

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 501**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 207/333 (2006.01)

A61K 31/401 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2014 PCT/US2014/021740**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14149987**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2014 E 14719398 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2970182**

54 Título: **Derivados de pirrol bicíclicos útiles como agonistas de GPR120**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361783158 P

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

10.08.2017

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE**

72 Inventor/es:

**SUI, ZHIHUA y
WINTERS, MICHAEL P.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 629 501 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).

Derivados de pirrol bicíclicos útiles como agonistas de GPR120**Descripción**5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. 61/783.158, presentada el 14 de marzo de 2013.

10 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a derivados de pirrol bicíclicos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de trastornos y condiciones moduladas por GPR120. Más particularmente, los compuestos de la presente invención son agonistas de GPR120, útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados, tales como por ejemplo, diabetes mellitus de tipo II.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Una epidemia de la diabetes mellitus se está desarrollando en todo el mundo, declarando la Organización Mundial de la Salud (OMS) una prevalencia mundial de 177 millones de pacientes con diabetes. Se estima que la incidencia de todas las formas de diabetes asciende a aproximadamente el 2,8% de la población mundial. El número de pacientes diabéticos recién diagnosticados está aumentando en un 45% por año. El número total de personas con diabetes en el mundo se prevé que aumente a 366 millones (4,4% de prevalencia) en 2030. La diabetes de tipo 2 constituye aproximadamente el 95% de todos los casos de diabetes. complicaciones a largo plazo de la diabetes de tipo 2 incluyen aterosclerosis, enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular, enfermedad renal terminal, la retinopatía que conduce a la ceguera, daño nervioso, la disfunción sexual, infecciones frecuentes, y las úlceras del pie de difícil tratamiento, a veces resultando en amputación de miembros inferiores. Los diabéticos son dos veces más propensos a desarrollar la enfermedad cardiovascular o tener un accidente cerebrovascular, 2 a 6 veces más propensos a tener ataques isquémicos transitorios, y de 15 a 40 veces más propensos a requerir la amputación de miembros inferiores en comparación con la población general. El coste total estimado de la diabetes en 2007 en los EE.UU. era de \$ 174 mil millones, incluyendo \$ 116 mil millones en gastos médicos. Los mayores componentes de los gastos médicos son atribuidos a la diabetes son cuidado de atención hospitalaria (50% del coste total), medicamentos para la diabetes y suministros (12%), recetas al por menor para el tratamiento de complicaciones de la diabetes (11%), y las visitas al consultorio médico (9%). Esto puede estar relacionado con la falta de eficacia duradera de las terapias actuales de la droga para la diabetes de tipo 2 (> 50% pacientes de tipo 2 no llegan a la diana de control de la glucosa en la sangre con medicamentos orales actuales después de 5 años de tratamiento). Hay un consenso general de que existe una gran necesidad de un mejor conocimiento, diagnóstico y terapias nuevas más eficaces para la diabetes.

GLP-1 es secretada a partir de células específicas en el colon de acuerdo con una comida y es un regulador clave de la homeostasis de la glucosa, que une el intestino, el cerebro y el páncreas. GLP-1 potencia la secreción de insulina, reduce la secreción de glucagón y preserva la función de células β al tiempo que mejora también la saciedad. Los niveles de GLP-1 postprandial se reducen en diabéticos de tipo 2 y se elevan dramáticamente de acuerdo con la cirugía de bypass gástrico, lo que contribuye a la mejora de la diabetes de tipo 2 en estos pacientes. Los enfoques que prolongan la vida media del GLP-1 (JANUVIA (Merck), GALVUS (Novartis)) o activan el receptor de GLP-1 (BYETTA (Amylin)) han sido recientemente aprobados para su uso en la diabetes de tipo 2.

La hiperinsulinemia en pacientes con resultados de la diabetes mellitus de tipo 2 de resistencia a la insulina periférica, junto con insuficiente secreción de insulina pancreática y los niveles de glucagón elevados. Hay una fuerte correlación entre obesidad y la resistencia periférica a la insulina y la hiperinsulinemia. Acumulación de ácidos de grasos libres en tejidos que responden a la insulina que no sean los resultados en resistencia a la insulina del tejido graso (es decir, el músculo y el hígado). Adicionalmente, los ácidos grasos libres tienen un efecto directo en el páncreas y en el colon y estimulan la secreción de insulina dependiente de glucosa y liberación de GLP-1 con la exposición aguda mientras que la exposición crónica de ácidos grasos libres deteriora la secreción de insulina y se convierten en tóxicos a la célula β . En el hígado, la hiperinsulinemia per se se ha relacionado con la exacerbación de la resistencia a la insulina mediante el aumento de la acumulación de ácido graso hígado y la producción de glucosa hepática creando un círculo vicioso de la progresión de la enfermedad. Las estrategias terapéuticas actuales sólo abordan parcialmente la patología compleja de ácidos de grasos libres en la exacerbación de diabetes. Agentes que se dirigen tanto a la función de hígado como a la del páncreas, directa o indirectamente a través de la liberación de GLP-1, ya sea de forma individual o en combinación con el tratamiento actual, podría mejorar significativamente el control de glucosa en sangre, mientras que se mantiene la función de células β . Los agentes que potencian la liberación de GLP-1 también tienen la capacidad de reducir el peso, proporcionando beneficios adicionales.

GPR120 es un receptor acoplado a proteína G de siete transmembranas (GPCR) que se expresa predominantemente en el intestino y adiposo. GPR120 funciona como un receptor para los ácidos grasos libres de cadena larga (ácidos grasos libres). Estimulación de FFA aguda de GPR120 en líneas celulares que expresan GLP-1 amplifica la liberación de GLP-1. La administración de ácido linoléico α en el colon de ratones aumenta GLP-1 y potencia la liberación de insulina de acuerdo con una demanda de glucosa. En contraste con los agonistas de GPR40, la literatura existente sugiere que un agonista GPR120 potenciaría la secreción de insulina y reduciría el glucagón indirectamente a través de la liberación de GLP-1. GPR120 también se expresa en el tejido adiposo, con la expresión

inducida durante la diferenciación. La inhibición de la expresión de GPR120 en adipocitos 3T3-L1 se ha demostrado reducir la diferenciación de adipocitos. Permanece desconocido el papel del receptor en el tejido adiposo o en las células gustativas de la lengua en la que también se ha encontrado.

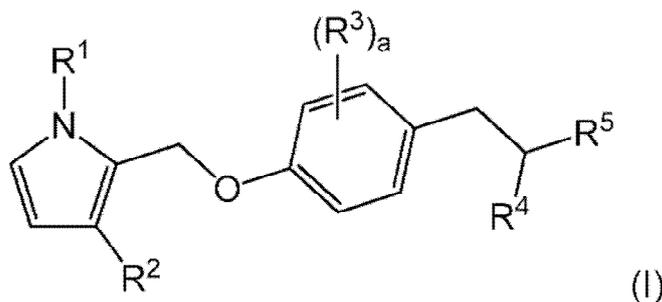
GPR120 es un GPCR acoplado a Gq que actúa un receptor para ácidos grasos de cadena larga. Pertenece a una familia de GPCR de unión a lípidos que incluyen GPR40, 41, 43. Funcionalmente, el homólogo más cercano de GPR120s es GPR40. La rata clonada y receptores de ratón GPR120 se han clonado y tienen >85% de homología con el receptor humano. Señales de GPR120 a través de Gq para elevar niveles Ca²⁺ intracelulares, así como para activar cascadas de transducción de señal de quinasa MAP. La activación de GPR120 del flujo de calcio y la activación de PKC probablemente es cómo FFA contribuyen a la liberación de GLP-1 en la célula L.

Aunque se sabe relativamente poco acerca de GPR120 debido a la falta de herramientas farmacológicas potentes selectivas o un fenotipo metabólico documentado de ratones knockout GPR120, el potencial para elevar GLP-1 desde una perspectiva de molécula pequeña es atractiva como un enfoque novedoso para necesidad médica no satisfecha en el tratamiento de diabetes mellitus de tipo 2 y trastornos relacionados. Los efectos beneficiosos de la elevación de GLP-1 son ya bien validados en la clínica y, además, a la mejora de la homeostasis de la glucosa, ofrecen el potencial de pérdida de peso. Por lo tanto, se teoriza que los agonistas GPR120 pueden ser complementarios a terapias de diabetes existentes que afectan a la sensibilidad a la insulina hepática y aquellos que preservan la función de células β.

Sigue habiendo una necesidad de agonistas GPR120 para el tratamiento de trastornos, incluyendo, pero no limitado a la obesidad, la diabetes mellitus de tipo II, dislipidemia, y similares.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I)



donde

R¹ se selecciona entre el grupo constituido por fenilo y piridinilo; donde el fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, carboxi, C(O)O-(C₁₋₄alquilo), C(O)-(C₁₋₄alquilo), C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con fluoro, C₁₋₄alcoxi y C₁₋₄alcoxi sustituido con fluoro;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo y C₁₋₄alquilo sustituido con fluoro;

a es en número entero de 0 a 3;

cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con fluoro, y ciano;

a condición de que cuando a es 2 o 3, entonces solo un R³ puede ser ciano;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R₅ se selecciona del grupo que consiste en CH₂OH y C(O)OH;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención se dirige además a procedimientos para la preparación de los compuestos de fórmula (I). La presente invención se dirige además a un producto preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el presente documento.

Ilustrativa de la invención es una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el producto preparado de acuerdo con el proceso descrito en este documento. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica elaborada mezclando el producto preparado de acuerdo con el proceso descrito en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Ilustrando la invención es un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende la mezcla del producto preparado de acuerdo con el proceso descrito en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Ejemplificando la invención son métodos de tratamiento de un trastorno modulado por GPR120 (seleccionado del grupo que consiste en obesidad, trastornos relacionados con obesidad, intolerancia a la glucosa oral, resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, LDL elevado,

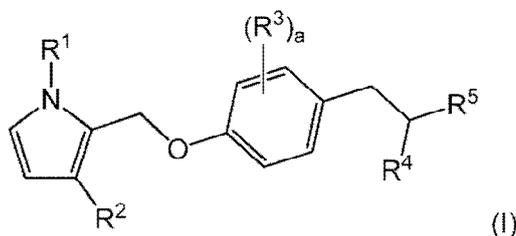
triglicéridos elevados, la obesidad inducida por la inflamación, la osteoporosis y trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad) que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente.

5 En una realización, la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I) para uso como un medicamento. En otra realización, la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I) para uso en el tratamiento de un trastorno modulado por GPR120 (seleccionado del grupo que consiste en obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, alteración de la tolerancia a la glucosa oral, resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, LDL elevado, triglicéridos elevados, la obesidad inducida por la inflamación, la osteoporosis y trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad). En otra
10 realización, la presente invención está dirigida a una composición que comprende un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de un trastorno modulado por GPR120 (seleccionado del grupo que consiste en obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, tolerancia alterada a la glucosa oral, resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, LDL elevado, triglicéridos elevados, la obesidad inducida por la inflamación, la osteoporosis y la obesidad relacionada con trastornos cardiovasculares).

15 Otro ejemplo de la invención es el uso de cualquiera de los compuestos descritos en este documento en la preparación de un medicamento para tratar: (a) obesidad, (b) trastornos relacionados con la obesidad, (c) alteración de la tolerancia a la glucosa oral, (d) resistencia a la insulina, (e) diabetes mellitus de tipo II, (f) síndrome metabólico, (g) síndrome metabólico X, (h) dislipidemia, (i) niveles elevados de LDL, (j) los triglicéridos elevados, (k) la obesidad inducida por la inflamación, (l) osteoporosis y (m) trastornos relacionadas con la obesidad cardiovasculares, en un sujeto en necesidad del mismo. En otro ejemplo, la presente invención está dirigida a un compuesto como se describe
20 en el presente documento para su uso en métodos para tratar un trastorno seleccionado del grupo que consiste en obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, tolerancia alterada a la glucosa oral, resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, niveles elevados de LDL, niveles elevados de triglicéridos, la obesidad inducida por la inflamación, la osteoporosis y la obesidad relacionada con trastornos cardiovasculares, en un sujeto en necesidad del mismo.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I)



en donde R^1 , R^2 , a , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen en este documento. Los compuestos de la presente invención son agonistas GPR120 útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades relacionadas, incluyendo, obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, alteración de la tolerancia a la glucosa oral, resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, niveles elevados de LDL, triglicéridos elevados, la obesidad inducida por la inflamación, la osteoporosis y trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad; preferiblemente, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo II o la dislipidemia.

50 En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en la que R^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridinilo; en donde el fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_{1-4} alquilo, sustituido con fluoro C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi y C_{1-4} alcoxi sustituido por fluoro. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R^1 se selecciona entre el grupo constituido por fenilo y piridinilo; en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_{1-4} alquilo, sustituido con fluoro C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi y C_{1-5} alcoxi sustituido por fluoro; y en donde el piridinilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en la que R^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridinilo; en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C_{1-2} alquilo, C_{1-2} alquilo sustituido por fluoro, C_{1-2} alcoxi y C_{1-2} alcoxi sustituido por fluoro. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en la que R^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilofenilo, 4-etilofenilo, 4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilo-fenilo, 6-metilo-piridinilo, 6-etilo-piridina-3-ilo y 6-metoxi-piridina-3-ilo. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en la que R^1 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilofenilo, 4-etilofenilo, 4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilo-fenilo, 6-metilpiridinilo-3-ilo, 6-etilo-piridina-3-ilo y 6-metoxi-piridina-3-ilo. En otra
65

realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en la que se selecciona R¹ del grupo que consiste en fenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilo-fenilo, 4-etilofenilo, 4-metoxifenilo, 6-metilopiridina-3-ilo, 6-etilopiridinilo y 6-metoxipiridinilo. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 4-clorofenilo, 4-metilo-fenilo, 4-etilofenilo, 4-metoxifenilo, 6-metilopiridina-3-ilo, 6-etilopiridinilo y 6-metoxi-piridinilo. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en la que R¹ se selecciona del grupo que consiste en 4-clorofenilo, 4-metilo-fenilo, 4-etilofenilo, 6-metilopiridinilo y 6-etilo-piridinilo. En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en la que R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo y C₁₋₄alquilo sustituido por fluoro. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, C₁₋₂alquilo y C₁₋₂alquilo sustituido por fluoro.

En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en la que R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo y pentafluoroetilo. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en la que R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo y trifluorometilo. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en la que R² es trifluorometilo.

En una realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que R² se selecciona del grupo que consiste en halógeno, C₁₋₄alquilo y C₁₋₄alquilo sustituido por fluoro. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en la que R² se selecciona de entre el grupo que consiste en halógeno, C₁₋₂alquilo y C₁₋₂alquilo sustituido por fluoro. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en la que R² se selecciona del grupo que consiste en cloro, bromo, ciano, trifluorometilo y pentafluoroetilo. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en la que R² se selecciona de entre el grupo que consiste en cloro, bromo y trifluorometilo. En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en donde a es un número entero de 0 a 2. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en la que a es un número entero de 1 a 2. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en donde a es 2.

En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que a es 2; y en donde los grupos R³ están atados en las posiciones 2 y 3 y 3 y 5 del anillo de fenilo.

En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno y C₁₋₄alquilo. En otra realización, la presente invención es dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que cada R³ se selecciona independientemente de entre el grupo que consiste en halógeno y C₁₋₂alquilo.

En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en donde a es 2 y R³ se selecciona del grupo que consiste en 2,3-difluoro, 2,3-dimetilo y 3,5-difluoro. En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde a es 2 y R³ se selecciona del grupo que consiste en 2,3-difluoro, 2,3-dimetilo y 3,5-difluoro. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en donde a es 2 y R³ es seleccionado del grupo que consiste en 2,3-difluoro y 3,5-difluoro.

En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en la que R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en la que R⁴ es hidrógeno.

En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en la que R⁵ se selecciona del grupo que consiste en CH₂OH y C(O)OH. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en la que R⁵ es CH₂OH. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en la que R⁵ es C(O)OH.

Las realizaciones adicionales de la presente invención, incluyen aquellas en las que los sustituyentes seleccionados para una o más de las variables definidas en el presente documento (es decir, a, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, etc.) se seleccionan independientemente para ser cualquier individuo sustituyente o cualquier subconjunto de sustituyentes seleccionados de la lista completa como se define aquí.

En otra realización de la presente invención es cualquier compuesto o un subconjunto de compuestos seleccionados entre los compuestos representativos indicados en las Tablas 1 a continuación. Los compuestos representativos de la presente invención son como se enumeran en la Tabla 1 a continuación. A menos que se indique lo contrario, en el que un centro estereogénico está presente en el compuesto protegido, el compuesto se preparó como una mezcla de estereoisómeros.

Tabla 1: Compuestos representativos de fórmula (I)

Nº de ID	R ¹	R ²	(R ³) _a	R ⁴	R ⁵

ES 2 629 501 T3

1	4-cloro-fenilo	H	2,3-dimetilo	H	C(O)OH
2	4-etilo-fenilo	H	2,3-dimetilo	H	C(O)OH
3	4-bromo-fenilo	H	2,3-dimetilo	H	C(O)OH
4	4-cloro-fenilo	H	2,3-difluoro	H	C(O)OH
5	4-cloro-fenilo	bromo	2,3-difluoro	H	CH ₂ OH
6	4-cloro-fenilo	bromo	2,3-difluoro	H	C(O)OH
7	4-cloro-fenilo	cloro	2,3-dimetilo	H	CH ₂ OH
8	4-cloro-fenilo	cloro	2,3-dimetilo	H	C(O)OH
9	4-cloro-fenilo	ciano	2,3-difluoro	H	C(O)OH
10	4-cloro-fenilo	cloro	2,3-difluoro	H	CH ₂ OH
11	4-cloro-fenilo	cloro	2,3-difluoro	H	C(O)OH
12	4-cloro-fenilo	ciano	2,3-dimetilo	H	C(O)OH
13	4-cloro-fenilo	bromo	2,3-dimetilo	H	CH ₂ OH
14	4-cloro-fenilo	bromo	2,3-dimetilo	H	C(O)OH
15	4-cloro-fenilo	trifluoro-metilo	2,3-dimetilo	H	C(O)OH
16	4-cloro-fenilo	trifluoro-metilo	2,3-difluoro	H	C(O)OH
17	4-cloro-fenilo	trifluoro-metilo	2,3-ditrifluoro-metilo	H	CH ₂ OH
18	4-bromo-fenilo	trifluoro-metilo	2,3-ditrifluoro-metilo	H	CH ₂ OH
19	fenilo	trifluoro-metilo	2,3-dimetilo	H	CH ₂ OH
20	4-bromo-fenilo	trifluoro-metilo	2,3-difluoro	H	C(O)OH
21	4-bromo-fenilo	trifluoro-metilo	2,3-difluoro	H	CH ₂ OH
22	4-bromo-fenilo	trifluoro-metilo	3,5-difluoro	H	C(O)OH
23	4-bromo-fenilo	trifluoro-metilo	2,3-ditrifluoro-metilo	H	C(O)OH
24	4-metoxi-fenilo	trifluoro-metilo	2,3-dimetilo	H	C(O)OH
25	4-metoxi-fenilo	trifluoro-metilo	2,3-ditrifluoro-metilo	H	CH ₂ OH

ES 2 629 501 T3

26	4-metoxi-fenilo	trifluoro-metilo	2,3-difluoro	H	C(O)OH
27	4-metoxi-fenilo	trifluoro-metilo	2,3-difluoro	H	CH ₂ OH
28	4-metoxi-fenilo	trifluoro-metilo	3,5-difluoro	H	C(O)OH
29	4-cloro-fenilo	trifluoro-metilo	2,3-difluoro	H	CH ₂ OH
30	4-bromo-fenilo	trifluoro-metilo	3,5-difluoro	H	CH ₂ OH
31	4-metoxi-fenilo	trifluoro-metilo	3,5-difluoro	H	CH ₂ OH
32	4-etilo-fenilo	trifluoro-metilo	3,5-difluoro	H	C(O)OH
33	4-etilo-fenilo	trifluoro-metilo	3,5-difluoro	H	CH ₂ OH
34	4-etilo-fenilo	trifluoro-metilo	2,3-difluoro	H	C(O)OH
35	fenilo	trifluoro-metilo	3,5-difluoro	H	CH ₂ OH
36	4-etilo-fenilo	trifluoro-metilo	2,3-ditri-fluoro-metilo	H	C(O)OH
37	4-metilo-fenilo	trifluoro-metilo	3,5-difluoro	H	CH ₂ OH
38	4-cloro-fenilo	trifluoro-metilo	3,5-difluoro	H	C(O)OH
39	4-metilo-fenilo	trifluoro-metilo	3,5-difluoro	H	C(O)OH
40	4-etilo-fenilo	trifluoro-metilo	2,3-ditri-fluoro-metilo	H	CH ₂ OH
41	4-etilo-fenilo	trifluoro-metilo	2,3-difluoro	H	CH ₂ OH
42	4-metilo-fenilo	trifluoro-metilo	2,3-difluoro	H	C(O)OH
43	4-metilo-fenilo	trifluoro-metilo	2,3-dimetilo	H	C(O)OH
44	4-metilo-fenilo	trifluoro-metilo	2,3-difluoro	H	CH ₂ OH
45	4-metilo-fenilo	trifluoro-metilo	2,3-dimetilo	H	CH ₂ OH
46	4-cloro-fenilo	trifluoro-metilo	3,5-difluoro	H	CH ₂ OH
47	6-metilo-piridina-3-ilo	trifluoro-metilo	2,3-difluoro	H	CH ₂ OH
48	6-metilo-piridina-3-ilo	trifluoro-metilo	3,5-difluoro	H	CH ₂ OH
49	6-metilo-piridina-3-ilo	trifluoro-metilo	3,5-difluoro	H	C(O)OH

ES 2 629 501 T3

50	6-metoxi-piridina-3-ilo	trifluoro-metilo	2,3-difluoro	H	CH ₂ OH
51	6-metoxi-piridina-3-ilo	trifluoro-metilo	3,5-difluoro	H	C(O)OH
52	6-metoxi-piridina-3-ilo	trifluoro-metilo	3,5-difluoro	H	CH ₂ OH
53	6-metilo-piridina-3-ilo	trifluoro-metilo	2,3-difluoro	H	C(O)OH
54	6-etilo-piridina-3-ilo	trifluoro-metilo	2,3-difluoro	H	CH ₂ OH
55	6-etilo-piridina-3-ilo	trifluoro-metilo	3,5-difluoro	H	CH ₂ OH
56	6-etilo-piridina-3-ilo	trifluoro-metilo	3,5-difluoro	H	C(O)OH
57	6-metoxi-piridina-3-ilo	trifluoro-metilo	2,3-difluoro	H	C(O)OH
58	6-etilo-piridina-3-ilo	trifluoro-metilo	2,3-difluoro	H	C(O)OH
59	4-cloro-fenilo	trifluoro-metilo	3,5-difluoro	CH ₃	C(O)OH
60	4-metilo-fenilo	trifluoro-metilo	3,5-difluoro	CH ₃	C(O)OH
61	4-etilo-fenilo	trifluoro-metilo	3,5-difluoro	CH ₃	C(O)OH
62	3-fluoro-4-metilo-fenilo	trifluoro-metilo	3,5-difluoro	H	C(O)OH
63	4-cloro-fenilo	pentafluoro-etilo	3,5-difluoro	H	C(O)OH
64	3-fluoro-4-metilo-fenilo	trifluoro-metilo	3,5-difluoro	CH ₃	C(O)OH
65	4-fluoro-fenilo	trifluoro-metilo	3,5-difluoro	CH ₃	C(O)OH
66	3-fluoro-4-metilo-fenilo	trifluoro-metilo	2,3-dimetilo	H	C(O)OH
67	3-fluoro-4-cloro-fenilo	trifluoro-metilo	3,5-difluoro	H	C(O)OH
68	3-fluoro-4-cloro-fenilo	trifluoro-metilo	2,3-dimetilo	H	C(O)OH
69	3-fluoro-4-cloro-fenilo	trifluoro-metilo	3,5-difluoro	CH ₃	C(O)OH
70	4-cloro-fenilo	trifluoro-metilo	3,5-difluoro	H	C(O)OH

En una realización, la presente invención se dirige a un solo compuesto o subconjunto de compuestos seleccionados del grupo que se enumeran en la Tabla 2, a continuación.

Tabla 2: Compuestos de fórmula (I)

Nº de ID	Nombre del compuesto
1	3-(4-{{1-(4-clorofenilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}-2,3-dimetilo-fenilo)propanoico
2	3-(4-{{1-(4-etilo fenilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}-2,3-dimetilo-fenilo)ácido propanoico
3	3-(4-{{1-(4-bromofenilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}-2,3-dimetilo-fenilo)ácido propanoico
4	3-(4-{{1-(4-clorofenilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}-2,3-difluorofenilo)ácido propanoico
5	3-(4-{{3-bromo-1-(4-clorofenilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}-2,3-difluorofenilo)propan-1-ol
6	3-(4-{{3-bromo-1-(4-clorofenilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}-2,3-difluorofenilo)ácido propanoico
7	3-(4-{{3-cloro-1-(4-clorofenilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}-2,3-dimetilo-fenilo)propan-1-ol
8	-(4-{{3-cloro-1-(4-clorofenilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}-2,3-dimetilo-fenilo)ácido propanoico
9	3-(4-{{1-(4-clorofenilo)-3-ciano-1 H-pirrol-2-ilo]metoxi}-2,3-difluorofenilo)ácido propanoico
10	3-(4-{{3-cloro-1-(4-clorofenilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}-2,3-difluorofenilo)propan-1-ol
11	3-(4-{{3-cloro-1-(4-clorofenilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}-2,3-difluorofenilo)ácido propanoico
12	3-(4-{{1-(4-clorofenilo)-3-ciano-1 H-pirrol-2-ilo]metoxi}-2,3-dimetilo-fenilo)ácido propanoico
13	3-(4-{{3-bromo-1-(4-clorofenilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}-2,3-dimetilo-fenilo)propan-1-ol
14	3-(4-{{3-bromo-1-(4-clorofenilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}-2,3-dimetilo-fenilo)ácido propanoico
15	3-(4-{{1-(4-Ch iorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}fenilo-2,3-dimetilo)ácido propanoico

ES 2 629 501 T3

16	3-(4-{{1-(4-Chlorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}-2,3-difluorofenilo)ácido propanoico
17	3-(4-{{1-(4-Chlorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}-2,3-dimetilofenilo)propan-1-ol
18	3-(4-{{1-(4-bromofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}-2,3-dimetilofenilo)propan-1-ol
19	3-(2,3-difluoro-4-{{1-fenilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}fenilo)propan-1-ol
20	3-(4-{{1-(4-bromofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}-2,3-difluorofenilo)ácido propanoico
21	3-(4-{{1-(4-bromofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}-2,3-difluorofenilo)propan-1-ol
22	3-(4-{{1-(4-bromofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}-3,5-difluorofenilo)ácido propanoico
23	3-(4-{{1-(4-bromofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}fenilo)-2,3-dimetilofenilo)ácido propanoico
24	3-(4-{{1-(4-metoxifenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}fenilo)-2,3-dimetilofenilo)ácido propanoico
25	3-(4-{{1-(4-metoxifenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}-2,3-dimetilofenilo)propan-1-ol
26	3-(2,3-difluoro-4-{{1-(4-metoxifenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}fenilo)ácido propanoico
27	3-(2,3-difluoro-4-{{1-(4-metoxifenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}fenilo)propan-1-ol
28	3-(3,5-difluoro-4-{{1-(4-metoxifenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}fenilo)ácido propanoico
29	3-(4-{{1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}-2,3-difluorofenilo)propan-1-ol
30	3-(4-{{1-(4-bromofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}-3,5-difluorofenilo)propan-1-ol

ES 2 629 501 T3

31	3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-metoxifenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)propan-1-ol
32	3-(4-[[1-(4-etilfenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)ácido propanoico
33	3-(4-[[1-(4-etilfenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propan-1-ol
34	3-(4-[[1-(4-etilfenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-2,3-difluorofenilo)ácido propanoico
35	3-(3,5-difluoro-4-[[1-fenilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)propan-1-ol
36	3-(4-[[1-(4-etilfenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo-2,3-dimetilo)ácido propanoico
37	3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-metilo-fenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)propan-1-ol
38	3-(3,5-difluoro-4-[[1-fenilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)ácido propanoico
39	3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-metilo-fenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)ácido propanoico
40	3-(4-[[1-(4-etilfenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-2,3-dimetilofenilo)propan-1-ol
41	3-(4-[[1-(4-etilfenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-2,3-difluorofenilo)propan-1-ol
42	3-(2,3-difluoro-4-[[1-(4-metilo-fenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)ácido propanoico
43	3-(2,3-dimetilo-4-[[1-(4-metilo-fenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)ácido propanoico
44	3-(2,3-difluoro-4-[[1-(4-metilo-fenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)propan-1-ol

ES 2 629 501 T3

45	3-(2,3-dimetilo-4-[[1-(4-metilo-fenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)propan-1-ol
46	3-(4-[[1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propan-1-ol
47	3-(2,3-difluoro-4-[[1-(6-metilo-piridina-3-ilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)propan-1-ol
48	3-(3,5-difluoro-4-[[1-(6-metilopiridina-3-ilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)propan-1-ol
49	3-(3,5-difluoro-4-[[1-(6-metilopiridina-3-ilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)ácido propanoico
50	3-(2,3-difluoro-4-[[1-(6-metoxipiridin-3-ilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)propan-1-ol
51	3-(3,5-difluoro-4-[[1-(6-metoxipiridina-3-ilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)ácido propanoico
52	3-(3,5-difluoro-4-[[1-(6-metoxipiridina-3-ilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)propan-1-ol
53	3-(2,3-difluoro-4-[[1-(6-metilopiridina-3-ilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)ácido propanoico
54	3-(4-[[1-(6-etilopiridina-3-ilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-2,3-difluorofenilo)propan-1-ol
55	3-(4-[[1-(6-etilopiridina-3-ilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propan-1-ol
56	3-(4-[[1-(6-etilopiridina-3-ilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)ácido propanoico
57	3-(2,3-difluoro-4-[[1-(6-metoxipiridina-3-ilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)ácido propanoico
58	3-(4-[[1-(6-etilopiridina-3-ilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-2,3-difluorofenilo)ácido propanoico
59	3-(4-[[1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)-2-ácido metilopropanoico

5	60	3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-metilo-fenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)-2-ácido metilopropanoico
10	61	3-(4-[[1-(4-etilfenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)-2-ácido metilopropanoico
15	62	3-(3, 5-difluoro-4-[[1-(3-fluoro-4-metilo-fenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)ácido propanoico
20	63	3-(4-[[1-(4-clorofenilo)-3-(pentafluoroetilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)ácido propanoico
25	64	3-(3, 5-difluoro-4-[[1-(3-fluoro-4-metilo-fenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)-2-ácido metilopropanoico
30	65	3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-fluorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo] met ox i]fenilo)-2-ácido metilopropanoico
35	66	3-(4-[[1-(fenilo-3-fluoro-4-metilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-2,3-dimetilofenilo)ácido propanoico
40	67	3-(4-[[1-(4-cloro-3-fluorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)ácido propanoico
45	68	3-(4-[[1-(4-cloro-3-fluorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-2,3-dimetilofenilo)ácido propanoico
50	69	3-(4-[[1-(4-cloro-3-fluorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)-2-ácido metilopropanoico
	70	3-(4-[[1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)ácido propanoico

En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste en 3-(4-[[1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-2,3-dimetilofenilo)ácido propanoico; 3-(4-[[1-(4-etilfenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-2,3-difluorofenilo)ácido propanoico; 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-metilo-fenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)ácido propanoico; 3-(2,3-dimetilo-4-[[1-(4-metilo-fenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)ácido propanoico; 3-(4-[[1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propan-1-ol; 3-(2,3-difluoro-4-[[1-(6-metoxipiridina-3-ilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)ácido propanoico; 3-(4-[[1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)ácido propanoico; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste en 3-(4-[[1-(4-etilfenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-2,3-difluorofenilo)ácido propanoico; 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(fenilo-4-metilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)ácido propanoico; 3-(4-[[1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)ácido propanoico; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I); en el que el compuesto de fórmula tiene una EC₅₀ medida según con el procedimiento β-arrestina A propuesto en Ejemplo Biológico 1, que

sigue en el presente documento o menos de aproximadamente 1,0 mM, preferiblemente menos de aproximadamente 0,500 mM, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,200 mM, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,100 mM, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,050 mM.

En una realización, la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I); en el que el compuesto de fórmula tiene una EC₅₀ medida según el procedimiento de Calcio A propuesto en Ejemplo Biológico 2, que sigue en el presente documento o menos de aproximadamente 1,0 mM, preferiblemente menos de aproximadamente 0,500 mM, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,200 mM, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,100 mM, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,050 mM.

DEFINICIONES

Tal como se usa en este documento, "halógeno" significará cloro, bromo, flúor y yodo.

Tal como se utiliza aquí, el término "alquilo" tanto si se usa solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas lineales y ramificadas. Por ejemplo, radicales de alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, secbutilo, t-butilo, y n-pentilo similares. A menos que se indique lo contrario, el término "C_{x-y}alquilo" en la que X e Y son números enteros, incluirá una composición recta y cadena ramificada de entre átomos de carbono X e Y. Por ejemplo, "C₁₋₄alquilo" deberá incluir composición de la cadena recta y ramificada de entre 1 y 4 átomos de carbono, incluyendo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo.

Un experto en la técnica reconocerá que el término "**-(C₁₋₄alquilo)-**" deberá denotar cualquier cadena de carbono C₁₋₄alquilo como se define aquí, en donde dicha cadena C₁₋₄alquilo es divalente y está unida además a través de dos puntos de unión, preferiblemente a través de dos átomos de carbono terminales.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**C₁₋₄alquilo sustituido por fluoro**" significará cualquier grupo C₁₋₄alquilo como se ha definido anteriormente sustituido con al menos un átomo de flúor, preferiblemente sustituido con uno a tres átomos de flúor. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a -CF₃, -CH₂CF₃, CF₂CF₂-CF₂CF₃, CF₂CF₃, y similares.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, "alcoxi" denotará un radical de éter de oxígeno de los grupos de alquilo de cadena lineal o ramificada descrita anteriormente. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi y similares. A menos que se indique lo contrario, el término "C_{x-y}alcoxi" en la que X e Y son números enteros incluirán un radical éter de oxígeno como se describe anteriormente de entre átomos de carbono X e Y. Por ejemplo, "C₁₋₄alcoxi" incluirá radicales de éter de oxígeno de entre 1 y 4 átomos de carbono, incluyendo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y t-butoxi.

Un experto en la técnica reconocerá que el término "**-(C₁₋₄alcoxi)-**" deberá denotar cualesquiera radicales de éter de oxígeno de entre los átomos de carbono 1 y 4 como se ha definido en el presente documento, en el que dicho C₁₋₄alcoxi es divalente y está unido además a través de dos puntos de unión, preferiblemente a través de dos átomos de carbono terminales.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**C₁₋₄alcoxi sustituido por fluoro**" significará cualquier grupo C₁₋₄alcoxi como se define anteriormente sustituido con al menos un átomo de flúor, preferiblemente sustituido con uno a tres átomos de flúor. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a -O-OF₃, OCH₂CF₃, OCF₂-CF₂-CF₂-CF₃, -O-CF₂-CF₃, y similares.

Cuando un grupo particular está "sustituido" (por ejemplo, C₁₋₄alquilo, C₂₋₄alqueno, C₂₋₄alquino, C₅₋₆cicloalquilo, arilo, etc.), ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferiblemente de uno a cinco sustituyentes, más preferiblemente de uno a tres sustituyentes, lo más preferiblemente de uno a dos sustituyentes, seleccionados independientemente de la lista de sustituyentes.

Con referencia a los sustituyentes, el término "**independientemente**" significa que cuando más de uno de tales sustituyentes es posible, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes unos de otros.

Tal como se usa en el presente documento, la notación "*" denotará la presencia de un centro estereogénico.

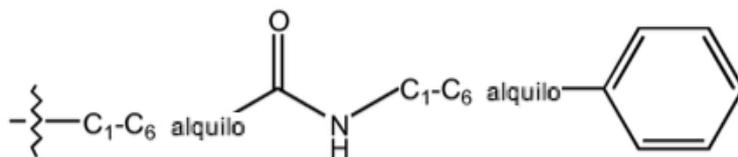
Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen al menos un **centro quiral**, pueden existir por consiguiente como enantiómeros. Donde los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Es de entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están abarcados dentro del alcance de la presente invención. Preferiblemente, en el que el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico de mayor o igual a aproximadamente 80%, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente 90%, aún más preferiblemente, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente 95%, aún más preferiblemente, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente 98%, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico superior o igual a aproximadamente 99%. Del mismo modo, en el que el compuesto está presente como un diastereómero, el diastereómero está presente a un exceso diastereomérico superior o igual a aproximadamente 80%, más preferiblemente, en un exceso diastereomérico de mayor o igual a aproximadamente 90%, aún más preferiblemente, en un exceso diastereomérico de mayor o igual a aproximadamente 95%, más preferiblemente aún, en un exceso diastereomérico de mayor o igual a aproximadamente 98%, lo más preferiblemente, en un exceso diastereomérico de mayor o igual a aproximadamente 99%.

Además, algunas de las formas cristalinas para los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y como tales se pretende que se incluyan en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y tales solvatos también pretenden estar abarcados dentro del alcance de esta invención.

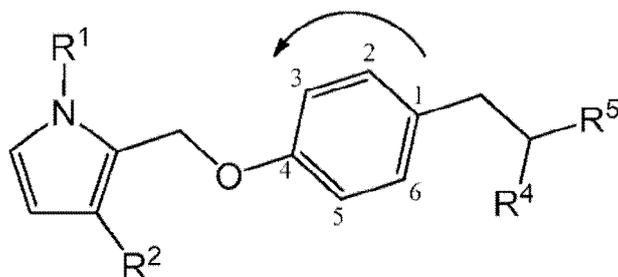
Además, se pretende que dentro del alcance de la presente invención, cualquier elemento, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto de fórmula (I), comprenderá todos los isótopos y mezclas de

isótopos de dicho elemento, ya sea de origen natural o producido sintéticamente, ya sea con abundancia natural o en una forma isotópicamente enriquecida. Por ejemplo, una referencia a hidrógeno incluye dentro de su alcance ^1H , ^2H (D), y ^3H (T). Del mismo modo, las referencias a carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance, respectivamente ^{12}C , ^{13}C y ^{14}C y ^{16}O y ^{18}O . Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. Compuestos radiomarcados de fórmula (I) pueden comprender un isótopo radiactivo seleccionado del grupo de ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br y ^{82}Br . Preferiblemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de ^3H , ^{11}C y ^{18}F .

Bajo la nomenclatura estándar usada en toda esta descripción, la porción terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguido por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Así, por ejemplo, un sustituyente "feniloC₁C₆alquiloaminocarboniloC₁-C₆alquilo" se refiere a un grupo de la fórmula



Además, a menos se indique lo contrario, para los grupos sustituyentes R^3 , el siguiente patrón de numeración de sustitución alrededor del anillo de fenilo en el compuesto de fórmula (I) se aplicará:



Las abreviaturas usadas en la memoria descriptiva, particularmente los Esquemas y Ejemplos, son las siguientes:

	ADDP	= 1,1-(azodicarbonilo)dipiperidina
	n-BuLi	= litio de n-butilo
5	Bu ₃ P	= tributilfosfina
	Cu(OAc) ₂	= acetato de cobre
	DCE	= diclorodimetilo
10	DCM	= dicloromdimetilo
	DIBAL	= hidruro de diisobutilaluminio
	DIPEA o DIEA	= diisopropiloetiloamina
15	DMF	= N,N-dimetilformamida
	DMSO	= dimetilsulfóxido
20	dppf	= 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno
	EtOAc	= acetato de etilo
	HPLC	= cromatografía líquida de alta presión
25	LAH	= hidruro de litio y aluminio
	LDL	= lipoproteína de baja densidad
	Me	= metilo (es decir, -CH ₃)
30	MeCN	= acetonitrilo
	MeOH	= mdimetilol
	MOM	= metilo éter metoxi
35	MTBE	= éter metilo t-butilo
	NaOMe	= metóxido de sodio
40	NMP	= N-metilo-2-pirrolidinona
	Pd/C	= catalizador de paladio sobre carbono
	Pd ₂ (OAc) ₂	= acetato de paladio (II)
45	Pd ₂ (dba) ₃	= tris (acetona de dibencilideno)dipaladio (0)
	P (o-tol) ₃	= tri(otolil)fosfina
	Pd(PPh ₃) ₄	= tetraquistrifenilfosfina paladio (0)
50	PPh ₃	= trifenilfosfina
	TBAF	= tetra-n-butilamoníaco fluoruro
	TEA	= trietiloamina
55	THF	= tetrahidrofurano
	THP	= tetrahidropiranyl
	TIPS	= triisopropilosililo
60	tosilo	= P-toluenosulfonilo

65 Para los propósitos de la presente invención, el término "**modulado por el receptor de GPR120**" se utiliza para referirse a la condición de ser afectada por la modulación del receptor GPR120, incluyendo, pero no limitado al estado de mediarse por el receptor GPR120. Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**trastorno modulado por el receptor de GPR120**" significa cualquier enfermedad, trastorno o

afección que se caracteriza porque al menos uno de sus síntomas característicos se alivia o se elimina tras el tratamiento con un agonista del receptor GPR120. Ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, alteración de tolerancia a glucosa oral, resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, niveles elevados de LDL, niveles elevados de triglicéridos, obesidad inducida por la inflamación, osteoporosis y obesidad relacionada con trastornos cardiovasculares; preferiblemente, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo II, dislipidemia o síndrome metabólico X; más preferiblemente, diabetes mellitus de tipo II o dislipidemia.

Tal como se usa en el presente documento a menos que se indique lo contrario, el término "**trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad**" significará que cualquier enfermedad cardiovascular, trastorno o condición en la que la obesidad o la diabetes (preferentemente, Diabetes de Tipo II) tiene un papel en el inicio o la exacerbación de dicho trastorno o condición. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, la hipertensión, la aterosclerosis y la fibrosis cardíaca.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, los términos "**tratar**", "**tratamiento**" y similares, incluyen la gestión y cuidado de un sujeto o paciente (preferiblemente mamífero, más preferiblemente un ser humano) con el propósito de combatir una enfermedad, condición, o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente invención para prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones, aliviar los síntomas o complicaciones (incluyendo, para reducir la frecuencia o gravedad de uno o más síntomas), o eliminar la enfermedad, condición, o trastorno.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**prevención**" incluirá (a) el retraso o la evitación de la aparición de síntomas adicionales; y/o (b) el retraso o la evitación del desarrollo del trastorno o condición a lo largo de una vía de desarrollo conocido.

Un experto en la técnica reconocerá que cuando la divulgación de la presente descripción dirigida a métodos de prevención, un sujeto en necesidad de los mismos (es decir, un sujeto en necesidad de la prevención) incluirá cualquier sujeto o paciente (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano) que ha experimentado o mostrado al menos un síntoma del trastorno, enfermedad o afección que debe prevenirse. Un sujeto en necesidad del mismo puede ser, además, un sujeto (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano) que no ha exhibido cualquier síntoma del trastorno, enfermedad o afección que debe prevenirse, pero que ha sido considerado por un médico, clínico o de otra profesión médica para estar en riesgo de desarrollar dicho trastorno, enfermedad o afección. Por ejemplo, el sujeto puede ser considerado en riesgo de desarrollar un trastorno, enfermedad o afección (y por tanto en necesidad de prevención o tratamiento preventivo) como consecuencia de la historia médica de los sujetos, incluyendo, pero no limitado a, los antecedentes familiares, la predisposición, trastornos o condiciones (comórbidas) que coexisten, las pruebas genéticas, y similares.

El término "**sujeto**" como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, muy preferiblemente un humano, que ha sido el objeto de tratamiento, observación o experimento. Preferiblemente, el sujeto ha experimentado y/o expuesto al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno que va a tratarse y/o prevenirse.

El término "**cantidad terapéuticamente eficaz**", tal como se usa en el presente documento, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano que está siendo buscado por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está siendo tratado.

Tal como se utiliza aquí, el término "**composición**" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Tal como se establece más ampliamente en esta descripción escrita, términos tales como "reaccionar" y "reaccionado" se usan en este documento en referencia a una entidad química que es uno cualquiera de: (a) la forma en realidad recitada de tal entidad química, y (b) cualquiera de las formas de tal entidad química en el medio en el que el compuesto es considerado cuando se nombran.

Un experto en la técnica reconocerá que, cuando no se especifique lo contrario, el paso de reacción se lleva a cabo en condiciones adecuadas, de acuerdo con métodos conocidos, para proporcionar el producto deseado. Un experto en la técnica reconocerá además que, en la memoria descriptiva y reivindicaciones como se presenta en este documento, en el que un reactivo o clase/tipo de reactivo (por ejemplo, base, disolvente, etc.) se recita en más de un paso de un proceso, los reactivos individuales se seleccionan independientemente para cada etapa de reacción y pueden ser iguales o diferentes unos de otros. Por ejemplo en el que dos pasos de un proceso recitan una base orgánica o inorgánica tal como un reactivo, la base orgánica o inorgánica seleccionada para la primera etapa puede ser igual o diferente que la base orgánica o inorgánica de la segunda etapa. Además, un experto en la materia reconocerá que en donde una etapa de reacción de la presente invención puede llevarse a cabo en una variedad de disolventes o sistemas de disolventes, dicha etapa de reacción también se puede llevar a cabo en una mezcla de los disolventes adecuados o sistemas de disolventes.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en este documento no se califican con el término "**aproximadamente**". Se entiende que si el término "aproximadamente" se utiliza explícitamente o no, cada cantidad dada en este documento pretende referirse al valor real dado, y también se pretende referirse a la aproximación a dicho valor dado que razonablemente se deduce en base a la experiencia ordinaria en la técnica, incluyendo aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas en el presente documento se recitan como un intervalo de aproximadamente cantidad X a aproximadamente cantidad Y. Se entiende

que cuando un intervalo es recitado, el rango no es limitado a los límites superiores e inferiores mencionados, sino que incluye toda la gama de aproximadamente la cantidad X a aproximadamente la cantidad Y, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo.

Ejemplos de disolventes adecuados, bases, temperaturas de reacción, y otros parámetros y componentes de la reacción se proporcionan en las descripciones detalladas que siguen en el presente documento. Un experto en la técnica reconocerá que la inclusión de dichos ejemplos no pretende, y no se debe interpretar como limitante en modo alguno de la invención que se expone en las reivindicaciones adjuntas. Un experto en la técnica reconocerá adicionalmente que cuando una etapa de reacción de la presente invención puede llevarse a cabo en una variedad de disolventes o sistemas de disolventes, dicha etapa de reacción también se puede llevar a cabo en una mezcla de los disolventes adecuados o sistemas de disolventes.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**disolvente aprótico**" deberá significar cualquier disolvente que no cede un protón. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a DMF, 1,4-dioxano, THF, acetonitrilo, piridina, diclorodimetilo, dicloromdimetilo, MTBE, tolueno, acetona, y similares.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**grupo saliente**" deberá significar un átomo o grupo cargado o no cargado que sale durante una sustitución o reacción de desplazamiento. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a, Br, Cl, I, mesilato, tosilato, y similares.

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos sobre cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden ser eliminados en una etapa conveniente posterior usando procedimientos conocidos en la técnica.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**grupo protector de nitrógeno**" significará un grupo que puede estar unido a un átomo de nitrógeno para evitar que dicho átomo de nitrógeno participe en una reacción y que pueda retirarse fácilmente de acuerdo con la reacción. Grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero no están limitados a grupos carbamatos de la fórmula -C(O)O-R en la que R es por ejemplo metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniloetilo, CH₂=CH-CH₂-, y similares; amidas - grupos de la fórmula -C(O)-R' donde R' es por ejemplo metilo, fenilo, trifluorometilo, y similares; derivados de N-sulfonilo - grupos de la fórmula -SO₂-R" en el que R" es por ejemplo toluilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-ilo, 2,3,6-trimetilo-4-metoxibenceno, y similares. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados pueden encontrarse en textos tales como T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el término "**grupo de protectores de oxígeno**" significará un grupo que puede estar unido a un átomo de oxígeno para proteger dicho átomo de oxígeno de participar en una reacción y que puede fácilmente eliminarse de acuerdo con la reacción. Grupos protectores de oxígeno adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilo, bencilo, t-butilo-dimetilosililo, trimetilosililo (TMS), MOM, THP, y similares. Otros grupos protectores de oxígeno adecuados pueden encontrarse en textos tales como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden estar separados por técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o los enantiómeros individuales se pueden preparar mediante síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros componentes por técnicas estándar, tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tales como (-)-di-p-toluoil-D-ácido tartárico y/o di-p-toluoil-L-ácido tartárico (+) seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido de separación de cromatografía y eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden ser resueltos usando una columna de HPLC quiral.

Además, HPLC quiral contra un estándar se puede utilizar para determinar exceso enantiomérico de por ciento (%ee). El exceso enantiomérico puede ser calculado como sigue

$$[(R\text{moles}-S\text{moles})/(R\text{moles} + S\text{moles})] \times 100\%$$

donde Rmoles y Smoles son las fracciones molares R y S en la mezcla de tal manera que Rmoles + Smoles = 1. El exceso enantiomérico puede ser alternativamente calculado a partir de las rotaciones específicas del enantiómero deseado y la mezcla preparada de la siguiente manera:

$$ee = ([\alpha\text{-obs}] / [\alpha\text{-max}]) \times 100.$$

Para uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sodio o sales de potasio; sales de

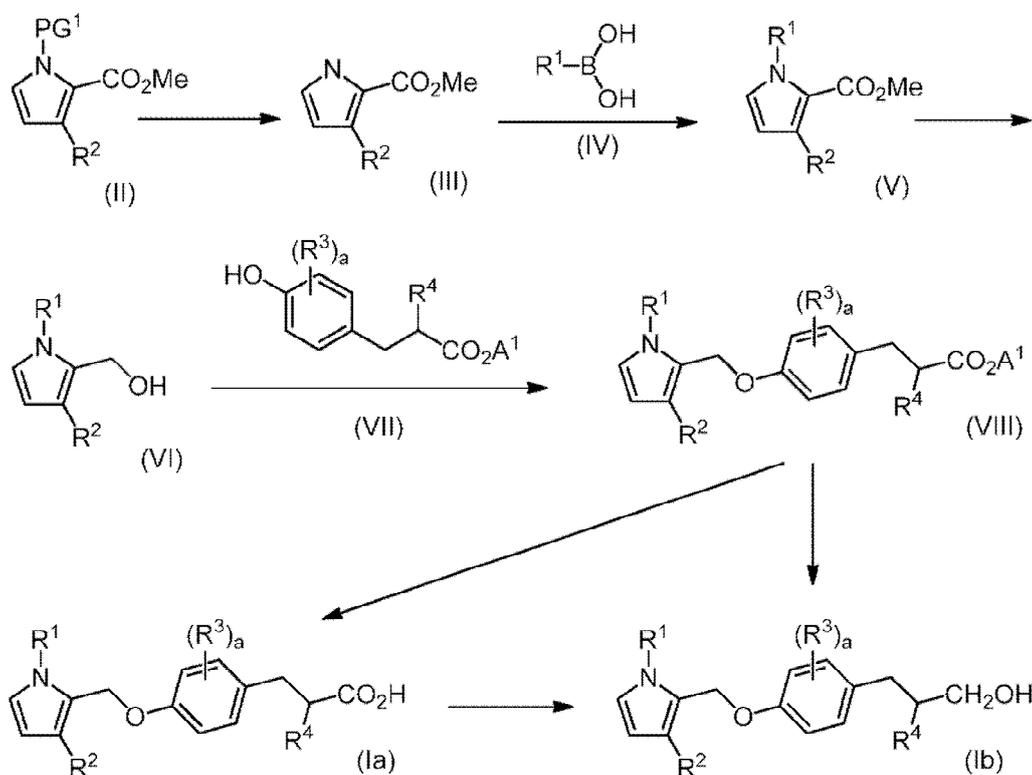
metales alcalinotérreos, por ejemplo, calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Así, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, pero no se limitan a la función de: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrito, metilosulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro y valerato.

Los ácidos representativos que pueden utilizarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, la función de: ácidos incluyendo ácido acético, 2,2-ácido dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, 4-ácido acetamidobenzoico, (+)-ácido canfórico, ácido canforsulfónico, (+)-(1S)-campfórico-10-ácido sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-ácido disulfónico, ácido dimetilosulfónico, 2-ácido hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, D-ácido glucónico, D-ácido glucorónico, L-ácido glutámico, ácido coxoglutámico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, (+)-L-ácido láctico, (±)-DL-ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, (-)-L-ácido málico, ácido malónico, (±)-DL-ácido mandélico, ácido metanosulfónico, naftaleno-2-ácido sulfónico, naftaleno-1,5-ácido disulfónico, 1-hidroxi-2-ácido naftoico, ácido nicotinc, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, L-ácido piroglutámico, ácido salicílico, 4-ácido aminosalicílico, ácido sebaico, ácido estearico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, (+)-L-ácido tartárico, ácido tiocianico, p-ácido toluenosulfónico y ácido undecilénico.

Las bases representativas que se pueden usar en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, el acuerdo a: bases incluyendo amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, didimetilamina, dietiloamina, 2-(dietiloamino)-dimetilol, dimetilolamina, etiloendiamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxi-etilo)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxi-etilo)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, tridimetilolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

MÉTODOS SINTÉTICOS GENERALES

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar de acuerdo con el proceso indicado en el Esquema 1, a continuación.



Esquema 1

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (II), en donde PG¹ es un nitrógeno grupo protector seleccionado adecuadamente tal como -SO₂-fenilo, TIPS, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, se desprotege, de acuerdo con métodos conocidos; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (III). Por ejemplo, en el que PG¹ es SO₂-fenilo, el compuesto de fórmula (II) se puede desproteger mediante la reacción con un reactivo adecuadamente seleccionado tal como NaOCH₃ en metanol, o con TBAF en un disolvente adecuado tal como THF.

El compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con un ácido borónico adecuadamente sustituido, un compuesto de fórmula (IV), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de un metal seleccionado adecuadamente catalizador tal como acetato de cobre (II), cloruro de cobre, y similares; en presencia de una base adecuadamente seleccionada tal como piridina, TEA, y similares; en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como DCM, DCE, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (V).

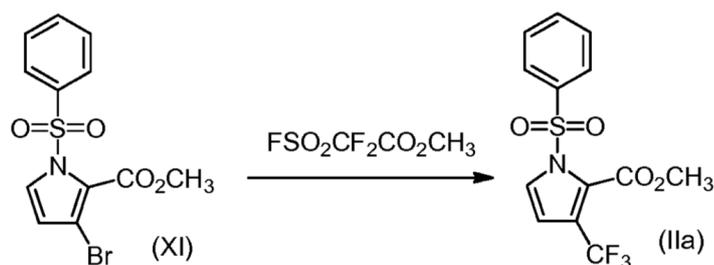
El compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar con un agente reductor seleccionado adecuadamente tal como LAH, DIBAL, NaBH₄, y similares; en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como éter dietílico, THF, tolueno, y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 78°C a aproximadamente la temperatura ambiente; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VI).

El compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VII), en el que A¹ es C₁₋₄alquilo, preferiblemente etilo, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de una fosfina adecuadamente seleccionada tal como tri-*n*-butilfosfina, trifenilfosfina, y similares; en presencia de un reactivo de Mitsunobu seleccionado adecuadamente tales como ADDP, DEAD, DIAD y similares; en un disolvente adecuadamente seleccionado, tal como THF, tolueno, y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 70°C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIII).

El compuesto de fórmula (VIII) se hidroliza de acuerdo con métodos conocidos; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ia). Por ejemplo, el compuesto de fórmula (VIII) se puede hidrolizar mediante la reacción con una base adecuadamente seleccionada tal como NaOH, LiOH, y similares; o por reacción con un ácido seleccionado adecuadamente tal como HCl, y similares; en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como metanol, THF, 1,4-dioxano, y similares; a una temperatura en el rango de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C.

Alternativamente, el compuesto de fórmula (VIII) se puede hacer reaccionar con un agente adecuadamente seleccionado tal como LAH, DIBAL, NaBH₄, y similares; en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como THF, tolueno, metanol, y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 78°C a aproximadamente la temperatura ambiente; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ib).

Los compuestos de fórmula (II) son compuestos conocidos o compuestos que se pueden preparar por métodos conocidos. Los compuestos de fórmula (II) en la que PG¹ es -SO₂-fenilo y en la que R² es trifluorometilo se puede preparar como se describe en el Esquema 2, a continuación.



Esquema 2

En consecuencia, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (IX), un compuesto preparado como se describe en (FUKUDA, T., et al., *Organic Letters*, 2010, pp 2734-2737, Vol. 12) se hace reaccionar con un reactivo seleccionado adecuadamente tal como FSO₂CF₂CO₂CH₃, y similares; en presencia de un reactivo de cobre adecuadamente seleccionado tal como CuI, y similares; en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como DMF, NMP, y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente 120°C; para dar una mezcla de material de partida y el compuesto correspondiente de fórmula (IIa).

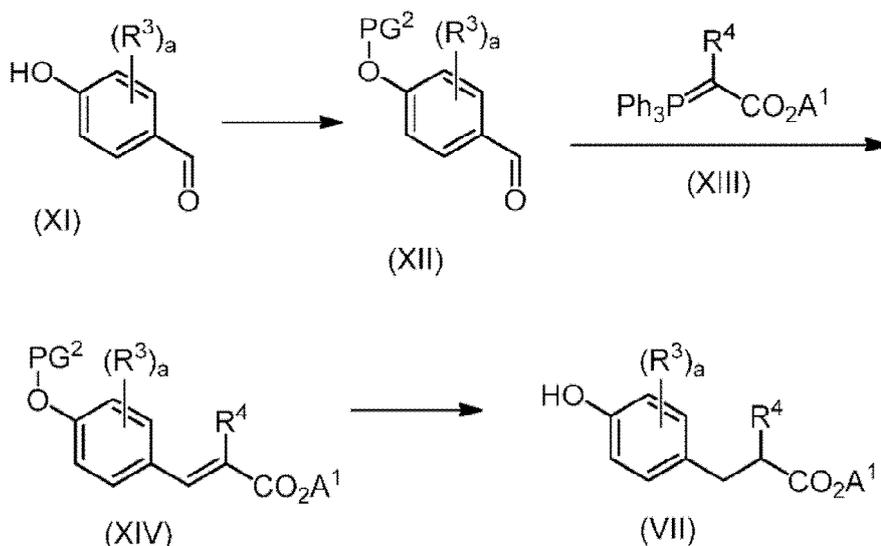
Se hace reaccionar la mezcla del compuesto de fórmula (IX) y el compuesto de fórmula (IIa) con H₂(g) a una presión en el intervalo aproximadamente a presión atmosférica a aproximadamente 50 psi; en presencia de una catálisis adecuadamente seleccionada, tal como 5% de Pd/C, y similares; en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como dimetilol, metanol, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IIa).

Los compuestos de fórmula (I), en los que R² es ciano, se pueden preparar a partir del compuesto correspondiente de fórmula (VIII), en el que R² es bromo. Más particularmente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VIII), en el que R² es bromo, se hace reaccionar con un reactivo seleccionado adecuadamente, tal como cianuro de cinc, cianuro de cobre, y similares; en presencia de un catalizador de paladio seleccionado adecuadamente,

tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, y similares; en presencia de un ligando seleccionado adecuadamente tal como dppf, y similares; en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como DMF, NMP, y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 170°C ; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIII), en el que R^2 es ciano.

El compuesto de fórmula (VIII) en el que R^2 es ciano se hace reaccionar como se describe en el Esquema 1, anteriormente, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I), en el que R^2 es ciano.

Los compuestos de fórmula (VII) son compuestos o compuestos que se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar de acuerdo con el procedimiento que se describe en el Esquema 3, a continuación.



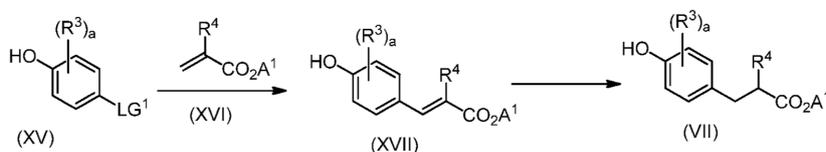
Esquema 3

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XI), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, está protegido de acuerdo con métodos conocidos; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XII), en el que PG^2 es un grupo protector de oxígeno adecuadamente seleccionado tal como bencilo, t-butildimetilsililo, y similares. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (XI) puede hacerse reaccionar con cloruro de bencilo o bromuro de bencilo, en presencia de una base adecuadamente seleccionada tal como NaH , K_2CO_3 , y similares; en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como DMF, acetona, THF, y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100°C ; para dar el correspondiente compuesto de fórmula (XII), en el que PG^2 es bencilo.

El compuesto de fórmula (XII) se hace reaccionar con un compuesto de fosforano adecuadamente sustituido de fórmula (XIII), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos; en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como THF, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100°C ; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIV).

El compuesto de fórmula (XIV) se desprotege según los métodos conocidos; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VII). Por ejemplo, en el que PG^2 es bencilo, el compuesto de fórmula (XIV) se puede desproteger mediante la reacción con $\text{H}_2(\text{g})$; en presencia de un catalizador seleccionado adecuadamente, tal como 5% de Pd/C ; en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como dimetilol, acetato de etilo, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VII).

Los compuestos de fórmula (VII) se pueden preparar alternativamente de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 4, a continuación.



Esquema 4

En consecuencia, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XV), en el que LG¹ es un grupo saliente seleccionado adecuadamente tal como I, Br, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVI), un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de un catalizador de paladio adecuadamente seleccionado, tales como Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃, y similares; en presencia de un ligando seleccionado adecuadamente, tal como P(o-tol)₃, PPh₃, y similares; en presencia de una base adecuadamente seleccionada tal como TEA, DIPEA, piridina, y similares; en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como DMF, 1,4-dioxano, THF, y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100°C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XVII). El compuesto de fórmula (XVII) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado, tal como H₂(g); en presencia de un catalizador seleccionado adecuadamente, tal como 5% de Pd/C; en un disolvente adecuadamente seleccionado tal como dimetilol, acetato de etilo, y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VII).

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La presente invención comprende además composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I) con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención descrita en el presente documento, ya que el ingrediente activo se puede preparar, al mezclar íntimamente el compuesto o compuestos con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Así, para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos adecuados y aditivos incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizadores, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden recubrirse con sustancias tales como azúcares o recubrirse entéricamente a fin de modular el sitio principal de absorción. Por administración parenteral, el vehículo consistirá normalmente en agua estéril y otros ingredientes se pueden añadir para aumentar la solubilidad o la conservación. Las suspensiones o soluciones inyectables también se pueden preparar utilizando vehículos acuosos junto con aditivos apropiados.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de la presente invención como el ingrediente activo se mezclan íntimamente con un vehículo farmacéutico según técnicas de composición farmacéutica convencionales, cuyo vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. En la preparación de las composiciones en la forma de dosificación oral, cualquiera de los medios farmacéuticos habituales puede ser empleado. Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas, tales como por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gel y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares.

Debido a su facilidad de administración, tabletas y cápsulas representan la forma de unidad de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o recubrimiento entérico mediante técnicas estándar. Para parenterales, el vehículo comprenderá normalmente agua estéril, aunque otros ingredientes pueden incluirse, por ejemplo, para fines tales como la solubilidad o para la conservación. Suspensiones inyectables también se pueden preparar, en cuyo caso vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares pueden ser empleados. Las composiciones farmacéuticas de este documento contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del ingrediente activo necesario para liberar una dosis eficaz como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas de este documento contendrán, por unidad de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo, y pueden administrarse a una dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo, preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, preferiblemente de aproximadamente 1,0 mg/kg/día a aproximadamente 25 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variarse dependiendo de los requisitos de los pacientes, la gravedad de la afección a tratar y el compuesto empleado. Puede emplearse el uso de dosificación diaria o dosificación postperiódica.

Preferiblemente estas composiciones están en formas de dosificación unitarias tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones parenterales estériles o suspensiones, aerosoles o pulverizadores líquidos dosificados, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración parenteral oral, administración intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada por administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de formación de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una

composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que el ingrediente activo se dispersa uniformemente por toda la composición de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg, o cualquier cantidad o intervalo dentro del mismo, del ingrediente activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la composición novela pueden recubrirse o componerse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externa, estando este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Una variedad de material puede ser utilizada para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo dichos materiales una serie de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que las nuevas composiciones de la presente invención pueden incorporarse para administración oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Agentes dispersantes o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas, incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, sodio, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

El método de tratamiento de trastornos como se describe en el presente documento también puede ser llevado a cabo utilizando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos como se define en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición de producto farmacéutico puede contener entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1000 mg del compuesto, o cualquier cantidad o intervalo; preferiblemente de aproximadamente 1,0 mg a alrededor de 500 mg del compuesto, o cualquier cantidad o intervalo, y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen excipientes necesarios e inertes farmacéuticos, incluyendo, pero no limitados a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes, y recubrimientos. Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (incluyendo liberación inmediata, liberación temporizada y liberación sostenida), gránulos y polvos, y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones, y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma intranasal mediante el uso tópico de vehículos intranasales adecuados o mediante parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos normales en la técnica. Para administrarse en la forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosificación será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte aceptable farmacéuticamente oral no tóxico, tal como dimetilo, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, aglutinantes adecuados; lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes también se pueden incorporar en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o betalactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares.

Las formas líquidas en suspensión adecuadamente aromatizadas o agentes dispersantes tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilo-celulosa y similares. Para la administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Se emplean las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados cuando se desea administración intravenosa.

Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, un compuesto de fórmula (I) como el ingrediente activo está íntimamente mezclado con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales, vehículo que puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (por ejemplo oral o parenteral). Vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Descripciones de algunos de estos vehículos farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en el Handbook of Pharmaceutical Excipients publicado por la Asociación Farmacéutica Americana y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña.

Los métodos de formulación de composiciones farmacéuticas han sido descritos en numerosas publicaciones tales como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Second Edition, Revised and Expanded, Volúmenes 1-3, editado por Lieberman et al; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volúmenes 1-2, editado por Avis et al; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volúmenes 1-2, editado por Lieberman et al; publicado por Marcel Dekker, Inc.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones anteriores y según los regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que, como se describe en el presente documento, se requiere el tratamiento de trastornos.

La dosificación diaria de los productos puede variar en un amplio intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg por adulto humano por día, o cualquier cantidad o intervalo. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Una cantidad eficaz del fármaco se suministra ordinariamente a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo. Preferiblemente, el intervalo es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100,0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo. Más preferiblemente, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50,0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo. Más preferiblemente, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 25,0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces por día.

Las dosificaciones óptimas a administrar pueden determinarse fácilmente por los expertos en la técnica, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la fuerza de la preparación, el modo de administración, y el avance de la condición de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente particular a tratar, incluyendo la edad del paciente, peso, dieta y tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones.

Un experto en la técnica reconocerá que, ensayos tanto in vivo como in vitro que utilizan modelos celulares y animales adecuados, conocidos y generalmente aceptados son predictivos de la capacidad de un compuesto de ensayo para tratar o prevenir un trastorno dado.

Un experto en la técnica reconocerá adicionalmente que los ensayos clínicos humanos, incluyendo ensayos primero en humano, de intervalo de dosis, de eficacia y pacientes sanos y/o aquellos que sufren de un trastorno dado, pueden completarse de acuerdo con métodos bien conocidos en las técnicas clínicas y médicas.

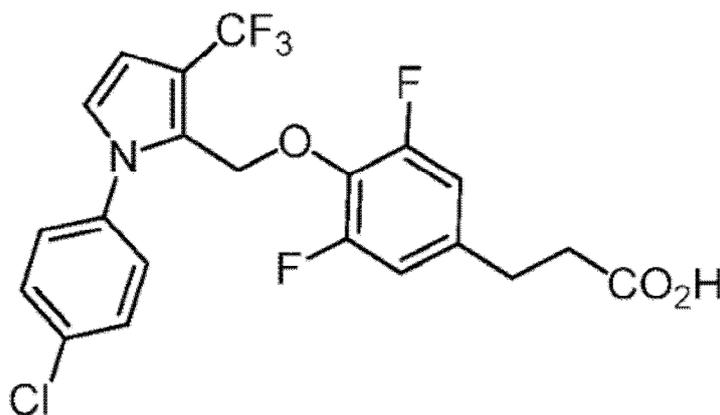
EJEMPLOS DE SÍNTESIS

De acuerdo con los Ejemplos expuestos para ayudar en la comprensión de la invención, y no se pretende y no debe interpretarse para limitar en cualquier manera la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen posteriormente.

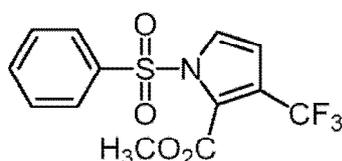
En los ejemplos que siguen, algunos productos de síntesis están listados por haber sido aislados como un residuo. Se entenderá por un experto ordinario en la técnica que el término "**residuo**" no limita el estado físico en que el producto se aisló y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe, y similares.

Ejemplo 1

3-(4-((1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)ácido propanoico (Compuesto #70)



Etapa A: Metilo 1-(fenilsulfonilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-carboxilato



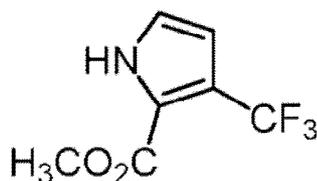
Una suspensión de metilo 3-bromo-1-(fenilosulfonilo)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (3,07 g, 8,0 mmol, 1 eq), metilo 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonilo)acetato (6,32 ml, 48,1 mmol, 6 eq) y CuI (1,53 g, 8,0 mmol, 1 eq) en NMP (20 ml) se

calentó a 80°C bajo N₂ durante la noche. Metilo 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonilo)acetato adicional (6,32 ml, 48,1 mmol, 6 eq) y CuI (1,53 g, 8,0 mmol, 1 eq) se añadió y la mezcla resultante se calentó durante la noche. La suspensión resultante de color pardo se filtró a través de CELITE con éter dietílico, la solución de éter dietílico se lavó con agua, NaHCO₃ saturado, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y después se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash (400 g de columna) eluyendo con EtOAc del 5 al 20%/heptano para producir mezcla 66:34 de metilo 1-(fenilosulfonilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-carboxilato y el material de partida.

Una solución de esta mezcla y 5% de Pd/C (300 mg, tipo Degussa) en EtOH (15 ml) se colocó bajo un globo de H₂ durante la noche. La suspensión resultante se filtró a través de CELITE, se lavó con EtOAc y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash (150 g columna) eluyendo con EtOAc/heptano a 5 a 20% para producir metilo 1-(fenilosulfonilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-carboxilato.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 8,02-(d, J = 8,1Hz, 2H), 7,70 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H). Calculado para C₁₃H₁₀F₃NO₄S: 359,2 (M+23); encontrado: 359,2.

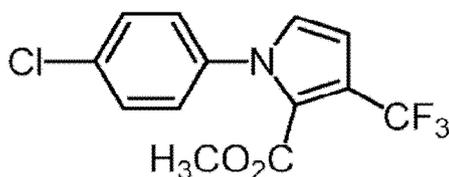
Etapa B: metilo 3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-carboxilato



A una solución del producto preparado en la Etapa A (704 mg, 1,9 mmol, 1 eq) en metanol (10 ml) se añadió una solución de NaOMe en MeOH (2,46 ml de una solución al 25%, 10,6 mmol, 5,6 eq). Después de 1 h, 1 N HCl se añadió, la solución acuosa se extrajo con éter dietílico, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir metilo 3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-carboxilato.

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: (br. s., 1H) 9,42, 6,92 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 6,55 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H). Calculado para C₇H₆F₃NO₂: 194,0 (M+1); encontrado: 194,0.

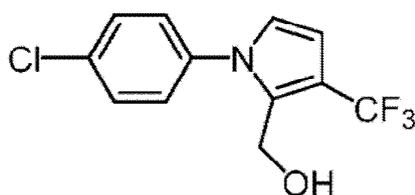
Etapa C: metilo 1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-carboxilato



Una suspensión del producto preparado en la Etapa B (1,160 mg, 6,0 mmol, 1 eq), 4-ácido clorofenilborónico (2,9 g, 18,0 mmol, 1 eq), Cu(OAc)₂ (2,18 g, 12,0 mmol, 2 eq), 4A tamices moleculares (3 g), piridina (1,94 ml, 4,0 mmol, 4 eq) en DCM (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La suspensión resultante se filtró a través de CELITE, se lavó con DCM, y se concentró. El residuo resultante se embolsó en seco y se purificó por cromatografía flash (120 g de columna) eluyendo con EtOAc/heptano a 8% para producir metilo 1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-carboxilato.

¹H RMN (CHLOROFORMO-d) δ: 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H). Calculado para C₁₃H₉ClF₃NO₂: 304,0 (M+1); encontrado: 304,0.

Etapa D: (1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo)metanol

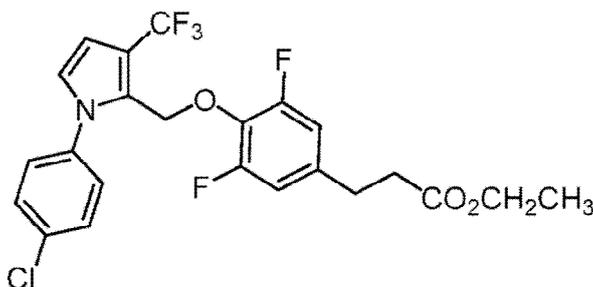


A una solución del producto preparado en la Etapa C (500 mg, 1,48 mmol, 1 eq) en THF (10 ml) a 0°C bajo N₂ se añadió LAH (1,48 ml de una solución 2M en THF, 2,96 mmol, 2 eq). Después de que 1 h, tartrato de potasio sódico

saturado (5 ml) se añadió gota a gota al principio, la solución se calentó a temperatura ambiente, se añadió éter dietílico, la solución se decantó del sólido, lavado con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar (1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo)metanol.

$^1\text{H RMN}$ (CLOROFORM- d) δ : 7,39 7,51 (m, 4H), 6,81 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 1,77 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H). Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{NO}$: 258,0 (M-17); encontrado: 258,0.

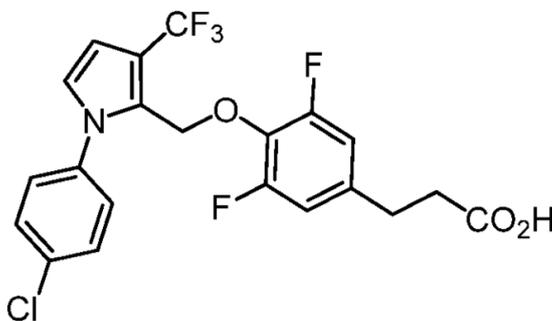
Etapa E: etilo 3-(4-((1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato



Una solución del producto preparado en la Etapa D (1,33 g, 4,84 mmol, 1 eq), etilo 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato (1,78 g, 7,74 mmol, 1,6 eq), 1,1-(azodicarbonilo)dipiperidina (2,52 g, 9,68 mmol, 2 eq) y tri-*n*-butilfosfina (3,08 ml, 12,1 mmol, 2,5 eq) en tolueno (85 ml) se calentó a 60°C bajo N_2 . Después de 3 h, se añadió heptano (170 ml) y la suspensión resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 30 min. El subproducto sólido de color blanco resultante se filtró, se lavó con heptano, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de 120 g) eluyendo con $\text{EtOAc}_2/\text{heptano}$ al 12% para producir etilo 3-(4-((1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)propanoato.

$^1\text{H RMN}$ (CLOROFORM- d) δ : 7,49 - 7,55 (m, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,42 - 7,49 (m, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,67 - 6,77 (m, 2H), 6,49 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,13 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,86 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,57 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,24 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClF}_5\text{N}_3\text{O}_3$: 510,1 (M+23); encontrado: 510,0.

Etapa F: 3-(4-((1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)ácido propanoico

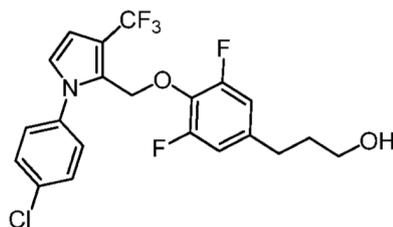


A una solución del producto preparado Etapa E (1,70 g, 3,48 mmol, 1 eq) en THF (30 ml) y MeOH (30 ml) a temperatura ambiente se añadió LiOH (15 ml de una solución acuosa 1 M, 15 mmol, 4,3 eq). Después de 3 horas, se añadió 1 N HCl, la solución acuosa se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO_4 y se concentró para dar 3-(4-((1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)ácido propanoico.

$^1\text{H RMN}$ (CLOROFORM- d) δ : 7,49 - 7,56 (m, 2H), 7,43 - 7,49 (m, 2H), 6,88 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,69 - 6,78 (m, 2H), 6,49 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,88 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,65 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H). Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClF}_5\text{N}_3\text{O}_3$: 482,1 (M+23); encontrado 482,1.

Ejemplo 2

3-(4-([1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propan-1-ol (Compuesto #46)



5

10

15

A una solución del producto preparado en el Ejemplo 1, Etapa E (46 mg, 0,10 mmol, 1 eq) en THF (2 ml) a 0°C bajo N₂ se añadió LAH (0,20 ml de una solución 1 M en THF, 0,20 mmol, 2 eq). Después de 1 h, tartrato de potasio sódico saturado se añadió gota a gota (0,5 ml) en un principio, la solución se calentó a la temperatura ambiente, se añadió éter dietílico, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de 4 g) eluyendo con 10 al 30% EtOAc/heptano para dar 3-(4-([1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi)-2,3-dimetilo-fenilo)propan-1-ol.

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,56 (s, 4H), 7,05 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,76 - 6,83 (m, 2H), 4,49 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,55 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,61 - 2,66 (m, 2H), 1,71 - 1,84 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₁₇ClF₅NO₂, 258,0 (M-C₁₂H₈ClF₃N), encontrado 258,0.

Ejemplo 3

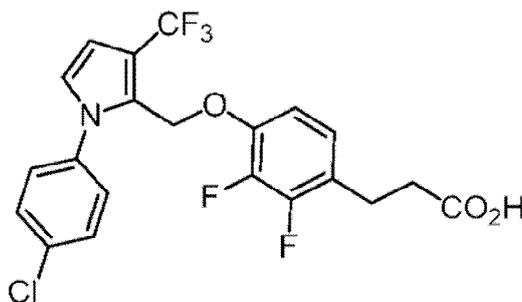
20

3-(4-([1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi)-2,3-difluorofenilo)ácido propanoico (Compuesto # 16)

25

30

35



El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar el producto preparado en la Etapa D del Ejemplo 1 y etilo 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas E y F.

40

¹H RMN (CLOROFORMO-d) δ: 7,39 - 7,50 (m, 4H), 6,82 - 6,94 (m, 2H), 6,62 - 6,73 (m, 1H), 6,53 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 2,94 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,61 - 2,74 (m, 2H). Calculado para C₂₁H₁₅ClF₅NO₃: 482,1 (M+23); encontrado 482,1.

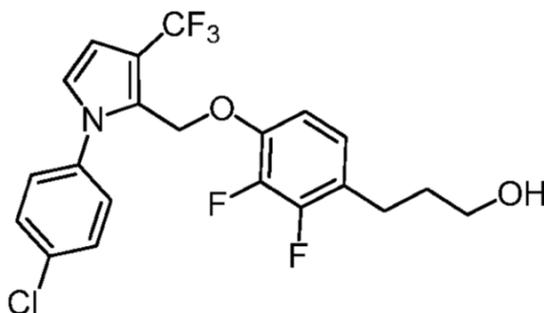
Ejemplo 4

45

3-(4-([1-(4-Clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi)-2,3-difluorofenilo)propan-1-ol (Compuesto # 29)

50

55

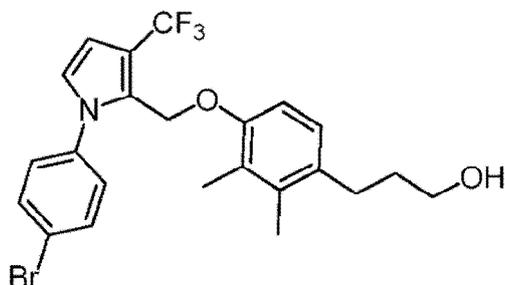


60

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar el producto preparado en la Etapa D del Ejemplo 1 y etilo 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa E, y entonces, de acuerdo con el Ejemplo 2.

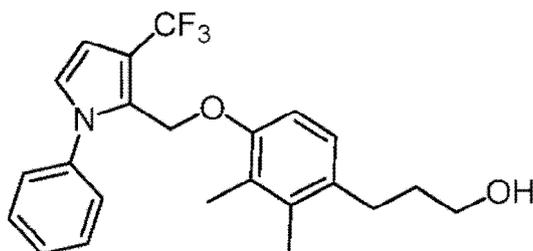
65

¹H RMN (CHLOROFORMO-d) δ: 7,43 (s, 4H), 6,87 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,84 (td, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 6,61 - 6,70 (m, 1H), 6,53 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,67 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,79 - 1,90 (m, 2H), 1,38 (br. s., 1H). Calculado para C₂₁H₁₇ClF₅NO₂: 468,1 (M+1); 468,1.

Ejemplo 5**3-(4-([1-(4-bromofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi)-2,3-dimetilo-fenilo)propan-1-ol (Compuesto # 18)**

El compuesto del título se preparó por (a) hacer reaccionar el producto preparado en la Etapa B del Ejemplo 1 y el 4-ácido bromofenilborónico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, (b) haciendo reaccionar después el producto resultante de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa D, (c) haciendo reaccionar después el producto resultante con etilo 3-(2,3-dimetilo-4-hidroxifenilo)propanoato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa E, y el Ejemplo 2.

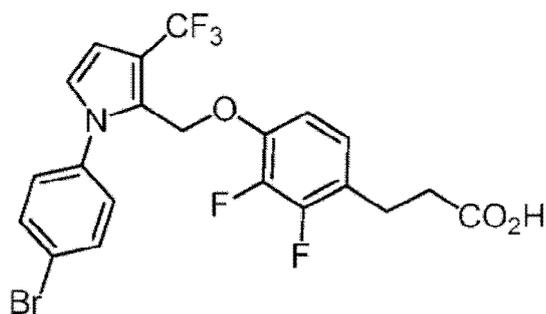
¹H RMN (CLOROFORM-d) δ: 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,1Hz, 1H), 6,54 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,66 - 3,77 (m, 2H), 2,63 - 2,73-(m, 2H), 2,21-(s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,76 - 1,87 (m, 2H), 1,24 - 1,32-(m, 1H).
Calculado para C₂₃H₂₃BrF₃NO₂: 482,1 (M+1); encontrado 482,1.

Ejemplo 6**3-(2,3-dimetilo-4-([1-fenilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi)fenilo)propan-1-ol (Compuesto # 19)**

El compuesto del título se preparó por (a) hacer reaccionar el producto preparado en la Etapa B del Ejemplo 1 y el ácido fenilborónico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, (b) haciendo reaccionar después el producto resultante de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa D, (c) haciendo reaccionar después el producto resultante con etilo 3-(2,3-dimetilo-4-hidroxifenilo)propanoato de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1, Etapa E, y el Ejemplo 2.

¹H RMN (CLOROFORM-d) δ: 7,36 - 7,46 (m, 5H), 6,86 - 6,92 (m, 2H), 6,57 (d, J = 8,1Hz, 1H), 6,54 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,69 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 2,61 - 2,70 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,73 - 1,85 (m, 2H), 1,22 - 1,30 (m, 1H). Calculado para C₂₃H₂₄F₃NO₂: 404,2 (M+1); no encontrado.

Ejemplo 7**3-(4-([1-(4-bromofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi)-2,3-difluorofenilo)ácido propanoico (Compuesto # 20)**



5

10

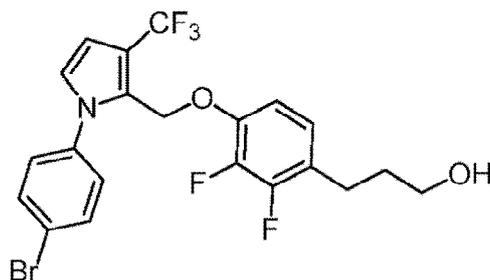
15 El compuesto del título se preparó por (a) hacer reaccionar el producto preparado en la Etapa B del Ejemplo 1 y el 4-ácido bromofenilborónico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, (b) haciendo reaccionar después el producto resultante de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa D, y (c) haciendo reaccionar luego el producto resultante con etilo 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapas E y F.

20 $^1\text{H RMN}$ (CLOROFORM- d) δ : 7,59 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,82 - 6,94 (m, 2H), 6,62 - 6,74 (m, 1H), 6,53 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 2,95 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,63 - 2,78 (m, 2H). Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{BrF}_5\text{NO}_3$: 526,0 (M+23); encontrado 525,9.

25 Ejemplo 8

25

3-(4-([1-(4-bromofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi)-2,3-difluorofenilo)propan-1-ol (Compuesto # 21)



30

35

40

45 El compuesto del título se preparó por (a) hacer reaccionar el producto preparado en la Etapa B del Ejemplo 1 y el 4-ácido bromofenilborónico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, (b) haciendo reaccionar después el producto resultante de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa D, (c) haciendo reaccionar luego el producto resultante con etilo 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa E, y el Ejemplo 2.

50 $^1\text{H RMN}$ (CLOROFORM- d) δ : 7,59 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 6,80 - 6,96 (m, 2H), 6,62 - 6,76 (m, 1H), 6,53 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,62 - 3,78 (m, 2H), 2,71 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,79 - 1,96 (m, 2H), 1,38 (br. s., 1H). Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrF}_5\text{NO}_2$: 512,0 (M+23); encontrado 512,0.

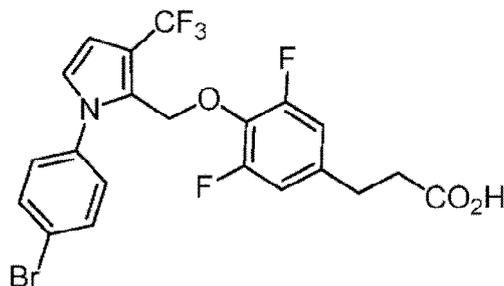
55 Ejemplo 9

3-(4-([1-(4-bromofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi)-3,5-difluorofenilo)ácido propanoico (Compuesto # 22)

55

60

65

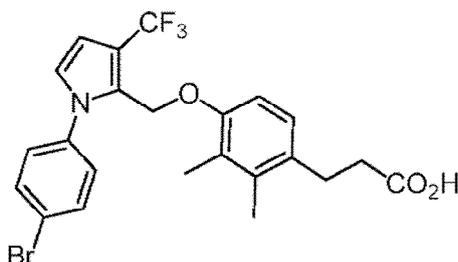


El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar el producto preparado en la Etapa B del Ejemplo 1 y 4-ácido bromofenilborónico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, y haciendo reaccionar después el producto resultante de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Etapas D a F.

¹H RMN (CHLOROFORM-d) δ: 7,58 - 7,69 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,67 - 6,80 (m, J = 9,1Hz, 2H), 6,49 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,87 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,6 Hz, 2H). Calculado para C₂₁H₁₅BrF₅NO₃: 526,0 (M+23); encontrado 525,9.

Ejemplo 10

3-(4-([1-(4-bromofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi)-2,3-dimetilo-fenilo)ácido propanoico (Compuesto # 23)

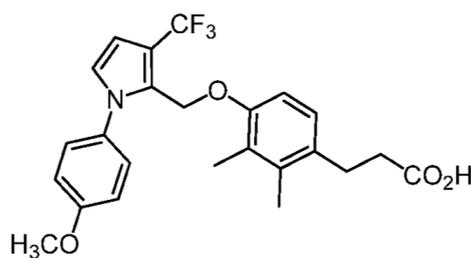


El compuesto del título se preparó por (a) hacer reaccionar el producto preparado en la Etapa B del Ejemplo 1 y 4-ácido bromofenilborónico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, (b) haciendo reaccionar después el producto resultante de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa D, y (c) haciendo reaccionar después el producto resultante con acetato de 3-(2,3-dimetilo-4-hidroxifenilo)propanoato de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas E y F.

¹H RMN (CLOROFORM-d) δ: 7,52 - 7,58 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 7,28 - 7,34 (m, J = 8,6 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,1Hz, 1H), 6,54 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 2,87 - 2,97 (m, 2H), 2,53 - 2,64 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). Calculado para C₂₃H₂₁BrF₃NO₃: 496,1 (M+1); encontrado 496,1.

Ejemplo 11

3-(4-([1-(4-metoxifenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi)-2,3-dimetilo-fenilo)ácido propanoico (Compuesto #)

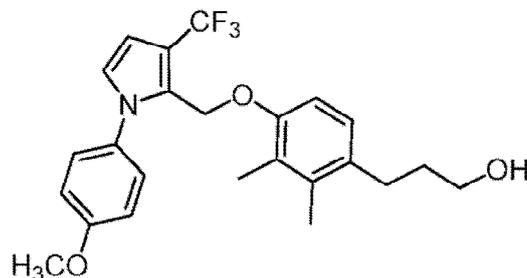


El compuesto del título se preparó por (a) hacer reaccionar el producto preparado en la Etapa B del Ejemplo 1 y el 4-ácido metoxifenilborónico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, (b) haciendo reaccionar después el producto resultante de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa D, y (c) haciendo reaccionar después el producto resultante con etilo 3-(2,3-dimetilo-4-hidroxifenilo)propanoato de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas E y F.

¹H RMN (CLOROFORM-d) δ: 7,33 (d, J = 9,1Hz, 2H), 6,91 (d, J = 9,1 Hz, 3H), 6,83 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,88 - 2,96 (m, 2H), 2,54 - 2,63 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). Calculado para C₂₄H₂₄F₃NO₄: 448,2 (M+1); encontrado 448,2.

Ejemplo 12

3-(4-([1-(4-metoxifenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi)-2,3-dimetilo-fenilo)propan-1-ol (Compuesto # 25)

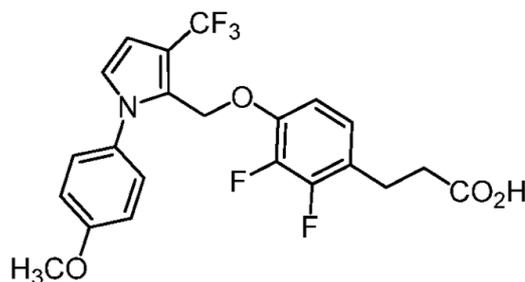


15 El compuesto del título se preparó por (a) hacer reaccionar el producto preparado en la Etapa B del Ejemplo 1 y el 4-ácido metoxifenilborónico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, (b) haciendo reaccionar después el producto resultante de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa D, (c) haciendo reaccionar después el producto resultante con acetato de 3-(2,3-dimetilo-4-hidroxifenilo)propanoato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa E, y el Ejemplo 2.

20 ^1H RMN (CLOROFORM- d) δ : 7,34 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,87 - 7,00 (m, 3H), 6,83 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 8,1Hz, 1H), 6,50 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,69 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 2,61 - 2,75 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,74 - 1,90 (m, 2H), 1,24 - 1,35 (m, 1H). Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$: 434,2 (M+1); encontrado 434,2.

Ejemplo 13

3-(2,3-difluoro-4-{[1-(4-metoxifenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}fenilo)ácido propanoico (Compuesto # 26)

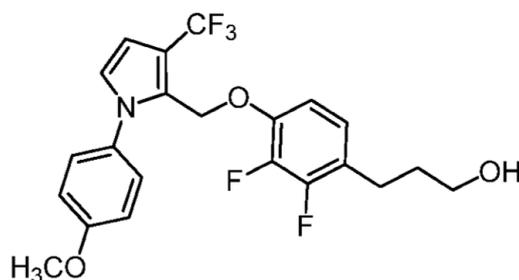


45 El compuesto del título se preparó por (a) hacer reaccionar el producto preparado en la Etapa B del Ejemplo 1 y el 4-ácido metoxifenilborónico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, (b) haciendo reaccionar después el producto resultante de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa D, y (c) haciendo reaccionar luego el producto resultante con etilo 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapas E y F.

50 ^1H RMN (CLOROFORM- d) δ : 7,32 - 7,39 (m, 2H), 6,90 - 6,97 (m, 2H), 6,79 - 6,87 (m, 2H), 6,59 - 6,68 (m, 1H), 6,49 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,93 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,66 (t, J = 7,6 Hz, 2H). Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_4$: 456,1 (M+1); encontrado 456,1.

Ejemplo 14

3-(2,3-Difluoro-4-{[1-(4-metoxifenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}fenilo)propan-1-ol (Compuesto # 27)

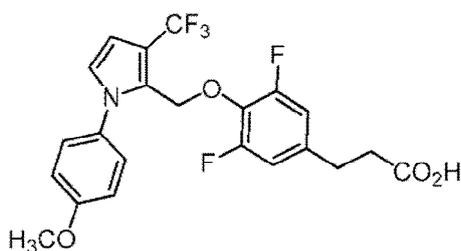


El compuesto del título se preparó por (a) hacer reaccionar el producto preparado en la Etapa B del Ejemplo 1 y el 4-ácido metoxifenilborónico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, (b) haciendo reaccionar después el producto resultante de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa D, (c) haciendo reaccionar después el producto resultante con etilo 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)propanoato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa E, y el Ejemplo 2.

¹H RMN (CLOROFORM-d) δ: 7,33 - 7,40 (m, 2H), 6,90 - 6,97 (m, 2H), 6,77 - 6,86 (m, 2H), 6,60 - 6,67 (m, 1H), 6,49 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,61 - 3,71 (m, 2H), 2,70 (t, J = 7,1Hz, 2H), 1,79 - 1,89 (m, 2H), 1,33 (br. s., 1H). Calculado para C₂₂H₂₀F₅NO₃: 464,1 (M+23); encontrado 464,1.

Ejemplo 15

5-3-(3,5-Difluoro-4-([1-(4-metoxifenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi)fenilo)ácido propanoico (Compuesto #)

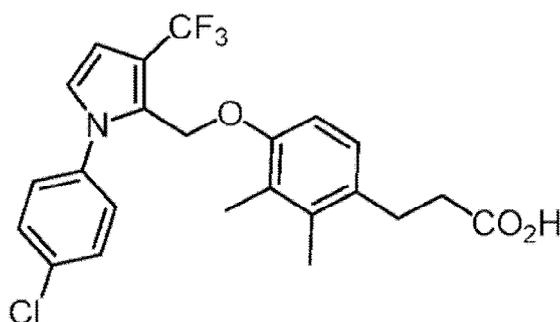


El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar del producto preparado en la Etapa B del Ejemplo 1 y el 4-ácido metoxifenilborónico según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa C, haciendo reaccionar después el producto resultante de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Etapas D a F.

¹H RMN (CLOROFORM-d) δ: 7,33 - 7,49 (m, J = 8,1Hz, 2H), 6,87 - 7,01 (m, J = 8,1Hz, 2H), 6,83 (br. s., 1H), 6,51 - 6,72 (m, 2H), 6,43 (br. s., 1H), 4,91 (br. s., 2H), 3,72 - 3,89 (m, 3H), 2,46 - 2,90 (m, 4H). Calculado para C₂₂H₁₈F₅NO₄: 478,1 (M+23); encontrado 478,0.

Ejemplo 16

3-(4-([1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi)-2,3-dimetilofenilo)ácido propanoico (Compuesto # 15)

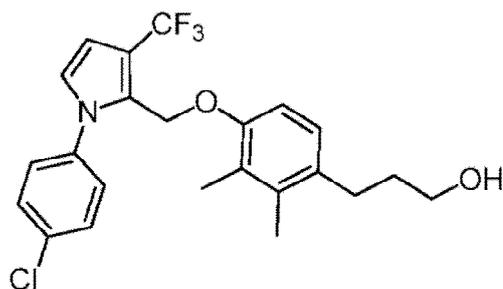


El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar el producto en el Ejemplo 1, Etapa D con etilo 3-(2,3-dimetilo-4-hidroxifenil)propanoato de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas E y F.

¹H RMN (CLOROFORM-d) δ: 7,34 - 7,44 (m, 4H), 6,93 (d, J = 8,1Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 2,87 - 2,98 (m, 2H), 2,54 - 2,65 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). Calculado para C₂₃H₂₁ClF₃NO₃: 452,1 (M+1); encontrado 452,1.

Ejemplo 17

3-(4-([1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi)-2,3-dimetilofenilo)propan-1-ol (Compuesto # 17)



5

10

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar el producto en el Ejemplo 1, Etapa D con etilo 3-(2,3-dimetilo-4-hidroxifenilo)propanoato de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapa E, y el Ejemplo 2.

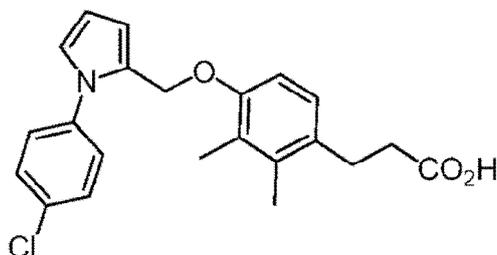
15

^1H RMN (CLOROFORM-d) δ : 7,35 - 7,44 (m, 4H), 6,92 (d, J = 8,1Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,1Hz, 1H), 6,54 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,69 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,61 - 2,71 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,75 1,86 (m, 2H), 1,34 (br. s., 1H). Calculado para C₂₃H₂₃C₁F₃NO₂: 460,1 (M+23); encontrado 460,2.

Ejemplo 18

20

3-(4-([1-(4-clorofenilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi)-2,3-dimetilo-fenilo)ácido propanoico (Compuesto # 11)



25

30

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar metilo 1H-pirrol-2-carboxilato (comercialmente disponible) de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Etapas C y D, a continuación, reacción del producto resultante con etilo 3-(2,3-dimetilo-4-hidroxifenilo)propanoato de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas E y F.

35

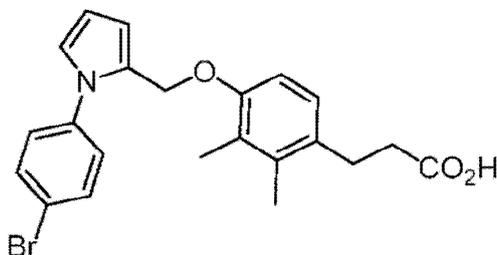
40

^1H RMN (CLOROFORM-d) δ : 7,32 - 7,45 (m, 4H), 6,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,89 (br s, 1H), 6,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,44 (br. s., 1H), 6,26 - 6,34-(m, 1H), 4,81 (s, 2H), 2,93 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,53 - 2,66 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,09 (s, 3H). Calculado para C₂₂H₂₂C₁NO₃: 384,1 (M+1); encontrado 384,1

Ejemplo 19

45

3-(4-([1-(4-bromofenilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi)-2,3-dimetilo-fenilo)ácido propanoico (Compuesto # 3)



50

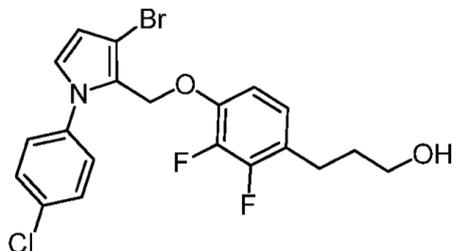
55

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar metilo 1H-pirrol-2-carboxilato con 4-ácido bromofenilborónico de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Etapas C y D, a continuación, hacer reaccionar el producto resultante con etilo 3-(2,3-dimetilo-4-hidroxifenilo)propanoato de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas E y F.

60

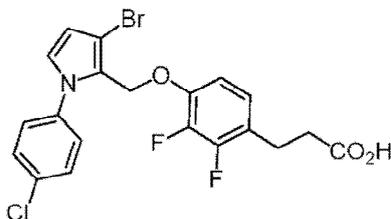
^1H RMN (CLOROFORM-d) δ : 7,30 - 7,75 (m, 4H), 6,83 - 7,07 (m, 2H), 6,66 (d, J = 8,1Hz, 1H), 6,44 (br. s., 1H), 6,30 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,77 - 4,99 (m, 2H), 2,86 - 3,19 (m, 2H), 2,52 - 2,79 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,08 (s, 3H). Calculado para C₂₂H₂₂BrNO₃: 428,1 (M+1); encontrado 428,1

65

Ejemplo 20**3-(4-{[3-bromo-1-(4-CLOROfenilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}-2,3-difluorofenilo)propan-1-ol (Compuesto # 5)**

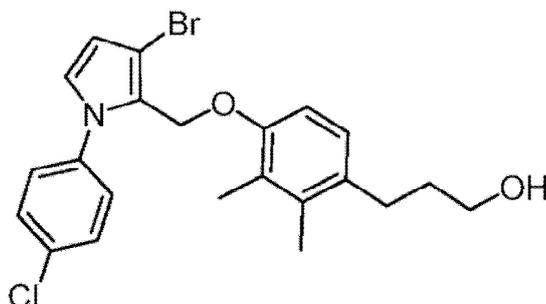
El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 3-bromo-1-(fenilosulfonyl)-1H-pirrol-2-carboxilato de acuerdo con los procedimientos de Ejemplo 1, Etapas B a D, a continuación, hacer reaccionar el producto resultante con etilo 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa E, y el Ejemplo 2.

¹H RMN (CLOROFORM-d): 7,41 (s, 4H), 6,81 - 6,89 (m, 2H), 6,70 - 6,79 (m, 1H), 6,35 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,68 (br. s., 2H), 2,72 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,80 - 1,92 (m, 2H), 1,27 - 1,36 (m, 1H). Calculado para C₂₀H₁₇BrClF₂NO₂: 456,0 (M+1); encontrado 456,0.

Ejemplo 21**3-(4-{[3-bromo-1-(4-clorofenilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}-2,3-difluorofenilo)ácido propanoico (Compuesto # 6)**

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar metilo 3-bromo-1-(fenilosulfonyl)-1H-pirrol-2-carboxilato de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Etapas B a D, haciendo reaccionar el producto resultante con etilo 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapas E y F.

¹H RMN (CLOROFORM-d) δ: 7,40 (s, 4H), 6,83 - 6,94 (m, 2H), 6,70 - 6,81 (m, 1H), 6,35 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 2,95 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,61 - 2,76 (m, 2H). Calculado para C₂₀H₁₅BrClF₂NO₃: 470,0 (M+1); encontrado 470,0.

Ejemplo 22**3-(4{[3-bromo-1-(4-clorofenilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}-2,3 dimetilo-fenilo)propan-1-ol (Compuesto # 13)**

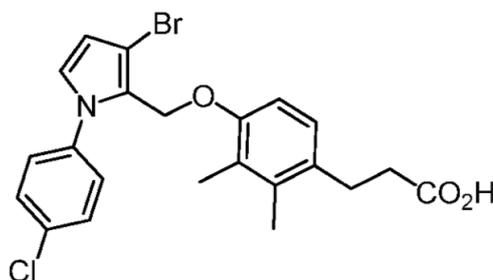
El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 3-bromo-1-(fenilosulfonyl)-1H-pirrol-2-carboxilato de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Etapas B a D, a continuación, haciendo reaccionar el producto resultante con etilo 3-(2,3-dimetilo-4-hidroxifenilo)propanoato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa E, y

el Ejemplo 2.

¹H RMN (CLOROFORM-d) δ: 7,35 - 7,50 (m, 4H), 6,94 (d, J = 8,1Hz, 1H), 6,84 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,1Hz, 1H), 6,36 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,65 - 3,79 (m, 2H), 2,63 - 2,77 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,75 - 1,89 (m, 2H). Calculado para C₂₂H₂₃BrClNO₂: 448,1 (M+1); encontrado 448,1.

Ejemplo 23

3-(4-{3-bromo-1-(4-clorofenilo)-1H-pirrol-2-ilo}metoxi)-2,3-dimetilo-fenilo)ácido propanoico (Compuesto # 14)

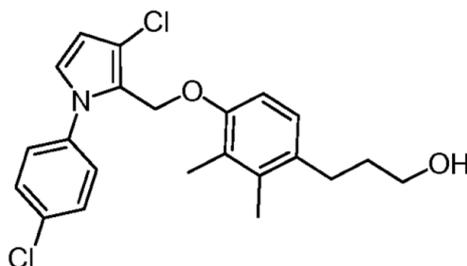


El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar metilo 3-bromo-1-(fenilosulfonilo)-1H-pirrol-2-carboxilato de acuerdo con los procedimientos de Ejemplo 1, Etapas B a D, a continuación, haciendo reaccionar el producto resultante con etilo 3-(2,3-dimetilo-4-hidroxifenilo)propanoato de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas E y F.

¹H RMN (CHLOROFORM-d) δ: 7,37 (s, 4H), 6,95 (d, J = 8,1Hz, 1H), 6,84 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,1Hz, 1H), 6,36 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 2,88 - 2,98 (m, 2H), 2,53 - 2,64 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H). Calculado para C₂₂H₂₁BrClNO₃: 462,0 (M+1); encontrado 462,1.

Ejemplo 24

3-(4-{3-Cloro-1-(4-clorofenilo)-1H-pirrol-2-ilo}metoxi)-2,3-dimetilfenilo)propan-1-ol (Compuesto # 7)



El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar metilo 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato (comercialmente disponible) de acuerdo con los procedimientos de Ejemplo 1, Etapas C y D, a continuación, haciendo reaccionar el producto resultante con etilo 3-(2,3-dimetilo-4-hidroxifenilo)propanoato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa E, y el Ejemplo 2.

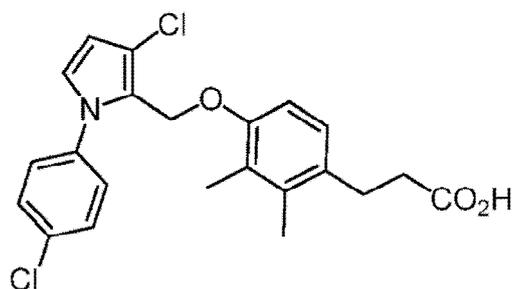
¹H RMN (CLOROFORM-d) δ: 7,34 - 7,42 (m, 4H), 6,94 (d, J = 8,1Hz, 1H), 6,81 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,1Hz, 1H), 6,30 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,70 (q, J = 6,1Hz, 2H), 2,63 - 2,72 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,75 - 1,86 (m, 2H), 1,27 (d, J = 5,1Hz, 1H). Calculado para C₂₂H₂₃C₁₂NO₂: 426,1 (M+23); encontrado 426,1.

Ejemplo 25

3-(4-{3-cloro-1-(4-clorofenilo)-1H-pirrol-2-ilo}metoxi)-2,3-dimetilo-fenilo)ácido propanoico (Compuesto # 8)

5

10



15

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar metilo 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Etapas C y D, a continuación, haciendo reaccionar el producto resultante con etilo 3-(2,3-dimetilo-4-hidroxifenilo)propanoato de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas E y F.

^1H RMN (CHLOROFORM-d) δ : 7,38 (s, 4H), 6,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 2,93 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,54 - 2,65 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).
Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}_3$: 418,1 (M+1); encontrado 418,1.

20

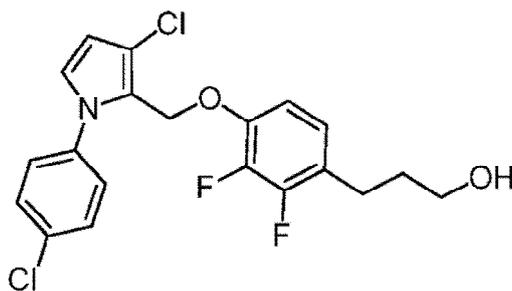
Ejemplo 26

3-(4-([3-Cloro-1-(4-clorofenilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi)-2,3-difluorofenilo)propan-1-ol (Compuesto # 10)

25

30

35



40

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar metilo 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Etapas C y D, a continuación, haciendo reaccionar el producto resultante con etilo 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa E, y el Ejemplo 2.

^1H RMN (CLOROFORM-d) δ : 7,37 - 7,46 (m, 4H), 6,80 - 6,89 (m, 2H), 6,71 - 6,78 (m, 1H), 6,28 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,67 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,71 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,80 - 1,92 (m, 2H), 1,35 - 1,46 (m, 1H).

45

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NO}_2$: 412,1 (M+1); encontrado 412,1.

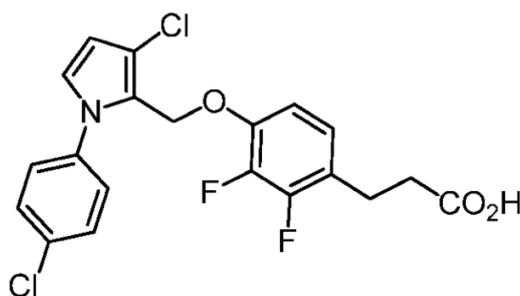
Ejemplo 27

3-(4-([3-cloro-1-(4-clorofenilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi)-2,3-difluorofenilo)ácido propanoico (Compuesto # 11)

50

55

60



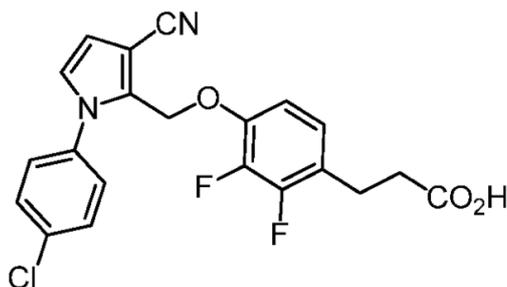
65

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar metilo 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Etapas C y D, a continuación, haciendo reaccionar el producto resultante con etilo 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapas E y F.

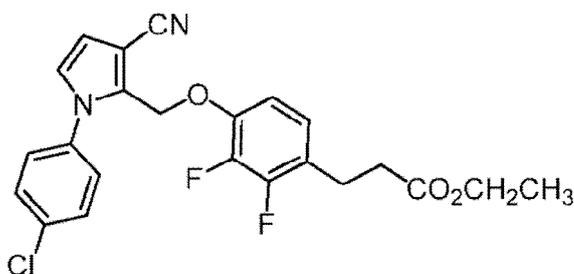
^1H RMN (CHLOROFORM-d) δ : 7,41 (s, 4H), 6,84 - 6,93 (m, 1H), 6,82 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,68 - 6,79 (m, 1H), 6,28 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 2,95 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,62 - 2,75 (m, 2H). Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3$: 426,0 (M+1); encontrado 426,0

5 **Ejemplo 28**

3-(4-([1-(4-clorofenilo)-3-ciano-1H-pirrol-2-ilo]metoxi)-2,3-difluorofenilo)ácido propanoico (Compuesto # 9)



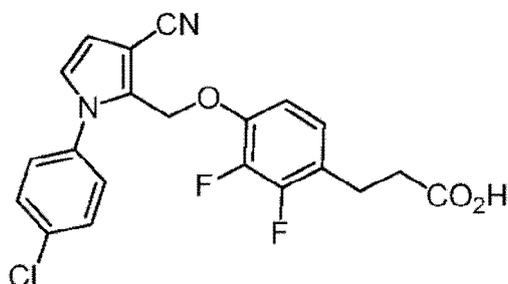
Etapa A: etilo 3-(4-((1-(4-clorofenilo)-3-ciano-1H-pirrol-2-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoato



35 Una solución de etilo 3-(4-((3-bromo-1-(4-clorofenilo)-1H-pirrol-2-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoato (90 mg, 0,18 mmol, 1 eq), cianuro de zinc (64 mg, 0,54 mmol, 3 eq), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (10 mg, 0,018 mmol, 0,1 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16,5 mg, 0,018 mmol, 0,1 eq) en DMF (1,4 ml) bajo N_2 se calentó a 130°C durante la noche en un vial. A la mezcla resultante se añadió agua, la fase acuosa se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g columna) eluyendo con EtOAc/heptano del 10 al 30% para producir etilo 3-(4-((1-(4-clorofenilo)-3-ciano-1H-pirrol-2-ilo)metoxi)-2,3-difluorofenilo)propanoato.

40 Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$: 445,1 (M+1); encontrado 445,2.

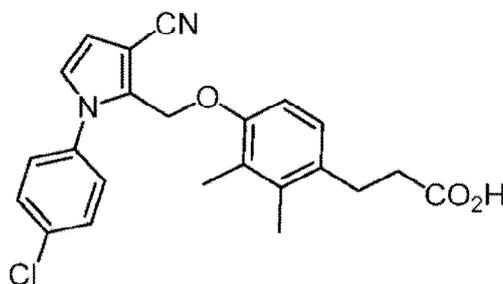
Etapa B: 3-(4-([1-(4-Clorofenilo)-3-ciano-1H-pirrol-2-ilo]metoxi)-2,3-difluorofenilo)ácido propanoico



60 El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar el producto del Ejemplo 28, Etapa A de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa F.

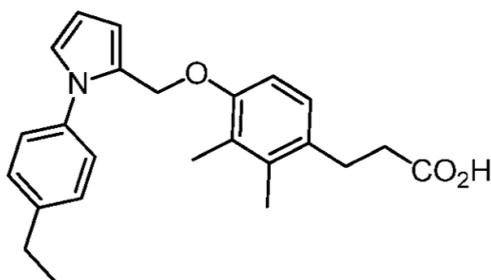
^1H RMN (CLOROFORM-d) δ : 7,40 - 7,51 (m, 4H), 6,86 - 6,96 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,57 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,95 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,68 (d, J = 7,6 Hz, 2H). Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_3$: 417,1 (M+1); encontrado 417,1.

65

Ejemplo 29**3-(4-{[1-(4-Clorofenilo)-3-cianol-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}-2,3-dimetilo-fenilo)ácido propanoico (Compuesto # 12)**

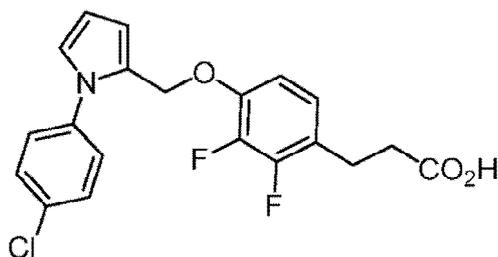
El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar etilo 3-(4-((3-bromo-1-(4-clorofenilo)-1H-pirrol-2-ilo)metoxi)-2,3-dimetilo-fenilo)propanoato de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 28, Etapa A, y después haciendo reaccionar el producto resultante de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa F.

¹H RMN (CLOROFORM-d) δ: 7,35 - 7,47 (m, 4H), 6,95 (d, J = 8,1Hz, 1H), 6,85 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 2,89 - 2,97 (m, 2H), 2,57 - 2,63 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,06 (s, 3H). Calculado para C₂₃H₂₁CIN₂O₃: 409,1 (M+1); encontrado 409,1.

Ejemplo 30**3-(4-{[1-(4-Etilfenilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}-2,3-dimetilo-fenilo)ácido propanoico (Compuesto # 2)**

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar metilo 1H-pirrol-2-carboxilato de etilo con 4-ácido etilfenilborónico de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Etapas C y D, a continuación, haciendo reaccionar el producto resultante con etilo 3-(2,3-dimetilo-4-hidroxifenilo)propanoato de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas E y F.

¹H RMN (CHLOROFORM-d) δ: 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,42 (br. s., 1H), 6,28 (br. s., 1H), 4,82 (s, 2H), 2,92 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 2,67 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,52 - 2,63 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,18 - 1,35 (m, 3H). Calculado para C₂₄H₂₇NO₃: 400,2 (M+23); encontrado 400,4.

Ejemplo 31**3-(4-{[1-(4-Clorofenilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi}-2,3-difluorofenilo)ácido propanoico (Compuesto # 4)**

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar metilo 1H-pirrol-2-carboxilato de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Etapas C y D, haciendo reaccionar el producto resultante con etilo 3-(2,3-difluoro-4-

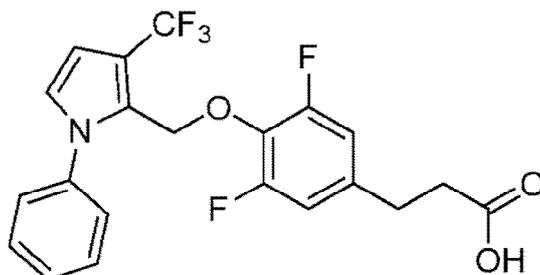
hidroxifenilo)propanoato de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Etapas E y F.

¹H RMN (CLOROFORM-d) δ: 7,36 - 7,45 (m, 4H), 6,89 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,81 - 6,88 (m, 1H), 6,62 - 6,70 (m, 1H), 6,42 - 6,46 (m, 1H), 6,25 - 6,30 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 2,94 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 7,6 Hz, 2H).

Calculado para C₂₀H₁₆ClF₂NO₃: 392,1 (M+1); encontrado 392,2.

Ejemplo 32

3-(3,5-difluoro-4-((1-fenilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo)metoxi)fenilo)ácido propanoico (Compuesto # 38)



ETAPA A: Metilo 1-fenilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-carboxilato

En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó metilo 3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-carboxilato (810 mg, 4,19 mmol, 1,00 equiv), ácido fenilborónico (1,54 g, 12,63 mmol, 3,01 equiv), Cu(OAc)₂ (1,52 g, 8,37 mmol, 2,00 equiv), piridina (1,327 g, 16,78 mmol, 4,00 equiv), tamices moleculares 4A (1,2 g) y diclorodimetilo (20,0 ml). La solución resultante se agitó durante 2 días a 20°C. El progreso de la reacción se controló por LCMS. Los sólidos se separaron por filtración y la mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo resultante se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1: 9) para dar metilo 1-fenilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-carboxilato como un sólido rosa (0,67 g, 59%) Etapa B: [1-fenilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metanol en un matraz de 25 ml de fondo redondo purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó metilo 1-fenilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-carboxilato (460 mg, 1,71 mmol, 1,00 equiv) y tetrahidrofurano (4 ml). A la mezcla resultante se añadió una solución de LAH (135 mg, 3,56 mmol, 2,00 equiv) en tetrahidrofurano gota a gota (1 ml) con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 60 min a 0°C en un baño de agua/hielo. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (5x10 ml) y se combinaron las capas orgánicas. El residuo resultante se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1: 4) para dar [1-fenilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metanol en forma de aceite de color amarillo claro (280 mg, 66%).

ETAPA C: Etilo 3-(3,5-difluoro-4-[[1-fenilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)propanoato

En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó [1-fenilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metanol (260 mg, 1,05 mmol, 1,00 equiv, 97%), etilo 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato (281 mg, 1,22 mmol, 1,20 equiv), ADDP (642 mg, 2,56 mmol, 2,50 equiv), Bu₃P (309 mg, 1,53 mmol, 1,50 equiv) y tolueno (5 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 60°C en un baño de aceite. Después, la mezcla resultante se concentró bajo vacío. La mezcla resultante se lavó con éter dietílico (50 ml). El residuo resultante se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1: 5) para producir etilo 3-(3,5-difluoro-4-[[1-fenilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)propanoato como un aceite amarillo (220 mg, 45%).

ETAPA D: 3-(3,5-difluoro-4-[[1-fenilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)ácido propanoico

En un matraz de 25 ml de fondo redondo, se colocó etilo 3-(3,5-difluoro-4-[[1-fenilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)propanoato (100 mg, 0,22 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (1 ml) y una solución de LiOH (100 mg, 4,18 mmol, 18,93 equiv) en agua (1 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 25°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló por LCMS. Después, la mezcla resultante se concentró bajo vacío. El valor pH de la solución se ajustó a pH 5 con cloruro de hidrógeno (2 mol/L). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x5 ml) y las capas orgánicas combinadas. El residuo resultante se purificó por Flash-Prep-HPLC con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): columna, gel de sílice; fase móvil, ACN/H₂O(0,05%CF₃COOH) = 1: 1 aumentando a ACN/H₂O(0,05%CF₃COOH)=9:1 dentro de los 10 min; Detector, UV 254 nm, para dar 3-(3,5-difluoro-4-[[1-fenilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)ácido propanoico como un sólido blanco (22,5 mg, 23%).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,45 - 7,54 (m, 5H), 7,02 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,49 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,84 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 2,46 (t, J = 7,5 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₁₆F₅NO₃, 424,1 (MH), encontrado 424,1.

Los siguientes compuestos representativos de fórmula (I) de la presente invención se prepararon de forma

similar de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento.

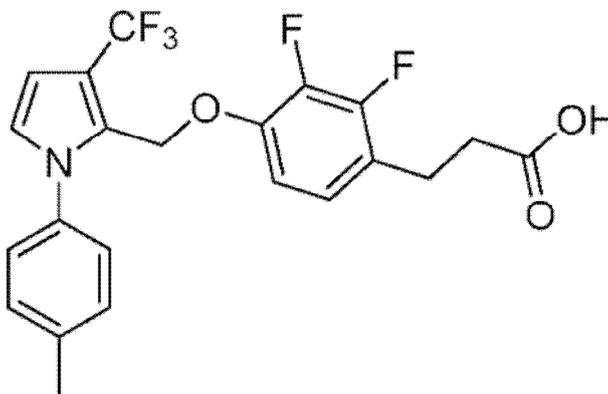
Ejemplo 33

5 **3-(2,3-difluoro-4-[[1-(4-metilo-fenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)ácido propanoico**
(Compuesto # 42)

10

15

20



25 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,28 - 7,33 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 6,93 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,72 (t, J = 8,0 Hz, 1H),
 6,52 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,91 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,58 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z):
 Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{NO}_3$, 438,1 (MH), encontrado 438,1.-

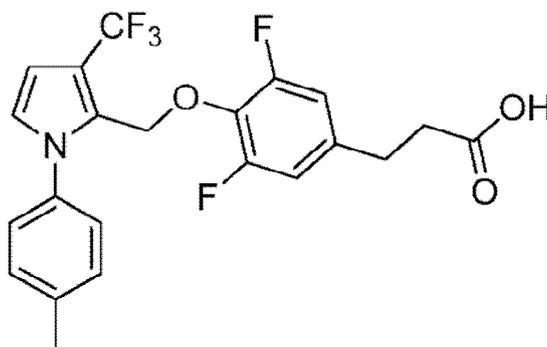
Ejemplo 34

30 **3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-metilo-fenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)ácido propanoico**
(Compuesto # 39)

35

40

45



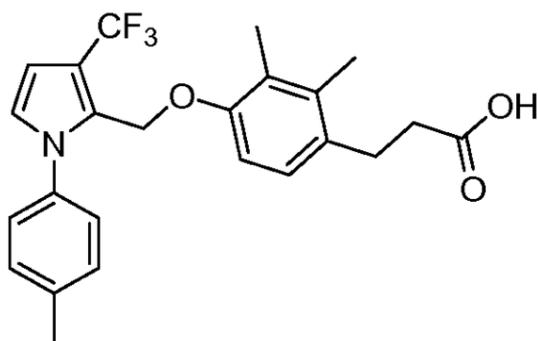
50 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,31 - 7,39 (m, 4H), 6,82 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,47 (d,
 J = 3,0 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,86 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H). Espectro de masas (ESI,
 m/z):
 Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{NO}_3$, 438,1 (MH), encontrado 438,1-

Ejemplo 35

55 **3-(2,3-dimetilo-4-[[1-(4-metilo-fenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)ácido propanoico**
(Compuesto # 43)

60

65



5

10

15

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,26 - 7,32 (m, 4H), 6,70 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 2,89 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 2,50 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_3$, 430,2 (MH), encontrado 430,2.

Ejemplo 36

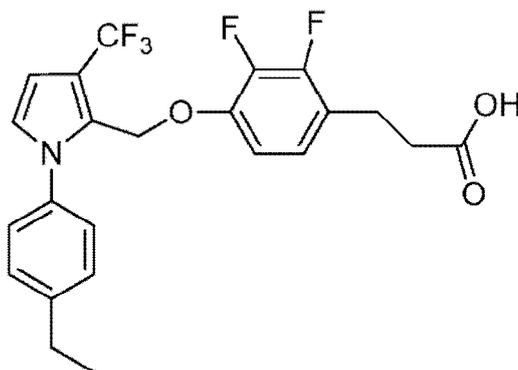
20

3-(4-[[1-(4-etilfenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxil]-2,3-difluorofenilo) ácido propanoico (Compuesto # 34)

25

30

35



40

45

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,29 - 7,31 (m, 4H), 7,02 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,89 - 6,95 (m, 1H), 6,68 - 6,674 (m, 1H), 6,53 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 2,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,70 (q, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,58 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{NO}_3$, 452,1 (MH), encontrado 452,1.

Ejemplo 37

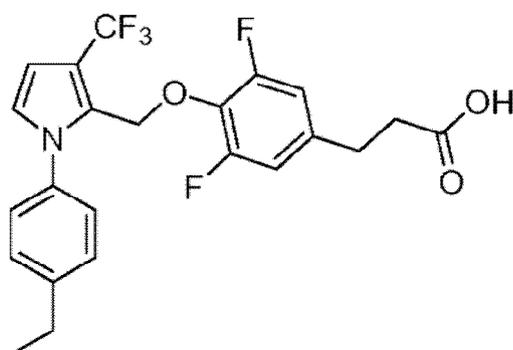
45

3-(4-[[1-(4-etilfenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxil]-3,5-difluorofenilo) ácido propanoico (Compuesto # 32)

50

55

60



65

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,31 - 7,36 (m, 4H), 6,95 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 6,43 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,81 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,66 - 2,74 (m, 2H), 2,54 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,25 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{NO}_3$, 452,1 (MH), encontrado 452,1-

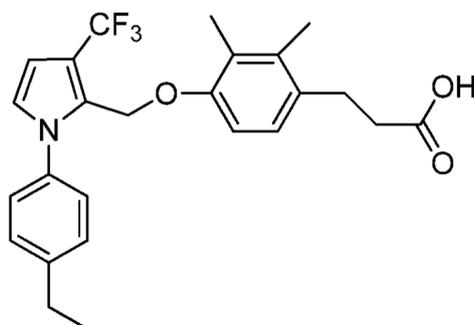
Ejemplo 38**3-(4-[[1-(4-etilfenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-2,3-dimetilfenilo)ácido propanoico (Compuesto # 36)**

5

10

15

20



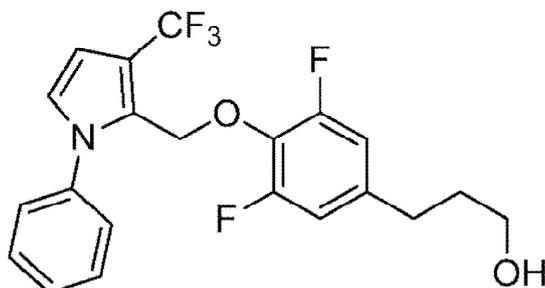
^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,24 - 7,63 (m, 4H), 6,95 - 6,877 (m, 2H), 6,53 - 6,61 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 2,86 - 2,97 (m, 2H), 2,582.74 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,28 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{NO}_3$, 444,2 (MH), encontrado 444,2.

Ejemplo 39**3-(3,5-difluoro-4-[[1-fenilo-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)propan-1-ol (Compuesto # 35)**

30

35

40



^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,54 (s, 5H), 7,05 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,81 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 6,49 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,57 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,64 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,76 - 1,85 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{NO}_2$, 224,1 ($\text{MC}_9\text{H}_9\text{F}_2\text{O}_2$), encontrado 224,1.

45

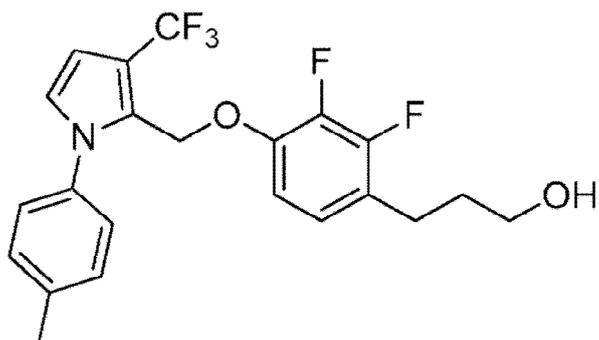
Ejemplo 40**3-(2,3-difluoro-4-[[1-(4-metilo-fenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)propan-1-ol (Compuesto # 44)**

50

55

60

65



^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ : 7,28 - 7,35 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 6,90 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,74 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H),

6,52 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,58 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,69 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,79 - 1,84 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z):-
Calculado para C₂₂H₂₀F₅NO₂, 238,1 (MC₈H₉F₃O₂), encontrado 238,1.

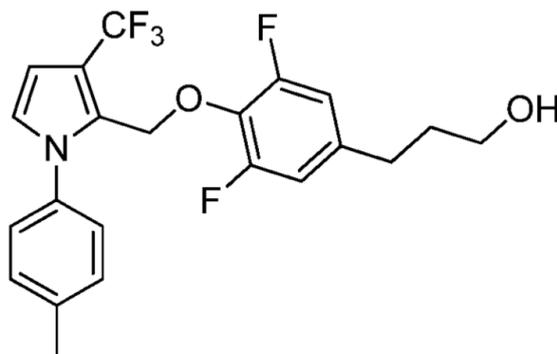
5

Ejemplo 41**3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-metilo-fenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxifenilo]propan-1-ol (Compuesto # 37)**

10

15

20



25

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,56 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,77 - 1,84 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₂H₂₀F₅NO₂, 238,1 (M-C₉H₉F₂O₂), encontrado 238,1.

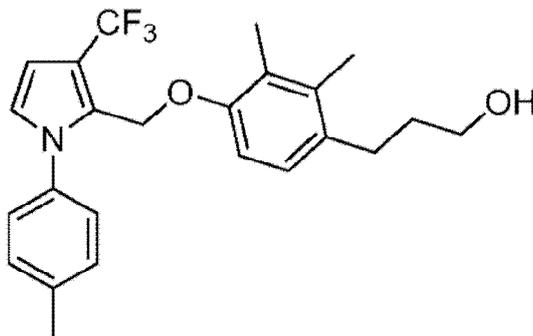
30

Ejemplo 42**3-(2,3-dimetilo-4-[[1-(4-metilo-fenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxifenilo]propan-1-ol (Compuesto # 45)**

35

40

45



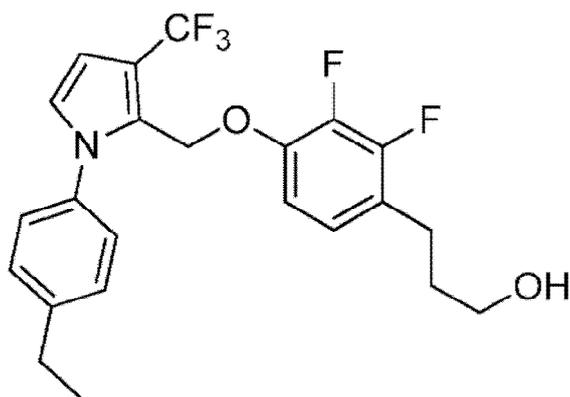
50

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,32 - 7,24 (m, 4H), 6,98 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,56 - 6,50 (m, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,58 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,70 - 1,78 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₂₆F₃NO₂, 440,2 (M+NA), encontrado 440,2

55

Ejemplo 43**3-(4-[[1-(4-etilofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-2,3-difluorofenilo]propan-1-ol (Compuesto # 41)**

60



5

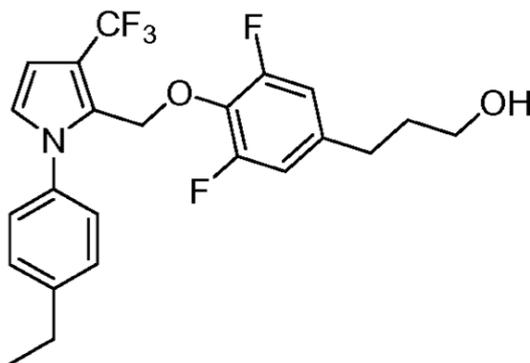
10

15

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,23 - 7,45 (m, 4H), 7,02 - 7,09 (m, 1H), 6,87 - 6,92 (m, 1H), 6,67 - 6,73 (m, 1H), 6,52 - 6,59 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,66 - 3,78 (m, 2H), 2,52 - 2,74 (m, 4H), 1,79 - 1,89 (m, 2H), 1,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{NO}_2$, 503,2 ($\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}$), encontrado 503,2.

Ejemplo 44**3-(4-[1-(4-etilfenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-3,5-difluoro-fenilo)propan-1-ol (Compuesto # 33)**

20



25

30

35

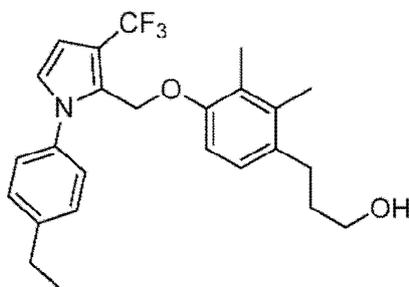
^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,36 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,72 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,51 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,69 (q, $J = 115,3$ Hz, $J_2 = 7,5$ Hz, 2H), 2,59 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 1,75 - 1,80 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{NO}_2$, 503,2 ($\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}$), encontrado 503,2

40

45

Ejemplo 45**3-(4-[1-(4-etilfenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-2,3-dimetilo-fenilo)propan-1-ol (Compuesto # 40)**

45



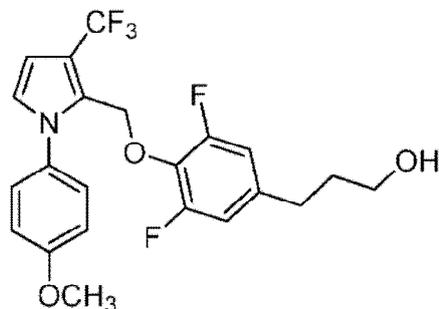
50

55

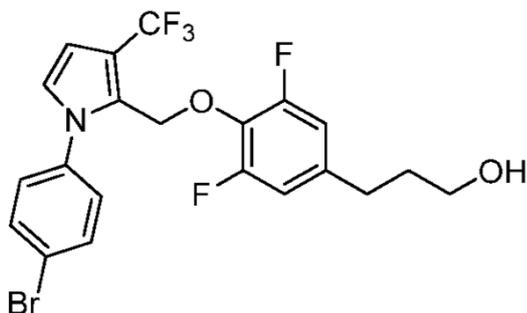
60

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,28 - 7,35 (m, 4H), 6,97 - 6,99 (m, 1H), 6,85 - 6,88 (m, 1H), 6,53 - 6,61 (m, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,59 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,62 - 2,80 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,52 - 1,78 (m, 2H), 1,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NO}_2$, 432,2 (MH), encontrado 432,2.

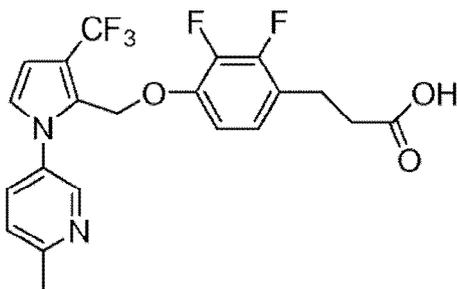
65

Ejemplo 46**3-(3,5-difluoro-4-[2-[1-(4-metoxifenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]etilo]fenilo)propan-1-ol (Compuesto # 31)**

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl) δ: 7,48 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,67 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,81 - 1,90 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₂H₂₀F₅NO₃, 254,1 (M-C₉H₉F₂O₂), encontrado 254,1.

Ejemplo 47**3-(4-[1-(4-bromofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi] 3,5-difluorofenilo)propan-1-ol (Compuesto # 30)**

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,69 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 16,8 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,56 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,77 - 1,84 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₁₇BrF₅NO₂, 512,0 (M+Na), encontrado 512,0.

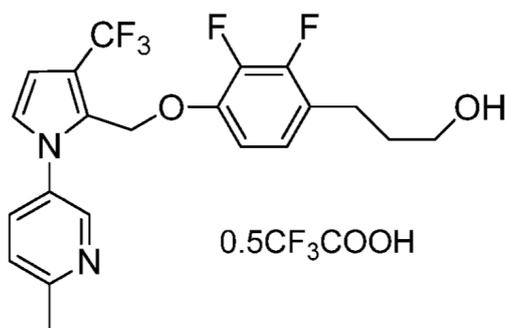
Ejemplo 48**3-(2,3-difluoro-4-[1-(6-metilopiridina-3-ilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)ácido propanoico (Compuesto # 53)**

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 8,59 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,91

(t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,72 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,86 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H) Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₁₇F₅N₂O₃, 439,1 (M-H), encontrado 439,1.

Ejemplo 49

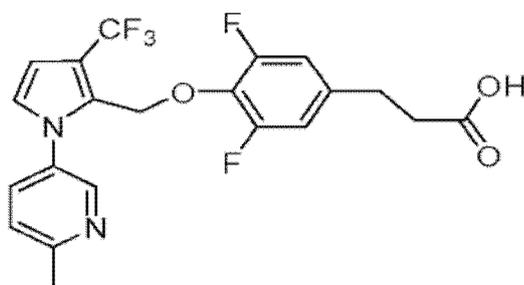
3-(2,3-difluoro-4-[[1-(6-metilopiridina-3-ilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)propan-1-ol ácido trifluoroacético (Compuesto # 47)



¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 8,70 (s, 1H), 8,19 (s ancho, 1H), 7,72 (bs, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,96 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 6,80 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,58 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,68 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 1,76 - 1,83 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₁₉F₅N₂O₂, 427,1 (M-0,5CF₃COOH+H), encontrado 427,1

Ejemplo 50

3-(3,5-difluoro-4-[[1-(6-metilopiridina-3-ilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)ácido propanoico (Compuesto # 49)

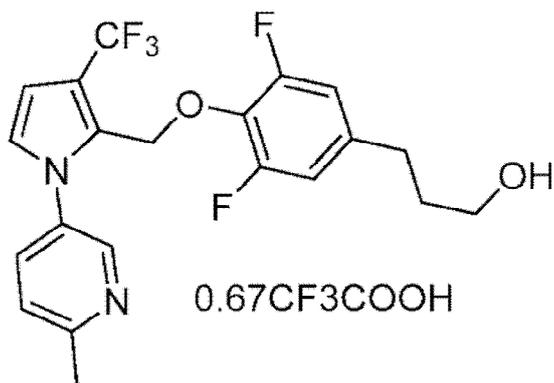


PH-ZHS-XZ2-34-025-0

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 8,62 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 2,7 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,84 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 2,86 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,59 (t, J = 7,5 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₁₇F₅N₂O₃, 441,1 (M+H), encontrado 441,1

Ejemplo 51

3-(3,5-difluoro-4-((1-(6-metilopiridina-3-ilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo)metoxi)fenilo)propan-1-ol ácido trifluoroacético (Compuesto # 48)



5

10

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 8,75 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 2,7 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,74 - 6,81 (m, 2H), 6,52 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,51 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,60 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,70 - 1,80 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C_{22,34}H_{19,67}F_{7,01}N₂O_{3,34}, 427,1 (M-0,67CF₃COOH+H), encontrado 427,1.

15

Ejemplo 52

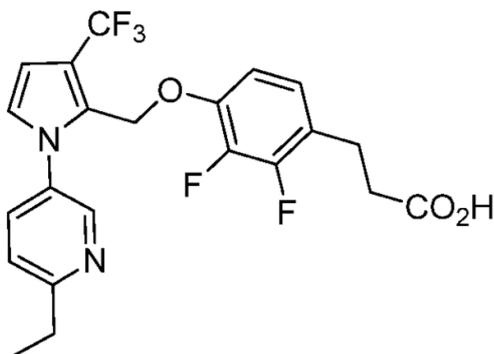
20

3-(4-[[1-(6-etilpiridina-3-ilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxilo]-2,3-difluorofenilo)ácido propanoico (Compuesto # 58)

25

30

35



40

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 8,54 (s, 1H), 7,88 (d, J 8,4 Hz, 4H), 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,87 - 6,95 (m, 1H), 6,69 - 6,75 (m, 1H), 6,55 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,81 - 3,04 (m, 4H), 2,80 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 8,4 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₂H₁₉F₅N₂O₃, 453,1 (M-H), encontrado 453,1.

Ejemplo 53

45

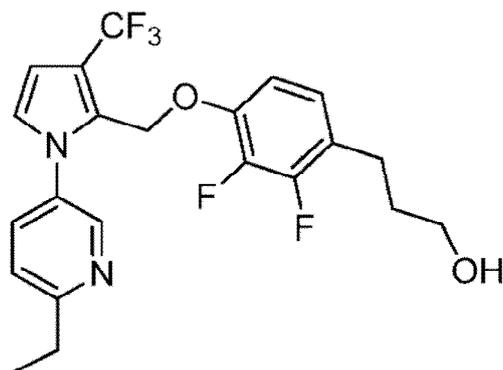
3-(4-[[1-(6-etilpiridina-3-ilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxil]-2,3-difluorofenilo)propan-1-ol (Compuesto # 54)

50

55

60

65

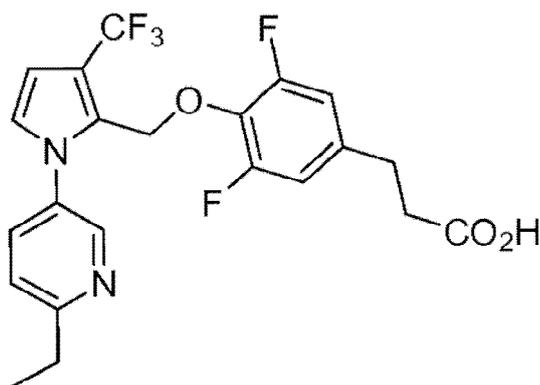


¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 8,52 (s, 1H), 7,85 (d, J 8,4 Hz, 4H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 3,3 Hz,

1H), 6,84 - 6,90 (m, 1H), 6,68 - 6,74 (m, 1H), 6,55 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,52 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,83 (q, J = 15,2 Hz, 7,5 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,70 - 1,75 (m, 2H), 1,26 (t, J = 7,5 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₂H₂₁F₅N₂O₂, 441,1 (M+H), encontrado 441,1.

5 Ejemplo 54

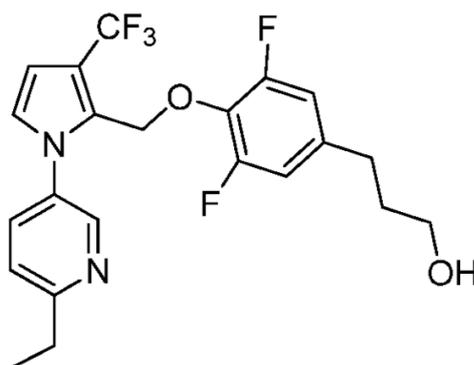
3-(4[[1-(6-etilpiridina-3-ilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)ácido propanoico (Compuesto # 56)



¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 8,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 6,52 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,95 (q, J₁ = 15,2 Hz, J₂ = 7,5 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,5 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₂H₁₉F₅N₂O₃, 453,1 (M-H), encontrado 453,1-

30 Ejemplo 55

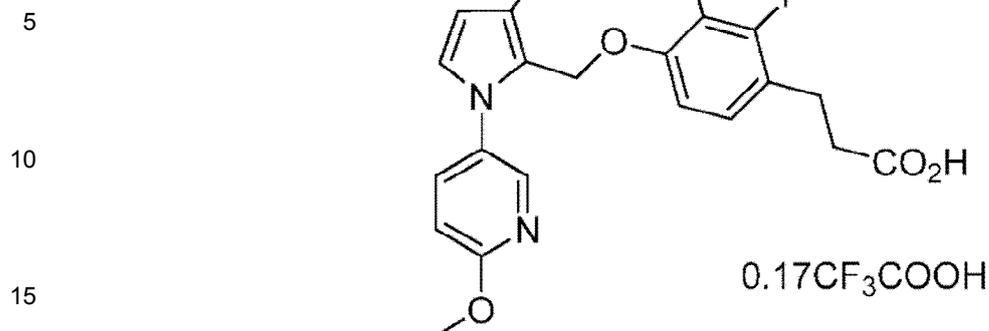
3-(4[[1-(6-etilpiridina-3-ilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxilo]-3,5-difluorofenilo)propan-1-ol (Compuesto # 55)



¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 8,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,93 (dd, J₁ = 8,4 Hz, J₂ = 2,7 Hz, 4H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 6,47 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,49 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,88 (q, J = 15,2, 7,5 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,70 - 1,80 (m, 2H), 1,47 (t, J = 7,5 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₂H₂₁F₅N₂O₂, 441,2 (M+H), encontrado 441,2.

60 Ejemplo 56

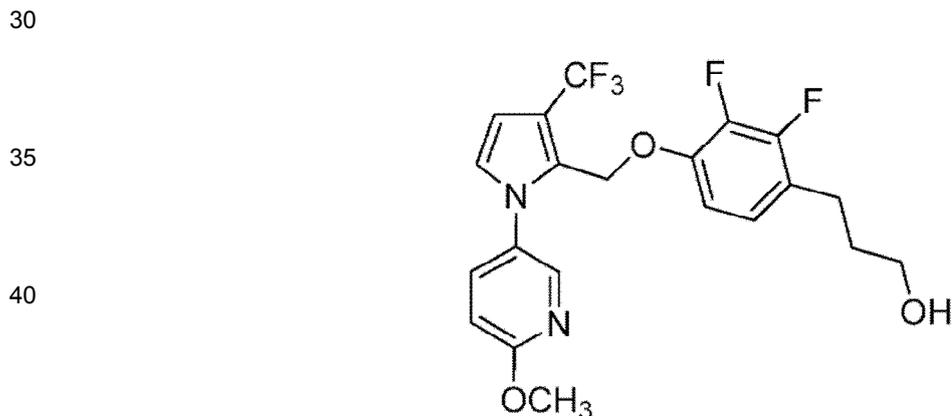
3-(2,3-difluoro-4-((1-(6-metoxipiridina-3-ilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo)metoxi)fenilo) ácido propanoico de ácido trifluoroacético (Compuesto # 57)



20 ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 8,17 (s, 1H), 7,69 - 7,73 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,90 - 6,93 (m, 2H), 6,68 - 6,74 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,86 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,8 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, 5 m/z): Calculado para C_{21,34}H_{17,17}F_{5,51}N₂O_{4,34}, 455,1 (M-0,17CF₃COOH), encontrado 455,1.

Ejemplo 57

25 **3-(2,3-difluoro-4-([1-(6-metoxipiridina-3-ilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxilfenilo)propan-1-ol**
(Compuesto # 50)



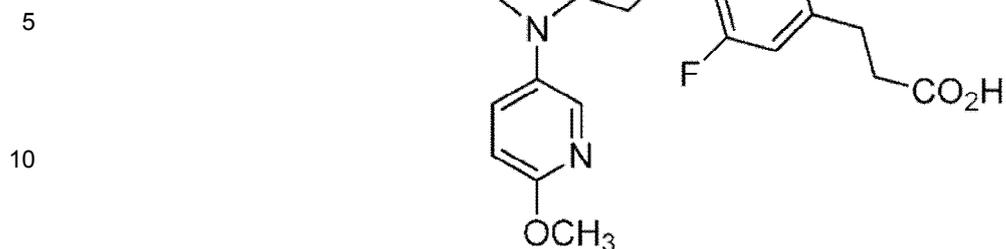
50 ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 8,18 (s, 1H), 7,70 - 7,74 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,81 - 6,90 (m, 2H), 6,67 - 6,73 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,53 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,64 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,80 - 1,71 (m, 2H). Espectro de masa (ESI, m/z): Calculado para C₂₁H₁₉F₅N₂O₃, 443,1 (M+H), encontrado 443,1

Ejemplo 58

55 **3-(3,5-difluoro-4-([1-(6-metoxipiridina-3-ilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxilfenilo)ácido propanoico**
(Compuesto # 51)

60

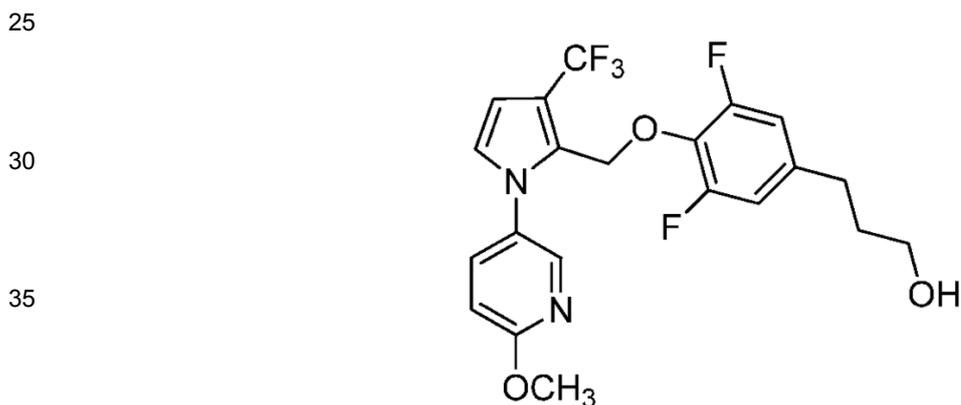
65



15 ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,21 (s, 1H), 7,75 - 7,79 (m, 1H), 6,76 - 6,98 (m, 4H), 6,45 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,81 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,55 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_4$, 455,1 (M-H), encontrado 455,1.

20 **Ejemplo 59**

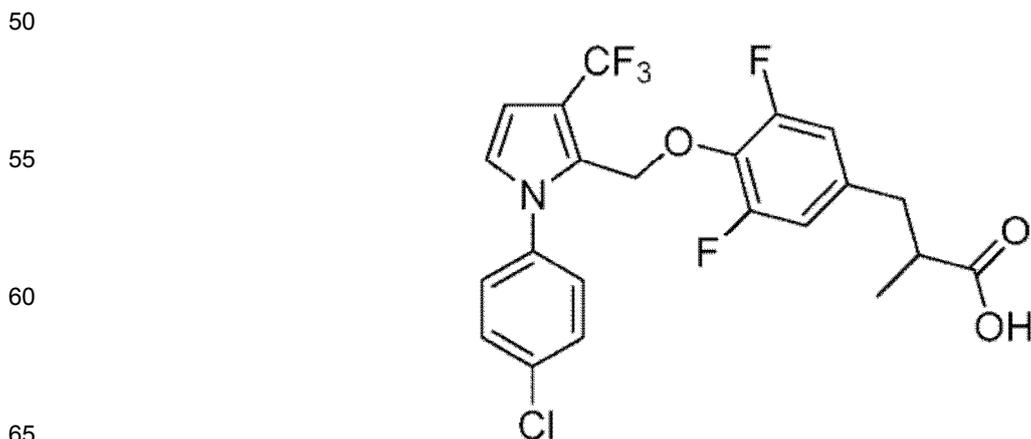
3-(3,5-difluoro-4-((1-(6-metoxipiridina-3-ilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxifenilo)propan-1-ol
(Compuesto # 52)



45 ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 8,23 (s, 1H), 7,78 - 7,81 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,71 - 6,79 (m, 2H), 6,45 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,51 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,59 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 1,71 - 1,80 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$, 443,1 (M+H), encontrado 443,1.

45 **Ejemplo 60**

3-(4-((1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]3,5-difluorofenilo)-2-ácido metilopropanoico
(Compuesto # 59)



^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,54 (s, 4H), 7,05 (d, $J = 3,0$ Hz, 11H), 6,82 (d, $J = 13,8$ Hz, 2H), 6,50 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,882.95 (m, 1H), 2,61 - 2,73 (m, 2H), 1,15 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClF}_5\text{NO}_3$, 472,1 (M-H), encontrado 472,1.

5 **Ejemplo 61**

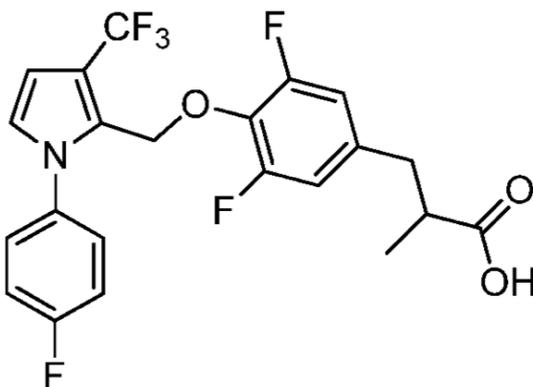
3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-fluorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)-2-ácido metilopropanoico (Compuesto # 65)

10

15

20

25



^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,50 - 7,57 (m, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,76 - 6,84 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,84 - 2,96 (m, 1H), 2,60 - 2,74 (m, 2H), 1,16 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{NO}_3$, 456,1 (M-H), encontrado 456,0.

30

Ejemplo 62

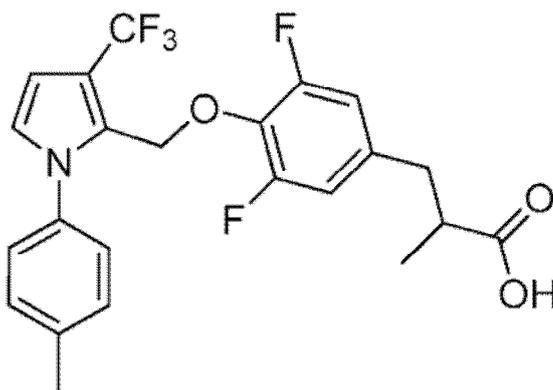
3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-metilo-fenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)-2-ácido metilopropanoico (Compuesto # 60)

35

40

45

50



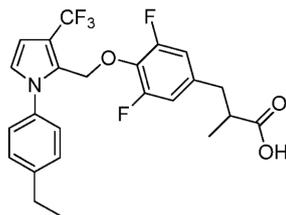
55

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,30 - 7,39 (m, 4H), 6,99 (s, 1H), 6,75 - 6,83 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,88 - 2,96 (m, 1H), 2,60 - 2,74 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,14 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_3$, 452,1 (M-H), encontrado 452,2.

60 **Ejemplo 63**

3-(4-[[1-(4-etilofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-3,5)-difluorofenilo]-2-ácido metilopropanoico (Compuesto # 61)

65

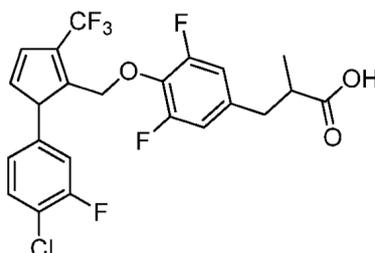


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,34-7,46 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,47 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 2,89-2,95 (m, 1H), 2,61-2,78 (m, 2H), 1,30 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,16 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z):

Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{NO}_3$, 466,2 (M-H), encontrado 466,2

Ejemplo 64

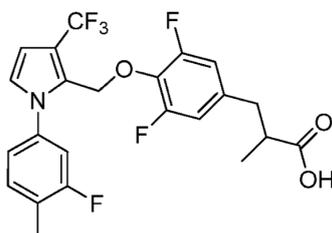
3-(4IFI(4CHLORO_{3-fluoro}fenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]3,5-difluorofenilo)-2-ácido metilopropanoico ácido (Compuesto # 69)



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,66 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,83 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 2,91-2,95 (m, 1H), 2,63-2,74 (m, 2H), 1,01 (d, $J = 5,7$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClF}_6\text{NO}_3$, 490,1 (M-H), encontrado 490,0.

Ejemplo 65

3-(3.5-difluoro-4-[[1-(3-fluoro-4-metilo-fenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)-2-ácido metilopropanoico (Compuesto # 64)

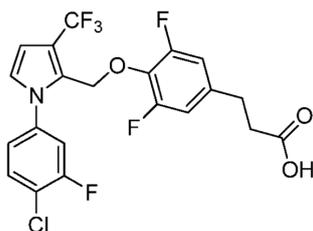


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,40 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,28 (t, $J = 9,3$ Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 2,90-2,95 (m, 1H), 2,62-2,74 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,16 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{NO}_3$, 470,1 (M-H), encontrado 470,1.

Ejemplo 66

3-(4 [[1-(4-cloro-3-fluorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi] 3,5-difluorofenilo)ácido propanoico (Compuesto # 67)

5



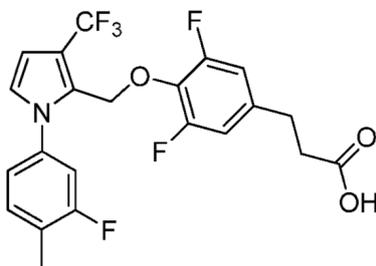
10

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,65 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,40-7,44 (m, 15 H), 7,38-7,39 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,81-6,93 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 2,85 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,59 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{C}_1\text{F}_6\text{NO}_3$, 476,1 (M-H), encontrado 476,1.

15

Ejemplo 67**3-(3,5-difluoro-4-[[1-(3-fluoro-4-metilo-fenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)ácido propanoico (Compuesto # 62)**

20



25

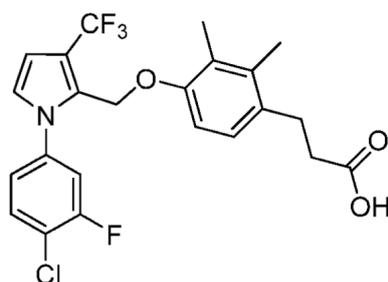
30

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,38 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,78-6,86 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 2,86 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,58 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{NO}_3$, 456,1 (M-H), encontrado 456,0.

35

Ejemplo 68**3-(4-[[1-(4-cloro-3-fluorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-yl]metoxi]-2,3-dimetilo-fenilo)ácido propanoico (Compuesto # 68)**

40



45

50

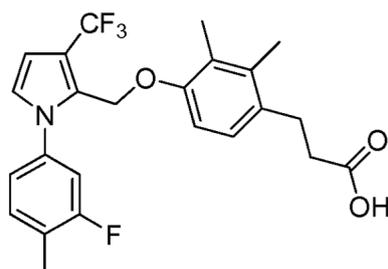
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,57 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,55-6,63 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 2,89 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,49 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,01 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClF}_4\text{NO}_3$, 468,1 (M-H), encontrado 468,2.

55

Ejemplo 69**3-(4-[[1-(3-fluoro-4-metilo-fenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-2,3-dimetilo-fenilo)ácido propanoico (Compuesto # 66)**

60

65



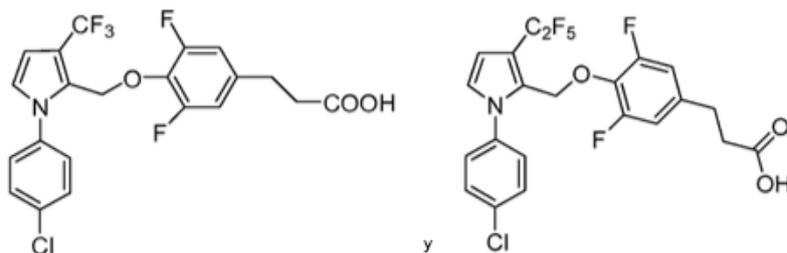
¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ: 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79-6,87 (m, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 2,90 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C₂₄H₂₃F₄NO₃, 448,1 (M-H), encontrado 448,1.

Ejemplo 70

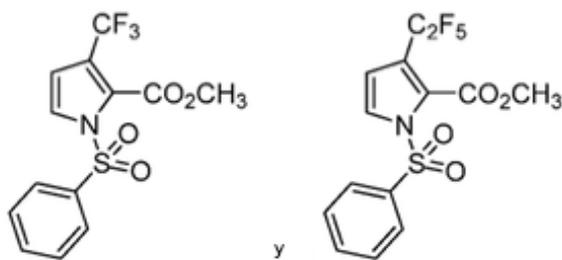
3-(4[[1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo] metoxi]3,5-difluorofenilo)ácido propanoico (Compuesto # 70)

y

3-(4-((1-(4-clorofenilo)-3-(perfluoroetilo)-1H-pirrol-2-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)ácido propanoico (Compuesto # 63)



ETAPA A: Metilo 3-triflorometilo-1H-pirrol-2-carboxilato y metilo 3-(perfluoroetilo)-1-(Fenilosulfonilo)-1H-pirrol-2-carboxilato

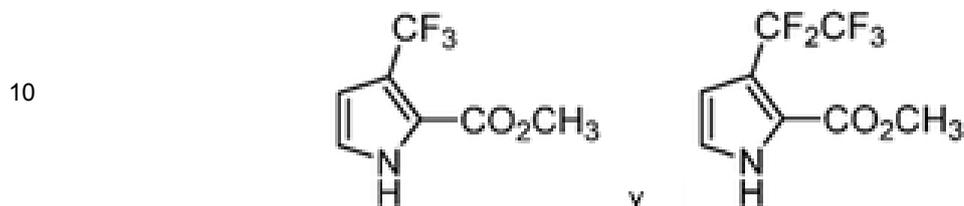


En un matraz de fondo redondo de 250 ml (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó metilo 1-(bencenosulfonilo)-3-bromo-1H-pirrol-2-carboxilato (6,7 g, 19,47 mmol, 1,00 equiv), 2,2-difluoro-2 (fluorosulfonilo) acetato de etilo (15 g, 78,08 mmol, 4,01 equiv), CuI (15 g, 78,76 mmol, 4,05 equiv), N,N-dimetilformamida (40 ml) y NMP (40 ml). La solución resultante se agitó durante 2 días a 100°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló por LCMS. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 ml). La solución resultante se diluyó con agua (20 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x100 ml) y cloruro sódico (1x20 ml). Después, la mezcla resultante se concentró bajo vacío. El residuo resultante se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/30) para producir una mezcla de Metilo 1-(bencenosulfonilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-carboxilato y metilo 3-(perfluoroetilo)-1-(fenilosulfonilo)-1H-pirrol-2-carboxilato y metilo 3-bromo-1-(fenilosulfonilo)-1H-pirrol-2-carboxilato como un aceite amarillo.

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó la mezcla de metilo 1-(bencenosulfonilo)-3-bromo-1H-pirrol-2-carboxilato y metilo 3-(perfluoroetilo)-1-(fenilosulfonilo)-1H-pirrol-2-carboxilato y 3-bromo-1 de metilo (fenilosulfonilo)-1H-pirrol-2-carboxilato (4,0 g, 11,62 mmol, 1,00 equiv), etanol (40,00 ml), Pd/C (40,00 mg), La solución resultante se sometió a 2 atm de H₂ y se agitó durante 2 días a 25°C. Se monitorizó el progreso de la reacción por LCMS. Los sólidos se separaron por filtración y después la mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo resultante

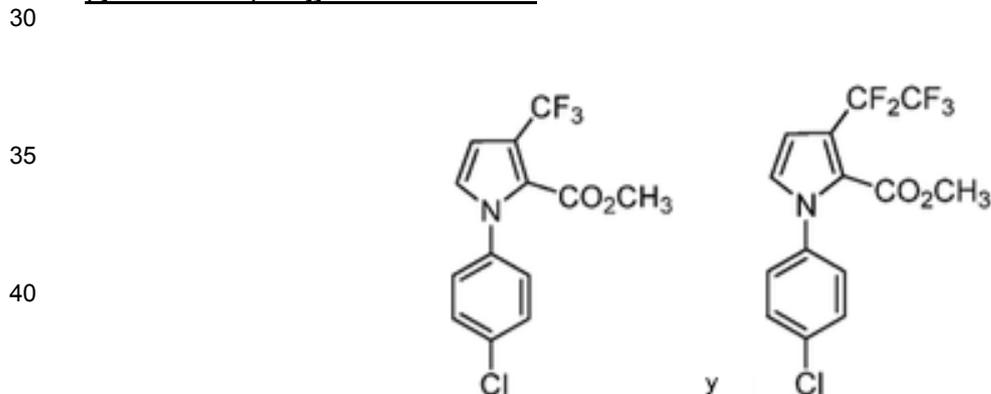
se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30) para producir metilo 3-trifluorometilo-1H-pirrol-2-carboxilato y metilo 3-(perfluoroetilo)-1-(fenilosulfonilo)-1H-pirrol-2-carboxilato como un aceite de color amarillo claro.

5 ETAPA B: Metilo 3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-carboxilato y metilo 3-(perfluoroetilo)-1H-pirrol-2-carboxilato



20 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó metilo 1-(bencenosulfonilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-carboxilato y metilo 3-(perfluoroetilo)-1-(fenilosulfonilo)-1H-pirrol-2-carboxilato (1,8 g, 5,40 mmol, 1,00 equiv) y tetrahidrofurano (15,0 ml). A la mezcla resultante fue entonces agregado NaOCH₃ (1,17 g, 21,67 mmol, 4,01 equiv), en porciones a 0°C. La solución resultante se agitó durante 30 min a 0°C en un baño de agua/hielo. El progreso de la reacción se controló por LCMS. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de hidrógeno 2N hasta que la solución se volvió transparente. La resultante solución se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL) y las capas orgánicas combinadas. La mezcla resultante se lavó con cloruro de sodio (1x20 ml). La mezcla resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a vacío para producir metilo 3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-carboxilato y metilo 3-(perfluoroetilo)-1-(fenilosulfonilo)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo como un sólido amarillo. La soli amarillo, se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 ETAPA C: Metilo 1-(lorofenilo-4CH)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-carboxilato y metilo 1-(4-clororihenyl)-3-(perfluoroetilo)-1H-pirrol-2-carboxilato.



50 En un matraz de 50 ml de fondo redondo purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó metilo 3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-carboxilato y metilo 3-(perfluoroetilo)-1H-pirrol-2-carboxilato (300 mg, 1,55 mmol, 1,00 equiv), (4-clorofenilo) borónico (727 mg, 4,65 mmol, 3,00 equiv), Cu(AcO)₂ (562 mg, 2,00 equiv), piridina (491 mg, 6,21 mmol, 4,00-20 equiv) y dicloromdimetilo (20 ml). La solución resultante se agitó durante 2d a 20°C. Los sólidos se separaron por filtración. El residuo resultante se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:15) para producir metilo 1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-carboxilato y Metilo 1-(4-clorofenilo)-3-(perfluoroetilo)-1H-pirrol-2-carboxilato como aceite amarillo.

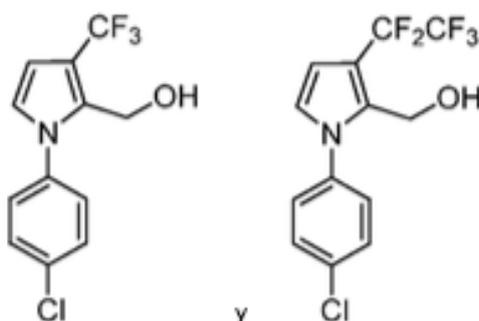
55 ETAPA D: [1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metanol y (1-(4-clorofenilo)-3-(perfluoroetilo)-1H-pirrol-2-ilo)metanol

60

65

5

10



15

20

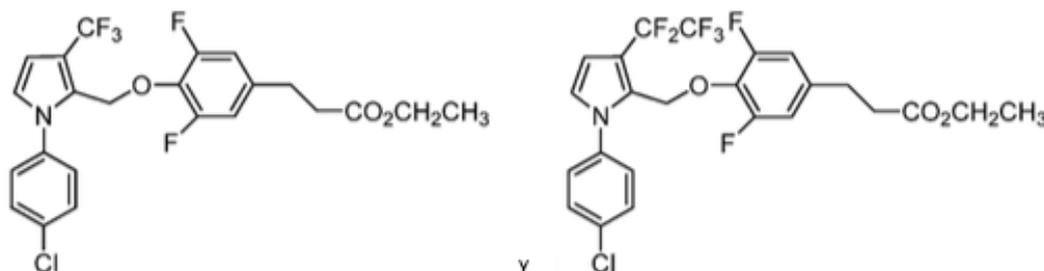
En un matraz de 25 ml de fondo redondo, se colocó metilo 1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-carboxilato y metilo 1-(4-clorofenilo)-3-(perfluoroetilo)-1H-pirrol-2-carboxilato (200 mg, 0,66 mmol, 1,00 equiv), LAH (50 mg, 1,32 mmol, 2,00 equiv) y tetrahidrofurano (5 ml). La solución resultante se agitó durante 2h a 0°C en un baño de agua/hielo. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de 3 ml de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (5x10 ml) y las capas orgánicas combinadas. El residuo resultante se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:6) para dar [1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo) pirrol-2-ilo]metanol y (1-(4-clorofenilo)-3-(perfluoroetilo)-1H-pirrol-2-ilo)metanol como un aceite amarillo.

ETAPA E etilo 3-(4-[[1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]3,5-propanoato de difluorofenilo y 1-(4-clorofenilo)-2-((2,6 difluoro-4prooylDhenoxy)metilo)-3-(perfluoroetilo)-1H-pirrol

25

30

35



40

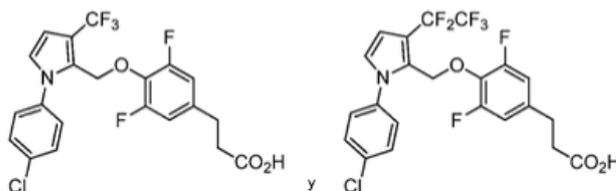
45

En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó [1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metanol y (1-(4-clorofenilo)-3-(perfluoroetilo)-1H-pirrol-2-ilo)metanol (200 mg, 0,73 mmol, 1,00 equiv), etilo 3-(3, 5-difluoro-4-hidroxifenilo)propanoato (211 mg, 0,92 mmol, 1,20 equiv), ADDP (482 mg, 1,91 mmol, 2,50 equiv), PBU₃-(2,32 mg, 1,15 mmol, 1,50 equiv) y tolueno (10 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 60°C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se controló por LCMS. La mezcla resultante entonces se concentró a vacío. La solución resultante se diluyó con éter dietílico (10 ml). Los sólidos se separaron por filtración y la mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo resultante se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (01:10) para producir etilo 3-(4-[[1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato de metilo y 1-(4-clorofenilo)-2-((2,6-difluoro-4propilophenoxy) metilo)-3-(perfluoroetilo)-1H-pirrol aceite como amarillo.

50

ETAPA F" 3-(4-[[1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)ácido propanoico y 3-(4-((1-(4-clorofenilo)-3-(perfluoroetilo)-1H-pirrol-2-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo) ácido propanoico

55



60

65

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó tetrahidrofurano (10 ml) etilo 3-(4-[[1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propanoato (1,5 g, 3,07 mmol, 1,00 equiv), LiOH (2 g, 83,51 mmol, 27,00 equiv) y agua (10 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 25°C. El valor pH de la solución se ajustó a pH 5 con cloruro de hidrógeno (6 mol/L). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x10 ml) y las capas orgánicas combinadas y se concentraron a vacío. El residuo resultante (1,5 g) se purificó por Flash-Prep-HPLC con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna, C18; fase móvil, CH₃CN/agua = 1/3 creciente a CH₃CN/agua = 3/2 a menos de 30 min; Detector de UV 254 nm a rendimiento:

3-(4-[[1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo) ácido propanoico (Compuesto #70) como un sólido blanquecino (1 g, 68%).

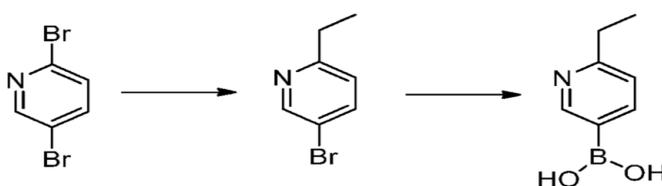
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 7,52 (s, 4H), 7,03 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,80-6,83 (m, 2H), 4,99 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 2,84 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,41 (t, J = 7,8 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClF}_5\text{NO}_3$, 458,1 (M-H), encontrado 458,1; y

3-(4-((1-(4-Clorofenilo)-3-(perfluoroetilo)-1H-pirrol-2-ilo)metoxi)-3,5-difluorofenilo)ácido propanoico (Compuesto #63) como un sólido blanquecino (26,5 mg).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (s, 4H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,79-6,87 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 2,85 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{ClF}_7\text{NO}_3$, 508,1 (M-H), encontrado 508,0

Ejemplo 71

(6-etilpiridina-3-ilo)ácido borónico



ETAPA A: 5-bromo-2-etilpiridina

En un matraz de tres boquillas de fondo redondo de 1000 ml (1 atm) y se purgó mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2,5 dibromopiridina (20 g, 84,43 mmol, 1,00 equiv), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9,7 g, 8,39 mmol, 0,10 equiv) y tetrahidrofurano (500 ml). A la mezcla resultante fue entonces dietilozinc añadido (46,2 ml) gota a gota con agitación a -78°C . La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (10 ml). Después, la mezcla resultante se concentró bajo vacío. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La solución resultante se extrajo con 4N HCl (2x200 ml) y las capas acuosas combinadas. El valor pH de la solución se ajustó a pH 14 con LiOH acuoso. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml) y las capas orgánicas combinadas. El residuo resultante se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (4,6/95,4) para producir 5-bromo-2-etilpiridinae como un aceite incoloro.

ETAPA B: (6-etilpiridina-3-ilo)ácido borónico

En un matraz de tres boquillas de fondo redondo de 500 ml (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 5-bromo-2- etilo-piridina (3 g, 16,12 mmol, 1,00 equiv) y tetrahidrofurano (200 ml). A continuación se añadió la mezcla resultante n-BuLi (8,4 ml, 2,5 M) gota a gota con agitación a -78°C . La solución resultante se agitó durante 30 min a -78°C en un baño de dimetilol/ N_2 . Para borato de trietilo a continuación, se añadió la mezcla resultante (4,7 g, 32,19 mmol, 2,00 equiv) gota a gota con agitación a -78°C . La solución resultante se dejó reaccionar, con agitación, durante una noche a temperatura ambiente. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de metanol (20 ml) y agua (0,5 ml). Después, la mezcla resultante se concentró bajo vacío. La solución resultante se diluyó con metanol (10 ml). El residuo resultante (10 ml) se purificó por Flash-Prep-HPLC (columna invertida) con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna, C18 gel de sílice; fase móvil, A: agua con ácido trifluoroacético (0,05%); B: MeCN = 1/100 creciente a A: agua con ácido trifluoroacético (0,05%); B: MeCN = 20/100 radio de 25 min; Detector, UV 254 nm a rendimiento de (6-etilpiridina-3-ilo) borónico como un sólido blanco.

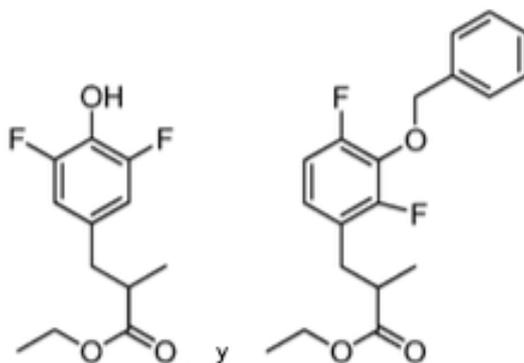
Ejemplo 72

Etilo 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)-2-metilpropanoato y etilo 3-(3-(benciloxi)-2,4-difluorofenilo)-2-metilpropanoato

5

10

15

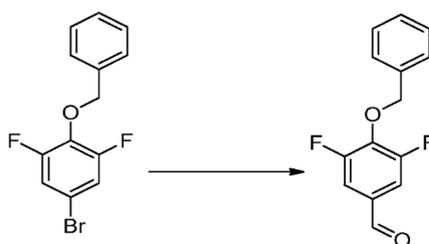


ETAPA A: 4-(benziloxi)-3,5-difluorobenzaldehído/3-(benziloxi)-2,4-difluorobenzaldehído

20

25

30



35

40

En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 2-(benziloxi)-5-bromo-1, 3-difluorobenceno (7,0 g, 23,40 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (20 ml) a

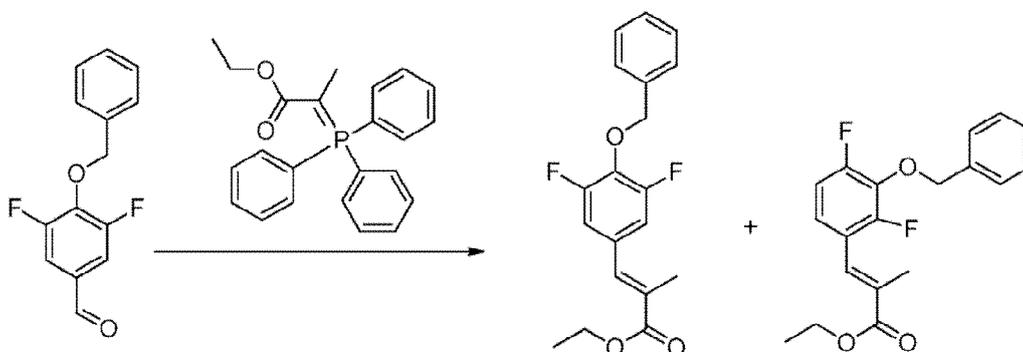
-78°C. A la mezcla resultante entonces se añadió n-BuLi (11,3 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1h a -78°C. A la mezcla resultante entonces se añadió N, N-dimetilformamida (6 ml). La solución resultante se agitó durante 1h a -78°C. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml) y las capas orgánicas combinadas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se separaron por filtración y después la mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:8) para dar 4-(benziloxi)-3, 5-difluorobenzaldehído/3-(benziloxi)-2,4-difluorobenzaldehído como un aceite incoloro.

ETAPA B: Etilo (2E)-3-[4-(benziloxi)-3,5-difluorofenilo]-2metilprop-2-enoato y etilo (2E)-3-[3-(benziloxi)-2,4-difluorofenilo]-2-metilprop-2-enoate

45

50

55



60

65

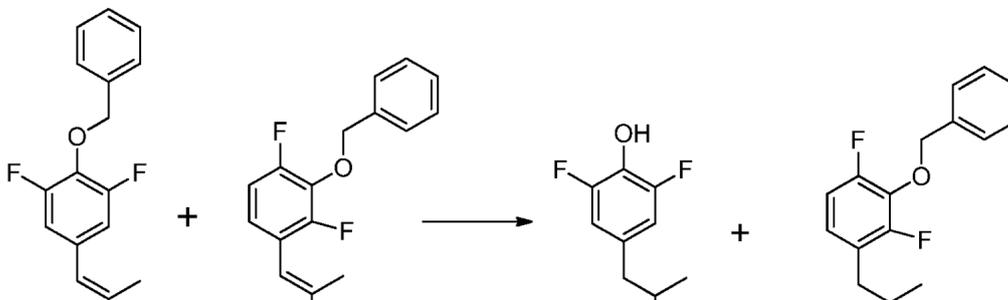
En un matraz de fondo redondo de 100ml, fue colocado 4-(benziloxi)-3,5-difluorobenzaldehído y 3-(benziloxi)-2,4-difluorobenzaldehído (4 g, 16,11 mmol, 1,00 equiv, en bruto), acetato de 2-(trifenilofosforanilideno)propanoato (8,75 g, 24,14 mmol, 1,50 equiv) y tolueno (60 ml). La solución resultante se agitó durante 12h a 110°C. Después se concentró la mezcla resultante bajo vacío. El residuo resultante se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:8) para dar acetato de (2E)-3-[4-(benziloxi)-3,5-difluorofenilo]-2-metilprop-2-enoato y acetato de (2E)-3-[3-(benziloxi)-2,4-difluorofenilo]-2-metilprop-2-enoato como aceite amarillo.

ETAPA C: etilo 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenilo)-2-metilpropanoato y etilo 3-(3-(benciloxi)-2,4-difluorofenilo)-2-metilpropanoato

5

10

15



20

25

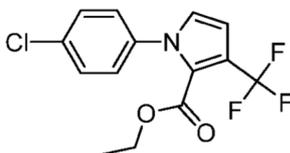
En un matraz de fondo redondo de 100ml, se colocó una solución de etilo (2E)-3-[3-(benciloxi)-2,4-difluorofenilo]-2-metilprop-2-enoato y etilo (2E)-3-[4-(benciloxi)-3,5-difluorofenilo]-2-metilprop-2-enoato (4 g, 12,04 mmol, 1,00 equiv) en EtOAc (50 ml) y paladio sobre carbono (2,5 g). A la mezcla resultante se introdujo H₂(g). La solución resultante se agitó durante la noche a 25°C. Los sólidos se separaron por filtración y la mezcla resultante se concentró a vacío. El residuo resultante se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) para producir etilo 3-(3, 5-difluoro-4-hidroxifenilo)-2-metilpropanoato y etilo3-(3-(benciloxi)-2,4-difluorofenilo)-2-metilpropanoato como un aceite incoloro.

Ejemplo 73

30

Etilo 1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-carboxilato

35

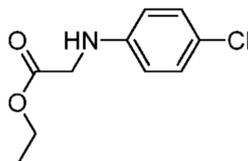


40

ETAPA A: Etilo 2-((4-clorofenilo) amino)acetato

45

50



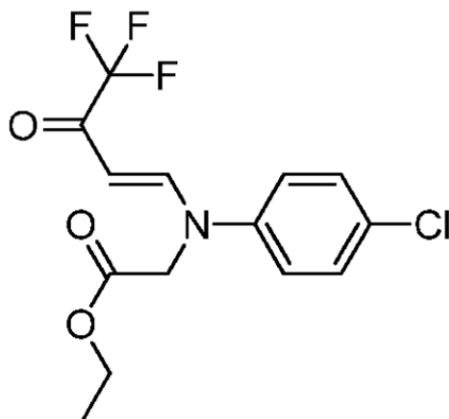
55

Una mezcla de 4-cloroanilina (12,8g, 100,3 mmol), bromoacetato de etilo (12,2 ml, 110,4 mmol), y carbonato de potasio (13,9 g, 100,3 mmol) en acetonitrilo (330 ml) se calentó durante la noche a 80°C. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y se triturodo DCM y el sólido resultante se filtró para producir acetato de 2-((4-clorofenilo) amino) acetato de etilo.

60

¹H NMR (CLOROFORM-d) δ: 7,10-7,18 (m, 2H), 6,49-6,57 (m, 2H), 4,16-4,44 (m, 3H), 3,87 (s,2H), 1,30 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

ETAPA B: (E)-Etilo 2-((4-clorofenilo)(4,4,4-trifluoro-3-oxobut-1-en-1-ilo)amino)acetato



5

10

15

20

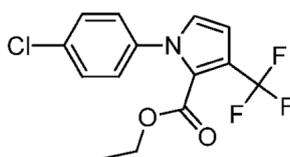
25

Una mezcla de acetato de 2-((4-clorofenilo) amino) acetato de etilo (10,0 g, 46,8 mmol) y (E) 4-ethoxy-1,1,1,1-trifluorobut-3-en-2-ona (11,0 g, 65,5 mmol) en DCM (150 ml) se calentó durante la noche a 50°C. La mezcla resultante se concentró y después se trituró con EtOAc al 20%/heptano y el sólido resultante se filtró y se lavó con heptano para dar (E)-etilo 2-((4-clorofenilo) (4,4,4-trifluoro-3-oxobut-1-en-1-yl) amino) acetato de etilo.

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 8,10 (br, 1H), 7,40 (d, J = 8,1Hz, 2H), 7,21 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 5,48 (br, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,28 (q, J = 7,1Hz, 2H), 0,85 0,91 (m, 3H).

ETAPA C: Etilo 1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2carboxyl

30



35

40

45

A una solución de (E) etilo 2-((4-clorofenilo) (4,4,4-trifluoro-3-oxobut-1-en-1-yl) amino)acetato 0,95 g, 2,83 mmol) en EtOAc (20 ml) se añadió DBU(0,85 ml, 5,66 mmol) y la mezcla resultante se calentó en un tubo sellado durante 90 min a 120°C. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (80 ml) y se lavó con KHSO₄ al 5% (2 x 80 ml) y salmuera (80 ml). La capa orgánica se concentró y el residuo se purificó por elución de un cartucho de sílice de 25 g con 0-20% EtOAc/heptano para producir acetato de 1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-carboxilato como un sólido blanco.

¹H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7,40 - 7,45 (m, 2H), 7,21-7,25 (m, 2H), 6,85 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,20 (q, J = 7,1Hz, 2H), 1,22 (t, 3H). ¹⁹F RMN (CLOROFORMO-d) δ: -57,08. Espectro de masas (ESI, m/z): Calcd. para C₁₄H₁₁ClF₃NO₂, 318,0 (M+H), encontrado 318,1

Ejemplo biológico 1: Ensayo *in vitro* GPR120 humano DiscoverX PathHunter ensayo de β-Arrestina

Principio del ensayo:

50

55

60

65

La unión de un agonista (ácidos grasos de cadena media/larga o pequeñas moléculas agonistas) a los receptor acoplado a proteína G GPR120 activa la fosfolipasa C, lo que conduce a la liberación de Ca⁺² intracelular a través la generación de inositol 1,4,5,-trifosfato (InsP₃ o IP₃). Activación de GPR120 también puede desencadenar la señalización intracelular a través del reclutamiento de β-Arrestina. En el presente método, la activación inducida por agonista del receptor humano GPR120 es monitoreada mediante el uso de PathHunter CHO-K1 GPR120 β-Arrestin Cell Line diseñada por DiscoverX, como se detalla a continuación. Las líneas celulares están diseñados para coexpresar tanto del GPCR etiquetada por (PK) ProLink/Donante de Enzimas y las proteínas de fusión de Beta-Arrestina etiquetada por Activador de Enzima (EA). Tras la activación/estimulación del receptor GPR120, la porción de β-Arrestina etiquetada por EA se transloca al receptor etiquetado, donde los dos fragmentos de enzimas son presentadas en las cercanías. En estas condiciones, estos fragmentos pueden interactuar y formar un complejo enzimático Beta-Gal activo a través de la Complementación de Fragmento de Enzima (EFC). Este complejo Beta-Gal activo puede enzimáticamente hidrolizar el sustrato para producir una señal de luz detectable; por lo tanto, la activación en función de la concentración de agonista se puede expresar como un valor de EC₅₀ para determinar las actividades de compuestos relativos. Por tanto, este ensayo *in vitro* sirve para evaluar la actividad agonista compuesto de la GPR120.

Procedimiento β -Arrestina A:

En el procedimiento β -Arrestina A, la célula utilizada era PathHunter CHO-K1 GPR120 β -Arrestina Cell Line, expresando la forma larga de GPR120 humana (número de acceso Genbank NM_181745), con 3000 células por pocillo.

Procedimiento β -Arrestina B:

En el procedimiento β -Arrestina B, Las células utilizadas fueron PathHunter CHO-K1 GPR120 β -Arrestina Cell Line, que expresan la forma corta del receptor GPR120 (Acceso #NM_181745), con 5000 células/pocillo.

Procedimiento de ensayo

Las células seleccionadas de β -Arrestina CHO-K1 GPR120 se cultivaron en medio de Ham F12 suplementado con 10% de suero bovino fetal (FBS), 1% de glutamina, 1X p/s, 800 μ g/ml de G418 y 300 μ g/ml de higromicina B (para la selección). Poblaciones celulares se mantuvieron y se cultivaron en un estado subconfluyente usando procedimientos estándar de cultivo de células. El día antes del experimento, se recogieron las células con tampón de disociación celular no enzimática y se resuspendieron en medio de crecimiento completo a la concentración deseada. Entonces una placa Corning 384 se sembró con el número apropiado de células en un volumen de 25 μ L por pocillo. Las placas sembradas se incubaron durante la noche a 37°C.

En el día del experimento, se preparó el tampón de ensayo conteniendo (a) HBSS con Ca^{++} y Mg^{++} , (b) 20 mM de HEPES, y (c) 0,1% estabilizador BSA (pH 7,4). El medio de crecimiento se retiró suavemente de las placas de células y se añadió 20 μ L de tampón de ensayo a cada pocillo. La placa se incubó a 37°C durante 60 minutos. Los compuestos de ensayo se diluyeron en serie en tampón de ensayo a concentraciones deseadas (más particularmente, a una o más de las siguientes concentraciones μ M: 25 μ M, 12,5 μ M, 6,25 μ M, 3,125 μ M, 1,5621 μ M, 0,781 μ M, 0,391 μ M, 0,1951 μ M, 0,098 μ M, 0,049 μ M, 0,024 μ M, 0,012 μ M). A continuación, se añadió cinco μ l de dilución de compuesto a cada pocillo y la placa se incubó a 37°C durante 90 minutos. Los reactivos de detección se prepararon de acuerdo con la instrucción de fabricación. Doce μ l de los reactivos de detección se añadieron a cada pocillo y se incubó la placa a temperatura ambiente durante 60 minutos.

Las placas se leyeron en un instrumento EnVision, utilizando el nombre de protocolo: luminiscencia, tipo de placa: 384 Costar, altura de medida: 3 mm, Tiempo de medición: 1s, Aperture: 384 placa de abertura. El % de actividad con relación a el control positivo se calculó usando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de actividad} = \frac{\text{Cómputo}_{\text{compuesto}} - \text{Cómputo}_{\text{vehículo}}}{\text{Cómputo}_{\text{control positivo}} - \text{Cómputo}_{\text{vehículo}}} \times 100\%$$

Los valores de % de actividad se representaron frente a la concentración de compuesto de ensayo y se ajustaron a una curva dosis-respuesta sigmoidal con una pendiente de Hill = 1 (valor fijo) usando regresión no lineal con GraphPad Prism 5.0 para calcular los valores de EC_{50} . La ecuación de ajuste era: $Y = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + 10^{-(\text{LogEC}_{50} - X) \cdot \text{HillSlope}})$, donde X es el logaritmo de la concentración y Y es la respuesta.

Ejemplo biológico 2: Ensayo *in vitro* GPR120 humano en Ensayo de Flujo de calcio**Principio del ensayo**

Este ensayo *in vitro* sirve para evaluar la actividad agonista del compuesto de ensayo en contra de la variante corta de corte y empalme (SVS con número de acceso NM_001195755,1 confirmada por datos de secuenciación) del receptor GPR120. La variante de empalme corto humano #2 (NM_001195755,1) carece de un exón en marco de codificación en comparación con la variante 1 (variante de empalme largo humano NM_181745,3), resultando en una isoforma más corta (GPR120-S) que carece de un segmento de proteína de 16 aa en comparación con isoforma GPR120-L. La plataforma de ensayo utiliza células HEK-293 que transfectan establemente para expresar la forma corta humana GPR120. Estas células se cargan primero con el colorante sensible al Ca^{+2} , Fluo-4 NW. Tras la estimulación, intracelular liberado Ca^{+2} puede unirse al tinte y alterar su intensidad de fluorescencia. Este aumento en la señal de fluorescencia, y de este modo el flujo en intracelular [Ca^{2+}], es detectado y se cuantificaron por obtención de imágenes de fluorescencia usando un lector de FLIPR. Los efecto del agonista se mide como una función de la concentración y se utilizó para calcular un EC_{50} en base a una curva de respuesta.

Procedimiento de calcio A:

En este procedimiento se emplearon 2500 células/pocillo.

Procedimiento de calcio B:

En este procedimiento/pocillo se emplearon 4200 células.

Procedimiento del ensayo:

Un clon de GPR120 humano (número de acceso de Genbank NM_001195755,1) se colocó en la expresión de mamífero pcDNA3.1 vector que lleva el gen de resistencia a neomicina. Una célula de mamífero estable se generó mediante la colocación del clon anterior en un fondo HEK293. Células clonales que responden a los ácidos grasos de cadena larga tenían niveles de expresión de GPR120 confirmado por RT-qPCR. Células humanas HEK-GPR120 se cultivaron en Medio de Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM)/medio F12 suplementado con 10% de suero bovino fetal (FBS), 1% de L-glutamina y 1% de penicilina/estreptomina y 0,5 mg/ml de G418. Las células se dividieron 2 veces a la semana para mantener las células en el crecimiento de log-fase.

En la preparación para el ensayo, las células HEK transfectadas de forma estable con GPR120 Humano (2,5K células por pocillo en medio de crecimiento 25 μ l) se sembraron en placas de 384 pocillos y después se incubaron durante la noche (37°C, 5% de CO₂). Al día siguiente, se cambió el medio a 20 μ l de tampón de ensayo y se privó la célula durante 1h a 37°C. La solución de tinte de carga (2X tinte) se preparó usando el tampón de ensayo 10ml, 100 μ l de probenecid 250 mM, 1 botella de componente A, y 20 μ l de tinte en DMSO. Veinte μ l de tampón de carga de tinta 2X después se añadió a cada pocillo. Los platos se incubaron a 37°C durante 30 min, a continuación, a temperatura ambiente durante un 15 minutos adicionales, antes de realizarse el ensayo en FLIPR.

Los compuestos de ensayo se prepararon en tampón de ensayo (2 μ l de compuesto de ensayo + 198 μ l de tampón de ensayo, DMSO final en placa de ensayo es 0,2%) en el deseado concentración, más particularmente al 100 μ M, 50 μ M, 25 μ M, 12,05 μ M, 6,25 μ M, 3,125 μ M, 1,562 μ M, 0,781 μ M, 0,391 μ M, 0,195M μ , 0,098 μ M, 0,049 μ M, 0,024 μ M y 0,012 μ M.

El ensayo se realizó en un lector de placas FLIPR usando los siguiente parámetros. Línea de base se leyó durante 10 segundos a intervalos de 1 seg. El programa se estableció para transferir 10 μ L de ligando de la placa de compuesto a la célula placa después de la lectura de línea base. La aspiración fue ejecutada en: velocidad de 10 μ l/sec, altura 4,6 μ l; al dispensación fue ejecutada en: velocidad de 30 μ l/sec, altura de 45 μ l. Después de la adición del compuesto, cada pocillo se leyó durante 300 segundos, con mediciones recogidas a intervalos de 1 seg.

Los datos cinéticos de la FLIPR se basaron en una ventana de 5 minutos para recopilación de datos. La fluorescencia de cada pocillo de muestra se utilizó para el cálculo individual de un valor RFU normalizado, que se definió como máximo la respuesta menos la respuesta mínima. La lectura de fluorescencia normalizada (RFU) se calculó como sigue:

$$RFU = F_{max} - F_{min}$$

Los datos se ajustaron a una curva dosis-respuesta sigmoidal con una variable pendiente de Hill (<2) usando regresión no lineal con GraphPad Prism 5.0 para calcular los valores de EC₅₀. La ecuación de ajuste fue: $Y = Bottom + (Top - Bottom) / (1 + 10^{-(LogEC_{50} - X) * ladera})$, donde X es el logaritmo de la concentración e Y es la respuesta.

Los compuestos representativos de fórmula (I) se ensayaron según procedimiento que el descrito en el Ejemplo Biológico 1 y 2 anteriormente, con resultados como enumerados en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3: GPR120 EC₅₀ (μ M)

ID No.	β -Arrestina A CE ₅₀ (μ M)	B-arrestina B CE ₅₀ (μ M)	Calcio A CE ₅₀ (μ M)	Calcio B EC ₅₀ (μ M)
1	1,035		0,353	
2			> 19,9986	
3	0,592		1,042	0,164
4			> 19,9986	
5	0,130		0,435	0,368

ES 2 629 501 T3

	6	0,730		0,819	0,161
	7			1,731	1,173
5	8	1,004		0,528	0,173
	9			3,709	1,365
	10	0,258		1,087	0,740
	11	0,859		0,934	0,161
10	12			4,255	1,139
	13			1,556	0,899
	14			2,890	1,396
	15	1,104		0,993	0,088
	16	0,639		0,836	0,091
15	17	0,238		1,089	0,533
	18			1,305	0,611
	19	0,283		0,843	0,261
	20			1,267	0,289
	21	0,087		0,709	0,282
20	22			1,516	0,112
	23			1,114	0,199
	24	0,308		0,931	0,227
	25	0,203		0,608	0,413
	26	0,249		0,916	0,230
25	27	0,046		0,218	0,054
	28	0,221		0,641	0,108
	29	0,053	0,063	1,006	0,162
	30	0,025		0,427	0,246
30	31	0,061		0,222	0,067
	32	0,357		0,402	0,117
	33	0,048		0,434	0,082
	34	0,171	0,179	0,517	0,040
	35	0,201		0,507	0,063
35	36	0,120		0,444	0,145
	37	0,016		0,119	0,028
	38	0,678		0,450	0,101
	39	0,264	0,219	0,306	0,050
40	40			1,920	0,896
	41			1,264	0,247
	42	0,293		0,810	0,084
	43	0,359		0,558	0,063
	44	0,098		0,432	0,050
45	45			1,442	0,512
	46	0,099		0,621	0,043
	47	0,241		0,375	0,066
	48	0,098		0,098	0,030
	49	1,242		0,870	0,289
50	50			0,395	0,058
	51			0,675	0,197
	52			0,285	0,071
	53			1,990	0,428
	54			0,497	0,115
55	55			0,215	0,034
	56			1,409	0,877
	57			0,840	0,077
	58	0,932		0,882	0,162
60	59		0,417		0,290
	60		0,549		0,186
	61		0,639		0,236
	62		0,096		0,262
	63				1,151
65	64		0,264		0,212

65		0,809		0,547
66		0,412		0,315
67		0,206		0,368
68		0,311		0,357
69		0,630		0,488
70		0,069		0,080

Ejemplo Biológico 3: Ensayo *in vivo* Examen OGTT de ratones GPR120 DIO

Ratones C57Bl6 de 18-22 semanas de edad, en una dieta alta en grasas (60% HFD) durante 12-16 semanas (peso corporal medio de 3,741 g) se mantuvieron en ayunas durante 6 horas, con la eliminación de los alimentos que ocurre a 7:00 en la mañana del estudio. Los animales se clasifican en grupos de tratamiento el día antes del estudio por el peso corporal. Animales fuera de los límites de 30-50g se quedaron fuera del estudio. Los animales habían sido manipulados durante un total de 5-8 días (1-3 días inmediatamente antes del estudio). Glucosa (en jeringas de 1ml) se extrajo en la mañana del estudio. Los compuestos de ensayo se rotaban y sólo se colocaron en jeringas de 1ml antes del comienzo del estudio. Los animales se sangraron a través del recorte de la cola para determinar los niveles basales de glucosa antes de la dosificación de los tratamientos. Un sistema de monitorización de glucosa en sangre Ascensia BREEZE por Bayer se utilizó para determinar los niveles de glucosa.

Los animales fueron trasladados a la sala de pruebas a los ~9-11:00 para proporcionarles tiempo para aclimatarse. Las hemorragias y dosificación empezaron a aproximadamente 13:00 en intervalos de 30 segundos por animal. Todos los grupos se dosificaron 30 minutos antes de la glucosa administración en un volumen de dosis de 10 ml/kg (el volumen de la dosis se calculó por separado para cada animal individual). Los compuestos de ensayo se administraron a dos o más de las siguientes dosis: 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg.

Treinta minutos después de la primera dosis (con compuesto de ensayo), los animales se sangraron de nuevo por una segunda línea de base, o T=0, e inmediatamente se dosificaron con glucosa (solución al 20%; TEKNOVA, 250ml de frasco estéril c/número de catálogo G0525) a través de una inyección de PO. El volumen de dosis exacta para la glucosa también se calculó por separado para cada animal individual.

La glucosa en sangre se midió a los 15, 30, 45, 60, y 90 minutos después de la administración de glucosa a través de la cola cortada. Si un animal alcanzó un valor de "HI", el límite superior del glucómetro (600 mg/dl) se sustituyó como el valor de glucosa en sangre y el estudio se analizó como normal sin exclusiones. Si el 50% o más de cualquier grupo de tratamiento alcanza un valor "HI" al menos una vez, el estudio se considera no válido y debe repetirse. Los valores de glucosa se tipificaron en una hoja de cálculo EXCEL en la que se utilizaron para calcular post-compuesto y post-glucosa de AUC de glucosa y AUC delta. Las curvas de desviación de glucosa y las diferentes versiones de AUC se graficaron en GraphPad Prism 5.

Métodos Estadísticos:

Nota: Todas las estadísticas realizadas en este estudio se realizaron utilizando el paquete de software estadístico GraphPad Prism 5. Los procedimientos estándar para el análisis de conjuntos de datos de cribado de compuestos GPR120 en OGTT de ratón DLO eran como se indica a continuación. Además de las estadísticas que se ejecutaron utilizando Graph Pad Prism 5, Microsoft Excel se utilizó para calcular los porcentajes de cambio en el AUC a partir de grupos de vehículos como se detalla a continuación.

Cambio de -30 a 0 glucosa BSLN, glucosa cruda AUC de -30 a 90 min, AUC de glucosa delta de -30 a 90 min, AUC de glucosa alta de 0 a 90 min, AUC de glucosa delta de 0 a 90 min se analizaron usando un Análisis de Estadísticas de Columna, con valores medios utilizados para calcular el % de cambio del grupo medio de vehículo, así como medio, SEM y/o % de cambio desde el vehículo, en su caso; y el uso de One-Way ANOVA c/ Tukey Post-Test (comparando todos los pares de columnas) con cada grupo de tratamiento examinado para ver si era estadísticamente significativo en comparación con el vehículo (* = P <0,05, **P <0,01, *** = P <0,001).

Los compuestos representativos de la presente invención se ensayaron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo biológico 3, con resultados que se enumeraron en la Tabla 3-4, a continuación.

La Tabla 3: Resultados OGTT GPR120 DIO

ID N°	AUC glucosa de reducción de DIO	
	10 mg/kg	3 mg/kg
34	-50%	-27%
39	-68%	-59%
70	-82%	-79%

La respuesta a la dosis DIO se midió para el Compuesto # 70, con los resultados que se enumeran en la Tabla 4, a continuación:

Tabla 4: DIO Respuesta a la Dosis Compuesto # 70

Dosis	Reducción de la glucosa AUC
3,0mg/kg	-73%
1,0 mg/kg	-54%
0,3mg/kg	-8%
0,1mg/kg	9%

Ejemplo biológico 4: Ensayos in vivo**A: IPGTT de ratón GPR120 C57b16**

Ratones masculinos C57bl/6J se trajeron a las 8 semanas de edad de Jackson Labs. Ratones individuales pesaban en cualquier lugar en el intervalo de 25-30 gramos en el día de estudio. Los ratones se mantuvieron en ayunas, con la eliminación de los alimentos que ocurre a las 7:00 en la mañana del estudio. Los animales se trasladaron a temperatura ambiente a las 10:00, para darles tiempo para aclimatarse. Glucosa (jeringas de insulina) se extrajo ya sea la noche anterior o la mañana del estudio. La glucosa se dosificó (IP) a 1,5 g/kg en 7,5ml/kg (20% de glucosa recta TEKNOVA, frasco estéril de 250ml c/número de catálogo G0525). Los compuestos de ensayo se rotaban y sólo se colocaron en las jeringas antes del estudio de graduación. Los animales se sangraron a través del recorte de la cola para determinar los niveles de glucosa basales antes de la dosificación de los tratamientos. Un sistema de glucosa en sangre Ascensia BREEZE por Bayer (usando discos únicos de 10 pruebas) se utilizó para determinar los niveles de glucosa. Las hemorragias comenzaron aproximadamente a las 24:45 y la dosificación empezó a intervalos de 1 minuto, inmediatamente después. Todos los grupos se dosificaron 30 minutos antes de la administración de glucosa a un volumen de dosis de 10ml/kg (el volumen de la dosis se calculó por separado para cada animal individual). Treinta minutos después de que los primeros animales de dosis se sangraron de nuevo para una segunda línea de base, o T=0, y se dosificaron inmediatamente con glucosa a través de una inyección i.p. El volumen de dosis exacta para la glucosa también se calculó por separado para cada animal individual. Las mediciones de glucosa se tomaron a -30 min antes de la dosificación del compuesto, en t=0 (inmediatamente antes de la dosificación de la glucosa), y a 15, 30, 45, 60, 90 min después de la dosificación de glucosa.

Los valores de glucosa se introdujeron en una hoja de Excel y se representaron en GraphPad Prism. Los siguientes se calcularon a partir del prisma: Cambio del -30 a 0 glucosa BSLN, AUC de glucosa bruta -30 a 90 min, AUC de glucosa delta de -30 a 90 min, glucosa bruta sin procesar AUC de glucosa de 0 a 90 min, AUC de glucosa delta de 0 a 90 min.

B: Ratón de C57B16 OGTT

El diseño del ensayo es el mismo que el descrito anteriormente para el ratón C57bl6 IPGTT. La diferencia es que la glucosa se dosificó PO en 3 g/kg, 7,5 ml/kg de 40% de glucosa.

Los compuestos representativos de la presente invención se ensayaron de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo biológico 4, anteriormente, con resultados enumerados en la Tabla 5 a continuación.

Tabla BIO-5: Resultados IPGTT GPR120 ratón C57bl6

Nº de ID	10,0 mg/kg	30,0 mg/kg
1		No diferente del vehículo
27	-16	
29	-14	
29	-15	
30	-53	
31	-43	
33	-26	
37	-30	

La respuesta de dosis de ratón C57bl6 IPGTT se midió para compuestos representativos de la presente invención, con resultados como se indica en Tabla 6, a continuación.

Tabla 6: respuesta de dosis de ratón C57B16 IPGTT

Dosis	Compuesto # 30	Compuesto # 31
10 mg/kg	-48%	-44%
3 mg/kg	-14%	-39%
1 mg/kg	1%	2%

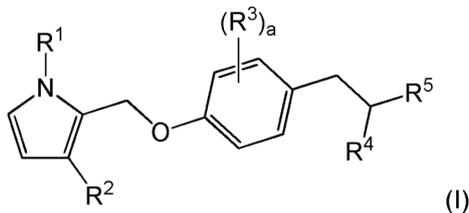
Ejemplo de formulación 1: (Ejemplo profético) Forma de Dosificación Sólida Oral

Como una realización específica de una composición oral, 100 mg del Compuesto # 70, preparado como en el Ejemplo 1, anteriormente se formulan con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gel dura de tamaño O.

Mientras que la memoria descriptiva anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos proporcionados para el propósito de ilustración, se entenderá que la práctica de la invención abarca la totalidad de las variaciones usuales, adaptaciones y/o modificaciones como dentro del alcance de las reivindicaciones.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula (I)



En la que

R¹ se selecciona entre el grupo constituido por fenilo y piridinilo; en donde el fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, ciano, carboxi, C(O)O-(C₁₋₄alquilo), -C(O)-(C₁₋₄alquilo), C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con fluoro, C₁₋₄alcoxi y C₁₋₄alcoxi sustituido con fluoro;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo y fluoro sustituido C₁₋₄alquilo;

a es un número entero de 0 a 3;

cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno, C₁₋₄alquilo y C₁₋₄alquilo sustituido con fluoro y ciano;

siempre que cuando a es 2 o 3, entonces solo un R³ puede ser ciano;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂OH y C(O)OH; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto como en la Reivindicación 1, en el que

R¹ se selecciona entre el grupo constituido por fenilo y piridinilo; en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C₁₋₄alquilo, C₁₋₄alquilo sustituido con fluoro y C₁₋₄alcoxi sustituido con fluoro; y en donde el piridinilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en C₁₋₄alquilo y C₁₋₄alcoxi;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, C₁₋₄alquilo y C₁₋₄alquilo sustituido por fluoro;

a es 2;

cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno y C₁₋₂alquilo;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂OH y -C(O)OH;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto como en la Reivindicación 2, en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo y piridina-3-ilo; donde el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, C₁₋₂alquilo, C₁₋₂alquilo sustituido con fluoro, C₁₋₂alcoxi y C₁₋₂alcoxi sustituido con fluoro;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, C₁₋₂alquilo y fluoro sustituido C₁₋₂alquilo a es 2;

cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halógeno y C₁₋₂alquilo; y en donde los grupos R³ son los mismos y están unidos en las posiciones 2 y 3 o a las posiciones 3 y 5;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂OH y C(O)OH;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto como en la Reivindicación 1, en el que

R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilo-fenilo, 4-etilofenilo, 4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilo-fenilo, 6-metilo-piridina-3-ilo, 6-etilopirid-3-ilo y 6-metoxipirid-3-ilo;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo y pentafluoroetileno;

a es 2;

R³ se selecciona del grupo que consiste en 2,3-difluoro, 2,3-dimetilo y 3,5-difluoro;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂OH y -C(O)OH; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Un compuesto como en la Reivindicación 4, en el que
 R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilo-fenilo, 4-etilofenilo, 4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 3-fluoro-4-metilo-fenilo, 6-metilo-piridina-3-ilo, 6-etilo-piridina-3-ilo y 6-metoxi piridina-3-ilo;
- 5 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo y trifluorometilo;
 a es 2;
 R³ se selecciona del grupo que consiste en 2,3-difluoro, 2,3-dimetilo y 3,5-difluoro;
 R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;
 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂OH y -C(O)OH;
 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. Un compuesto como en la Reivindicación 4, en el que
 R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilo-fenilo, 4-etilofenilo, 4-metoxifenilo, 6-metilo-piridina-3-ilo, 6-etilo-piridina-3-ilo y 6-metoxi-piridina-3-ilo;
- 15 R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, bromo y trifluorometilo;
 a es 2;
 R³ se selecciona del grupo que consiste en 2,3-difluoro, 2,3-dimetilo y 3,5-difluoro;
 R₄ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;
 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂OH y -C(O)OH;
 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
7. Un compuesto como en la Reivindicación 4, en el que
 R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 4-clorofenilo, 4-metilo-fenilo, 4-etilofenilo, 4-metoxifenilo, 6-metilo-piridina-3-ilo, 6-etilo-piridina-3-ilo y 6-metoxi-piridina-3-ilo;
- 25 R² es trifluorometilo;
 a es 2;
 R³ se selecciona del grupo que consiste en 2,3-difluoro, 2,3-dimetilo y 3,5-difluoro;
 R₄ es hidrógeno;
 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂OH y -C(O)OH;
 30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
8. Un compuesto como en la Reivindicación 4, en el que
 R¹ se selecciona del grupo que consiste en 4-clorofenilo, 4-metilo-fenilo, 4-fenilo etilo, 6-metilo piridina- 3-ilo y 6-etilo-piridina -3-ilo;
- 35 R² es trifluorometilo;
 a es 2;
 R³ se selecciona del grupo que consiste en 2,3-difluoro y 3,5-difluoro;
 R₄ es hidrógeno;
 R⁵ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂OH y -C(O)OH;
 40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Un compuesto como en la Reivindicación 4, seleccionado del grupo que consiste en
 3-(4-[[1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-2,3-dimetilo-fenilo)ácido propanoico;
 3-(4-[[1-(4-etilo-fenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-2,3-difluorofenilo)ácido propanoico;
 45 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-metilofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)ácido propanoico;
 3-(2,3-dimetilo-4-[[1-(4-metilofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)ácido propanoico;
 3-(4-[[1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)propan-1-ol;
 3-(2,3-difluoro-4-[[1-(6-metoxipirid-3-ilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)ácido propanoico;
 3-(4-[[1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)ácido propanoico;
 50 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, preferiblemente en el que el compuesto se
 selecciona del grupo que consiste en
 3-(4-[[1-(4-etilofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-2,3-difluorofenilo)ácido propanoico;
 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-metilofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]fenilo)ácido propanoico;
 3-(4-[[1-(4-clorofenilo)-3-(trifluorometilo)-1H-pirrol-2-ilo]metoxi]-3,5-difluorofenilo)ácido propanoico;
 55 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos
10. Una composición farmacéutica de (a) que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la reivindicación 1, o una composición farmacéutica (b) hecha por la mezcla de un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 60
11. Un proceso para fabricar una composición farmacéutica que comprende la mezcla de un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 65
12. Un compuesto de la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de la reivindicación 10 para uso en un método de tratamiento de un trastorno modulado por el receptor de GPR120, en el que el método comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1 o la

composición farmacéutica de la reivindicación 10.

5 13. El compuesto o composición de la reivindicación 12 para su uso como en la reivindicación 12, en el que el trastorno modulado por el receptor de GPR120 se selecciona del grupo que consiste en obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, tolerancia alterada a la glucosa oral, resistencia a la insulina, diabetes mellitus de tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, niveles elevados de LDL, niveles elevados de triglicéridos, la obesidad inducida por la inflamación, la osteoporosis y la obesidad relacionada con trastornos cardiovasculares.

10 14. Un compuesto como en la Reivindicación 1 para uso como un medicamento.