6,54 (d, $J = 9,4$ Hz, 1 H), 4,20 - 4,08 (m, 1 H), 3,81 - 3,64 (m, 2 H), 2,67 (t, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 2,44 - 2,33 (m, 1 H), 2,18 - 2,06 (m, 1 H), 2,01 (s, 6 H), 1,75 - 1,36 (m, 6 H), 1,33 - 1,19 (m, 1 H). EM (M+1): 530,4.

Ejemplo 172: N-{4-[4,4,4-trifluoro-1-({6-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}amino)butil]benzoi}-beta-alanina, Isómero 1 y

20 **Ejemplo 173: N-{4-[4,4,4-trifluoro-1-({6-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}amino)butil]benzoi}-beta-alanina, Isómero 2**

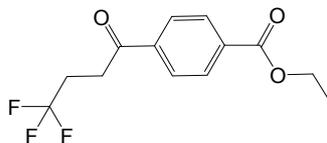


EtapA A: (+/-)-4-(4,4,4-trifluoro-1-hidroxibutil)benzoato de etilo

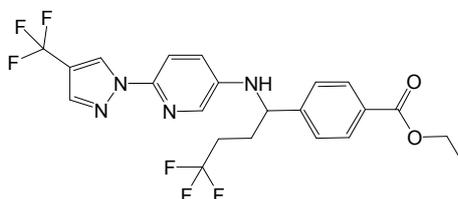


25 A una solución de 4-yodobenzoato de etilo (1,21 ml, 7,24 mmol) en tetrahydrofurano (12 ml) a -40 °C se añadió complejo de cloruro de isopropilmagnesio · cloruro de litio (6,13 ml, 7,97 mmol, 1,3 M en tetrahydrofurano) gota a gota. La mezcla se agitó durante aproximadamente 1 hora después de lo que se añadió gota a gota 4,4,4-trifluorobutanol (0,761 ml, 0,724 mmol). La mezcla se agitó a -40 °C durante 15 minutos y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 1,0M y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El alcohol se usó sin purificación adicional.

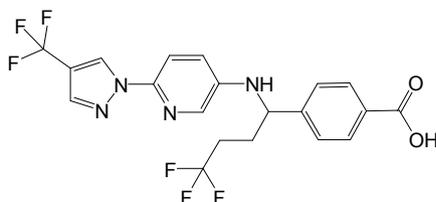
30

Etapa B: 4-(4,4,4-trifluorobutanoil)benzoato de etilo

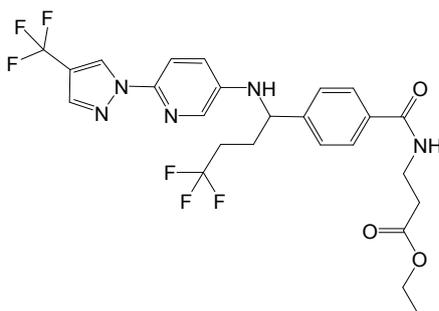
5 Se enfrió hasta 0 °C una mezcla de (+/-)-4-(4,4,4-trifluoro-1-hidroxibutil)benzoato de etilo (2,10 g, 7,60 mmol) en diclorometano (28 ml), dimetil sulfóxido (22 ml) y trietilamina (5,29 ml, 38,0 mmol). Se añadió en porciones complejo de trióxido de azufre (3,63 g, 22,8 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora, luego se elevó lentamente hasta temperatura ambiente durante 12 h. La reacción se inactivó con agua y se diluyó con dietiléter. La fase acuosa se extrajo con dietiléter y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. Los productos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío proporcionando el producto en bruto como un sólido que se usó sin purificación adicional.

10 Etapa C: (+/-)-4-[4,4,4-trifluoro-1-({6-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}amino)butil]benzoato de etilo

15 A una solución de 4-(4,4,4-trifluorobutanoil)benzoato de etilo en bruto (0,060 g, 0,22 mmol) y 6-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-amina (0,050 g, 0,22 mmol) en metanol (2,2 ml) se añadió decaborano (8,0 mg, 0,066 mmol). La reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 1,0M y se concentró al vacío. La materia prima se purificó por CLEM ISCO (SiO₂, acetato de etilo al 0-100 % en heptano) proporcionando el producto (47 g, 42 %) como un aceite. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,63 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,75 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,38 - 7,45 (m, 2H), 6,96 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 4,50 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 4,37 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,07 - 2,32 (m, 4H), 1,39 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EM (M+1): 487,3.

20 Etapa D: ácido(+/-)-4-[4,4,4-trifluoro-1-({6-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}amino)butil]benzoico

25 Se trató una mezcla de (+/-)-4-[4,4,4-trifluoro-1-({6-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}amino)butil]benzoato de etilo (46 mg, 0,095 mmol) en metanol (0,19 ml) y tetrahidrofurano (0,095 ml) con hidróxido de litio acuoso (0,095 ml, 0,19 mmol, 2,0M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se concentró al vacío, luego se diluyó con agua y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1,0M. La mezcla se concentró seguidamente al vacío una segunda vez y el residuo en bruto se usó directamente para posteriores transformaciones.

Etapa E: (+/-)-N-{4-[4,4,4-trifluoro-1-({6-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il}amino)butil]benzoil}-beta-alaninato de etilo

30

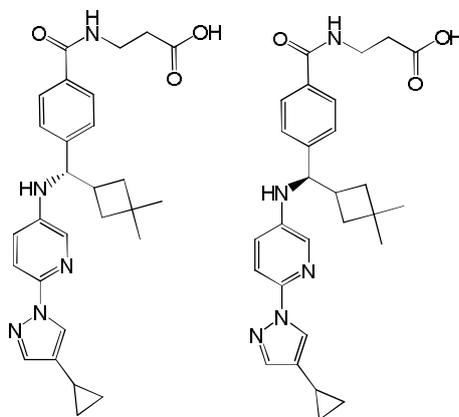
5 A una mezcla de clorhidrato de 3-aminopropionato de etilo (23 mg, 0,19 mmol), ácido (+/-)-4-[4,4,4-trifluoro-1-((6-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il)amino)butil]benzoico (44 mg, 0,096 mmol), hidrato de hidroxibenzotriazol (15 mg, 0,096 mmol) y trietilamina (55 µl, 0,39 mmol) en diclorometano (0,96 ml) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (21 mg, 0,11 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La materia prima se usó sin purificación adicional.

Etapa F: (+) & (-)-N-{4-[4,4,4-trifluoro-1-((6-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il)amino)butil]benzoil}-beta-alanina

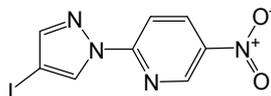
10 Una mezcla de (+/-)-N-{4-[4,4,4-trifluoro-1-((6-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il)amino)butil]benzoil}-beta-alaninato de etilo en bruto (52 mg, 0,093 mmol) se disolvió en metanol (0,20 ml) y tetrahidrofurano (0,10 ml) y se trató con hidróxido de litio acuoso (0,093 ml, 0,19 mmol, 2,0M). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción en bruto se concentró al vacío y el sólido residual se disolvió en agua (0,50 ml) y se trató con ácido clorhídrico acuoso 1,0M hasta alcanzar aproximadamente pH 6, dando lugar a la precipitación de N-{4-[4,4,4-trifluoro-1-((6-[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]piridin-3-il)amino)butil]benzoil}-beta-alanina racémica como un sólido blanco gomoso. Los dos productos enantioméricos se separaron por SFC quiral Columna: Chiralpak AD-H. Dimensiones: 21 x 250 mm. Fase móvil: CO₂/metanol 70/30, (pico 1, 0,30 g, 22 % y pico 2, 0,30 g, 22 %). Caudal: 65 ml/min. Modificador: ninguno. SFC analítica: Chiralpak AD-H, 4,6 mm x 25 cm; SFC Fase móvil 70:30 CO₂/Metanol, 2,5 ml/min, tiempo de retención analítico: 2,97 min (Isómero 1) y 5,15 (Isómero 2). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,64 (s, 1H), 7,73 - 7,84 (m, 4H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,37 - 7,43 (m, 2H), 6,98 (dd ancho, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 6,73 - 6,86 (m, 1H), 4,48 (t ancho, J = 6,3 Hz, 1H), 3,73 (c ancho, J = 5,9 Hz, 2H), 2,72 (t ancho, J = 5,8 Hz, 2H), 2,06 - 2,34 (m, 4H). EM (M+1): 530,3.

Ejemplo 174: N-{4-[[6-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]amino](3,3-dimetilciclobutil)metil]benzoil}-beta-alanina, Isómero 1 y

25 **Ejemplo 175: N-{4-[[6-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]amino](3,3-dimetilciclobutil)metil]benzoil}-beta-alanina, Isómero 2**

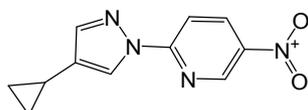


Etapa A: 2-(4-yodo-1H-pirazol-1-il)-5-nitropiridina



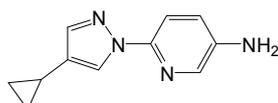
30 Se trató una mezcla de 4-yodo-1H-pirazol (4,59 g, 23,7 mmol) y 2-cloro-5-nitropiridina (3,75 g, 23,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (11,8 ml) con carbonato potásico (3,76 g, 27,2 mmol). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua en exceso dando lugar a la precipitación de un sólido que se recogió por filtración. El secado posterior al vacío proporcionó el producto (7,5 g, 100 %) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,62 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H).

Etapa B: 2-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-5-nitropiridina



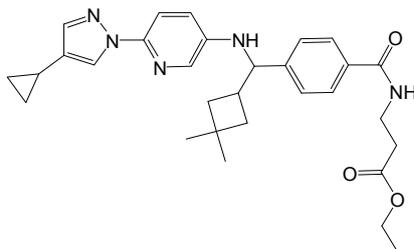
Se cargó un matraz con una mezcla de 2-(4-yodo-1H-pirazol-1-il)-5-nitropiridina (0,600 g, 1,90 mmol), ácido ciclopropilborónico (652 mg, 7,59 mmol), acetato de paladio (43 mg, 0,19 mmol), triciclohexilfosfina (112 mg, 0,380 mmol) y fosfato tripotásico (1,41 g, 6,64 mmol) y luego se equipó con un microcondensador de reflujo y se purgó con nitrógeno seco. Se añadió tolueno recién desgasificado (10 ml) se añadió seguido por agua desgasificada (0,4 ml) y la mezcla se calentó hasta reflujo durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se diluyó con acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La materia prima se purificó por CLMP ISCO (SiO₂, acetato de etilo al 0-25 % en heptano) proporcionando el producto (0,12 g, 28 %) como un sólido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,24 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,08 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 1,79 (tt, J = 8,6, 5,1 Hz, 1H), 0,97 (ddd, J = 8,2, 6,1, 4,3 Hz, 2H), 0,64 (dt, J = 6,3, 4,7 Hz, 2H).

Etapas C: 6-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina



Se hizo pasar una solución de 2-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)-5-nitropiridina (2,91 g, 12,7 mmol) en acetato de etilo (250 ml) a través de un reactor H-Cube equipado con un cartucho de Pd(OH)₂ al 10 %/C a 50 °C, 50 x 10⁵ Pa (50 bar), a 1 ml/min. La solución se concentró al vacío. La materia prima se purificó por CLMP ISCO (SiO₂, acetato de etilo al 0-100 % en heptano) proporcionando el producto (964 mg, 38 %) como un sólido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (s, 1H), 7,85 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 8,7, 2,8 Hz, 1H), 3,70 (s ancho, 2H), 1,75 (tt, J = 8,6, 5,3 Hz, 1H), 0,88 (ddd, J = 8,4, 6,3, 4,5 Hz, 1H), 0,59 (dt, J = 5,7, 4,5 Hz, 2H).

Etapas D: (+/-)-N-{4-[[6-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]amino](3,3-dimetilciclobutil)metil]benzoil}-beta-alaninato de etilo

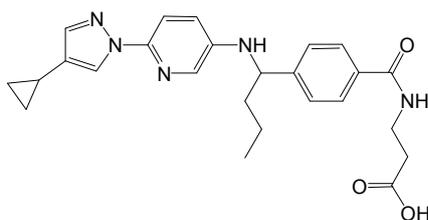


A una solución del Intermedio (101) (964 mg, 4,81 mmol) y 6-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina (1,60 g, 4,81 mmol) en metanol (10,9 ml) se añadió decaborano (235 mg, 1,93 mmol) en una única porción. La mezcla se agitó durante 12 horas. Se añadió una alícuota adicional de decaborano (235 mg, 1,93 mmol) y la mezcla se agitó otras 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y luego se trató con ácido clorhídrico acuoso 1,0M durante 12 horas a temperatura ambiente. El producto en bruto se concentró al vacío y se usó directamente para otras transformaciones.

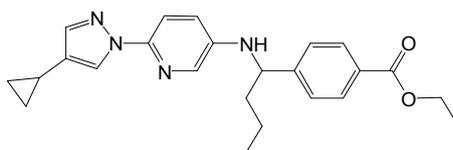
Etapas E: (+) & (-)-N-{4-[[6-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]amino](3,3-dimetilciclobutil)metil]benzoil}-beta-alanina

Se disolvió en metanol (4,8 ml) y tetrahidrofurano (2,4 ml) una mezcla de (+/-)-N-{4-[[6-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]amino](3,3-dimetilciclobutil)metil]benzoil}-beta-alaninato de etilo en bruto (2,48 g, 4,91 mmol) y se trató con hidróxido de litio acuoso 2,0M (4,8 ml, 9,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se concentró al vacío, luego se diluyó con agua y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1,0M. Se formó un precipitado amarillo y se recogió por filtración. Los dos productos enantioméricos se separaron por SFC quiral, columna: Chiralpak AD-H. Dimensiones: 21 x 250 mm. Fase móvil: 50/50 CO₂/metanol, (pico 1, 638 mg, 27 % y pico 2, 682 g, 29 %). Caudal: 65 ml/min. Modificador: ninguno. SFC analítica: Chiralpak AD-H, 4,6 mm x 25 cm; SFC Fase móvil CO₂/Metanol 50:50, 2,5 ml/min, tiempo de retención analítico: 3,90 min (Isómero 2) y 9,30 (Isómero 1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,84 (dd, J = 8,8, 2,7 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 3,56 - 3,67 (m, 2H), 2,40 - 2,47 (m, 2H), 1,96 (ddd, J = 11,2, 8,0, 3,9 Hz, 1H), 1,60 - 1,74 (m, 3H), 1,54 (ddd, J = 11,9, 8,4, 3,7 Hz, 1H), 1,28 - 1,34 (m, 1H), 1,09 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,81 - 0,86 (m, 2H), 0,50 - 0,56 (m, 2H) EM (M+1): 488,4.

Ejemplo 176: (+/-)-N-{4-(1-[[6-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]amino]butil)benzoil}-beta-alanina

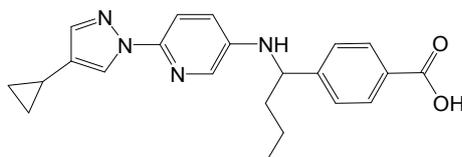


Etapa A: (+/-)-4-(1-[[6-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]amino]butil)benzoato de etilo



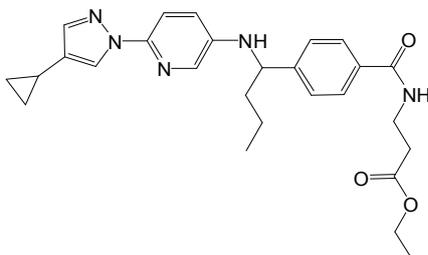
5 A una solución de 4-butirilbenzoato de etilo (121 mg, 0,549 mmol) y 6-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-amina (0,110 g, 0,549 mmol) en metanol (1,3 ml) se añadió decaborano (27 mg, 0,22 mmol). La reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con ácido clorhídrico acuoso 1,0M y se concentró al vacío. La materia prima se purificó por CLMP ISCO (SiO₂, acetato de etilo al 0-100 % en heptano) proporcionando el producto (26 mg, 12 %) como un aceite. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,67 (s ancho, 1H), 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,37 (c, J = 7,2 Hz, 3H), 1,76 - 1,90 (m, 2H), 1,72 (tt, J = 8,4, 5,1 Hz, 1H), 1,41 - 1,52 (m, 2H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,86 (ddd, J = 8,2, 5,9, 3,9 Hz, 2H), 0,56 (dt, J = 5,9, 4,1 Hz, 2H).

Etapa B: ácido(+/-)-4-(1-[[6-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]amino]butil)benzoico



15 Se disolvió en metanol (0,13 ml) y tetrahidrofurano (0,070 ml) una mezcla de (+/-)-4-(1-[[6-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]amino]butil)benzoato de etilo (26 mg, 0,064 mmol) y se trató con hidróxido de litio acuoso 2,0M (64 μl, 0,13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se concentró al vacío y el residuo se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1,0M. El producto en bruto se concentró al vacío una segunda vez y se usó sin purificación adicional.

Etapa C: (+/-)-N-[4-(1-[[6-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]amino]butil)benzoil]-beta-alaninato de etilo



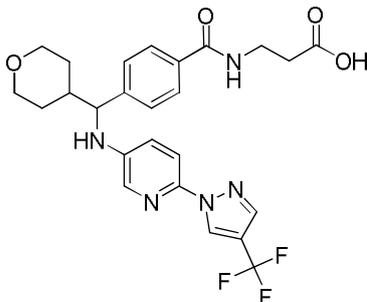
20 A una mezcla de clorhidrato de 3-aminopropionato de etilo (31 mg, 0,27 mmol), ácido (+/-)-4-(1-[[6-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]amino]butil)benzoico (0,050 g, 0,13 mmol), hidroxibenzotriazol hidratado (0,020 g, 0,13 mmol) y trietilamina (76 μl, 0,55 mmol) en diclorometano (1,3 ml) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (38,9 g, 201 mmol) (28 mg, 0,15 mmol) a ta. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (2x) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. La materia prima se usó sin purificación adicional.

Etapa D: (+/-)-N-[4-(1-[[6-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]amino]butil)benzoil]-beta-alanina

30 Se disolvió en metanol (0,26 ml) y tetrahidrofurano (0,13 ml) una mezcla de (+/-)-N-[4-(1-[[6-(4-ciclopropil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il]amino]butil)benzoil]-beta-alaninato de etilo en bruto (63 mg, 0,13 mmol) y se trató con hidróxido de litio acuoso 2,0 M (0,13 ml, 0,26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se concentró al vacío. El residuo se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1,0M y se concentró al vacío una segunda

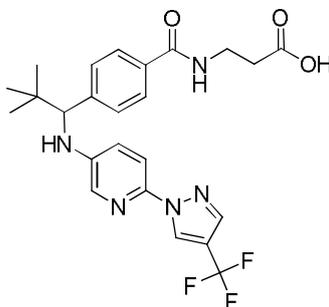
vez. La purificación por HPLC de fase inversa en una columna Waters Sunfire C₁₈ 19 x 100 mm, 0,005 mm eluyendo con un gradiente de agua en acetonitrilo (ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador) dio el producto. CLEM analítica: tiempo de retención 2,94 minutos (columna Atlantis C₁₈ 4,6 x 50 mm, 5 µM; gradiente lineal de agua al 95 %/acetonitrilo hasta agua al 5 %/acetonitrilo durante 4,0 minutos, mantenido a agua al 5 %/acetonitrilo hasta 5,0 minutos; ácido trifluoroacético al 0,05 % como modificador; caudal 2,0 ml/minuto); EM (M+1): 448,2.

Ejemplo 177: ácido (±)-3-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)((6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)metil)benzamido)propanoico



El compuesto del epígrafe se obtiene por un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 2 (etapas B, C y D) usando el Intermedio (121) como material de partida. La filtración del sólido formado después de acidificar hasta aproximadamente pH 3 con ácido cítrico (10 %, ac.), proporcionó ácido (±)-3-(4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)((6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)metil)benzamido)propanoico (98,8 mg, 77,9 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,13 (s ancho, 1 H) 1,22 - 1,47 (m, 2 H) 1,84 - 1,94 (m, 2 H) 2,43 - 2,48 (m, 2 H) 3,14 - 3,23 (m, 1 H) 3,23 - 3,30 (m, 1 H) 3,38 - 3,47 (m, 2 H) 3,75 - 3,84 (m, 1 H) 3,87 - 3,95 (m, 1 H) 4,32 (t, *J*=7,83 Hz, 1 H) 6,80 (d, *J*=8,02 Hz, 1 H) 7,12 (dd, *J*=8,80, 2,74 Hz, 1 H) 7,45 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,57 (d, *J*=8,80 Hz, 1 H) 7,73 - 7,80 (m, 3 H) 8,09 (s, 1 H) 8,42 (t, *J*=5,28 Hz, 1 H) 8,84 (s, 1 H) 12,18 (s, 1 H); EM (M+1): 518,4.

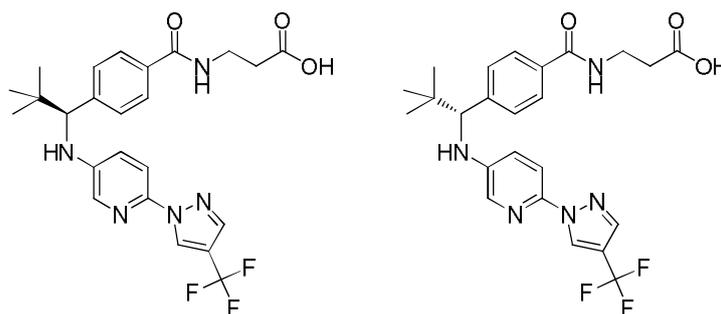
Ejemplo 178: ácido (±)-3-(4-(2,2-dimetil-1-((6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)propil)benzamido)propanoico



Se cargó un vial de 35,4 g con (±)-3-(4-(2,2-dimetil-1-((6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)propil)benzamido)propanoato de metilo (92 mg, 0,18 mmol), THF (1,8 ml) y MeOH (1,8 ml). Se añadió entonces NaOH 1M ac. (0,9 ml) en una porción y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se eliminaron los disolventes orgánicos a presión reducida y se añadieron 5 ml de agua al vial. Con agitación magnética se añadió gota a gota solución de ácido cítrico (10 %, ac.) hasta alcanzar aproximadamente pH 3. El sólido formado se recuperó con un embudo de Büchner, se lavó con agua y se secó a alto vacío proporcionando ácido (±)-3-(4-(2,2-dimetil-1-((6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)propil)benzamido)propanoico como un sólido blanco (76,9 mg, 86,0 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,98 (s, 9 H) 2,44 - 2,48 (m, 2 H) 3,38 - 3,47 (m, 2 H) 4,33 (d, *J*=8,22 Hz, 1 H) 6,54 (d, *J*=8,41 Hz, 1 H) 7,17 (dd, *J*=8,90, 2,84 Hz, 1 H) 7,44 (d, *J*=8,22 Hz, 2 H) 7,55 (d, *J*=9,00 Hz, 1 H) 7,74 (d, *J*=8,41 Hz, 2 H) 7,84 (d, *J*=2,54 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,44 (t, *J*=5,28 Hz, 1 H) 8,84 (s, 1 H) 12,18 (s ancho, 1 H); EM (M+1): 490,4.

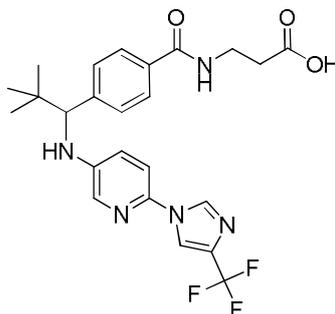
Ejemplo 179: ácido 3-(4-(2,2-dimetil-1-((6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)propil)benzamido)propanoico, Isómero 1 y

Ejemplo 180: ácido 3-(4-(2,2-dimetil-1-((6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)propil)benzamido)propanoico, Isómero 2



Se redisolvió el Intermedio (123) usando SFC preparativa (Columna: Chiralpak AD-H. Dimensiones: 21 mm x 250 cm. Fase móvil: CO₂/2-propanol 65/35. Caudal: 65 ml/min. Modificador: ninguno) dando 3-(4-(2,2-dimetil-1-((6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)propil)benzamido)propanoato de etilo, Isómero 1 (tiempo de retención: 2,87 min) y 3-(4-(2,2-dimetil-1-((6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)propil)benzamido)propanoato de etilo, Isómero 2 (tiempo de retención 5,10 min). La posterior saponificación de 3-(4-(2,2-dimetil-1-((6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)propil)benzamido)propanoato de etilo, Isómeros 1 y 2 por separado por un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 178 proporcionó ácido 3-(4-(2,2-dimetil-1-((6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)propil)benzamido)propanoico, Isómero 1 y ácido 3-(4-(2,2-dimetil-1-((6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)amino)propil)benzamido)propanoico, Isómero 2, respectivamente, como sólidos amarillo claro. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,98 (s, 9 H) 2,44 - 2,48 (m, 2 H) 3,38 - 3,46 (m, 2 H) 4,33 (d, J=8,19 Hz, 1 H) 6,54 (d, J=8,19 Hz, 1 H) 7,17 (dd, J=8,97, 2,73 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=8,39 Hz, 2 H) 7,55 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,74 (d, J=8,39 Hz, 2 H) 7,84 (d, J=2,73 Hz, 1 H) 8,08 - 8,09 (m, 1 H) 8,44 (t, J=5,46 Hz, 1 H) 8,82 - 8,85 (m, 1 H) 12,20 (s ancho, 1 H); EM (M+1): 490,4.

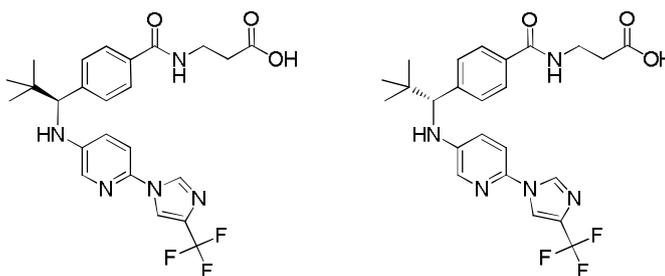
Ejemplo 181: ácido (±)-3-(4-(2,2-dimetil-1-((6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)amino)propil)benzamido)propanoico



Se cargó un matraz de fondo redondo con Intermedio (124) (33 mg, 64 μmol), etanol (1 ml), THF (1 ml). Se añadió entonces NaOH ac. 1M (0,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida y se añadió agua para obtener una solución adecuada. La acidificación de la solución acuosa con HCl (ac. 1N) hasta alcanzar aproximadamente pH 4,5 condujo a un precipitado. El sólido formado se recuperó en un embudo de Büchner y se lavó con abundante agua. El sólido se secó a alto vacío durante la noche proporcionando ácido (±)-3-(4-(2,2-dimetil-1-((6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)amino)propil)benzamido)propanoico como un sólido blanco (25,7 mg, 82 %). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,98 (s, 9 H) 2,44 - 2,48 (m, 2 H) 3,38 - 3,46 (m, 2 H) 4,33 (d, J=8,19 Hz, 1 H) 6,55 (d, J=8,39 Hz, 1 H) 7,11 (dd, J=8,88, 2,83 Hz, 1 H) 7,40 - 7,47 (m, 3 H) 7,74 (d, J=8,39 Hz, 2 H) 7,89 (d, J=2,73 Hz, 1 H) 8,24 - 8,29 (m, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,44 (t, J=5,46 Hz, 1 H) 12,19 (s ancho, 1 H); EM (M+1): 490,4.

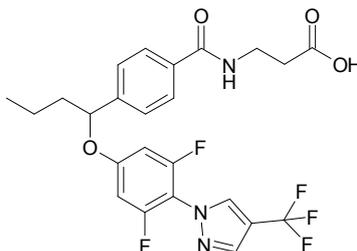
Ejemplo 182: ácido 3-(4-(2,2-dimetil-1-((6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)amino)propil)benzamido)propanoico, Isómero 1 y

Ejemplo 183: ácido 3-(4-(2,2-dimetil-1-((6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)amino)propil)benzamido)propanoico, Isómero 2

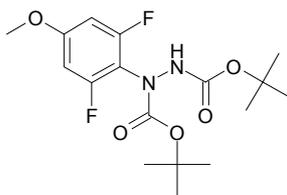


El Intermedio (124) se redisolvió usando SFC preparativa (Columna: Chiralpak AD-H. Dimensiones: 21 mm x 250 cm. Fase móvil: CO₂/etanol 55/45. Caudal: 65 ml/min. Modificador: isopropilamina al 0,2 %) proporcionando 3-(4-(2,2-dimetil-1-((6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)amino)propil)benzamido)propanoato de etilo, Isómero 1 (tiempo de retención: 4,77 min) y 3-(4-(2,2-dimetil-1-((6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)amino)propil)benzamido)propanoato de etilo, Isómero 2 (tiempo de retención: 6,45 min). La posterior saponificación de 3-(4-(2,2-dimetil-1-((6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)amino)propil)benzamido)propanoato de etilo, Isómero 1 y 3-(4-(2,2-dimetil-1-((6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)amino)propil)benzamido)propanoato de etilo, Isómero 2 por separado por un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 181 proporcionó ácido 3-(4-(2,2-dimetil-1-((6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)amino)propil)benzamido)propanoico, Isómero 1 y ácido 3-(4-(2,2-dimetil-1-((6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)amino)propil)benzamido)propanoico, Isómero 2, respectivamente, como sólidos blancos. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,98 (s, 9 H) 2,44 - 2,48 (m, 2 H) 3,38 - 3,46 (m, 2 H) 4,33 (d, J=8,19 Hz, 1 H) 6,55 (d, J=8,39 Hz, 1 H) 7,11 (dd, J=8,88, 2,83 Hz, 1 H) 7,40 - 7,47 (m, 3 H) 7,74 (d, J=8,39 Hz, 2 H) 7,89 (d, J=2,73 Hz, 1 H) 8,24 - 8,29 (m, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,44 (t, J=5,46 Hz, 1 H) 12,19 (s ancho, 1 H); EM (M+1): 490,4.

Ejemplo 184: ácido (+/-)-3-(4-{1-[3,5-difluoro-4-(4-trifluorometil-pirazol-1-il)-fenoxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico

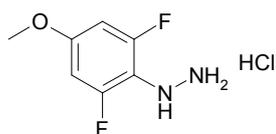


Etapas A: 1-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo



En un matraz de fondo redondo purgado con nitrógeno y secado al horno se disolvió 4-bromo-3,5-difluoroanisol (500 mg, 2,24 mmol) en anhidro THF (11 ml) y se llevó hasta -78 °C. Se añadió durante 2 minutos nBuLi (0,96 ml, 2,44 M en THF, 2,35 mmol). Este se agitó durante 5 min y luego se añadió en una porción mediante jeringa una solución de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (542 mg, 2,35 mmol) en anhidro THF (3 ml) en un matraz de pera purgado con nitrógeno y secado al horno. La reacción se retiró del baño de hielo y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 30 min. La reacción, una solución transparente, se inactivó mediante la adición de NH₄Cl acuoso saturado. El material se extrajo con dos porciones de acetato de etilo y los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo en heptano) dio 1-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo (0,868 g, impuro con acetato de etilo) como un aceite transparente. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 6,48 (d, J = 10,1 Hz, 2 H) 3,73 - 3,85 (m, 3 H) 1,36 - 1,60 (m, 18 H).

Etapas B: clorhidrato de (2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-hidrazina



5 Se calentó 1-(2,6-difluoro-4-metoxifenil)hidrazina-1,2-dicarboxilato de di-*terc*-butilo (616 mg, 1,64 mmol) en HCl 4 M en dioxano (5 ml, 20 mmol) a reflujo. Con el tiempo la solución se convirtió en una suspensión. A los 30 min, se enfrió la reacción, se añadió éter dietílico y el sólido se recogió con una frita media, lavando con éter dietílico. Esto dio clorhidrato de (2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-hidrazina (0,246 g, 86 %) como un sólido color castaño. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ): 9,75 (s ancho, 3 H) 7,46 (s, 1 H) 6,79 - 6,90 (m, 2 H) 3,78 (s, 3 H).

Etapas C: 1-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-4-trifluorometil-1H-pirazol



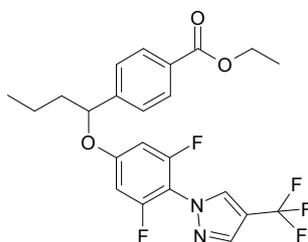
10 Se combinó clorhidrato de (2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-hidrazina (244 mg, 1,40 mmol) con Intermedio (7A) (477 mg, 1,40 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (5 ml). Esta suspensión se llevó hasta 0 °C y se añadió NaOMe sólido (87,6 mg, 1,54 mmol). La reacción se agitó durante la noche dejando fundir el baño. A las 21 h, la reacción era una solución marrón con algo de sólido presente. Se añadió ácido trifluoroacético (0,48 ml, 6,19 mmol) y la reacción se llevó a reflujo. A las 5 h, la reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los productos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo en heptano) dio 1-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-4-trifluorometil-1H-pirazol (0,230 g, 59 %) como un aceite amarillo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,97 (s, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 6,64 (d, J = 9,4 Hz, 2 H) 3,87 (s, 3 H); EM (M+1): 279,2.

Etapas D: 3,5-difluoro-4-(4-trifluorometil-pirazol-1-il)-fenol



20 Se disolvió 1-(2,6-difluoro-4-metoxi-fenil)-4-trifluorometil-1H-pirazol (278 mg, 0,999 mmol) en diclorometano (3 ml). Se añadió tribromuro de boro (20,0 ml, 1,0 M en DCM, 20,0 mmol) y la reacción se llevó a reflujo. A las 42 h, la reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó lentamente con metanol. Los materiales combinados se concentraron seguidamente y se repartieron entre acetato de etilo y NaHCO₃ saturado. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los productos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo en heptano) dio 3,5-difluoro-4-(4-trifluorometil-pirazol-1-il)-fenol (0,231 g, 88 %) como un aceite color castaño que solidificó en reposo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃, δ): 7,99 (s, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 6,50 - 6,60 (m, 2 H); EM (M+1): 265,2.

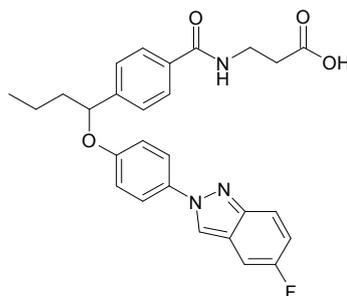
Etapas E: éster etílico del ácido (+/-)-4-{1-[3,5-difluoro-4-(4-trifluorometil-pirazol-1-il)-fenoxi]-butil}-benzoico



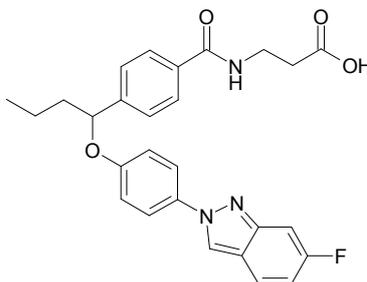
30 Se combinó 3,5-difluoro-4-(4-trifluorometil-pirazol-1-il)-fenol (230 mg, 0,871 mmol) con 4-(1-hidroxibutil)benzoato de etilo (véase el Intermedio 5) (194 mg, 0,871 mmol) y se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (4 ml). Se añadió trifetilfosfina (457 mg, 1,74 mmol) seguida por azodicarboxilato de diazopropilo (0,451 ml, 2,18 mmol). Este se agitó a temperatura ambiente como una solución amarilla. A las 17 h, la reacción se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo en heptano) dio éster etílico del ácido (+/-)-4-{1-[3,5-difluoro-4-(4-trifluorometil-pirazol-1-il)-fenoxi]-butil}-benzoico impuro (0,411 g) como un aceite transparente. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl₃, δ): 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 2 H) 7,93 (s, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2 H) 6,54 (d, J = 9,4 Hz, 2 H) 5,15 (dd, J = 7,6, 5,3 Hz, 1 H) 4,39 (c, J = 7,2 Hz, 2 H) 1,96 - 2,10 (m, 1 H) 1,77 - 1,91 (m, 1 H) 1,19 - 1,61 (m, 5 H) 0,98 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); EM (M+1): 469,3.

Etapa F: ácido (+/-)-3-(4-{1-[3,5-difluoro-4-(4-trifluorometil-pirazol-1-il)-fenoxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico

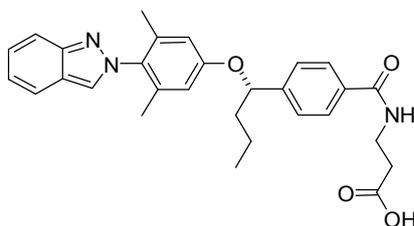
5 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 20 usando éster etílico del ácido (+/-)-4-{1-[3,5-difluoro-4-(4-trifluorometil-pirazol-1-il)-fenoxi]-butil}-benzoico. Columna: Waters Atlantis d C18 4,6 x 50 mm, 5 µm; Modificador: TFA al 0,05 %; Gradiente: H₂O al 95 %/acetonitrilo al 5 % lineal hasta H₂O al 5 %/acetonitrilo al 95 % durante 4,0 min, mantenido a H₂O al 5 %/acetonitrilo al 95 % hasta 5,0 min. Caudal: 2,0 ml/min.; Tiempo de retención: 3,31 minutos. EM (M+1): 512,1.

Ejemplo 185: ácido (+/-)-3-(4-{1-[4-(5-fluoro-indazol-2-il)-fenoxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico

10 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 184 usando el Intermedio (125). Columna: Waters Atlantis d C18 4,6 x 50 mm, 5 µm; Modificador: TFA al 0,05 %; Gradiente: H₂O al 95 %/acetonitrilo al 5 % lineal hasta H₂O al 5 %/acetonitrilo al 95 % durante 4,0 min, mantenido a H₂O al 5 %/acetonitrilo al 95 % hasta 5,0 min. Caudal: 2,0 ml/min.; Tiempo de retención: 3,35 minutos. EM (M+1): 476,0.

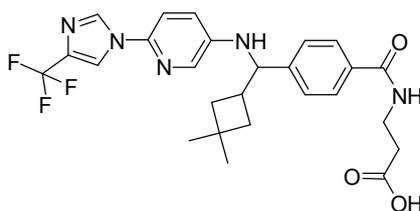
Ejemplo 186: ácido (+/-)-3-(4-{1-[4-(6-fluoro-indazol-2-il)-fenoxi]-butil}-benzoilamino)-propiónico

15 El compuesto del epígrafe se preparó por un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 184 usando el Intermedio (126). Columna: Waters Atlantis d C18 4,6 x 50 mm, 5 µm; Modificador: TFA al 0,05 %; Gradiente: H₂O al 95 %/acetonitrilo al 5 % lineal hasta H₂O al 5 %/acetonitrilo al 95 % durante 4,0 min, mantenido a H₂O al 5 %/acetonitrilo al 95 % hasta 5,0 min. Caudal: 2,0 ml/min.; Tiempo de retención: 3,33 minutos. EM (M+1): 476,0.

Ejemplo 187: ácido (S)-3-(4-(1-(4-(2H-indazol-2-il)-3,5-dimetilfenoxi)butil)benzamido)propanoico

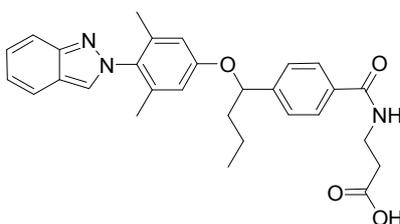
25 El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en Ejemplo 83, partiendo del Intermedio (127). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,95 (t, J = 7,32 Hz, 3 H) 1,35 - 1,59 (m, 2 H) 1,74 - 1,86 (m, 1 H) 1,82 (s, 3 H) 1,90 - 2,03 (m, 1 H) 2,55 (t, J=5,85 Hz, 2 H) 3,55 - 3,67 (m, 2 H) 5,10 - 5,25 (m, 1 H) 6,57 (s ancho, 2 H) 7,08 - 7,17 (m, 2 H) 7,31 (ddd, J=8,73, 6,68, 0,98 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=8,19 Hz, 2 H) 7,67 - 7,78 (m, 4 H) 7,88 (d, J=0,78 Hz, 1 H). CLEM: m/z = 486,2 [M+H].

Ejemplo 188: ácido (+/-)-3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(6-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico



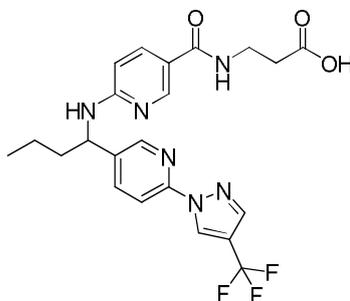
5 El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en Ejemplo 62, partiendo del Intermedio (101) y el Intermedio 6. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,05 (s, 3 H) 1,08 (s, 3 H) 1,49 - 1,72 (m, 3 H) 1,90 - 2,01 (m, 1 H) 2,45 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H) 2,62 (m, 2 H) 3,54 - 3,71 (m, 2 H) 4,16 (d, $J=9,19$ Hz, 1 H) 6,80 (dd, $J=8,80, 2,74$ Hz, 1 H) 7,07 (d, $J=8,80$ Hz, 1 H) 7,12 - 7,19 (m, 1 H) 7,32 (d, $J=8,22$ Hz, 2 H) 7,67 (d, $J=8,02$ Hz, 2 H) 7,72 (d, $J=2,74$ Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H). CLEM: $m/z = 516,2$ [M+H].

Ejemplo 189: ácido (+)-3-(4-(1-(4-(2H-indazol-2-il)-3,5-dimetilfenoxi)butil)benzamido)propanoico



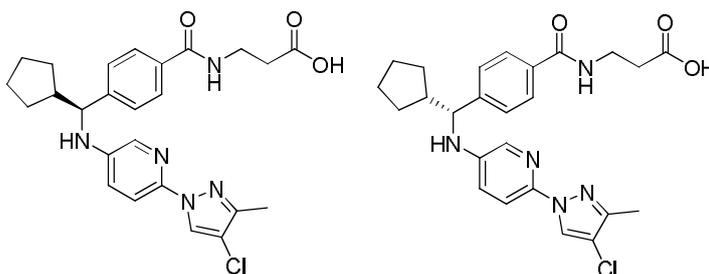
10 El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en Ejemplo 83, partiendo del Intermedio (127). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,95 (t, $J = 7,32$ Hz, 3 H) 1,35 - 1,59 (m, 2 H) 1,74 - 1,86 (m, 1 H) 1,82 (s, 3 H) 1,90 - 2,03 (m, 1 H) 2,55 (t, $J=5,85$ Hz, 2 H) 3,55 - 3,67 (m, 2 H) 5,10 - 5,25 (m, 1 H) 6,57 (s ancho, 2 H) 7,08 - 7,17 (m, 2 H) 7,31 (ddd, $J=8,73, 6,68, 0,98$ Hz, 1 H) 7,37 (d, $J=8,19$ Hz, 2 H) 7,67 - 7,78 (m, 4 H) 7,88 (d, $J=0,78$ Hz, 1 H). CLEM: $m/z = 486,2$ [M+H].

15 **Ejemplo 190: ácido (+)-3-(6-(1-(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)butilamino)nicotinamido)propanoico**



20 El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha descrito para el Ejemplo 142, partiendo del Intermedio (90) y el Intermedio (128). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,85-9,00 (s ancho, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,40 (d, $J=1,95$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (dd, $J=9,7, 2,1$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,81-7,87 (m, 2H), 7,50-7,57 (m, 1H), 6,42 (d, $J=9,2$ Hz, 1H), 4,47-4,56 (m, 1H), 3,65-3,76 (m, 2H), 2,58-2,64 (m, 2H), 1,77-2,06 (m, 2H), 1,30-1,53 (m, 2H), 0,95 (t, $J=7,4$ Hz, 3H). EM (M+H) = 477,4.

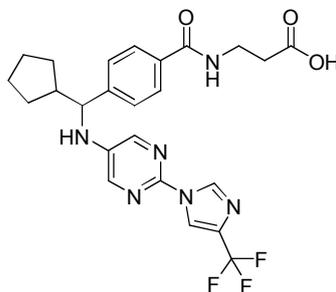
Ejemplo 191: ácido 3-(4-((6-(4-cloro-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)(ciclopentil)metil)benzamido)propanoico, Isómero 1 y Ejemplo 192: ácido 3-(4-((6-(4-cloro-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)(ciclopentil)metil)benzamido)propanoico, Isómero 2



25

Se preparó 3-(4-((6-(4-cloro-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)(ciclopentil)metil)benzamido)propanoato de etilo racémico usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en Ejemplo 163, Etapas A-C, usando clorhidrato de 3-aminopropanoato de etilo en Etapa 3. Este material se redisolvió por medio de SFC (columna: Chiralcel OD-H 10 x 250 mm; fase móvil: CO₂/metanol 60/40; sin modificador; caudal: 10 ml/min) dando 3-(4-((6-(4-cloro-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)(ciclopentil)metil)benzamido)propanoato de etilo, Isómero 1 (tiempo de retención 3,23 min) y 3-(4-((6-(4-cloro-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)(ciclopentil)metil)benzamido)propanoato de etilo, Isómero 2 (tiempo de retención 4,54 min). Se saponificaron por separado 3-(4-((6-(4-cloro-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)(ciclopentil)metil)benzamido)propanoato de etilo, Isómero 1 y 3-(4-((6-(4-cloro-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)(ciclopentil)metil)benzamido)propanoato de etilo, Isómero 2 usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en Ejemplo X158, Etapa D, dando ácido 3-(4-((6-(4-cloro-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)(ciclopentil)metil)benzamido)propanoico, Isómero 1 y ácido 3-(4-((6-(4-cloro-3-metil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)(ciclopentil)metil)benzamido)propanoico, Isómero 2, respectivamente. Datos espectrales para el Isómero 1: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (s, 1H), 7,68 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,59-7,64 (m, 1H), 7,50 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,35 (d, J=8,2 Hz, 2H), 6,81-6,88 (m, 1H), 6,74-6,81 (m, 1H), 4,10 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,64-3,73 (m, 2H), 2,62-2,72 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,10-2,21 (m, 1H), 1,83-1,95 (m, 2H), 1,33-1,72 (m, 4H), 1,15-1,30 (m, 2H). EM (M+H) = 482,3.

Ejemplo 193: ácido 3-(4-(ciclopentil(2-(4-(trifluorometil)-1H-imidazol-1-il)pirimidin-5-ilamino)metil)benzamido)propanoico



El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento análogo al que se ha descrito en Ejemplo 163, partiendo del Intermedio (31) y el Intermedio (129). HPLC analítica: tiempo de retención 2,99 min (Columna: Waters Atlantis dC18 4,6x50 mm, 5 μm. Modificador: TFA al 0,05 %. Gradiente: H₂O al 95 %/MeCN al 5 % lineal hasta H₂O al 5 %/MeCN al 95 % durante 4,0 min, mantenido a H₂O al 5 %/MeCN al 95 % hasta 5,0 min. Caudal: 2,0 ml/min). CLEM: m/z = 503,2 [M+H].

Datos biológicos

25 Ensayo de AMPc de glucagón

Se usa el ensayo de detección de AMPc de Cisbio para determinar la capacidad del antagonista de glucagón punible para bloquear la producción de AMPc inducida por glucagón. Los potenciales antagonistas de glucagón se resuspenden y se diluyen en DMSO al 100 %. Antes de usar en el ensayo de AMPc de glucagón las soluciones madre del compuesto 100x DMSO se diluyen 20x con medio DMEM-F12 (Invitrogen) que contiene bien el 0,1 % o bien el 4 % de BSA. Se disponen 2 μl de soluciones madre de compuesto 5x en los pocillos apropiados de placas de 384 pocillos de fondo sólido blanco de baja unión (Corning). Se añaden a cada placa 2 μl de DMSO al 5 % o antagonista de glucagón conocidos para definir la ventana de ensayo. Se retiran células CHOK1 transfectadas de forma estable con el receptor de glucagón humano de matraces de cultivo con tampón de disociación celular. Las pellas celulares se resuspenden, a una concentración de 8,3 10⁵ células/ml en DMEM-F12 con o sin BSA al 4 % e IBMX 200 uM. Se añaden a las placas de ensayo 6 μl de suspensiones celulares. Las placas se incuban durante 20 min a temperatura ambiente antes de la adición de una dosis de prueba de 100 pM de glucagón. En una placa aparte se realizan las curvas de respuesta a la dosis de glucagón para determinar la CE₅₀ de glucagón. Después de 30 min de incubación a temperatura ambiente la reacción se completa con la adición de tampón de lisis que contiene los reactivos de detección de AMPc. Las placas se incuban durante 60 min adicionales a temperatura ambiente antes de leerlas en el lector de placas fluorescentes de Perkin Elmer. Los datos en bruto se convierten en nM de AMPc producido en base a una curva estándar de AMPc. Los datos convertidos se analizan después usando el programa de análisis de datos de Pfizer. Los valores de CI₅₀ se determinan a partir de las curvas sigmoidales de respuesta a dosis generadas. Los valores de Kb se calculan usando una ecuación modificada de Cheng-Prusoff. N es el número de veces que se analiza el compuesto.

45 Tabla de datos de AMPc

Ejemplo	N	AMPc (Kb nM)	Ejemplo	N	AMPc (Kb nM)
Ejemplo 1	4	1500	Ejemplo 105	6	455

ES 2 597 972 T3

Ejemplo	N	AMPc (Kb nM)	Ejemplo	N	AMPc (Kb nM)
Ejemplo 2	6	5280	Ejemplo 106	4	187
Ejemplo 3	6	1820	Ejemplo 107	2	252
Ejemplo 4	10	1270	Ejemplo 108	7	224
Ejemplo 5	12	242	Ejemplo 109	2	1710
Ejemplo 6	30	77,3	Ejemplo 110	4	97
Ejemplo 7	6	760	Ejemplo 111	2	2350
Ejemplo 8	12	155	Ejemplo 112	4	126
Ejemplo 9	21	572	Ejemplo 113	10	103
Ejemplo 10	8	15500	Ejemplo 114	8	17
Ejemplo 11	8	612	Ejemplo 115	6	231
Ejemplo 12	9	491	Ejemplo 116	4	450
Ejemplo 13	16	297	Ejemplo 117	4	227
Ejemplo 14	10	293	Ejemplo 118	2	1020
Ejemplo 15	4	1170	Ejemplo 119	6	67
Ejemplo 16	8	717	Ejemplo 120	10	65
Ejemplo 17	6	419	Ejemplo 121	2	764
Ejemplo 18	7	3860	Ejemplo 122	6	43
Ejemplo 19	12	2860	Ejemplo 123	4	106
Ejemplo 20	6	800	Ejemplo 124	12	82
Ejemplo 21	6	824	Ejemplo 125	4	144
Ejemplo 22	4	835	Ejemplo 126	4	212
Ejemplo 23	6	948	Ejemplo 127	3	202
Ejemplo 24	4	1030	Ejemplo 128	3	268
Ejemplo 25	4	1120	Ejemplo 129	5	13
Ejemplo 26	6	1050	Ejemplo 130	2	195
Ejemplo 27	4	1080	Ejemplo 131	10	247
Ejemplo 28	6	1300	Ejemplo 132	4	153
Ejemplo 29	4	1360	Ejemplo 133	8	75
Ejemplo 30	6	1410	Ejemplo 134	2	876
Ejemplo 31	2	1450	Ejemplo 135	6	28
Ejemplo 32	2	1590	Ejemplo 136	4	222
Ejemplo 33	4	1560	Ejemplo 137	7	27
Ejemplo 34	2	1710	Ejemplo 138	4	40
Ejemplo 35	2	1790	Ejemplo 139	4	147

ES 2 597 972 T3

Ejemplo	N	AMPc (Kb nM)	Ejemplo	N	AMPc (Kb nM)
Ejemplo 36	2	1820	Ejemplo 140	4	154
Ejemplo 37	2	1760	Ejemplo 141	8	586
Ejemplo 38	2	2130	Ejemplo 142	2	883
Ejemplo 39	4	2460	Ejemplo 143	8	179
Ejemplo 40	2	2540	Ejemplo 144	6	174
Ejemplo 41	2	2840	Ejemplo 145	10	156
Ejemplo 42	2	2810	Ejemplo 146	8	21
Ejemplo 43	2	2910	Ejemplo 147	6	343
Ejemplo 44	2	3110	Ejemplo 148	14	423
Ejemplo 45	2	3350	Ejemplo 149	4	2250
Ejemplo 46	2	6890	Ejemplo 150	4	1640
Ejemplo 47	2	7810	Ejemplo 151	6	227
Ejemplo 48	2	8150	Ejemplo 152	6	301
Ejemplo 49	2	10300	Ejemplo 153	6	225
Ejemplo 50	4	1560	Ejemplo 154	6	629
Ejemplo 51	8	1810	Ejemplo 155	8	313
Ejemplo 52	2	2410	Ejemplo 156	6	246
Ejemplo 53	4	2610	Ejemplo 157	10	18,6
Ejemplo 54	2	3530	Ejemplo 158	10	155
Ejemplo 55	2	3720	Ejemplo 159	8	730
Ejemplo 56	2	4370	Ejemplo 160	6	111
Ejemplo 57	4	6100	Ejemplo 161	8	9,49
Ejemplo 58	2	7300	Ejemplo 162	8	55,8
Ejemplo 59	14	1390	Ejemplo 163	8	42,7
Ejemplo 60	13	1270	Ejemplo 164	8	52,4
Ejemplo 61	14	3250	Ejemplo 165	6	305
Ejemplo 62	12	32,2	Ejemplo 166	5	94,8
Ejemplo 63	12	613	Ejemplo 167	3	1140
Ejemplo 64	14	494	Ejemplo 168	8	185
Ejemplo 65	6	2880	Ejemplo 169	4	1150
Ejemplo 66	2	1450	Ejemplo 170	6	1300
Ejemplo 67	14	526	Ejemplo 171	8	150
Ejemplo 68	6	1710	Ejemplo 172	8	59,9
Ejemplo 69	4	1510	Ejemplo 173	4	641

ES 2 597 972 T3

Ejemplo	N	AMPc (Kb nM)	Ejemplo	N	AMPc (Kb nM)
Ejemplo 70	6	1910	Ejemplo 174	4	252
Ejemplo 71	2	2120	Ejemplo 175	6	10,5
Ejemplo 72	6	2300	Ejemplo 176	8	79,1
Ejemplo 73	6	2640	Ejemplo 177	4	2340
Ejemplo 74	5	4680	Ejemplo 178	8	215
Ejemplo 75	6	7710	Ejemplo 179	4	134
Ejemplo 76	2	6130	Ejemplo 180	6	45
Ejemplo 77	6	2390	Ejemplo 181	2	195
Ejemplo 78	6	4330	Ejemplo 182	8	424
Ejemplo 79		4140	Ejemplo 183	8	154
Ejemplo 80	2	1290	Ejemplo 184	4	321
Ejemplo 81	10	1830	Ejemplo 185	6	175
Ejemplo 82	10	388	Ejemplo 186	6	192
Ejemplo 83	22	164	Ejemplo 187	8	167
Ejemplo 84	12	3900	Ejemplo 188	8	106
Ejemplo 85	6	4140	Ejemplo 189	2	370
Ejemplo 86	4	615	Ejemplo 190	8	978
Ejemplo 87	2	9390	Ejemplo 191	4	11,7
Ejemplo 88	2	4740	Ejemplo 192	4	88,5
Ejemplo 89	6	1420	Ejemplo 193	6	84,1
Ejemplo 90	4	>2500			
Ejemplo 91	11	213			
Ejemplo 92	2	5600			
Ejemplo 93	4	3840			
Ejemplo 94	10	57,5			
Ejemplo 95	10	32,8			
Ejemplo 96	4	871			
Ejemplo 97	10	90,8			
Ejemplo 98	4	1060			
Ejemplo 99	6	376			
Ejemplo 100	6	226			
Ejemplo 101	6	79,3			
Ejemplo 102	4	3540			
Ejemplo 103	8	1080			

Ejemplo	N	AMPc (Kb nM)	Ejemplo	N	AMPc (Kb nM)
Ejemplo 104	8	169			

Ensayo de SPA de glucagón humano

El ensayo de SPA de glucagón se usa para determinar la capacidad de los compuestos de ensayo para bloquear la unión de glucagón-cex al receptor de glucagón. Los compuestos de ensayo se resuspenden y se diluyen serialmente en DMSO al 100 %. Se dispone 1 µl de compuesto de ensayo a las concentraciones deseadas en los pocillos apropiados de placas de fondo claro blanco de baja unión de 96 pocillos (Corning). Se dispone 1 µl de DMSO en pocillos de unión total. Se añade 1 µl de un antagonista de glucagón a una concentración 20 µM a pocillos de unión no específica. Se añaden 0,3 – 0,75 µg de membrana de células chem-1 transfectadas de forma estable con el receptor de glucagón humano (Millipore), [¹²⁵I]Glucagon-Cex (Perkin Elmer) 125 pM y 175 µg de perlas WGA PVT SPA (Perkin Elmer) a todos los pocillos de la placa de ensayo. Todos los ingredientes de ensayo con la excepción de los compuestos de ensayo se resuspenden en el tampón siguiente; Hepes 50 mM pH 7,4; MgCl₂ 5 mM; CaCl 1 mM; glicerol al 5 % y BSA al 0,2 %. Siguiendo a una incubación de 6-10 h a temperatura ambiente la cantidad de ligando caliente unido a las membranas celulares se determina leyendo las placas en un detector de emisión radioactiva Wallac Trilux. Los datos se analizan usando el programa de análisis de datos de Pfizer. Los valores de Cl₅₀ se determinan a partir de las curvas de respuesta a dosis sigmoidales generadas. Los valores de Ki se calculan usando la ecuación de Cheng-Prusoff. N es el número de veces que se analiza el compuesto.

Tabla de datos de unión del SPA

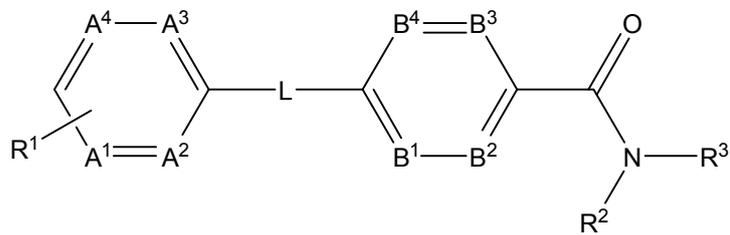
Ejemplo número	N	Ki de unión (nM)	Ejemplo número	N	Ki de unión (nM)
Ejemplo 97	2	93	Ejemplo 147	3	26,7
Ejemplo 98	4	1,100	Ejemplo 148	7	125
Ejemplo 86	2	233	Ejemplo 149	2	1050
Ejemplo 101	2	17	Ejemplo 150	2	446
Ejemplo 31	1	1331	Ejemplo 151	3	20,2
Ejemplo 22	2	665	Ejemplo 152	3	35,2
Ejemplo 28	2	1659	Ejemplo 153	3	32,3
Ejemplo 53	2	556	Ejemplo 154	3	235
Ejemplo 105	4	69,8	Ejemplo 155	4	94,9
Ejemplo 106	3	91,9	Ejemplo 156	3	251
Ejemplo 107	2	71,6	Ejemplo 157	5	5,55
Ejemplo 108	4	203	Ejemplo 158	5	41
Ejemplo 109	2	153	Ejemplo 159	4	315
Ejemplo 110	3	57,2	Ejemplo 160	4	29
Ejemplo 111	2	202	Ejemplo 161	5	25,7
Ejemplo 112	3	143	Ejemplo 162	5	47,3
Ejemplo 113	4	38,2	Ejemplo 163	5	65,9
Ejemplo 114	5	7,6	Ejemplo 164	5	192
Ejemplo 115	4	15,8	Ejemplo 165	4	142
Ejemplo 116	2	464	Ejemplo 166	4	91,5
Ejemplo 117	2	183	Ejemplo 167	3	414
Ejemplo 118	1	297	Ejemplo 168	4	27,4

ES 2 597 972 T3

Ejemplo número	N	Ki de unión (nM)	Ejemplo número	N	Ki de unión (nM)
Ejemplo 119	4	103	Ejemplo 169	2	193
Ejemplo 120	5	225	Ejemplo 170	2	224
Ejemplo 121	1	298	Ejemplo 171	4	28
Ejemplo 122	4	45,7	Ejemplo 172	4	8,18
Ejemplo 123	3	88,4	Ejemplo 173	2	26,6
Ejemplo 124	6	109	Ejemplo 174	2	57
Ejemplo 125	3	98,2	Ejemplo 175	3	28,7
Ejemplo 126	3	161	Ejemplo 176	4	101
Ejemplo 127	3	316	Ejemplo 177	2	432
Ejemplo 128	3	208	Ejemplo 178	4	37,4
Ejemplo 129	4	29,3	Ejemplo 179	4	22,1
Ejemplo 130	2	116	Ejemplo 180	5	10,3
Ejemplo 131	6	51	Ejemplo 181	1	87,2
Ejemplo 132	3	132	Ejemplo 182	4	156
Ejemplo 133	5	58	Ejemplo 183	4	53,5
Ejemplo 134	1	110	Ejemplo 184	2	240
Ejemplo 135	3	35	Ejemplo 185	3	137
Ejemplo 136	2	30,2	Ejemplo 186	3	175
Ejemplo 137	4	20,2	Ejemplo 187	5	47,8
Ejemplo 138	2	5,75	Ejemplo 188	4	42,2
Ejemplo 139	3	354	Ejemplo 189	2	109
Ejemplo 140	3	62,8	Ejemplo 190	4	399
Ejemplo 141	5	89,5	Ejemplo 191	2	29,3
Ejemplo 142	2	636	Ejemplo 192	2	50,3
Ejemplo 143	5	57,4	Ejemplo 193	4	44,7
Ejemplo 144	4	62,6			
Ejemplo 145	6	93,2			
Ejemplo 146	4	9,05			

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que

- 5 R^1 es un grupo heteroarilo de 5 miembros unido a través de o bien un átomo de carbono o bien un átomo de nitrógeno y que está opcionalmente condensado con un cicloalquilo (C_4-C_7), un fenilo o un heterarilo de 6 miembros; en el que el heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con uno a cuatro sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de entre halo, $-S(O)_2$ -alquilo (C_1-C_3), $-S$ -alquilo (C_1-C_3), hidroxilo, $-C(O)NR^aR^b$, cicloalquilo (C_3-C_5), ciano, fenilo que está opcionalmente sustituido con uno a tres halo, ciano, alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3), heteroarilo de 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno a tres halo, ciano, alquilo (C_1-C_3) o alcoxi (C_1-C_3), alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros, o alcoxi (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;

R^a y R^b son cada uno independientemente H o alquilo (C_1-C_3);

R^2 es H o metilo;

- 15 R^3 es tetrazolilo, $-(CH_2)$ -tetrazolilo, $-(CH_2)_2SO_3H$ o $-(CH_2)_2CO_2H$, $-CH_2CHFCO_2H$ o $-CH_2CHOHCO_2H$;

A^1 , A^2 , A^3 y A^4 son cada uno independientemente CR^4 o N, con la condición de que no más de dos de entre A^1 , A^2 , A^3 y A^4 sean N;

R^4 en cada aparición es independientemente H, halo, ciano, alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros, o alcoxi (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros;

- 20 L es $-X-CH(R^5)-$ o $-CH(R^5)-X-$;

X es CH_2 , O o NH;

- 25 R^5 es alquilo (C_1-C_6) que está opcionalmente sustituido con uno a tres de fluoro, hidroxilo o metoxi; cicloalquilo (C_3-C_7) que está opcionalmente sustituido con uno a dos alquilos (C_1-C_3) que están opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros y en la que pueden estar reemplazados uno a dos carbonos del cicloalquilo (C_3-C_7) por un NH, N-alquilo (C_1-C_3), O o S; o cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_6), en el que el grupo cicloalquilo (C_3-C_7) de dicho cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno a dos alquilo (C_1-C_3) que están opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros;

B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno independientemente CR^6 o N, con la condición de que no más de dos de B^1 , B^2 , B^3 y B^4 sean N; y

- 30 R^6 en cada aparición es independientemente H, halo, alquilo (C_1-C_3) opcionalmente sustituidos con uno a tres fluoros, o alcoxi (C_1-C_3) opcionalmente sustituido con uno a tres fluoros.

2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es un heteroarilo de 5 miembros unido, a través de un átomo de nitrógeno, al carbono situado entre A^1 y A^4 del anillo que contiene A^1 , A^2 , A^3 y A^4 ; R^2 es hidrógeno; y R^3 es $-(CH_2)_2CO_2H$.

- 35 3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es O.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es NH.

- 40 5. El compuesto de la reivindicación 3 o 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L es $-X-CH(R^5)-$; A^1 , A^2 , A^3 y A^4 son cada uno independientemente CR^4 ; o A^4 es N y A^1 , A^2 y A^3 son cada uno CR^4 ; o A^1 y A^4 son cada uno N y A^2 y A^3 son cada uno CR^4 ; o A^2 y A^4 son cada uno N y A^1 y A^3 son cada uno CR^4 ; R^4 en cada aparición es independientemente H o metilo; B^1 , B^2 , B^3 y B^4 son cada uno CR^6 ; o B^1 es N y B^2 , B^3 y B^4 son cada uno CR^6 ; o B^2 y B^3 son cada uno N y B^1 y B^4 son cada uno CR^6 ; o B^1 y B^4 son cada uno N y B^2 y B^3 son cada uno CR^6 ; y

R⁶ en cada aparición es H.

- 5 6. El compuesto de la reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L es -X-CH(R⁵)-; A¹, A², A³ y A⁴ son cada uno CR⁴; o A⁴ es N y A¹, A² y A³ son cada uno CR⁴; o A¹ y A⁴ son cada uno N y A² y A³ son cada uno CR⁴; o A² y A⁴ son cada uno N y A¹ y A³ son cada uno CR⁴; R⁴ en cada aparición es H o metilo; B¹, B², B³ y B⁴ son cada uno CR⁶; y R⁶ en cada aparición es independientemente H o metilo.
7. El compuesto de la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que R² es hidrógeno; R³ es -(CH₂)₂CO₂H; L es -CH(R⁵)-X-; A⁴ es N y A¹, A² y A³ son cada uno CR⁴; o A¹ y A⁴ son cada uno N y A² y A³ son cada uno CR⁴; o A² y A⁴ son cada uno N y A¹ y A³ son cada uno CR⁴; R⁴ en cada aparición es H o metilo; B¹, B², B³ y B⁴ son cada uno CR⁶; y R⁶ en cada aparición es independientemente H o metilo.
- 10 8. El compuesto de la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es hidrógeno; R³ es -(CH₂)₂CO₂H; L es -CH(R⁵)-X-; A¹, A², A³ y A⁴ son cada uno independientemente CR⁴; R⁴ en cada aparición es independientemente H o metilo; uno de entre B¹, B², B³ y B⁴ es N y los otros son cada uno CR⁶; y R⁶ en cada aparición es independientemente H o metilo.
- 15 9. El compuesto de la reivindicación 5, 6, 7, u 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁵ es etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, neopentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, dimetilciclobutilo, ciclopentilo o ciclopropilmetilo.
- 20 10. El compuesto de la reivindicación 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es imidazolilo, pirazolilo, triazolilo o indazolilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de entre metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, metoxi, etoxi, ciano, cloro o fluoro.
- 25 11. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es imidazolilo, pirazolilo, triazolilo o indazolilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de entre metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, metoxi, etoxi, ciano, cloro o fluoro; L es -X-CHR⁵-; X es O; y R⁵ es etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, neopentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, dimetilciclobutilo, ciclopentilo o ciclopropilmetilo.
- 30 12. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es imidazolilo, pirazolilo, triazolilo o indazolilo opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de entre metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, metoxi, etoxi, ciano, cloro o fluoro; L es -CHR⁵-X-; X es NH; y R⁵ es etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, neopentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, dimetilciclobutilo, ciclopentilo o ciclopropilmetilo.
- 35 13. El compuesto de la reivindicación 12 o 13 o una sal farmacéuticamente aceptable de mismo, en el que R¹ es 4-trifluorometilpirazol-1-ilo o 4-trifluorometilimidazol-1-ilo.
14. El compuesto de la reivindicación 1 que es ácido (S)-3-(4-(1-(3,5-dimetil-4-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenoxi)butil)benzamido)propanoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 15. El compuesto de la reivindicación 1 que es ácido (R)-3-(4-(ciclopentil(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
16. El compuesto de la reivindicación 1 que es ácido (R)-3-(4-(1-(6-(4-terc-butil-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
17. El compuesto de la reivindicación 1 que es ácido (R)-3-(4-((3,3-dimetilciclobutil)(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-iloxi)metil)benzamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
18. El compuesto de la reivindicación 1 que es ácido (S)-3-(4-(ciclopentil(6-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)metil)benzamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
19. El compuesto de la reivindicación 1 que es ácido (S)-3-(4-(1-(6-(4-terc-butil)-1H-pirazol-1-il)piridin-3-ilamino)butil)benzamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 20. El compuesto de la reivindicación 1 que es ácido (S)-3-(4-(3,3-dimetilciclobutil)(2-(4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-5-iloxi)metil)benzamido)propanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
21. Una composición farmacéutica que comprende (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (ii) un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 50 22. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o la composición farmacéutica de la reivindicación 21 para su uso como un medicamento.

23. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o la composición farmacéutica de la reivindicación 21 para su uso como un procedimiento para tratar o retrasar la progresión o la aparición de diabetes de tipo 2 y de trastornos relacionados con la diabetes en animales.

FIG. 1

Difracción de rayos X en polvo del compuesto del Ejemplo 83

