

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 992**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 211/22</b>	(2006.01)	<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/451</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/453</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4535</b>	(2006.01)	<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/454</b>	(2006.01)	<b>C07D 405/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4545</b>	(2006.01)	<b>C07D 405/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/497</b>	(2006.01)	<b>C07D 409/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/506</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)	<b>C07D 413/14</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)	<b>C12N 15/09</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.08.2014 PCT/JP2014/070972**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.02.2015 WO15020184**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2014 E 14834225 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 3031799**

54 Título: **Compuesto aromático**

30 Prioridad:

**09.08.2013 JP 2013167065**

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

**19.06.2018**

73 Titular/es:

**TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED  
(100.0%)  
1-1 Doshomachi 4-chome Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 541-0045, JP**

72 Inventor/es:

**AIDA, JUMPEI;  
YOSHITOMI, YAYOI;  
HITOMI, YUKO;  
NOGUCHI, NAOYOSHI;  
HIRATA, YASUHIRO;  
FURUKAWA, HIDEKI;  
SHIBUYA, AKITO;  
WATANABE, KOJI;  
MIYAMOTO, YASUFUMI;  
OKAWA, TOMOHIRO;  
TAKAKURA, NOBUYUKI y  
MIWATASHI, SEIJI**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 672 992 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

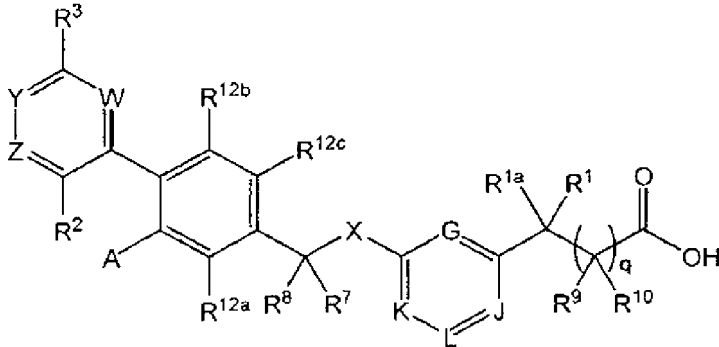
Compuesto aromático

**[Campo técnico]**

5 La presente invención se refiere a un compuesto de anillo aromático novedoso que tiene una actividad agonista de GPR40 y una acción secretagoga de GLP-1.

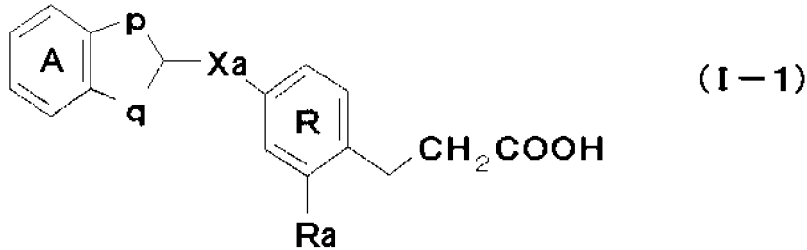
**(Antecedentes de la invención)**

El documento de patente 1 describe el siguiente compuesto.



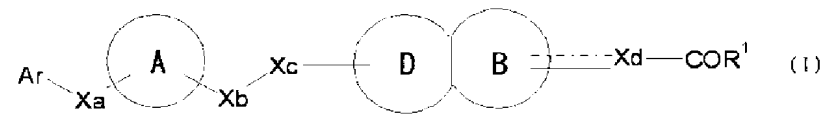
en donde cada símbolo es como se describe en el documento de patente 1.

10 El documento de patente 2 describe el siguiente compuesto.

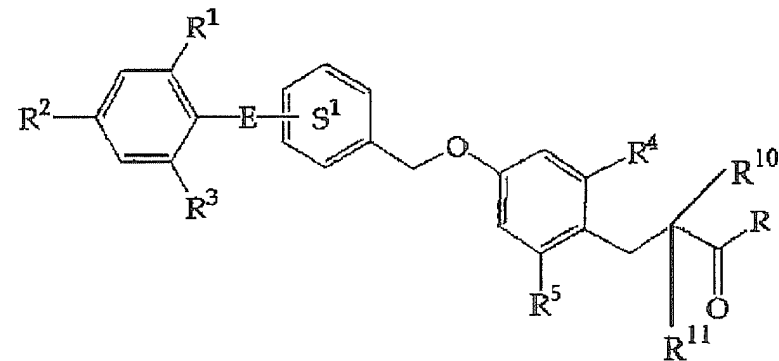


en donde cada símbolo es como se describe en el documento de patente 2.

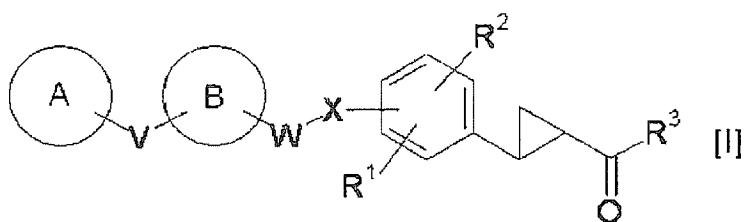
El documento de patente 3 describe el siguiente compuesto.



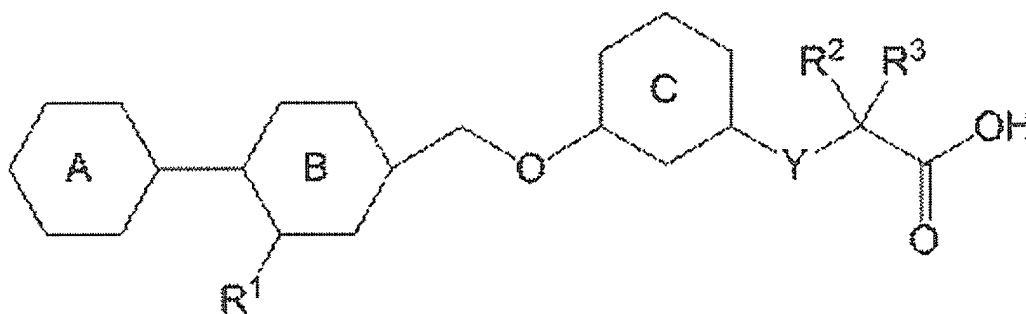
15 en donde cada símbolo es como se describe en el documento de patente 3. El documento de patente 4 describe el siguiente compuesto.



en donde cada símbolo es como se describe en el documento de patente 4. El documento de patente 5 describe el siguiente compuesto.



5 en donde cada símbolo es como se describe en el documento de patente 5. El documento de patente 6 describe el siguiente compuesto.



en donde cada símbolo es como se describe en el documento de patente 6.

Sin embargo, ningún documento describe específicamente el compuesto de la presente solicitud.

**[Lista de documentos]**

10 **[Documentos de patente]**

[Documento de patente 1] WO 2009/048527

[Documento de patente 2] US2009-0012093

[Documento de patente 3] US2006-0258722

[Documento de patente 4] US2007-0149608

15 [Documento de patente 5] US2010-0144806

[Documento de patente 6] WO 2013/122029

**[Compendio de la invención]**

[Problemas a resolver por la invención]

20 La presente invención busca proporcionar un anillo aromático novedoso que tenga una actividad agonista de GPR40 y acción secretagoga de GLP-1, y sea útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes y similares.

**Medios para resolver los problemas**

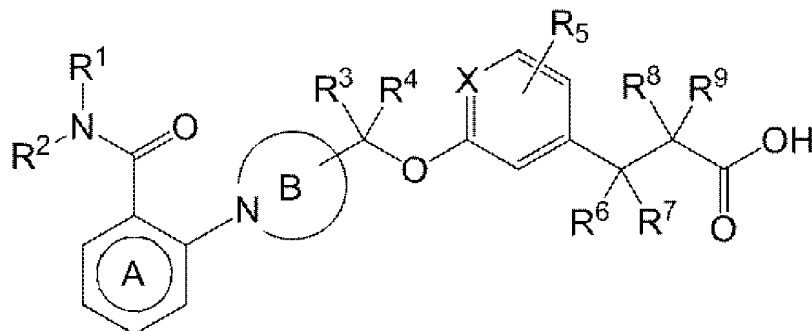
**[Medios para resolver los problemas]**

25 Los presentes inventores han realizado diversos estudios intensivos y han descubierto que el compuesto representado por la siguiente fórmula (I) inesperadamente tiene una actividad agonista de GPR40 superior y acción secretagoga de GLP-1 y proporciona un medicamento seguro y útil para que sea un agente para la profilaxis o el tratamiento de patología o enfermedad relacionada con el receptor GPR40 de mamífero. Basándose en estos hallazgos, han completado la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a

30

[1] un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde

el anillo A es un anillo aromático opcionalmente sustituido de manera adicional;

- 5 el anillo B es un anillo saturado de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido de manera adicional;

X es -N= o -CH=;

cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente un átomo de hidrógeno o un sustituyente;

- 10 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están opcionalmente unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un anillo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;

cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o a grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;

cada uno de R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> es independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>;

- 15 R<sup>6</sup> es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido; y

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> están opcionalmente unidos entre sí para formar, junto con el átomo de carbono adyacente, un anillo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido,

o una sal del mismo (en lo sucesivo en el presente documento en ocasiones se denominará como compuesto (I));

- 20 [2] el compuesto del [1] anteriormente mencionado, en donde el anillo A es un anillo de benceno opcionalmente sustituido de manera adicional con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre

(1) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>;

(2) un grupo carbamoilo;

(3) un grupo hidroxilo;

(4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

- 25 (5) un grupo alquiltío C<sub>1-6</sub>;

(6) un grupo ciano;

(7) un átomo de halógeno y

(8) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o una sal del mismo;

[3] el compuesto de [1] o [2] anteriormente mencionado, en donde el anillo B es

- 30 (1) un anillo de azetidina, (2) un anillo de pirrolidina o (3) un anillo de piperidina opcionalmente sustituido de manera adicional con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o una sal del mismo;

[4] el compuesto de uno de [1] - [3] anteriormente mencionados, en donde X es -N= o una sal del mismo;

[5] el compuesto de uno de [1] - [4] anteriormente mencionados, en donde cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es

independientemente

(i) un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre

5 (1) ciano, (2) hidroxilo, (3) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, (4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (5) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (6) un grupo heterocíclico aromático, (7) un grupo heterocíclico no aromático, (8) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, (9) un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-amino opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y (10) un átomo de halógeno o

(ii) un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre

10 (1) ciano, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (4) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, (5) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, (6) un grupo heterociclil-carbonilo que contiene nitrógeno y (7) un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo o una sal del mismo;

[6] el compuesto de cualquiera de [1]-[5] anteriormente mencionados, en donde R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son átomos de hidrógeno o una sal del mismo;

15 [7] el compuesto de uno de [1] - [6] anteriormente mencionados, en donde R<sup>6</sup> es un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o una sal del mismo;

[8] el compuesto del [1] anteriormente mencionado, en donde el anillo A es un anillo de benceno opcionalmente sustituido de manera adicional con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre

(1) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>;

(2) un grupo carbamoilo;

20 (3) un grupo hidroxilo;

(4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;

(5) un grupo alquiltío C<sub>1-6</sub>;

(6) un grupo ciano;

(7) un átomo de halógeno; y

25 (8) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,

el anillo B es (1) un anillo de azetidina, (2) un anillo de pirrolidina o (3) un anillo de piperidina opcionalmente sustituido de manera adicional con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,

X es -N=,

30 cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente

(i) un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre

35 (1) ciano, (2) hidroxilo, (3) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, (4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (5) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (6) un grupo heterocíclico aromático, (7) un grupo heterocíclico no aromático, (8) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, (9) un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-amino opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y (10) un átomo de halógeno o

(ii) un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre

40 (1) ciano, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (4) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, (5) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, (6) un grupo heterociclil-carbonilo que contiene nitrógeno y (7) un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son átomos de hidrógeno y R<sup>6</sup> es un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o una sal del mismo;

[9] ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico o una sal del mismo;

45 [10] ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(4,6-dimetilpirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico o una sal del mismo;

[11] ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il) propanoico o una sal del mismo;

[12] un medicamento que comprende el compuesto de [1] o una sal del mismo;

[13] el medicamento de [12] anterior, que es un regulador de la función del receptor GPR40;

5 [14] el medicamento de [12] anterior, que es un agente profiláctico o terapéutico par la diabetes;

[15] el compuesto de la invención para su uso en un método para la prevención o el tratamiento de la diabetes en un mamífero, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto del [1] anteriormente mencionado o una sal del mismo al mamífero;

10 [16] el compuesto de la invención para su uso en un método para la regulación de la función del receptor GPR40 en un mamífero, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto del [1] anteriormente mencionado o una sal del mismo al mamífero;

[17] uso del compuesto del [1] anteriormente mencionado o una sal del mismo para la producción de un agente para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes;

15 [18] el compuesto del [1] anteriormente mencionado o una sal del mismo para su uso para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes; y similares.

### [Efecto de la invención]

Ya que el compuesto (I) tiene una actividad agonista de GPR40 superior y acción secretagoga de GLP-1, es superior en la propiedad como un producto farmacéutico tal como la estabilidad y similares y muestra en particular alta solubilidad, baja toxicidad, buena cinética tal como sostenibilidad en sangre y similares, puede proporcionar un agente seguro y útil para la profilaxis o el tratamiento de patología o enfermedad relacionada con el receptor GPR40 de mamífero.

### (Descripción detallada de la invención)

La presente invención se explica en detalle a continuación.

25 La definición de cada sustituyente usado en la presente memoria descriptiva se describe con detalle a continuación. A menos que se especifique otra cosa, cada sustituyente tiene la siguiente definición.

En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "átomo de halógeno" incluyen flúor, cloro, bromo y yodo.

En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, hexilo, isohexilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 3,3-dimetilbutilo y 2-etilbutilo.

30 En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen metilo, clorometilo, difluorometilo, triclorometilo, trifluorometilo, etilo, 2-bromoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo, pentafluoroetilo, propilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, isopropilo, butilo, 4,4,4-trifluorobutilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, 5,5,5-trifluoropentilo, hexilo y 6,6,6-trifluorohexilo.

En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo alqueno C<sub>2-6</sub>" incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 3-hexenilo y 5-hexenilo.

40 En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo alquino C<sub>2-6</sub>" incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo y 4-metil-2-pentinilo.

En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo y adamantilo.

45 En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente halogenado" incluyen un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 2,3-difluorociclopropilo, ciclobutilo, difluorociclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

50 En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo cicloalqueno C<sub>3-10</sub>" incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.

- En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo arilo C<sub>6-14</sub>" incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 1-antrilo, 2-antrilo y 9-antrilo.
- En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>" incluyen bencilo, fenetilo, naftilmetilo y fenilpropilo.
- 5 En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>" incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.
- En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.
- 10 En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo cicloalquiloxi C<sub>3-10</sub>" incluyen ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi.
- En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>" incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, *sec*-butiltio, *terc*-butiltio, pentiltio y hexiltio.
- 15 En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen metiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, 4,4,4-trifluorobutiltio, pentiltio y hexiltio.
- En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo" incluyen acetilo, propanoílo, butanoílo, 2-metilpropanoílo, pentanoílo, 3-metilbutanoílo, 2-metilbutanoílo, 2,2-dimetilpropanoílo, hexanoílo y heptanoílo.
- 20 En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen acetilo, cloroacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, propanoílo, butanoílo, pentanoílo y hexanoílo.
- 25 En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo" incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, *sec*-butoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, pentiloxicarbonilo y hexiloxicarbonilo.
- En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo" incluyen benzoílo, 1-naftoílo y 2-naftoílo.
- 30 En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo" incluyen fenilacetilo y fenilpropionilo.
- En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros" incluyen nicotinoílo, isonicotinoílo, tenoílo y furoílo.
- 35 En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros" incluyen morfolinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo y pirrolidinilcarbonilo.
- En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoílo" incluyen metilcarbamoílo, etilcarbamoílo, dimetilcarbamoílo, dietilcarbamoílo y N-etil-N-metilcarbamoílo.
- En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo mono o diaralquil C<sub>7-16</sub>-carbamoílo" incluyen bencilcarbamoílo y fenetilcarbamoílo.
- 40 En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>" incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, *sec*-butilsulfonilo y *terc*-butilsulfonilo.
- En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado" incluyen un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> que tiene opcionalmente de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 5, átomos de halógeno. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen metilsulfonilo, difluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, 4,4,4-trifluorobutilsulfonilo, pentilsulfonilo y hexilsulfonilo.
- 45 En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo arilsulfonilo C<sub>6-14</sub>" incluyen fenilsulfonilo, 1-naftilsulfonilo y 2-naftilsulfonilo.
- 50 En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "sustituyente" incluyen un átomo de halógeno, un grupo

ciano, un grupo nitro, un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido, un grupo acilo, un grupo amino opcionalmente sustituido, un grupo carbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido, un grupo hidroxilo opcionalmente sustituido, un grupo sulfanilo (SH) opcionalmente sustituido y un grupo sililo opcionalmente sustituido.

- 5 En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo hidrocarburo" (incluyendo "grupo hidrocarburo" de "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido") incluyen un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub>, un grupo alquino C<sub>2-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, un grupo cicloalqueno C<sub>3-10</sub>, un grupo arilo C<sub>6-14</sub> y un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>.

En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo hidrocarburo que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el siguiente grupo A de sustituyentes.

10 [Grupo A de sustituyentes]

(1) un átomo de halógeno,

(2) un grupo nitro,

(3) un grupo ciano,

(4) un grupo oxo,

- 15 (5) un grupo hidroxilo,

(6) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado,

(7) un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenoxi, naftoxi),

(8) un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, benciloxi),

(9) un grupo heterociclilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilo),

- 20 (10) un grupo heterociclilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilo, piperidinilo),

(11) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, acetilo, propanoilo),

(12) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo (por ejemplo, benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo),

(13) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo),

- 25 (14) un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo (por ejemplo, metilcarbamoilo, etilcarbamoilo, dimetilcarbamoilo, dietilcarbamoilo),

(15) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo, naftilcarbamoilo),

(16) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoilo),

- 30 (17) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo),

(18) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado (por ejemplo, metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo),

(19) un grupo arilsulfonilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, fenilsulfonilo, toluenosulfonilo),

(20) un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado,

- 35 (21) un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros,

(22) un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros,

(23) un grupo formilo,

(24) un grupo carboxi,

(25) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo opcionalmente halogenado,

- 40 (26) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo,

(27) un grupo heterociclilcarbonilo aromático de 5 a 14 miembros,



- (28) un grupo heterociclilcarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros,
- (29) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo,
- (30) un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub>-carbonilo (por ejemplo, feniloxycarbonilo, 1-naftiloxycarbonilo, 2-naftiloxycarbonilo),
- (31) un grupo aralquiloxi C<sub>7-16</sub>-carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo),
- 5 (32) un grupo carbamoilo,
- (33) un grupo tiocarbamoilo,
- (34) un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo,
- (35) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo),
- (36) un grupo heterociclilcarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo, tienilcarbamoilo),
- 10 (37) un grupo heterociclilcarbamoilo no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, morfolinilcarbamoilo, piperidinilcarbamoilo),
- (38) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado,
- (39) un grupo arilsulfonilo C<sub>6-14</sub>,
- (40) un grupo heterociclilsulfonilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfonilo, tienilsulfonilo),
- 15 (41) un grupo alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado,
- (42) un grupo arilsulfinilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilsulfinilo, 1-naftilsulfinilo, 2-naftilsulfinilo),
- (43) un grupo heterociclilsulfinilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfinilo, tienilsulfinilo),
- (44) un grupo amino,
- (45) un grupo mono o dialquilamino C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, N-etil-N-metilamino),
- 20 (46) un grupo mono o diarilamino C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilamino),
- (47) un grupo heterociclilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino),
- (48) un grupo aralquilamino C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, bencilamino),
- (49) un grupo formilamino,
- 25 (50) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propanoilamino, butanoilamino),
- (51) un grupo (alquil C<sub>1-6</sub>)(alquil C<sub>1-6</sub>-carbonil)amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino),
- (52) un grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbonilamino (por ejemplo, fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino),
- (53) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino, propoxicarbonilamino, butoxicarbonilamino, *terc*-butoxicarbonilamino),
- 30 (54) un grupo aralquiloxi C<sub>7-16</sub>-carbonilamino (por ejemplo, benciloxycarbonilamino),
- (55) un grupo alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino),
- (56) un grupo arilsulfonilamino C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, fenilsulfonilamino, toluenosulfonilamino),
- (57) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado,
- 35 (58) un grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>,
- (59) un grupo alquinilo C<sub>2-6</sub>,
- (60) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>,
- (61) un grupo cicloalquenilo C<sub>3-10</sub> y

(62) un grupo arilo C<sub>6-14</sub>.

El número de los sustituyentes anteriormente mencionados en el "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, 1 a 5, preferiblemente 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

- 5 En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo heterocíclico" (incluyendo "grupo heterocíclico" de "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido") incluyen (i) un grupo heterocíclico aromático, (11) un grupo heterocíclico no aromático y (iii) un grupo heterocíclico puenteado de 7 a 10 miembros, conteniendo cada uno, como átomo constituyente del anillo aparte del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.
- 10 En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo heterocíclico aromático" (incluyendo "grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros") incluyen un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros (preferiblemente de 5 a 10 miembros) que contiene, como átomo constituyente del anillo aparte del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos preferibles del "grupo heterocíclico aromático" incluyen grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos de 5 o 6 miembros, tales como tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo y similares; y grupos heterocíclicos aromáticos policíclicos (preferiblemente bi o tricíclicos) condensados de 8 a 14 miembros, tales como benzotiofenilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, imidazopiridinilo, tienopiridinilo, furopiridinilo, pirrolopiridinilo, pirazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, imidazopirazinilo, imidazopirimidinilo, tienopirimidinilo, furopirimidinilo, pirrolopirimidinilo, pirazolopirimidinilo, oxazolopirimidinilo, tiazolopirimidinilo, pirazolotriazinilo, nafto[2,3-b]tienilo, fenoxatiinilo, indolilo, isoindolilo, 1H-indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, carbazolilo, β-carbolinilo, fenantridinilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y similares.
- 20
- 25 En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo heterocíclico no aromático" (incluyendo "grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros") incluyen un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros (preferiblemente de 4 a 10 miembros) que contiene, como átomo constituyente del anillo aparte del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.
- 30 Algunos ejemplos preferibles del "grupo heterocíclico no aromático" incluyen grupos heterocíclicos no aromáticos monocíclicos de 3 a 8 miembros, tales como aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrofuranilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tetrahidroisotiazolilo, tetrahidrooxazolilo, tetrahidroisooxazolilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo, dihidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidropiridazinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, diazepanilo, azepinilo, oxepanilo, azocanilo, diazocanilo y similares; y grupos heterocíclicos no aromáticos policíclicos (preferiblemente bi o tricíclicos) condensados de 9 a 14 miembros, tales como dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrobenzotiazolilo, dihidrobenzoisotiazolilo, dihidronafto[2,3-b]tienilo, tetrahidroisoquinolilo, tetrahidroquinolilo, 4H-quinolizínulo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidrotieno[2,3-c]piridinilo, tetrahidrobenzacepinilo, tetrahidroquinoxalinilo, tetrahidrofenantridinilo, hexahidrofenotiazinilo, hexahidrofenoxazinilo, tetrahidroftalazinilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrahidroquinazolinilo, tetrahidrocinnolinilo, tetrahidrocarbazolilo, tetrahidro-β-carbolinilo, tetrahidroacridinilo, tetrahidrofenazinilo, tetrahidrotioxantenilo, octahidroisoquinolilo y similares.
- 35
- 40
- 45 En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos preferibles del "grupo heterocíclico puenteado de 7 a 10 miembros" incluyen quinuclidinilo y 7-azabicyclo[2.2.1]heptanilo.
- En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo heterocíclico que contiene nitrógeno" incluyen un "grupo heterocíclico" que contiene al menos un átomo de nitrógeno en forma de un átomo constituyente del anillo.
- En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" incluyen un grupo heterocíclico que tiene opcionalmente sustituyentes seleccionados entre el grupo A de sustituyentes anteriormente mencionado.
- 50
- El número de sustituyentes en el "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido" es, por ejemplo, de 1 a 3. Cuando el número de sustituyentes es dos o más, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.
- En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo carbamoilo, un grupo tiocarbamoilo, un grupo sulfino, un grupo sulfo, un grupo sulfamoilo y un grupo fosfono, teniendo cada uno opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, un grupo cicloalquenilo C<sub>3-10</sub>, un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros y un grupo heterocíclico no aromático de 3 a 14 miembros, cada uno de los cuales tiene de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>
- 55

opcionalmente halogenado, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo amino y un grupo carbamoilo".

Los ejemplos del "grupo acilo" también incluyen un grupo hidrocarburo-sulfonilo, un grupo heterociclicilsulfonilo, un grupo hidrocarburo-sulfinilo y un grupo heterociclicilsulfinilo.

- 5 Aquí, el grupo hidrocarburo-sulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo hidrocarburo, el grupo heterociclicilsulfonilo significa un grupo sulfonilo unido a un grupo heterocíclico, el grupo hidrocarburo-sulfinilo significa un grupo sulfinilo unido a un grupo hidrocarburo y el grupo heterociclicilsulfinilo significa un grupo sulfinilo unido a un grupo heterocíclico.

- 10 Algunos ejemplos preferibles del "grupo acilo" incluyen un grupo formilo, un grupo carboxi, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, un grupo alquenoil C<sub>2-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, crotonoilo), un grupo cicloalquil C<sub>3-10</sub>-carbonilo (por ejemplo, ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, cicloheptanocarbonilo), un grupo cicloalquenoil C<sub>3-10</sub>-carbonilo (por ejemplo, 2-ciclohexenocarbonilo), un grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo, un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcóxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub>-carbonilo (por ejemplo, feniloxycarbonilo, naftiloxycarbonilo), un grupo aralquiloxi C<sub>7-16</sub>-carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, fenetiloxycarbonilo), un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo, un grupo mono o dialquenoil C<sub>2-6</sub>-carbamoilo (por ejemplo, dialilcarbamoilo), un grupo mono o dicicloalquil C<sub>3-10</sub>-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo), un grupo mono o diaril C<sub>6-14</sub>-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo), un grupo mono o diaralquil C<sub>7-16</sub>-carbamoilo, un grupo heterociclicarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo), un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-tiocarbamoilo (por ejemplo, metiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono o dialquenoil C<sub>2-6</sub>-tiocarbamoilo (por ejemplo, dialiltiocarbamoilo), un grupo mono o dicicloalquil C<sub>3-10</sub>-tiocarbamoilo (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono o diaril C<sub>6-14</sub>-tiocarbamoilo (por ejemplo, feniltiocarbamoilo), un grupo mono o diaralquil C<sub>7-16</sub>-tiocarbamoilo (por ejemplo, benciltiocarbamoilo, feniltiocarbamoilo), un grupo heterocicliitocarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltiocarbamoilo), un grupo sulfino, un grupo alquilsulfinilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo), un grupo sulfo, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, un grupo arilsulfonilo C<sub>6-14</sub>, un grupo fosfona y un grupo mono o dialquilsulfona C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, dimetilfosfona, dietilfosfona, diisopropilfosfona, dibutilfosfona).

- 25 En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo amino opcionalmente sustituido" incluyen un grupo amino que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquenoil C<sub>2-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, un grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo, un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcóxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo, un grupo mono o diaralquil C<sub>7-16</sub>-carbamoilo, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> y un grupo arilsulfonilo C<sub>6-14</sub>, teniendo cada uno de estos de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo A de sustituyentes".

- 35 Algunos ejemplos preferibles del grupo amino opcionalmente sustituido incluyen un grupo amino, un grupo mono o di(alquil C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado)amino (por ejemplo, metilamino, trifluorometilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, propilamino, dibutilamino), un grupo mono o dialquenoilamino C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, dialilamino), un grupo mono o dicicloalquilamino C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilamino, ciclohexilamino), un grupo mono o diarilamino C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilamino), un grupo mono o diaralquilamino C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, bencilamino, dibencilamino), un grupo mono o di(alquil C<sub>1-6</sub> opcionalmente halogenado)-carbonilamino (por ejemplo, acetilamino, propionilamino), un grupo mono o diaril C<sub>6-14</sub>-carbonilamino (por ejemplo, benzoilamino), un grupo mono o diaralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilamino (por ejemplo, bencilcarbonilamino), un grupo mono o diheterociclicarbonilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoilamino, isonicotinoilamino), un grupo mono o diheterociclicarbonilamino no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, piperidinilcarbonilamino), un grupo mono o dialcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, *terc*-butoxicarbonilamino), un grupo heterociclicarbonilamino aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilamino), un grupo carbamoilamino, un grupo (mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoil) amino (por ejemplo, metilcarbamoilamino), un grupo (mono o diaralquil C<sub>7-16</sub>-carbamoil) amino (por ejemplo, bencilcarbamoilamino), un grupo alquilsulfonilamino C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilamino, etilsulfonilamino), un grupo arilsulfonilamino C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilsulfonilamino), un grupo (alquil C<sub>1-6</sub>) (alquil C<sub>1-6</sub>-carbonil)amino (por ejemplo, N-acetil-N-metilamino) y un grupo (alquil C<sub>1-6</sub>) (aril C<sub>6-14</sub>-carbonil)amino (por ejemplo, N-benzoil-N-metilamino).

- 45 En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo carbamoilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo carbamoilo que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquenoil C<sub>2-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, un grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo, un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcóxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo y un grupo mono o diaralquil C<sub>7-16</sub>-carbamoilo, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre los sustituyentes del grupo A".

- 60 Algunos ejemplos preferibles del grupo carbamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo carbamoilo, un grupo

mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo, un grupo mono o dialquenil C<sub>2-6</sub>-carbamoilo (por ejemplo, dialilcarbamoilo), un grupo mono o dicicloalquil C<sub>3-10</sub>-carbamoilo (por ejemplo, ciclopropilcarbamoilo, ciclohexilcarbamoilo), un grupo mono o diaril C<sub>6-14</sub>-carbamoilo (por ejemplo, fenilcarbamoilo), un grupo mono o diaralquil C<sub>7-16</sub>-carbamoilo, un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbonil-carbamoilo (por ejemplo, acetilcarbamoilo, propionilcarbamoilo), un grupo mono o diaril C<sub>6-14</sub>-carbonil-carbamoilo (por ejemplo, benzoilcarbamoilo) y un grupo heterociclicarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilcarbamoilo).

En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo tiocarbamoilo que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, un grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo, un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo y un grupo mono o diaralquil C<sub>7-16</sub>-carbamoilo, teniendo cada uno de estos de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo A de sustituyentes".

Algunos ejemplos preferibles del grupo tiocarbamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo tiocarbamoilo, un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-tiocarbamoilo (por ejemplo, metiltiocarbamoilo, etiltiocarbamoilo, dimiltiocarbamoilo, dietiltiocarbamoilo, N-etil-N-metiltiocarbamoilo), un grupo mono o dialquenil C<sub>2-6</sub>-tiocarbamoilo (por ejemplo, dialiltiocarbamoilo), un grupo mono o dicicloalquil C<sub>3-10</sub>-tiocarbamoilo (por ejemplo, ciclopropiltiocarbamoilo, ciclohexiltiocarbamoilo), un grupo mono o diaril C<sub>6-14</sub>-tiocarbamoilo (por ejemplo, feniltiocarbamoilo), un grupo mono o diaralquil C<sub>7-16</sub>-tiocarbamoilo (por ejemplo, benciltiocarbamoilo, feniltiocarbamoilo), un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbonil-tiocarbamoilo (por ejemplo, acetiltiocarbamoilo, propioniltiocarbamoilo), un grupo mono o diaril C<sub>6-14</sub>-carbonil-tiocarbamoilo (por ejemplo, benzoiltiocarbamoilo) y un grupo heterociclictiocarbamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltiocarbamoilo).

En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sulfamoilo que tiene opcionalmente "1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, un grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo, un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo y un grupo mono o diaralquil C<sub>7-16</sub>-carbamoilo, teniendo cada uno de estos de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo A de sustituyentes".

Algunos ejemplos preferibles del grupo sulfamoilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfamoilo, un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-sulfamoilo (por ejemplo, metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo, N-etil-N-metilsulfamoilo), un grupo mono o dialquenil C<sub>2-6</sub>-sulfamoilo (por ejemplo, dialilsulfamoilo), un grupo mono o dicicloalquil C<sub>3-10</sub>-sulfamoilo (por ejemplo, ciclopropilsulfamoilo, ciclohexilsulfamoilo), un grupo mono o diaril C<sub>6-14</sub>-sulfamoilo (por ejemplo, fenilsulfamoilo), un grupo mono o diaralquil C<sub>7-16</sub>-sulfamoilo (por ejemplo, bencilsulfamoilo, fenilsulfamoilo), un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbonil-sulfamoilo (por ejemplo, acetilsulfamoilo, propionilsulfamoilo), un grupo mono o diaril C<sub>6-14</sub>-carbonil-sulfamoilo (por ejemplo, benzoilsulfamoilo) y un grupo heterociclilsulfamoilo aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridilsulfamoilo).

En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo hidroxilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo hidroxilo que tiene opcionalmente "un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquenilo C<sub>2-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, un grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo, un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-carbonilo, un grupo heterociclicarbonilo aromático de 5 a 14 miembros, un grupo heterociclicarbonilo no aromático de 3 a 14 miembros, un grupo alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub>, un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, un grupo carbamoilo, un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo, un grupo mono o diaralquil C<sub>7-16</sub>-carbamoilo, un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> y un grupo arilsulfonilo C<sub>6-14</sub>, teniendo cada uno de estos de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo A de sustituyentes".

Algunos ejemplos preferibles del grupo hidroxilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, un grupo alqueniloxi C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, aliloxi, 2-buteniloxi, 2-penteniloxi, 3-hexeniloxi), un grupo cicloalquiloxi C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclohexiloxi), un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenoxi, naftiloxi), un grupo aralquiloxi C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, benciloxi, fenetiloxi), un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carboniloxi (por ejemplo, acetiloxi, propioniloxi, butiriloxi, isobutililoxi, pivaloiloxi), un grupo aril C<sub>6-14</sub>-carboniloxi (por ejemplo, benzoiloxi), un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-carboniloxi (por ejemplo, bencilcarboniloxi), un grupo heterociclicarboniloxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, nicotinoiloxi), un grupo heterociclicarboniloxi no aromático de 3 a 14 miembros (por ejemplo, piperidinilcarboniloxi), un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carboniloxi (por ejemplo, *tert*-butoxicarboniloxi), un grupo heterociclioxi aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiloxi), un grupo carbamoiloxi, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbamoiloxi (por ejemplo, metilcarbamoiloxi), un grupo aralquil C<sub>7-16</sub>-carbamoiloxi (por ejemplo, bencilcarbamoiloxi), un grupo alquilsulfoniloxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfoniloxi, etilsulfoniloxi) y un grupo arilsulfoniloxi C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilsulfoniloxi).

En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo sulfanilo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sulfanilo que tiene opcionalmente "un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alquenilo

C<sub>2-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, un grupo arilo C<sub>6-14</sub>, un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>, un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, un grupo aril C<sub>6-14</sub>-carbonilo y un grupo heterocíclico aromático de 5 a 14 miembros, cada uno de los cuales tiene opcionalmente de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre los sustituyentes del grupo "A" y un grupo sulfanilo halogenado.

- 5 Algunos ejemplos preferibles del grupo sulfanilo opcionalmente sustituido incluyen un grupo sulfanilo (-SH), un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>, un grupo alqueniltio C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, aliltio, 2-buteniltio, 2-penteniltio, 3-hexeniltio), un grupo cicloalquiltio C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclohexiltio), un grupo ariltio C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, feniltio, naftiltio), un grupo aralquiltio C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, benciltio, fenetiltio), un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carboniltio (por ejemplo, acetiltio, propioniltio, butiriltio, isobutiriltio, pivaloiltio), un grupo aril C<sub>6-14</sub>-carboniltio (por ejemplo, benzoiltio), un grupo heterociciltio aromático de 5 a 14 miembros (por ejemplo, piridiltio) y un grupo tio halogenado (por ejemplo, pentafluorotio).

En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo sililo opcionalmente sustituido" incluyen un grupo sililo que tiene opcionalmente "de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un grupo C<sub>1-6</sub>, un grupo alqueno C<sub>2-6</sub>, un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, un grupo arilo C<sub>6-14</sub> y un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub>, teniendo cada uno de estos de 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo A de sustituyentes".

- 15 Algunos ejemplos preferibles del grupo sililo opcionalmente sustituido incluyen un grupo tri-alquilsililo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, trimetilsililo, *terc*-butil(dimetil)sililo).

En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "anillo hidrocarburo" incluyen un anillo hidrocarburo aromático C<sub>3-14</sub>, cicloalcano C<sub>3-10</sub> y cicloalqueno C<sub>3-10</sub>.

- 20 En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "anillo hidrocarburo aromático C<sub>6-14</sub>" incluyen benceno y naftaleno.

En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "cicloalcano C<sub>3-10</sub>" incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y ciclooctano.

En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "cicloalqueno C<sub>3-10</sub>" incluyen ciclopropeno, ciclobuteno, ciclopenteno, ciclohexeno, ciclohepteno y cicloocteno.

- 25 En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "heterociclo" incluyen heterociclo aromático y heterociclo no aromático, conteniendo cada uno, como átomo constituyente del anillo aparte del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno.

- 30 En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "heterociclo aromático" incluyen heterociclo aromático de 5 a 14 miembros (preferiblemente de 5 a 10 miembros) que contiene, como átomo constituyente del anillo, además del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Preferiblemente algunos ejemplos del "heterociclo aromático" incluyen heterociclos monocíclicos aromáticos de 5 o 6 miembros, tales como tiofeno, furano, pirrol, imidazol, pirazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, triazol, tetrazol, triazina y similares; y heterociclos policíclicos aromáticos condensados de 8 a 14 miembros (preferiblemente bi o tricíclicos) tales como benzotiofeno, benzofurano, benzoimidazol, benzoxazol, benzoisoxazol, benzotiazol, benzoisotiazol, benzotriazol, imidazopiridina, tienopiridina, furopiridina, pirrolopiridina, pirazolopiridina, oxazolopiridina, tiazolopiridina, imidazopirazina, imidazopirimidina, tienopirimidina, furopirimidina, pirrolopirimidina, pirazolopirimidina, oxazolopirimidina, pirazolotriazina, nafto[2,3-*b*]tiofeno, fenoxatiina, indol, isoindol, 1H-indazol, purina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, carbazol, β-carbolina, fenantridina, acridina, fenazina, fenotiazina, fenoxatiina y similares.

- 45 En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "heterociclo no aromático" incluyen un heterociclo no aromático de 3 a 14 miembros (preferiblemente de 4 a 10 miembros) que contiene, como átomo constituyente del anillo aparte del átomo de carbono, 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Algunos ejemplos preferibles del "heterociclo no aromático" incluyen heterociclos no aromáticos de 3 a 8 miembros, tales como aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, pirrolina, pirrolidina, imidazolina, imidazolidina, oxazolina, oxazolidina, pirazolina, pirazolidina, tiazolina, tiazolidina, tetrahidroisotiazol, tetrahidrooxazol, tetrahidroisoxazol, piperidina, piperazina, tetrahidropiridina, dihidropiridina, dihidrotiopirano, tetrahidropirimidina, tetrahidropiridazina, dihidropirano, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, morfolina, tiomorfolina, azepanina, diazepano, azepina, azocano, diazocano, oxepano y similares;
- 50 y heterociclos no aromáticos policíclicos (preferiblemente 2- o tricíclicos) condensados de 9 a 14 miembros, tales como dihidrobenzofurano, dihidrobenzoimidazol, dihidrobenzooxazol, dihidrobenzotiazol, dihidrobenzoisotiazol, dihidronafto[2,3-*b*]tiofeno, tetrahidroisoquinolina, tetrahidroquinolina, 4H-quinolizina, indolina, isoindolina, tetrahidrotieno[2,3-*c*]piridina, tetrahidrobenzoazepina, tetrahidroquinoxalina, tetrahidrofenantridina, hexahidrofenotiazina, hexahidrofenoxazina, tetrahidroftalazina, tetrahidronaftiridina, tetrahidroquinazolina, tetrahidrocinnolina, tetrahidrocarbazol, tetrahidro-β-carbolina, tetrahidroacridina, tetrahidrofenazina, tetrahidrotioxanteno, octahidroisoquinolina y similares.

En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "heterociclo que contiene nitrógeno" incluyen un

"heterociclo" que contiene al menos un átomo de nitrógeno en forma de un átomo constituyente del anillo.

En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "anillo aromático" (incluyendo "anillo aromático" en el "anillo aromático opcionalmente sustituido de manera adicional") incluyen un anillo de hidrocarburo aromático C<sub>6-14</sub> y un heterociclo aromático.

- 5 En la presente memoria descriptiva, el "anillo aromático" del "anillo aromático opcionalmente sustituido de manera adicional" tiene opcionalmente de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes en posición o posiciones sustituibles. Cuando el número de los sustituyentes no es menor de 2, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

- 10 En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido" incluyen el "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" en donde el grupo hidrocarburo es un grupo alquilo "C<sub>1-6</sub>".

En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido" incluyen el "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" en donde el grupo hidrocarburo es un grupo cicloalquilo "C<sub>3-10</sub>".

- 15 En la presente memoria descriptiva, el "grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>" del "grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido" tiene opcionalmente de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes, en posiciones sustituibles. Cuando el número de los sustituyentes no es menor de 2, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "anillo saturado que contiene 4-6 miembros de nitrógeno" (incluyendo el "anillo saturado que contiene 4-6 miembros de nitrógeno" del "anillo saturado que contiene 4-6 miembros de nitrógeno opcionalmente sustituido de manera opcional") incluyen el "heterociclo que contiene nitrógeno" anteriormente mencionado que tiene de 4 a 6 miembros y está saturado.

- 20 En la presente memoria descriptiva, el "anillo saturado que contiene 4-6 miembros de nitrógeno" del "anillo saturado que contiene de 4 a 6 miembros de nitrógeno opcionalmente sustituido de manera adicional" preferiblemente tiene de manera opcional de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes en posiciones sustituibles. Cuando el número de los sustituyentes no es menor de 2, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

- 25 En la presente memoria descriptiva, algunos ejemplos del "anillo de 3 a 10 miembros" (incluyendo el "anillo de 3 a 10 miembros" del "anillo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido") incluyen el "anillo hidrocarburo" anteriormente mencionado que tiene de 3 a 10 miembros.

En la presente memoria descriptiva, el "anillo de 3 a 10 miembros" del "anillo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido" tiene opcionalmente de 1 a 5, preferiblemente de 1 a 3, sustituyentes, en posiciones sustituibles. Cuando el número de los sustituyentes no es menor de 2, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes.

- 30 La definición de cada símbolo en la fórmula (I) se describe con detalle a continuación.

De manera adicional, el anillo A es un anillo aromático de 6 miembros opcionalmente sustituido.

- 35 Como el "anillo aromático" del "anillo aromático opcionalmente sustituido de manera adicional" para el anillo A es preferible un anillo de hidrocarburo C<sub>6-14</sub> aromático (por ejemplo, anillo de benceno) o un heterociclo aromático (por ejemplo, anillo de piridina), más preferiblemente un anillo de benceno o un anillo de piridina, particularmente preferiblemente un anillo de benceno.

El "anillo aromático" está opcionalmente sustituido de manera adicional por 1-4 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes distintos de un grupo R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N-C(=O)- y un grupo -O-CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-anillo B-, en posiciones sustituibles.

Preferiblemente, dicho sustituyente es

- 40 (1) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- (2) un grupo carbamoilo opcionalmente mono- o disustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- (3) un grupo hidroxilo;
- 45 (4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre
- (a) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),
- (b) un grupo carboxi,
- (c) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>,

- (d) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos arilo C<sub>6-14</sub>,
- (e) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con un sustituyente seleccionado entre un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> y un grupo alcoxicarbonilo C<sub>1-6</sub> y
- (f) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>;
- 5 (5) un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metiltio) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre
- (a) un átomo de halógeno y
- (b) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo;
- (6) un grupo ciano;
- (7) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo); o
- 10 (8) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre
- (a) un átomo de halógeno,
- (b) un grupo carboxi,
- (c) un grupo hidroxilo,
- 15 (d) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo,
- (e) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> y
- (f) un grupo amino opcionalmente mono- o disustituido con un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, más preferiblemente,
- (1) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo);
- 20 (2) un grupo carbamoilo;
- (3) un grupo hidroxilo;
- (4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);
- (5) un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metiltio);
- 25 (6) un grupo ciano;
- (7) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo); o
- (8) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo).
- El anillo A es preferiblemente un anillo de benceno opcionalmente sustituido de manera adicional o un anillo de piridina opcionalmente sustituido de manera adicional, más preferiblemente, un anillo de benceno o un anillo de piridina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido de manera adicional por 1-4 (preferiblemente 1 - 3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre
- 30 (1) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo);
- (2) un grupo carbamoilo;
- (3) un grupo hidroxilo;
- 35 (4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);
- (5) un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metiltio);
- (6) un grupo ciano;
- (7) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo); y
- 40 (8) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo), más preferiblemente un anillo de benceno opcionalmente

sustituido de manera adicional con 1-4 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre

(1) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo);

(2) un grupo carbamoilo;

5 (3) un grupo hidroxilo;

(4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

(5) un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metiltio);

(6) un grupo ciano;

10 (7) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo); y

(8) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) o un anillo de piridina opcionalmente sustituido de manera adicional con 1-4 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre

(1) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi);

(2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro); y

15 (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, etilo).

De manera particular, el anillo A es preferiblemente un anillo de benceno opcionalmente sustituido de manera adicional con 1-4 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre

(1) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo);

(2) un grupo carbamoilo;

20 (3) un grupo hidroxilo;

(4) un anillo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

(5) un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metiltio);

(6) un grupo ciano;

25 (7) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo); y

(8) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo).

De manera opcional, el anillo B es un anillo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

30 El "anillo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros" del "anillo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido de manera adicional" para el anillo B preferiblemente es monocíclico y pueden mencionarse, por ejemplo, un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina y un anillo de piperidina.

El "anillo saturado que contiene nitrógeno de 4 a 6 miembros" está opcionalmente sustituido de manera adicional con 1-4 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes distintos de grupo R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>N-C(=O)-anillo A- y un grupo -O-CR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>-, en posiciones sustituibles.

35 Preferiblemente, dicho sustituyente es un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo).

Preferiblemente, el anillo B es un anillo de azetidina opcionalmente sustituido de manera opcional, un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido de manera opcional o un anillo de piperidina opcionalmente sustituido de manera opcional, más preferiblemente un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina o un anillo de piperidina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido de manera adicional con 1-4 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo), de manera adicional preferiblemente (1) un anillo de azetidina, (2) un anillo de pirrolidina o (3) un anillo de piperidina opcionalmente sustituidos de manera adicional con 1-4 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y un grupo alquilo

45 C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo).



De manera particular, el anillo B es preferiblemente un anillo de piperidina.

X es -N= o -CH=.

X es preferiblemente -N=.

Cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente un átomo de hidrógeno o un sustituyente.

5 El "sustituyente" para R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> es preferiblemente un grupo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, isopentilo, neopentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, hexilo, neohexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etil-1-metilbutilo), un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo), un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo), un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido  
10 (por ejemplo, pirazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo), un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido (por ejemplo, piperidinilo, tetrahydrofuranoilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiranoilo, tetrahidrotiopiranoilo, dihidroindenilo), un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, neopentilsulfonilo) o un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino opcionalmente sustituido (por ejemplo, *tert*-butilcarbonilamino).

15 El "grupo alquilo C<sub>1-8</sub>" del "grupo alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido" está opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1 - 3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes, en posiciones sustituibles.

El sustituyente es preferiblemente (1) ciano, (2) hidroxilo, (3) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]heptilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo), (4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (un átomo de flúor), (5) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), (6) un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, piridilo, pirimidinilo), (7) un grupo heterocíclico no aromático (por ejemplo, piperidinilo, tetrahidropiranoilo), (8) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo), (9) un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-amino (por ejemplo, etilamino) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o (10) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor).  
20  
25

El "grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>" del "grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido" está opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes, en posiciones sustituibles.

30 Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen el "sustituyente" anteriormente mencionado. Cuando el número de los sustituyentes no es menor de 2, los sustituyentes respectivos pueden ser iguales o diferentes. El sustituyente es preferiblemente un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor).

El "grupo arilo C<sub>6-14</sub>" del "grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido" está opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1 - 3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes, en posiciones sustituibles.

35 El sustituyente es preferiblemente (1) ciano, (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro) o (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo).

El "grupo heterocíclico aromático" del "grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido" está opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes, en posiciones sustituibles.

40 El sustituyente es preferiblemente (1) ciano, (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), (4) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo), (5) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi), (6) un grupo heterocíclico-carbonilo que contiene nitrógeno (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo) o (7) un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo (por ejemplo, neopentilcarbamoilo).

45 El "grupo heterocíclico no aromático" del "grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido" está opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes, en posiciones sustituibles.

El sustituyente es preferiblemente (1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), (2) un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, bencilo) o (3) oxo.

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son preferiblemente y cada uno independientemente

(A) un átomo de hidrógeno,

50 (B) un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, isopentilo, neopentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, hexilo, neohexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etil-1-metilbutilo) opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2)

5 sustituyentes seleccionados entre (1) ciano, (2) hidroxilo, (3) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]heptilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo), (4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (un átomo de flúor), (5) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), (6) un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, piridilo, pirimidinilo), (7) un grupo heterocíclico no aromático (por ejemplo, piperidinilo, tetrahidropirranilo), (8) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo), (9) un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-amino (por ejemplo, etilamino) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y (10) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(C) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

15 (D) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre (1) ciano, (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro) y (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),

20 (E) un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, pirazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo) opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre (1) ciano, (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), (4) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo), (5) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi), (6) un grupo heterocíclico-carbonilo que contiene nitrógeno (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo) y (7) un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo (por ejemplo, neopentilcarbamoilo),

25 (F) un grupo heterocíclico no aromático (por ejemplo, piperidinilo, tetrahidrofuranoilo, dihidropiridinilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotiopirranilo, dihidroindenilo) opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), (2) un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, bencilo) y (3) oxo,

(G) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, neopentilsulfonilo) o

(H) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, *terc*-butilcarbonilamino).

30 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son más preferiblemente

35 (i) un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, isopentilo, neopentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, hexilo, neohexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etil-1-metilbutilo) opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre (1) ciano, (2) hidroxilo, (3) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]heptilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo), (4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (un átomo de flúor), (5) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), (6) un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, piridilo, pirimidinilo), (7) un grupo heterocíclico no aromático (por ejemplo, piperidinilo, tetrahidropirranilo), (8) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo), (9) un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-amino (por ejemplo, etilamino) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y (10) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o

45 (ii) un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, pirazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo) opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre (1) ciano, (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), (4) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo), (5) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi), (6) un grupo heterocíclico-carbonilo que contiene nitrógeno (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo) y (7) un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo (por ejemplo, neopentilcarbamoilo).

50 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son en particular preferiblemente

55 (i) un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, isopentilo, neopentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, hexilo, neohexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etil-1-metilbutilo) opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre

(1) ciano, (2) hidroxilo, (3) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo,

- biciclo[2.2.1]heptilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo), (4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (átomo de flúor), (5) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), (6) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridilo, pirimidinilo), (7) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, piperidinilo, tetrahidropiranilo), (8) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo), (9) un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-amino (por ejemplo, etilamino) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y (10) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) o
- 5 (ii) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo) opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre
- (1) ciano, (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), (4) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo), (5) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi), (6) un grupo heterocíclico carbonilo que contiene nitrógeno (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo) y (7) un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo (por ejemplo, neopentilcarbamoilo).
- 15 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están opcionalmente unidos entre sí para formar un anillo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido junto con el átomo de nitrógeno adyacente.
- 20 Los ejemplos del "anillo de 3 a 10 miembros" del "anillo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido" que forman R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> incluyen un heterociclo monocíclico no aromático de 3 a 10 miembros (por ejemplo, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de piperazina, un anillo de morfolina) y un heterociclo condensado bicíclico no aromático de 3 a 10 miembros (por ejemplo, un anillo de dihidroindol, un anillo de dihidrobenzoxazina).
- 25 El "anillo de 3 a 10 miembros" está opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes, en posiciones sustituibles.
- El sustituyente es preferiblemente (1) ciano, (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, propilo, isobutilo, *terc*-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo), (4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi) o (5) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo).
- 30 El anillo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido formado por R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, que están unidos entre sí, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, es preferiblemente (A) un heterociclo monocíclico no aromático de 3 a 10 miembros (por ejemplo, anillo de pirrolidina, anillo de piperidina, anillo de piperazina, anillo de morfolina) opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre (1) ciano, (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, propilo, isobutilo, *terc*-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo), (4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi) y (5) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) o (B) un heterociclo condensado bicíclico no aromático de 3 a 10 miembros (por ejemplo, un anillo de dihidroindol, un anillo de dihidrobenzoxazina).
- 35 cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>.
- 40 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son preferiblemente cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo), más preferiblemente, cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o metilo.
- R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son particularmente preferiblemente átomos de hidrógeno.
- R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, cada uno de R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> es independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>.
- 45 R<sup>5</sup> es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), más preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
- R<sup>5</sup> es más preferiblemente un átomo de hidrógeno.
- R<sup>7</sup> es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo), más preferiblemente un átomo de hidrógeno o metilo.
- 50 R<sup>7</sup> es más preferiblemente un átomo de hidrógeno.
- R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son preferiblemente átomos de hidrógeno.
- En una realización de la presente invención, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son preferiblemente átomos de hidrógeno.

R<sup>6</sup> es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido.

El "grupo alquilo C<sub>1-6</sub>", "grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>" y "grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>" están opcionalmente sustituidos con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes, en posiciones sustituibles.

5 El sustituyente es preferiblemente un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi).

R<sup>6</sup> es preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi), un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi) o un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo). R<sup>6</sup> es más preferiblemente un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo).

10 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> están opcionalmente unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un anillo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

Aquí, como "anillo de 3 a 10 miembros", es preferible un heterociclo monocíclico no aromático de 3 a 10 miembros (por ejemplo, un anillo de oxetano).

El "anillo de 3 a 10 miembros" está opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes, en posiciones sustituibles.

15 El anillo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido, que está formado por R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> unidos entre sí junto con el átomo de carbono adyacente es preferiblemente un heterociclo monocíclico no aromático de 3 a 10 miembros (por ejemplo, un anillo de oxetano).

Algunos ejemplos preferibles del compuesto (I) incluyen los siguientes compuestos.

[Compuesto I-1]

20 Compuesto (I) en donde el anillo A es un anillo de benceno opcionalmente sustituido de manera adicional o un anillo de piridina opcionalmente sustituido de manera adicional;

El anillo B es un anillo de azetidina opcionalmente sustituido de manera adicional, un anillo de pirrolidina opcionalmente sustituido de manera adicional o un anillo de piperidina opcionalmente sustituido de manera adicional;

25 cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, isopentilo, neopentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, hexilo, neohexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etil-1-metilbutilo), un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo), un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo), un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido (por ejemplo, pirazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo), un grupo heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido (por ejemplo, piperidinilo, tetrahydrofuranoilo, dihidropiridinilo, tetrahidropirranilo, tetrahidropirranilo, dihidroindenilo), un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, neopentilsulfonilo) o un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino opcionalmente sustituido (por ejemplo, *terc*-butilcarbonilamino);

35 o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo monocíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de piperazina, un anillo de morfolina) o un heterociclo condensado bicíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, un anillo de dihidroindol, un anillo de dihidrobenzoxazina) junto con el átomo de nitrógeno adyacente;

cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);

R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

40 R<sup>6</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo), un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi) o un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo);

R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);

45 o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo monocíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, un anillo de oxetano) junto con el átomo de carbono adyacente; y

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> es un átomo de hidrógeno.

[Compuesto I-2]

El compuesto (I) en donde el anillo A es un anillo de benceno o un anillo de piridina, cada uno opcionalmente sustituido de manera adicional con 1-4 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados

entre

- (1) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo);
- (2) un grupo carbamoilo;
- (3) un grupo hidroxilo;
- 5 (4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);
- (5) un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metiltio);
- (6) un grupo ciano;
- (7) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo); y
- 10 (8) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo);

el anillo B es un anillo de azetidina, un anillo de pirrolidina o un anillo de piperidina, cada uno opcionalmente sustituido de manera adicional con 1-4 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);

- 15 cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, isopentilo, neopentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, hexilo, neohexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etil-1-metilbutilo), un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo), un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, fenilo), un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido (por ejemplo, pirazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo), un grupo
- 20 heterocíclico no aromático opcionalmente sustituido (por ejemplo, piperidinilo, tetrahydrofuranoilo, dihidropiridinilo, tetrahidropirranilo, tetrahidrotiopirranilo, dihidroindenilo), un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, neopentilsulfonilo) o un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, *tert*-butilcarbonilamino);

- 25 o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo monocíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, un anillo de pirrolidina, un anillo de piperidina, un anillo de piperazina, un anillo de morfolina) o un heterociclo condensado bicíclico no aromático de 3 a 10 miembros (por ejemplo, un anillo de dihidroindol, un anillo de dihidrobenzoxazina), junto con el átomo de nitrógeno adyacente;

cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);

R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

- 30 R<sup>6</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo), un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi) o un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido (por ejemplo, ciclopropilo);

R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);

o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo monocíclico no aromático de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, un anillo de oxetano) junto con el átomo de carbono adyacente; y

- 35 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son átomos de hidrógeno.

[Compuesto I-3]

El compuesto (I) en donde el anillo A es un anillo de benceno opcionalmente sustituido de manera adicional con 1-4 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre

- (1) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo);
- 40 (2) un grupo carbamoilo;
- (3) un grupo hidroxilo;
- (4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);
- (5) un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metiltio);
- 45 (6) un grupo ciano;

(7) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo); y

(8) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) o un anillo de piridina opcionalmente sustituido de manera adicional con 1-4 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre

(1) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi);

5 (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro); y

(3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, etilo);

el anillo B es (1) un anillo de azetidina, (2) un anillo de pirrolidina o (3) un anillo de piperidina opcionalmente sustituido de manera adicional con 1 - 4 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);

10

cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente

(A) un átomo de hidrógeno,

(B) un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, isopentilo, neopentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, hexilo, neohexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etil-1-metilbutilo) opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre (1) ciano, (2) hidroxilo, (3) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]heptilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo), (4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (un átomo de flúor), (5) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), (6) un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, piridilo, pirimidinilo), (7) un grupo heterocíclico no aromático (por ejemplo, piperidinilo, tetrahidropiranilo), (8) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo), (9) un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-amino (por ejemplo, etilamino) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y (10) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

15

20

25

(C) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo) opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor),

(D) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre (1) ciano, (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro) y (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo),

30

(E) un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, pirazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo) opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre (1) ciano, (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), (4) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo), (5) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi), (6) un grupo heterocíclico-carbonilo que contiene nitrógeno (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo) y (7) un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo (por ejemplo, neopentilcarbamoilo),

35

(F) un grupo heterocíclico no aromático (por ejemplo, piperidinilo, tetrahidrofuranoilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopianilo, dihidroindenilo) opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre (1) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, etilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), (2) un grupo aralquilo C<sub>7-16</sub> (por ejemplo, bencilo) y (3) oxo,

40

(G) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, neopentilsulfonilo) o

(H) un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilamino (por ejemplo, *tert*-butilcarbonilamino);

45

o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están unidos entre sí para formar (A) un heterociclo monocíclico no aromático de 3 a 10 miembros (por ejemplo, anillo de pirrolidina, anillo de piperidina, anillo de piperazina, anillo de morfolina) opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre (1) ciano, (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, propilo, isobutilo, *tert*-butilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo), (4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi) y (5) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) o (B) un heterociclo condensado bicíclico no aromático de 3 a 10 miembros (por ejemplo, un anillo de dihidroindol, un anillo de dihidrobenzoxazina), junto con el átomo de nitrógeno adyacente;

50

cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es independientemente un átomo de hidrógeno o metilo;

R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R<sup>6</sup> es un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi), un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi) o un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo);

R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno o metilo;

- 5 o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> están unidos entre sí para formar un heterociclo monocíclico no aromático de 3 a 10 miembros (por ejemplo, un anillo de oxetano) junto con el átomo de carbono adyacente; y R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son átomos de hidrógeno.

[Compuesto I-4]

El compuesto (I) en donde el anillo A es un anillo de benceno opcionalmente sustituido de manera adicional con 1-4 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre

- 10 (1) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo);  
 (2) un grupo carbamoilo;  
 (3) un grupo hidroxilo;  
 (4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);
- 15 (5) un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metiltio);  
 (6) un grupo ciano;  
 (7) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo); y  
 (8) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo) o un anillo de piridina opcionalmente sustituido de manera adicional con 1-4 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre
- 20 (1) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi);  
 (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de cloro); y  
 (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, etilo);

- el anillo B es (1) un anillo de azetidina, (2) un anillo de pirrolidina o (3) un anillo de piperidina opcionalmente sustituido de manera adicional con 1 - 4 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);
- 25

cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente

- (i) un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, isopentilo, neopentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, hexilo, neohexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etil-1-metilbutilo) opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre (1) ciano, (2) hidroxilo, (3) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]heptilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo), (4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (un átomo de flúor), (5) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), (6) un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, piridilo, pirimidinilo), (7) un grupo heterocíclico no aromático (por ejemplo, piperidinilo, tetrahidropiranilo), (8) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo), (9) un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-amino (por ejemplo, etilamino) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y (10) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o
- 30
- 35
- 40
- (ii) un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, pirazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo) opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre (1) ciano, (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), (4) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo), (5) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi), (6) un grupo heterocíclico-carbonilo que contiene nitrógeno (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo) y (7) un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo (por ejemplo, neopentilcarbamoilo);
- 45

cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es independientemente un átomo de hidrógeno o metilo;

R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;

R<sup>6</sup> es un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo);

R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno o metilo; y R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son átomos de hidrógeno.

[Compuesto I-5]

5 El compuesto (I) en donde el anillo A es un anillo de benceno opcionalmente sustituido de manera adicional con 1-4 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre

(1) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo);

(2) un grupo carbamoilo;

(3) un grupo hidroxilo;

10 (4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);

(5) un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metiltio);

(6) un grupo ciano;

(7) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo); y

15 (8) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo);

el anillo B es (1) un anillo de azetidina, (2) un anillo de pirrolidina o (3) un anillo de piperidina opcionalmente sustituido de manera adicional con 1 - 4 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);

20 X es -N=;

cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente

(i) un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, isopentilo, neopentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, hexilo, neohexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etil-1-metilbutilo) opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre (1) ciano, (2) hidroxilo, (3) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]heptilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo), (4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (un átomo de flúor), (5) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), (6) un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, piridilo, pirimidinilo), (7) un grupo heterocíclico no aromático (por ejemplo, piperidinilo, tetrahidropiranilo), (8) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo), (9) un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-amino (por ejemplo, etilamino) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) y (10) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor) o

35 (ii) un grupo heterocíclico aromático (por ejemplo, pirazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo) opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre (1) ciano, (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro), (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor), (4) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo), (5) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi), (6) un grupo heterocíclico-carbonilo que contiene nitrógeno (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo) y (7) a grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo (por ejemplo, neopentilcarbamoilo);

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son átomos de hidrógeno;

R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno;

R<sup>6</sup> es un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo);

45 R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno; y

R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son átomos de hidrógeno.



## [Compuesto I-6]

El compuesto (I) en donde el anillo A es un anillo de benceno opcionalmente sustituido de manera adicional con 1-4 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre

- (1) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo);
- 5 (2) un grupo carbamoilo;
- (3) un grupo hidroxilo;
- (4) un anillo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, un átomo de flúor);
- (5) un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metiltio);
- 10 (6) un grupo ciano;
- (7) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo); y
- (8) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo, etilo);

el anillo B es (1) un anillo de azetidina, (2) un anillo de pirrolidina o (3) un anillo de piperidina opcionalmente sustituido de manera adicional con 1 - 4 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo);

15

X es -N=;

cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente

(i) un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, isopentilo, neopentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, hexilo, neohexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 2,2-dimetilbutilo, 1-etil-1-metilbutilo) opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre

20

(1) ciano, (2) hidroxilo, (3) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]heptilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo), (4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi, etoxi, isopropoxi) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (átomo de flúor), (5) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), (6) un grupo heterocíclico monocíclico aromático de 5 o 6 miembros (por ejemplo, piridilo, pirimidinilo), (7) un grupo heterocíclico no aromático monocíclico de 3 a 8 miembros (por ejemplo, piperidinilo, tetrahidropirranilo), (8) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilsulfonilo), (9) un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-amino (por ejemplo, etilamino) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) y (10) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor) o

25

30

(ii) un grupo heterocíclico aromático monocíclico de 5 o 6 miembros (por ejemplo, pirazolilo, oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo) opcionalmente sustituido con 1-5 (preferiblemente 1-3, más preferiblemente 1 o 2) sustituyentes seleccionados entre

35

(1) ciano, (2) un átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metilo) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), (4) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo), (5) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> (por ejemplo, metoxi), (6) un grupo heterocíclico carbonilo que contiene nitrógeno (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo) y (7) un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-carbamoilo (por ejemplo, neopentilcarbamoilo);

40

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son átomos de hidrógeno;

R<sup>5</sup> es un átomo de hidrógeno;

R<sup>6</sup> es un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> (por ejemplo, ciclopropilo);

R<sup>7</sup> es un átomo de hidrógeno; y

45 R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son átomos de hidrógeno.

## [Compuesto I-7]

El [compuesto I-6] anteriormente mencionado en donde el anillo B es un anillo de piperidina.

Los ejemplos específicos del compuesto (I) incluyen los compuestos de los ejemplos 1 - 287. De estos,

el ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico o una sal del mismo (Ejemplo 245);

5 el ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(4,6-dimetilpirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico o una sal del mismo (Ejemplo 246); y

el ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico o una sal del mismo (Ejemplo 247) son preferibles.

Los ejemplos de sales de los compuestos representados por la fórmula (I) incluyen sal metálica, sal de amonio, sal con base orgánica, sal con ácido inorgánico, sal con ácido orgánico, sal con aminoácido básico o ácido y similares.

10 Algunos ejemplos preferibles de sal metálica incluyen sales de metal alcalino, tal como sal de sodio, sal de potasio y similares; sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario y similares; sal de aluminio y similares.

15 Algunos ejemplos preferibles de sal con base orgánica incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y similares.

Algunos ejemplos preferibles de sal con ácido inorgánico incluyen sal con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares.

20 Algunos ejemplos preferibles de sal con ácido orgánico incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Algunos ejemplos preferibles de sal con aminoácido básico incluyen arginina, lisina, ortinina y similares y algunos ejemplos preferibles de sal con aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

Entre las sales anteriormente mencionadas, es preferible una sal farmacéuticamente aceptable.

El compuesto (I) puede ser un profármaco.

25 Un profármaco del compuesto (I) significa un compuesto que se convierte en el compuesto (I) con una reacción debido a una enzima, un ácido gástrico, etc., en condiciones fisiológicas en el organismo vivo, es decir, un compuesto que se convierte en el compuesto (I) por oxidación, reducción, hidrólisis, etc. debido a una enzima; un compuesto que se convierte en el compuesto (I) por hidrólisis, etc. debido al ácido gástrico, etc.

30 Los ejemplos del profármaco del compuesto (I) incluyen un compuesto obtenido sometiendo el amino del compuesto (I) a una acilación, alquilación o fosforilación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo el amino del compuesto (I) a una eicosanoilación, alanización, pentilaminocarbonilación, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilación, tetrahidrofuranoilación, pirrolidilmetilación, pivaloiloximetilación o *terc* butilación); un compuesto obtenido al someter el hidroxilo del compuesto (I) a una acilación, alquilación, fosforilación o boración (por ejemplo, un compuesto obtenido al someter el hidroxilo del compuesto (I) a una acetilación, pamitoilación, propanoilación, pivaloilación, succinilación, fumarilación, alanilación o dimetilaminometilcarbonilación); un compuesto obtenido sometiendo el carboxilo del compuesto (I) a una esterificación o amidación (por ejemplo, un compuesto obtenido sometiendo el carboxilo del compuesto (I) a una esterificación con alquilo C<sub>1-6</sub>, esterificación con fenilo, esterificación con carboximetilo, esterificación con dimetilaminometilo, esterificación con pivaloiloximetilo, esterificación con etoxicarboniloietilo, esterificación con ftalidilo, esterificación con (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metilo, esterificación con ciclohexiloxicarboniletilo o amidación con metilo, etc.) y similares. Entre estos, el compuesto (I) en donde el carboxilo se esterifica con alquilo C<sub>1-6</sub> tal como metilo, etilo, se usa preferiblemente *terc*-butilo y similares. Estos compuestos pueden producirse a partir del compuesto (I) de acuerdo con un método conocido en sí mismo.

45 Un profármaco para el compuesto (I) también puede ser uno que se convierte en el compuesto (I) en una condición fisiológica, tal como las descritas en IYAKUHIN no KAIHATSU, Development of Pharmaceuticals, Vol. 7, Design of Molecules, p. 163-198, publicado por HIROKAWA SHOTEN, 1990.

En la presente memoria descriptiva, un profármaco puede estar en forma de una sal. Los ejemplos de la sal incluyen los ejemplificados como la sal del compuesto representado por la fórmula (I) anteriormente mencionada.

El método de producción del compuesto (I) se explica a continuación.

50 Los materiales de partida y reactivos usados y los compuestos obtenidos en cada etapa de los siguientes métodos de producción pueden formar cada sal. Los ejemplos de dichas sales incluyen los parecidos a las sales de compuesto (I) anteriormente mencionado y similares.

Cuando el compuesto obtenido en cada etapa es un compuesto libre, este puede convertirse en una sal deseada por un método conocido en sí mismo. A la inversa, cuando el compuesto obtenido en cada etapa es una sal, esta puede convertirse en una forma libre u otro tipo deseado de sal por un método conocido en sí mismo.

5 El compuesto obtenido en cada etapa también puede usarse en la siguiente reacción en forma de la mezcla de reacción o después de obtenerse en forma de un producto en bruto. Como alternativa, el compuesto obtenido en cada etapa puede aislarse y/o purificarse a partir de la mezcla de reacción mediante un medio de separación, tal como concentración, cristalización, recristalización, destilación, extracción del disolvente, fraccionamiento, cromatografía y similares de acuerdo con métodos convencionales.

10 Cuando los materiales de partida y los compuestos reactivos en cada etapa están disponibles en el mercado, tal como productos comercialmente disponibles, pueden usarse directamente.

En la reacción de cada etapa, el tiempo de reacción puede variar dependiendo del reactivo y del disolvente que se use. A menos que se describa particularmente, normalmente es de 1 min - 48 h, preferiblemente 10 min - 8 h.

En la reacción de cada etapa, la temperatura de reacción puede variar dependiendo del reactivo y el disolvente que se use. A menos que se describa particularmente, normalmente es de -78°C - 300°C, preferiblemente -78°C - 150°C.

15 En la reacción de cada etapa, la presión puede variar dependiendo del reactivo y el disolvente que se use. A menos que se describa particularmente, normalmente es 101,3 kPa - 2026 kPa (1 atm - 20 atm), preferiblemente 101,2 kPa - 304 kPa (1 atm - 3 atm).

20 En la reacción de cada etapa, por ejemplo, puede usarse un aparato de síntesis de microondas, tal como Initiator, fabricado por Biotage y similares. La temperatura de reacción puede variar dependiendo del reactivo y del disolvente que se use. A menos que se describa particularmente, normalmente es de temperatura ambiente - 300 °C, preferiblemente de 50°C - 250 °C. Mientras que el tiempo de reacción varía dependiendo del reactivo y el disolvente que se use, a menos que se describa particularmente, normalmente es de 1 min - 48 h, preferiblemente 1 min - 8 h.

25 En la reacción de cada etapa, a menos que se describa particularmente, se usa un reactivo en 0,5 equivalentes - 20 equivalentes, preferiblemente 0,8 equivalentes - 5 equivalentes, con respecto al sustrato. Cuando se usa un reactivo en forma de un catalizador, se usa el reactivo en 0,001 equivalentes - 1 equivalentes, preferiblemente 0,01 equivalentes - 0,2 equivalentes, con respecto al sustrato. Cuando un reactivo también actúa en forma de disolvente de reacción, el reactivo se usa en una cantidad disolvente.

30 En la reacción de cada etapa, a menos que se describa particularmente, la reacción se realiza sin disolvente o mediante disolución o suspensión en un disolvente adecuado. Los ejemplos específicos del disolvente incluyen los disolventes descritos en los ejemplos y los siguientes.

alcoholes: metanol, etanol, alcohol de *terc*-butilo, 2-metoxietanol y similares;

éteres: éter dietílico, éter de difenilo, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano y similares;

hidrocarburos aromáticos: clorobenceno, tolueno, xileno y similares;

hidrocarburos saturados: ciclohexano, hexano y similares;

35 amidas: N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidona y similares;

hidrocarburos halogenados: diclorometano, tetracloruro de carbono y similares;

nitrilos: acetonitrilo y similares;

sulfóxidos: dimetilsulfóxido y similares;

las bases aromáticas incluyen: piridina y similares;

40 ácidos anhídridos: anhídrido acético y similares;

ácidos orgánicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares;

ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares;

ésteres: acetato de etilo y similares;

cetonas: acetona, metil etil cetona y similares;

45 agua.

Pueden mezclarse y usarse dos o más clases de los disolventes anteriormente mencionados en una proporción

apropiada.

Cuando se usa una base en la reacción de cada etapa, por ejemplo, se usan las bases mostradas a continuación o las bases descritas en los ejemplos.

bases inorgánicas: hidróxido sódico, hidróxido de magnesio y similares;

- 5 sales básicas: carbonato sódico, carbonato de calcio, hidrogenocarbonato sódico y similares;

bases orgánicas: trietilamina, dietilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, N,N-dimetilanilina, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, imidazol, piperidina y similares;

alcóxidos de metal: etóxido sódico, *tert*-butóxido de potasio y similares;

hidruros de metales alcalinos: hidruro de sodio y similares;

- 10 amidas de metal: amida de sodio, diisopropilamida de litio, hexametildisilazida de litio y similares;

litios orgánicos: *n*-butillitio y similares.

Cuando se usa un ácido o un catalizador ácido en la reacción de cada etapa, por ejemplo, se usan los ácidos y catalizadores ácidos mostrados a continuación o los ácidos y catalizadores ácidos descritos en los ejemplos.

ácidos inorgánicos: ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y similares;

- 15 ácidos orgánicos: ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido 10-canforsulfónico y similares;

ácido de Lewis: complejo de éter dietílico y trifluoruro de boro, yoduro de cinc, cloruro de aluminio anhidro, cloruro de cinc anhidro, cloruro de hierro anhidro y similares.

- 20 A menos que se especifique de otro modo, la reacción de cada etapa se lleva a cabo mediante un método conocido por sí mismo, por ejemplo, los métodos descritos en el Fifth Series of Experimental Chemistry, vol. 13 - vol. 19 (The Chemical Society of Japan ed.); Experimental Chemistry, vol. 14 - vol. 15 (The Chemical Society of Japan ed.); Fine Organic Chemistry, rev. 2ª edición, (L. F. Tietze, Th. Eicher, NANKODO); rev. Organic Name Reaction (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESSES volumen colectivo I - VII (John Wiley & Sons Inc.); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY);
- 25 Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1 - Vol. 14 (Elsevier Japón); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (Kiyoshi Tomioka, supervisor de traducción, KAGAKUDOJIN); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.) 1989 y similares o los métodos descritos en los ejemplos.

- 30 Cuando se realiza reacción de reducción en cada etapa, algunos ejemplos del agente reductor a usarse incluyen hidruros de metal, tales como hidruro de aluminio y litio, triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), borohidruro sódico, triacetoxiborohidruro de tetrametilamonio y similares; boranos, tales como complejo borano tetrahidrofurano y similares; níquel Raney; cobalto Raney; hidrógeno; ácido fórmico y similares. Cuando se reduce un doble enlace o un triple enlace carbono-carbono, hay disponible un método que usa un catalizador, tal como paladio-carbono, catalizador Lindlar y similares.

- 35 Cuando se realiza reacción de oxidación en cada etapa, algunos ejemplos del oxidante a usar incluyen perácidos, tales como ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA), peróxido de hidrógeno, hidroperóxido de *t*-butilo y similares; percloratos, tales como perclorato de tetrabutilamonio y similares; cloratos, tales como clorato de sodio y similares; cloritos, tales como clorito de sodio y similares; ácidos peryódicos, tales como peryodato de sodio y similares; reactivos de yodo de alta valencia, tales como yodosilbenceno y similares; reactivos que tienen manganeso, tales como dióxido de manganeso, permanganato de potasio y similares; plomos, tales como tetraacetato de plomo y similares; reactivos que tienen cromo, tales como clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), reactivo Jones y similares; compuestos halogenados, tales como *N*-bromosuccinimida (NBS) y similares; oxígeno; ozono; complejo de piridina y trióxido de azufre; tetraóxido de osmio; dióxido de selenio; 2,3-dicloro-5,6-dician-1,4-benzoquinona (DDQ) y similares.

- 45 Cuando se realiza reacción de ciclación de radicales en cada etapa, algunos ejemplos del iniciador de radicales a usar incluyen compuestos azo, tales como azobisisobutironitrilo (AIBN) y similares; iniciadores de radicales solubles en agua, tales como ácido 4-4'-azobis-4-cianopentanoico (ACPA) y similares; trietilboro en presencia de aire u oxígeno; peróxido de benzoilo y similares. Los ejemplos del reactivo radical a usar incluyen tributilestanano, tris(trimetilsilil) silano, 1,1,2,2-tetrafenildisilano, difenilsilano, yoduro de samario y similares.

- 50 Cuando se realiza reacción de Wittig en cada etapa, algunos ejemplos del reactivo de Wittig a usar incluyen alquilidenofosforanos y similares. Pueden prepararse alquilidenofosforanos por un método conocido en sí mismo, por ejemplo, haciendo reaccionar una sal de fosfonio y una base fuerte.

- Cuando se realiza reacción de Horner-Emmons en cada etapa, algunos ejemplos del reactivo a usar incluyen ésteres de ácido fosfonoacético, tales como dimetilfosfonoacetato de metilo, dietilfosfonoacetato de etilo y similares; bases, tales como hidruros de metales alcalinos, litios orgánicos y similares.
- 5 Cuando se realiza reacción de Friedel-Crafts en cada etapa, algunos ejemplos del reactivo a usar incluyen ácido de Lewis, cloruro de ácido o agente de alquilación (por ejemplo, haluros de alquilo, alcohol, olefinas y similares). Como alternativa, también puede usarse un ácido orgánico o ácido inorgánico en lugar del ácido de Lewis y también pueden usarse anhídridos de ácido, tales como anhídrido acético y similares en vez del cloruro de ácido.
- 10 Cuando se realiza reacción de sustitución nucleófila aromática en cada etapa, el reactivo incluye un agente nucleófilo (por ejemplo, aminas, imidazol y similares) y una base (por ejemplo, sales básicas, bases orgánicas y similares).
- Cuando se realiza reacción de adición nucleófila por carbaión, reacción de 1,4-adición nucleófila por carbaión (reacción de adición de Michael) o reacción de sustitución nucleófila por carbaión en cada etapa, los ejemplos de la base a usar para desarrollar el carbaión incluyen litio orgánico, alcóxido de metal, base inorgánica, base orgánica y similares.
- 15 Cuando se realiza reacción de Grignard en cada etapa, algunos ejemplos del reactivo de Grignard incluyen haluros de arilmagnesio, tales como bromuro de fenil magnesio y similares; y haluros de alquilmagnesio, tales como bromuro de metil magnesio y similares. El reactivo de Grignard pueden prepararse por un método conocido en sí mismo, por ejemplo, haciendo reaccionar haluro de alquilo o haluro de arilo con magnesio metálico usando éter o tetrahidrofurano como disolvente.
- 20 Cuando se realiza reacción de condensación de Knoevenagel en cada etapa, el reactivo incluyen un compuesto de metileno activo (por ejemplo, ácido malónico, malonato de dietilo, malononitrilo y similares) localizado entre dos grupos captadores de electrones y una base (por ejemplo, bases orgánicas, alcóxidos de metal, bases inorgánicas).
- Cuando se realiza reacción de Vilsmeier-Haack en cada etapa, el reactivo incluye cloruro de fosforilo y derivado de amida (por ejemplo, N,N-dimetilformamida y similares).
- 25 Cuando se realiza reacción de azidación de alcohol, haluro de alquilo, éster de ácido sulfónico en cada etapa, algunos ejemplos del agente de azidación a usar incluyen difenilfosforil azida (DPPA), trimetilsililazida, azida sódica y similares. Por ejemplo, cuando se azidan alcoholes, se usan un método que usa difenilfosforil azida y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU), un método que usa trimetilsililazida y ácido de Lewis y similares.
- 30 Cuando se realiza reacción de aminación reductora en cada etapa, algunos ejemplos del agente reductor a usar incluyen triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, hidrógeno, ácido fórmico y similares. Cuando el sustrato es un compuesto de amina, el compuesto de carbonilo a usar es paraformaldehído, aldehídos, tales como acetaldehído y similares o cetonas, tales como ciclohexanona y similares. Cuando el sustrato es un compuesto carbonilo, la amina a usar es amina primaria, tal como amoniaco, metilamina y similares; amina secundaria, tal como dimetilamina y similares, o similares.
- 35 Cuando se realiza reacción de Mitsunobu en cada etapa, algunos ejemplos del reactivo incluyen azodicarboxilatos (por ejemplo, azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) y similares) y trifenilfosfina.
- Cuando se realiza reacción de esterificación, reacción de amidación o reacción de ureación en cada etapa, algunos ejemplos del reactivo a usar incluyen formas de acilo halogenado, tales como cloruro de ácido, bromuro de ácido y similares; ácidos carboxílicos activados, tales como anhídrido de ácido, forma activa de éster, forma de éster del ácido sulfúrico y similares. Como activador de ácido carboxílico, pueden mencionarse agentes de condensación de carbodiimida, tales como hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (WSCD) y similares; agentes de condensación de triazina, tales como cloruro-n-hidrato de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio (DMT-MM) y similares; agentes de condensación de carbonato, tales como 1,1-carbonildiimidazol (CDI) y similares; difenilfosforil azida (DPPA); sal de benzotriazol-1-iloxi-trisdimetilaminofosfonio (reactivo BOP); yoduro de 2-cloro-1-metil-piridinio (reactivo de Mukaiyama); cloruro de tionilo; haloformiatos de alquilo inferior, tales como cloroformiato de etilo y similares; hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU); ácido sulfúrico o una combinación de los mismos. Cuando se usa un agente de condensación de carbodiimida, pueden añadirse de manera adicional a la reacción aditivos, tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), N- hidroxisuccinimida (HOSu), dimetilaminopiridina (DMAP) y similares.
- 40
- 45
- 50 Cuando se realiza reacción de acoplamiento en cada etapa, algunos ejemplos del catalizador de metal a usar incluyen compuestos de paladio, tales como acetato de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), diclorobis(trietilfosfina)paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), cloruro de 1,1'- bis(difenilfosfina)ferroceno paladio (II), acetato de paladio (II) y similares; compuestos de níquel, tales como tetraquis (trifenilfosfina)níquel (0) y similares; compuestos de rodio, tales como cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (III) y similares; compuesto de cobalto; compuestos de cobre, tales como óxido de cobre, yoduro de cobre (I) y similares;
- 55 compuesto de platino y similares. Puede añadirse además una base a la reacción y los ejemplos de dichas bases incluyen bases inorgánicas, sales básicas y similares.

Cuando se realiza reacción de tiocarbonilación en cada etapa, el ejemplo representativo del agente de tiocarbonilación es pentasulfuro de difósforo. Además del pentasulfuro de difósforo, puede usarse también un reactivo que tiene una estructura 1,3,2,4-ditiadifosfetan-2,4-disulfuro, tal como 2,4-bis(4-metoxifenil-1,3,2,4-ditiadifosfetan-2,4-disulfuro (reactivo de Lowesson) y similares.

- 5 Cuando se realiza reacción de Wohl-Ziegler en cada etapa, algunos ejemplos del agente de halogenación a usar incluyen N- succinimida, N-bromosuccinimida (NBS), N-clorosuccinimida (NCS), bromo, cloruro de sulfurilo y similares. Puede acelerarse la reacción añadiendo calor, luz, un iniciador de radicales, tal como peróxido de benzoílo, azobisisobutironitrilo y similares a la reacción.

- 10 Cuando se realiza reacción de halogenación del grupo hidroxilo en cada etapa, algunos ejemplos del agente de halogenación a usar incluyen haluro ácido de ácido halohídrico y ácido inorgánico, específicamente, ácido clorhídrico, cloruro de tionilo, oxiclورو de fósforo y similares para la cloración y ácido bromhídrico al 48% y similares para la bromación. Además, también puede usarse un método para obtener una forma de alquilo halogenado a partir de alcohol haciendo reaccionar trifenilfosfina con tetracloruro de carbono o tetrabromuro de carbono y similares. Como alternativa, también puede usarse un método para sintetizar una forma de alquilo halogenado en reacciones de dos etapas que incluye convertir alcohol en éster de ácido sulfónico y hacer reaccionar el mismo con bromuro de litio, cloruro de litio o yoduro de sodio.

Cuando se realiza reacción de Arbuzov en cada etapa, algunos ejemplos del reactivo a usar incluyen haluros de alquilo, tales como bromoacetato de etilo y similares; fosfitos, tales como trietilfosfito, tri (isopropil) fosfito y similares.

- 20 Cuando se realiza reacción de sulfonación en cada etapa, algunos ejemplos del agente de sulfonación a usar incluyen cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, anhídrido metanosulfónico, anhídrido p-toluenosulfónico y similares.

Cuando se realiza reacción de hidrólisis en cada etapa, algunos ejemplos del reactivo incluyen ácido o base. Cuando se realiza hidrólisis ácida de éster de t-butilo, puede añadirse ácido fórmico, trietilsilano y similares para atrapar reductivamente el catión de t-butilo producido como subproducto.

- 25 Cuando se realiza reacción de deshidratación en cada etapa, algunos ejemplos del agente de deshidratación a usar incluyen ácido sulfúrico, pentaóxido de fósforo, oxiclورو de fósforo, N,N'- dicitclohexilcarbodiimida, alúmina, ácido fosfórico y similares.

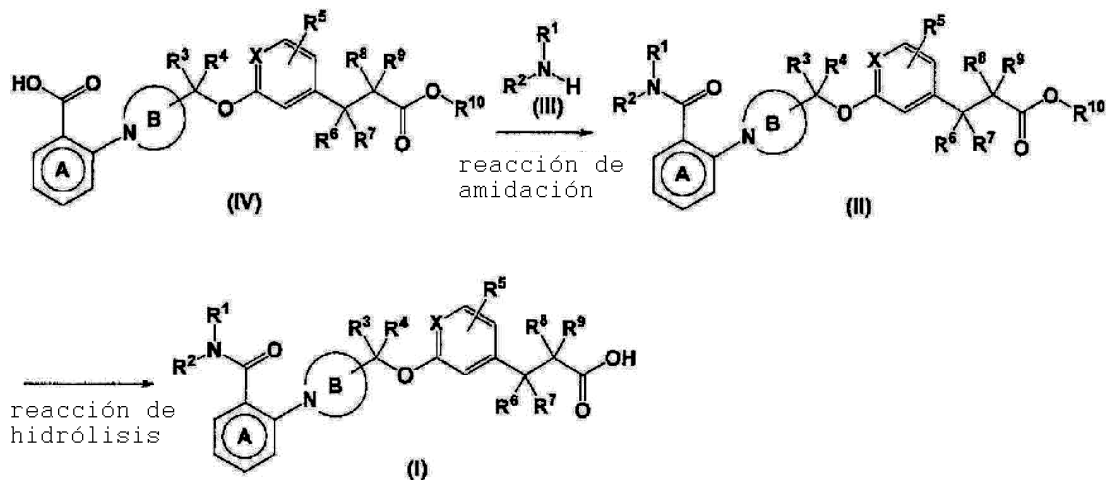
- 30 En la presente memoria descriptiva, el grupo protector incluye grupo protector de grupo hidroxilo del alcohol y similares y grupo hidroxilo fenólico, grupo protector de grupo carbonilo del aldehído, grupo protector de grupo carbonilo de la cetona, grupo protector de grupo carboxilo, grupo protector de tiol, grupo protector de grupo amino, grupo protector de anillo hetero aromático, tal como imidazol, pirrol, indol y similares.

Aquí, el anillo A, el anillo B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y X en las fórmulas de los siguientes esquemas de reacción son como se define anteriormente.

- 35 En cualquier etapa de los métodos de producción mostrados a continuación, los sustituyentes en el anillo A pueden convertirse en un grupo funcional deseado combinando las reacciones químicas conocidas en sí mismas en cada método de producción. El sustituyente en el anillo A no está limitado, siempre que no influya en la reacción. Los ejemplos de reacción química incluyen reacción de oxidación, reacción de reducción, reacción de alquilación, reacción de acilación, reacción de ureación, reacción de hidrólisis, reacción de aminación, reacción de esterificación, reacción de acoplamiento, reacción de condensación, reacción de desprotección y similares. Estas reacciones se realizan de acuerdo con un método conocido en sí mismo. Los ejemplos de dichos métodos incluyen los métodos descritos en ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS, 2ª edición, Academic Press (Academic Press Inc.)/ 1989 o Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Funcional grupo Preparations, 2ª edición, Wiley-VCH, 1999 y similares.

- 45 El compuesto (I) puede producirse a partir del compuesto (IV) por el método mostrado en el esquema de reacción 1.

[Esquema de reacción 1]

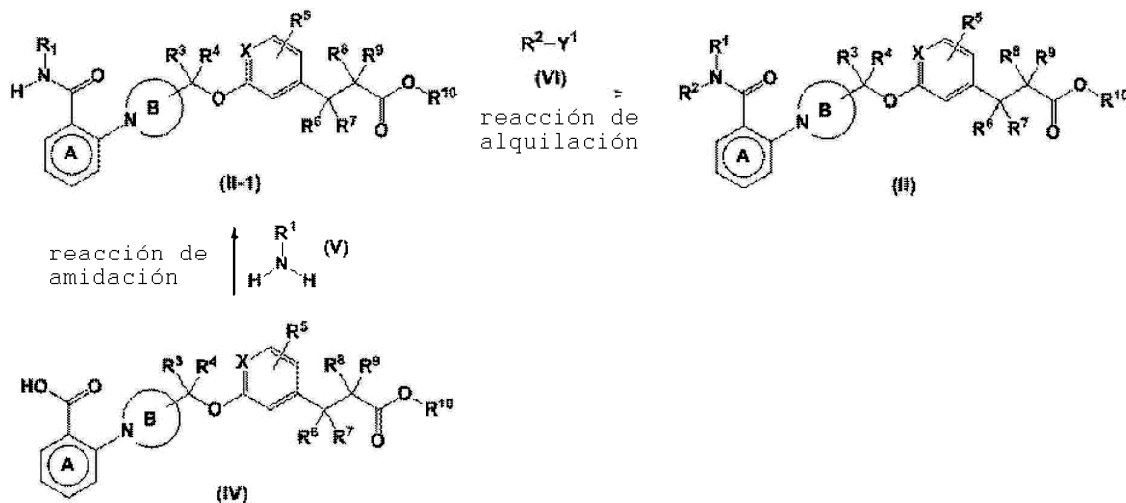


en donde  $R^{10}$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido o un grupo aralquilo  $C_{7-16}$  opcionalmente sustituido y otros símbolos son como se han definido anteriormente.

- 5 En la presente memoria descriptiva, el "grupo aralquilo  $C_{7-16}$  opcionalmente sustituido" es un "grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido" en donde el grupo hidrocarburo es un "grupo aralquilo  $C_{7-16}$ ".

El compuesto (II) puede producirse a partir del compuesto (IV) por el método mostrado en el esquema de reacción 2.

[Esquema de reacción 2]



- 10 en donde  $Y^1$  es un grupo saliente (por ejemplo, un átomo de halógeno u  $-OSO_2Me$ ,  $-OSO_2$  (4-tolilo),  $-OSO_2CF_3$  y similares) y otros símbolos son como se han definido anteriormente.

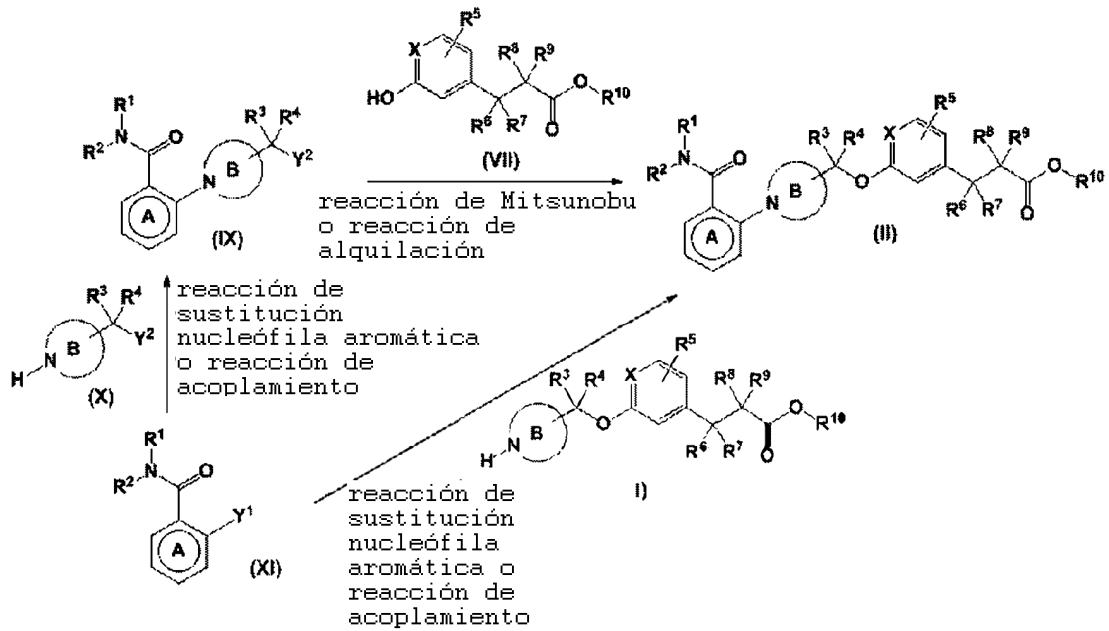
El compuesto (V) y el compuesto (VI) pueden producirse mediante un método conocido en sí mismo.

El compuesto (II) puede producirse mediante, por ejemplo, una reacción de alquilación del compuesto (II-1) con el compuesto (VI).

- 15 Esta reacción se realiza en presencia de una base en un disolvente inerte. Los ejemplos de bases incluyen hidruros de metales alcalinos, base inorgánica, sal básica, alcóxido de metal alcalino, base orgánica, litio orgánico, amida de metal y similares.

El compuesto (II) puede producirse a partir del compuesto (XI) por el método mostrado en el esquema de reacción 3.

[Esquema de reacción 3]



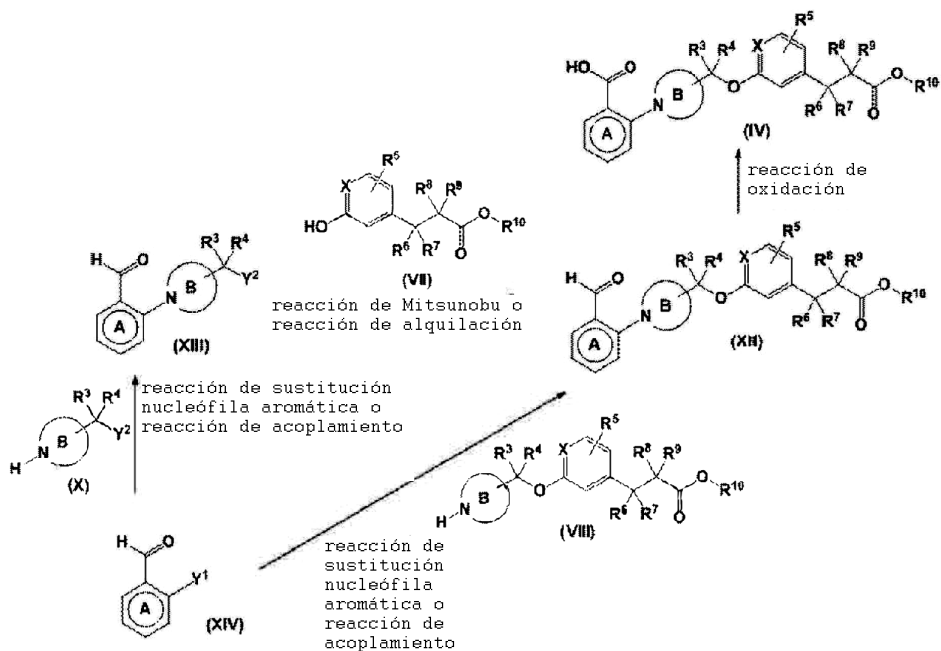
5 en donde Y<sup>2</sup> es un grupo hidroxilo opcionalmente protegido o un grupo saliente (por ejemplo, un átomo de halógeno u -OSO<sub>2</sub>Me, -OSO<sub>2</sub> (4-tolilo), -OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y similares) y otros símbolos son como se han definido anteriormente. En la presente memoria descriptiva, el grupo hidroxilo opcionalmente protegido es, por ejemplo, un grupo hidroxilo opcionalmente protegido por el grupo protector de hidroxilo mencionado a continuación.

El compuesto (X) y el compuesto (XII) pueden producirse mediante un método conocido en sí mismo.

10 El compuesto (II), en donde Y<sup>2</sup> es un grupo saliente, puede producirse mediante, por ejemplo, una reacción de alquilación del compuesto (IX) con el compuesto (VII). La reacción de alquilación puede realizarse de acuerdo con el método mostrado en el esquema de reacción 2 o de acuerdo con el mismo.

El compuesto (IV) puede producirse a partir del compuesto (XIV) por el método mostrado en el esquema de reacción 4.

[Esquema de reacción 4]





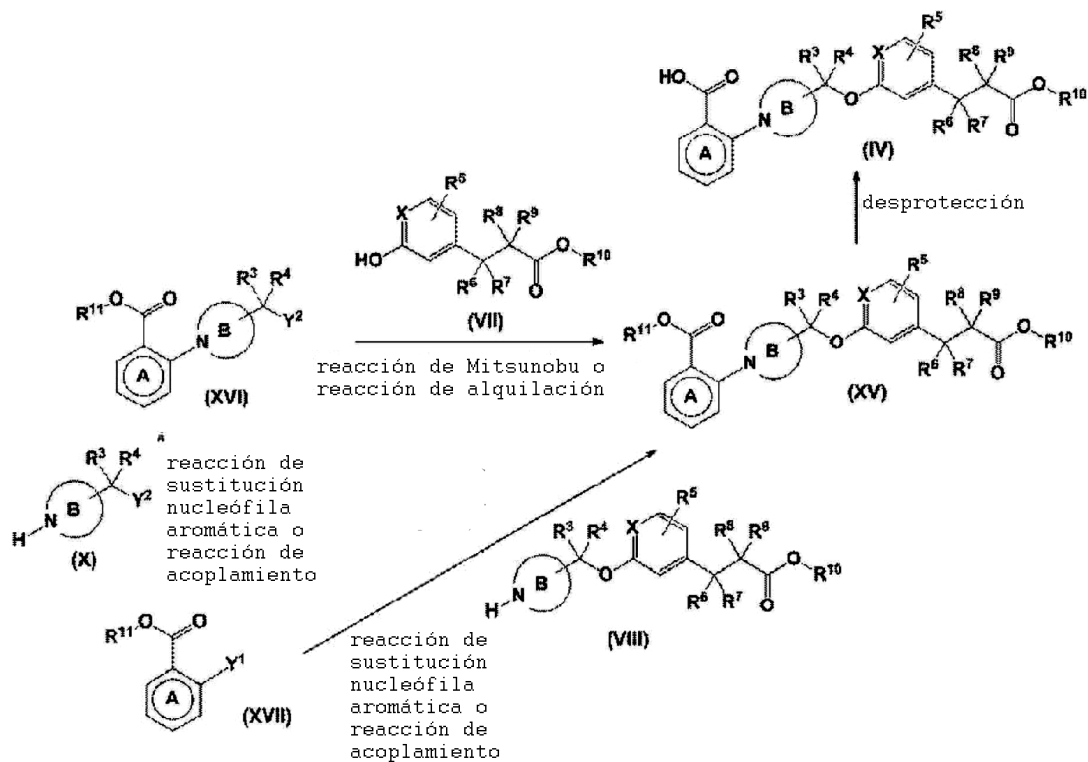
en donde los símbolos son como se han definido anteriormente.

La reacción de alquilación puede realizarse de acuerdo con el método mostrado en el esquema de reacción 2 o de acuerdo con el mismo.

El compuesto (XIV) puede producirse mediante un método conocido en sí mismo.

- 5 El compuesto (IV) puede producirse a partir del compuesto (XVII) por el método mostrado en el esquema de reacción 5.

[Esquema de reacción 5]



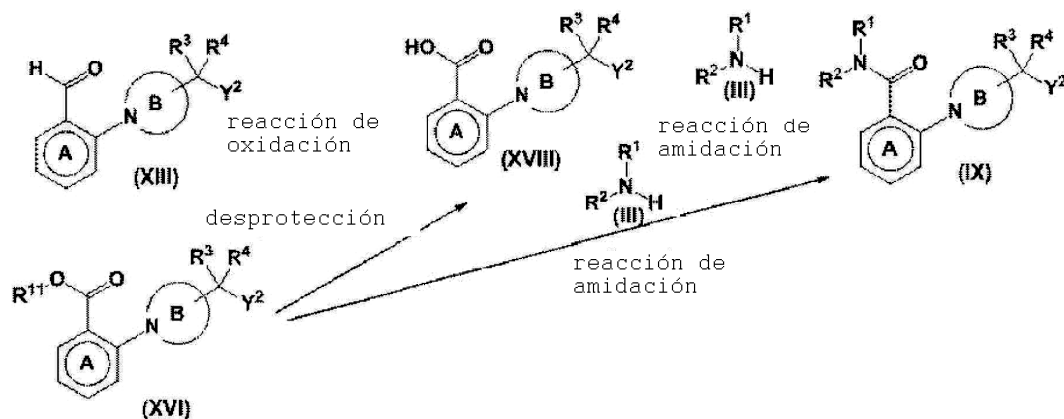
- 10 en donde  $R^{11}$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido o un grupo aralquilo  $C_{7-16}$  opcionalmente sustituido y otros símbolos son como se han definido anteriormente.

La reacción de alquilación puede realizarse de acuerdo con el método mostrado en el esquema de reacción 2 o de acuerdo con el mismo.

El compuesto (XVII) puede producirse por un método conocido en sí mismo.

- 15 El compuesto (IX) puede producirse a partir del compuesto (XIII) o el compuesto (XVI) por el método mostrado en el esquema de reacción 6.

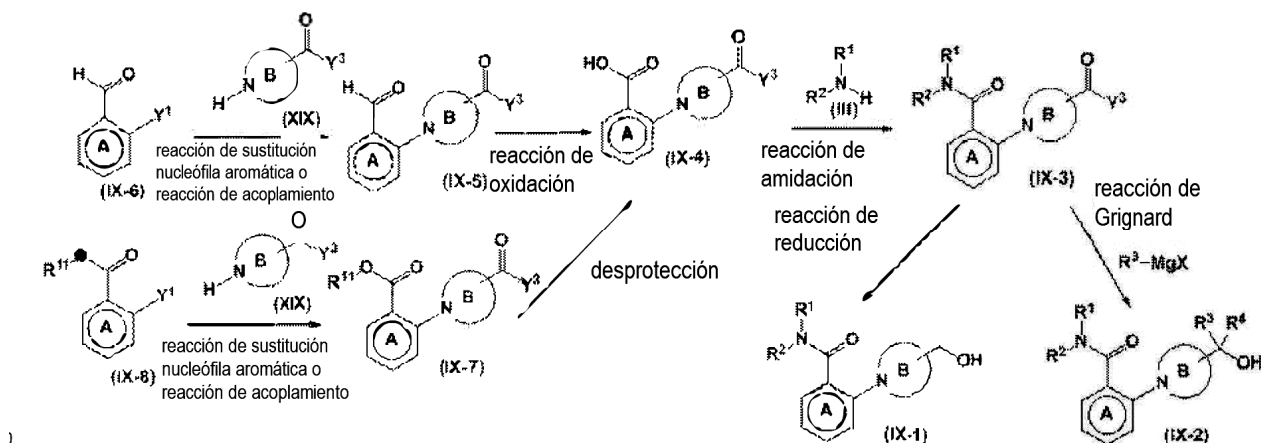
[Esquema de reacción 6]



en donde los símbolos son como se han definido anteriormente.

- 5 El compuesto (IX-1) y el compuesto (IX-2) pueden producirse a partir del compuesto (IX-6) o el compuesto (IX-8) por el método mostrado en el esquema de reacción 7. El compuesto (IX-1) es el compuesto (IX) en donde Y<sup>2</sup> es un grupo hidroxilo.

[Esquema de reacción 7]



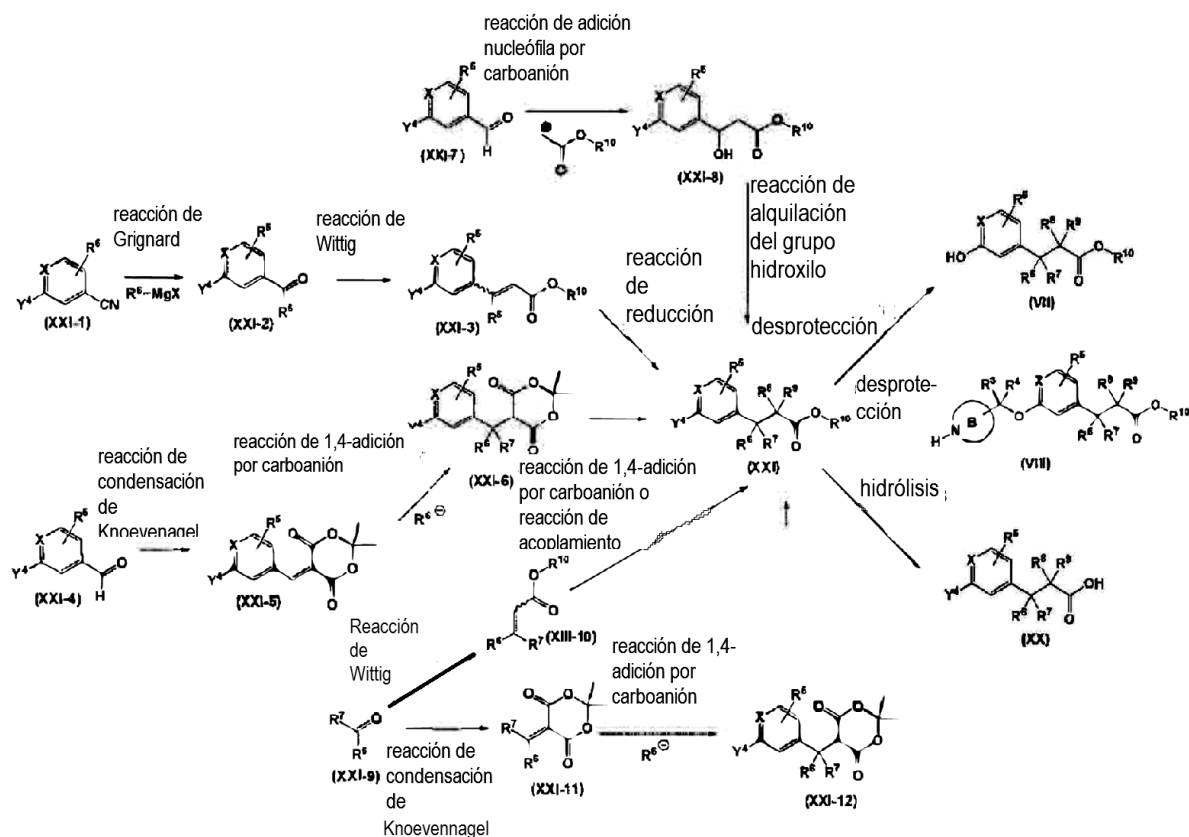
- 10 en donde Y<sup>3</sup> es hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o un grupo hidroxilo y otros símbolos son como se han definido anteriormente.

El compuesto (IX-1) también puede producirse mediante la reacción del compuesto (IX-2) con un reactivo alquilítico y similares. Algunos ejemplos de reactivo de alquilítico incluyen metilítico y similares.

El compuesto (IX-6), el compuesto (IX-8) y el compuesto (XIX) puede producirse mediante un método conocido en sí mismo.

- 15 El compuesto (VII), el compuesto (VIII) y el compuesto (XX) pueden producirse por el método mostrado en el esquema de reacción 8 o un método análogo al mismo o el método ejemplificado en el documento WO 2009/048527 o un método análogo al mismo.

[Esquema de reacción 8]



5 en donde Y<sup>4</sup> es un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o un grupo hidroxilo opcionalmente protegido y otros símbolos son como se han definido anteriormente.

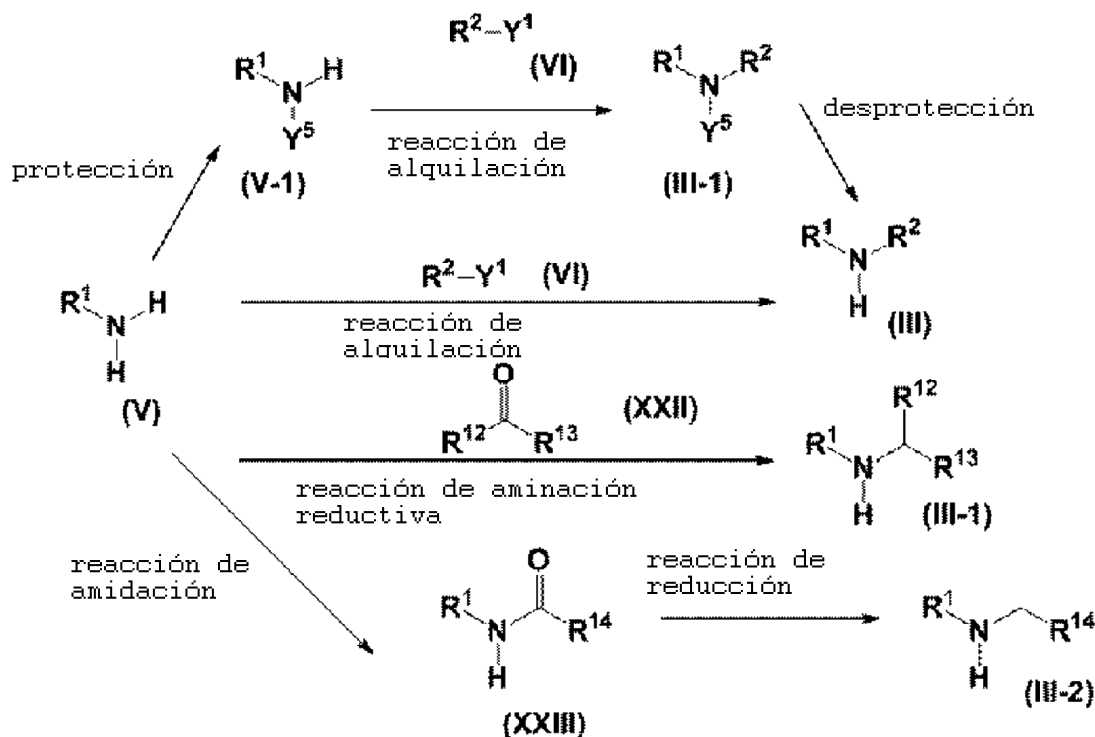
El compuesto (XXI) puede producirse, por ejemplo, convirtiendo el resto de ácido Meldrum del compuesto (XXI-6) y el compuesto (XXI-12) en un éster. Esta reacción se realiza haciendo reaccionar metanol o etanol en un disolvente inerte, tal como DMF y similares.

10 El compuesto (XXI) puede producirse, por ejemplo, por alquilación del grupo hidroxilo del compuesto (XXI-8). Esta reacción se realiza haciendo reaccionar haluro de alquilo en un disolvente inerte, tal como tolueno y similares en presencia de óxido de plata y similares.

El compuesto (XXI-1), el compuesto (XXI-4), el compuesto (XXI-7) y el compuesto (XXI-9) pueden producirse mediante un método conocido en sí mismo.

15 El compuesto (III), el compuesto (III - 1) y el compuesto (III-2) pueden producirse a partir del compuesto (V) mediante el método mostrado en el esquema de reacción 9.

[Esquema de reacción 9]



en donde Y es un grupo protector, cada uno de  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{14}$  es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido, un grupo aralquilo  $C_{7-16}$  opcionalmente sustituido o un grupo arilo  $C_{6-14}$  opcionalmente sustituido.

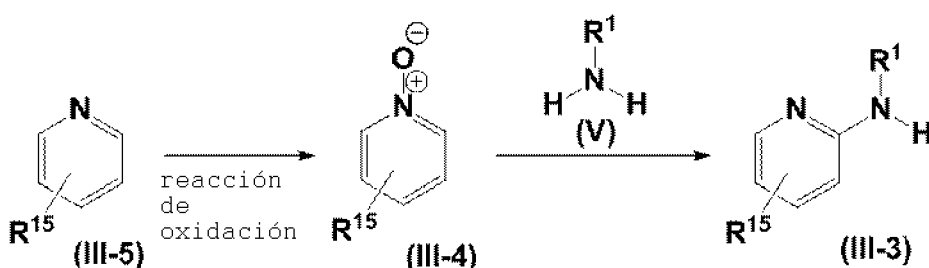
5

La reacción de alquilación puede realizarse de acuerdo con el método mostrado en el esquema de reacción 2 o de acuerdo con el mismo.

El compuesto (XXII) puede producirse mediante un método conocido en sí mismo.

10

El compuesto (III-3) puede producirse a partir del compuesto (III-5) por el método mostrado en el esquema de reacción 10, por ejemplo, el método descrito en Organic Letters, 2010, 22 (vol. 12), páginas 5254- 5257 o según el mismo. El compuesto (III-3) es el compuesto (III) en donde  $R^2$  es un grupo 2-piridilo opcionalmente sustituido de manera adicional, [Esquema de reacción 10]



en donde  $R^{15}$  es un sustituyente y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

15

El compuesto (III-3) puede producirse mediante la reacción del compuesto (III - 4) con el compuesto (V). La reacción se realiza en presencia de fosfato representado por hexafluorofosfato de bromotris(pirrolidin)fosfonio (PyBrop) y una base. Los ejemplos de bases incluyen hidruros de metales alcalinos, base inorgánica, sal básica, alcóxido de metal alcalino, base orgánica, litio orgánico, amida de metal y similares.

El compuesto (III-5) puede producirse mediante un método conocido en sí mismo.

20

El compuesto (XIX-1) puede producirse a partir del compuesto (XIX-2) por el método mostrado en el esquema de reacción 11 o de acuerdo con el mismo. El compuesto (XIX-1) es el compuesto (XIX) en donde el anillo B es un anillo de piperidina opcionalmente sustituido de manera adicional.

[Esquema de reacción 11]

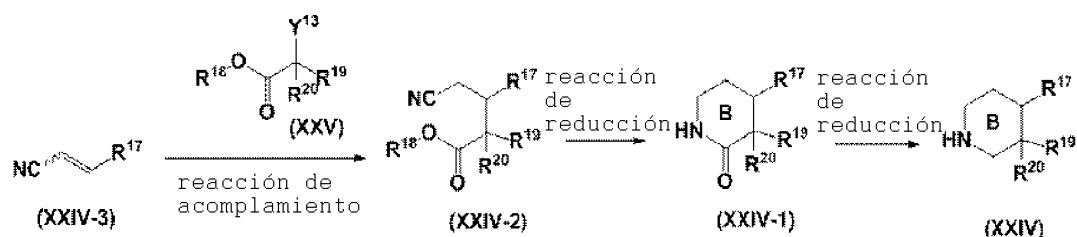


en donde  $R^{16}$  es un sustituyente y los otros símbolos son como se han definido anteriormente.

El compuesto (XIX-2) puede producirse mediante un método conocido en sí mismo.

- 5 El compuesto (XXIV) puede producirse a partir del compuesto (XXIV-3) por el método mostrado en el esquema de reacción 12 o el método descrito en J. Org. Chem., 2010, vol. 75, páginas 929-932 o un método análogo al mismo.

[Esquema de reacción 12]



- 10 en donde  $R^{18}$  es un grupo alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente sustituido o un grupo aralquilo  $C_{7-16}$  opcionalmente sustituido, cada uno de  $R^{17}$ ,  $R^{19}$  y  $R^{20}$  son un átomo de halógeno (por ejemplo, flúor, cloro, bromo, yodo), un grupo alquilo opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi opcionalmente sustituido o un grupo hidroxilo opcionalmente protegido y otros símbolos son como se han definido anteriormente.

- 15 El compuesto (XXIV-2) pueden producirse mediante un método usando una reacción de acoplamiento de el compuesto (XXIV-3) y el compuesto (XXV) o mediante un método a análogo al mismo. La reacción de acoplamiento puede realizarse, por ejemplo, de acuerdo con un método que incluye hacer reaccionar el compuesto (XXIV-3) con el compuesto (XXV) habitualmente en presencia de una base y un catalizador (por ejemplo, catalizador de paladio, catalizador de cobre, catalizador de níquel similares) y un ligando apropiado (por ejemplo, tetrametilendiamina (TMEDA)).

El compuesto (XXIV-3) y el compuesto (XXV) pueden producirse mediante un método conocido en sí mismo.

- 20 En cada una de las reacciones anteriormente mencionadas, cuando el material de partida tiene un grupo amino, un grupo carboxi, un grupo hidroxilo, a grupo carbonilo o un grupo mercapto como sustituyente, puede introducirse en estos grupos un grupo protector habitualmente usado en la química de péptidos y similares y puede obtenerse el compuesto objeto por eliminación del grupo protector, si fuera necesario, después de la reacción.

- 25 Los ejemplos del grupo protector de amino incluyen un grupo formilo; un grupo alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$ -carbonilo, un grupo benzoilo, un grupo aralquil  $C_{7-13}$ -carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), un grupo aralquilo  $C_{7-14}$ -carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxycarbonilo), un grupo tritilo, un grupo ftaloilo, un grupo N,N-dimetilaminometileno, un grupo sililo sustituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildietilsililo), un grupo alqueno  $C_{2-6}$  (por ejemplo, 1-alilo) y similares. Estos grupos están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  y un grupo nitro.

- 30 Los ejemplos del grupo protector de carboxilo incluyen un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo aralquilo  $C_{7-11}$  (por ejemplo, bencilo), un grupo fenilo, un tritilo, un grupo sililo sustituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, *tert*-butildimetilsililo, *tert*-butildietilsililo), un grupo alqueno  $C_{2-6}$  (por ejemplo, 1-alilo) y similares. Estos grupos están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alcoxi  $C_{1-6}$  y un grupo nitro.

- 35 Los ejemplos del grupo protector de hidroxilo incluyen un grupo alquilo  $C_{1-6}$ , un grupo fenilo, un grupo tritilo, un grupo aralquilo  $C_{7-10}$  (por ejemplo, bencilo), un grupo formilo, un grupo alquil  $C_{1-6}$ -carbonilo, un grupo benzoilo, un grupo aralquil  $C_{7-10}$ -carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), un grupo 2-tetrahidropiranilo, un grupo 2-tetrahidrofuranoilo, un

grupo sililo sustituido (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, dimetilfenilsililo, *terc*-butildimetilsililo, *terc*-butildietilsililo), un grupo alqueno C<sub>2-6</sub> (por ejemplo, 1-alilo) y similares. Estos grupos están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> y un grupo nitro.

5 Los ejemplos del grupo protector de carbonilo incluyen un acetal cíclico (por ejemplo, 1,3-dioxano), un acetal no cíclico (por ejemplo, un dialquilacetal C<sub>1-6</sub>) y similares.

10 Los ejemplos del grupo protector de mercapto incluyen un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo fenilo, un grupo tritilo, un grupo aralquilo C<sub>7-10</sub> (por ejemplo, bencilo), un grupo alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, un grupo benzoilo, un grupo aralquil C<sub>7-10</sub>-carbonilo (por ejemplo, bencilcarbonilo), un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>-carbonilo, un grupo ariloxi C<sub>6-14</sub>-carbonilo (por ejemplo, feniloxycarbonilo), un grupo aralquilo C<sub>7-14</sub>-carbonilo (por ejemplo, benciloxycarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo), un grupo 2-tetrahidropiranilo, un grupo alquilamino C<sub>1-6</sub>-carbonilo (por ejemplo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo) y similares. Estos grupos están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> y un grupo nitro.

15 Los grupos protectores anteriormente mencionados pueden eliminarse mediante métodos conocidos en sí mismos, por ejemplo, el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley y Sons (1980) y similares. En concreto, un método que usa ácido, base, rayos ultravioleta, hidrazina, fenilhidrazina, N-metilditiocarbamato de sodio, fluoruro de tetrabutilamonio, acetato de paladio, haluro de trialkilsililo (por ejemplo, yoduro de trimetilsililo, bromuro de trimetilsililo) y similares, puede mencionarse un método de reducción y similares.

20 En el compuesto (I) obtenido por cada uno de los métodos de producción anteriormente mencionados, un grupo funcional en una molécula también puede convertirse en un grupo funcional deseado mediante una combinación de reacciones químicas conocidas en sí mismas. Los ejemplos de reacción química incluyen reacción de oxidación, reacción de reducción, reacción de alquilación, reacción de acilación, reacción de ureación, reacción de hidrólisis, reacción de aminación, reacción de esterificación, reacción de acoplamiento de arilo, reacción de desprotección y similares.

25 El compuesto (I) obtenido por cada uno de los métodos de producción anteriormente mencionados puede aislarse y purificarse mediante medios conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, extracción del disolvente, cristalización, recristalización, transferencia de fase, cromatografía y similares. Además, los compuestos de partida usados para cada uno de los métodos de producción anteriormente mencionados pueden aislarse y purificarse mediante medios conocidos parecidos a los métodos anteriormente mencionados. Estos compuestos de partida pueden usarse en forma de una mezcla de reacción sin aislar, como material de partida para la siguiente etapa.

30 Cuando el compuesto (I) contiene un isómero, tal como un isómero óptico, un estereoisómero, un regioisómero o un rotámero, cualquiera de ellos y una mezcla de los mismos también está incluida en el compuesto (I). Por ejemplo, cuando el compuesto (I) contiene un isómero óptico, un isómero óptico resuelto a partir de racemato también está incluido en el compuesto (I). Cada uno de estos isómeros puede obtenerse en forma de un producto individual por medios de síntesis, medios de separación (por ejemplo, concentración, extracción del disolvente, cromatografía en columna, recristalización, etc.), medios de resolución óptica (por ejemplo, método de recristalización fraccional, método de columna quirál, método diastereómero, etc.) y similares, que son conocidos en sí mismos.

40 El compuesto (I) puede ser un cristal y la forma cristalina puede ser individual o una mezcla de formas de cristal, estando ambas incluidas en el compuesto (I). Puede producirse el cristal mediante un método de cristalización conocido en sí mismo.

45 El compuesto (I) puede ser un cocrystal o una sal de cocrystal farmacéuticamente aceptable. Aquí, cocrystal o sal de cocrystal significa una sustancia cristalina que consiste en dos o más sustancias particulares que son sólidas a temperatura ambiente, teniendo cada una diferentes propiedades físicas (por ejemplo, estructura, punto de fusión, calor de fusión, higroscopicidad, solubilidad, estabilidad, etc.). Puede producirse el cocrystal y la sal de cocrystal por un método conocido en sí mismo.

En la presente memoria descriptiva, el punto de fusión significa que se mide usando, por ejemplo, un aparato de punto de microfusión (Yanako, MP-500D o Buchi, B-545), un dispositivo DSC (calorimetría diferencial de barrido) (SEIKO, EXSTAR6000) o similares.

50 En general, los puntos de fusión varían dependiendo de los aparatos de medida, las condiciones de medida y similares. El cristal de la presente memoria descriptiva puede mostrar distintos valores para el punto de fusión descrito en la presente memoria descriptiva, siempre y cuando estén dentro de cada intervalo de error general.

El cristal de la presente invención es superior en propiedades fisicoquímicas (por ejemplo, punto de fusión, solubilidad, estabilidad) y propiedades biológicas (por ejemplo, farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo, secreción), expresión de la eficacia) y por lo tanto es extremadamente útil como un medicamento.

55 El compuesto (I) puede ser un solvato (por ejemplo, hidrato, etc.) o un no solvato (por ejemplo, no hidrato, etc.) y ambos están abarcados en el compuesto (I).

Un compuesto marcado con un isótopo (por ejemplo,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$ , etc.) y similares también está abarcado en el compuesto (I).

El compuesto (I) también abarca una forma de conversión a deuterio en la que  $^1\text{H}$  se convierte en  $^2\text{H}$  (D).

5 El compuesto (I) marcado o sustituido con un isótopo puede usarse como, por ejemplo, un indicador (indicador de TEP) usado para tomografía de emisión de positrones (TEP), y es útil en los campos del diagnóstico médico y similares.

10 El compuesto (I) (en lo sucesivo en el presente documento, estos se abrevian colectivamente como el compuesto de la presente invención) y un profármaco del mismo tienen una acción moduladora de la función del receptor GPR40, en particular, una actividad agonista de GPR40. El agonista de GPR40 activa GPR40 expresado en células  $\beta$  pancreáticas para promover la secreción de insulina y activa GPR40 expresado en el intestino para promover la secreción del péptido de tipo glucagón 1 (péptido de tipo glucagón 1; GLP-1). Es decir, el compuesto de la presente invención tiene una acción hipoglucémica, una acción secretagoga de la insulina, una acción secretagoga de GLP-1 y una acción protectora de células  $\beta$  pancreáticas. La acción secretagoga de GLP-1 del compuesto de la presente invención puede medirse usando, por ejemplo, un kit de ELISA que contiene un anticuerpo de GLP-1. Además, el compuesto de la presente invención puede tener una acción secretagoga del polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), una acción supresora de la ingesta de alimentos y una acción supresora de la secreción de glucagón.

20 El compuesto de la presente invención muestra baja toxicidad (por ejemplo, toxicidad aguda, toxicidad crónica, toxicidad genética, toxicidad reproductiva, cardiotoxicidad, carcinogenicidad, citotoxicidad) y puede administrarse de forma segura a un mamífero (por ejemplo, ratón, rata, hámster, conejo, gato, perro, bóvido, oveja, mono, ser humano) directamente o como una composición farmacéutica mezclándolo con un vehículo farmacológicamente aceptable y similares.

25 El compuesto de la presente invención es útil como modulador de la función fisiológica en la que está implicado el receptor GPR40 o como agente para la profilaxis o el tratamiento de patología o enfermedad en la que está implicado el receptor GPR40.

30 Para ser más específico, el compuesto de la presente invención es útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes (por ejemplo, diabetes de tipo 1, diabetes de tipo 2, diabetes gestacional, diabetes por obesidad), un secretagogo de la insulina, un protector de células  $\beta$  pancreáticas, un promotor de la secreción de GLP-1, un promotor de la secreción de GIP, un agente para la profilaxis o el tratamiento de tolerancia a la glucosa alterada (IGT) y un agente para prevención de la progresión de tolerancia a la glucosa alterada a diabetes.

En particular, el compuesto de la presente invención es útil como secretagogo de la insulina dependiente del nivel de glucosa en sangre basándose en la actividad agonista de GPR40 del mismo. De forma diferente a las sulfonilureas, el compuesto de la presente invención es útil como secretagogo de la insulina que no provoca hipoglucemia.

35 Además, el compuesto de la presente invención puede usarse como un agente para la profilaxis o el tratamiento de la obesidad, hiperlipidemia (por ejemplo, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, colesterolemia alta en LDL, colesterolemia baja en HDL, hiperlipidemia postprandial), hipertensión, insuficiencia cardíaca, complicaciones diabéticas [por ejemplo, neuropatía, nefropatía, retinopatía diabética, cardiomiopatía diabética, cataratas, macroangiopatía, osteopenia, coma diabético hiperosmolar, infecciones (por ejemplo, infección respiratoria, infección del tracto urinario, infección gastrointestinal, infecciones del tejido blando dérmico, infección de las extremidades inferiores), gangrena diabética, xerostomía, hipoacusia, trastorno cerebrovascular, trastorno de la circulación sanguínea periférica], síndrome metabólico (según los criterios de diagnóstico para los japoneses indicados en 2005 por la Sociedad Japonesa para el Estudio de la Obesidad y similares, el síndrome metabólico se refiere a hombres que tienen una circunferencia abdominal de 85 cm o más y las mujeres que tienen una circunferencia abdominal de 90 cm o más y cumplen dos de los tres artículos de: tensión arterial sistólica de no menos de 17,29 o tensión arterial diastólica de no menos de 11,31 kPa, triglicéridos neutros no menores de 150 mg/dl o HDLc menor de 40 mg/dl y nivel de azúcar en sangre en ayunas (concentración de glucosa en plasma venoso) no menor de 110 mg/dl) y similares.

Para los criterios de diagnóstico de la diabetes, la Sociedad Japonesa de la Diabetes presentó criterios de diagnóstico en 1999.

50 Según este informe, la diabetes es una afección que muestra cualquiera de un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de no menos de 126 mg/dl, un nivel a las 2 h de ensayo de tolerancia a la glucosa oral de 75 g (OGTT de 75 g) de no menos de 200 mg/dl y un nivel de glucosa en sangre no en ayunas (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de no menos de 200 mg/dl. Una afección que no está incluida en la diabetes anteriormente mencionada y diferente de «una afección que muestra un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de menos de 110 mg/dl o un nivel a las 2 h de ensayo de tolerancia a la glucosa oral de 75 g (OGTT de 75 g) (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de menos de 140 mg/dl» (tipo normal) se denomina «tipo límite».

Además, La ADA (Asociación de Diabetes Americana) y la OMS han presentado criterios de diagnóstico de la diabetes.

5 Según estos informes, la diabetes es una afección que muestra un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de no menos de 126 mg/dl o un nivel a las 2 h de ensayo de tolerancia a la glucosa oral de 75 g (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de no menos de 200 mg/dl.

10 Según los informes anteriormente mencionados de la ADA y la OMS, la tolerancia a la glucosa alterada es una afección que muestra un nivel a las 2 h de ensayo de tolerancia a la glucosa oral de 75 g (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de no menos de 140 mg/dl y menos de 200 mg/dl. Según el informe de la ADA, una afección que muestra un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de no menos de 110 mg/dl y menos de 126 mg/dl se denomina IFG (glucosa en ayunas alterada). Según el informe de la OMS, entre la IFG (glucosa en ayunas alterada), una afección que muestra un nivel de glucosa en sangre en ayunas (concentración de glucosa de plasma intravenoso) de no menos de 110 mg/dl y menos de 126 mg/dl se denomina IFG (glicemia en ayunas alterada).

15 El compuesto de la presente invención puede usarse también como un agente para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes, tipo límite, tolerancia a la glucosa alterada, IFG (glucosa en ayunas alterada) e IFG (glucemia en ayunas alterada), como se determina según los criterios de diagnóstico anteriormente mencionados. Además, el compuesto de la presente invención puede prevenir el progreso de tipo límite, tolerancia a la glucosa alterada, IFG (glucosa en ayunas alterada) o IFG (glucemia en ayunas alterada) a diabetes.

20 El compuesto de la presente invención también es útil como un agente terapéutico para diabetes con insuficiencia secundaria de sulfonilurea y proporciona un efecto de secreción de insulina superior y un efecto hipoglucémico para pacientes diabéticos para los que los compuestos de sulfonilurea y secretagogos de insulina de acción rápida no consiguen proporcionar un efecto de secreción de insulina y, por lo tanto, no consiguen proporcionar un efecto hipoglucémico suficiente.

25 Como el compuesto de sulfonilurea, puede mencionarse aquí un compuesto que tiene un esqueleto de sulfonilurea o un derivado del mismo (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliclopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol similares).

30 Como el secretagogo de insulina de acción rápida, puede mencionarse un compuesto que promueve la secreción de insulina de células B pancreáticas de la misma manera que un compuesto de sulfonilurea, aunque no tenga un esqueleto de sulfonilurea, tales como compuestos de glinida (por ejemplo, repaglinida, senaglinida, nateglinida, mitiglinida o un hidrato de sal de calcio de los mismos, etc.), y similares.

35 El compuesto de la presente invención puede usarse también como un agente para la profilaxis o el tratamiento de, por ejemplo, el deterioro cognitivo, la osteoporosis, la caquexia (por ejemplo, caquexia cancerosa, caquexia tuberculosa, caquexia diabética, caquexia hemopática, caquexia endocrinopática, caquexia infecciosa o caquexia inducida por síndrome de inmunodeficiencia adquirida), hígado graso, síndrome de ovario poliquístico, enfermedad renal (por ejemplo, nefropatía diabética, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva, trastorno renal de estadio final), distrofia muscular, infarto de miocardio, angina de pecho, trastorno cerebrovascular (por ejemplo, infarto cerebral, apoplejía cerebral), síndrome de resistencia a insulina, síndrome X, hiperinsulinemia, trastorno de la percepción en hiperinsulinemia, tumor (por ejemplo, leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de piel), síndrome del intestino irritable, diarrea aguda o crónica, enfermedad inflamatoria (por ejemplo, arterioesclerosis (por ejemplo, aterosclerosis), artritis reumatoide, espondilitis deformante, artrosis, lumbago, gota, inflamación postoperatoria o postraumática, hinchazón, neuralgia, faringolaringitis, inflamación de la vejiga, hepatitis (incluyendo esteatohepatitis no alcohólica), neumonía, pancreatitis, colitis inflamatoria, colitis ulcerosa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)), síndrome de grasa visceral, úlcera del pie, septicemia, psoriasis y similares.

45 Además, el compuesto de la presente invención puede usarse también para el alivio de los síntomas de dolor abdominal, náusea, vómitos, sensación incómoda en el abdomen superior y similares, que se asocian con úlcera péptica, gastritis aguda o crónica, discinesia biliar, colecistitis y similares, y similares.

Ya que el compuesto de la presente invención tiene una acción protectora de las células  $\beta$  pancreáticas, se puede usar para la mejora del pronóstico en el trasplante de islotes pancreáticos.

50 El compuesto de la presente invención puede usarse también para reducir la grasa visceral, suprimir la acumulación de grasa visceral, mejorar el metabolismo de azúcares, mejorar el metabolismo de lípidos, sensibilizar a la insulina, suprimir la producción de LDL oxidado, mejorar el metabolismo de lipoproteínas, mejorar el metabolismo coronario, prevenir o tratar una complicación cardiovascular, prevenir o tratar una complicación de insuficiencia cardíaca, reducir el residuo de sangre, prevenir o tratar la anovulación, prevenir o tratar el hirsutismo, prevenir o tratar el hiperandrogenismo y similares.

55 El compuesto de la presente invención también puede usarse para la prevención secundaria y la supresión de progresión de las diversas enfermedades anteriormente mencionadas (por ejemplo, acontecimiento cardiovascular



tal como infarto de miocardio y similares).

Un medicamento que contiene el compuesto de la presente invención puede administrarse con seguridad solamente a un mamífero o mezclando con un vehículo farmacológicamente aceptable según un método conocido por sí mismo (por ejemplo, el método descrito en la farmacopea japonesa, etc.) como el método de producción de una preparación farmacéutica, y en forma de, por ejemplo, comprimido (incluyendo comprimido recubierto con azúcar, comprimido recubierto con película, comprimido sublingual, comprimido de disgregación oral, comprimido bucal y similares), píldora, polvo, gránulo, cápsula (incluyendo cápsula blanda, microcápsula), trocisco, jarabe, líquido, emulsión, suspensión, preparación de liberación controlada (por ejemplo, preparación de liberación inmediata, preparación de liberación sostenida, microcápsula de liberación sostenida), aerosol, película (por ejemplo, película de disgregación oral, película adhesiva a la mucosa oral), inyección (por ejemplo, inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal), infusión por goteo, preparación de tipo absorción transdérmica, ungüento, loción, preparación adhesiva, supositorio (por ejemplo, supositorio rectal, supositorio vaginal), microgránulo, preparación nasal, preparación pulmonar (inhalante), colirio y similares, por vía oral o parenteral (por ejemplo, administraciones intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraorgánica, intranasal, intradérmica, instilación, intracerebral, intrarrectal, intravaginal, intraperitoneal e intratumoral, administración a las cercanías del tumor y administración directa a la lesión).

Durante la producción de una preparación oral, puede aplicarse un recubrimiento según sea necesario con el fin de enmascarar el sabor, por una propiedad entérica o durabilidad.

Los ejemplos de la base de recubrimiento para usar para recubrir incluyen base de recubrimiento de azúcar, base de recubrimiento de película acuosa, base de recubrimiento de película entérica y base de recubrimiento de liberación sostenida.

Como la base de recubrimiento de azúcar, se usa sacarosa. Además, pueden usarse uno o más tipos seleccionados de talco, carbonato de calcio precipitado, gelatina, goma arábiga, pululano, cera carnauba y similares en combinación.

Los ejemplos de la base de recubrimiento de película acuosa incluyen polímeros de celulosa tales como hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, hidroxietil celulosa, metilhidroxietil celulosa, etc.; polímeros sintéticos tales como dietilaminoacetato de polivinilacetato, copolímero de metacrilato de aminoalquilo E [Eudragit E (nombre comercial)], polivinilpirrolidona, etc.; y polisacáridos tales como pululano, etc.

Los ejemplos de la base de recubrimiento de película entérica incluyen polímeros de celulosa tales como ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetil celulosa, carboximetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, etc.; polímeros acrílicos tales como copolímero de ácido metacrílico L [Eudragit L (nombre comercial)], copolímero de ácido metacrílico LD [Eudragit L- 30D55 (nombre comercial)], copolímero de ácido metacrílico S [Eudragit S (nombre comercial)], etc.; y sustancias de origen natural tales como shellac, etc.

Los ejemplos de la base de recubrimiento de película de liberación sostenida incluyen polímeros de celulosa tales como etil celulosa, etc.; y polímeros acrílicos tales como copolímero de metacrilato de aminoalquilo RS [Eudragit RS (nombre comercial)], suspensión de copolímero de acrilato de etilo-metacrilato de metilo [Eudragit NE (nombre comercial)], etc.

Las bases de recubrimiento anteriormente mencionadas pueden usarse después de mezclar con dos o más tipos de las mismas a relaciones apropiadas. Para recubrimiento, por ejemplo, puede usarse un agente de protección lumínica tal como óxido de titanio, óxido férrico rojo y similares.

El contenido del compuesto de la presente invención en una preparación farmacéutica es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 % en peso en relación con la preparación completa. Aunque la dosis del compuesto de la presente invención varía dependiendo del sujeto de administración, la vía de administración, enfermedades, condición y similares, por ejemplo, el compuesto de la presente invención (como un principio activo) puede administrarse por vía oral a un paciente con diabetes (peso corporal de aproximadamente 60 kg) en de aproximadamente 0,01 a 30 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día, más preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día, que puede proporcionarse de una vez o en varias partes (por ejemplo, 1-3 partes) al día.

Como el vehículo farmacológicamente aceptable anteriormente mencionado, pueden mencionarse diversas sustancias vehículo orgánicas o inorgánicas usadas convencionalmente como un material de preparación. Por ejemplo, pueden mencionarse excipiente, lubricante, aglutinante y disgregante para preparaciones sólidas; disolvente, agentes solubilizantes, agente de suspensión, agente isotónico, tampón y lenitivo para preparaciones líquidas y similares. Cuando sea necesario, pueden usarse aditivos convencionales tales como conservantes, antioxidantes, colorantes, agentes edulcorantes, agentes adsorbentes, agentes humectantes y similares.

Como el excipiente, por ejemplo, pueden mencionarse lactosa, sacarosa, D-manitol, almidón, almidón de maíz, celulosa cristalina, ácido silícico anhídrido ligero y similares.

Como el lubricante, por ejemplo, pueden mencionarse estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, sílice coloidal y similares.

5 Como el aglutinante, por ejemplo, pueden mencionarse celulosa cristalina, sacarosa, D-manitol, dextrina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, almidón, sacarosa, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y similares.

Como el disgregante, por ejemplo, pueden mencionarse almidón, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica, L-hidroxipropilcelulosa y similares.

Como el disolvente, por ejemplo, pueden mencionarse agua para inyección, alcohol, propilenglicol, macrogol, aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de oliva y similares.

10 Como los agentes solubilizantes, por ejemplo, pueden mencionarse polietilenglicol, propilenglicol, D-manitol, benzoato de bencilo, etanol, trisaminometano, colesterol, trietanolamina, carbonato sódico, citrato sódico y similares.

15 Como el agente de suspensión, por ejemplo, pueden mencionarse tensioactivos tales como esteariltrietaanolamina, lauril sulfato sódico, aminopropionato de laurilo, lecitina, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, monoestearato de glicerol y similares; polímeros hidrófilos tales como alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y similares, y similares.

Como el agente isotónico, por ejemplo, pueden mencionarse glucosa, D-sorbitol, cloruro sódico, glicerina, D-manitol y similares.

20 Como el tampón, por ejemplo, pueden mencionarse tampones tales como fosfatos, acetatos, carbonatos, citratos y similares, y similares.

Como el lenitivo, por ejemplo, pueden mencionarse alcohol bencílico y similares.

Como el conservante, por ejemplo, pueden mencionarse p-hidroxibenzoatos, clorobutanol, alcohol bencílico, alcohol fenílico, ácido deshidroacético, ácido sórbico y similares.

Como el antioxidante, por ejemplo, pueden mencionarse sulfitos, ácido ascórbico,  $\alpha$ -tocoferol y similares.

25 Como el colorante, por ejemplo, pueden mencionarse pigmentos de alquitrán comestibles hidrosolubles (por ejemplo, colorantes alimentarios tales como colorantes alimentarios rojos n.º 2 y 3, colorantes alimentarios amarillos n.º 4 y 5, colorantes alimentarios azules n.º 1 y 2 y similares), pigmentos de laca insolubles en agua (por ejemplo, sal de aluminio del pigmento de alquitrán comestible soluble en agua anteriormente mencionado y similares), pigmentos naturales (por ejemplo,  $\beta$ -caroteno, clorofila, óxido férrico rojo, etc.) y similares.

30 Como el agente edulcorante, por ejemplo, pueden mencionarse sacarina sódica, glicirrizinato dipotásico, aspartamo, estevia y similares.

Además, el compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con fármacos distintos del compuesto de la presente invención.

35 Como los fármacos que pueden usarse en combinación con el compuesto de la presente invención (abreviada en ocasiones en lo sucesivo en el presente documento como un fármaco conjunto), por ejemplo, pueden mencionarse agentes terapéuticos para diabetes, agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas, agentes terapéuticos para hiperlipidemia, agentes antihipertensivos, agentes antiobesidad, diuréticos, agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, agentes antiinflamatorios, agentes antitrombóticos, agentes terapéuticos para osteoporosis, vitaminas, agentes antidecencia, fármacos que alivian la disfunción eréctil, agentes terapéuticos para polaquiuria o incontinencia urinaria, agentes terapéuticos para disuria y similares. Específicamente, pueden mencionarse los siguientes agentes.

45 Los ejemplos de agentes terapéuticos para diabetes incluyen preparaciones de insulina (por ejemplo, preparaciones de insulina animal extraídas del páncreas de bóvido o cerdo; preparaciones de insulina humana sintetizadas genéticamente usando *Escherichia coli* o levadura; insulina cinc; insulina cinc protamina; fragmento o derivado de insulina (por ejemplo, INS-1), preparación de insulina oral), sensibilizadores de insulina (por ejemplo, pioglitazona o una sal de la misma (preferentemente clorhidrato), rosiglitazona o una sal de la misma (preferentemente maleato), Metaglidase, AMG-131, Balaglitazona, MBX-2044, Rivoglitazona, Aleglitazar, Chiglitazar, Lobeglitazona, PLX-204, PN-2034, GFT-505, THR-0921, el compuesto descrito en los documentos WO 2007/013694, WO 2007/018314, WO 2008/093639 y WO 2008/099794), inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa (por ejemplo, voglibosa, acarbosa, miglitol, emiglitato), biguanidas (por ejemplo, metformina, buformina o una sal de la misma (por ejemplo, clorhidrato, fumarato, succinato)), secretagogos de insulina [sulfonilurea (por ejemplo, tolbutamida, glibenclamida, gliclazida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, glicopiramida, glimepirida, glipizida, glibuzol), repaglinida, nateglinida, mitiglinida o hidrato de sal de calcio de la misma], inhibidores de dipeptidil-peptidasa IV (por ejemplo, Alogliptina o una sal de la misma (preferentemente benzoato), Vildagliptina, Sitagliptina, Saxagliptina, B1356, GRC8200, MP-

513, PF-00734200, PHX1149, SK-0403, ALS2-0426, TA-6666, TS-021, KRP-104, Trelagliptina o una sal de la misma (preferentemente, succinato), agonista de  $\beta_3$  (por ejemplo, N-5984), agonista de GPR40 (por ejemplo, Fasiglifam o un hidrato del mismo (preferentemente, hidrato 0,5), el compuesto descrito en los documentos WO 2004/041266, WO 2004/106276, WO 2005/063729, WO 2005/063725, WO 2005/087710, WO 2005/095338, WO 2007/013689 y WO 2008/001931), agonistas del receptor de GLP-1 (por ejemplo, GLP-1, agente GLP-1MR, Liraglutida, Exenatida, AVE-0010, BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH<sub>2</sub>, CJC-1131, Albiglutida), agonistas de amilina (por ejemplo, pramlintida), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, vanadato sódico), inhibidores de gluconeogénesis (por ejemplo, inhibidores de glucógeno fosforilasa, inhibidores de glucosa-6-fosfatasa, antagonistas de glucagón, inhibidores de FBPassa), inhibidores de SGLT2 (cotransportador de sodio-glucosa 2) (por ejemplo, Depagliflozina, Canagliflozina, Empagliflozina, Ipragliflozina, Tofogliflozina, PF-04971729, TS-071), inhibidor de SGLT1, inhibidores de 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (por ejemplo, BVT-3498, INCB-13739), adiponectina o agonista de la misma, inhibidores de IKK (por ejemplo, AS-2868), fármacos que mejoran la resistencia a leptina, agonistas del receptor de somatostatina, activadores de glucoquinasa (por ejemplo, Piragliatina, AZD1656, AZD6370, TTP-355, el compuesto descrito en los documentos WO 2006/112549, WO 2007/028135, WO 2008/047821, WO 2008/050821, WO 2008/136428 y WO 2008/156757), GIP (péptido insulínico dependiente de glucosa), agonistas de GPR119 (por ejemplo, PSN821, MBX-2982, APD597), FGF21, análogo de FGF y similares.

Los ejemplos de los agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas incluyen inhibidores de aldosa reductasa (por ejemplo, Tolrestat, Epalrestat, Zopolrestat, Fidarestat, CT-112, ranirestat (AS-3201), Lidorestat), factores neurotróficos y fármacos de aumento de los mismos (por ejemplo, NGF, NT-3, BDNF, promotores de la producción-secreción de neurotrofina descritos en el documento WO01/14372 (por ejemplo, 4-(4-clorofenil)-2-(2-metil-1-imidazolil)-5-[3-(2-metilfenoxi)propil]oxazol), el compuesto descrito en el documento WO 2004/039365), inhibidores de PKC (por ejemplo, mesilato de ruboxistaurina), inhibidores de AGE (por ejemplo, ALT-946, bromuro de N-fenaciltiazolio (ALT-766), EXO-226, Piridorina, Piridoxamina), agonistas del receptor de GABA (por ejemplo, gabapentina, Pregabalina), inhibidores de la recaptación de serotonina\* noradrenalina (por ejemplo, duloxetina), inhibidores del canal de calcio (por ejemplo, Lacosamida), eliminadores de oxígeno activo (por ejemplo, ácido tióctico), vasodilatadores cerebrales (por ejemplo, tiapurida, mexiletina), agonistas del receptor de somatostatina (BIM23190), inhibidores de la quinasa reguladora de la señal de apoptosis 1 (ASK-1) y similares.

Los ejemplos del agente terapéutico para hiperlipidemia incluyen inhibidores de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, pravastatina, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, rosuvastatina, pitavastatina o una sal de la misma (por ejemplo, sal de sodio, sal de calcio)), inhibidores de escualeno sintasa (por ejemplo, compuesto descrito en el documento WO97/10224, por ejemplo, ácido N-[[[(3R,5S)-1-(3-acetoxi-2,2-dimetilpropil)-7-cloro-5-(2,3-dimetoxifenil)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4,1-benzoxazepin-3-il]acetil]piperidina-4-acético), compuestos de fibrato (por ejemplo, bezafibrato, clofibrato, simfibrato, clinofibrato), resinas de intercambio aniónico (por ejemplo, colestiramina), probucol, fármacos de ácido nicotínico (por ejemplo, nicomol, niceritrol, niaspan), icosapentato de etilo, fitosterol (por ejemplo, soisterol, orizanol gamma), inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, Zetia), inhibidores de CETP (por ejemplo, dalcetrapib, anacetrapib), preparaciones de ácidos grasos  $\omega$ -3 (por ejemplo, etil ésteres de ácido  $\omega$ -3 90) y similares.

Los ejemplos del agente antihipertensor incluyen inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, captoprilo, enalaprilo, delapirilo y similares), antagonistas de angiotensina II (por ejemplo, cilexetilo de candesartán, candesartán, losartán, losartán potásico, eprosartán, valsartán, telmisartán, irbesartán, tasosartán, olmesartán, medoxomilo de olmesartán, azilsartán, medoxomilo de azilsartán y similares), antagonistas de calcio (por ejemplo, manidipina, nifedipina, amlodipina, efonidipina, nicardipina, cilnidipina y similares), bloqueadores  $\beta$  (por ejemplo, metoprolol, atenolol, propranolol, carvedilol, pindolol y similares), clonidina y similares.

Los ejemplos del agente antiobesidad incluyen inhibidores de la captación de monoamina (por ejemplo, fentermina, sibutramina, mazindol, fluoxetina, tesofensina), agonistas del receptor de serotonina 2C (por ejemplo, lorcaserina), antagonistas del receptor de serotonina 6, modulador del receptor de histamina H3, modulador de GABA (por ejemplo, topiramato), antagonistas del neuropéptido Y (por ejemplo, velneperit), antagonistas del receptor cannabinoide (por ejemplo, rimonabant, taranabant), antagonistas de grelina, antagonistas del receptor de grelina, inhibidores de la enzima de acilación de grelina, antagonistas del receptor opioide (por ejemplo, GSK- 1521498), antagonistas del receptor de orexina, antagonistas del receptor de melanocortina 4, inhibidores de 11 $\beta$  -hidroxiesteroide deshidrogenasa (por ejemplo, AZD-4017), inhibidores de lipasa pancreática (por ejemplo, orlistat, cetilistat), agonistas de  $\beta_3$  (por ejemplo, N-5984), inhibidores de diacilglicerol aciltransferasa 1 (DGAT1), inhibidores de acetilCoA carboxilasa (ACC), inhibidores de enzima esteroil-CoA desaturasa, inhibidores de proteínas de transferencia de triglicéridos microsómicos (por ejemplo, R- 256918), inhibidores del cotransportador de Na-glucosa (por ejemplo, JNJ- 28431754, remogliflozina), inhibidores de NfK (por ejemplo, HE-3286), agonistas de PPAR (por ejemplo, GFT-505, DRF-11605), inhibidores de fosfotirosina fosfatasa (por ejemplo, vanadato sódico, Trodusquemina), agonistas de GPR119 (por ejemplo, PSN821, MBX-2982, APD597), activadores de glucoquinasa (por ejemplo, AZD-1656), leptina, derivados de leptina (por ejemplo, metreleptina), CNTF (factor neurotrófico ciliar), BDNF (factor neurotrófico derivado de cerebro), agonistas de colecistoquinina, preparaciones de péptido de tipo glucagón 1 (GLP-1) (por ejemplo, preparaciones de GLP-1 animal extraídas del páncreas de bóvido o cerdo; preparaciones de GLP-1 humano sintetizadas genéticamente usando *Escherichia coli* o levadura; fragmentos o derivados de GLP-1 (por ejemplo, exenatida, liraglutida)), preparaciones de amilina (por ejemplo, pramlintida, AC-2307), agonistas del neuropéptido Y (por ejemplo, PYY3-36, derivados de PYY3-36, obineptida, TM-30339, TM-

30335), preparaciones de oxintomodulina: preparaciones de FGF21 (por ejemplo, preparaciones de FGF21 animal extraídas del páncreas de bóvido o cerdo; preparaciones de FGF21 humano sintetizadas genéticamente usando *Escherichia coli* o levadura; fragmentos o derivados de FGF21), agentes anorexigénicos (por ejemplo, P-57) y similares.

5 Los ejemplos de los diuréticos incluyen derivados de xantina (por ejemplo, salicilato de sodio y teobromina, salicilato de calcio y teobromina), preparaciones de tiazida (por ejemplo, etiazida, ciclopentiazida, triclorometiazida, hidrocortiazida, hidroflumetiazida, benzilhidrocortiazida, penflutizida, politiazida, meticlotiazida), preparaciones de antialdosterona (por ejemplo, espironolactona, triamtereno), inhibidores de carbonato deshidratasa (por ejemplo, acetazolamida), preparaciones de clorobenzenosulfonamida (por ejemplo, clortalidona, mefrusida, indapamida),  
10 azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida y similares.

Los ejemplos de los agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida), antagonistas metabólicos (por ejemplo, metotrexato, 5-fluorouracilo), antibióticos antitumorales (por ejemplo, mitomicina, adriamicina), agentes antitumorales derivados de plantas (por ejemplo, vincristina, vindesina, Taxol), cisplatino, carboplatino, etopósido y similares. De estos, son preferibles Furtulon o NeoFurtulon, que son  
15 derivados de 5-fluorouracilo, y similares.

Los ejemplos de los agentes inmunoterapéuticos incluyen componentes de microorganismos o bacterianos (por ejemplo, derivados de dipéptido de muramilo, Picibanilo), polisacáridos que tienen actividad potenciadora de la inmunidad (por ejemplo, lentinano, esquizofilano, krestina), citocinas obtenidas por técnicas de ingeniería genética (por ejemplo, interferón, interleucina (IL)), factores estimulantes de colonias (por ejemplo, factor estimulante de  
20 colonias de granulocitos, eritropoyetina) y similares, dándose preferencia a interleucinas tales como IL-1, IL-2, IL-12 y similares.

Los ejemplos de los agentes antiinflamatorios incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como aspirina, paracetamol, indometacina y similares.

Los ejemplos de los agentes antitrombóticos incluyen heparina (por ejemplo, heparina sódica, heparina cálcica, enoxaparina sódica, dalteparina sódica), warfarinas (por ejemplo, warfarina potásica), fármacos antitrombina (por ejemplo, argatrobán, dabigatrán), inhibidores de FXa (por ejemplo, rivaroxabán, apixabán, edoxabán, YM150, los compuestos descritos en los documentos WO02/06234, WO 2004/048363, WO 2005/030740, WO 2005/058823 y  
25 WO 2005/113504), agentes trombolíticos (por ejemplo, uroquinasa, tisoquinasa, alteplasa, nateplasa, monteplasa, pamiteplasa), inhibidores de la agregación de plaquetas (por ejemplo, clorhidrato de ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, E5555, SHC530348, cilostazol, icosapentato de etilo, beraprost sódico, clorhidrato de sarpogrelato) y similares.

Los ejemplos de los agentes terapéuticos para osteoporosis incluyen alfacalcidol, calcitriol, elcatonina, calcitonina de salmón, estriol, ipriflavona, pamidronato disódico, alendronato sódico hidrato, incadronato disódico, risedronato disódico y similares.

35 Los ejemplos de las vitaminas incluyen vitamina B<sub>1</sub>, vitamina B<sub>12</sub> y similares.

Los ejemplos de los fármacos antidemencia incluyen tacrina, donepezilo, rivastigmina, galantamina y similares.

Los ejemplos del fármaco que alivia la disfunción eréctil incluyen apomorfina, citrato de sildenafil y similares.

Los ejemplos de los agentes terapéuticos para polaquiuria o incontinencia urinaria incluyen clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de propiverina y similares.

40 Los ejemplos de los agentes terapéuticos para disuria incluyen inhibidores de acetilcolina esterasa (por ejemplo, distigmina) y similares.

Además, los fármacos que tienen una acción que alivia la caquexia establecida en modelos animales y situaciones clínicas, tales como inhibidores de ciclooxigenasa (por ejemplo, indometacina), derivados de progesterona (por ejemplo, acetato de megestrol), glucocorticoides (por ejemplo, dexametasona), agentes de metoclopramida, agentes de tetrahidrocannabinol, agentes que mejoran el metabolismo de grasas (por ejemplo, ácido eicosapentanoico),  
45 hormonas del crecimiento, IGF-1, o anticuerpos para un factor inductor de caquexia tal como TNF- $\alpha$ , LIF, IL-6, oncostatina M y similares, pueden usarse en combinación con el compuesto de la presente invención.

Además, los inhibidores de glucosilación (por ejemplo, ALT-711), fármacos promotores de la regeneración nerviosa (por ejemplo, Y-128, VX853, prosaptida), antidepresivos (por ejemplo, desipramina, amitriptilina, imipramina),  
50 antiepilépticos (por ejemplo, lamotrigina, Trileptal, Keppra, Zonegran, Pregabalina, Harkoserida, carbamazepina), agentes antiarrítmicos (por ejemplo, mexiletina), ligandos del receptor de acetilcolina (por ejemplo, ABT-594), antagonistas del receptor de endotelina (por ejemplo, ABT-627), inhibidores de la captación de monoamina (por ejemplo, tramadol), analgésicos narcóticos (por ejemplo, morfina), agonistas del receptor de GABA (por ejemplo, gabapentina, agente de gabapentina MR), agonistas del receptor de  $\alpha_2$  (por ejemplo, clonidina), analgésicos locales (por ejemplo, capsaicina), fármacos anti ansiedad (por ejemplo, benzotiazepinas), inhibidores de fosfodiesterasa (por  
55

ejemplo, sildenafil), agonistas del receptor de dopamina (por ejemplo, apomorfina), midazolam, ketoconazol y similares pueden usarse también en combinación con el compuesto de la presente invención.

5 El fármaco conjunto es preferentemente una preparación de insulina, un sensibilizador de insulina (preferentemente pioglitazona o su clorhidrato), un inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa (preferentemente voglibosa), una biguanida (preferentemente metformina o clorhidrato de la misma), una sulfonilurea (preferentemente glibenclámina, glimepirida), mitiglinida o hidrato de sal de calcio de la misma, nateglinida, un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (preferentemente alogliptina o benzoato de la misma, trelagliptina o succinato de la misma), inhibidor de SGLT2, agonista del receptor de GLP-1 y similares. Para potenciar la acción supresora de ingesta de alimentos, es más  
10 preferible un uso combinado con un inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (preferentemente, alogliptina o una sal de la misma). Pueden usarse dos o más tipos de los fármacos conjuntos anteriormente mencionados en combinación a una relación apropiada.

15 Cuando el compuesto de la presente invención se usa en combinación con un fármaco conjunto, las cantidades del mismo pueden aumentarse o reducirse en el intervalo seguro en consideración del efecto contrario del mismo. En particular, las dosis de sensibilizador de insulina, inhibidor de dipeptidil peptidasa IV, inhibidor de  $\alpha$ -glucosidasa, biguanida, secretagogo de la insulina, inhibidor de SGLT2 y agonista del receptor de GLP-1 pueden reducirse a partir de las dosis generales. Por lo tanto, los efectos contrarios que serán provocados por estos agentes pueden prevenirse con seguridad. Además, las dosis de agentes terapéuticos para complicaciones diabéticas, agentes terapéuticos para hiperlipidemia y agentes antihipertensores pueden reducirse y, como resultado, los efectos contrarios que serán provocados por estos agentes pueden prevenirse eficazmente.

20 Combinando el compuesto de la presente invención con un fármaco conjunto, pueden conseguirse efectos superiores tales como (1) dosis reducida del compuesto de la presente invención o un fármaco conjunto en comparación con la administración sencilla del compuesto de la presente invención o un fármaco conjunto, (2) posible establecimiento de un largo periodo de tratamiento seleccionando un fármaco conjunto que tiene diferente acción y mecanismo que los del compuesto de la presente invención, (3) posible diseño de un efecto de tratamiento  
25 sostenido seleccionando un fármaco conjunto que tiene diferente acción y mecanismo que los del compuesto de la presente invención, (4) un efecto sinérgico proporcionado por un uso combinado del compuesto de la presente invención y un fármaco conjunto, y similares.

30 Cuando el compuesto de la presente invención y un fármaco conjunto se usan en combinación, el tiempo de administración del compuesto de la presente invención y el fármaco conjunto no está restringido, y el compuesto de la presente invención y el fármaco conjunto pueden administrarse simultáneamente, o pueden administrarse en tiempos escalonados, a un sujeto de administración. La dosificación del fármaco conjunto puede determinarse según la dosis usada clínicamente y puede seleccionarse de forma apropiada dependiendo de un sujeto de administración, la vía de administración, enfermedad, combinación y similares.

35 Como el modo de administración del compuesto de la presente invención y el fármaco conjunto, pueden mencionarse los siguientes métodos: (1) El compuesto de la presente invención y el fármaco conjunto se formulan simultáneamente para proporcionar una preparación individual que se administra. (2) El compuesto de la presente invención y el fármaco conjunto se formulan por separado para proporcionar dos tipos de preparaciones que se administran simultáneamente por la misma vía de administración. (3) El compuesto de la presente invención y el fármaco conjunto se formulan por separado para proporcionar dos tipos de preparaciones que se administran por la misma vía de administración en tiempos escalonados. (4) El compuesto de la presente invención y el fármaco conjunto se formulan por separado para proporcionar dos tipos de preparaciones que se administran simultáneamente por las diferentes vías de administración. (5) El compuesto de la presente invención y el fármaco conjunto se formulan por separado para proporcionar dos tipos de preparaciones que se administran por las diferentes vías de administración en tiempos escalonados (por ejemplo, el compuesto de la presente invención y el fármaco conjunto se administran en este orden o en el orden inverso), y similares.  
45

#### [Ejemplos]

La presente invención se explica en detalle a continuación por referencia a los ejemplos, ejemplos experimentales y ejemplos de formulación. Sin embargo, los ejemplos no limitan la presente invención y la presente invención puede modificarse dentro del alcance de la presente invención.

50 La "temperatura ambiente" en los siguientes ejemplos es generalmente de aproximadamente 10°C a aproximadamente 35°C. La proporción para un disolvente mixto es, a menos que se indique otra cosa, una proporción de mezcla de volumen y % significa % en peso a menos que se indique otra cosa.

55 En la cromatografía en columna sobre gel de sílice, la indicación de NH significa el uso de gel de sílice unido a aminopropilsilano. En la HPLC (cromatografía líquida de alto rendimiento), la indicación de C18 significa el uso de gel de sílice unido a octadecilo. La relación de disolventes de elución es, a menos que se indique otra cosa, una relación de volumen de mezcla. En la fase móvil, la descripción de "agua/acetonitrilo (sistema que contiene TFA al 0,1%)" y similares significa que se mezclaron y usaron agua y acetonitrilo que contienen 0,1% en volumen de TFA en una proporción apropiada. Se proporciona la descripción de las columnas usadas para la SFC (cromatografía de

fluidos supercríticos). Las relaciones de los disolventes de elución son relaciones de volumen de mezcla, a menos que se indique otra cosa. En la fase móvil, la descripción de "dióxido de carbono/metanol/dietilamina" y similares significa que se mezclaron y usaron dióxido de carbono, metanol y dietilamina en una proporción apropiada.

En los ejemplos siguientes, se usaron las siguientes abreviaturas.

- 5 THF: tetrahidrofurano  
DMF: dimetilformamida  
DME: 1,2-dimetoxietano  
DMSO: dimetilsulfóxido
- 10 La resonancia magnética de protones (RMN  $^1\text{H}$ ) (espectro) se midió mediante RMN de tipo transformada de Fourier. El desplazamiento químico del espectro RMN  $^1\text{H}$  se describe en unidades  $\delta$  (ppm) usando TMS (tetrametilsilano) como sustancia de patrón interno y tomando el pico de la sustancia de patrón interno como 0 ppm y la constante de acoplamiento se describe en hercios (Hz). Para el análisis, se usan ACD/SpecManager (nombre comercial) y similares. Los picos con protones muy débiles, tales como grupo carboxi, grupo hidroxilo, grupo amino y similares en algunos casos no se describen.
- 15 Otras abreviaturas usadas en la presente memoria descriptiva tienen los significados a continuación.
- s: singlete  
d: doblete  
t: triplete  
c: cuadruplete
- 20 quin: quituplete  
m: multiplete  
a: ancho  
J: constante de acoplamiento  
Hz: hercios
- 25  $\text{CDCl}_3$ : cloroformo deuterado  
DMSO- $\text{d}_6$ : dimetilsulfóxido- $\text{d}_6$   
 $\text{CD}_3\text{OD}$ : metanol deuterado  
RMN  $^1\text{H}$ : resonancia magnética nuclear de protón  
TFA: Ácido trifluoroacético
- 30 El EM (espectro de masas) se midió por CL/EM (cromatografía líquida con espectrómetro de masas). Como método de ionización, se usó el método IEN (ionización por electronebulización) o el método APCI (ionización química a presión atmosférica). Como modo de ionización, se usó o se usaron ambos o uno cualquiera del modo positivo (ESI+) y el modo negativo (ESI-) y se describe cualquiera de los datos. Los datos indican los encontrados. En general, se observa el pico de ion molecular; sin embargo, en ocasiones se observa un pico derivado de isótopos
- 35 (por ejemplo, el compuesto que tiene un átomo de bromo). Además, cuando el compuesto tiene un grupo *terc*-butoxicarbonilo (-Boc), puede observarse un pico después de la eliminación de un grupo *terc*-butoxicarbonilo o del grupo *terc*-butilo en forma de un fragmento de ion. Cuando el compuesto tiene un grupo hidroxilo (-OH), puede observarse un pico después de la eliminación de  $\text{H}_2\text{O}$  en forma de un fragmento de ion. En el caso de una sal, normalmente se observa un pico de ion molecular o pico de fragmento de ion de forma libre.
- 40 **Ejemplo 1**  
Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(2-metilpropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico  
etapa 1) 2-fluoro-4-metoxi-N-metil-N-(2-metilpropil)benzamida
- A una solución de ácido 2-fluoro-4-metoxibenzoico (3,0 g) en THF (50 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (1,7 ml) a temperatura ambiente, se añadió una gota de DMF y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en THF (5 ml) y se añadió a una solución de N,2-dimetilpropan-1-amina (1,69 g) y
- 45

5 trietilamina (4,9 ml) en THF (50 ml). La mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto (4,26 g) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  240,3.

etapa 2) 2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-metoxi-N-metil-N-(2-metilpropil)benzamida

10 Una mezcla de 2-fluoro-4-metoxi-N-metil-N-(2-metilpropil)benzamida (4,26 g), piperidin-4-ilmetanol (1,37 g), carbonato de cesio (7,7 g), tetrabutilamonio yoduro (438 mg) y DMF (100 ml) se agitó a 110 °C durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (400 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro.

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  335,4.

15 etapa 3) 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(2-metilpropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de metilo

20 A una solución de 2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-metoxi-N-metil-N-(2-metilpropil)benzamida (180 mg) y trietilamina (113  $\mu$ l) en THF (5 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (50  $\mu$ l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un residuo. A una solución de 3-ciclopropil-3-(3-hidroxifenil)propanoato de metilo (119 mg) en DMF (5 ml) se le añadió hidruro sódico (aceitoso) (22 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A la mezcla se le añadió el residuo obtenido y la mezcla se agitó a 25 100 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (158 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro.

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  537,7.

30 etapa 4) Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(2-metilpropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

35 A una solución de 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(2-metilpropil)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)-fenil)propanoato de metilo (150 mg) en THF (2 ml) y metanol (2 ml) se le añadió solución 1 N de hidróxido sódico acuoso (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 N (1 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (92 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco.

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  523,3.

## Ejemplo 2

40 Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

etapa 1) 2-fluoro-4-metoxibenzoato de bencilo

45 En atmósfera de nitrógeno, se añadió a una solución de ácido 2-fluoro-4-metoxibenzoico (15,1 g) en DMF (356 ml) carbonato potásico (18,4 g) y bromuro de bencilo (11,6 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 8 h. Se vertió agua helada en la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (22,7 g) en forma de un aceite incoloro.

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  260,9.

etapa 2) 2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoato de bencilo

50 Mediante un método similar al del ejemplo 1, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (4,26 g) en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de piperidin-4-ilmetanol (6,17 g) y 2-fluoro-4-metoxibenzoato de bencilo (20,9 g).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 356,3.

5 etapa 3) 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoato de bencilo (1) y 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoato de bencilo (2) Mediante un método similar al del ejemplo 1, etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (1) (4,32 g) en forma de un aceite incoloro y se obtuvo el compuesto del título (2) (0,75 g) en forma de un aceite incoloro a partir de 2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoato de bencilo (4,26 g) y 3-ciclopropil-3-(3-hidroxifenil)propanoato de metilo (3,14 g).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 572,3. (1), 558,3. (2)

10 etapa 4) Ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico Se disolvió 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoato de bencilo (751 mg) en una solución mezclada de etanol (17,5 ml) y THF (8,76 ml) y la reacción se realizó en un H-Cube provisto con un cartucho de paladio al 10%/carbono (70 mm) a un caudal de 1 ml/min a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (492 mg) en forma de un aceite incoloro.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 482,5.

15 etapa 5) 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo A una solución de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (62,4 mg) en DMF (1,30 ml) se le añadió 2,2-dimetilpropanamina (30,5 µl), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) (76,9 mg) y N- etildiisopropilamina (33,9 µl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 20 h. Se vertió agua helada en la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (59,4 mg) en forma de un aceite incoloro.

20

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 551,7.

25 etapa 6) ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

Mediante un método similar al del ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (46,6 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (59,4 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 523,4.

### 30 Ejemplo 3

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico Mediante un método similar al del ejemplo 2, etapa 5 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (46,0 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (62,4 mg) y morfolina (22,5 µl).

35 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 523,3.

### Ejemplo 4

40 Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilcarbonil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico Mediante un método similar al del ejemplo 2, etapa 5 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (43,8 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (50,4 mg) e indolina (23,4 µl).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 555,3.

### Ejemplo 5

45 Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((cis-2,6-dimetilmorfolin-4-il)carbonil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico Mediante un método similar al del ejemplo 2, etapa 5 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (43,4 mg) en forma de un polvo amorfo de color amarillo claro a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (55,4 mg) y cis-2,6-dimetilmorfolina (28,5 µl).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 551,3.



**Ejemplo 6**

Ácido 3-(3-((1-(2-((2-cianoetil) (fenil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico

Mediante un método similar al del ejemplo 2, etapa 5 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (38 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-anilino-propanonitrilo (34,4 mg). EM (IEN+):  $[M+H]^+$  582,3.

5 **Ejemplo 7**

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((4-fluorofenil)(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 2, etapa 5 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (68 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 4-fluoro-N-metilanilina (29,4 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  561,3.

10 **Ejemplo 8**

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((3-fluorofenil)(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 2, etapa 5 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (86 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-fluoro-N-metilanilina (71 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  561,3.

15 **Ejemplo 9**

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2-fluorofenil)(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 2, etapa 5 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (44 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 2-fluoro-N-metilanilina (53,5 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  561,3.

20 **Ejemplo 10**

Ácido 3-(3-((1-(2-((4-clorofenil) (metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 2, etapa 5 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (36 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 4-cloro-N-metilanilina (60,6 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  577,2.

25 **Ejemplo 11**

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-(etil(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 2, etapa 5 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (10 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de N-etilpiridin-2-amina (52,3 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  558,3.

30 **Ejemplo 12**

Ácido 3-(3-((1-(2-((2-clorofenil)(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 1 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (13,6 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y 2-cloro-N-metilanilina (53 µl).

35 EM (IEN+):  $[M+H]^+$  577,2.

**Ejemplo 13**

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(piridin-4-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 2, etapa 5 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (72,9 mg) en forma de un polvo amorfo de color amarillo claro a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y N-metilpiridin-4-amina (46,3 mg).

40 EM (IEN+):  $[M+H]^+$  544,2.

**Ejemplo 14**

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperazin-1-il)carbonil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

etapa 1) 4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo

- 5 Se agitó una mezcla de piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,48 g), trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo (3,36 g), trietilamina (2,22 ml) y acetonitrilo (5 ml) a 70°C durante 18 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,45 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (9H, s), 2,55-2,64 (4H, m), 2,92-3,06 (2H, m), 3,40-3,47 (4H, m).

- 10 etapa 2) Dihidrocloruro de 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperazina

A una solución de 4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,45 g) en acetato de etilo (15 ml) y metanol (15 ml) se le añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con hexano y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (2,00 g) en forma de un sólido incoloro.

- 15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,77-2,91 (4H, m), 2,97-3,11 (4H, m), 3,34 (2H, td, J = 16,3, 1,1 Hz), 7,21-9,58 (3H, m).

etapa 3) Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperazin-1-carbonil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

- 20 Del mismo modo que en el ejemplo 2, etapa 5 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (74 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de dihidrocloruro de 1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piperazina (125 mg) y ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 654,3.

**Ejemplo 15**

- 25 Ácido 3-(3-((1-(2-((4-*tert*-butilpiperazin-1-il)carbonil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 2, etapa 5 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (55 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de 1-*tert*-butilpiperazina (61 mg) y ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 578,3.

- 30 **Ejemplo 16**

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((4-metilpiperazin-1-il)carbonil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico Del mismo modo que en el ejemplo 2, etapa 5 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (42 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de 1-metilpiperazina (43 mg) y ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg).

- 35 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 536,3.

**Ejemplo 17**

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(piridin-3-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

- 40 Del mismo modo que en el ejemplo 2, etapa 5 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (12,3 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico

(100 mg) y N-metilpiridin-3-amina (44 µl).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 544,2.

**Ejemplo 18**

Ácido 3-(3-((1-(2-((3-clorofenil) (metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico

- 45 Del mismo modo que en el ejemplo 2, etapa 5 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (27,6 mg) en

forma de un aceite incoloro a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y 3-cloro-N-metilnilina (52 µl).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 577,2.

#### Ejemplo 19

- 5 Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2-fluorobencil)(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico  
Mediante un método similar al del ejemplo 2, etapa 5 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (112 mg) en forma de un polvo amorfo de color rojo a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (109,3 mg) y 2-fluoro-N-metilbencilamina (60,3 µl).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 575,3.

#### 10 Ejemplo 20

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((3-fluorobencil)(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico  
Mediante un método similar al del ejemplo 2, etapa 5 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (92 mg) en forma de un polvo amorfo de color rojo a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (109,3 mg) y 3-fluoro-N-metilbencilamina (61,5 µl).

- 15 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 575,3.

#### Ejemplo 21

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((4-fluorobencil)(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

etapa 1) Ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico

- 20 Mediante un método similar al del ejemplo 2, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (3,74 g) en forma de un aceite incoloro a partir de 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoato de bencilo (5,29 g).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 468,4.

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((4-fluorobencil)(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

- 25 Mediante un método similar al del ejemplo 2, etapa 5 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (94 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (102,1 mg) y 4-fluoro-N-metilbencilamina (57,9 µl).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 575,3.

#### Ejemplo 22

- 30 Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(piridin-2-ilmetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

Mediante un método similar al del ejemplo 2, etapa 5 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (45,3 mg) en forma de un polvo amorfo de color amarillo claro a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (105,3 mg) y metil(piridin-2-ilmetil)amina (53,7 µl).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 558,3.

#### 35 Ejemplo 23

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(piridin-3-ilmetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

Mediante un método similar al del ejemplo 2, etapa 5 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (74,2 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (112,0 mg) y N-metil(piridin-3-il)metanamina (56,8 µl).

- 40 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 558,3.

#### Ejemplo 24

Ácido 3-(3-((1-(2-((3-clorobencil)(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico

- 45 Mediante un método similar al del ejemplo 2, etapa 5 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (109 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (116,3 mg) y 3-cloro-N-metil-bencenometanamina (70,1 µl).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 591,2.

### Ejemplo 25

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil (6-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

5 etapa 1) 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((6-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 2, etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (82,5 mg) en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y 6-metilpiridin-2-amina (112 mg).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,07-0,17 (1H, m), 0,18-0,27 (1H, m), 0,28-0,38 (1H, m), 0,44-0,57 (1H, m), 0,97-1,05 (1H, m), 1,07 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,79-2,04 (4H, m), 2,19-2,29 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,64-2,80 (4H, m), 2,87-2,99 (2H, m), 3,16 (2H, d, J = 11,8 Hz), 3,85 (3H, s), 3,90-4,01 (3H, m), 6,79 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,81-6,88 (2H, m), 6,92 (1H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz), 6,94-7,00 (2H, m), 7,20 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,69 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,07 (2H, t, J = 7,9 Hz), 13,14 (1H, s).

15 etapa 2) 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil (6-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo

20 En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((6-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (82,5 mg) y yodometano (45,0 µl) en DMF (1,5 ml) se le añadió hidruro sódico al 60% (oleoso) (17,3 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se añadió a agua a 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (77,5 mg) en forma de un aceite incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,06-0,17 (1H, m), 0,18-0,26 (1H, m), 0,27-0,37 (1H, m), 0,43-0,56 (1H, m), 0,98-1,08 (1H, m), 1,08 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,70 (3H, d, J = 9,7 Hz), 2,24 (1H, c, J = 8,0 Hz), 2,38 (3H, s), 2,46-2,62 (5H, m), 2,62-2,80 (3H, m), 3,41 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,81 (2H, d, J = 5,8 Hz), 3,90-4,00 (2H, m), 6,28 (1H, s a), 6,60 (2H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 6,76 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,80-6,86 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,18 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,4 Hz).

30 etapa 3) Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (70,0 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (77,5 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 558,3

### 35 Ejemplo 26

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

etapa 1) 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((4-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo

40 Del mismo modo que en el ejemplo 2, etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (74,5 mg) en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y 4-metilpiridin-2-amina (112 mg).

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,08-0,17 (1H, m), 0,18-0,27 (1H, m), 0,28-0,40 (1H, m), 0,45-0,58 (1H, m), 1,00-1,06 (1H, m), 1,08 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,73-1,98 (5H, m), 2,19-2,29 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,72 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,86-2,98 (2H, m), 3,16 (2H, d, J = 11,8 Hz), 3,85 (3H, s), 3,91 (2H, d, J = 5,8 Hz), 3,94-4,01 (2H, m), 6,73-6,87 (3H, m), 6,89-7,00 (3H, m), 7,20 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,15 (1H, s), 8,20 (1H, d, J = 5,0 Hz), 12,86 (1H, s).

etapa 2) 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo

50 Del mismo modo que en el ejemplo 25, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (69,7 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((4-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (74,5 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,04-0,17 (1H, m), 0,17-0,26 (1H, m), 0,27-0,38 (1H, m), 0,43-0,56 (1H, m), 0,97-1,06 (1H, m), 1,08 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,72 (3H, s a), 2,08 (3H, s), 2,20-2,30 (1H, m), 2,45-2,63 (5H, m), 2,64-2,80 (3H, m), 3,39 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,80 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,90-4,02 (2H, m), 6,30 (1H, s a), 6,60 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 6,66-6,79 (2H, m), 6,79-6,86 (2H, m), 6,90 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,18 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,19 (1H, d, J = 5,1 Hz).

etapa 3) Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (61,9 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (69,7 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 558,3.

### Ejemplo 27

Ácido 3-(3-((1-(2-((3-cianofenil)(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico

etapa 1) 3-(3-((1-(2-((3-cianofenil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 2, etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (102 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y 3-aminobenzonitrilo (123 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,12 (1H, dt, J = 9,2, 4,7 Hz), 0,17-0,26 (1H, m), 0,27-0,38 (1H, m), 0,45-0,56 (1H, m), 0,96-1,06 (1H, m), 1,07 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,47-1,62 (2H, m), 1,83-1,97 (3H, m), 2,18-2,29 (1H, m), 2,63-2,78 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 10,9 Hz), 3,21 (2H, d, J = 11,3 Hz), 3,84 (3H, s), 3,88 (2H, d, J = 5,3 Hz), 3,92-3,99 (2H, m), 6,76 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,80-6,90 (4H, m), 7,18 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,50-7,62 (2H, m), 7,86 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,37 (1H, s), 11,91 (1H, s).

etapa 2) 3-(3-((1-(2-((3-cianofenil)(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 25, etapa 2, se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título en forma de un aceite incoloro a partir de 3-(3-((1-(2-((3-cianofenil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoato de etilo (102 mg). Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

etapa 3) Ácido 3-(3-((1-(2-((3-cianofenil)(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (85,5 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de un producto en bruto de 3-(3-((1-(2-((3-cianofenil)(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoato de etilo (cantidad completa).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 568,3.

### Ejemplo 28

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(2-metilpropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

Mediante un método similar al del ejemplo 2, etapa 5 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (77,0 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (104,2 mg) y 2,2-dimetil-N-(2-metilpropil)propan-1-amina (62,0 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 579,3.

### Ejemplo 29

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilmorfolin-4-il)carbonil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

Mediante un método similar al del ejemplo 2, etapa 5 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (71,0 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (104,2 mg) y 2,2-dimetilmorfolina (49,8 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 551,3.

**Ejemplo 30**

Ácido 3-(3-((1-(2-((2-*terc*-butilpirrolidin-1-il)carbonil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico

5 Mediante un método similar al del ejemplo 2, etapa 5 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (108 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (104,2 mg) y 2-(*terc*-butil)pirrolidina (55,1 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 563,3.

**Ejemplo 31**

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(((3R)-3-(2-metilpropil)morfolin-4-il)carbonil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico

10 Mediante un método similar al del ejemplo 2, etapa 5 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (103 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (106,1 mg) e hidrocloreto de (R)-3-(2-metilpropil)morfolina (79 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 579,3.

**Ejemplo 32**

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico

etapa 1) N-(2,2-dimetilpropil)-6-metilpiridin-2-amina

20 En atmósfera de nitrógeno, se añadió cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (8,53 ml) a una solución de 6-metilpiridin-2-amina (5,00 g) en DMA (25 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. En atmósfera de nitrógeno, el residuo obtenido se añadió a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (8,78 g) en THF (100 ml) a 0 °C y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h.

25 Se añadió agua y solución acuosa de hidróxido sódico a la mezcla de reacción y el precipitado de color blanco resultante se eliminó por filtración. El disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (7,24 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,90 (9H, s), 2,22 (3H, s), 3,07 (2H, d, J = 6,1 Hz), 6,15 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,27 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,32 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,20 (1H, t, J = 7,7 Hz).

30 etapa 2) 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo

35 En atmósfera de nitrógeno, a una solución de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (112,7 mg) en THF (2,34 ml) se le añadió 1-cloro-N,N-2-trimetilpropilamina (37,2 µl) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió N-(2,2-dimetilpropil)-6-metilpiridin-2-amina (83 mg) y trietilamina (42,4 µl) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió en agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (54,3 mg) en forma de un aceite incoloro.

40 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 642,6.

etapa 3) Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

45 Mediante un método similar al del ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (27,5 mg) en forma de un sólido de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (54,3 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 614,4.

**Ejemplo 33**

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (118 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (110,0 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)-4-metilpiridin-2-amina (81 mg).

5 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 614,4.

#### Ejemplo 34

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

10 Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (129 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (114,4 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)piridin-2-amina (78 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 600,3.

#### Ejemplo 35

15 Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((2-metoxi-2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

etapa 1) 2-(piridin-2-ilamino)acetato de etilo

20 En atmósfera de nitrógeno, se añadió solución acuosa al 40% de glicoxal (10,7 ml) y etanol (80 ml) a una mezcla de 2-aminopiridina (8,00 g) y solución acuosa al 70% de ácido perclórico (19,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (9,01 g) en forma de un aceite incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,14 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,24 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,89 (1H, s a), 6,46 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 6,8, 5,4 Hz), 7,36-7,49 (1H, m), 8,10 (1H, d, J = 4,9 Hz).

etapa 2) 2-metil-1-(piridin-2-ilamino)propan-2-ol

30 En atmósfera de nitrógeno, se añadió bromuro de metilmagnesio 1,0 M (44,4 ml) a una solución de 2-(piridin-2-ilamino)acetato de etilo (2,0 g) en THF (30 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min. Se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) y el sólido de color naranja claro obtenido se lavó con éter de diisopropilo para dar el compuesto del título (508 mg) en forma de un sólido de color blanco.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,26 (6H, s), 3,36 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,74 (1H, s a), 4,91 (1H, s a), 6,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 6,6, 5,6 Hz), 7,39 (1H, td, J = 7,8, 1,9 Hz), 8,02 (1H, d, J = 5,1 Hz).

etapa 3) N-(2-metoxi-2-metilpropil)piridin-2-amina

40 En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 2-metil-1-(piridin-2-ilamino)propan-2-ol (250 mg) en DMF (5 ml) se le añadió hidruro sódico al 60% (aceitoso) (66,2 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió yodometano (188 µl) a la mezcla de reacción a 0°C y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción a 0°C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (150 mg) en forma de un aceite incoloro.

45 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,24 (6H, s), 3,23 (3H, s), 3,33 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,72 (1H, s a), 6,40 (1H, dt, J = 8,4, 0,8 Hz), 6,53 (1H, ddd, J = 7,1, 5,1, 0,8 Hz), 7,38 (1H, ddd, J = 8,5, 6,9, 1,9 Hz), 7,97-8,15 (1H, m).

etapa 4) 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((2-metoxi-2-metilpropil) (piridin-2-il) carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo

50 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (85,0 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-(piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (100 mg) y N-(2-metoxi-2-metilpropil)piridin-2-amina (55,1 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,11-0,21 (1H, m), 0,24-0,35 (1H, m), 0,38-0,49 (1H, m), 0,52-0,64 (1H, m), 0,97-1,08 (1H, m), 1,12- 1,23 (9H, m), 1,71-1,91 (3H, m), 2,27-2,79 (4H, m), 2,29-2,39 (1H, m), 2,73 (3H, tt, J = 14,6, 7,4 Hz), 2,83 (3H, s), 3,40 (1H, s a), 3,75 (3H, s), 3,83 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,98-4,12 (2H, m), 4,22-4,63 (2H, m), 6,20 (1H, s), 6,47 (1H, dd, J = 8,4, 2,3 Hz), 6,57 (1H, s a), 6,73-6,92 (4H, m), 7,21 (2H, t, J = 7,8 Hz), 7,24-7,32 (1H, m), 8,35 (1H, dd, J = 4,8, 1,2 Hz).

etapa 5) Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((2-metoxi-2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (77,9 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((2-metoxi-2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (85,0 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 616,3.

### Ejemplo 36

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((ciclopropilmetil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

etapa 1) N-(ciclopropilmetil)-4-metilpiridin-2-amina

A una solución de (20 ml) de 4-metilpiridin-2-amina (2,89 g) y ciclopropanocarbaldéhidó (1 ml) en ácido acético se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (7,09 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió solución acuosa de hidróxido sódico (8 N) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó vigorosamente y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,11 g) en forma de un aceite de color amarillo claro.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 163,0.

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((ciclopropilmetil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (133 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (150 mg) y N-(ciclopropilmetil)-4-metilpiridin-2-amina (101 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 598,3.

### Ejemplo 37

Ácido 3-(3-((1-(2-((4-ciano-4-metilpiperidin-1-il)carbonil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico

etapa 1) Hidrocloruro de 4-metilpiperidin-4-carbonitrilo

Una solución (1 M, 2,85 ml) de hexametildisilazano de litio en THF se añadió a una solución (5 ml) de 4-cianopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg) en THF a -78 °C, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 20 min. Se añadió yodometano (5 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a -78 °C. La mezcla se dejó calentar gradualmente de -78 °C a temperatura ambiente y se agitó durante 21 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se añadió una solución (4 N, 5 ml) de ácido clorhídrico en acetato de etilo al residuo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del compuesto del título (195 mg) en forma de un sólido de color naranja. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

etapa 2) Ácido 3-(3-((1-(2-((4-ciano-4-metilpiperidin-1-il)carbonil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (153 mg) en forma de un polvo amorfo de color amarillo a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (150 mg) e hidrocloruro de 4-metilpiperidin-4-carbonitrilo (100 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 560,3.

### Ejemplo 38

Ácido 3-(3-((1-(2-((4-ciano-4-(2-metilpropil)piperidin-1-il) carbonil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-



ciclopropilpropanoico

etapa 1) Hidrocloruro de 4-(2-metilpropil)piperidin-4-carbonitrilo

Del mismo modo que en el ejemplo 37, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (153 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro a partir de 4-cianopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (300 mg) y 1-bromo-2-metilpropano (156 µl). Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

etapa 2) Ácido 3-(3-((1-(2-((4-ciano-4-(2-metilpropil)piperidin-1-il)carbonil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (134 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (150 mg) e hidrocloruro de 4-(2-metilpropil)piperidin-4-carbonitrilo (126 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 602,3.

### Ejemplo 39

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2-fluoro-2-metilpropil)piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico

etapa 1) N-(2-fluoro-2-metilpropil)piridin-2-amina

A una solución de 2-metil-1-(piridin-2-ilamino)propan-2-ol (390 mg) obtenido en el Ejemplo 35, etapa 2, en tolueno (4 ml) se le añadió trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre (0,78 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a una mezcla enfriada con hielo de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (160 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,42 (6H, d, J = 21,6 Hz), 3,56 (2H, dd, J = 21,2, 5,9 Hz), 4,67 (1H, s a), 6,40-6,46 (1H, m), 6,56 (1H, ddd, J = 7,1, 5,1, 0,8 Hz), 7,39 (1H, ddd, J = 8,6, 7,0, 1,9 Hz), 8,03-8,11 (1H, m).

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2-fluoro-2-metilpropil) (piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (189 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de N-(2-fluoro-2-metilpropil)piridin-2-amina (140 mg) y ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (200 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 604,4.

### Ejemplo 40

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((ciclopropilmetil)piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

etapa 1) N-(ciclopropilmetil)piridin-2-amina

Del mismo modo que en el ejemplo 36, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (1,46 g) en forma de un líquido incoloro a partir de ciclopropanocarbaldéhidico (1,21 ml) y 2-aminopiridina (3,03 g). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,11-0,27 (2H, m), 0,33-0,53 (2H, m), 0,91-1,11 (1H, m), 3,09 (2H, t, J = 6,1 Hz), 6,26-6,59 (3H, m), 7,32 (1H, ddd, J = 8,5, 6,9, 2,0 Hz), 7,83-8,00 (1H, m).

etapa 2) 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((ciclopropilmetil) (piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (116 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y N-(ciclopropilmetil)piridin-2-amina (77 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,08-0,23 (3H, m), 0,24-0,32 (1H, m), 0,37 (2H, d, J = 8,0 Hz), 0,40-0,48 (1H, m), 0,53-0,64 (1H, m), 0,94-1,09 (1H, m), 1,10-1,21 (1H, m), 1,18 (4H, t, J = 7,1 Hz), 1,43-1,61 (2H, m), 1,67-1,89 (3H, m), 2,29-2,39 (1H, m), 2,56 (2H, s a), 2,64-2,83 (3H, m), 3,78 (3H, s), 3,81 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,99-4,11 (4H, m), 6,21 (1H, s), 6,53 (1H, dd, J = 8,4, 2,3 Hz), 6,67 (1H, s a), 6,73-6,76 (1H, m), 6,78 (1H, s), 6,82 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,88-6,95 (1H, m), 7,21 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,24-7,34 (1H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,32-8,44 (1H, m).

etapa 3) Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((ciclopropilmetil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

5 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (94,6 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((ciclopropilmetil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (116 mg). EM (IEN+):  $[M+H]^+$  584,3.

#### Ejemplo 41

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

10 Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (98 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (111,8 mg) y 6-metil-N-(2-metilpropil)piridin-2-amina (76 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  600,3.

#### Ejemplo 42

15 Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpropil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

etapa 1) 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpropil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo

20 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (86 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (120 mg) y 4-metil-N-(2-metilpropil)piridin-2-amina (82,0 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  628,5.

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpropil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

25 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (41,0 mg) en forma de un sólido de color blanco grisáceo a partir de 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpropil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (86 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  600,3.

#### Ejemplo 43

30 Ácido 3-(3-((1-(2-((2-ciano-2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico

etapa 1) 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo

35 En atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución 2,2 M de azodicarboxilato de dietilo en tolueno (12,4 ml) a una solución de ftalimida (4,01 g), 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo (3,00 g) y trifetilfosfina (7,14 g) en THF (30 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (5,3 g) en forma de un sólido de color blanco.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,25 (6H, s), 3,73 (3H, s), 3,85 (2H, s), 7,72 (2H, dd, J = 5,3, 3,1 Hz), 7,84 (2H, dd, J = 5,4, 3,0 Hz).

etapa 2) 3-amino-2,2-dimetilpropanoato de metilo

40 En atmósfera de nitrógeno, se añadió hidrazina monohidrato (4,92 ml) a una solución de 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (5,3 g) en metanol (100 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y el precipitado de color blanco resultante se eliminó por filtración. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del compuesto del título (2,42 g) en forma de un aceite de color amarillo claro.

45 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}$ )  $\delta$  1,06 (6H, s), 1,35 (2H, s a), 2,59 (2H, s), 3,58 (3H, s).

etapa 3) 2,2-dimetil-3-(piridin-2-ilamino)propanoato de metilo

Del mismo modo que en el ejemplo 135, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (744 mg) en forma de un aceite

de color amarillo claro a partir de 3-amino-2,2-dimetilpropanoato de metilo (1,00 g) y N-óxido de piridina (1,81 g).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,26 (6H, s), 3,49 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,68 (3H, s), 4,78 (1H, s a), 6,39 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,53 (1H, dd, J = 6,6, 5,6 Hz), 7,32-7,44 (1H, m), 8,05 (1H, d, J = 4,8 Hz).

etapa 4) 2,2-dimetil-3-(piridin-2-ilamino)propanamida

- 5 Se añadió una solución al 28% de metóxido sódico en metanol (3,62 ml) a una solución de 2,2-dimetil-3-(piridin-2-ilamino)propanoato de metilo (744 mg) y formamida (1,42 ml) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 70 °C durante 30 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

etapa 5) 2,2-dimetil-3-(piridin-2-ilamino)propanonitrilo

- 15 Se añadió trifluoroanhídrido acético (1,51 ml) a una solución de 2,2-dimetil-3-(piridin-2-ilamino)propanamida (cantidad completa) en piridina (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. A una solución del residuo obtenido en metanol (10 ml) se le añadió carbonato potásico (1,48 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 5 min. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (203 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,40 (6H, s), 3,62 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,64 (1H, s a), 6,46 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 6,7, 5,5 Hz), 7,32-7,48 (1H, m), 8,07 (1H, d, J = 4,1 Hz).

etapa 6) 3-(3-((1-(2-((2-ciano-2-metilpropil) (piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoato de etilo

- 25 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (108 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y 2,2-dimetil-3-(piridin-2-ilamino)propanonitrilo (91,0 mg).

- 30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,12-0,21 (1H, m), 0,23-0,32 (1H, m), 0,38-0,49 (1H, m), 0,53-0,64 (1H, m), 0,96-1,10 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,39 (6H, s a), 1,38-1,68 (2H, m), 1,69- 1,92 (3H, m), 2,30-2,39 (1H, m), 2,35-2,71 (3H, m), 2,67-2,80 (2H, m), 3,14-3,42 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,82 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,00-4,12 (2H, m), 4,33-4,86 (2H, m), 6,20 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,54 (2H, dd, J = 8,4, 2,3 Hz), 6,70-6,88 (3H, m), 6,90- 7,01 (1H, m), 7,18-7,25 (2H, m), 7,37 (1H,d, J = 8,4 Hz), 8,40 (1H, d, J = 3,6 Hz).

etapa 7) Ácido 3-(3-((1-(2-((2-ciano-2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico

- 35 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (98,0 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-(3-((1-(2-((2-ciano-2-metilpropil) (piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoato de etilo (108 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 611,2.

#### Ejemplo 44

- 40 Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpropil)(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)carbamoil) fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

etapa 1) 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpropil) (6-metoxipiridin-2-il) carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo

- 45 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (153 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (150 mg) y 6-metoxi-N-(2-metilpropil)piridin-2-amina (140 mg).

- 50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,09-0,21 (1H, m), 0,23-0,35 (1H, m), 0,38-0,49 (1H, m), 0,52-0,64 (1H, m), 0,89 (6H, d, J = 5,5 Hz), 0,98-1,07 (1H, m), 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,22-1,52 (2H, m), 1,69-1,99 (4H, m), 2,27-2,40 (1H, m), 2,42-2,84 (5H, m), 3,20- 3,46 (1H, m), 3,74-3,85 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,98-4,12 (4H, m), 6,25 (2H, s a), 6,35 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,51 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,77 (1H, s), 6,82 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,15-7,24 (2H, m), 7,34 (1H, d, J = 8,3 Hz).

etapa 2) 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpropil)(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo

En atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpropil)(6-metoxipiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (153 mg), cloruro de piridinio (274 mg) y DMF (0,2 ml) se agitó a 130 °C durante 16 h. Se añadió ácido clorhídrico 1 N a la solución de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (32,0 g) en forma de un aceite de color amarillo.

5  
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,10-0,21 (1H, m), 0,22-0,32 (1H, m), 0,37-0,48 (1H, m), 0,53-0,63 (1H, m), 0,88-1,08 (7H, m), 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,50-1,69 (2H, m), 1,93 (4H, dd, J = 13,4, 6,5 Hz), 2,34 (1H, c, J = 7,9 Hz), 2,49-3,01 (4H, m), 3,17-3,81 (4H, m), 3,77 (3H, s), 3,81 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,00-4,11 (2H, m), 5,80 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,25 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,48-6,58 (2H, m), 6,71 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,77 (1H, s), 6,82 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,14-7,24 (2H, m), 10,51 (1H, s. a).

15 etapa 3) Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpropil)(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (7,70 mg) en forma de un sólido de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpropil)(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (32,0 mg).

20 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 602,2.

#### Ejemplo 45

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(pirimidin-2-il)carbamoil)-5-etilfenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

25 etapa 1) 4-bromo-2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)benzaldehído Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (8,33 g) en forma de un aceite de color amarillo a partir de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (10 g).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,29-1,43 (2H, m), 1,45-1,60 (1H, m), 1,77 (2H, d, J = 12,9 Hz), 2,87 (2H, t, J = 11,0 Hz), 3,20-3,45 (4H, m), 7,28 (1H, d, J = 8,3Hz), 7,33 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,2 Hz), 10,06 (1H, s).

etapa 2) 4-bromo-2-(4-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)piperidin-1-il)benzaldehído

30 A una solución de 4-bromo-2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il) benzaldehído (8,33 g) e imidazol (5,71 g) en DMF (50 ml) se le añadió *terc*-butildifenilclorosilano (8,72 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del compuesto del título en forma de una sustancia gomosa de color amarillo. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 etapa 3) Ácido 4-bromo-2-(4-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)piperidin-1-il)benzoico

Del mismo modo que en el ejemplo 262, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (13,1 g) en forma de un sólido de color blanco a partir de un producto en bruto de 4-bromo-2-(4-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)piperidin-1-il)benzaldehído (cantidad completa).

40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,03 (9H, s), 1,36-1,56 (2H, m), 1,74-1,95 (3H, m), 2,97-3,19 (4H, m), 3,61 (2H, d, J = 5,5 Hz), 7,40-7,51 (6H, m), 7,56 (1H, dd, J = 8,5, 1,6 Hz), 7,60-7,68 (4H, m), 7,84-7,93 (2H, m).

etapa 4) 4-bromo-2-(4-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)piperidin-1-il)benzoato de bencilo

45 En atmósfera de nitrógeno, a una solución de ácido 4-bromo-2-(4-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)piperidin-1-il)benzoico (13,0 g) y DMF (180 µl) en THF (130 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (3,10 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min. A la solución de reacción se le añadió alcohol bencílico (4,88 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. Se añadió solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (14,9 g) en forma de un aceite incoloro.

50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,01 (9H, s), 1,55-1,70 (3H, m), 2,68 (2H, t, J = 11,4 Hz), 3,19 (2H, d, J = 11,9 Hz), 3,26-3,31 (2H, m), 3,46 (2H, d, J = 5,6 Hz), 5,28 (2H, s), 7,14 (1H, dd, J = 8,3, 1,3 Hz), 7,18 (1H, s), 7,24-7,37 (3H,

m), 7,40-7,56 (9H, m), 7,58-7,70 (4H, m).

etapa 5) 2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-vinilbenzoato de bencilo

5 En atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 4-bromo-2-(4-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)piperidin-1-il)benzoato de bencilo (14,7 g), viniltrimetilsilano (9,95 ml), acetato de paladio (256 mg), tris(2-metilfenil)fosfina (1,04 g) y trietilamina (9,55 ml) se agitó en un disolvente de DMF (50 ml) a 130 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en THF (50 ml), se añadió solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (45,7 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro.

10 El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,1 g) en forma de un aceite de color amarillo.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,09-1,25 (2H, m), 1,35-1,51 (1H, m), 1,64 (2H, d, J = 11,3 Hz), 2,67 (2H, t, J = 11,1 Hz), 3,17-3,27 (4H, m), 4,43 (1H, t, J = 5,2 Hz), 5,29 (2H, s), 5,35 (1H, d, J = 10,9 Hz), 5,91 (1H, d, J = 17,7 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 17,6, 11,0 Hz), 7,06-7,14 (2H, m), 7,30-7,42 (3H, m), 7,43-7,51 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 7,9 Hz).

etapa 6) 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-vinilbenzoato de bencilo

20 En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-vinilbenzoato de bencilo (3,1 g) y 3-ciclopropil-3-(3-hidroxifenil)propanoato de etilo (2,50 g) en tolueno (15 ml) se le añadió una solución 0,7 M (20 ml) de 2-(tributilfosforanilideno)acetronitrilo en tolueno a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 30 min. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,39 g) en forma de un aceite de color amarillo.

25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,07-0,17 (1H, m), 0,18-0,27 (1H, m), 0,28-0,40 (1H, m), 0,43-0,59 (1H, m), 0,97-1,07 (1H, m), 1,08 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,25-1,43 (2H, m), 1,68-1,84 (3H, m), 2,17-2,31 (1H, m), 2,65-2,81 (4H, m), 3,21-3,29 (2H, m), 3,79 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,92-4,01 (2H, m), 5,30 (2H, s), 5,36 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,92 (1H, d, J = 17,0 Hz), 6,66-6,79 (2H, m), 6,80-6,85 (2H, m), 7,08-7,15 (2H, m), 7,16-7,22 (1H, m), 7,31-7,42 (3H, m), 7,45-7,50 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 7,9 Hz).

etapa 7) Ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-etilbenzoico

30 Del mismo modo que en el ejemplo 2, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (2,76 g) en forma de un aceite incoloro a partir de 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-vinilbenzoato de bencilo (3,39 g).

35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,08-0,17 (1H, m), 0,18-0,27 (1H, m), 0,28-0,38 (1H, m), 0,44-0,57 (1H, m), 0,97-1,07 (1H, m), 1,09 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,21 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,42-1,64 (2H, m), 1,95-2,13 (3H, m), 2,18-2,31 (1H, m), 2,62-2,79 (4H, m), 3,11 (4H, s a), 3,90-4,01 (4H, m), 6,75-6,89 (3H, m), 7,20 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,60 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 8,0 Hz).

etapa 8) N-(2,2-dimetilpropil)pirimidin-2-amina

40 En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 2-cloropirimidina (3,00 g) y 2,2-dimetilpropan-1-amina (4,62 ml) en DMF (30 ml) se le añadió diisopropiletilamina (13,7 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 130 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,91 g) en forma de un sólido de color blanco.

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,88 (9H, s), 3,16 (2H, d, J = 6,3 Hz), 6,50 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,01 (1H, s a), 8,22 (2H, d, J = 4,6 Hz).

etapa 9) 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)pirimidin-2-il)carbamoil)-5-etilfenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo

50 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (20,3 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-etilbenzoico (100 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)pirimidin-2-amina (86 mg).

50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,11-0,21 (1H, m), 0,23-0,33 (1H, m), 0,38-0,48 (1H, m), 0,52-0,63 (1H, m), 0,87 (9H, s), 0,98-1,09 (1H, m), 1,15-1,22 (6H, m), 1,46-1,61 (2H, m), 1,67-1,88 (3H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,40-2,65 (4H, m), 2,56 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,66-2,80 (2H, m), 3,82 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,01-4,11 (2H, m), 4,29 (2H, s), 6,44 (1H, s), 6,72-6,90 (5H, m), 7,22 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,30 (2H, d, J = 4,8 Hz).

etapa 10) Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(pirimidin-2-il)carbamoil)-5-etilfenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

5 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (9,2 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(pirimidin-2-il)carbamoil)-5-etilfenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (20,3 mg). EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 599,4.

#### Ejemplo 46

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-(piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico  
etapa 1) N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-amina

10 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (1,25 g) en forma de cristales de color blanco a partir de 2-aminopiridina (1,0 g).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 54,14 (2 H, cd, J = 9,9, 6,7 Hz), 6,56 - 6,65 (2 H, m), 7,08 (1 H, t, J = 6,3 Hz), 7,40 - 7,47 (1 H, m), 7,98 - 8,04 (1 H, m).

etapa 2) 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-(piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo

15 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (97,8 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-etilbenzoico (100 mg) y N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-amina (92,0 mg). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,08-0,17 (1H, m), 0,17-0,26 (1H, m), 0,28-0,37 (1H, m), 0,45-0,55 (1H, m), 1,00-1,09 (1H, m), 1,09 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,61-1,84 (3H, m), 2,18-2,30 (1H, m), 2,42-2,62 (8H, m), 2,61-2,82 (2H, m), 3,83 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,91-4,01 (2H, m),  
20 4,97 (2H, s a), 6,65 (1H, s), 6,71 (1H, s a), 6,75-6,91 (4H, m), 7,04-7,13 (1H, m), 7,19 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,23 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,47 (1H, t, J = 7,3 Hz), 8,39 (1H, d, J = 3,8 Hz).

etapa 3) Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-(piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

25 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (82,9 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-(piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (97,8 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 610,3.

#### Ejemplo 47

30 Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-etilfenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (100 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-etilbenzoico (108,7 mg) y 4-metil-N-(2,2-dimetilpropil)piridin-2-amina (81 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 612,4.

#### Ejemplo 48

Ácido 3-(3-((1-(2-((3-clorofenil)(2,2-dimetilpropil)carbamoil)-5-etilfenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico

etapa 1) 3-cloro-N-(2,2-dimetilpropil)anilina

40 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (1,38 g) en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de 3-cloroanilina (4,00 g).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,98 (9H, s), 2,87 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,71 (1H, s a), 6,47 (1H, ddd, J = 8,2, 2,3, 0,8 Hz), 6,55-6,65 (2H, m), 7,04 (1H, t, J = 8,0 Hz).

etapa 2) Ácido 3-(3-((1-(2-((3-clorofenil)(2,2-dimetilpropil)carbamoil)-5-etilfenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico

45 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (101 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de 3-cloro-N-(2,2-dimetilpropil)anilina (103 mg) y ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-etilbenzoico (100 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 631,3.

**Ejemplo 49**

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-((2,2,3,3,3-pentafluoropropil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

5 etapa 1) N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)tetrahydro-2H-piran-4-amina

Del mismo modo que en el ejemplo 14, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (1,43 g) en forma de un aceite incoloro a partir de tetrahydro-2H-piran-4-amina (800 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,14 (1H, s a), 1,32-1,48 (2H, m), 1,78-1,89 (2H, m), 2,72-2,85 (1H, m), 3,25 (2H, t, J = 15,4 Hz), 3,40 (2H, td, J = 11,5, 2,3 Hz), 3,98 (2H, dt, J = 11,6, 3,7 Hz).

10 etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-((2,2,3,3,3-pentafluoropropil)(tetrahydro-2H-piran-4-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (140 mg) en forma de un polvo incoloro a partir de N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)tetrahydro-2H-piran-4-amina (122 mg) y ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-etilbenzoico (100 mg).

15 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 667,4.

**Ejemplo 50**

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-((2,2,3,3,3-pentafluoropropil)(tetrahydrofuran-3-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

etapa 1) N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)tetrahydrofuran-3-amina

20 Del mismo modo que en el ejemplo 14, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (1,16 g) en forma de un aceite incoloro a partir de tetrahydrofuran-3-amina (730 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,23-1,39 (1H, m), 1,67-1,81 (1H, m), 2,05-2,19 (1H, m), 3,22 (2H, t, J = 15,2 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,56-3,64 (1H, m), 3,73-3,86 (2H, m), 3,88-4,00 (1H, m).

25 etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-((2,2,3,3,3-pentafluoropropil)(tetrahydrofuran-3-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (91 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)tetrahydrofuran-3-amina (114 mg) y ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-etilbenzoico (100 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 653,4.

30 **Ejemplo 51**

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-((2,2,3,3,3-pentafluoropropil)(piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

etapa 1) N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piridin-2-amina

35 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (530 mg) en forma de un sólido incoloro a partir de piridin-2-amina (300 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,09-4,27 (2H, m), 4,52 (1H, s a), 6,49 (1H, dt, J = 8,3, 0,8 Hz), 6,67 (1H, ddd, J = 7,2, 5,1, 0,8 Hz), 7,40-7,50 (1H, m), 8,12 (1H, ddd, J = 5,0, 1,8, 0,8 Hz).

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-((2,2,3,3,3-pentafluoropropil)(piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

40 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (150 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)piridin-2-amina (130 mg) y ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-etilbenzoico (110 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 660,3.

**Ejemplo 52**

45 Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-(metil(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

etapa 1) 3-(3-((1-(2-((1H-pirazol-4-il)carbamoil)-5-etilfenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 2, etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (81,7 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-etilbenzoico (100 mg) y 1H-pirazol-4-amina (87 mg).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,07-0,18 (1H, m), 0,18-0,26 (1H, m), 0,29-0,38 (1H, m), 0,44-0,56 (1H, m), 1,00-1,08 (1H, m), 1,08 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,21 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,52-1,70 (2H, m), 1,84-1,98 (3H, m), 2,17-2,30 (1H, m), 2,61-2,79 (4H, m), 2,87 (2H, t, J = 11,3 Hz), 3,15 (2H, d, J = 11,3 Hz), 3,88-4,01 (4H, m), 6,77-6,86 (2H, m), 6,88 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,14-7,25 (2H, m), 7,73 (1H, s a), 7,86 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,06 (1H, s a), 12,03 (1H, s), 12,65 (1H, s a).

10 etapa 2) 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-(metil(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 25, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (73,2 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de 3-(3-((1-(2-((1H-pirazol-4-il)carbamoil)-5-etilfenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoato de etilo (81,7 mg).

15 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 573,5.

etapa 3) Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-(metil(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

20 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (59,3 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-(metil(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (73,2 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 545,3.

### Ejemplo 53

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-(((2,2-dimetilpropil)sulfonil)carbamoil)-5-etilfenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

25 etapa 1) 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-(((2,2-dimetilpropil)sulfonil)carbamoil)-5-etilfenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo

30 A una solución (3 ml) de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-etilbenzoico (176 mg) en acetonitrilo se le añadió 2,2-dimetilpropan-1-sulfonamida (83 mg), trietilamina (153 µl), 2-metil-6-nitrobenzoico anhídrido (190 mg) y dimetilaminopiridina (67,2 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (173 mg) en forma de un aceite incoloro.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 613,3.

35 etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-(((2,2-dimetilpropil)sulfonil)carbamoil)-5-etilfenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (170 mg) en forma de un polvo amorfo de color amarillo claro a partir de 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-(((2,2-dimetilpropil)sulfonil)carbamoil)-5-etilfenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (173 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 585,3.

### 40 Ejemplo 54

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-((2,2,3,3,3-pentafluoropropil)(propan-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

etapa 1) N-bencil-2,2,3,3,3-pentafluoro-N-(propan-2-il)propan-1-amina

45 Del mismo modo que en el ejemplo 14, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (2,10 g) en forma de un aceite incoloro a partir de N-bencilpropan-2-amina (2,00 g).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,00 (6H, d, J = 6,6 Hz), 2,93 (1H, dt, J = 13,3, 6,6 Hz), 3,07 (2H, td, J = 15,4, 1,1 Hz), 3,77 (2H, s), 7,19-7,38 (5H, m).

etapa 2) Hidrocloruro de 2,2,3,3,3-pentafluoro-N-(propan-2-il)propan-1-amina



En atmósfera de hidrógeno, una solución de N-bencil-2,2,3,3,3-pentafluoro-N-(propan-2-il)propan-1-amina (2,10 g) e hidróxido de paladio al 20% (que contiene agua (50%), 315 mg) en metanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3,73 ml) al filtrado obtenido y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en acetato de etilo y hexano y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,33 g) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,32 (6H, d, J = 6,5 Hz), 3,58-4,19 (3H, m), 9,92 (2H, s a).

etapa 3) Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-((2,2,3,3,3-pentafluoropropil)(propan-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

- 10 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (97 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de hidrocloruro de 2,2,3,3,3-pentafluoro-N-(propan-2-il)propan-1-amina (100 mg) y ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-etilbenzoico (105 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 625,3.

#### Ejemplo 55

- 15 Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-etilfenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (68,1 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-etilbenzoico (113,4 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)-6-metilpiridin-2-amina (8,4 mg).

- 20 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 612,3.

#### Ejemplo 56

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-etilfenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

- 25 Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (105 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-etilbenzoico (116,3 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)piridin-2-amina (80 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 598,4.

#### Ejemplo 57

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-(metil(1,3-oxazol-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

etapa 1) 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-(1,3-oxazol-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo

- 30 Del mismo modo que en el ejemplo 2, etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (27,7 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-etilbenzoico (100 mg) y 1,3-oxazol-2-amina (88 mg).

- 35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,12-0,22 (1H, m), 0,23-0,33 (1H, m), 0,38-0,49 (1H, m), 0,54-0,64 (1H, m), 0,96-1,10 (1H, m), 1,18 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,25-1,32 (3H, m), 1,71-1,89 (2H, m), 1,97-2,14 (3H, m), 2,31-2,40 (1H, m), 2,66-2,82 (4H, m), 2,95 (2H, t, J = 11,0 Hz), 3,24 (2H, d, J = 11,8 Hz), 3,93 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,01-4,12 (2H, m), 6,72-6,89 (3H, m), 7,04 (1H, s), 7,14-7,19 (2H, m), 7,20-7,25 (1H, m), 7,46 (1H, s), 8,27 (1H, d, J = 8,5 Hz), 14,34 (1H, s).

etapa 2) 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-(metil(1,3-oxazol-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo

- 40 Del mismo modo que en el ejemplo 25, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (14,8 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-(1,3-oxazol-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (27,7 mg).

- 45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,10-0,21 (1H, m), 0,23-0,32 (1H, m), 0,38-0,49 (1H, m), 0,52-0,63 (1H, m), 0,96-1,09 (1H, m), 1,18 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,23 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,30 (2H, d, J = 18,2 Hz), 1,73-1,89 (3H, m), 2,29-2,40 (1H, m), 2,63 (4H, c, J = 7,5 Hz), 2,69-2,81 (2H, m), 2,86-3,10 (2H, m), 3,57 (3H, s), 3,81 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,97-4,14 (2H, m), 6,68 (1H, s), 6,73-6,80 (2H, m), 6,82 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,88 (1H, s), 6,92 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,17 (1H, s), 7,21 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,42 (1H, d, J = 7,8 Hz).

etapa 3) Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-(metil(1,3-oxazol-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (59,3 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-(metil(1,3-oxazol-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (14,8 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  532,3.

#### 5 Ejemplo 58

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-(((2,2-dimetilpropil)sulfonil)(metil)carbamoil)-5-etilfenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

10 Del mismo modo que en el ejemplo 25, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (68,3 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-(((2,2-dimetilpropil)sulfonil)carbamoil)-5-etilfenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (175 mg) obtenido en el ejemplo 53, etapa 1.

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  599,3.

#### Ejemplo 59

Ácido 3-(3-((1-(6-cloro-3-((2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico

15 etapa 1) 4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución de 3-ciclopropil-3-(3-hidroxifenil)propanoato de etilo (543 mg) en tolueno (23,2 ml) se le añadieron 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (499 mg) y cianometileno-tri-*n*-butilfosforano (1823  $\mu$ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (811 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro.

EM (IEN +), encontrado: 376,3.

etapa 2) Hidrocloruro de 3-ciclopropil-3-(3-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil)propanoato de etilo

25 A una solución de 4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (811 mg) en acetato de etilo (0,2 ml) se le añadió solución 4 N de ácido clorhídrico- acetato de etilo (4,7 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 4 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (691 mg) en forma de un sólido de color blanquecino.

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  332,3.

etapa 3) N-(2,2-dimetilpropil)piridin-2-amina

30 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (3,13 g) en forma de un sólido de color blanco a partir de piridin-2-amina (5,00 g).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  165,1.

etapa 4) 2,6-dicloronicotinato de bencilo

35 A una solución (50 ml) de ácido 2,6-dicloronicotínico (5,00 g) en DMF se le añadió (bromometil) benceno (4 ml) y carbonato potásico (5,04 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (7,14 g) en forma de un aceite de color amarillo.

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  282,0.

40 etapa 5) 6-cloro-2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)nicotinato de bencilo

45 A una solución (20 ml) de 2,6-dicloronicotinato de bencilo (1,00 g) en THF se le añadió 3-ciclopropil-3-(3-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil)propanoato de etilo (1,41 g) y trietilamina (988  $\mu$ l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 8 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,56 g) en forma de un aceite incoloro.

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  577,2.

etapa 6) Ácido 6-cloro-2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)nicotínico

5 En atmósfera de hidrógeno, a una solución (30 ml) de 6-cloro-2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)nicotinato de bencilo (1,56 g) en THF se le añadió paladio al 10% carbono (100 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del compuesto del título (1,37 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  487,2.

etapa 7) 3-(3-((1-(6-cloro-3-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoato de etilo

10 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (152 mg) a partir de ácido 6-cloro-2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)nicotínico (150 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)piridin-2-amina (152 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  633,3.

15 etapa 8) Ácido 3-(3-((1-(6-cloro-3-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (149 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-(3-((1-(6-cloro-3-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoato de etilo (152 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  605,3.

## 20 Ejemplo 60

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(3-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-6-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico

etapa 1) 3-ciclopropil-3-(3-((1-(3-((2,2-dimetilpropil) (piridin-2-il)carbamoil)-6-vinilpiridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-fenil)propanoato de etilo

25 En atmósfera de nitrógeno, a una solución (2 ml) de 3-(3-((1-(6-cloro-3-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoato de etilo obtenido en el ejemplo 59, etapa 7, en DME se le añadieron tetraquistrifenilfosfinapaladio (38,1 mg), solución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 495  $\mu$ l) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (153 mg) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 7,5 h.

30 Se añadió tetrakstrifenilfosfinapaladio (38,1 mg) y la mezcla se agitó adicionalmente a 80 °C durante 16 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (181 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro.

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  625,4.

35 etapa 2) 3-ciclopropil-3-(3-((1-(3-((2,2-dimetilpropil) (piridin-2-il)carbamoil)-6-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-fenil)propanoato de etilo

40 En atmósfera de nitrógeno (101,3 kPa (1 atmósfera)), a una solución (4 ml) de 3-ciclopropil-3-(3-((1-(3-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-6-vinilpiridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (181 mg) en acetato de etilo se le añadió paladio al 10% carbono (20 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, el disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (173 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro.

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  627,4.

45 etapa 3) Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(3-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-6-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (163 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(3-((1-(3-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-6-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (173 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  599,4.

**Ejemplo 61**

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2-(2,2-dimetilpropanoil)hidrazino)carbonil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico

etapa 1) 2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoato de metilo

- 5 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (3,77 g) a partir de 2-fluoro-4-metoxibenzoato de metilo.

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  280,2.

etapa 2) 4-metoxi-2-(4-((metoximatoxi)metil)piperidin-1-il)benzoato de metilo

- 10 Una solución de metil éter de clorometilo (0,84 ml), 2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoato de metilo (1,03 g) y diisopropilamina (2,58 ml) en THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 15 EM (IEN+):  $[M+H]^+$  324,1.

etapa 3) 4-metoxi-2-(4-((metoximatoxi)metil)piperidin-1-il)benzohidrazida

- 20 Una solución de 4-metoxi-2-(4-((metoximatoxi)metil)piperidin-1-il)benzoato de metilo (cantidad completa) e hidrazina monohidrato (1,84 g) en etanol (9,2 ml) se agitó durante una noche con calentamiento en reflujo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano y metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (1,04 g) en forma de un sólido de color blanco.

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  324,1.

- 25 etapa 4) N'-(2,2-dimetilpropanoil)-4-metoxi-2-(4-((metoximatoxi)metil)piperidin-1-il)benzohidrazida

- 30 A una solución de 4-metoxi-2-(4-((metoximatoxi)metil)piperidin-1-il)benzohidrazida (400 mg) y trietilamina (0,517 ml) en THF (4 ml) se le añadió cloruro de 2,2-dimetilpropanoil (0,305 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se añadió a agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto (499,5 mg) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  408,2.

etapa 5) 1-(2-(5-*terc*-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metoxifenil)-4-((metoximatoxi)metil)piperidina

- 35 Una solución de N'-(2,2-dimetilpropanoil)-4-metoxi-2-(4-((metoximatoxi)metil)piperidin-1-il)benzohidrazida (250 mg) obtenida en la etapa 4 y 2,2-dióxido de 3,3,3-trietil-1-(metoxicarbonil)diazatian-3-io-1-ida (292 mg) en THF (4 ml) se agitó a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (119,6 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro.

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  390,2.

- 40 etapa 6) 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2-(2,2-dimetilpropanoil)hidrazino)carbonil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo

- 45 Se añadió ácido clorhídrico concentrado (0,256 ml) a una solución de 1-(2-(5-*terc*-butil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-5-metoxifenil)-4-((metoximatoxi)metil)piperidina (119,6 mg) en metanol (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. A una solución del residuo en tolueno (2 ml) se le añadieron (tributilfosforanilideno)acetónitrilo (0,161 ml) y 3-ciclopropil-3-(3-hidroxifenil)propanoato de etilo (94 mg) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (20,9 mg) en forma de un aceite incoloro.
- 50

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 580,4.

etapa 7) Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2-(2,2-dimetilpropanoil)hidrazino)carbonil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

- 5 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (18,9 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2-(2,2-dimetilpropanoil)hidrazino)carbonil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (20,9 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 552,3.

### Ejemplo 62

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

- 10 etapa 1) 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(piridin-2-ilcarbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de metilo

Del mismo modo que en el ejemplo 2, etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (520 mg) en forma de cristales de color blanco a partir de 2-aminopiridina (403 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 544,5.

- 15 etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 25, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (50 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(piridin-2-ilcarbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de metilo (170 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 586,4.

- 20 **Ejemplo 63**

Ácido 3-(3-((1-(2-((cicloheptilmetil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico

- A una solución de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-metoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (37,4 mg) en DMF (500 µl) se le añadió cicloheptilmetanamina (20,36 mg), N-etildiisopropilamina (27,9 µl) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (60,8 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se le añadió solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (1 ml) y acetato de etilo (3 ml) y la mezcla se agitó. La capa orgánica se extrajo y el disolvente se evaporó por el sistema Multisample de extracción de disolvente con recuperación del disolvente (Soltrapper, The Institute of Creative Chemistry Co., Ltd.). El residuo se purificó por HPLC (columna: YMC Triart C18, fase móvil: acetonitrilo/solución acuosa 10 mM de hidrogenocarbonato de amonio) y el disolvente se evaporó por el sistema Multisample de extracción de disolvente con recuperación del disolvente. Al residuo se le añadieron metanol (500 µl), tetrahidrofurano (500 µl) y solución acuosa 2 M de hidróxido sódico (500 µl) y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. El disolvente se evaporó por el sistema Multi-sample de extracción de disolvente con recuperación del disolvente. El residuo se purificó por HPLC (columna: YMC Triart C18, fase móvil: acetonitrilo/solución acuosa 10 mM de hidrógeno carbonato de amonio) y el disolvente se evaporó por el sistema Multi-sample de extracción de disolvente con recuperación del disolvente para dar el compuesto del título (21,3 mg).

### Ejemplos 64-108

Los compuestos mostrados en las tablas siguientes se produjeron por un método similar al del ejemplo 63.

[Tabla 1-1]

Ej.	Nombre del compuesto	EM (IEN +)	P.M.
63	Ácido 3-(3-((1-(2-((cicloheptilmetil)-carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	563,3	562,7
64	Ácido 3-(3-((1-(2-((2-ciclohexiletil)-carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	563,3	562,7
65	Ácido 3-(3-((1-(2-(((1R)-1-ciclohexiletil)-carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	563,3	562,7
66	Ácido 3-(3-((1-(2-(((1S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	561,3	560,7
67	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilcarbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	569,3	568,7

Ej.	Nombre del compuesto	EM (IEN +)	P.M.
68	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-(bis(2-metilpropil)carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	565,4	564,8
69	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((ciclopropil-(fenil)metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	583,4	582,7

[Tabla 1-2]

Ej.	Nombre del compuesto	EM (IEN +)	P.M.
70	Ácido 3-(3-((1-(2-((ciclohexilmetil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)-fenil)-3-ciclopropilpropanoico	549,3	548,7
71	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((2-fenilpropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	571,4	570,7
72	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-(hexil(metil)-carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	551,4	550,7
73	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((3,3-dimetilbutil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	537,3	536,7
74	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-(2,3-dihidro-1H-inden-1-ilcarbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	569,3	568,7
75	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(3-fenilpropil)-carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	585,3	584,7
76	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(((1R)-1-feniletil)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	557,3	556,7

[Tabla 1-3]

Ej.	Nombre del compuesto	EM (IEN +)	P.M.
77	Ácido 3-(3-((1-(2-(bencil(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)-fenil)-3-ciclopropilpropanoico	557,3	556,7
78	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(((2 S)-2-metilbutil)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	523,3	552,7
79	Ácido 3-(3-((1-(2-(bencilcarbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)-fenil)-3-ciclopropilpropanoico	543,3	542,7
80	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(2-feniletil)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	571,4	570,7
81	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(pentan-3-ilcarbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	523,3	522,7
82	Ácido 3-(3-((1-(2-(ciclohexil(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	549,3	548,7
83	Ácido 3-(3-((1-(2-(ciclopentil(etil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)-fenil)-3-ciclopropilpropanoico	549,3	548,7

[Tabla 1-4]

Ej.	Nombre del compuesto	EM (IEN +)	P.M.
84	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(fenilcarbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	529,2	528,6
85	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((3-metilbutan-2-il)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	523,3	522,7
86	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((2-metilfenil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	543,3	542,7
87	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(fenil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	543,3	542,7
88	Ácido 3-(3-((1-(2-((ciclobutilmetil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)-fenil)-3-ciclopropilpropanoico	521,3	520,7

Ej.	Nombre del compuesto	EM (IEN +)	P.M.
89	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2-fluorofenil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	547,2	546,6
90	Ácido 3-(3-((1-(2-(butil(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)-fenil)-3-ciclopropil)propanoico	523,3	522,7

[Tabla 1-5]

Ej.	Nombre del compuesto	EM (IEN +)	P.M.
91	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-(((2S)-1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	553,3	552,7
92	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-(etil(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	563,3	562,6
93	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((1-metoxibutan-2-il)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	539,3	538,7
94	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-(etil(piridin-4-ilmetil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	572,4	571,7
95	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(piperidin-1-ilcarbonil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	521,3	520,7
96	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-(dietilcarbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	509,3	508,7
97	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(tetrahidro-2H-tioplan-4-ilcarbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	553,3	552,7

[Tabla 1-6]

Ej.	Nombre del compuesto	EM (IEN +)	P.M.
98	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-(((2S)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	539,3	538,7
99	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	539,3	538,7
100	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(piridin-4-ilmetil)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	544,2	543,7
101	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(pirimidin-5-ilcarbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	531,2	530,6
102	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	544,2	543,7
103	Ácido 3-(3-((1-(2-((2-cianoetil)-(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropil)propanoico	520,3	519,6
104	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	537,3	536,7

[Tabla 1-7]

Ej.	Nombre del compuesto	EM (IEN +)	P.M.
105	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((4-metoxipiperidin-1-il)carbonil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	551,3	550,7
106	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(pirimidin-2-ilmetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	545,2	544,6
107	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((2-(piperidin-1-il)etil)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	564,3	563,7
108	Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(2-(metilsulfonil)etil)-carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	573,3	572,7

**Ejemplo 109**

5 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-etilfenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-

il)propanoico

etapa 1) 4-bromo-N-(2,2-dimetilpropil)-2-fluoro-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida

5 Mediante un método similar al del ejemplo 1, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (464 mg) en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (593 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)-6-metilpiridin-2-amina (241,2 mg).

EM (IEN +), encontrado: 379,1, 381,2.

etapa 2) N-(2,2-dimetilpropil)-4-etil-2-fluoro-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida

10 En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 4-bromo-N-(2,2-dimetilpropil)-2-fluoro-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida (459,5 mg) en DMF (8 ml) se le añadió carbonato potásico (419 mg), dietilcinc (1817  $\mu$ l) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (22,0 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (379 mg) en forma de un sólido de color blanco.

15 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 329,3.

etapa 3) N-(2,2-dimetilpropil)-4-etil-2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida

Mediante un método similar al del ejemplo 1, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (107 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de 4-etil-2-fluoro-N-(6-metilpiridin-2-il)-N-(2,2-dimetilpropil)benzamida (375,6 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 424,3.

20 etapa 4) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-etilfenil)piperidin-4-il)-metoxi)piridin-4-il)propanoico

Mediante un método similar al del ejemplo 45, etapa 6 y ejemplo 1, etapa 4, el compuesto del título (93 mg) se obtuvo en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de N-(2,2-dimetilpropil)-4-etil-2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida (106,4 mg) y 3-ciclopropil-3-(2-hidroxipiridin-4-il)propanoato de etilo (65,0 mg).

25 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 613,4.

### Ejemplo 110

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-(2,2-dimetilpropil)-2-fluoro-4-metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)-benzamida

30 Mediante un método similar al del ejemplo 1, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (1,65 g) en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido 2-fluoro-4-metoxibenzoico (2,16 g) y N-(2,2-dimetilpropil)-6-metilpiridin-2-amina (1,13 g).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 331,3.

etapa 2) N-(2,2-dimetilpropil)-2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida

35 Mediante un método similar al del ejemplo 1, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (1,08 g) en forma de un polvo de color blanco a partir de N-(2,2-dimetilpropil)-2-fluoro-4-metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida (1,65 g).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 426,4.

etapa 3) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

40 Mediante un método similar al del ejemplo 45, etapa 6 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (167 mg) en forma de un polvo amorfo de color amarillo claro a partir de N-(2,2-dimetilpropil)-2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida (212,3 mg) y 3-ciclopropil-3-(2-hidroxipiridin-4-il)propanoato de etilo (129 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 615,3.

45



**Ejemplo 111**

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoato de bencilo

- 5 Mediante un método similar al del ejemplo 45, etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (153 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de 2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoato de bencilo (164,1 mg) y 3-ciclopropil-3-(2-hidroxipiridin-4-il)propanoato de etilo (119 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 573,5.

etapa 2) Ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico

- 10 Mediante un método similar al del ejemplo 2, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (845 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoato de bencilo (1,06 g).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 483,4.

- 15 etapa 3) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil) (piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (95 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (109,4 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)piridin-2-amina (74,5 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 601,3.

**20 Ejemplo 112**

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 25 Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (100 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (101,0 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)-4-metilpiridin-2-amina (74,6 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 615,3.

**Ejemplo 113**

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 30 Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (99 mg) en forma de un polvo amorfo de color amarillo claro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (101,0 mg) y N-(2-metilpropil)piridin-2-amina (62,9 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 587,3.

**Ejemplo 114**

- 35 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(((1-metilciclopropil)metil)(piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-((1-metilciclopropil)metil)piridin-2-amina

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (2,88 g) en forma de un sólido incoloro a partir de piridin-2-amina (4,20 g) y ácido 1-metilciclopropanocarboxílico (4,11 g).

- 40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,31-0,39 (2H, m), 0,43-0,50 (2H, m), 1,16 (3H, s), 3,12 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,54 (1H, s a), 6,36 (1H, dt, J = 8,4, 0,8 Hz), 6,54 (1H, ddd, J = 7,1, 5,1, 0,9 Hz), 7,40 (1H, ddd, J = 8,5, 7,0, 1,9 Hz), 8,02-8,10 (1H, m).

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(((1-metilciclopropil) metil)(piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 45 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (59 mg) en

forma de un polvo amorfo incoloro a partir de N-((1-metilciclopropil) metil)piridin-2-amina (101 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 599,3.

#### Ejemplo 115

- 5 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpropil)(5-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 5-metil-N-(2-metilpropil)piridin-2-amina

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (386 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro a partir de 2-metilpiridin-2-amina (500 mg).

- 10 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 165,1.

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpropil)(5-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 15 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (171 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (167 mg) y 5-metil-N-(2-metilpropil)piridin-2-amina (114 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 601,3.

#### Ejemplo 116

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 20 etapa 1) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (111 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-amina (91,0 mg).

- 25 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 641,2.

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 30 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (96,4 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (111 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 613,2.

#### Ejemplo 117

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((ciclopropilmetil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 35 etapa 1) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((ciclopropilmetil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (120 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y N-(ciclopropilmetil)piridin-2-amina (77,0 mg).

- 40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,07-0,24 (3H, m), 0,24-0,33 (1H, m), 0,36 (2H, d, J = 8,2 Hz), 0,42-0,51 (1H, m), 0,55-0,65 (1H, m), 0,98 (1H, tt, J = 12,8, 4,8 Hz), 1,09-1,22 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,55 (4H, s), 1,67-1,91 (3H, m), 2,25-2,36 (1H, m), 2,56 (2H, s a), 2,64-2,80 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,00-4,11 (4H, m), 4,14 (3H, d, J = 6,7 Hz), 6,21 (1H, s), 6,52 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 6,62 (1H, s), 6,66 (1H, s a), 6,76 (1H, d, J = 5,3 Hz), 6,86-6,93 (1H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,36 (1H, d, J = 3,4 Hz).

- 45 etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((ciclopropilmetil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (106 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((ciclopropilmetil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (120 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 585,3.

#### 5 Ejemplo 118

Ácido 3-(2-((1-(2-((ciclobutilmetil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

etapa 1) N-(ciclobutilmetil)piridin-2-amina

10 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (1,82 g) en forma de un sólido de color blanco a partir de 2-aminopiridina (1,50 g) y cloruro de ciclobutanocarboxílico (2,73 ml).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,60-1,74 (2H, m), 1,77-1,89 (2H, m), 1,94-2,06 (2H, m), 2,48-2,58 (1H, m), 3,18-3,27 (2H, m), 6,27-6,50 (3H, m), 7,20-7,38 (1H, m), 7,92 (1H, d, J = 4,3 Hz).

etapa 2) 3-(2-((1-(2-((ciclobutilmetil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo

15 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (106 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y N-(ciclobutilmetil)piridin-2-amina (84,0 mg).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,06-0,24 (1H, m), 0,25-0,36 (1H, m), 0,37-0,53 (1H, m), 0,55-0,68 (1H, m), 0,90-1,07 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,45-1,96 (13H, m), 2,23-2,35 (1H, m), 2,47-2,73 (4H, m), 2,65-2,82 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,02-4,13 (2H, m), 4,16 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,23 (2H, d, J = 6,8 Hz), 6,20 (1H, s a), 6,50 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 6,62 (2H, s), 6,76 (1H, d, J = 5,3 Hz), 6,83-6,93 (1H, m), 7,35 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,07 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,36 (1H, d, J = 4,5 Hz).

etapa 3) Ácido 3-(2-((1-(2-((ciclobutilmetil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

25 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (94,1 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-(2-((1-(2-((ciclobutilmetil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo (106 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 599,3.

#### Ejemplo 119

30 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2-hidroxi-2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2-hidroxi-2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

35 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (262 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (200 mg) y 2-metil-1-(piridin-2-ilamino)propan-2-ol (172 mg) obtenido en el ejemplo 35, etapa 2.

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,12-0,21 (1H, m), 0,22-0,30 (1H, m), 0,30-0,40 (1H, m), 0,43-0,58 (1H, m), 1,01 (6H, s a), 1,05-1,14 (1H, m), 1,07 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,59-1,86 (3H, m), 2,17-2,29 (1H, m), 2,35-2,68 (6H, m), 2,75 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,69 (3H, s), 3,89-4,01 (2H, m), 4,02-4,40 (2H, m), 4,12 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,60 (1H, s), 6,24 (1H, s), 6,48-6,59 (1H, m), 6,72 (2H, s), 6,91 (1H, d, J = 5,3 Hz), 6,96-7,04 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,41 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,90 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,04 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,32 (1H, d, J = 3,5 Hz).

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2-hidroxi-2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

45 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (13,7 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2-hidroxi-2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (31 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 603,3.

**Ejemplo 120**

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2-fluoro-2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

5 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (151 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de N-(2-fluoro-2-metilpropil)piridin-2-amina (105 mg) obtenida en el ejemplo 39, etapa 1 y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (150 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 605,3.

**Ejemplo 121**

10 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((3-metilbutan-2-il)(piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-(3-metilbutan-2-il)piridin-2-amina

15 Una solución de piridin-2-amina (2,00 g) y 3-metilbutan-2-ona (3,66 g) en ácido acético (10 ml) se agitó a 70 °C durante 10 min, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (6,76 g) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol (15 ml), se añadió borohidruro sódico (0,804 g) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (180 mg) en forma de un sólido incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88-1,01 (6H, m), 1,13 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,69-1,91 (1H, m), 3,53-3,69 (1H, m), 4,23-4,53 (1H, m), 6,34 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,51 (1H, ddd, J = 7,1, 5,1, 0,9 Hz), 7,38 (1H, ddd, J = 8,6, 7,0, 1,9 Hz), 7,99-8,10 (1H, m).

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((3-metilbutan-2-il)(piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

30 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (157 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de N-(3-metilbutan-2-il)piridin-2-amina (112 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (150 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 601,3.

**Ejemplo 122**

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

35 Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (82 mg) en forma de un polvo amorfo de color amarillo claro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (106,7 mg) y 6-metil-N-(2-metilpropil)piridin-2-amina (72,6 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 601,3.

**Ejemplo 123**

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpropil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

45 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (117 mg) en forma de un sólido de color blanco grisáceo a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (132 mg) y 4-metil-N-(2-metilpropil)piridin-2-amina (90 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 601,3.

**Ejemplo 124**

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((ciclopropilmetil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-(ciclopropilmetil)-6-metilpiridin-2-amina

Del mismo modo que en el ejemplo 36, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (1,16 g) en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de 6-metilpiridin-2-amina (2,89 g).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  163,1.

5 etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((ciclopropilmetil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (110 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (167 mg) y N-(ciclopropilmetil)-6-metilpiridin-2-amina (112 mg).

10 EM (IEN+):  $[M+H]^+$  599,3.

### Ejemplo 125

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((ciclopropilmetil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-(ciclopropilmetil)-4-metilpiridin-2-amina

15 Del mismo modo que en el ejemplo 36, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (1,11 g) en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de 4-metilpiridin-2-amina (2,89 g).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  163,0.

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((ciclopropilmetil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

20 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (125 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (168 mg) y N-(ciclopropilmetil)-4-metilpiridin-2-amina (113 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  599,3.

### Ejemplo 126

25 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-difluoropropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) metanosulfonato de 2,2-difluoropropilo

30 Se disolvió 2,2-difluoropropan-1-ol (297 mg) y cloruro de metanosulfonilo (0,263 ml) en THF (15 ml) y se añadió trietilamina (0,646 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 20 min, se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto (540 mg) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,72 (3H, t, J = 18,6 Hz), 3,10 (3H, s), 4,31 (2H, t, J = 11,4 Hz).

35 etapa 2) (2,2-difluoropropil)piridin-2-ilcarbamoilato de *tert*-butilo A una solución de piridin-2-ilcarbamoilato de *tert*-butilo (300 mg) en DMF (4 ml) se le añadió hidruro sódico (al 60% en aceite, 124 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min. Una solución de metanosulfonato de 2,2-difluoropropilo (540 mg) obtenido en la etapa 1 en DMF (1,5 ml) se añadió a la misma y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se dejó calentar a 60 °C y se agitó adicionalmente durante 16 h. Después, se añadió carbonato de cesio (1006 mg) a 60 °C y la mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (71 mg) en forma de un aceite incoloro.

45 RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,22 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,51 (9H, s), 3,97 (2H, c, J = 7,0 Hz), 6,99 (1H, ddd, J = 5,8, 4,9, 2,5 Hz), 7,55-7,64 (2H, m), 8,34-8,41 (1H, m).

etapa 3) Hidrocloruro de N-(2,2-difluoropropil)piridin-2-amina

A una solución de (2,2-difluoropropil)(piridin-2-il)carbamoilato de *tert*-butilo (71 mg) en acetato de etilo (2 ml) se le añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 6 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del compuesto del título en forma de un polvo amorfo incoloro. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  173,0.

5 etapa 4) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-difluoropropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (8 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de hidrocloreto de N-(2,2-difluoropropil)piridin-2-amina (0,26 mmol) obtenido en la etapa 3 y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (151 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  637,3.

10 etapa 5) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-difluoropropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (35 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-difluoropropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (90 mg).

15 EM (IEN+):  $[M+H]^+$  609,2.

#### Ejemplo 127

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metoxipiridin-4-il)(2-metilpropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 2-metoxi-N-(2-metilpropil)piridin-4-amina

20 Del mismo modo que en el ejemplo 36, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (227 mg) en forma de un líquido incoloro a partir de 2-metilpropanal (366  $\mu$ l) y 2-metoxipiridin-4-amina (1,00 g).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,97 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,75-1,97 (1H, m), 2,93 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,88 (3H, s), 4,01-4,27 (1H, m), 5,82 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,12 (1H, dd, J = 5,8, 2,1 Hz), 7,77 (1H, d, J = 5,9 Hz).

25 etapa 2) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metoxipiridin-4-il)(2-metilpropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (22,2 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y 2-metoxi-N-(2-metilpropil)piridin-4-amina (93,0 mg).

30 RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,12-0,22 (1H, m), 0,25-0,36 (1H, m), 0,41-0,53 (1H, m), 0,55-0,67 (1H, m), 0,89 (6H, d, J = 6,7 Hz), 0,92-1,07 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,43 (2H, s a), 1,77-1,95 (4H, m), 2,24-2,37 (1H, m), 2,39-2,70 (3H, m), 2,65-2,81 (2H, m), 3,23-3,68 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,99-4,13 (3H, m), 4,18 (2H, d, J = 6,1 Hz), 6,30 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,41 (1H, s), 6,45 (1H, d, J = 4,4 Hz), 6,51 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 6,64 (1H, s), 6,72-6,83 (1H, m), 7,22-7,26 (1H, m), 7,84 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,07 (1H, d, J = 5,3 Hz).

35 etapa 3) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metoxipiridin-4-il)(2-metilpropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (18,0 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metoxipiridin-4-il)(2-metilpropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (22,2 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  617,3.

40 **Ejemplo 128**

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((6-metoxipiridin-2-il)(2-metilpropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 6-metoxi-N-(2-metilpropil)piridin-2-amina

45 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (1,28 g) en forma de un aceite incoloro a partir de 6-metoxipiridin-2-amina (1,00 g) y cloruro de 2-metilpropionilo (2,16 ml).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,98 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,89 (1H, dt, J = 13,4, 6,7 Hz), 3,06 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,84 (3H, s), 4,44 (1H, s a), 5,91 (1H, d, J = 7,9 Hz), 5,99 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,33 (1H, t, J = 7,8 Hz).

etapa 2) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((6-metoxipiridin-2-il)(2-metilpropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (107 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y 6-metoxi-N-(2-metilpropil)piridin-2-amina (93,0 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,11-0,21 (1H, m), 0,24-0,33 (1H, m), 0,40-0,50 (1H, m), 0,55-0,66 (1H, m), 0,89 (6H, d, J = 5,5 Hz), 0,93-1,04 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,52-1,58 (2H, m), 1,68-1,99 (4H, m), 2,23-2,36 (1H, m), 2,42-2,68 (3H, m), 2,65-2,81 (2H, m), 3,03-3,53 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,94-4,20 (6H, m), 6,25 (2H, s a), 6,34 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,50 (1H, dd, J = 8,5, 2,3 Hz), 6,61 (1H, s), 6,76 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,13-7,23 (1H, m), 7,34 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,3 Hz).

etapa 3) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((6-metoxipiridin-2-il)(2-metilpropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (97,1 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((6-metoxipiridin-4-il)(2-metilpropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (107 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 617,3.

### Ejemplo 129

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2,2,3,3,3-pentafluoropropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2,2,3,3,3-pentafluoropropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (238 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de 2,2,3,3,3-pentafluoropropan-1-amina (201 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (260 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,10-0,22 (1H, m), 0,24-0,36 (1H, m), 0,40-0,52 (1H, m), 0,55-0,67 (1H, m), 0,92-1,06 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,47-1,66 (2H, m), 1,92-2,10 (3H, m), 2,25-2,37 (1H, m), 2,64-2,88 (4H, m), 3,11-3,21 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,01-4,11 (2H, m), 4,13-4,28 (4H, m), 6,59-6,65 (1H, m), 6,74-6,87 (3H, m), 8,07 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8,7 Hz), 10,90 (1H, t, J = 5,9 Hz).

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2,2,3,3,3-pentafluoropropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (135 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2,2,3,3,3-pentafluoropropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (140 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 586,2.

### Ejemplo 130

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(metil(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(metil(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

El 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2,2,3,3,3-pentafluoropropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (105 mg) obtenido en el ejemplo 129, etapa 1, se disolvió en DMF (3 ml) y se añadió hidruro sódico (al 60% en aceite, 34,2 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, se añadió yodometano (0,107 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (125 mg) en forma de un aceite incoloro.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 628,5.

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(metil(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (89 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(metil(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (125 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 600,2.

#### 5 Ejemplo 131

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(2-metoxi-2-metilpropil) (piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(2-metoxi-2-metilpropil) (piridin-2-il) carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

10 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (90,0 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y N-(2-metoxi-2-metilpropil)piridin-2-amina (93,0 mg) obtenida en el ejemplo 35, etapa 3.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,12-0,22 (1H, m), 0,25-0,35 (1H, m), 0,40-0,53 (1H, m), 0,55-0,66 (1H, m), 0,91-1,06 (1H, m), 1,13- 1,22 (3H, m), 1,19 (6H, s), 1,27-1,94 (5H, m), 2,27-2,35 (1H, m), 2,36-2,75 (3H, m), 2,66-2,79 (2H, m), 2,83 (3H, s), 3,28-3,54 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,02-4,12 (2H, m), 4,17 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,24-4,59 (2H, m), 6,20 (1H, s), 6,46 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 6,58 (1H, s a), 6,63 (1H, s), 6,76 (1H, d, J = 5,3 Hz), 6,82-6,89 (1H, m), 7,20 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,24-7,27 (1H, m), 8,07 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,34 (1H, d, J = 3,9 Hz).

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(2-metoxi-2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

20 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (82,6 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(2-metoxi-2-metilpropil) (piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (90,0 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 617,3.

#### Ejemplo 132

25 Ácido 3-(2-((1-(2-((3-cianofenil)(2-metilpropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi) piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

etapa 1) 3-((2-metilpropil)amino)benzocitrilo

Del mismo modo que en el ejemplo 36, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (386 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de 3-aminobenzocitrilo (1,29 g).

30 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 163,0.

etapa 2) Ácido 3-(2-((1-(2-((3-cianofenil)(2-metilpropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

35 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (108 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (165 mg) y 3-((2-metilpropil)amino)benzocitrilo (119 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 611,2.

#### Ejemplo 133

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(2-metilpropil)(fenil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-(2-metilpropil)anilina

40 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (1,51 g) en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de anilina (1 ml).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,98 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,89 (1H, dquin, J = 13,4, 6,7 Hz), 2,93 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,68 (1H, s a), 6,50-6,63 (2H, m), 6,63-6,71 (1H, m), 7,09-7,22 (2H, m).

45 etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(2-metilpropil)(fenil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (182 mg) en



forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (171 mg) y N-(2-metilpropil)anilina (106 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 586,3.

#### Ejemplo 134

5 Ácido 3-(2-((1-(2-((2-ciano-2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

etapa 1) 3-(2-((1-(2-((2-ciano-2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo

10 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (115 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y 2,2-dimetil-3-(piridin-2-ilamino)propanonitrilo (91,0 mg) obtenido en el ejemplo 43, etapa 5.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,11-0,21 (1H, m), 0,25-0,34 (1H, m), 0,41-0,52 (1H, m), 0,54-0,65 (1H, m), 0,91-1,05 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,27-1,43 (2H, m), 1,38 (6H, s), 1,62-1,92 (4H, m), 2,26-2,36 (1H, m), 2,37-2,66 (3H, m), 2,65-2,79 (2H, m), 3,19-3,40 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,01-4,11 (2H, m), 4,16 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,30-4,79 (2H, m), 6,19 (1H, d, J = 1,6 Hz), 6,53 (2H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 6,63 (1H, s), 6,76 (1H, d, J = 5,3 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 7,1, 5,0 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,07 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,39 (1H, d, J = 3,5 Hz).

etapa 2) Ácido 3-(2-((1-(2-((2-ciano-2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

20 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (100 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-(2-((1-(2-((2-ciano-2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo (115 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 612,3.

#### Ejemplo 135

25 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((4-metoxipiridin-2-il)(2-metilpropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 4-metoxi-N-(2-metilpropil)piridin-2-amina

30 A una solución de 2-metilpropanamina (207 µl) en THF (6,65 ml) se le añadió N-etildiisopropilamina (1,09 ml), 1-óxido de 4-metoxipiridina (208,1 mg) y hexafluorofosfato de bromotris(pirrolidino)fosfonio (1,01 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (215 mg) en forma de un sólido de color pardo claro.

35 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 181,1.

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((4-metoxipiridin-2-il)(2-metilpropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

40 Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (132,6 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (133,9 mg) y 4-metoxi-N-(2-metilpropil)piridin-2-amina (100 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 617,3.

#### Ejemplo 136

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metoxipiridin-3-il)(2-metilpropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

45 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (94 mg) en forma de un sólido de color blanco grisáceo a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (119 mg) y 2-metoxi-N-(2-metilpropil)piridin-3-amina (89 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 617,3.

**Ejemplo 137**

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-difluoroetil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-(2,2-difluoroetil)piridin-2-amina

- 5 Del mismo modo que en el ejemplo 135, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (210 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de 1-óxido de piridina (200 mg) y 2,2-difluoroetanamina (213 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,78 (2H, tdd, J = 14,6, 6,5, 4,3 Hz), 4,56 (1H, s a), 6,46 (1H, dt, J = 8,3, 0,8 Hz), 6,64 (1H, ddd, J = 7,1, 5,1, 0,9 Hz), 7,38-7,46 (1H, m), 8,06-8,14 (1H, m).

- 10 etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-difluoroetil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (88 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de N-(2,2-difluoroetil)piridin-2-amina (105 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (146 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 595,2.

15 **Ejemplo 138**

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(piridin-2-il(2,2,3,3-tetrafluoropropil) carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-bencil-2,2,3,3-tetrafluoropropan-1-amina

- 20 Del mismo modo que en el ejemplo 14, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (6,3 g) en forma de un aceite incoloro a partir de 1-fenilmetanamina (3,0 g) y trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3-tetrafluoropropilo (7,39 g).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,42-1,58 (1H, m), 3,14 (2H, tt, J = 14,3, 1,7 Hz), 3,87 (2H, s), 5,79-6,21 (1H, m), 7,24-7,39 (5H, m).

etapa 2) Hidrocloruro de 2,2,3,3-tetrafluoropropan-1-amina

- 25 En atmósfera de hidrógeno, una solución de N-bencil-2,2,3,3-tetrafluoropropan-1-amina (6,3 g) e hidróxido de paladio al 20% (que contenía agua (50%), 800 mg) en etanol (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se añadió solución 4N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (14,2 ml) al filtrado obtenido y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en acetato de etilo y hexano y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (3,74 g) en forma de un sólido incoloro.

- 30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,62 (2H, t, J = 16,8 Hz), 6,47-6,95 (1H, m), 9,02 (3H, s).

etapa 3) N-(2,2,3,3-tetrafluoropropil)piridin-2-amina

Del mismo modo que en el ejemplo 135, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (100 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de 1-óxido de piridina (200 mg) e hidrocloreuro de 2,2,3,3-tetrafluoropropan-1-amina (458 mg).

- 35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,99-4,14 (2H, m), 4,54 (1H, s a), 5,67-6,09 (1H, m), 6,49 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,67 (1H, ddd, J = 7,2, 5,1, 0,9 Hz), 7,40-7,49 (1H, m), 8,12 (1H, dd, J = 5,1, 1,1 Hz).

etapa 4) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(piridin-2-il(2,2,3,3-tetrafluoropropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 40 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (69 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de N-(2,2,3,3-tetrafluoropropil)piridin-2-amina (100 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (142 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 645,3.

**Ejemplo 139**

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(((2,2-difluorociclopropil)metil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 45 etapa 1) N-(2,2-difluorociclopropil)metilpiridin-2-amina

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (129 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de piridin-2-amina (514 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  185,0.

5 etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(((2,2-difluorociclopropil)metil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (18,5 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (162 mg) y N-((2,2-difluorociclopropil) metil)piridin-2-amina (129 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  621,4.

#### 10 Ejemplo 140

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((6-metoxipiridin-3-il)(2-metilpropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

15 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (101 mg) en forma de un sólido de color blanco grisáceo a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (115 mg) y 6-metoxi-N-(2-metilpropil)piridin-3-amina (86 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  617,3.

#### Ejemplo 141

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((ciclopropilmetil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

20 etapa 1) Ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico

El racemato (500 mg) de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico se fraccionó por SFC (columna: CHIRALPAK AS-H, 20 mmID×250 mm, fabricado por Daicel Corporation, fase móvil: CCc/etanol = 740/260) para dar el compuesto del título (176 mg) que tiene un tiempo de retención más corto.

25 etapa 2) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((ciclopropilmetil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (12,0 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (176 mg) que tiene un tiempo de retención más corto y N-(ciclopropilmetil)piridin-2-amina (135 mg).

30 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,07-0,23 (3H, m), 0,29 (1H, dt, J = 9,5, 4,8 Hz), 0,33-0,40 (2H, m), 0,41-0,52 (1H, m), 0,53-0,67 (1H, m), 0,79-0,93 (1H, m), 0,93-1,08 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,58 (4H, s), 1,66-1,84 (3H, m), 2,23-2,37 (1H, m), 2,55 (2H, s a), 2,64-2,82 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,99-4,11 (4H, m), 4,14 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,21 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,43- 6,58 (1H, m), 6,60-6,68 (2H, m), 6,76 (1H, dd, J = 5,3, 1,4 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 6,6, 4,8 Hz), 7,26 (1H, s), 7,42 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,36 (1H, dd, J = 4,9, 1,2 Hz).

35 etapa 3) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((ciclopropilmetil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (6,00 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((ciclopropilmetil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (12,0 mg).

40 EM (IEN+):  $[M+H]^+$  585,3.

#### Ejemplo 142

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((ciclopropilmetil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) Ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico

45 El racemato (500 mg) de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico se fraccionó por SFC (columna: CHIRALPAK AS-H, 20 mmID×250 mm, fabricado por Daicel Corporation, fase móvil: CCc/etanol = 740/260) para dar el compuesto del título (197 mg) que tiene un tiempo de retención más largo.

etapa 2) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((ciclopropilmetil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (31,3 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (195 mg) que tiene un tiempo de retención más largo y N-(ciclopropilmetil)piridin-2-amina (150 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,07-0,22 (3H, m), 0,25-0,33 (1H, m), 0,37 (2H, s a), 0,42-0,53 (1H, m), 0,55-0,66 (1H, m), 0,88-1,06 (1H, m), 1,12-1,19 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,42-1,64 (2H, m), 1,67-1,90 (3H, m), 2,25-2,38 (1H, m), 2,56 (2H, s a), 2,58- 2,81 (4H, m), 3,78 (3H, s), 3,98-4,11 (4H, m), 4,14 (2H, d, J = 6,5 Hz), 6,21 (1H, s a), 6,52 (1H, dd, J = 8,5, 2,3 Hz), 6,58- 6,74 (2H, m), 6,76 (1H, dd, J = 5,3, 1,3 Hz), 6,84-6,97 (1H, m), 7,20-7,33 (1H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,36 (1H, d, J = 3,6 Hz).

etapa 3) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((ciclopropilmetil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (26,7 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((ciclopropilmetil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (31,3 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 585,3.

#### Ejemplo 143

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((6-metilpiridin-2-il) (2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 6-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-amina

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (1,34 g) en forma de un sólido de color blanco a partir de 6-metilpiridin-2-amina (1,00 g) y anhídrido trifluoroacético (1,57 ml).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,38 (3H, s), 4,07 (2H, cd, J = 9,2, 6,9 Hz), 4,53 (1H, s a), 6,29 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,54 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,35 (1H, t, J = 7,8 Hz).

etapa 2) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((6-metilpiridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (93,5 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y 6-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-amina (99,0 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,10-0,22 (1H, m), 0,25-0,35 (1H, m), 0,41-0,52 (1H, m), 0,55-0,66 (1H, m), 0,92-1,06 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,36-1,61 (2H, m), 1,64-1,90 (3H, m), 2,25-2,36 (1H, m), 2,41-2,63 (3H, m), 2,48 (3H, s), 2,65-2,81 (2H, m), 2,95-3,59 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,02-4,11 (2H, m), 4,16 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,08 (2H, s a), 6,22 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,33 (1H, s a), 6,53 (1H, dd, J = 8,5, 2,3 Hz), 6,62 (1H, s), 6,76 (1H, dd, J = 5,4, 1,3 Hz), 6,79 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,16 (1H, s), 7,38 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,3 Hz).

etapa 3) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((6-metilpiridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (81,6 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((6-metilpiridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (93,5 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 627,2.

#### Ejemplo 144

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(((1-fluorociclopropil)metil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 1-((dibencilamino)metil)ciclopropanol

En atmósfera de nitrógeno, una solución 3,0 M de bromuro de etilmagnesio en THF (9,41 ml) se añadió gota a gota a una solución de 2-(dibencilamino)acetato de etilo (4,0 g) y titanato de tetraisopropilo (827 µl) en THF (50 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título

(2,05 g) en forma de un aceite de color amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,26-0,38 (2H, m), 0,49-0,60 (2H, m), 2,53 (2H, s), 3,67 (4H, s), 5,01 (1H, s), 7,17-7,25 (2H, m), 7,31 (4H, t, J = 7,5 Hz), 7,35-7,46 (4H, m).

etapa 2) N,N-dibencil-1-(1-fluorociclopropil)metanamina

- 5 Del mismo modo que en el ejemplo 39, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (1,05 g) en forma de un aceite incoloro a partir de 1-((dibencilamino)metil)ciclopropanol (2,05 g).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,45-0,59 (4H, m), 3,88 (4H, s), 4,52 (2H, d, J = 49,6 Hz), 7,09-7,48 (10H, m).

etapa 3) Hidrocloruro de (1-fluorociclopropil)metanamina

- 10 N,N-dibencil-1-(1-fluorociclopropil)metanamina (974 mg) e hidróxido de paladio (500 mg) se agitaron en metanol (30 ml) en atmósfera de hidrógeno (101,3 kPa (1 atm)) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró, se añadió una solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (2,71 ml) al filtrado y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (409 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,82-1,19 (4H, m), 4,35-4,70 (2H, m), 8,65 (3H, s a).

etapa 4) N-((1-fluorociclopropil)metil)piridin-2-amina

- 15 Del mismo modo que en el ejemplo 135, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (91 mg) en forma de un sólido de color blanco a partir de hidrocloruro de (1-fluorociclopropil)metanamina (204 mg) y N-óxido de piridina (386 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88-1,06 (4H, m), 4,33-4,51 (2H, m), 5,16 (1H, s a), 6,62-6,68 (1H, m), 7,32-7,38 (1H, m), 7,43-7,50 (1H, m), 8,09 (1H, d, J = 4,9 Hz).

- 20 etapa 5) 3-ciclopropil-3-(2-(((1-fluorociclopropil)metil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (77 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (125 mg) y N-((1-fluorociclopropil)metil)piridin-2-amina (91,0 mg).

- 25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,10-0,24 (1H, m), 0,30 (1H, dq, J = 9,7, 4,8 Hz), 0,40-0,52 (1H, m), 0,55-0,67 (1H, m), 0,88-1,18 (4H, m), 0,91-1,04 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,56 (4H, s), 1,73-1,96 (3H, m), 2,26-2,37 (1H, m), 2,56 (2H, s a), 2,65-2,80 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,95-4,12 (2H, m), 4,17 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,35-5,37 (2H, m), 6,21 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,47 (1H, dd, J = 8,5, 2,3 Hz), 6,63 (1H, s), 6,72-6,81 (1H, m), 6,92 (1H, dd, J = 7,0, 5,2 Hz), 7,20-7,33 (2H, m), 7,48 (1H, td, J = 7,7, 2,0 Hz), 8,07 (2H, d, J = 5,1 Hz).

- 30 etapa 6) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-(((1-fluorociclopropil)metil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (73,0 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-(((1-fluorociclopropil)metil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (11,0 mg).

EM (IEN<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> 603,3.

### 35 Ejemplo 145

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-(((1-(5-metoxi-2-((2-metilbutan-2-il)(piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-(*terc*-pentil)piridin-2-amina

- 40 Mediante un método similar al del ejemplo 135, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (79 mg) en forma de un aceite de color naranja claro a partir de *terc*-amilamina (344 µl) y 1-óxido de piridina (224,2 mg).

EM (IEN<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> 165,1.

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-(((1-(5-metoxi-2-((2-metilbutan-2-il)(piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 45 Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (90 mg) en forma de un polvo amorfo de color amarillo claro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (110,1 mg) y N-(*terc*-pentil)piridin-2-amina (52,2 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 601,3.

#### Ejemplo 146

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(propan-2-il(piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 5 Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (39,0 mg) en forma de un polvo amorfo de color amarillo claro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (111,3 mg) y N-(propan-2-il)piridin-2-amina (62,8 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 573,4.

#### Ejemplo 147

- 10 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-difluoropropil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-(2,2-difluoropropil)-4-metilpiridin-2-amina

- 15 Mediante un método similar al del ejemplo 135, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (145 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro a partir de hidrocloruro de 2,2-difluoropropilamina (306 mg) y 1-óxido de 4-metilpiridina (202,8 mg).

EM (IEN +), encontrado: 186,92.

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-difluoropropil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 20 Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (90 mg) en forma de un polvo amorfo de color amarillo claro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (109,2 mg) y N-(2,2-difluoropropil)-4-metilpiridin-2-amina (63,2 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 623,3.

#### Ejemplo 148

- 25 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((4-metilpiridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (128 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco grisáceo a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (145 mg) y 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-amina (114 mg).

- 30 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 627,2.

#### Ejemplo 149

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilbutil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-(2,2-dimetilbutil)piridin-2-amina

- 35 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 1, se obtuvo un aceite de color amarillo claro (540 mg) a partir de ácido 2,2-dimetilbutanoico (1,0 g) y piridin-2-amina (737 mg) y se disolvió en THF (10 ml). En atmósfera de nitrógeno, la solución se añadió a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (208 mg) en THF (5,4 ml) a 0 °C y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. A la solución de reacción se le añadieron agua y solución acuosa de hidróxido sódico y el precipitado de color blanco resultante se eliminó por filtración. El filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (388 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 179,2.

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilbutil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 45 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (128 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco grisáceo a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (133 mg) y N-(2,2-dimetilbutil)piridin-2-amina (98 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 615,3.

#### Ejemplo 150

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpropil)(3-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 5 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (17 mg) en forma de un sólido de color blanco grisáceo a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (131 mg) y 3-metil-N-(2-metilpropil)piridin-2-amina (89 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 601,3.

#### Ejemplo 151

- 10 Ácido 3-(2-((1-(2-(ciclobutil(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

etapa 1) N-ciclobutilpiridin-2-amina

Del mismo modo que en el ejemplo 135, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (308 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro a partir de 1-óxido de piridina (250 mg) y ciclobutanamina (234 mg).

- 15 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 149,1.

etapa 2) Ácido 3-(2-((1-(2-(ciclobutil(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

- 20 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (167 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (150 mg) y N-ciclobutilpiridin-2-amina (92 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 585,3.

#### Ejemplo 152

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2-fluoro-2-metilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 25 etapa 1) 2-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)amino)propan-2-ol

Del mismo modo que en el ejemplo 135, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (211 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro a partir de 1-óxido de 2-metilpiridina (500 mg) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (531 mg). EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 181,1.

etapa 2) N-(3-fluoro-3-metilbutan-2-il)-6-metilpiridin-2-amina

- 30 Del mismo modo que en el ejemplo 39, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (81 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de 2-metil-1-((6-metilpiridin-2-il)amino)propan-2-ol (211 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 183,1.

etapa 3) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2-fluoro-2-metilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 35 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (85 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (214 mg) y N-(3-fluoro-3-metilbutan-2-il)-6-metilpiridin-2-amina (81 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 619,4.

#### Ejemplo 153

- 40 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2-fluoro-2-metilpropil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 2-metil-1-((4-metilpiridin-2-il)amino)propan-2-ol

Del mismo modo que en el ejemplo 135, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (850 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de 1-óxido de 4-metilpiridina (600 mg) y 1-amino-2-metilpropan-2-ol (539 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25 (6H, s), 2,22 (3H, s), 3,34 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,75 (1H, s a), 6,24-6,34 (1H, m), 6,42 (1H, dd, J = 5,4, 0,8 Hz), 7,87 (1H, d, J = 5,4 Hz).

etapa 2) N-(2-fluoro-2-metilpropil)-4-metilpiridin-2-amina

5 Del mismo modo que en el ejemplo 39, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (313 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro a partir de 2-metil-1-((4-metilpiridin-2-il)amino)propan-2-ol (850 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,41 (6H, d, J = 21,4 Hz), 2,22 (3H, s), 3,54 (2H, dd, J = 21,2, 6,6 Hz), 4,60 (1H, s a), 6,25 (1H, s), 6,42 (1H, dd, J = 5,2, 0,8 Hz), 7,93 (1H, d, J = 5,2 Hz).

etapa 3) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2-fluoro-2-metilpropil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

10 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (214 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de N-(2-fluoro-2-metilpropil)-4-metilpiridin-2-amina (151 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (200 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 619,3.

### Ejemplo 154

15 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(((1-fluorociclobutil)metil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 1-((trimetilsilil)oxi)ciclobutanocarbonitrilo

20 En atmósfera de nitrógeno, se añadió cianuro de trimetilsililo (6,00 ml) a una solución de ciclobutanona (2,10 g) y yoduro de cinc (479 mg) en THF (30 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La solución de reacción se filtró a través de gel de sílice y el disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del compuesto del título en forma de un aceite de color rojo. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

etapa 2) 1-(aminometil)ciclobutanol

25 El producto en bruto (cantidad completa) de 1-((trimetilsilil)oxi)ciclobutanocarbonitrilo se añadió a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,14 g) en éter dietílico (30 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y solución acuosa de hidróxido sódico a 0 °C y el precipitado de color blanco resultante se eliminó por filtración. El disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

etapa 3) 1-((piridin-2-ilamino)metil)ciclobutanol

30 Del mismo modo que en el ejemplo 135, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (583 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de un producto en bruto (cantidad completa) de 1-(aminometil) ciclobutanol y N-óxido de piridina (1,48 g).

35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,38-1,54 (1H, m), 1,55-1,71 (1H, m), 1,81-2,06 (4H, m), 3,36 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,53 (1H, s), 6,35 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,45 (1H, ddd, J = 7,0, 5,1, 1,0 Hz), 6,57 (1H, dt, J = 8,5, 0,9 Hz), 7,34 (1H, ddd, J = 8,6, 6,9, 2,0 Hz), 7,78-8,05 (1H, m).

etapa 4) N-((1-fluorociclobutil)metil)piridin-2-amina

Del mismo modo que en el ejemplo 39, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (212 mg) en forma de un sólido de color blanco a partir de 1-((piridin-2-ilamino)metil)ciclobutanol (583 mg).

40 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47-1,69 (1H, m), 1,74-1,96 (1H, m), 2,10-2,45 (4H, m), 3,52-3,78 (2H, m), 4,61 (1H, s a), 6,43 (1H, dt, J = 8,4, 0,8 Hz), 6,58 (1H, ddd, J = 7,1, 5,1, 0,8 Hz), 7,33-7,47 (1H, m), 7,98-8,14 (1H, m).

etapa 5) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(((1-fluorociclobutil)metil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

45 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (125 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y N-((1-fluorociclobutil) metil)piridin-2-amina (93,0 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,12-0,22 (1H, m), 0,25-0,35 (1H, m), 0,41-0,51 (1H, m), 0,55-0,66 (1H, m), 0,91-1,07 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,58-1,91 (6H, m), 2,09-2,77 (6H, m), 2,09-2,26 (2H, m), 2,27-2,36 (1H, m), 2,66-2,80 (2H, m), 3,19-3,54 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,99-4,12 (2H, m), 4,17 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,69 (2H, s a), 6,20 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 8,5, 2,3 Hz), 6,59 (1H, s a), 6,63 (1H, s), 6,76 (1H, dd, J = 5,3, 1,3 Hz), 6,88 (1H, dd, J



= 6,9, 5,1 Hz), 7,19-7,26 (1H, m), 7,32 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,07 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,34 (1H, dd, J = 4,8, 1,3 Hz).

etapa 6) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((1-fluorociclobutil)metil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

5 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (102 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((1-fluorociclobutil)metil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (125 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 617,2.

#### Ejemplo 155

10 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((3-metoxi-2,2-dimetilpropil) (piridin-2-il) carbamoil) fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

15 etapa 1) 3-metoxi-2,2-dimetil-N-(piridin-2-il)propanamida En atmósfera de nitrógeno, una solución 1 M de trietilaluminio en tolueno (22,5 ml) se añadió a una solución de 2-aminopiridina (1,41 g) y 3-metoxi-2,2-dimetilpropanoato de metilo (2,12 ml) en tolueno (30 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h y se calentó a reflujo durante 16 h. A la solución de reacción se le añadió metanol y la mezcla se diluyó con acetato de etilo. El precipitado resultante se eliminó por filtración. El disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (803 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,27 (6H, s), 3,44 (2H, s), 3,50 (3H, s), 7,00 (1H, ddd, J = 7,3, 5,0, 0,9 Hz), 7,62-7,71 (1H, m), 8,22 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,26-8,31 (1H, m), 9,25 (1H, s a).

20 etapa 2) N-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)piridin-2-amina

25 En atmósfera de nitrógeno, se añadió 3-metoxi-2,2-dimetil-N-(piridin-2-il)propanamida (803 mg) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (439 mg) en THF (15 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. A la solución de reacción se le añadió agua y solución acuosa de hidróxido sódico a 0 °C y el precipitado de color blanco resultante se retiró por filtración. El disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (734 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,98 (6H, s), 3,17-3,21 (2H, m), 3,19 (2H, s), 3,33 (3H, s), 5,02 (1H, s a), 6,40 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,46-6,56 (1H, m), 7,38 (1H, ddd, J = 8,5, 7,0, 1,9 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 5,0, 1,1 Hz).

etapa 3) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((3-metoxi-2,2-dimetilpropil) (piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

30 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (80,6 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y N-(3-metoxi-2,2-dimetilpropil)piridin-2-amina (101 mg).

etapa 4) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((3-metoxi-2,2-dimetilpropil) (piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

35 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (69,8 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((3-metoxi-2,2-dimetilpropil) (piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (80,6 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 631,3.

#### Ejemplo 156

40 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(pirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(pirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

45 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (106 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)pirimidin-2-amina (86,0 mg).

50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,14-0,21 (1H, m), 0,25-0,34 (1H, m), 0,41-0,52 (1H, m), 0,55-0,66 (1H, m), 0,86 (9H, s), 0,95-1,04 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,52-1,89 (5H, m), 2,24-2,35 (1H, m), 2,36-2,64 (3H, m), 2,64-2,83 (2H, m), 3,24 (1H, s a), 3,78 (3H, s), 3,99-4,12 (2H, m), 4,15 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,27 (2H, d, J = 16,3 Hz), 6,14 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 6,63 (1H, s), 6,72-6,86 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,07 (1H, d, J =

5,3 Hz), 8,31 (2H, d, J = 4,8 Hz).

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(pirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

5 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (102 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(pirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (106 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 602,3.

#### Ejemplo 157

10 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-difluoroetil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-(2,2-difluoroetil)-4-metilpiridin-2-amina

Del mismo modo que en el ejemplo 135, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (490 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de 1-óxido de 4-metilpiridina (420 mg) y 2,2-difluoroetanamina (343 mg).

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,23 (3H, s), 3,77 (2H, tdd, J = 14,5, 6,5, 4,3 Hz), 4,48 (1H, s a), 5,73-6,18 (1H, m), 6,28 (1H, d, J = 0,7 Hz), 6,48 (1H, dd, J = 5,2, 0,7 Hz), 7,96 (1H, d, J = 5,2 Hz).

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-difluoroetil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

20 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (145 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de N-(2,2-difluoroetil)-4-metilpiridin-2-amina (128 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (180 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 609,2.

#### Ejemplo 158

Ácido 3-(2-((1-(2-((4-cianopiridin-2-il)(2-metilpropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

25 Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (110 mg) en forma de un sólido de color amarillo a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (126,7 mg) y 2-((2-metilpropil)amino)piridin-4-carbonitrilo (69,0 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 612,3.

#### Ejemplo 159

30 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((3-metilbutil)(piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (83 mg) en forma de un polvo amorfo de color amarillo claro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (107,2 mg) y N-isopentilpiridin-2-amina (54,7 mg).

35 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 601,3.

#### Ejemplo 160

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2-isopropoxi-2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)benzamida

40 Se añadió 2-amino-2-metil-1-propanol (4,46 g) y benzoilo cloruro (8,71 ml) a una mezcla de carbonato potásico (104 g), agua (333 ml) y acetato de etilo (100 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (6,08 g) en forma de un sólido de color blanco.

45

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,31 (6H, s), 3,50 (2H, s), 7,38- 7,46 (2H, m), 7,47-7,54 (2H, m), 7,78 (2H, d, J = 7,0

Hz).

etapa 2) 2-(bencilamino)-2-metilpropan-1-ol

5 En atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución de N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)benzamida (6,08 g) en THF (50 ml) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio en THF (50 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. A la solución de reacción se le añadieron agua y solución acuosa de hidróxido sódico y el precipitado de color blanco resultante se eliminó por filtración. El disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (4,5 g) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,00 (6H, s), 3,18-3,34 (3H, m), 3,62 (2H, s), 4,55 (1H, s a), 7,10-7,40 (5H, m).

etapa 3) 1-bencil-2,2-dimetilaziridina

10 En atmósfera de nitrógeno, se añadió cloruro de metanosulfonilo (3,24 ml) gota a gota a una solución de 2-(bencilamino)-2-metilpropan-1-ol (5,0 g) y trietilamina (11,7 ml) en THF (80 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. A la solución de reacción se le añadió agua a 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por  
15 cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,30 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,21-1,29 (7H, m), 1,81 (1H, s), 3,65 (2H, s), 7,20-7,25 (1H, m), 7,29-7,40 (4H, m).

etapa 4) N-bencil-2-isopropoxi-2-metilpropan-1-amina

20 En atmósfera de nitrógeno, se añadió complejo de trifluoruro de boro y éter dietílico (432 µl) a una solución de 1-bencil-2,2-dimetilaziridina (500 mg) en isopropilalcohol (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. A la solución de reacción se le añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el sólido residual obtenido se lavó con éter diisopropílico para dar el  
25 compuesto del título (442 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,09 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,20 (6H, s), 2,53 (2H, s), 3,73-3,80 (1H, m), 3,81 (2H, s), 7,19-7,41 (5H, m).

etapa 5) 2-isopropoxi-2-metilpropan-1-amina

30 N-bencil-2-isopropoxi-2-metilpropan-1-amina (400 mg) e hidróxido de paladio (200 mg) se agitaron en metanol (15 ml) a temperatura ambiente durante 1 h en atmósfera de hidrógeno (101,3 kPa (1 atm)). La mezcla de reacción se filtró y el disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

etapa 6) N-(2-isopropoxi-2-metilpropil)piridin-2-amina

35 Del mismo modo que en el ejemplo 135, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (95,4 mg) en forma de un aceite de color naranja claro a partir de un producto en bruto (cantidad completa) de 2-isopropoxi-2-metilpropan-1-amina y N-óxido de piridina (286 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,14 (6H, d, J = 6,1 Hz), 1,25 (6H, s), 3,27 (2H, d, J = 5,3 Hz), 3,83 (1H, spt, J = 6,1 Hz), 4,79 (1H, s a), 6,39 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,49-6,56 (1H, m), 7,34-7,42 (1H, m), 8,07 (1H, d, J = 4,5 Hz).

40 etapa 7) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2-isopropoxi-2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (111 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y N-(2-isopropoxi-2-metilpropil)piridin-2-amina (95,4 mg).

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,10-0,21 (1H, m), 0,24-0,34 (1H, m), 0,41-0,52 (1H, m), 0,55-0,65 (1H, m), 0,78 (6H, s a), 0,92-1,05 (2H, m), 1,05-1,30 (6H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,31-1,91 (4H, m), 2,24-2,35 (1H, m), 2,36-2,70 (3H, m), 2,66-2,79 (2H, m), 3,41 (1H, s a), 3,69 (1H, spt, J = 6,1 Hz), 3,74 (3H, s), 4,01-4,11 (2H, m), 4,16 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,36 (2H, s a), 6,19 (1H, s a), 6,46 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 6,52-6,66 (1H, m), 6,63 (1H, s), 6,76 (1H, d, J = 5,4 Hz), 6,81-6,88 (1H, m), 7,20 (1H, s a), 7,24-7,33 (1H, m), 8,07 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,31 (1H, d, J = 3,3 Hz).

50 etapa 8) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2-isopropoxi-2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (99,1 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2-isopropoxi-2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (111 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 645,4.

#### 5 Ejemplo 161

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil)(piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-bencil-2-metil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propan-1-amina

10 Del mismo modo que en el ejemplo 160, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (446 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de 1-bencil-2,2-dimetilaziridina (500 mg) obtenida en el ejemplo 160, etapa 3 y trifluoroetanol (20 ml).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,23 (6H, s), 2,59 (2H, s), 3,70 (2H, c, J = 8,7 Hz), 3,82 (2H, s), 7,29-7,41 (5H, m).

etapa 2) 2-metil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propan-1-amina

15 Del mismo modo que en el ejemplo 160, etapa 5, se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de N-bencil-2-metil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propan-1-amina (446 mg). Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

etapa 3) N-(2-metil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil)piridin-2-amina

Del mismo modo que en el ejemplo 135, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (55,6 mg) en forma de un aceite de color naranja claro a partir de un producto en bruto (cantidad completa) de 2-metil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propan-1-amina y N-óxido de piridina (231 mg).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,28 (6H, s), 3,43 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,76 (2H, c, J = 8,5 Hz), 4,68 (1H, s a), 6,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,53-6,59 (1H, m), 7,35-7,42 (1H, m), 8,07 (1H, d, J = 3,8 Hz).

etapa 4) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil)(piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

25 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (72,0 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y N-(2-isopropoxi-2-metilpropil)piridin-2-amina (55,6 mg).

30 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,13-0,22 (1H, m), 0,23-0,35 (1H, m), 0,40-0,52 (1H, m), 0,55-0,65 (1H, m), 0,92-1,05 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,26 (6H, s), 1,58-1,96 (3H, m), 2,24-2,35 (1H, m), 2,36-2,76 (3H, m), 2,66-2,81 (2H, m), 3,18-3,63 (3H, m), 3,75 (3H, s), 4,00-4,17 (4H, m), 4,16 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,27-4,57 (2H, m), 6,19 (1H, s), 6,48 (1H, dd, J = 8,4, 2,3 Hz), 6,53 (1H, s a), 6,63 (1H, s), 6,74-6,79 (1H, m), 6,83-6,90 (1H, m), 7,19 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,25-7,31 (1H, m), 8,07 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,32 (1H, d, J = 3,4 Hz).

etapa 5) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil)(piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

35 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (62,8 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil)(piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (72 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 685,4.

#### Ejemplo 162

40 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(((3,3-difluorociclobutil)metil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-((3,3-difluorociclobutil)metil)piridin-2-amina

Del mismo modo que en el ejemplo 135, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (215 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de 1-óxido de piridina (150 mg) e hidrocloreto de 1-(3,3-difluorociclobutil)metanamina (311 mg).

45 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 199,0.

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(((3,3-difluorociclobutil)metil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (73 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (134 mg) y N-((3,3-difluorociclobutil)metil)piridin-2-amina (110 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 635,3.

#### 5 Ejemplo 163

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpiridin-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-amina

10 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (1,43 g) en forma de un sólido de color blanco grisáceo a partir de 2-metilpiridin-4-amina (1,00 g) y anhídrido trifluoroacético (1,57 ml).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 191,0.

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpiridin-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

15 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (69 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco grisáceo a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y 2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-4-amina (79 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 627,2.

#### Ejemplo 164

20 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metoxi-2-metilpropil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-(2-metoxi-2-metilpropil)-4-metilpiridin-2-amina

Del mismo modo que en el ejemplo 135, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (130 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de hidrocloreto de 2-metoxi-2-metilpropan-1-amina (130 mg) y 1-óxido de 4-metilpiridina (92 mg).

25 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 195,2.

Ácido etapa 2) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metoxi-2-metilpropil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

30 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (117 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco grisáceo a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (140 mg) y N-(2-metoxi-2-metilpropil)-4-metilpiridin-2-amina (113 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 631,4.

#### Ejemplo 165

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((3,3-difluorociclobutil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

35 etapa 1) N-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-amina

Del mismo modo que en el ejemplo 135, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (85 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro a partir de 1-óxido de piridina (66,2 mg) e hidrocloreto de 3,3-difluorociclobutanamina (100 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 185,0.

40 etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((3,3-difluorociclobutil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (124 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (150 mg) y N-(3,3-difluorociclobutil)piridin-2-amina (85 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 621,3.

45

**Ejemplo 166**

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(pirimidin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-2-amina

- 5 Del mismo modo que en el ejemplo 45, etapa 8, se obtuvo el compuesto del título (513 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de 2,2,2-trifluoroetilamina (834 µl).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,18 (2H, cd, J = 9,0, 6,9 Hz), 5,32 (1H, s a), 6,67 (1H, t, J = 4,8 Hz), 8,33 (2H, d, J = 4,8 Hz).

- 10 etapa 2) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(pirimidin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (75,5 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (112 mg) y N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-2-amina (168 mg).

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,11-0,20 (1H, m), 0,26-0,36 (1H, m), 0,41-0,52 (1H, m), 0,55-0,68 (1H, m), 0,88-1,06 (1H, m), 1,13- 1,42 (3H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,65-1,86 (3H, m), 2,26-2,37 (1H, m), 2,51 (2H, s a), 2,63-2,82 (3H, m), 3,80 (3H, s), 4,07 (2H, cd, J = 7,2, 3,9 Hz), 4,13 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,90-5,17 (2H, m), 6,21 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 8,5, 2,3 Hz), 6,63 (1H, s), 6,77 (1H, d, J = 5,3 Hz), 6,89 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,07 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,36 (2H, d, J = 4,8 Hz).

- 20 etapa 3) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(pirimidin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (71,4 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(pirimidin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (75,5 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 614,2.

**25 Ejemplo 167**

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-difluoroetil)(pirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-(2,2-difluoroetil)pirimidin-2-amina

- 30 Del mismo modo que en el ejemplo 45, etapa 8, se obtuvo el compuesto del título (574 mg) en forma de un sólido de color amarillo a partir de 2,2-difluoroetilamina (849 µl).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,83 (2H, tdd, J = 14,4, 6,5, 4,3 Hz), 5,36 (1H, s a), 5,71-6,18 (1H, m), 6,63 (1H, t, J = 4,8 Hz), 8,31 (2H, d, J = 4,8 Hz).

etapa 2) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-difluoroetil)(pirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

- 35 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (108 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (112 mg) y N-(2,2-difluoroetil)pirimidin-2-amina (135 mg).

- 40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,12-0,21 (1H, m), 0,25-0,34 (1H, m), 0,41-0,51 (1H, m), 0,56-0,65 (1H, m), 0,92-1,06 (1H, m), 1,15-1,44 (2H, m), 1,16-1,22 (3H, m), 1,62-1,84 (3H, m), 2,26-2,36 (1H, m), 2,50 (2H, t, J = 11,5 Hz), 2,61-3,18 (2H, m), 2,65-2,80 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,03-4,11 (2H, m), 4,12 (2H, d, J = 6,5 Hz), 4,38-4,93 (2H, m), 6,09-6,44 (1H, m), 6,22 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 8,5, 2,3 Hz), 6,63 (1H, s), 6,77 (1H, d, J = 5,3 Hz), 6,87 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,07 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,35 (2H, d, J = 4,8 Hz).

etapa 3) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-difluoroetil)(pirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 45 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (101 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-difluoroetil)(pirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (108 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 596,2.

**Ejemplo 168**

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 4,6-dimetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-2-amina

- 5 Del mismo modo que en el ejemplo 45, etapa 8, se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título (1,44 g) en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina (1,00 g). Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 206,1.

- 10 etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (68 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 4,6-dimetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-2-amina (145 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (170 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 642,3.

15 **Ejemplo 169**

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((4-metilpirimidin-2-il) (2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-2-amina

- 20 Del mismo modo que en el ejemplo 45, etapa 8, se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título (494 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro a partir de 2-cloro-4-metilpirimidina (500 mg). Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 192,0.

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((4-metilpirimidin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 25 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (75,4 mg) en forma de un polvo amorfo de color amarillo claro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (170 mg) y 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-2-amina (135 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 628,3.

**Ejemplo 170**

- 30 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2,2,3,3,3-pentafluoropropil)(pirimidin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirimidin-2-amina

- 35 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de 2-cloropirimidina (120 mg), 2,2,3,3,3-pentafluoropropan-1-amina (234 mg) y diisopropiletilamina (0,2 ml) se agitó a 120 °C durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (100 mg) en forma de una mezcla con 2-cloropirimidina. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,17-4,32 (2H, m), 5,29 (1H, s a), 6,67 (1H, t, J = 4,9 Hz), 8,33 (2H, d, J = 4,8 Hz).

- 40 etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2,2,3,3,3-pentafluoropropil)(pirimidin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 45 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (10 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de un producto en bruto purificado (100 mg) de N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirimidin-2-amina y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (130 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 664,2.

**Ejemplo 171**

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((4-metilpirimidin-2-il)(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 4-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirimidin-2-amina

- 5 Del mismo modo que en el ejemplo 170, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (80 mg) en forma de una mezcla con 2-cloro-4-metilpirimidina a partir de 2-cloro-4-metilpirimidina (750 mg) y 2,2,3, 3, 3-pentafluoropropan-1-amina (870 mg). Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,36 (3H, s), 4,24 (2H, tdd, J = 14,9, 6,7, 0,9 Hz), 5,24 (1H, s a), 6,54 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,18 (1H, d, J = 5,0 Hz).

- 10 etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((4-metilpirimidin-2-il)(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (58 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de un producto en bruto purificado (80 mg) de 4-metil-N-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)pirimidin-2-amina y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (135 mg).

- 15 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 678,3.

**Ejemplo 172**

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-difluoroetil)(4-metilpirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il) metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 20 etapa 1) N-(2,2-difluoroetil)-4-metilpirimidin-2-amina

Del mismo modo que en el ejemplo 45, etapa 8, se obtuvo el compuesto del título (227 mg) en forma de un sólido de color blanco a partir de 2-cloro-4-metilpirimidina y 2,2-difluoroetanamina.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 174,0.

- 25 etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-difluoroetil)(4-metilpirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (73 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco grisáceo a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (115 mg) y N-(2,2-difluoroetil)-4-metilpirimidin-2-amina (83 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 610,2.

- 30 **Ejemplo 173**

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(4-metilpirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 35 Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (15,1 mg) en forma de un polvo amorfo de color naranja claro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)-4-metilpirimidin-2-amina (74,3 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 616,3.

**Ejemplo 174**

- 40 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(4,6-dimetilpirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-(2,2-dimetilpropil)-4,6-dimetilpirimidin-2-amina

Del mismo modo que en el ejemplo 45, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (737 mg) en forma de un sólido de color amarillo a partir de 2-cloro-4,6-dimetilpirimidina (600 mg) y 2,2-dimetilpropan-1-amina (990 µl).

- 45 etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(4,6-dimetilpirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico



Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (274 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (355 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)-4,6-dimetilpirimidin-2-amina (284 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 630,4.

#### 5 Ejemplo 175

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((5-metilpiridin-3-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 5-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-amina

10 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (798 mg) en forma de un sólido de color blanco a partir de 5-metilpiridin-3-amina (500 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 191,0.

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((5-metilpiridin-3-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

15 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (59,2 mg) en forma de un polvo amorfo de color amarillo claro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (350 mg) y 5-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-amina (69 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 625,3.

#### Ejemplo 176

20 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2,2,2-trifluoroetil)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (45 mg) en forma de un polvo amorfo de color amarillo claro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y N-(2,2,2-trifluoroetil)-4-(trifluorometil)piridin-2-amina (101 mg).

25 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 681,2.

#### Ejemplo 177

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metil-2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)propil)(piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 2-metil-N1-(piridin-2-il)propan-1,2-diamina

30 Del mismo modo que en el ejemplo 135, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (547 mg) en forma de un aceite de color amarillo a partir de 2-metilpropan-1,2-diamina (300 mg) y N-óxido de piridina (417 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,18 (6H, s), 3,21 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,86 (1H, s a), 6,43 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,54 (1H, dd, J = 6,6, 5,5 Hz), 7,33-7,44 (1H, m), 8,07 (1H, d, J = 4,0 Hz).

etapa 2) 2-metil-N1-(piridin-2-il)-N2-(2,2,2-trifluoroetil)propan-1,2-diamina

35 Se añadió éster 2,2,2-trifluoroetílico del ácido trifluorometanosulfónico (196 µl) a una mezcla de 2-metil-N1-(piridin-2-il)propan-1,2-diamina (500 mg), carbonato de cesio (532 mg) y DMF (3 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 64 h. A la solución de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (225 mg) en forma de un aceite incoloro.

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,17 (6H, s), 3,12 (2H, c, J = 9,3 Hz), 3,24 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,87 (1H, s a), 6,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 6,7, 5,5 Hz), 7,33-7,45 (1H, m), 8,08 (1H, d, J = 4,0 Hz).

45 etapa 3) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metil-2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)propil)(piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (108 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-

metoxibenzoico (100 mg) y 2-metil-N1-(piridin-2-il)-N2-(2,2,2-trifluoroetil)propano-1,2-diamina (77 mg).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,13-0,22 (1H, m), 0,25-0,35 (1H, m), 0,42-0,52 (1H, m), 0,56-0,66 (1H, m), 0,91-1,15 (7H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,23-1,46 (2H, m), 1,66-1,91 (3H, m), 2,26-2,35 (1H, m), 2,35-2,69 (3H, m), 2,66-2,80 (2H, m), 2,86-3,21 (2H, m), 3,23-3,46 (1H, m), 3,76 (3H, s), 4,00-4,11 (2H, m), 4,16 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,33 (2H, s a), 6,17 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,46-6,58 (2H, m), 6,63 (1H, s), 6,77 (1H, d, J = 4,4 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 7,2, 4,9 Hz), 7,20 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,07 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,33 (1H, d, J = 3,3 Hz).

etapa 4) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)propil)(piridin-2-il)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

10 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (24,7 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2,2,2-trifluoroetil)amino)propil)(piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (30 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 684,3.

### Ejemplo 178

15 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(pirazin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 6-cloro-N-(2,2-dimetilpropil)pirazin-2-amina

20 En atmósfera de nitrógeno, se añadió 2,2-dimetilpropan-1-amina (869 µl) a una mezcla de 2,6-dicloropirazina (1,0 g), carbonato potásico (1,86 g) y DMA (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. A la solución de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (845 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,99 (9H, s), 3,16 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,74 (1H, s a), 7,77 (2H, s).

etapa 2) N-(2,2-dimetilpropil)pirazin-2-amina

25 6-cloro-N-(2,2-dimetilpropil)pirazin-2-amina (250 mg), paladio al 10% carbono (100 mg) y trietilamina (837 µl) se agitaron en metanol (15 ml) a temperatura ambiente durante 1 h en una atmósfera de hidrógeno (101,3 kPa (1 atm)). La mezcla de reacción se filtró y el disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (138 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro.

30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,99 (9H, s), 3,18 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,58 (1H, s a), 7,77 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,90 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 2,7, 1,5 Hz).

etapa 3) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(pirazin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

35 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (47,0 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (115 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)pirazin-2-amina (59,1 mg).

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,13-0,21 (1H, m), 0,26-0,34 (1H, m), 0,41-0,51 (1H, m), 0,56-0,65 (1H, m), 0,83 (9H, s), 0,95-1,04 (1H, m), 1,15-1,35 (2H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,67-1,91 (3H, m), 2,27-2,35 (1H, m), 2,35-2,65 (3H, m), 2,66-2,79 (2H, m), 3,30 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,76 (3H, s), 4,08 (2H, dtt, J = 10,8, 7,2, 3,5 Hz), 4,14-4,24 (4H, m), 6,15 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 8,4, 2,3 Hz), 6,63 (1H, s), 6,77 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,83 (1H, s a), 8,01-8,11 (2H, m), 8,27 (1H, d, J = 1,5 Hz).

etapa 4) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(pirazin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

45 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (43,9 mg) en forma de un polvo amorfo de color amarillo claro a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(pirazin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (47 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 602,3.

### Ejemplo 179

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridazin-3-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 6-cloro-N-(2,2-dimetilpropil)piridazin-3-amina

Del mismo modo que en el ejemplo 177, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (308 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro a partir de 3,6-dicloropiridazina (1,0 g).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,99 (9H, s), 3,18 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,84 (1H, s a), 6,65 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,15 (1H, d, J = 9,3 Hz).

etapa 2) N-(2,2-dimetilpropil)piridazin-3-amina

10 6-cloro-N-(2,2-dimetilpropil)piridazin-3-amina (300 mg) y paladio al 10% carbono (30 mg) se agitaron en un disolvente mixto de metanol (15 ml) y THF (5 ml) a temperatura ambiente durante 10 h en atmósfera de hidrógeno (101,3 kPa (1 atm)). La mezcla de reacción se filtró y el disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (186 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,00 (9H, s), 3,19 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,81 (1H, s a), 6,64 (1H, dd, J = 9,1, 1,2 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 9,0, 4,4 Hz), 8,52 (1H, dd, J = 4,5, 1,2 Hz).

etapa 3) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)piridazin-3-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

15 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (74,8 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)piridazin-3-amina (51,4 mg) obtenida en el ejemplo 179, etapa 2.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,12-0,20 (1H, m), 0,25-0,34 (1H, m), 0,40-0,51 (1H, m), 0,55-0,65 (1H, m), 0,83 (9H, s), 0,93-1,05 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,57-1,89 (5H, m), 2,26-2,35 (1H, m), 2,39-2,52 (2H, m), 2,58-2,79 (3H, m), 3,28 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,77 (3H, s), 3,97-4,13 (2H, m), 4,17 (2H, d, J = 6,8 Hz), 4,28-4,59 (2H, m), 6,14 (1H, s), 6,53 (1H, dd, J = 8,5, 2,3 Hz), 6,61 (1H, s), 6,71 (1H, s a), 6,74 (1H, d, J = 5,5 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 8,8, 4,6 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,05 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,76 (1H, d, J = 4,3 Hz).

etapa 4) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)piridazin-3-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il) propanoico

25 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (70,0 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)piridazin-3-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (74,8 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 602,3.

### Ejemplo 180

30 Ácido 3-(2-((1-(2-((6-cloropirazin-2-il)(2,2-dimetilpropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

etapa 1) 3-(2-((1-(2-((6-cloropirazin-2-il)(2,2-dimetilpropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo

35 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (39,0 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y 6-cloro-N-(2,2-dimetilpropil)pirazin-2-amina (62,1 mg).

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,13-0,21 (1H, m), 0,25-0,33 (1H, m), 0,42-0,51 (1H, m), 0,56-0,65 (1H, m), 0,85 (9H, s), 0,93-1,04 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,53-1,66 (2H, m), 1,73-1,86 (3H, m), 2,27-2,35 (1H, m), 2,38-2,50 (2H, m), 2,55-2,65 (1H, m), 2,66-2,79 (2H, m), 3,26 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,77 (3H, s), 4,03-4,12 (2H, m), 4,14-4,25 (4H, m), 6,17 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 8,4, 2,3 Hz), 6,64 (1H, s), 6,73-6,79 (1H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,63 (1H, s), 8,04-8,10 (2H, m).

etapa 2) Ácido 3-(2-((1-(2-((6-cloropirazin-2-il)(2,2-dimetilpropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

45 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (31,1 mg) en forma de un polvo amorfo de color amarillo claro a partir de 3-(2-((1-(2-((6-cloropirazin-2-il)(2,2-dimetilpropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo (39,0 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 636,4.

### Ejemplo 181

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-

4-il)propanoico

Mediante un método similar al del ejemplo 2, etapa 5 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (73,1 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (148 mg) y 2,2-dimetil-N-(piridin-2-ilmetil)propan-1-amina (109 mg).

5 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 615,3.

#### Ejemplo 182

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((piridin-2-ilmetil)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

10 Mediante un método similar al del ejemplo 2, etapa 5 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (115 mg) en forma de un polvo amorfo de color naranja claro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (148 mg) y 2,2,2-trifluoro-N-(piridin-2-ilmetil)etanamina (117 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 627,2.

#### Ejemplo 183

15 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(piridin-2-il(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 3-(dibencilamino)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol

20 En atmósfera de nitrógeno, se añadió (trifluorometil)oxirano (1,29 ml) a una mezcla de dibencilamina (1,92 ml), trifluorometanosulfonato de iterbio hidratado (319 mg) y acetonitrilo (4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 20 min. A la solución de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,07 g) en forma de un sólido de color blanco.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,54-2,62 (1H, m), 2,64-2,72 (1H, m), 3,53-3,63 (2H, m), 3,64-3,73 (2H, m), 4,11-4,27 (1H, m), 6,22 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,19-7,27 (2H, m), 7,29-7,42 (8H, m).

etapa 2) N,N-dibencil-3,3,3-trifluoro-2-metoxipropan-1-amina

30 En atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro sódico al 60% (aceitoso) (259 mg) a una solución de 3-(dibencilamino)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol (1,0 g) y yodometano (1,01 ml) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A la solución de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 etapa 3) Hidrocloruro de 3,3,3-trifluoro-2-metoxipropan-1-amina

Del mismo modo que en el ejemplo 144, etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (532 mg) en forma de un sólido de color blanco a partir de un producto en bruto (cantidad completa) de N,N-dibencil-3,3,3-trifluoro-2-metoxipropan-1-amina.

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,97 (1H, s a), 3,12-3,25 (1H, m), 3,56 (3H, s), 4,26 (1H, ddd, J = 9,6, 6,6, 3,1 Hz), 8,27 (2H, s a).

etapa 4) N-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)piridin-2-amina

Del mismo modo que en el ejemplo 135, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (119 mg) en forma de un aceite de color amarillo a partir de hidrocloruro de 3,3,3-trifluoro-2-metoxipropan-1-amina (300 mg) y N-óxido de piridina (238 mg).

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,32-3,44 (1H, m), 3,57 (3H, s), 3,78-3,96 (2H, m), 4,66 (1H, s a), 6,44 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 7,0, 5,1 Hz), 7,36-7,52 (1H, m), 8,12 (1H, d, J = 3,9 Hz).

etapa 5) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(piridin-2-il(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (205 mg) en forma de un aceite de

color amarillo claro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (192 mg) y N-(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)piridin-2-amina (119 mg).

5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,11-0,21 (1H, m), 0,24-0,34 (1H, m), 0,40-0,51 (1H, m), 0,55-0,65 (1H, m), 0,91-1,04 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,64-1,92 (4H, m), 2,25-2,35 (1H, m), 2,39-2,70 (3H, m), 2,66-2,79 (2H, m), 3,41 (3H, s a), 3,78 (3H, s), 4,02-4,75 (5H, m), 4,03-4,12 (2H, m), 4,14 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,21 (1H, s a), 6,54 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 6,62 (1H, s), 6,76 (1H, d, J = 5,3 Hz), 6,92 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,18-7,33 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,38 (1H, d, J = 3,5 Hz).

etapa 6) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(piridin-2-il)(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

10 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (25,0 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(piridin-2-il)(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (28,0 mg).

EM (IEN<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> 657,4.

#### Ejemplo 184

15 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(pirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(pirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

20 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (115 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (236 mg) que tiene un tiempo de retención más largo y N-(2,2-dimetilpropil)pirimidin-2-amina (202 mg).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,14-0,21 (1H, m), 0,25-0,34 (1H, m), 0,42-0,51 (1H, m), 0,57-0,67 (1H, m), 0,86 (9H, s), 0,94-1,04 (1H, m), 1,08-1,36 (2H, m, J = 7,2, 7,2 Hz), 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,61-1,88 (3H, m), 2,26-2,35 (1H, m), 2,34-2,65 (3H, m), 2,65-2,80 (2H, m), 3,13-3,35 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,02-4,12 (2H, m), 4,15 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,17-4,38 (2H, m), 6,14 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 8,5, 2,3 Hz), 6,63 (1H, s), 6,72-6,86 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,07 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,31 (2H, d, J = 4,8 Hz).

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(pirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

30 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (83,2 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2,2-dimetilpropil)(pirimidin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (115 mg).

EM (IEN<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> 602,3.

#### Ejemplo 185

35 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2-fluoro-2-metilpropil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

40 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (236 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de N-(2-fluoro-2-metilpropil)-4-metilpiridin-2-amina (199 mg) obtenida en el ejemplo 153, etapa 2 y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (264 mg).

EM (IEN<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> 619,3.

#### Ejemplo 186

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(((2R)-3-fluoro-3-metilbutan-2-il)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

45 etapa 1) N-piridin-2-il-D-alaninato de metilo

Del mismo modo que en el ejemplo 135, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (215 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de 1-óxido de piridina (300 mg) e hidrocloreto de D-alaninato de metilo (528 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,49 (3H, d, J = 7,1 Hz), 3,74 (3H, s), 4,61 (1H, quin, J = 7,3 Hz), 4,83 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,43 (1H, dt, J = 8,4, 0,9 Hz), 6,60 (1H, ddd, J = 7,2, 5,1, 0,9 Hz), 7,34-7,44 (1H, m), 8,05-8,12 (1H, m).

etapa 2) (3R)-2-metil-3-(piridin-2-ilamino)butan-2-ol

A una solución de N-piridin-2-il-D-alaninato de metilo (415 mg) en THF (15 ml) se le añadió solución en THF 1 M de bromuro de metilmagnesio (8,06 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, se añadió solución en THF 1 M de bromuro de metilmagnesio (4,00 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (130 mg) en forma de un aceite de color pardo.

5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,14-1,29 (10H, m), 3,81-3,91 (1H, m), 4,39 (1H, d, J = 6,3 Hz), 6,45 (1H, dt, J = 8,4, 0,9 Hz), 6,55 (1H, ddd, J = 7,1, 5,1, 0,9 Hz), 7,35-7,42 (1H, m), 7,99-8,07 (1H, m).

etapa 3) N-((2R)-3-fluoro-3-metilbutan-2-il)piridin-2-amina

Del mismo modo que en el ejemplo 39, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (83 mg) en forma de un sólido incoloro a partir de (3R)-2-metil-3-(piridin-2-ilamino)butan-2-ol (130 mg).

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,42 (6H, d, J = 21,7 Hz), 3,96-4,18 (1H, m), 4,50 (1H, s a), 6,40 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,54 (1H, ddd, J = 7,1, 5,1, 0,8 Hz), 7,38 (1H, ddd, J = 8,6, 7,0, 1,9 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 5,1, 1,1 Hz).

etapa 4) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(((2R)-3-fluoro-3-metilbutan-2-il)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

20 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (123 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de N-((2R)-3-fluoro-3-metilbutan-2-il)piridin-2-amina (83 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (153 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 619,3.

#### Ejemplo 187

25 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(((2S)-3-fluoro-3-metilbutan-2-il)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-((2S)-3-fluoro-3-metilbutan-2-il)piridin-2-amina

Del mismo modo que en el ejemplo 186, etapas 1, 2 y 3, se obtuvo el compuesto del título (116 mg) en forma de un sólido incoloro a partir de hidrocloreto de L-alaninato de metilo (1409 mg).

30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,24 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,42 (6H, d, J = 21,7 Hz), 3,97-4,17 (1H, m), 4,48 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,39 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,54 (1H, ddd, J = 7,1, 5,1, 0,9 Hz), 7,38 (1H, ddd, J = 8,6, 7,0, 1,9 Hz), 8,06 (1H, dt, J = 5,1, 0,9 Hz).

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(((2S)-3-fluoro-3-metilbutan-2-il)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

35 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (128 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de N-((2S)-3-fluoro-3-metilbutan-2-il)piridin-2-amina (116 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (160 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 619,3.

#### Ejemplo 188

40 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metoxi-2-metilpropil)(fenil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 2-(fenilamino)acetato de etilo

45 En atmósfera de nitrógeno, se añadió bromoacetato de etilo (3,33 ml) a una solución de anilina (2,73 ml) y diisopropiletilamina (10,48 ml) en acetonitrilo (25 ml) a 60 °C y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el sólido residual se lavó con agua para dar un sólido de color amarillo. El sólido obtenido se disolvió en tolueno y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del compuesto del título (5,09 g) en forma de un sólido de color amarillo. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,30 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,90 (2H, s), 4,25 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,62 (2H, d, J = 7,7 Hz),

6,75 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,20 (2H, dd, J = 8,4, 7,5 Hz).

etapa 2) 2-(bencil(fenil)amino)acetato de etilo

Se añadió bromuro de bencilo (3,26 ml) a una mezcla del producto en bruto (4,09 g) de 2-(fenilamino)acetato de etilo, carbonato potásico (6,31 g) y DMF (25 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. A la solución de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (5,41 g) en forma de un aceite de color amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,07 (2H, s), 4,20 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,66 (2H, s), 6,69 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,75 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,20 (2H, dd, J = 8,7, 7,4 Hz), 7,27-7,44 (5H, m).

etapa 3) 1-(bencil(fenil)amino)-2-metilpropan-2-ol

En atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución 1 M de bromuro de metilmagnesio en THF (9,28 ml) a una solución de 2-(bencil(fenil)amino)acetato de etilo (1,0 g) en THF (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la solución de reacción se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (720 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,17 (6H, s), 3,41 (2H, s), 4,73 (2H, s), 6,51 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,71 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,03 (2H, dd, J = 8,5, 7,3 Hz), 7,12-7,21 (3H, m), 7,22-7,34 (2H, m).

etapa 4) N-bencil-N-(2-metoxi-2-metilpropil)anilina

En atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro sódico al 60% (aceitoso) (564 mg) a una solución de 1-(bencil(fenil)amino)-2-metilpropan-2-ol (720 mg) y yodometano (1,76 ml) en DMF (10 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la solución de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (631 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,24 (6H, s), 3,20 (3H, s), 3,49 (2H, s), 4,74 (2H, s), 6,64 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,76 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,06-7,22 (5H, m), 7,24-7,33 (2H, m).

etapa 5) N-(2-metoxi-2-metilpropil)anilina

N-bencil-N-(2-metoxi-2-metilpropil)anilina (631 mg) y hidróxido de paladio al 10% (300 mg) se agitó en metanol (30 ml) a temperatura ambiente durante 1 h en una atmósfera de hidrógeno (101,3 kPa (1 atm)). La mezcla de reacción se filtró y el disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (410 mg) en forma de un aceite de color naranja claro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,26 (6H, s), 3,07 (2H, d, J = 3,5 Hz), 3,21 (3H, s), 3,96 (1H, s a), 6,62 (2H, d, J = 7,7 Hz), 6,68 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,09-7,22 (2H, m).

etapa 6) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metoxi-2-metilpropil)(fenil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (27,3 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y N-(2-metoxi-2-metilpropil)anilina (93,0 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,13-0,21 (1H, m), 0,25-0,34 (1H, m), 0,43-0,52 (1H, m), 0,56-0,66 (1H, m), 0,95-1,05 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,18-1,40 (2H, m), 1,25 (6H, s), 1,45-1,61 (2H, m), 1,81-1,99 (3H, m), 2,27-2,36 (1H, m), 2,41-2,75 (2H, m), 2,66-2,79 (2H, m), 2,82 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,97-4,20 (2H, m), 4,02-4,13 (2H, m), 4,20 (2H, d, J = 6,1 Hz), 6,24 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,42 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 6,64 (1H, s), 6,77 (1H, dd, J = 5,4, 1,1 Hz), 6,91-7,08 (5H, m), 7,10 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,08 (1H, d, J = 5,4 Hz).

etapa 7) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metoxi-2-metilpropil)(fenil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (21,3 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metoxi-2-metilpropil)(fenil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (27,3 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 616,3.

### Ejemplo 189

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(((1-fluorociclopropil) metil)(fenil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

5 etapa 1) 1-((bencil(fenil)amino)metil)ciclopropanol

En atmósfera de nitrógeno, se añadió bromuro de etilmagnesio 3 M (7,43 ml) a una solución de 2-(bencil(fenil)amino)acetato de etilo (2,0 g) obtenido en el ejemplo 188, etapa 2, y titanato de tetraisopropilo (653 µl) en THF (30 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 30 min. A la solución de reacción se le añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,54 g) en forma de un sólido de color amarillo claro.

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,46-0,53 (2H, m), 0,54-0,61 (2H, m), 3,62 (2H, s), 4,66 (2H, s), 5,41 (1H, s), 6,53 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,72 (2H, dd, J = 8,8, 0,9 Hz), 6,97-7,11 (2H, m), 7,14-7,23 (3H, m), 7,24-7,35 (2H, m).

15 etapa 2) N-bencil-N-((1-fluorociclopropil)metil)anilina

Del mismo modo que en el ejemplo 39, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (518 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro a partir de 1-((bencil(fenil) amino)metil) ciclopropanol (1,0 g).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,99-1,21 (4H, m), 4,41-4,73 (2H, m), 4,77 (2H, s), 6,59-6,83 (3H, m), 7,06-7,38 (7H, m).

20 etapa 3) N-((1-fluorociclopropil)metil)anilina

Del mismo modo que en el ejemplo 188, etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (212 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de N- bencil-N-((1-fluorociclopropil)metil)anilina (518 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,84-0,99 (4H, m), 4,41 (2H, d, J = 48,1 Hz), 4,39 (1H, s a), 6,65-6,79 (3H, m), 7,18 (2H, dd, J = 8,4, 7,5 Hz).

25 etapa 4) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(((1-fluorociclopropil) metil)(fenil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (38,1 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (118 mg) y N-((1-fluorociclopropil)metil)anilina (101 mg).

30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,08-0,22 (1H, m), 0,24-0,37 (1H, m), 0,40-0,52 (1H, m), 0,55-0,67 (1H, m), 0,72-1,14 (5H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,33-1,70 (4H, m), 1,76-1,94 (3H, m), 2,24-2,37 (1H, m), 2,43-2,65 (2H, m), 2,64-2,81 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,98-4,14 (2H, m), 4,06-5,73 (2H, m), 4,19 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,22 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 6,64 (1H, s), 6,76 (1H, dd, J = 5,4, 1,4 Hz), 6,91-7,09 (5H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,07 (1H, d, J = 5,4 Hz).

35 etapa 5) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(((1-fluorociclopropil) metil)(fenil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (34,7 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(((1-fluorociclopropil)metil)(fenil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (38,1 mg).

40 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 602,3.

### Ejemplo 190

Ácido 3-(2-((1-(2-((1-bencilpiperidin-4-il)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

etapa 1) N-(1-bencilpiperidin-4-il)piridin-2-amina

45 Del mismo modo que en el ejemplo 135, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (540 mg) en forma de un sólido de color pardo a partir de 1-óxido de piridina (300 mg) y 1-bencilpiperidin-4-amina (720 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43-1,62 (2H, m), 1,95-2,10 (2H, m), 2,19 (2H, td, J = 11,4, 2,4 Hz), 2,76-2,91 (2H, m), 3,45-3,71 (3H, m), 4,37 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,35 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,53 (1H, ddd, J = 7,1, 5,0, 0,9 Hz), 7,20-7,45



(6H, m), 8,02- 8,10 (1H, m).

etapa 2) 3-(2-((1-(2-((1-bencilpiperidin-4-il)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo

- 5 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (690 mg) en forma de un polvo amorfo de color amarillo claro a partir de N-(1-bencilpiperidin-4-il)piridin-2-amina (396 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (550 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 732,4.

etapa 3) Ácido 3-(2-((1-(2-((1-bencilpiperidin-4-il)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

- 10 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (102 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de 3-(2-((1-(2-((1-bencilpiperidin-4-il)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo (120 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 704,4.

### Ejemplo 191

- 15 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(piridin-2-il(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(piperidin-4-il(piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

- 20 En atmósfera de hidrógeno, una solución de 3-(2-((1-(2-((1-bencilpiperidin-4-il)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo (570 mg) obtenida en el ejemplo 190, etapa 2 y paladio al 10% carbono (que contiene agua al 55%, 184 mg) en etanol (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (475 mg) en forma de un aceite incoloro.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 642,4.

- 25 etapa 2) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(piridin-2-il(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 14, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (112 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(piperidin-4-il(piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (157 mg) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (114 mg).

- 30 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 724,4.

etapa 3) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(piridin-2-il(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 35 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (78 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(piridin-2-il(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (110 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 696,3.

### Ejemplo 192

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(ciclopropil(2,2-dimetilpropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 40 etapa 1) Hidrocloruro de N-(2,2-dimetilpropil)ciclopropanamina

- 45 A una solución de pivaldehído (1,0 g), ciclopropanamina (1,21 ml) y ácido acético (0,665 ml) en THF (10 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (3,69 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se ajustó a aproximadamente pH 10 con solución acuosa 2 N de hidróxido sódico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (5 ml) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en acetato de etilo y hexano y el precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido obtenido se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (1,14 g) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,65-0,83 (2H, m), 0,91-1,02 (11H, m), 2,60-2,78 (1H, m), 2,80-2,92 (2H, m), 8,56 (2H, s a).

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(ciclopropil(2,2-dimetilpropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 5 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (204 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de hidrocloreto de N-(2,2-dimetilpropil)ciclopropanamina (136 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (200 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 564,3.

#### Ejemplo 193

- 10 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) Dihidrocloreto de 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-amina

- 15 Una solución de piperidin-4-ilcarbamoato de *tert*-butilo (1,0 g), trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,51 g) y trietilamina (1,39 ml) en THF (10 ml) se agitó a 70 °C durante 11 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido de color amarillo claro obtenido se disolvió en etanol (35 ml) y metanol (15 ml), se añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió hexano y el precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido obtenido se lavó con hexano y se secó a presión reducida para dar el compuesto del título (964 mg) en forma de un sólido incoloro.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,63-1,85 (2H, m), 1,89-2,06 (2H, m), 2,59-2,82 (2H, m), 2,97-3,28 (3H, m), 3,40-3,72 (1H, m), 8,13-8,52 (3H, m).

etapa 2) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

- 25 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (348 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de dihidrocloreto de 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-amina (238 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (300 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 647,3.

- 30 etapa 3) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (67 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (99 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 619,3.

#### 35 Ejemplo 194

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(metil(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(metil(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

- 40 Del mismo modo que en el ejemplo 130, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (116 mg) en forma de un aceite de color pardo a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (130 mg) obtenido en el ejemplo 193, etapa 2.

- 45 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,09-0,21 (1H, m), 0,23-0,35 (1H, m), 0,39-0,53 (1H, m), 0,54-0,67 (1H, m), 0,91-1,04 (1H, m), 1,13- 1,48 (4H, m), 1,65-2,23 (7H, m), 2,24-2,36 (1H, m), 2,44-3,32 (15H, m), 3,62 (2H, s), 3,78-3,85 (3H, m), 4,01-4,70 (4H, m), 6,50-6,64 (3H, m), 6,72-6,80 (1H, m), 7,07-7,20 (1H, m), 7,98- 8,09 (1H, m).

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(metil(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (70 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(metil(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-

il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (116 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  633,3.

#### Ejemplo 195

5 Ácido 3-(2-((1-(2-((ciclohexilmetil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (155 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (148,7 mg) y N-(ciclohexilmetil)piridin-2-amina (117 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  627,2.

#### 10 Ejemplo 196

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(piridin-2-il)(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

15 Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (91 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (148,7 mg) y N-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)piridin-2-amina (118 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  629,4.

#### Ejemplo 197

Ácido 3-(2-((1-(2-(bencil(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

20 Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (158 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (148,7 mg) y N-bencilpiridin-2-amina (114 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  621,4.

#### Ejemplo 198

25 Ácido 3-(2-((1-(2-(ciclopentil(2,2-dimetilpropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (12,9 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (118 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)ciclopentanamina (379 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  592,3.

#### 30 Ejemplo 199

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)carbonil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

35 Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (146 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (148,7 mg) y 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina (83 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  572,2.

#### Ejemplo 200

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((3-fenilmorfolin-4-il)carbonil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

40 Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (95 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (116,6 mg) e hidrocloreuro de 3-fenilmorfolina (96 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  600,2.

#### Ejemplo 201

Ácido 3-(2-((1-(2-((3-bencilmorfolin-4-il)carbonil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (108 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (116,6 mg) e hidrocloreto de 3-bencilmorfolina (103 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 614,3.

#### 5 Ejemplo 202

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2,2,6,6-tetrafluoromorfolin-4-il)carbonil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (114 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (116,6 mg) y 2,2,6,6-tetrafluoromorfolina (77 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 596,1.

#### Ejemplo 203

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(((3S)-3-(2-metilpropil)morfolin-4-il)carbonil)fenil)piperidin-4-il) metoxi)piridin-4-il)propanoico

Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (71,4 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (116,6 mg) e hidrocloreto de (S)-3-(2-metilpropil)morfolina (261 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 580,3.

#### Ejemplo 204

20 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-fenilmorfolin-4-il)carbonil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (105 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (114,7 mg) e hidrocloreto de 2-fenilmorfolina (95 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 600,2.

#### 25 Ejemplo 205

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-(2-metilpropil)morfolin-4-il)carbonil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (110 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (114,7 mg) y 2-(2-metilpropil)morfolina (68,1 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 580,3.

#### Ejemplo 206

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(ciclopropil(2,2,3,3-tetrafluoropropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

35 Del mismo modo que en el ejemplo 14, etapa 1, el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (126 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ciclopropilamina (81 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (200 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 608,2.

#### Ejemplo 207

40 Ácido 3-(2-((1-(2-(ciclobutil(2,2,3,3-tetrafluoropropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 14, etapa 1, el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (186 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ciclobutilamina (101 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (200 mg).

45 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 622,3.

**Ejemplo 208**

Ácido 3-(2-((1-(2-(ciclopentil(2,2,3,3-tetrafluoropropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

5 Del mismo modo que en el ejemplo 14, etapa 1, el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (89 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ciclopentilamina (121 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (200 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 636,3.

**Ejemplo 209**

10 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(etil(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-etil-2,2,3,3,3-pentafluoropropan-1-amina

En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de solución en THF 2 M de etanamina (0,71 ml), sulfonato de trifluorometano de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo (400 mg), trietilamina (0,20 ml) y THF (0,3 ml) se agitó a 60 °C durante 2,5 h. Este compuesto en forma de una mezcla de reacción se usó en la siguiente etapa sin purificación.

15 etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(etil(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (183 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de la mezcla de reacción obtenida en etapa 1 y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (200 mg).

20 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 614,3.

**Ejemplo 210**

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2,2,3,3,3-pentafluoropropil)(propan-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

25 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (172 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de hidrocloreto de 2,2,3,3,3-pentafluoro-N-(propan-2-il)propan-1-amina (189 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (200 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 628,2.

**Ejemplo 211**

30 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(ciclopropil(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

35 Del mismo modo que en el ejemplo 209, etapa 1 y etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (113 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de ciclopropanamina (81 mg), trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo (400 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (200 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 626,2.

**Ejemplo 212**

Ácido 3-(2-((1-(2-(ciclobutil(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

40 Del mismo modo que en el ejemplo 209, etapa 1 y etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (138 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de ciclobutanamina (101 mg), trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo (400 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (200 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 640,3.

**Ejemplo 213**

45 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(etil(2,2,3,3-tetrafluoropropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-

il)propanoico

5 Del mismo modo que en el ejemplo 209, etapa 1 y etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (193 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de solución en THF 2 M de etanamina (0,75 ml), trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3-tetrafluoropropilo (400 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (200 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 596,2.

#### Ejemplo 214

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(propan-2-il(2,2,3,3-tetrafluoropropil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

10 Del mismo modo que en el ejemplo 209, etapa 1 y etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (59 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de propan-2-amina (89 mg), trifluorometanosulfonato de 2,2,3,3-tetrafluoropropilo (400 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (200 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 610,2.

#### Ejemplo 215

15 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(propan-2-il(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 209, etapa 1 y etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (114 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de propan-2-amina (89 mg), trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (350 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (200 mg).

20 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 578,2.

#### Ejemplo 216

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(etil(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

25 Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (149 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (159,6 mg) e hidrocloreto de N-etil-2,2,2-trifluoroetanamina (108 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 564,3.

#### Ejemplo 217

30 Ácido 3-(2-((1-(2-(bis(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

Mediante un método similar al del ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (77 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (159,6 mg) y bis (2,2,2-trifluoroetil)amina (109 µl).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 618,2.

#### Ejemplo 218

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(ciclopropil(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

40 Del mismo modo que en el ejemplo 209, etapa 1 y etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (161 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco grisáceo a partir de ciclopropanamina (100 mg), trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (407 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (211 mg). EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 576,2.

#### Ejemplo 219

Ácido 3-(2-((1-(2-(ciclobutil(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

45 Del mismo modo que en el ejemplo 209, etapa 1 y etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (101 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco grisáceo a partir de ciclobutanamina (100 mg), trifluorometanosulfonato de 2,2,2-

trifluoroetilo (326 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (204 mg). EM (IEN+):  $[M+H]^+$  590,3.

#### Ejemplo 220

5 Ácido 3-(2-((1-(2-(ciclopentil(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 209, etapa 1 y etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (30 mg) en forma de un polvo amorfo de color amarillo claro a partir de ciclopentanamina (100 mg), trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (273 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (198 mg). EM (IEN+):  $[M+H]^+$  604,4.

#### 10 Ejemplo 221

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il(2,2,3,3-tetrafluoropropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

15 Del mismo modo que en el ejemplo 14, etapa 1, el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (120 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 2,3-dihidro-1-benzofuran-3-amina (266 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (449 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  686,3.

#### Ejemplo 222

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

20 etapa 1) N-(2,2-dimetilpropil)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina

En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de 2-cloro-6-(trifluorometil)piridina (310 mg) y 2,2-dimetilpropan-1-amina (744 mg) se agitó a 100 °C durante 18 h. Después de dejarla enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (200 mg) en forma de una mezcla con 2-cloro-6-(trifluorometil)piridina. Este compuesto en forma de una mezcla de reacción se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0,99 (9H, s), 3,10 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,82 (1H, s a), 6,54 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,51 (1H, t, J = 8,0 Hz).

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

30 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (87 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de un producto en bruto purificado (193 mg) de N-(2,2-dimetilpropil)-6-(trifluorometil)piridin-2-amina y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (200 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  669,3.

#### 35 Ejemplo 223

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-(2,2-dimetilpropil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina

40 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina (300 mg) y 2,2-dimetilpropan-1-amina (358 mg) se agitó a 100 °C durante 18 h. Después de dejarla enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (364 mg) en forma de un sólido incoloro.

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0,97 (9H, s), 3,31 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,43 (1H, s a), 6,78 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,45 (1H, s a).

45 etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (161 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de N-(2,2-dimetilpropil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (193 mg) y ácido

2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (200 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  670,3.

#### Ejemplo 224

5 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((4-ciclopropilpirimidin-2-il)(2,2-dimetilpropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 2-cloro-4-ciclopropilpirimidina

10 A una solución de 2,4-dicloropirimidina (5,0 g) y acetilacetona de hierro (III) en THF (30 ml) y N-metil-2-pirrolidona (NMP) (5 ml) se le añadió gota a gota bromuro de ciclopropilmagnesio 1 M (67 ml) con enfriamiento en hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,1 g) en forma de un aceite de color naranja.

15 RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,08 - 1,32 (4 H, m), 1,92 - 2,07 (1 H, m), 7,08 (1 H, d, J = 5,1 Hz), 8,35 (1 H, d, J=5,1 Hz).

etapa 2) 4-ciclopropil-N-(2,2-dimetilpropil)pirimidin-2-amina

Del mismo modo que en el ejemplo 45, etapa 8, se obtuvo el compuesto del título (1,79 g) en forma de cristales de color amarillo claro a partir de 2-cloro-4-ciclopropilpirimidina (1,5 g).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  206,2.

20 etapa 3) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((4-ciclopropilpirimidin-2-il)(2,2-dimetilpropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (58 mg) en forma de un polvo amorfo de color amarillo claro a partir de 4-ciclopropil-N-(2,2-dimetilpropil)pirimidin-2-amina (145 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (170 mg).

25 EM (IEN+):  $[M+H]^+$  642,3.

#### Ejemplo 225

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(4-((2,2-dimetilpropil)carbamoil)-6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il) propanoico

etapa 1) N-(2,2-dimetilpropil)-2-((2,2-dimetilpropil)amino)-6-metilisonicotinamida

30 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de 2-cloro-6-metilisonicotinato de metilo (300 mg), 2,2-dimetilpropan-1-amina (423 mg), acetato de paladio (36 mg), (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (94 mg), *tert*-butóxido de sodio (233 mg) y tolueno (1,5 ml) se agitó a 100 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (110 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro.

35 RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0,91-1,07 (18H, m, J = 2,5 Hz), 2,41 (3H, s), 3,07 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,25 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,72 (1H, t, J = 5,7 Hz), 5,98-6,18 (1H, m), 6,58 (2H, s).

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(4-((2,2-dimetilpropil)carbamoil)-6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

40 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (27 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de N-(2,2-dimetilpropil)-2-((2,2-dimetilpropil)amino)-6-metilisonicotinamida (110 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  728,5.

#### Ejemplo 226

45 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il) propanoico

etapa 1) (2-cloro-6-metilpiridin-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona



Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (580 mg) en forma de un sólido incoloro a partir de pirrolidina (228 mg) y ácido 2-cloro-6-metilisonicotínico (500 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,85-2,05 (4H, m), 2,57 (3H, s), 3,37 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,63 (2H, t, J = 6,8 Hz), 7,16 (1H, d, J = 0,6 Hz), 7,19-7,24 (1H, m).

5 etapa 2) 2-((2,2-dimetilpropil)amino)-6-metilpiridin-4-il(pirrolidin-1-il)metanona

Del mismo modo que en el ejemplo 225, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (105 mg) en forma de un sólido de color pardo a partir de (2-cloro-6-metilpiridin-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona (100 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,98 (9H, s), 1,80-2,02 (4H, m), 2,37 (3H, s), 3,01 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,38 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,61 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,68 (1H, t, J = 5,9 Hz), 6,25 (1H, s), 6,45 (1H, s).

10 etapa 3) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (28 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de 2-((2,2-dimetilpropil) amino)-6-metilpiridin-4-il(pirrolidin-1-il)metanona (105 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 712,4.

### Ejemplo 227

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

20 etapa 1) 3-((2,2-dimetilpropil)amino)piridin-2(1H)-ona

En atmósfera de nitrógeno, se añadió cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (1,29 ml) a una solución de 2-metoxipiridin-3-amina (1,0 g) en DMA (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la solución de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. En atmósfera de nitrógeno, el residuo obtenido se disolvió en THF. La solución se añadió a una suspensión de hidruro de litio y aluminio en THF (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h. A la solución de reacción se le añadieron agua y solución acuosa de hidróxido sódico y el precipitado resultante se retiró por filtración. El disolvente en el filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (882 mg) en forma de un sólido de color verde claro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,93 (9H, s), 2,82 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,03 (1H, t, J = 5,8 Hz), 6,06 (1H, t, J = 6,8 Hz), 6,25 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,57 (1H, d, J = 6,5 Hz), 11,39 (1H, s a).

etapa 2) 3-((2,2-dimetilpropil)amino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona

En atmósfera de nitrógeno, se añadió 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (336 mg) y tributilfosfina (329 µl) a una solución de 3-((2,2-dimetilpropil)amino)piridin-2(1H)-ona (150 mg) y metanol (51 µl) en tolueno (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 h. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo/hexano (1:1) y el precipitado de color blanco resultante se retiró por filtración. El disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (144 mg) en forma de un aceite de color verde.

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,00 (9H, s), 2,84 (2H, d, J = 5,9 Hz), 3,56 (3H, s), 5,13 (1H, s a), 6,07-6,14 (1H, m), 6,14-6,19 (1H, m), 6,57 (1H, d, J = 5,6 Hz).

etapa 3) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)((2,2-dimetilpropil))carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (111 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y 3-((2,2-dimetilpropil)amino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (55,4 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 659,6.

etapa 4) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

50 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (97,4 mg) en forma de un polvo

amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il))((2,2-dimetilpropil))carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (111 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 631,3.

#### Ejemplo 228

5 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(2,6-dimetilpirimidin-4-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-(2,2-dimetilpropil)-2,6-dimetilpirimidin-4-amina

10 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de 4-cloro-2,6-dimetilpirimidina (360 mg), 2,2-dimetilpropan-1-amina (440 mg), trietilamina (511 mg) y NMP (0,3 ml) se agitó a 70 °C durante 12 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (405 mg) en forma de un aceite incoloro.

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,98 (9H, s), 2,32 (3H, s), 2,46 (3H, s), 3,04 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,89 (1H, s a), 6,02 (1H, s).

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(2,6-dimetilpirimidin-4-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

20 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (10 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de N-(2,2-dimetilpropil)-2,6-dimetilpirimidin-4-amina (190 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (200 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 630,3.

#### Ejemplo 229

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(2-metilpirimidin-4-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

25 Del mismo modo que en el ejemplo 228, etapa 1 y etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (8 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de 4-cloro-2-metilpirimidina (200 mg), 2,2-dimetilpropan-1-amina (271 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (200 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 616,3.

#### Ejemplo 230

30 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpirimidin-4-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 228, etapa 1 y etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (102 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de 4-cloro-6-metilpirimidina (200 mg), 2,2-dimetilpropan-1-amina (271 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (200 mg).

35 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 616,3.

#### Ejemplo 231

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(5-metilpiridin-3-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-(2,2-dimetilpropil)-5-metilpiridin-3-amina

40 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (529 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro a partir de 5-metilpiridin-3-amina (500 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 179,1.

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(5-metilpiridin-3-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

45 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (72,3 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-

il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (379 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)-5-metilpiridin-3-amina (70 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 615,3.

### Ejemplo 232

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(5-metilpiridazin-3-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)-piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-(2,2-dimetilpropil)-5-metilpiridazin-3-amina

Del mismo modo que en el ejemplo 225, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (110 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro a partir de 3-cloro-5-metilpiridazina (200 mg) y 2,2-dimetilpropan-1-amina (271 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,00 (9H, s), 2,23 (3H, d, J = 0,4 Hz), 3,16 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,74 (1H, s a), 6,44 (1H, d, J = 0,8 Hz), 8,38 (1H, d, J = 1,6 Hz).

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(5-metilpiridazin-3-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (64 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de N-(2,2-dimetilpropil)-5-metilpiridazin-3-amina (80 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (200 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 616,3.

### Ejemplo 233

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 3-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo

Una mezcla de hidrocloreuro de piperidin-3-ona (500 mg), carbonoclorhidato de bencilo (1,58 ml), trietilamina (2,57 ml), THF (15 ml) y piridina (5 ml) se agitó a 60 °C durante 30 min. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (770 mg) en forma de una mezcla con alcohol bencilico.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,90-2,07 (2H, m), 2,48 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,58-3,72 (2H, m), 4,08 (2H, s), 5,15 (2H, s), 7,27-7,44 (5H, m).

etapa 2) 3-((*tert*-butoxicarbonil)(2,2-dimetilpropil)amino)piperidin-1-carboxilato de bencilo

Un producto en bruto purificado (770 mg) de 3-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo, 2,2-dimetilpropan-1-amina (643 mg) y ácido acético (0,5 ml) se disolvieron en THF (10 ml) y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1563 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, a la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en THF (10 ml), dicarbonato de di-*tert*-butilo (1610 mg) y trietilamina (2,57 ml) se añadieron a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 6 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (690 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,89 (9H, s a), 1,31-1,53 (10H, m), 1,66-1,95 (2H, m), 2,10-3,82 (6H, m), 3,99-4,27 (2H, m), 4,99- 5,22 (2H, m), 7,28-7,41 (5H, m).

etapa 3) Dihidrocloruro de N-(2,2-dimetilpropil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-amina

En atmósfera de hidrógeno, una solución de 3-((*tert*-butoxicarbonil)(2,2-dimetilpropil)amino)piperidin-1-carboxilato de bencilo (690 mg) y paladio al 10% carbono (que contiene agua al 55%, 403 mg) en metanol (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en THF (5 ml), se añadieron trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (594 mg) y trietilamina (0,475 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol (5 ml), se añadió solución 4N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (2,56 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se suspendió en metanol, acetato de etilo y hexano y el precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido obtenido se secó a presión reducida para dar el compuesto

del título (474 mg) en forma de un sólido incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,01 (9H, s), 1,38-1,62 (2H, m), 1,66-1,84 (1H, m), 2,01-2,19 (1H, m), 2,31-2,47 (1H, m), 2,59-2,96 (4H, m), 3,05-3,25 (1H, m), 3,27-3,46 (3H, m), 8,28-9,90 (3H, m).

5 etapa 4) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (120 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de dihidrocloruro de N-(2,2-dimetilpropil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-amina (150 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (200 mg).

10 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 689,3.

#### Ejemplo 234

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-(2,2-dimetilpropil)-3-fluoro-6-metilpiridin-2-amina

15 En un tubo cerrado herméticamente, una mezcla de 2-cloro-3-fluoro-6-metilpiridina (225 mg) y 2,2-dimetilpropan-1-amina (0,5 ml) se agitó a 130 °C durante 40 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (90 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro.

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,97 (9H, s), 2,34 (3H, s), 3,32 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,51 (1H, s a), 6,27 (1H, dd, J = 7,8, 3,0 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 11,3, 7,8 Hz).

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

25 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (102 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de N-(2,2-dimetilpropil)-3-fluoro-6-metilpiridin-2-amina (90 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (200 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 633,3.

#### Ejemplo 235

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(5-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

30 etapa 1) N-(2,2-dimetilpropil)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina

Del mismo modo que en el ejemplo 45, etapa 8, se obtuvo el compuesto del título (7 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro a partir de 2,2-dimetilpropan-1-amina (272 μl) y 3-cloro-5-(trifluorometil)piridina (84 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 233,1.

35 etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(5-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (6 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (22 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (7 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 669,3.

#### 40 Ejemplo 236

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2,2,2-trifluoroetil)(5-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-(2,2,2-trifluoroetil)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina

45 Del mismo modo que en el ejemplo 225, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (89 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro a partir de 2,2,2-trifluoroetanamina (98 μl) y 3-cloro-5-(trifluorometil)piridina (114 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 245,1.

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2,2,2-trifluoroetil)(5-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 5 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (28 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (103 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)-5-(trifluorometil)piridin-3-amina (52 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 681,2.

#### Ejemplo 237

- 10 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((ciclopropilmetil)(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-(ciclopropilmetil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina

- 15 A una solución de 2-cloro-4-(trifluorometil)pirimidina (300 mg) en THF (2 ml) se le añadió 1-ciclopropilmetanamina (351 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (330 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,22-0,32 (2H, m), 0,49-0,60 (2H, m), 1,00-1,17 (1H, m), 3,31 (2H, dd, J = 7,1, 5,5 Hz), 5,51 (1H, s a), 6,80 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,47 (1H, d, J = 4,6 Hz).

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((ciclopropilmetil)(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 20 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (25 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de N-(ciclopropilmetil)-4-(trifluorometil)pirimidin-2-amina (180 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (200 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 654,3.

#### Ejemplo 238

- 25 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,6-dimetilpirimidin-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 2,6-dimetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina

- 30 Del mismo modo que en el ejemplo 225, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (75 mg) en forma de un sólido de color naranja claro a partir de 4-cloro-2,6-dimetilpirimidina (200 mg) y 2,2,2-trifluoroetanamina (417 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,34 (3H, s), 2,51 (3H, s), 4,11 (2H, cd, J = 9,0, 6,9 Hz), 4,84 (1H, s a), 6,13 (1H, s).

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,6-dimetilpirimidin-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 35 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (47 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de 2,6-dimetil-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina (75 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (200 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 640,3.

#### Ejemplo 239

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpirimidin-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 40 etapa 1) 2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina

Del mismo modo que en el ejemplo 225, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (40 mg) en forma de un sólido de color naranja claro a partir de 4-cloro-2-metilpirimidina (200 mg) y 2,2,2-trifluoroetanamina (462 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,53 (3H, s), 4,14 (2H, cd, J = 8,9, 6,8 Hz), 4,89 (1H, s a), 6,27 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,18 (1H, d, J = 5,9 Hz).

- 45 etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpirimidin-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-

il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (16 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de 2-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina (40 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (200 mg).

5 EM (IEN+):  $[M+H]^+ 626,1$ .

#### Ejemplo 240

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((6-metilpirimidin-4-il) (2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 6-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina

10 Del mismo modo que en el ejemplo 225, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (145 mg) en forma de un sólido de color naranja claro a partir de 4-cloro-6-metilpirimidina (200 mg) y 2,2,2-trifluoroetanamina (462 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,53 (3H, s), 4,14 (2H, cd, J = 8,9, 6,8 Hz), 4,89 (1H, s a), 6,27 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,18 (1H, d, J = 5,9 Hz).

15 etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((6-metilpirimidin-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (70 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de 6-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)pirimidin-4-amina (75 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (200 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+ 626,1$ .

#### 20 Ejemplo 241

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((6-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (132 mg) en forma de cristales de color blanco a partir de 2-amino-6-metilpiridina (76 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (170 mg).

25 EM (IEN+):  $[M+H]^+ 545,2$ .

#### Ejemplo 242

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

30 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (106 mg) en forma de cristales de color blanco a partir de 2-aminopiridina (66 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (170 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+ 531,2$ .

#### Ejemplo 243

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(4,6-dimetilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

35 etapa 1) N-(2,2-dimetilpropil)-4,6-dimetilpiridin-2-amina

Mediante un método similar al del ejemplo 135, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (160 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de 2,2-dimetilpropan-1-amina (313 µl) y 1-óxido de 2,4-dimetilpiridina (262,4 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+ 193,1$ .

40 etapa 2) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(4,6-dimetilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

45 En atmósfera de nitrógeno, a una solución de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (158,6 mg) en tolueno (657 µl) se le añadió 1-cloro-N,N,2-trimetilpropilamina (47,8 µl) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se añadió una solución de 4,6-dimetil-N-(2,2-dimetilpropil)piridin-2-amina (76 mg) en tolueno (657 µl) y trietilamina (55,0 µl) a temperatura

ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (184 mg) en forma de un aceite incoloro.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 657,6.

- 5 etapa 3) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(4,6-dimetilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Mediante un método similar al del ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (167 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(4,6-dimetilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (183,8 mg).

- 10 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 629,4.

#### Ejemplo 244

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((ciclopropilmetil)(4,6-dimetilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-(ciclopropilmetil)-4,6-dimetilpiridin-2-amina

- 15 Mediante un método similar al del ejemplo 135, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (150 mg) en forma de un aceite de color amarillo a partir de aminometilciclopropano (241 µl) y 1-óxido de 2,4-dimetilpiridina (273,7 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 177,1.

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((ciclopropilmetil)(4,6-dimetilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 20 Mediante un método similar al del ejemplo 243, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (153 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (159,7 mg) y N-(ciclopropilmetil)-4,6-dimetilpiridin-2-amina (70,0 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 613,3.

#### Ejemplo 245

- 25 Ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 4-(((4-cianopiridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 30 A una solución de 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,27 kg) en DMF (14 l) se le añadió hidruro sódico al 60% (aceitoso) (936 g) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 40 min. A la solución de reacción se le añadió una solución de 2-cloroisonicotinonitrilo (2,50 kg) en DMF (6,0 l) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y sólido de color blanco obtenido se lavó con éter de petróleo y se secó para dar el compuesto del título (4,20 kg) en forma de un sólido de color blanco.

- 35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,26 (2H, cd, J = 12,3, 4,5 Hz), 1,46 (9H, s), 1,79 (2H, d, J = 12,6 Hz), 1,85-2,09 (1H, m), 2,74 (2H, t, J = 12,1 Hz), 4,13 (2H, s a.), 4,19 (2H, d, J = 6,3 Hz), 6,98 (1H, t, J = 1,2 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 5,1, 1,2 Hz), 8,28 (1H, dd, J = 5,1, 0,8 Hz).

etapa 2) 4-(((4-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

- 40 Una solución de 4-(((4-cianopiridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,00 kg) en THF (15 l) se añadió gota a gota a una solución 1 M de ciclopropilmagnesio bromuro en THF (22,7 l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió cuidadosamente ácido clorhídrico 1 N a 10 °C o menos y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto (4,50 kg) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 45 etapa 3) 4-(((4-((1E)-1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió dietilfosonoacetato de etilo (4,95 kg) a una suspensión al 60% de hidruro sódico (aceitoso) (888 g) en THF (15 l) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. A la solución de reacción se le añadió una solución de un producto en bruto (4,00 kg) de 4-(((4-(ciclopropilcarbonil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo en

THF (15 l) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h. La solución de reacción se vertió en solución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 l) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto (4,50 kg) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5

etapa 4) 4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se añadió cinc en polvo (3,97 kg) en varias porciones a una solución de 4-(((4-((1E)-1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-il)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,40 kg) en ácido acético (20 l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se basificó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,60 kg) en forma de un aceite de color amarillo claro.

10

15 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,17 (1H, dt, J = 9,6, 4,8 Hz), 0,28 (1H, dt, J = 9,6, 4,8 Hz), 0,39-0,52 (1H, m), 0,54-0,66 (1H, m), 0,94-1,08 (1H, m), 1,15-1,22 (3H, m), 1,27-1,35 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,81 (2H, d, J = 12,0 Hz), 1,88-2,01 (1H, m), 2,30 (1H, dt, J = 9,6, 7,5 Hz), 2,58-2,84 (4H, m), 4,02-4,10 (2H, m), 4,10-4,23 (4H, m), 6,58-6,62 (1H, m), 6,76 (1H, dd, J = 5,4, 1,5 Hz), 7,86-8,16 (1H, m).

etapa 5) Ácido 3-(2-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

20 A una solución de 4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,50 kg) en metanol (12 l) se añadió solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (5,8 l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en agua y se extrajo con éter dietílico. La capa acuosa se acidificó (pH = 4-5) con ácido clorhídrico 1 N y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con éter de petróleo y se secó para dar el compuesto del título (2,10 kg) en forma de un sólido de color blanco.

25

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,12-0,20 (1H, m), 0,30-0,34 (1H, m), 0,41-0,51 (1H, m), 0,56-0,65 (1H, m), 0,95-1,01 (1H, m), 1,18-1,32 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,77-1,82 (2H, m), 1,91-1,98 (1H, m), 2,28 (1H, dd, J = 17,1, 7,5 Hz), 2,69-2,84 (4H, m), 4,10-4,13 (4H, m), 6,61 (1H, 2), 6,75 (1H, dd, J = 5,4, 1,2 Hz), 8,04 (1H, d, J = 5,4 Hz).

etapa 6) (3S)-3-(2-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoato de (1R)-1-(4-metilfenil)etanaminio

30

A una solución de ácido 3-(2-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico (870 g) en etanol (5,4 l) se le añadió gota a gota una solución de (S)-1-(p-tolil)etanamina (291 g) en acetato de etilo (11 l) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó en aire seco a temperatura ambiente durante 17 h. El precipitado blanco resultante se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo/etanol (2:1, 2,4 l) y se secó para dar los cristales en bruto (477 g) del compuesto del título. Los cristales en bruto obtenidos (237 g) se disolvieron en etanol (3,1 l) a 70 °C y se añadió heptano (4,7 l) gota a gota a 60-65 °C. Se añadieron cristales semilla y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1,5 h y a temperatura ambiente durante 12 h. El sólido de color blanco resultante se recogió por filtración, se lavó con etanol/heptano (1:2) y se secó para dar el compuesto del título en forma de cristales en bruto (182 g). Los cristales en bruto (372 g) del compuesto del título se obtuvieron del mismo modo y se disolvieron en etanol (4,8 l) a 70 °C. Se añadió heptano (7,4 l) gota a gota a 60-65 °C, se añadieron cristales semilla y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1,5 h, a temperatura ambiente durante 12 h y con enfriamiento en hielo durante 1 h. El sólido de color blanco resultante se recogió por filtración, se lavó con etanol/heptano (1:2) y se secó para dar el compuesto del título (340 g).

35

40

etapa 7) Ácido (3S)-3-(2-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

45 A una suspensión de (3S)-3-(2-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoato de (1R)-1-(4-metilfenil)etanaminio (190 g) en acetato de etilo (1,9 l) se le añadió gota a gota ácido clorhídrico 1 N (1,9 l) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron acetato de etilo/THF (1:1, 1,0 l), acetato de etilo/THF (1:1, 1,0 l) y cloruro sódico (500 g) y la mezcla se extrajo. El extracto se añadió a salmuera saturada (1,0 l) y cloruro sódico (30 g) y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 1 N y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto (162 g) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

50

etapa 8) (3S)-3-ciclopropil-3-(2-(piperidin-4-ilmetoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

A una solución del producto en bruto (162 g) de ácido (3S)-3-(2-((1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico en etanol (1,6 l) se le añadió ácido sulfúrico conc. (39,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La solución de reacción se neutralizó con solución acuosa 2 N de hidróxido

55



5 sódico (293 ml) con enfriamiento en hielo y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo/THF (1:1, 1,0 l) y agua (250 ml) y se basificó con solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (147 ml). Se añadió cloruro sódico (300 g), la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo/THF (1:1, 1,0 l) y el extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto (145 g) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 etapa 9) 2,2-dimetil-N-(6-metilpiridin-2-il)propanamida En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 6-metilpiridin-2-amina (50,0 g) en DMA (240 ml) se le añadió gota a gota cloruro de 2,2-dimetilpropanoilo (83,6 g) a 20 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a 20 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con solución acuosa saturada de carbonato potásico y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el sólido obtenido se lavó con éter de petróleo para dar el compuesto del título (47,0 g) en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 1,21 (9H, s), 2,39 (3H, s), 6,92-6,94 (1H, d, J = 7,6Hz), 7,60-7,64 (1H, m), 7,82-7,84 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,59 (1H, s).

etapa 10) N-(2,2-dimetilpropil)-6-metilpiridin-2-amina

20 En atmósfera de nitrógeno, a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (65,0 g) en THF (1,5 l) se le añadió una solución de 2,2-dimetil-N-(6-metilpiridin-2-il)propanamida (110 g) en THF (1,5 l) a 0 °C y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. A la solución de reacción se le añadió sucesivamente agua (65 ml), solución acuosa 4 N de hidróxido sódico (65 ml) y agua (195 ml) a 0 °C y el precipitado de color blanco resultante se eliminó por filtración. El disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (107 g) en forma de un aceite incoloro.

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO): δ 0,89 (9H, s), 2,20 (3H, s), 3,05-3,07 (2H, d, J = 6,4Hz), 6,14 (1H, s), 6,24-6,26 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,29-6,31 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,16-7,20 (1H, m).

25 etapa 11) N-(2,2-dimetilpropil)-2-fluoro-4-metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida

30 En atmósfera de nitrógeno, a una solución de ácido 2-fluoro-4-metoxibenzoico (76,0 g) en DMF (2,0 ml) y THF (300 ml) se le añadió gota a gota cloruro de oxalilo (62,4 g) a 20 °C durante 1 h. El disolvente de la solución de reacción se evaporó a presión reducida para dar un intermedio de cloruro de ácido en forma de un aceite de color amarillo. En atmósfera de nitrógeno, a una solución de N-(2,2-dimetilpropil)-6-metilpiridin-2-amina (72,4 g) y trietilamina (123 g) en THF (500 ml) se le añadió una solución del intermedio de cloruro de ácido obtenido en THF (500 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 10 h. A la solución de reacción se le añadió agua (500 ml) a 20 °C y la mezcla se extrajo 3 veces con acetato de etilo (500 ml). El extracto se lavó con agua (500 ml), solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (200 ml) y salmuera saturada (300 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/éter de petróleo) para dar el compuesto del título (67,5 g) en forma de un sólido de color blanco.

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,87 (9H, s), 2,48 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,14 (2H, s), 6,39-6,41 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,53-6,56 (1H, m), 6,59-6,61 (1H, d, J = 8,0Hz), 6,84-6,86 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,13-7,15 (1H, m), 7,28-7,30 (1H, m).

etapa 12) (3S)-3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

40 En atmósfera de nitrógeno, una mezcla de un producto en bruto (12,1 g) de (3S)-3-ciclopropil-3-(2-(piperidin-4-ilmetoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo, N-(2,2-dimetilpropil)-2-fluoro-4-metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida (12,0 g) y carbonato de cesio (17,8 g) se agitó a 130 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (330 ml) y se filtró a través de NH gel de sílice. El filtrado se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con ácido clorhídrico 2 N. El extracto se basificó con solución acuosa 2 N de hidróxido sódico y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (16,7 g) en forma de un polvo amorfo de color naranja claro.

50 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,11-0,22 (1H, m), 0,24-0,36 (1H, m), 0,39-0,53 (1H, m), 0,53-0,67 (1H, m), 0,82 (9H, s), 0,91-1,07 (1H, m), 1,15-1,37 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,44-1,89 (4H, m), 2,19-2,84 (5H, m), 2,21-2,37 (1H, m), 2,44 (3H, s), 3,31-3,45 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,97-4,39 (6H, m), 6,19 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,33 (1H, s a), 6,48 (1H, dd, J = 8,5, 2,5 Hz), 6,63 (1H, s), 6,70 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 5,5, 1,3 Hz), 7,08 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,07 (1H, d, J = 5,3 Hz).

etapa 13) Ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

55 A una solución de (3S)-3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-

5 piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (16,7 g) en THF (170 ml) y metanol (85 ml) se le añadió solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (170 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min. A la solución de reacción se añadió ácido clorhídrico 1 N (170 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (150 ml). El extracto se lavó con salmuera saturada (150 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de isopropilo (107 ml) a 60 °C, se añadió heptano (123 ml) gota a gota a 60 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió más heptano (65 ml) gota a gota a 60 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Los cristales resultantes se recogieron por filtración y se lavaron con acetato de isopropilo/heptano (1:3) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (13,4 g).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,10-0,22 (1H, m), 0,23-0,39 (2H, m), 0,45-0,56 (1H, m), 0,77 (9H, s), 0,93-1,05 (1H, m), 1,10- 1,30 (1H, m), 1,45-1,60 (1H, m), 1,61-1,86 (3H, m), 2,18-2,28 (1H, m), 2,30-2,66 (4H, m), 2,36 (3H, s), 2,68 (2H, d, J = 7,4 Hz), 3,69 (3H, s), 3,93-4,27 (4H, m), 6,21 (1H, s a), 6,45 (1H, s a), 6,52 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,71 (1H, s), 6,85 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,91 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,28 (1H, t, J = 7,7 Hz), 8,04 (1H, d, J = 5,3 Hz), 12,09 (1H, s a).

15 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 615,3.

#### Ejemplo 246

Ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(4,6-dimetilpirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 2-fluoro-4-metoxibenzoato de alilo

20 A una suspensión de ácido 2-fluoro-4-metoxibenzoico (176 g) y carbonato potásico (186 g) en DMF (900 ml) se le añadió 3-bromoprop-1-eno (107 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto (220,7 g) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 211,2.

etapa 2) 2-(4-(((4-((1S)-1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoato de alilo

30 A una mezcla de 2-fluoro-4-metoxibenzoato de alilo (77 g) y (3S)-3-ciclopropil-3-(2-(piperidin-4-ilmetoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (130 g) se le añadió carbonato de cesio (179 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió DMSO (50 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (1250 ml) y el material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se lavó con una mezcla de salmuera saturada y agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se trató con lecho de NH-gel de sílice. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se trató con lecho de NH-gel de sílice. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (141 g) en forma de un aceite incoloro.

35 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 523,4.

etapa 3) Ácido 2-(4-(((4-((1S)-1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico

40 A una solución de 2-(4-(((4-((1S)-1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoato de alilo (146 g) y morfolina (47,3 ml) en THF (1500 ml) se le añadió tetraquis (trifenilfosfina)paladio (0) (6,26 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (750 ml), se lavó dos veces con una mezcla de salmuera saturada y agua y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el sólido obtenido se lavó con hexano para dar el compuesto del título (116 g) en forma de un sólido de color amarillo claro.

45 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 483,3.

etapa 4) (3S)-3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil) (4,6-dimetilpirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

50 A una solución de ácido 2-(4-(((4-((1S)-1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (110,5 g) en éter dimetílico de dietilenglicol (442 ml) se le añadió 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (34,9 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió N-(2,2-dimetilpropil)-4,6-dimetilpirimidin-2-amina (51,0 g) y trietilamina (36,8 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (1100 ml) y se lavó con agua (750 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 ml) y la capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por NH-cromatografía en columna sobre

5 gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (33 g) en forma de un aceite de color naranja y una mezcla del compuesto del título y N-(2,2-dimetilpropil)-4,6-dimetilpirimidin-2-amina. Esta mezcla se disolvió en acetato de etilo y se lavó sucesivamente con solución acuosa al 5% de ácido cítrico (750 ml), solución acuosa al 10% ácido cítrico (750 ml) y salmuera saturada (750 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (114 g) en forma de un aceite de color naranja.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 658,6.

etapa 5) ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(4,6-dimetilpirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il) propanoico

10 A una mezcla de (3S)-3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(4,6-dimetilpirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (140 g) en THF (966 ml) y MeOH (483 ml) se le añadió solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (966 ml) a 30 °C o menos. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h, se añadió ácido clorhídrico 2 M (483 ml) a 20 °C o menos y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (1000 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (500 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se trató con un lecho de gel de sílice. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó en IPE para dar un producto en bruto. Una suspensión del producto en bruto en acetato de isopropilo (900 ml) se agitó a 70 °C durante 1 h y el material insoluble se eliminó por filtración. Se añadió heptano (500 ml) a 70 °C al filtrado y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con acetato de isopropilo/heptano (100 ml/200 ml) para dar el compuesto del título (108,3 g).

20 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,17 (1H, dt, J = 8,9, 4,2 Hz), 0,22-0,42 (2H, m), 0,43-0,58 (1H, m), 0,72-0,84 (9H, m), 0,87- 1,10 (2H, m), 1,32-1,82 (4H, m), 2,02-2,13 (6H, m), 2,16-2,30 (1H, m), 2,31 (2H, s a), 2,54 (1H, s a), 2,60-2,76 (2H, m), 3,09 (1H, s a), 3,64-3,74 (3H, m), 3,94-4,41 (4H, m), 6,15 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 6,71 (1H, s), 6,79 (1H, s), 6,91 (1H, dd, J = 5,5, 1,3 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,04 (1H, d, J = 5,3 Hz), 12,08 (1H, s a).

25 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 630,3.

#### Ejemplo 247

Ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

30 etapa 1) (3S)-3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil) (piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

A una solución de ácido 2-(4-(((4-((1S)-1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (119 g) en THF (480 ml) se le añadió 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (37,6 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió N-(2,2-dimetilpropil)piridin-2-amina (46,7 g) y trietilamina (39,6 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (1200 ml) y se añadió agua (800 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (600 ml) y la capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con una mezcla de agua y salmuera saturada y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por NH-cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (63,8 g) en forma de un aceite de color amarillo y una mezcla del compuesto del título y N-(2,2-dimetilpropil)piridin-2-amina. Esta mezcla se disolvió en acetato de etilo, se lavó sucesivamente con solución acuosa al 10% de ácido cítrico (250 ml) y salmuera saturada (250 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (84,2 g) en forma de un aceite de color amarillo.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 629,6.

45 etapa 2) Ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il) propanoico

50 A una mezcla de (3S)-3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (142 g) en THF (1028 ml) y MeOH (514 ml) se le añadió solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (1028 ml) a 30 °C o menos. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h, se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M a 20 °C o menos y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (1000 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con solución acuosa al 10% de hidrogenocarbonato sódico (500 ml) y salmuera saturada (500 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se trató con un lecho de gel de sílice. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se cristalizó en IPE y TBME para dar un producto en bruto. Una suspensión del producto en bruto en acetato de isopropilo (900 ml) se agitó a 70 °C durante 1 h y el material insoluble se eliminó por filtración. Al filtrado se le añadieron heptano (900 ml) y cristales semilla a 70 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla se enfrió a

temperatura ambiente y el sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con acetato de isopropilo/heptano (100 ml/200 ml) para dar el compuesto del título (93,5 g).

5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,11-0,22 (1H, m), 0,22-0,40 (2H, m), 0,45-0,59 (1H, m), 0,77 (9H, s), 0,92-1,08 (1H, m), 1,15-1,39 (1H, m), 1,53 (1H, s a), 1,60-1,87 (3H, m), 2,15-2,31 (1H, m), 2,38 (1H, s a), 2,55-2,75 (3H, m), 3,33 (2H, s), 3,69 (3H, s), 3,94-4,25 (4H, m), 6,21 (1H, d, J = 1,9 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 8,5, 2,5 Hz), 6,63-6,77 (2H, m), 6,92 (1H, dd, J = 5,5, 1,3 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 7,0, 5,1 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,34-7,46 (1H, m), 8,04 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,33 (1H, dd, J = 4,7, 1,3 Hz), 12,08 (1H, s a).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 601,3.

#### Ejemplo 248

10 Ácido (3 S)-3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((6-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (106 mg) en forma de cristales de color blanco a partir de 2-amino-6-metilpiridina (76 mg) y ácido 2-(4-(((4-((1S)-1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (170 mg).

15 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 545,2.

#### Ejemplo 249

Ácido (3 S)-3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(piridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

20 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (106 mg) en forma de cristales de color blanco a partir de 2-aminopiridina (66 mg) y ácido 2-(4-(((4-((1S)-1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (170 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 531,1.

#### Ejemplo 250

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-4-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

25 etapa 1) 3-ciclopropil-3-(2-(piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

30 A una solución de ácido 3-(2-((1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico (20,0 g) en etanol (200 ml) se le añadió ácido sulfúrico (6,59 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 min. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y THF (100 ml) y se neutralizó con solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (99 ml). Se añadió cloruro sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y THF (50 ml). El extracto se lavó con salmuera saturada (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto (17,1 g) del compuesto del título en forma de un aceite de color naranja. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

etapa 2) Ácido 2,5-difluoro-4-hidroxibenzoico

35 Se calentó ácido 2,4,5-trifluorobenzoico (5,00 g), hidróxido sódico (4,54 g) y agua (25 ml) a 160 °C durante 10 min en condiciones de microondas. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 N a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el sólido obtenido se lavó con hexano para dar el compuesto del título (4,50 g) en forma de un sólido de color blanco.

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 6,80 (1H, dd, J = 11,8, 7,0 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 11,4, 7,0 Hz), 11,25 (1H, s a), 12,99 (1H, s a).

etapa 3) 2,5-difluoro-4-metoxibenzoato de metilo

45 En atmósfera de nitrógeno, se añadió yodometano (4,04 ml) a una mezcla de ácido 2,5-difluoro-4-hidroxibenzoico (4,50 g), carbonato potásico (10,7 g) y DMF (25 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 20 min. A la solución de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y los precipitados resultantes se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron para dar el compuesto del título (5,27 g) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,91 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,71 (1H, dd, J = 11,6, 6,7 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 11,3, 6,8 Hz).

## etapa 4) Ácido 2,5-difluoro-4-metoxibenzoico

Se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (50 ml) a una solución de 2,5-difluoro-4-metoxibenzoato de metilo (5,27 g) en THF (50 ml) y metanol (25 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 20 min. La solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (3,53 g) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,92 (3H, s), 7,21 (1H, dd, J = 12,1, 7,0 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 11,6, 7,0 Hz), 13,16 (1H, s a).

## 10 etapa 5) N-(2,2-dimetilpropil)-2,5-difluoro-4-metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (354 mg) en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido 2,5-difluoro-4-metoxibenzoico (300 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)-6-metilpiridin-2-amina (292 mg).

15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,86 (9H, s), 2,46 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,09 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J = 10,3, 6,9 Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,87 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 10,8, 6,1 Hz), 7,32 (1H, t, J = 7,8 Hz).

## etapa 6) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-4-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

20 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (37,0 mg) en forma de polvo amorfo de color blanco a partir de N-(2,2-dimetilpropil)-2,5-difluoro-4-metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida (69,7 mg) y 3-ciclopropil-3-(2-(piperidin-4-ilmetoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (73,1 mg).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,12-0,22 (1H, m), 0,25-0,36 (1H, m), 0,43-0,52 (1H, m), 0,55-0,67 (1H, m), 0,83 (9H, s), 0,93-1,06 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,28-1,44 (1H, m), 1,49-1,70 (1H, m), 1,71-1,90 (3H, m), 2,26-2,35 (1H, m), 2,33-2,82 (5H, m), 2,43 (3H, s), 3,37 (1H, s a), 3,81 (3H, s), 3,99-4,12 (2H, m), 4,00-4,39 (2H, m), 4,17 (2H, d, J = 6,1 Hz), 6,32 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,42 (1H, s a), 6,63 (1H, s), 6,73 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,77 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,03-7,20 (1H, m), 7,07 (1H, d, J = 11,2 Hz), 8,07 (1H, d, J = 5,3 Hz).

## etapa 7) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-4-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

30 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (28,3 mg) en forma de un sólido de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-4-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (37,0 mg).

EM (IEN<sup>+</sup>): [M+H]<sup>+</sup> 633,3.

**Ejemplo 251**

35 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

## etapa 1) Ácido 2,6-difluoro-4-metoxibenzoico

40 En atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución 1,6 M de n-butilitio en hexano (31,2 ml) a una solución de 1,3-difluoro-5-metoxibenceno (5,54 g) en THF (120 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió hielo seco sublimado (8,46 g) a la solución de reacción a través de un tubo de gel de sílice a -78 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 N a 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo/THF. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el sólido obtenido se lavó con hexano y éter diisopropílico para dar el compuesto del título (5,00 g) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,83 (3H, s), 6,82 (2H, d, J = 11,0 Hz), 13,43 (1H, s a).

## 45 etapa 2) N-(2,2-dimetilpropil)-2,6-difluoro-4-metoxi-N-(5-metilpiridin-2-il)benzamida

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (682 mg) en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido 2,6-difluoro-4-metoxibenzoico (500 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)-6-metilpiridin-2-amina (711 mg).

50 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,87 (9H, s a), 2,44 (3H, s), 3,72 (3H, s), 4,09 (2H, s), 6,26 (2H, d, J = 9,4 Hz), 6,76 (1H, s a), 6,87 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,30-7,42 (1H, m).

etapa 3) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (191 mg) en forma de polvo amorfo de color blanco a partir de N-(2,2-dimetilpropil)-2,6-difluoro-4-metoxi-N-(5-metilpiridin-2-il)benzamida (150 mg) y 3-ciclopropil-3-(2-(piperidin-4-ilmetoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (143 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,10-0,21 (1H, m), 0,26-0,34 (1H, m), 0,42-0,53 (1H, m), 0,56-0,66 (1H, m), 0,86 (9H, s), 0,93-1,06 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,30-1,47 (1H, m), 1,49-1,66 (1H, m), 1,73-1,91 (3H, m), 2,26-2,34 (1H, m), 2,36-2,55 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,57-2,82 (3H, m), 3,54 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,71 (3H, s), 4,01-4,29 (6H, m), 5,98 (1H, s), 6,21 (1H, d, J = 10,9 Hz), 6,53 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,63 (1H, s), 6,71-6,81 (2H, m), 7,15 (1H, t, J = 7,7 Hz), 8,07 (1H, d, J = 5,3 Hz).

etapa 4) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, el compuesto del título (173 mg) se obtuvo en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-fluoro-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (191 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 633,3.

### Ejemplo 252

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(6-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-2-fluoro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) Ácido 2,3-difluoro-4-hidroxibenzoico

Del mismo modo que en el ejemplo 250, etapa 1, se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido 2,3,4-trifluorobenzoico (1,00 g). Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

etapa 2) 2,3-difluoro-4-metoxibenzoato de metilo

Del mismo modo que en el ejemplo 250, etapa 2, el compuesto del título (422 mg) se obtuvo en forma de un sólido de color blanco a partir de un producto en bruto (cantidad completa) de ácido 2,3-difluoro-4-hidroxibenzoico.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,89-3,94 (3H, m), 3,96 (3H, s), 6,78 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,62-7,86 (1H, m).

etapa 3) Ácido 2,3-difluoro-4-metoxibenzoico

Del mismo modo que en el ejemplo 250, etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (387 mg) en forma de un sólido de color blanco a partir de 2,3-difluoro-4-metoxibenzoato de metilo (422 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,94 (3H, s), 7,12 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,69 (1H, t, J = 7,8 Hz), 13,22 (1H, s a).

etapa 4) N-(2,2-dimetilpropil)-2,3-difluoro-4-metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (455 mg) en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido 2,3-difluoro-4-metoxibenzoico (387 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)-6-metilpiridin-2-amina (376 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,86 (9H, s), 2,45 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,10 (2H, s), 6,57 (1H, t, J = 7,7 Hz), 6,63 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,86 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,91 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,31 (1H, t, J = 7,8 Hz).

etapa 5) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(6-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-2-fluoro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (188 mg) en forma de polvo amorfo de color blanco a partir de N-(2,2-dimetilpropil)-2,3-difluoro-4-metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida (150 mg) y 3-ciclopropil-3-(2-(piperidin-4-ilmetoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (157 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,11-0,21 (1H, m), 0,23-0,35 (1H, m), 0,40-0,51 (1H, m), 0,53-0,66 (1H, m), 0,85 (9H, s a), 0,94-1,05 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,38-1,55 (2H, m), 1,70-1,98 (3H, m), 2,24-2,36 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,59-2,85 (4H, m), 3,06-3,41 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,99-4,38 (4H, m), 4,15 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,48 (1H, s a), 6,52-6,59 (1H, m), 6,62 (1H, s), 6,71-6,81 (2H, m), 6,85 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,18 (1H, s a), 8,06 (1H, d, J = 5,4 Hz).

etapa 6) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(6-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-2-fluoro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (141 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(6-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-2,4-difluoro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (188 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 633,3.

#### 5 Ejemplo 253

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(6-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-2,4-difluoro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) Ácido 2,3,5-trifluoro-4-hidroxibenzoico

10 Del mismo modo que en el ejemplo 250, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (4,67 g) en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido 2,3,4,5-tetrafluorobenzoico (5,00 g).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,47 (1H, dd, J = 10,9, 6,6 Hz), 11,79 (1H, s a), 13,35 (1H, s a).

etapa 2) 2,3,5-trifluoro-4-metoxibenzoato de metilo

15 Del mismo modo que en el ejemplo 250, etapa 2, se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro a partir de ácido 2,3,5-trifluoro-4-hidroxibenzoico (4,67 g). Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

etapa 3) Ácido 2,3,5-trifluoro-4-metoxibenzoico

Del mismo modo que en el ejemplo 250, etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (3,66 g) en forma de un sólido de color blanco a partir de un producto en bruto (cantidad completa) de 2,3,5-trifluoro-4-metoxibenzoato de metilo.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4,09 (3H, s), 7,56 (1H, dd, J = 11,0, 5,8 Hz), 13,65 (1H, s a).

20 etapa 4) N-(2,2-dimetilpropil)-2,3,5-trifluoro-4-metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (317 mg) en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido 2,3,5-trifluoro-4-metoxibenzoico (300 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)-6-metilpiridin-2-amina (266 mg).

25 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,86 (9H, s), 2,44 (3H, s), 3,98 (3H, s), 4,07 (2H, s), 6,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 9,1, 5,7 Hz), 6,90 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,8 Hz).

etapa 5) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(6-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-2,4-difluoro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

30 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (24,0 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de N-(2,2-dimetilpropil)-2,3,5-trifluoro-4-metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida (150 mg) y 3-ciclopropil-3-(2-(piperidin-4-ilmetoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (136 mg).

35 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,11-0,21 (1H, m), 0,24-0,35 (1H, m), 0,40-0,51 (1H, m), 0,54-0,66 (1H, m), 0,86 (9H, s a), 0,94-1,05 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,48 (2H, d, J = 10,7 Hz), 1,79 (2H, d, J = 11,5 Hz), 1,88 (1H, s a), 2,25-2,35 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,56 (1H, s a), 2,64-2,87 (3H, m), 3,04-3,35 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,01-4,30 (6H, m), 6,58 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,62 (1H, s), 6,67 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,76 (1H, d, J = 5,1 Hz), 6,81 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,20-7,32 (1H, m), 8,07 (1H, d, J = 5,3 Hz).

etapa 6) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(6-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-2,4-difluoro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

40 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (12,6 mg) en forma de un sólido de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(6-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-2,4-difluoro-3-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (24,0 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 651,4.

#### Ejemplo 254

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(3-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-6-metoxipiridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

45 etapa 1) Ácido 2-cloro-6-metoxinicotínico

A una solución (250 ml) de ácido 2,6-dicloronicotínico (5,00 g) en metanol se le añadió *terc*-butóxido de potasio (8,77

g) y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 h. El disolvente de la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se suspendió en agua y se neutralizó con HCl 1 N. El precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (3,15 g) en forma de un sólido de color blanco.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 188,0.

5 etapa 2) 2-cloro-6-metoxinicotinato de bencilo

Del mismo modo que en el ejemplo 59, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (2,05 g) en forma de un aceite incoloro a partir de ácido 2-cloro-6-metoxinicotínico (1,5 g).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 278,0.

10 etapa 3) 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-6-metoxinicotinato de bencilo A una solución (8 ml) de 2-cloro-6-metoxinicotinato de bencilo (500 mg) en DMF se le añadieron 3-ciclopropil-3-(3-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil)propanoato de etilo (656 mg) y carbonato potásico (747 mg) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (920 mg) en forma de un aceite incoloro.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 573,3.

etapa 4) Ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-6-metoxinicotínico

20 Del mismo modo que en el ejemplo 59, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (781 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-6-metoxinicotinato de bencilo (920 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 483,2.

etapa 5) Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(3-((2,2-dimetilpropil) (piridin-2-il)carbamoil)-6-metoxipiridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

25 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (140 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de ácido 2-(4-((3-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)fenoxi)metil)piperidin-1-il)-6-metoxinicotínico (150 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)piridin-2-amina (102 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 601,3.

### Ejemplo 255

30 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) Ácido 4,6-dicloronicotínico

35 Se añadió hidróxido de litio monohidrato (665 mg) a una solución de 4,6-dicloronicotinato de metilo (2,97 g) en THF (60 ml) y agua (15 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico 6 N a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido residual se lavó con agua para dar un sólido de color blanco. El filtrado se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada, se combinó con una solución en acetato de etilo del sólido obtenido anteriormente y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (2,60 g) en forma de un sólido de color amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 (1H, s), 8,81 (1H, s), 13,63- 14,30 (1H, m).

40 etapa 2) 4,6-dicloronicotinato de bencilo

45 En atmósfera de nitrógeno, se añadió bromuro de bencilo (1,36 ml) a una mezcla de ácido 4,6-dicloronicotínico (2,0 g), carbonato potásico (2,88 g) y DMF (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 10 min. A la solución de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto (3,06 g) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,40 (2H, s), 7,32-7,50 (6H, m), 8,87 (1H, s).

etapa 3) 6-cloro-4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)nicotinato de bencilo



Se agitó una mezcla del producto en bruto de 4,6-dicloronicotinato de bencilo (3,06 g), piperidin-4-ilmctanol (1,29 g), carbonato potásico (2,11 g) y DMF (30 ml) a 60 °C durante 1 h. A la solución de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto (3,94 g) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

etapa 4) 6-cloro-4-(4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)nicotinato de bencilo

Se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (208 mg) a una solución del producto en bruto (3,94 g) de 6-cloro-4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)nicotinato de bencilo y 3,4-dihidro-2H-pirano (2,00 ml) en THF (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,50 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,29-1,46 (2H, m), 1,47-1,65 (4H, m), 1,66-1,90 (5H, m), 2,89 (2H, t, J = 12,0 Hz), 3,22 (1H, dd, J = 9,3, 6,1 Hz), 3,44 (2H, d, J = 12,5 Hz), 3,48-3,55 (1H, m), 3,56-3,65 (1H, m), 3,77-3,90 (1H, m), 4,56 (1H, s a), 5,34 (2H, s), 6,75 (1H, s), 7,31-7,47 (5H, m), 8,50 (1H, s).

etapa 5) 6-metoxi-4-(4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)nicotinato de bencilo

En atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución de 6-cloro-4-(4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)nicotinato de bencilo (3,37 g) en DMF (10 ml) a una solución al 28% de metóxido sódico en metanol (14,4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a 50 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se añadió ácido clorhídrico 1 N a la solución de reacción a 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en THF (30 ml) y metanol (15 ml), se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (30 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 24 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (25 ml). El extracto se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (55 ml) y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió bromuro de bencilo (1,02 ml) a una mezcla del residuo obtenido, carbonato potásico (2,46 g) y DMF (30 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A la solución de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,70 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,29-1,48 (2H, m), 1,48-1,66 (4H, m), 1,66-1,92 (5H, m), 2,77 (2H, t, J = 11,7 Hz), 3,22 (1H, dd, J = 9,2, 6,5 Hz), 3,43 (2H, d, J = 11,9 Hz), 3,47-3,56 (1H, m), 3,56-3,65 (1H, m), 3,84 (1H, t, J = 9,6 Hz), 3,92 (3H, s), 4,57 (1H, s a), 5,32 (2H, s), 6,14 (1H, s), 7,29-7,40 (3H, m), 7,40-7,49 (2H, m), 8,54 (1H, s).

etapa 6) 4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-6-metoxinicotinato de bencilo

Se añadió ácido clorhídrico 2 N (12,3 ml) a una solución de 6-metoxi-4-(4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)nicotinato de bencilo (2,70 g) en THF (30 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 40 °C durante 4 h y a 50 °C durante 1 h. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,67 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,05-1,19 (2H, m), 1,42-1,57 (1H, m), 1,62 (2H, d, J = 12,0 Hz), 2,73 (2H, t, J = 11,8 Hz), 3,22 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,35 (2H, d, J = 12,5 Hz), 3,83 (3H, s), 4,45 (1H, t, J = 5,2 Hz), 5,28 (2H, s), 6,20 (1H, s), 7,26-7,52 (5H, m), 8,32 (1H, s).

etapa 7) 4-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-6-metoxinicotinato de bencilo

Del mismo modo que en el ejemplo 45, etapa 6, el compuesto del título (522 mg) se obtuvo en forma de un aceite de color naranja claro a partir de 4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-6-metoxinicotinato (576 mg) y metil 3-ciclopropil-3-(2-hidroxipiridin-4-il)propanoato de metilo (329 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,08-0,22 (1H, m), 0,24-0,36 (1H, m), 0,39-0,53 (1H, m), 0,55-0,67 (1H, m), 0,91-1,07 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,40-1,55 (2H, m), 1,83 (2H, d, J = 11,8 Hz), 1,96 (1H, s a), 2,25-2,36 (1H, m), 2,62-2,87 (4H, m), 3,46 (2H, d, J = 12,0 Hz), 3,93 (3H, s), 4,01-4,19 (4H, m), 5,33 (2H, s), 6,16 (1H, s), 6,61 (1H, s), 6,76

(1H, d, J = 5,3 Hz), 7,29- 7,49 (5H, m), 8,05 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,55 (1H, s).

5 etapa 8) Ácido 4-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-6-metoxinicotínico 4-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-6-metoxinicotinato(ol)oxi)metil)piperidin-1-il)-6-metoxipiridin-3-carboxilato de bencilo (522 mg) y paladio al 10% carbono (300 mg) se agitaron en THF (15 ml) en una atmósfera de hidrógeno (101,3 kPa (1 atm)) a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (407 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro.

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,08-0,20 (1H, m), 0,22-0,29 (1H, m), 0,31-0,40 (1H, m), 0,44-0,56 (1H, m), 0,95-1,05 (1H, m), 1,08 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,37-1,49 (2H, m), 1,80 (2H, d, J = 11,8 Hz), 1,88-2,04 (1H, m), 2,16-2,30 (1H, m), 2,75 (2H, d, J = 7,4 Hz), 2,83 (2H, t, J = 12,1 Hz), 3,45 (2H, d, J = 12,2 Hz), 3,84 (3H, s), 3,92-4,02 (2H, m), 4,13 (2H, d, J = 6,1 Hz), 6,26 (1H, s), 6,72 (1H, s), 6,91 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,03 (1H, d, J = 5,1 Hz), 8,33 (1H, s), 12,87 (1H, s a).

etapa 9) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

15 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, el compuesto del título (14,5 mg) se obtuvo en forma de un aceite incoloro a partir de ácido 4-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-6-metoxinicotínico (73 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)-6-metilpiridin-2-amina (67,3 mg).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,09-0,21 (1H, m), 0,24-0,35 (1H, m), 0,42-0,53 (1H, m), 0,55-0,67 (1H, m), 0,82 (9H, s), 0,90-1,05 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,25-2,01 (6H, m), 2,30 (1H, c, J = 8,4 Hz), 2,45 (3H, s), 2,47-2,91 (4H, m), 3,43 (1H, s a), 3,88 (3H, s), 4,00-4,29 (6H, m), 5,79 (1H, s), 6,43 (1H, s a), 6,62 (1H, s), 6,76 (2H, d, J = 6,1 Hz), 7,19 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,99 (1H, s), 8,05 (1H, d, J = 5,1 Hz).

etapa 10) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

25 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (13,5 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (14,5 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 616,3.

### Ejemplo 256

30 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-metoxi-5-(piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)piridin-4-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-metoxi-5-(piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)piridin-4-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

35 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (30,8 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de ácido 4-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-6-metoxinicotínico (58,7 mg) y N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-amina (53,5 mg).

40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,12-0,22 (1H, m), 0,26-0,33 (1H, m), 0,41-0,52 (1H, m), 0,56-0,66 (1H, m), 0,92-1,05 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,26-1,52 (2H, m), 1,75 (2H, d, J = 11,7 Hz), 1,83-1,98 (1H, m), 2,27-2,35 (1H, m), 2,58-2,81 (4H, m), 3,17 (2H, s a), 3,90 (3H, s), 4,02-4,11 (2H, m), 4,14 (2H, d, J = 6,7 Hz), 4,83-5,05 (2H, m), 5,84 (1H, s), 6,62 (1H, s), 6,67 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,77 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 7,2, 5,0 Hz), 7,38 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,03-8,08 (2H, m), 8,42 (1H, d, J = 4,4 Hz).

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-metoxi-5-(piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)piridin-4-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

45 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (18,6 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-metoxi-5-(piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)piridin-4-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (30,8 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 614,2.

### Ejemplo 257

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpirimidin-4-il)carbamoil)-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

50 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (21 mg) en

forma de un polvo amorfo incoloro a partir de N-(2,2-dimetilpropil)-6-metilpirimidin-4-amina (68 mg) y ácido 4-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-6-metoxinicotínico (115 mg) obtenido en el ejemplo 255, etapa 8. EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 617,2.

#### Ejemplo 258

5 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metilfenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-(2,2-dimetilpropil)-2-fluoro-4-metil-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida

10 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (718 mg) en forma de un sólido de color blanco a partir de ácido 2-fluoro-4-metilbenzoico (865 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)-6-metilpiridin-2-amina (500 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 315,2.

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metilfenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

15 Del mismo modo que en el ejemplo 245, etapa 12 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (70 mg) en forma de un sólido de color blanco grisáceo a partir de 3-ciclopropil-3-(2-(piperidin-4-ilmetoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (155 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)-2-fluoro-4-metil-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida (113 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 599,3.

#### Ejemplo 259

20 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-hidroxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 4-(benciloxi)-N-(2,2-dimetilpropil)-2-fluoro-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (478 mg) en forma de un sólido de color blanco grisáceo a partir de ácido 4-(benciloxi)-2-fluorobenzoico (2,0 g) y N-(2,2-dimetilpropil)-6-metilpiridin-2-amina (724 mg).

25 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 407,2.

etapa 2) 3-(2-((1-(5-(benciloxi)-2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo

30 Del mismo modo que en el ejemplo 245, etapa 12, se obtuvo el compuesto del título (200 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de 3-ciclopropil-3-(2-(piperidin-4-ilmetoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (176 mg) y 4-(benciloxi)-N-(2,2-dimetilpropil)-2-fluoro-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida (215 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 719,5.

etapa 3) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-hidroxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

35 Del mismo modo que en el ejemplo 199, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (155 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de 3-(2-((1-(5-(benciloxi)-2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo (180 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 629,4.

etapa 4) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-hidroxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

40 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (6,3 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco grisáceo a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-hidroxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (15 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 601,3.

#### Ejemplo 260

45 Ácido 3-(2-((1-(5-ciano-2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

etapa 1) 4-ciano-N-(2,2-dimetilpropil)-2-fluoro-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (503 mg) en forma de un sólido de color naranja claro a partir de ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico (500 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)-6-metilpiridin-2-amina (360 mg).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 (9H, s), 2,36 (3H, s), 4,06 (2H, s), 6,75 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,88 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,27-7,34 (2H, m), 7,37 (1H, t, J = 7,7 Hz).

etapa 2) 3-(2-((1-(5-ciano-2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo

- 10 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (235 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de 4-ciano-N-(2,2-dimetilpropil)-2-fluoro-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida (150 mg) y 3-ciclopropil-3-(2-(piperidin-4-ilmetoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (153 mg).

- 15 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,11-0,22 (1H, m), 0,25-0,34 (1H, m), 0,41-0,51 (1H, m), 0,55-0,67 (1H, m), 0,85 (9H, s), 0,93-1,06 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,25-1,39 (1H, m), 1,53-1,68 (1H, m), 1,74-1,94 (3H, m), 2,04 (1H, s), 2,26-2,35 (1H, m), 2,38 (3H, s), 2,41-2,65 (2H, m), 2,66-2,81 (3H, m), 3,46 (1H, d, J = 10,9 Hz), 4,02-4,12 (2H, m), 4,12-4,27 (4H, m), 6,41 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,63 (1H, s), 6,72-6,81 (2H, m), 6,91 (1H, s), 7,14 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,41 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,07 (1H, d, J = 5,1 Hz).

etapa 3) Ácido 3-(2-((1-(5-ciano-2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

- 20 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (44,8 mg) en forma de un sólido de color blanco a partir de 3-(2-((1-(5-ciano-2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo (50,0 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 610,3.

### Ejemplo 261

- 25 Ácido 3-(2-((1-(5-carbamoil-2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

etapa 1) N1-(2,2-dimetilpropil)-2-fluoro-N1-(6-metilpiridin-2-il)bencen-1,4-dicarboxamida

- 30 Se añadió solución acuosa al 30 % de peróxido de hidrógeno (235 µl) a una mezcla de 4-ciano-N-(2,2-dimetilpropil)-2-fluoro-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida (150 mg), carbonato potásico (96 mg) y DMSO (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. A la solución de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el sólido obtenido se lavó con éter diisopropílico para dar el compuesto del título (134 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,81 (9H, s), 2,27 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,90-7,02 (2H, m), 7,26 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,44-7,60 (4H, m), 8,00 (1H, s a).

- 35 etapa 2) 3-(2-((1-(5-carbamoil-2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (50,4 mg) en forma de un polvo amorfo de color amarillo claro a partir de N1-(2,2-dimetilpropil)-2-fluoro-N1-(6-metilpiridin-2-il)bencen-1,4-dicarboxamida (134 mg) y 3-ciclopropil-3-(2-(piperidin-4-ilmetoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (130 mg).

- 40 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,11-0,23 (1H, m), 0,25-0,34 (1H, m), 0,41-0,52 (1H, m), 0,56-0,67 (1H, m), 0,85 (9H, s a), 0,95-1,04 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,24-1,41 (1H, m), 1,52-1,70 (1H, m), 1,74-1,93 (3H, m), 2,31 (1H, c, J = 8,0 Hz), 2,40 (3H, s), 2,43-2,87 (5H, m), 3,47 (1H, s a), 3,97-4,31 (6H, m), 5,50 (1H, s a), 6,00 (1H, s a), 6,40 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,64 (1H, s), 6,71 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,77 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,08 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,21-7,27 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,07 (1H, d, J = 5,3 Hz).

- 45 etapa 3) Ácido 3-(2-((1-(5-carbamoil-2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (20,9 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-(2-((1-(5-carbamoil-2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo (50,4 mg).

- 50 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 628,3.

**Ejemplo 262**

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-(metilsulfanil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 3-(2-((1-(5-bromo-2-formilfenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo

- 5 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (960 mg) en forma de un aceite de color pardo a partir de 3-ciclopropil-3-(2-(piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (730 mg) obtenido en el ejemplo 250, etapa 1 y 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (580 mg).

10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,11-0,22 (1H, m), 0,25-0,35 (1H, m), 0,41-0,53 (1H, m), 0,54-0,67 (1H, m), 0,93-1,05 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,56-1,72 (2H, m), 1,89-2,03 (3H, m), 2,26-2,37 (1H, m), 2,63-2,82 (2H, m), 2,93 (2H, td, J = 12,0, 1,9 Hz), 3,28-3,39 (2H, m), 4,02-4,13 (2H, m), 4,22 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,62-6,65 (1H, m), 6,77 (1H, dd, J = 5,3, 1,4 Hz), 7,19-7,26 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,06 (1H, d, J = 5,4 Hz), 10,21 (1H, d, J = 0,6 Hz).

- 15 etapa 2) Ácido 4-bromo-2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)benzoico A una solución de 3-(2-((1-(5-bromo-2-formilfenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo (750 mg), dihidrogenofosfato sódico (873 mg) y 2-metilbut-2-eno (1,55 ml) en *tert*-butanol (12 ml), acetona (4 ml) y agua (4 ml) se le añadió clorito de sodio (395 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. Se añadió tiosulfato de sodio y la mezcla se diluyó con salmuera saturada y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (715 mg) en forma de un aceite incoloro.

20 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup>531,2.

etapa 3) Ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-(metilsulfanil)benzoico

- 25 En atmósfera de nitrógeno, a una solución de ácido 4-bromo-2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)benzoico (230 mg) en DMSO (2 ml) se le añadieron yoduro de cobre (I) (82 mg) y fluoruro de cinc (II) (36 mg) y la mezcla se agitó a 140 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (48 mg) en forma de un aceite de color pardo.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup>499,3.

etapa 4) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-(metilsulfanil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 30 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, el compuesto del título (32 mg) se obtuvo en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de N-(2,2-dimetilpropil)-6-metilpiridin-2-amina (69 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-(metilsulfanil) benzoico (48 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup>631,3.

**Ejemplo 263**

- 35 Ácido 3-(2-((1-(5-bromo-2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

- 40 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (85 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de N-(2,2-dimetilpropil)-6-metilpiridin-2-amina (242 mg) y ácido 4-bromo-2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)benzoico (360 mg) obtenido en el ejemplo 262, etapa 2.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup>663,2.

**Ejemplo 264**

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-(metilsulfonil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 45 etapa 1) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-formil-5-(metilsulfonil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

- 50 En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 3-(2-((1-(5-bromo-2-formilfenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo (210 mg) obtenido en el ejemplo 262, etapa 1, en DMSO (3 ml) se le añadieron metanosulfonato de sodio (208 mg) y yoduro de cobre (I) (82 mg) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (165 mg) en forma de un aceite de color amarillo

claro.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 515,2.

etapa 2) Ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-(metilsulfonyl)benzoico

- 5 Del mismo modo que en el ejemplo 262, etapa 2, el compuesto del título (135 mg) se obtuvo en forma de un aceite incoloro a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-formil-5-(metilsulfonyl)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (165 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 531,2.

etapa 3) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-(metilsulfonyl)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

- 10 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (71 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de N-(2,2-dimetilpropil)-6-metilpiridin-2-amina (91 mg) y ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-(metilsulfonyl) benzoico (153 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 663,2.

### Ejemplo 265

- 15 Ácido 3-(2-((1-(5-cloro-2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-fluorofenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

etapa 1) 4-cloro-N-(2,2-dimetilpropil)-2,6-difluoro-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida

- 20 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (200 mg) en forma de un polvo amorfo de color amarillo claro a partir de N-(2,2-dimetilpropil)-6-metilpiridin-2-amina (370 mg) y ácido 4-cloro-2,6-difluorobenzoico (200 mg).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,88 (9H, s), 2,39 (3H, s), 4,06 (2H, s), 6,69-6,86 (3H, m), 6,90 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,39 (1H, t, J = 7,7 Hz).

etapa 2) 3-(2-((1-(5-cloro-2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-fluorofenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo

- 25 En atmósfera de nitrógeno, una mezcla de 4-cloro-N-(2,2-dimetilpropil)-2,6-difluoro-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida (200 mg), 3-ciclopropil-3-(2-(piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (188 mg) obtenido en el ejemplo 250, etapa 1 y carbonato de cesio (185 mg) se agitó a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 80 °C, se diluyó con acetato de etilo y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (285 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro.

- 30 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 665,3.

etapa 3) Ácido 3-(2-((1-(5-cloro-2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-fluorofenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

- 35 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (143 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de 3-(2-((1-(5-cloro-2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-fluorofenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoato de etilo (150 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 637,3.

### Ejemplo 266

Ácido 3-(2-((1-(5-cloro-2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

- 40 etapa 1) 4-cloro-N-(2,2-dimetilpropil)-2-fluoro-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (258 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro a partir de ácido 4-cloro-2-fluorobenzoico (587 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)-6-metilpiridin-2-amina (300 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 335,1.

- 45 etapa 2) Ácido 3-(2-((1-(5-cloro-2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 245, etapa 12 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (113 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco grisáceo a partir de 3-ciclopropil-3-(2-(piperidin-4-ilmetoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (99 mg) y 4-cloro-N-(2,2-dimetilpropil)-2-fluoro-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida (100 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  619,3.

#### 5 Ejemplo 267

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-(difluorometoxi)-2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

A una solución (2 ml) de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-hidroxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (100 mg) obtenido en el ejemplo 259, etapa 3 y (difluoro)acetato de cloro metilo (101 ml) en DMA se le añadió carbonato de cesio (155 mg) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano). El residuo obtenido se fraccionó por HPLC (C18, fase móvil: agua/acetonitrilo (sistema que contiene TFA al 0,1%)). A la fracción obtenida se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (55 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco grisáceo a partir del aceite de color amarillo claro obtenido (57 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  651,3.

#### 20 Ejemplo 268

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-(1-(1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) N-(2,2-dimetilpropil)-2-(4-formilpiperidin-1-il)-4-metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida

A una solución de N-(2,2-dimetilpropil)-2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida (210 mg) obtenida en el ejemplo 110, etapa 2 y trietilamina (0,69 ml) en DMSO (3 ml) se le añadió complejo de trióxido de azufre y piridina (314 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, se añadió tiosulfato de sodio y la mezcla se agitó durante 30 min y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (230 mg) en forma de un aceite de color pardo. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,81 (9H, s), 1,42-1,96 (4H, m), 2,18-2,31 (1H, m), 2,32-2,80 (6H, m), 3,20-3,49 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,04-4,38 (2H, m), 6,18 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz), 6,32 (1H, s a), 6,51 (1H, dd,  $J = 8,5, 2,4$  Hz), 6,72 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz), 7,09 (1H, t,  $J = 7,9$  Hz), 7,28-7,33 (1H, m), 9,69 (1H, d,  $J = 1,0$  Hz).

etapa 2) N-(2,2-dimetilpropil)-2-(4-(1-hidroxietil)piperidin-1-il)-4-metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida

A una solución de N-(2,2-dimetilpropil)-2-(4-formilpiperidin-1-il)-4-metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida (230 mg) en THF (10 ml) se le añadió solución en THF de bromuro de metilmagnesio 1 M (1,97 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (164 mg) en forma de un sólido incoloro.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,81 (9H, s), 1,04-1,65 (8H, m), 1,66-1,81 (1H, m), 2,29-2,73 (6H, m), 3,26-3,70 (2H, m), 3,75 (3H, s), 4,05-4,41 (2H, m), 6,18 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz), 6,34 (1H, s a), 6,48 (1H, dd,  $J = 8,4, 2,4$  Hz), 6,71 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz), 7,09 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz), 7,28 (1H, d,  $J = 9,4$  Hz).

etapa 3) 3-ciclopropil-3-(2-(1-(1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 45, etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (95 mg) en forma de un polvo amorfo de color pardo a partir de N-(2,2-dimetilpropil)-2-(4-(1-hidroxietil)piperidin-1-il)-4-metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida (164 mg) y 3-ciclopropil-3-(2-hidroxipiridin-4-il)propanoato de etilo (176 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  657,4.

etapa 4) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-(1-(1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (86 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de 3-ciclopropil-3-(2-(1-(1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)etoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (95 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  629,3.

#### 5 Ejemplo 269

Ácido 3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-metoxipropanoico

etapa 1) 3-(3-(benciloxi)fenil)-3-metoxipropanoato de etilo

10 Una mezcla de 3-(3-(benciloxi)fenil)-3-hidroxiopropanoato de etilo (2,5 g) yodometano (4,73 g), óxido de plata (1) (3,86 g) y tolueno (50 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante 15 h. El material insoluble se eliminó y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,81 g) en forma de un aceite incoloro.

15 RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,18 - 1,27 (3 H, m), 2,56 (1 H, dd, J = 15,3, 4,6 Hz), 2,77 (1 H, dd, J = 15,3, 9,2 Hz), 3,22 (3 H, s), 4,09 - 4,25 (2 H, m), 4,61 (1 H, dd, J = 9,2, 4,6 Hz), 5,07 (2 H, s), 6,86 - 6,95 (2 H, m), 6,95 - 7,01 (1 H, m), 7,18 - 7,49 (6 H, m).

etapa 2) 3-(3-hidroxifenil)-3-metoxipropanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 2, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (900 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de 3-(3-(benciloxi)fenil)-3-metoxipropanoato de etilo (1,8 g).

20 RMN  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1,10 - 1,17 (3 H, m), 2,53 - 2,71 (2 H, m), 3,09 (3 H, s), 3,98 - 4,09 (2 H, m), 4,46 (1 H, dd, J = 8,7, 5,2 Hz), 6,63 - 6,77 (3 H, m), 7,14 (1 H, td, J = 7,5, 0,8 Hz), 9,40 (1 H, s).

etapa 3) Ácido 3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-metoxipropanoico

25 Mediante un método similar al del ejemplo 135, etapa 1 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (98 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de N-(2,2-dimetilpropil)-2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida (110,1 mg) y 3-(3-hidroxifenil)-3-metoxipropanoato de etilo (63,8 mg).

EM (IEN+):  $[M+H]^+$  604,4.

#### Ejemplo 270

Ácido 3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-etoxipropanoico

30 etapa 1) 3-(3-hidroxifenil)-3-etoxipropanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 269, etapa 1 y ejemplo 2, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (660 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de 3-(3-(benciloxi)fenil)-3-hidroxiopropanoato de etilo (2,5 g).

RMN  $^1H$  (300 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  1,05 (3 H, t, J = 7,0 Hz), 1,10 - 1,19 (3 H, m), 2,53 - 2,68 (2 H, m), 3,19 - 3,34 (2 H, m), 3,95 - 4,13 (2 H, m), 4,57 (1 H, dd, J = 8,5, 5,5 Hz), 6,62 - 6,76 (3 H, m), 7,08 - 7,17 (1 H, m), 9,38 (1 H, s).

35 etapa 2) Ácido 3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-etoxipropanoico

Mediante un método similar al del ejemplo 135, etapa 1 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (99,8 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de N-(2,2-dimetilpropil)-2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida (103,6 mg) y 3-etoxi-3-(3-hidroxifenil)propanoato de etilo (63,8 mg).

40 EM (IEN+):  $[M+H]^+$  618,3.

#### Ejemplo 271

Ácido 3-metoxi-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((4-metilpiridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 4-(((4-formilpiridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

45 A una solución de 4-(((4-cianopiridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,30 g) obtenido en el ejemplo 245, etapa 1, en tolueno (25 ml) se le añadió una solución 1,5 M (14,6 ml) de hidruro de diisobutilaluminio en



5 tolueno a -78 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió una solución 1,5 M (6,6 ml) de diisobutilaluminio en tolueno a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadieron solución acuosa saturada de cloruro de amonio y tartrato de sodio y potasio a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 h y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,00 g) en forma de un aceite de color amarillo claro.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20-1,37 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,74-1,88 (2H, m), 1,89-2,07 (1H, m), 2,65-2,85 (2H, m), 4,04-4,27 (4H, m), 7,13 (1H, t, J = 1,0 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 5,2, 1,3 Hz), 8,34 (1H, d, J = 5,2 Hz), 10,01 (1H, s).

10 etapa 2) 4-(((4-(3-etoxi-1-hidroxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

15 En atmósfera de nitrógeno, a una solución de diisopropilamina (0,96 ml) en THF (10 ml) se le añadió solución 1,6 M de *n*-butilitio hexano (2,93 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió acetato de etilo (6,11 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. A esto se le añadió una solución de 4-(((4-formilpiridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,00 g) en THF (8 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. La mezcla se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (307 mg) en forma de un aceite incoloro.

20 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup>409,2.

etapa 3) 4-(((4-(3-etoxi-1-metoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

25 A una solución de 4-(((4-(3-etoxi-1-hidroxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (307 mg) en tolueno (5 ml) se le añadieron yodometano (0,231 ml) y óxido de plata (I) (343 mg) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 15 h. Se añadieron más yodometano (0,462 ml) y óxido de plata (I) (172 mg) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (128 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup>423,2.

etapa 4) 3-(2-(((1-(2-formil-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-metoxipropanoato de etilo

30 A una solución de 4-(((4-(3-etoxi-1-metoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (128 mg) en acetonitrilo (2 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y se concentró a presión reducida. Se realizó dos veces destilación azeotrópica de tolueno. Al residuo obtenido se le añadieron DMSO (3 ml), 2-fluoro-4-metoxibenzaldehído (92 mg) y carbonato potásico (166 mg) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (89 mg) en forma de un aceite incoloro.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup>457,2.

etapa 5) Ácido 2-(4-(((4-(3-etoxi-1-metoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico

40 Del mismo modo que en el ejemplo 262, etapa 2, el compuesto del título (86 mg) se obtuvo en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de 3-(2-(((1-(2-formil-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-metoxipropanoato de etilo (89 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup>473,2.

45 etapa 6) Ácido 3-metoxi-3-(2-(((1-(5-metoxi-2-((4-metilpiridin-2-il) (2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (31 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de 4-metil-N-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-2-amina (104 mg) y ácido 2-(4-(((4-(3-etoxi-1-metoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (86 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 617,2.

## 50 Ejemplo 272

Ácido 3-(2-(((1-(2-((2,2-dimetilpropil) (6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-

etoxipropanoico

etapa 1) 4-(((4-(1,3-dietoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

5 Del mismo modo que en el ejemplo 271, etapa 3, se obtuvo el compuesto del título (720 mg) en forma de una mezcla de sustancias similar a goma de color amarillo claro a partir de 4-(((4-(3-etoxi-1-hidroxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,31 g) obtenido en el ejemplo 271, etapa 2 y yodoetano (3,6 ml).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 437,3.

etapa 2) 3-etoxi-3-(2-((1-(2-formil-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

10 Del mismo modo que en el ejemplo 271, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (136 mg) en forma de una sustancia gomosa incolora a partir de 4-(((4-(1,3-dietoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (720 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 471,3.

etapa 3) Ácido 2-(4-(((4-(1,3-dietoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico

15 Del mismo modo que en el ejemplo 271, etapa 5, se obtuvo el compuesto del título (129 mg) en forma de una sustancia gomosa incolora a partir de 3-etoxi-3-(2-((1-(2-formil-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (135 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 487,3.

etapa 4) Ácido 3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-etoxipropanoico

20 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (28 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco grisáceo a partir de ácido 2-(4-(((4-(1,3-dietoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (128 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)-6-metilpiridin-2-amina (70,3 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 619,3.

### Ejemplo 273

25 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(pirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)-5-fluoropiridin-4-il)propanoico

etapa 1) ciclopropil(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metanol

30 En atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución (1,6 M, 29,5 ml) de n-butillitio en hexano a una solución de diisopropilamina (6,60 ml) en THF (80 ml) a -15 °C y la mezcla se agitó a -15 °C durante 5 min. Se añadió una solución de 5-fluoro-2-metoxipiridina (5,00 g) en THF (30 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a -78 °C durante 15 min y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1,5 h. Se añadió una solución de ciclopropanocarbaldehído (3,53 ml) en THF (15 ml) gota a gota a la mezcla de reacción a -78 °C durante 20 min y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto (8,87 g) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,25-0,52 (4H, m), 0,94-1,14 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,30 (1H, dd, J = 6,9, 5,0 Hz), 5,52 (1H, d, J = 4,9 Hz), 6,88 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,05 (1H, d, J = 1,8 Hz).

etapa 2) ciclopropil(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metanona

40 A una solución de ciclopropil(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metanol (cantidad completa) obtenido en el ejemplo 273, etapa 1 y trietilamina (55,2 ml) en DMSO (200 ml) se le añadió complejo de trióxido de azufre y piridina (31,5 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto (7,49 g) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,07-1,22 (4H, m), 2,56-2,67 (1H, m), 3,88 (3H, s), 7,06 (1H, d, J = 4,7 Hz), 8,34 (1H, d, J = 1,9 Hz).

etapa 3) 3-ciclopropil-3-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)acrilato de etilo

En atmósfera de nitrógeno, a una suspensión de hidruro sódico al 60% (aceitoso) (2,76 g) en THF (100 ml) se le añadió dietilfosfonoacetato de etilo (15,2 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min. A la solución incolora obtenida se le añadió ciclopropil(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)metanona (cantidad completa) obtenida en el ejemplo 273, etapa 2, a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

etapa 4) 3-ciclopropil-3-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propanoato de etilo

A una solución de 3-ciclopropil-3-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il) acrilato de etilo (cantidad completa) obtenido en el ejemplo 273, etapa 3, en ácido acético (100 ml) se le añadió polvo de cinc (50,2 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (5,72 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,05-0,16 (1H, m), 0,23-0,41 (2H, m), 0,47-0,58 (1H, m), 0,99-1,08 (1H, m), 1,08 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,51-2,59 (1H, m), 2,73-2,90 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,90-4,07 (2H, m), 6,91 (1H, d, J = 4,9 Hz), 8,05 (1H, s).

etapa 5) 3-ciclopropil-3-(5-fluoro-2-hidroxipiridin-4-il)propanoato de etilo

En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 3-ciclopropil-3-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propanoato de etilo (5,72 g) en DMF (10 ml) se le añadió cloruro de piridinio (24,7 g) y la mezcla se agitó a 130 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo a 0 °C y el precipitado resultante se eliminó por filtración. El disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/acetato de etilo) para dar el compuesto del título (4,29 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,07-0,18 (1H, m), 0,21-0,31 (1H, m), 0,35-0,44 (1H, m), 0,47-0,60 (1H, m), 0,93-1,05 (1H, m), 1,10 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,35-2,46 (1H, m), 2,66-2,86 (2H, m), 3,90-4,09 (2H, m), 6,43 (1H, d, J = 5,9 Hz), 7,60 (1H, d, J = 4,0 Hz), 11,14 (1H, s a).

etapa 6) 3-ciclopropil-3-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propanoato de etilo

El racemato (3,09 g) de 3-ciclopropil-3-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propanoato de etilo se fraccionó por HPLC (columna: CHIRALPAK AS (CC001), 50 mmID×500 mm, fabricado por Daicel Corporation, fase móvil: hexano/2-propanol = 950/50) para dar el compuesto del título (tR1: 1,36 g) que tiene un tiempo de retención menor y el compuesto del título (tR2: 1,38 g) que tiene un tiempo de retención mayor.

etapa 7) 4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)-5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Del mismo modo que en el ejemplo 45, etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (1,09 g) en forma de un aceite incoloro a partir de 3-ciclopropil-3-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)propanoato de etilo (1,08 g) que tiene un tiempo de retención mayor y 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (895 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,14-0,24 (1H, m), 0,26-0,37 (1H, m), 0,39-0,52 (1H, m), 0,54-0,68 (1H, m), 0,97-1,12 (1H, m), 1,13- 1,35 (2H, m), 1,18 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,46 (9H, s), 1,79 (2H, d, J = 13,1 Hz), 1,86-2,01 (1H, m), 2,50-2,60 (1H, m), 2,64- 2,82 (4H, m), 4,00-4,16 (6H, m), 6,62 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,89 (1H, d, J = 1,5 Hz).

etapa 8) Hidrocloruro de 3-ciclopropil-3-(5-fluoro-2-(piperidin-4-ilmetoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

En atmósfera de nitrógeno, a una solución de 4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)-5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,09 g) en acetato de etilo (3,0 ml) se le añadió solución 4 N de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (3,02 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente de la solución de reacción se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del compuesto del título en forma de un polvo amorfo incoloro. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

etapa 9) 3-ciclopropil-3-(5-fluoro-2-((1-(2-formil-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (724 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de un producto en bruto (cantidad completa) de hidrocloruro de 3-ciclopropil-3-(5-fluoro-2-(piperidin-4-ilmetoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo y 2-fluoro-4-metoxibenzaldehído (448 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,15-0,24 (1H, m), 0,28-0,37 (1H, m), 0,42-0,50 (1H, m), 0,58-0,68 (1H, m), 1,01-1,14 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,57-1,72 (2H, m), 1,87-2,02 (3H, m), 2,50-2,62 (1H, m), 2,79 (2H, d, J = 7,4 Hz), 2,88 (2H, t, J = 11,3 Hz), 3,37 (2H, d, J = 11,9 Hz), 3,86 (3H, s), 4,02-4,12 (2H, m), 4,17 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,56 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 8,6, 2,1 Hz), 6,65 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,91 (1H, d, J = 1,6

Hz), 10,14 (1H, s).

etapa 10) Ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)-5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico

5 Del mismo modo que en el ejemplo 262, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (552 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de 3-ciclopropil-3-(5-fluoro-2-((1-(2-formil-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (724 mg).

10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,07-0,18 (1H, m), 0,25-0,33 (1H, m), 0,34-0,43 (1H, m), 0,48-0,59 (1H, m), 1,00-1,26 (1H, m), 1,08 (4H, t, J = 7,1 Hz), 1,40-1,61 (2H, m), 1,90-2,16 (3H, m), 2,51-2,61 (2H, m), 2,76-2,90 (2H, m), 3,02-3,20 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,97 (2H, ddquin, J = 10,6, 7,1, 3,7 Hz), 4,18 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 4,8 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,06 (1H, d, J = 1,4 Hz).

etapa 11) 3-ciclopropil-3-(5-fluoro-2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(pirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

15 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (93,1 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 2-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)-5-fluoropiridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-4-metoxibenzoico (100 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)pirimidin-2-amina (83,0 mg).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,14-0,25 (1H, m), 0,26-0,37 (1H, m), 0,41-0,51 (1H, m), 0,57-0,67 (1H, m), 0,86 (9H, s), 1,00-1,11 (1H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52-1,86 (5H, m), 2,29-2,68 (3H, m), 2,53-2,61 (1H, m), 2,78 (2H, d, J = 7,4 Hz), 3,10-3,34 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,01-4,15 (4H, m), 4,27 (2H, d, J = 15,8 Hz), 6,14 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 8,5, 2,3 Hz), 6,64 (1H, d, J = 4,9 Hz), 6,80 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,91 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,32 (2H, d, J = 4,8 Hz).

etapa 12) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(pirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)-5-fluoropiridin-4-il)propanoico

25 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (89,4 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(5-fluoro-2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(pirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (93,1 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 620,3.

### Ejemplo 274

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)-5-fluoropiridin-4-il)propanoico

30 Mediante un método similar al del ejemplo 135, etapa 1 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (83 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanquecino a partir de N-(2,2-dimetilpropil)-2-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-4-metoxi-N-(6-metilpiridin-2-il)benzamida (106,6 mg) y 3-ciclopropil-3-(5-fluoro-2-hidroxipiridin-4-il)propanoato de etilo (69,8 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 633,3.

### 35 Ejemplo 275

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluorofenil)propanoico

40 Del mismo modo que en el ejemplo 45, etapa 6 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (180 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-fluoro-3-hidroxifenil)propanoato de metilo (103 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 632,3.

### Ejemplo 276

Ácido 3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-4-metoxibutanoico

45 etapa 1) 2-metoxi-1-(3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)etanona

A una solución de metoxiacetato de metilo (3,79 g) en THF (50 ml) se le añadió gota a gota bromuro de (3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)magnesio 0,5 M (80 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente, el material insoluble se eliminó y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera

saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (9,0 g) en forma de un aceite de color pardo. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

etapa 2) (2Z)-4-metoxi-3-(3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)but-2-enoato de etilo

- 5 A una suspensión de hidruro sódico (aceitoso) (2,88 g) en THF (100 ml) se le añadió 2-metoxi-1-(3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)etanona (9,0 g) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió (dietoxifosforilo) acetato de etilo (16,1 g) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 15 h. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (11,0 g) en forma de un aceite de color pardo. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

etapa 3) (2Z)-3-(3-hidroxifenil)-4-metoxibut-2-enoato de etilo

- 15 A una solución de (2Z)-4-metoxi-3-(3-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)but-2-enoato de etilo (11,0 g) en ácido acético (50 ml) se le añadió lentamente polvo de cinc (22,5 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h. El material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió ácido clorhídrico 1 N (20 ml) y la mezcla se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (390 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro.

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 3,49 (2 H, s), 3,72 (3 H, s), 4,12 (2 H, c, J = 7,1 Hz), 5,02 (1 H, s. a.), 6,52 (1 H, s), 6,66 (1 H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 6,75 (1 H, t, J = 1,9 Hz), 6,84 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,14 (1 H, t, J=7,9 Hz).

etapa 4) 3-(3-hidroxifenil)-4-metoxibutanoato de etilo

- 25 Del mismo modo que en el ejemplo 2, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (380 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de (2Z)-3-(3-hidroxifenil)-4-metoxibut-2-enoato de etilo (390 mg).

EM (IEN-): [M-H]<sup>-</sup> 237,1.

etapa 5) Ácido 3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-4-metoxibutanoico

- 30 Del mismo modo que en el ejemplo 45, etapa 6 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (235 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-(3-hidroxifenil)-4-metoxibutanoato de etilo (109 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 618,3.

### Ejemplo 277

- 35 Ácido 3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-metilbutanoico

etapa 1) 3-(3-metoxifenil)-3-metilbutanoato de etilo

- 40 Una solución de 5-(2-(3-metoxifenil)propan-2-il)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (5,4 g) en DMF (20 ml) y etanol (10 ml) se agitó a 100 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió acetato de etilo al residuo y la mezcla se lavó con agua. El extracto se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,2 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,11 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,44 (6 H, s), 2,59 (2 H, s), 3,80 (3 H, s), 4,00 (2 H, c, J = 7,1 Hz), 6,74 (1 H, ddd, J= 8,2, 2,5, 0,8 Hz), 6,92 (1 H, t, J = 2,1 Hz), 6,96 (1 H, ddd, J=7,8, 1,8, 0,8 Hz), 7,18 - 7,28 (1 H, m).

- 45 etapa 2) 3-(3-hidroxifenil)-3-metilbutanoato de etilo A una solución de 3-(3-metoxifenil)-3-metilbutanoato de etilo (3,2 g) y dodecan-1-tiol (13,7 g) en tolueno (100 ml) se le añadió cloruro de aluminio (5,42 g) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 N a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,6 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,11 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 1,43 (6 H, s), 2,59 (2 H, s), 4,00 (2 H, c, J = 7,1 Hz), 4,98 (1 H, s), 6,66 (1 H, ddd, J = 8,0, 2,5, 0,8 Hz), 6,85 (1 H, t, J = 2,1 Hz), 6,90 - 6,96 (1 H, m), 7,11 - 7,22 (1 H, m).

etapa 3) Ácido 3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-metilbutanoico

- 5 Del mismo modo que en el ejemplo 45, etapa 6 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (241 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-(3-hidroxifenil)-3-metilbutanoato de etilo (100 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 602,4.

#### Ejemplo 278

- 10 Ácido (3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)oxetan-3-il)acético

etapa 1) (3-(3-(benciloxi)fenil)oxetan-3-il)acetato de etilo

- 15 A una solución de di-μ-cloro-bis[η<sup>2</sup>,η<sup>2</sup>-(cicloocta-1,5-dieno)rodio] (73,5 mg) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió solución acuosa 1,5 M de hidróxido potásico (3,73 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de oxetan-3-ilidenoacetato de etilo (530 mg) y ácido 3-benciloxifenilborónico (1,7 g) en 1,4-dioxano (5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió salmuera saturada a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,32 g) en forma de un aceite de color amarillo claro.

- 20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,13 (3 H, t, J = 7,2 Hz), 3,09 (2 H, s), 3,97 - 4,05 (2 H, m), 4,81 - 4,87 (2 H, m), 4,99 (2 H, d, J = 6,3 Hz), 5,05 (2 H, s), 6,72 - 6,77 (1 H, m), 6,78 - 6,81 (1 H, m), 6,86 (1 H, ddd, J = 8,3, 2,5, 0,7 Hz), 7,22 - 7,28 (1 H, m), 7,29 - 7,47 (5 H, m).

etapa 2) (3-(3-hidroxifenil)oxetan-3-il)acetato de etilo

- 25 Del mismo modo que en el ejemplo 2, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (818 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de (3-(3-(benciloxi)fenil)oxetan-3-il)acetato de etilo (1,32 g).

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,13 (3 H, t, J = 7,1 Hz), 3,10 (2 H, s), 4,02 (2 H, c, J = 7,2 Hz), 4,86 (2 H, d, J = 6,3 Hz), 5,00 (2 H, d, J = 6,2 Hz), 5,42 (1 H, s), 6,63 - 6,70 (2 H, m), 6,72 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 7,20 (1 H, t, J = 7,9 Hz).

etapa 3) Ácido (3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)oxetan-3-il)acético

- 30 Del mismo modo que en el ejemplo 45, etapa 6 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (114 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de (3-(3-hidroxifenil)oxetan-3-il)acetato de etilo (80 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 616,3.

#### Ejemplo 279

- 35 Ácido (3S)-ciclopropil-3-(3-(((3RS,4SR)-1-(2-((2,2-dimetilpropil) (piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

etapa 1) metil-1-(2-formil-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (7,2 g) en forma de un aceite incoloro a partir de metil-3-metilpiperidin-4-carboxilato (8,42 g).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 292,2.

- 40 etapa 2) Ácido trans-4-metoxi-2-((3SR,4RS)-4-(metoxicarbonil)-3-metilpiperidin-1-il)benzoico

- 45 A una solución de metil-1-(2-formil-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato (4,3 g) obtenido en la etapa 1 en acetonitrilo (120 ml) se le añadió ácido peryódico (7,4 g) y cloroformiato de piridinio (64 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 48 h y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,1 g) en forma de un sólido de color amarillo claro y ácido 4-metoxi-2-((3RS,4RS)-4-(metoxicarbonil)-3-metilpiperidin-1-il)benzoico (1,2 g) en forma de un sólido de color amarillo claro.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 308,2.

etapa 3) (3RS,4SR)-1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título en forma de un producto en bruto a partir de ácido 4-metoxi-2-((3RS,4RS)-4-(metoxicarbonil)-3-metilpiperidin-1-il)benzoico (150 mg) obtenido en etapa 2.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 454,3.

etapa 4) N-(2,2-dimetilpropil)-2-((3RS,4SR)-4-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-il)-4-metoxi-N-(piridin-2-il)benzamida

Una solución de (3RS,4SR)-1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo obtenido en la etapa 3 y borohidruro de litio (32,0 mg) en THF (4 ml) se agitó a 60 °C durante 4 h, se añadió borohidruro de litio (10,7 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 h. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (205,2 mg) en forma de un sólido de color blanco.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 426,3.

etapa 5) (3S)-ciclopropil-3-(3-(((3RS,4SR)-1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 45, etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (199,2 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de N-(2,2-dimetilpropil)-2-((3RS,4SR)-4-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-il)-4-metoxi-N-(piridin-2-il)benzamida (205,2 mg) obtenido en la etapa 4.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 628,4.

etapa 6) ácido (3S)-ciclopropil-3-(3-(((3RS,4SR)-1-(2-((2,2-dimetilpropil) (piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (38,5 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de (3S)-ciclopropil-3-(3-(((3RS,4SR)-1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (49,0 mg) obtenido en la etapa 5.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 614,3.

### Ejemplo 280

Ácido (3S)-ciclopropil-3-(3-(((3RS,4RS)-1-(2-((2,2-dimetilpropil) (piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

etapa 1) (3RS,4RS)-1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (538,3 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de ácido 4-metoxi-2-((3RS,4RS)-4-(metoxicarbonil)-3-metilpiperidin-1-il)benzoico (400 mg) obtenido en el ejemplo 279, etapa 2.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 454,7.

etapa 2) N-(2,2-dimetilpropil)-2-((3RS,4RS)-4-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-il)-4-metoxi-N-(piridin-2-il)benzamida

Del mismo modo que en el ejemplo 279, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (472,9 mg) en forma de un sólido de color blanco a partir de (3RS,4RS)-1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-carboxilato de metilo (538,3 mg) obtenido en la etapa 1.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 426,3.

etapa 3) (3S)-ciclopropil-3-(3-(((3RS,4RS)-1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 45, etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (51,2 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de N-(2,2-dimetilpropil)-2-((3RS,4RS)-4-(hidroximetil)-3-metilpiperidin-1-il)-4-metoxi-N-(piridin-2-il)benzamida (150 mg) obtenido en la etapa 2.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 628,6.

etapa 4) ácido (3S)-ciclopropil-3-(3-(((3RS,4RS)-1-(2-((2,2-dimetilpropil) (piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

5 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (34,5 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de (3S)-ciclopropil-3-(3-(((3RS,4RS)-1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (51,2 mg) obtenido en la etapa 3.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 614,3.

#### Ejemplo 281

Ácido (3S)-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

10 etapa 1) 2-(4-((benciloxi)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-4-metoxibenzaldehído

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 1, se obtuvo el compuesto del título (50,5 mg) en forma de un aceite de color amarillo a partir de 4-((benciloxi)metil)-3,3-difluoropiperidina (0,376 g).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 376,1.

etapa 2) Ácido 2-(4-((benciloxi)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-4-metoxibenzoico

15 Del mismo modo que en el ejemplo 262, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título en forma de un producto en bruto a partir de 2-(4-((benciloxi)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-4-metoxibenzaldehído (50,5 mg) obtenido en la etapa 1.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 392,2.

etapa 3) 2-(3,3-difluoro-4-(fenoximetil)piperidin-1-il)-N-(2,2-dimetilpropil)-4-metoxi-N-(piridin-2-il)benzamida

20 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (44,7 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de ácido 2-(4-((benciloxi)metil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-4-metoxibenzoico obtenido en la etapa 2.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 538,3.

etapa 4) 2-(3,3-difluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-N-(2,2-dimetilpropil)-4-metoxi-N-(piridin-2-il)benzamida

25 Una solución de 2-(3,3-difluoro-4-(fenoximetil)piperidin-1-il)-N-(2,2-dimetilpropil)-4-metoxi-N-(piridin-2-il)benzamida (44,7 mg) obtenido en la etapa 3 y paladio-carbono (20 mg) en metanol (2 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a 60 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un producto en bruto.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 448,2.

etapa 5) Ácido (3S)-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico

30 Del mismo modo que en el ejemplo 279, etapa 5 a etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (8,9 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 2-(3,3-difluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-N-(2,2-dimetilpropil)-4-metoxi-N-(piridin-2-il)benzamida obtenida en la etapa 4.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 636,4.

#### Ejemplo 282

35 Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)azetidina-3-il)metoxi)fenil)propanoico

etapa 1) 1-(2-formil-5-metoxifenil)azetidina-3-carboxilato de metilo

40 Una mezcla de hidrocloreuro de azetidina-3-carboxilato de metilo (1,48 g), 2-fluoro-4-metoxibenzaldehído (1,65 g), carbonato de cesio (7,95 g), yoduro de tetrabutilamonio (360 mg) y DMSO(30 ml) se agitó a 120 °C durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. Una mezcla del residuo obtenido, carbonato potásico (2,70 g) yodometano (1,22 ml) y DMF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (1,00 g) en forma de un aceite de color amarillo.

45



EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 250,1.

etapa 2) Ácido 4-metoxi-2-(3-(metoxicarbonil)azetidín-1-il)benzoico

5 Del mismo modo que en el ejemplo 262, etapa 2, se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo a partir de 1-(2-formil-5-metoxifenil)azetidín-3-carboxilato de metilo (1,00 g). Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

etapa 3) 1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridín-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)azetidín-3-carboxilato de metilo

10 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de N-(2,2-dimetilpropil)piridín-2-amina (302 mg) y un producto en bruto (cantidad completa) de ácido 4-metoxi-2-(3-(metoxicarbonil)azetidín-1-il)benzoico. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 412,3.

etapa 4) N-(2,2-dimetilpropil)-2-(3-(hidroximetil)azetidín-1-il)-4-metoxi-N-(piridín-2-il)benzamida

15 A una solución de un producto en bruto (cantidad completa) de 1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridín-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)azetidín-3-carboxilato de metilo en THF (5 ml) se le añadió tetrahidrobórato de litio (36,0 mg) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (146 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco.

20 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 384,3.

etapa 5) etil-3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridín-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)azetidín-3-il)metoxi)fenil)propanoato

25 Del mismo modo que en el ejemplo 45, etapa 6, el compuesto del título (71,2 mg) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo a partir de N-(2,2-dimetilpropil)-2-(3-(hidroximetil)azetidín-1-il)-4-metoxi-N-(piridín-2-il)benzamida (73,2 mg) y (3RS)-3-ciclopropil-3-(3-hidroxifenil)propanoato de etilo (45,0 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 600,6.

etapa 6) Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridín-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)azetidín-3-il)metoxi)fenil)propanoico

30 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (55,9 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridín-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)azetidín-3-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (71,2 mg). EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 572,3.

### Ejemplo 283

Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridín-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)pirrolidín-3-il)metoxi)fenil)propanoico

35 etapa 1) 2-(3-(hidroximetil)pirrolidín-1-il)-4-metoxibenzaldehído

Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (1,86 g) en forma de un aceite de color amarillo a partir de 2-fluoro-4-metoxibenzaldehído (1,78 g) y pirrolidín-3-ilmetanol (1,06 g).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 236,2.

etapa 2) 2-(3-(((*terc*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)pirrolidín-1-il)-4-metoxibenzaldehído

40 A una solución de 2-(3-(hidroximetil)pirrolidín-1-il)-4-metoxibenzaldehído (1,86 g) e imidazol (1,08 g) en DMF (20 ml) se le añadió *terc*-butil(cloro)dimetilsilano (1,79 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (2,53 g) en forma de un aceite de color amarillo claro.

45 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 350,2.

etapa 3) Ácido 2-(3-(((*terc*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)pirrolidín-1-il)-4-metoxibenzoico

Del mismo modo que en el ejemplo 262, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (619 mg) en forma de un aceite de color pardo a partir de 2-(3-(((*terc*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)pirrolidin-1-il)-4-metoxibenzaldehído (2,41 g).

5 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,08 (6H, s), 0,91 (9H, s), 1,79 -1,92 (1H, m), 2,12 - 2,25 (1H, m), 2,60 - 2,71 (1H, m), 3,08 (1H, dd, J = 10,1, 6,5 Hz), 3,20 (2H, dd, J = 7,0 Hz), 3,25 -3,33 (1H, m), 3,60 - 3,72 (2H, m), 3,86 (3H, s), 6,87 - 6,92 (2H, m), 8,21 - 8,25 (1H, m).

etapa 4) 2-(3-(((*terc*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)pirrolidin-1-il)-N-(2,2-dimetilpropil)-4-metoxi-N-(piridin-2-il)benzamida

10 Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo un producto en bruto del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro a partir de N-(2,2-dimetilpropil)piridin-2-amina (557 mg) y ácido 2-(3-(((*terc*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)pirrolidin-1-il)-4-metoxibenzoico (619 mg). Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 512,3.

etapa 5) N-(2,2-dimetilpropil)-2-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-4-metoxi-N-(piridin-2-il)benzamida

15 A una solución de un producto en bruto (cantidad completa) de 2-(3-(((*terc*-butil(dimetil)silil)oxi)metil)pirrolidin-1-il)-N-(2,2-dimetilpropil)-4-metoxi-N-(piridin-2-il)benzamida en THF (8 ml) se le añadió solución en THF de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M (3,39 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (337 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco.

20 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 398,4.

etapa 6) 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)pirrolidin-3-il)metoxi)fenil)propanoato de metilo

25 Del mismo modo que en el ejemplo 45, etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (110 mg) en forma de un polvo amorfo de color amarillo a partir de N-(2,2-dimetilpropil)-2-(3-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)-4-metoxi-N-(piridin-2-il)benzamida (81,2 mg) y 3-ciclopropil-3-(3-(hidroxifenil)propanoato de metilo (45,0 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 600,6.

30 etapa 7) Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)pirrolidin-3-il)metoxi)fenil)propanoico Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (78,9 mg) en forma de un aceite incoloro a partir de 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)pirrolidin-3-il)metoxi)fenil)propanoato de metilo (110 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 586,3.

### Ejemplo 284

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-((2,2-dimetilpropil)(4,6-dimetilpiridin-2-il)carbamoil)-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

35 etapa 1) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-((2,2-dimetilpropil)(4,6-dimetilpiridin-2-il)carbamoil)-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

40 A ácido 4-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-6-metoxinicotínico (105,4 mg) en THF (872 µl) se le añadió 1-cloro-N,N-2-trimetilpropilamina (33,4 µl) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (2,18 ml), se añadió N-(2,2-dimetilpropil)-4,6-dimetilpiridin-2-amina (50,3 mg) y trietilamina (36,5 µl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 17 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (NH, acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (90 mg) en forma de un aceite incoloro.

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 658,6.

45 etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-((2,2-dimetilpropil)(4,6-dimetilpiridin-2-il)carbamoil)-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

Mediante un método similar al del ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (63,7 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-((2,2-dimetilpropil)(4,6-dimetilpiridin-2-il)carbamoil)-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (72,5 mg).

50 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 630,3.

**Ejemplo 285**

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-((ciclopropilmetil)(4,6-dimetilpiridin-2-il)carbamoil)-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

5 Mediante un método similar al del ejemplo 284, etapa 1 y ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (61,5 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de ácido 4-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-6-metoxinicotínico (102,7 mg) y N-(ciclopropilmetil)-4,6-dimetilpiridin-2-amina (44,9 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 614,3.

**Ejemplo 286**

10 Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-((2,2-dimetilpropil)(2,6-dimetilpirimidin-4-il)carbamoil)-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

etapa 1) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-((2,2-dimetilpropil)(2,6-dimetilpirimidin-4-il)carbamoil)-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

15 En atmósfera de nitrógeno, el ácido 4-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-6-metoxinicotínico (200 mg) obtenido en el ejemplo 255, etapa 8, se disolvió en tolueno (5 ml) y se añadió 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina (83 mg) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h, se añadió N-(2,2-dimetilpropil)-2,6-dimetilpirimidin-4-amina (120 mg) obtenida en el ejemplo 228, etapa 1 y trietilamina (0,2 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (165 mg) en forma de un aceite incoloro.

20 EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 659,4.

etapa 2) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-((2,2-dimetilpropil)(2,6-dimetilpirimidin-4-il)carbamoil)-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

25 Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (90 mg) en forma de un polvo amorfo incoloro a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-((2,2-dimetilpropil)(2,6-dimetilpirimidin-4-il)carbamoil)-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (165 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 631,3.

**Ejemplo 287**

Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-2-metoxipirimidin-4-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

30 etapa 1) (1-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanol

35 A una solución de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (5,00 g) y trietilamina (4,59 ml) en THF (50 ml) se le añadió una solución de piperidin-4-ilmetanol (2,53 g) en THF (20 ml) a 0 °C. En atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, a la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,31-1,46 (3H, m), 1,75-1,93 (2H, m), 2,97 (2H, t, J = 12,8 Hz), 3,56 (2H, s), 4,54 (2H, d, J = 13,3 Hz), 4,71 (1H, d, J = 11,8 Hz), 8,22 (1H, s).

etapa 2) (1-(5-bromo-2-metoxipirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanol

40 Se añadió una solución al 28% de metóxido sódico en metanol (44,5 ml) a una solución de un producto en bruto (cantidad completa) de (1-(5-bromo-2-cloropirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanol obtenido en el ejemplo 287, etapa 1, en THF (50 ml) a 0 °C. En atmósfera de nitrógeno, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, se añadió agua a la mezcla de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (5,43 g) en forma de un aceite incoloro.

45 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,29-1,46 (3H, m), 1,72-1,91 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 12,8 Hz), 3,48-3,61 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,46 (2H, d, J = 13,3 Hz), 8,17 (1H, s).

etapa 3) 5-bromo-2-metoxi-4-(4-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)pirimidina

A una solución de (1-(5-bromo-2-metoxipirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanol (3,00 g) y 3,4-dihidro-2H-pirano (1,82 ml) en THF (30 ml) se le añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (378 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (3,70 g) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,39 (2H, c, J = 12,0 Hz), 1,49-1,99 (8H, m), 2,92 (2H, t, J = 12,8 Hz), 3,27 (1H, t, J = 7,6 Hz), 3,51 (1H, d, J = 10,5 Hz), 3,64 (1H, t, J = 8,0 Hz), 3,74 (1H, s a), 3,85 (1H, t, J = 9,3 Hz), 3,91 (3H, s), 4,44 (2H, d, J = 12,8 Hz), 4,58 (1H, s a), 8,17 (1H, s).

etapa 4) 2-metoxi-4-(4-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxilato de metilo

(1-(5-bromo-2-metoxipirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanol (530 mg), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (112 mg), trietilamina (956 µl), metanol (2,00 ml) y DMF (8 ml) se agitaron en atmósfera de monóxido de carbono (0,5 MPa) a 120 °C durante 7 h. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,29-1,45 (2H, m), 1,47-1,60 (4H, m), 1,65-2,00 (5H, m), 3,02 (2H, t, J = 12,8 Hz), 3,26 (1H, t, J = 7,5 Hz), 3,51 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,63 (1H, t, J = 7,8 Hz), 3,80-3,86 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,06-4,20 (2H, m), 4,57 (1H, s a), 8,60 (1H, s).

etapa 5) 4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-metoxipirimidin-5-carboxilato de bencilo

A una solución de un producto en bruto (cantidad completa) de 2-metoxi-4-(4-((tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)metil)piperidin-1-il)pirimidina-5-carboxilato de metilo en THF (10 ml) y metanol (5,0 ml) se le añadió solución acuosa al 1 N de hidróxido sódico (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. El disolvente se evaporó a presión reducida y al residuo se le añadió DMF (15 ml), carbonato potásico (379 mg) y bromuro de bencilo (244 µl) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió agua a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y al residuo se le añadió metanol (5 ml) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (26,1 mg) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título (200 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,98-1,24 (2H, m), 1,55-1,77 (3H, m), 2,94 (2H, t, J = 12,5 Hz), 3,17-3,27 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,92-4,10 (2H, m), 4,37-4,52 (1H, m), 5,28 (2H, s), 7,31-7,49 (5H, m), 8,48 (1H, s).

etapa 6) 4-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-metoxipirimidin-5-carboxilato de bencilo

Del mismo modo que en el ejemplo 45, etapa 6, se obtuvo el compuesto del título (198 mg) en forma de un aceite de color naranja claro a partir de 4-(4-(hidroximetil)piperidin-1-il)-2-metoxipirimidin-5-carboxilato de bencilo (200 mg) y 3-ciclopropil-3-(2-hidroxipiridin-4-il)propanoato de etilo (158 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,06-0,22 (1H, m), 0,24-0,37 (1H, m), 0,41-0,52 (1H, m), 0,54-0,66 (1H, m), 0,91-1,05 (1H, m), 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,42 (2H, c, J = 12,0 Hz), 1,86 (2H, d, J = 13,9 Hz), 2,01-2,15 (1H, m), 2,23-2,37 (1H, m), 2,61-2,81 (2H, m), 3,01 (2H, t, J = 12,9 Hz), 3,95 (3H, s), 4,02-4,20 (6H, m), 5,30 (2H, s), 6,61 (1H, s), 6,76 (1H, s a), 7,30-7,47 (5H, m), 8,04 (1H, s a), 8,65 (1H, s).

etapa 7) Ácido 4-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-metoxipirimidin-5-carboxílico

Se agitó 4-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-metoxipirimidin-5-carboxilato de bencilo (198 mg) y paladio al 10% carbono (100 mg) en acetato de etilo (5,0 ml) en atmósfera de hidrógeno (101,3 kPa (1 atm)) a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente del filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (149 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 0,11-0,20 (1H, m), 0,21-0,29 (1H, m), 0,30-0,40 (1H, m), 0,45-0,57 (1H, m), 0,94-1,04 (1H, m), 1,08 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,27-1,45 (2H, m), 1,69-1,89 (2H, m), 1,96-2,15 (1H, m), 2,18-2,30 (1H, m), 2,75 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,03 (2H, t, J = 12,6 Hz), 3,86 (3H, s), 3,90-4,03 (2H, m), 4,05-4,18 (4H, m), 6,71 (1H, s), 6,91 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,03 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,45 (1H, s), 12,81 (1H, s a).

etapa 8) 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-2-metoxipirimidin-4-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo

Del mismo modo que en el ejemplo 32, etapa 2, se obtuvo el compuesto del título (32,9 mg) en forma de un polvo amorfo de color amarillo claro a partir de ácido 4-(4-(((4-(1-ciclopropil-3-etoxi-3-oxopropil)piridin-2-il)oxi)metil)piperidin-1-il)-2-metoxipirimidin-5-carboxílico (50,0 mg) y N-(2,2-dimetilpropil)-6-metilpiridin-2-amina (27,6 mg).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 50,12-0,20 (1H, m), 0,24-0,33 (1H, m), 0,41-0,52 (1H, m), 0,56-0,67 (1H, m), 0,83 (9H, s), 0,94-1,05 (1H, m), 1,18 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,31-1,49 (2H, m), 1,84 (2H, d, J = 13,4 Hz), 1,97-2,13 (1H, m), 2,30 (1H, d, J = 8,9 Hz), 2,45 (3H, s), 2,63-2,82 (2H, m), 2,72-3,14 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,00-4,11 (4H, m), 4,15 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,17-4,31 (2H, m), 6,61 (2H, s a), 6,77 (1H, s a), 6,86 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,34 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,89 (1H, s), 8,04 (1H, s a).

etapa 9) Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-2-metoxipirimidin-4-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico

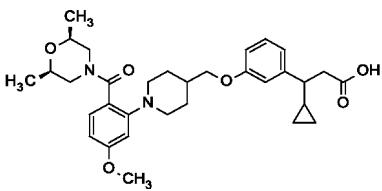
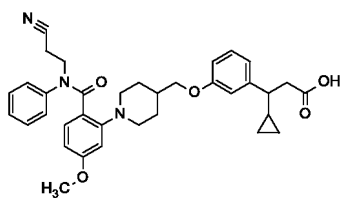
Del mismo modo que en el ejemplo 1, etapa 4, se obtuvo el compuesto del título (31,3 mg) en forma de un polvo amorfo de color blanco a partir de 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-2-metoxipirimidin-4-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoato de etilo (32,9 mg).

EM (IEN+): [M+H]<sup>+</sup> 617,3.

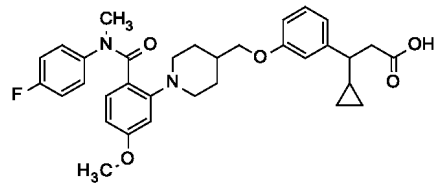
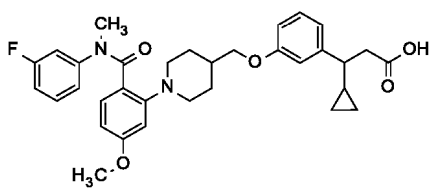
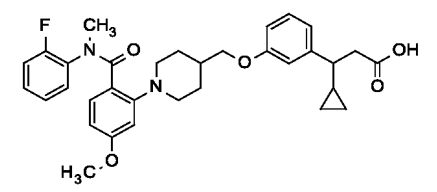
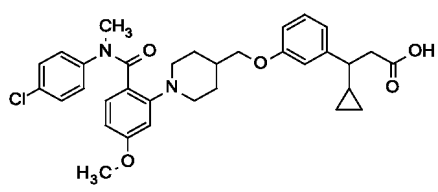
A continuación se muestran nombres IUPAC, fórmulas estructurales y EM (encontrados) de los compuestos de los ejemplos 1-287.

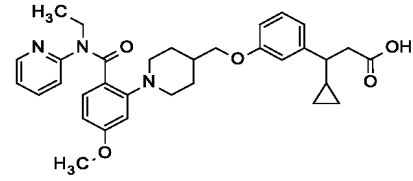
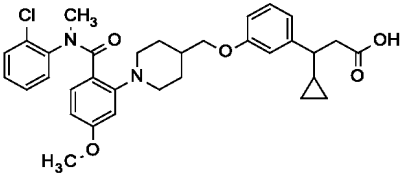
[Tabla 2-1]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
1		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(2-metilpropil)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)-fenil)-propanoico	523,3
2		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)-carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	523,4
3		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(morfolin-4-ilcarbonil)fenil)-piperidin-4-il)-metoxi)fenil)propanoico	523,3
4		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-(2,3-dihidro-1H-indol-1-ilcarbonil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	555,3

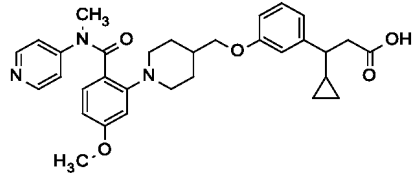
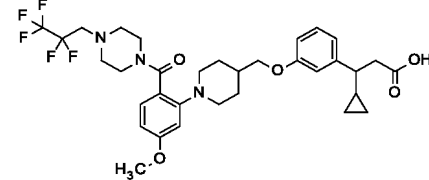
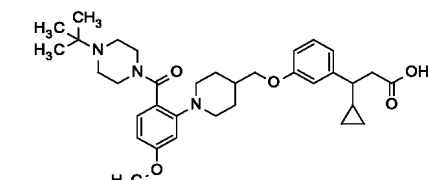
Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
5		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-(((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolin-4-il)-carbonil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	551,3
6		Ácido 3-(3-((1-(2-((2-cianoetil)(fenil)-carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	582,3

[Tabla 2-2]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
7		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((4-fluorofenil)-(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)-fenil)propanoico	561,3
8		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((3-fluorofenil)-(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)-fenil)propanoico	561,3
9		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2-fluorofenil)-(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)-fenil)propanoico	561,3
10		Ácido 3-(3-((1-(2-((4-clorofenil)(metil)-carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	577,2

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
11		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-(etil(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)-fenil)-propanoico	558,3
12		Ácido 3-(3-((1-(2-((2-clorofenil)(metil)-carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	577,2

[Tabla 2-3]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
13		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(piridin-4-il)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	544,2
14		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-piperazin-1-il)carbonil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	654,3
15		Ácido 3-(3-((1-(2-((4-terc-butilpiperazin-1-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	578,3

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
16		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((4-metilpiperazin-1-il)carbonil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	536,3
17		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(piridin-3-il)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	544,2
18		Ácido 3-(3-((1-(2-((3-clorofenil)(metil)-carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	577,2

[Tabla 2-4]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
19		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2-fluorobencil)-(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	575,3
20		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((3-fluorobencil)-(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	575,3
21		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((4-fluorobencil)-(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	575,3



Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
22		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(piperidin-2-ilmetil)carbamoil)-fenil)metoxi)fenil)propanoico	558,3
23		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(piperidin-3-ilmetil)carbamoil)-fenil)metoxi)fenil)propanoico	558,3
24		Ácido 3-(3-((1-(2-((3-clorobencil)(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	591,2

[Tabla 2-5]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
25		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(6-metilpiperidin-2-il)carbamoil)fenil)metoxi)fenil)propanoico	558,3
26		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(4-metilpiperidin-2-il)carbamoil)fenil)metoxi)fenil)propanoico	558,3
27		Ácido 3-(3-((1-(2-((3-cianofenil)(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	568,3

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
28		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(2-metilpropil) carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)-fenil)-propanoico	579,3
29		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilmorfolin-4-il)carbonil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)-fenil)-propanoico	551,3
30		Ácido 3-(3-((1-(2-((2- <i>terc</i> -butilpirrolidin-1-il)carbonil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	563,3

[Tabla 2-6]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
31		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(((3R)-3-(2-metilpropil)morfolin-4-il)carbonil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)-fenil)propanoico	579,3
32		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	614,4
33		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	614,4

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
34		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	600,3
35		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((2-metoxi-2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)-metoxi)fenil)-propanoico	616,3
36		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((ciclopropilmetil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	598,3

[Tabla 2-7]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
37		Ácido 3-(3-((1-(2-((4-ciano-4-metilpiperidin-1-il)carbonil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	560,3
38		Ácido 3-(3-((1-(2-((4-ciano-4-(2-metilpropil)piperidin-1-il)carbonil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	602,3
39		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2-fluoro-2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)-fenil)-propanoico	604,4

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
40		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((ciclopropilmetil)-(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)-metoxi)fenil)propanoico	584,3
41		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)-fenil)propanoico	600,3
42		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpropil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)-fenil)propanoico	600,3

[Tabla 2-8]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
43		Ácido 3-(3-((1-(2-((2-ciano-2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	611,2
44		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpropil)(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)-fenil)propanoico	602,2
45		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)-(pirimidin-2-il)carbamoil)-5-etilfenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	599,4

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
46		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-(piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)-carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)-fenil)propanoico	610,3
47		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-etilfenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	612,4
48		Ácido 3-(3-((1-(2-((3-clorofenil)(2,2-dimetilpropil)-carbamoil)-5-etilfenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	631,3

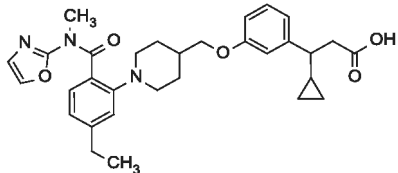
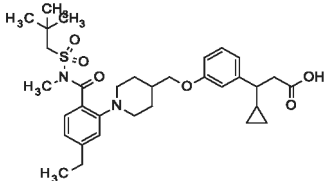
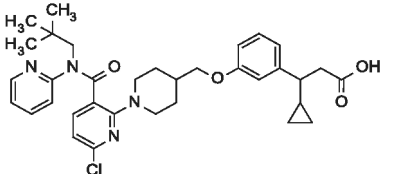
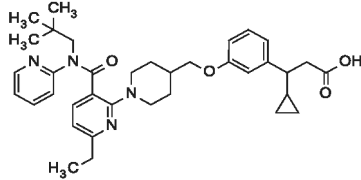
[Tabla 2-9]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
49		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-((2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-(tetrahidro-2H-piran-4-il)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	667,4
50		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-((2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-(tetrahidrofuran-3-il)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	653,4

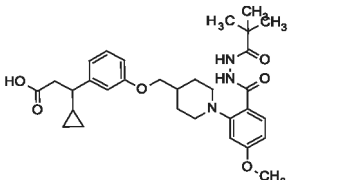
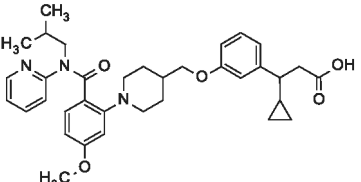
Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
51		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-((2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-(piridin-2-il)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	660,3
52		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-(metil(1-metil-1H-pirazol-4-il)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	545,3
53		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)sulfonyl)-carbamoil)-5-etilfenil)-piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	585,3
54		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-((2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-(propan-2-il)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	625,3

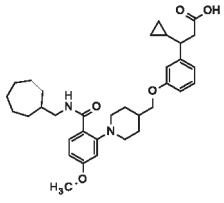
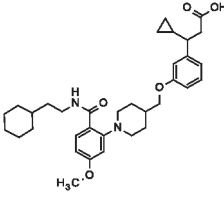
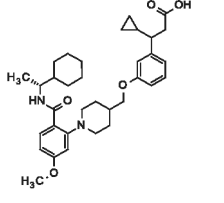
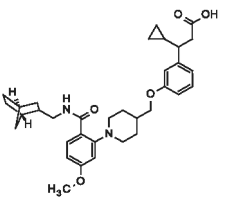
[Tabla 2-10]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
55		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-etilfenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	612,3
56		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)carbamoil)-5-etilfenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	598,4

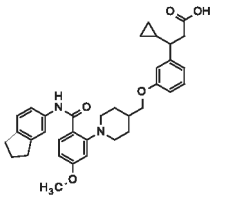
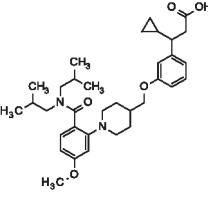
Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
57		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-etil-2-(metil(1,3-oxazol-2-il) carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	532,3
58		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)sulfonyl)-(metil)carbamoil)-5-etilfenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	599,3
59		Ácido 3-(3-((1-(6-cloro-3-((2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)carbamoil)piridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	605,3
60		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(3-((2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)carbamoil)-6-etilpiridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	599,4

[Tabla 2-11]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
61		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2-(2,2-dimetilpropanoil)-hidrazino)carbonil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)-fenil)-propanoico	552,3
62		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpropil)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)-fenil)propanoico	586,4

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
63		Ácido 3-(3-((1-(2-((cicloheptilmetil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	563,3
64		Ácido 3-(3-((1-(2-((2-ciclohexiletil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	563,3
65		Ácido 3-(3-((1-(2-(((1R)-1-ciclohexiletil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	563,3
66		Ácido 3-(3-((1-(2-(((1S,4R)-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	561,3

[Tabla 2-12]

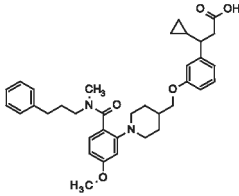
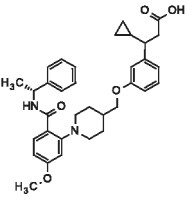
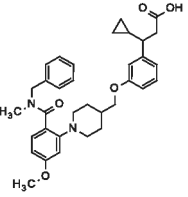
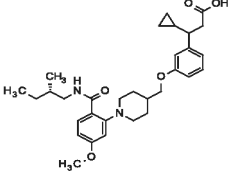
Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
67		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilcarbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	569,3
68		Ácido 3-(3-((1-(2-(bis(2-metilpropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	565,4



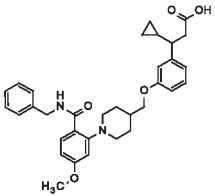
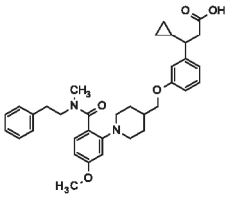
Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
69		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((ciclopropil(fenil)-metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	583,4
70		Ácido 3-(3-((1-(2-((ciclohexilmetil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	549,3
71		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((2-fenilpropil)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	571,4
72		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-(hexil(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)-fenil)propanoico	551,4

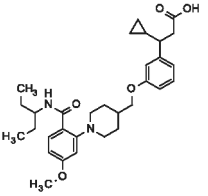
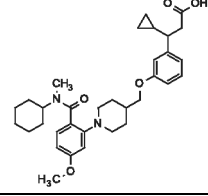
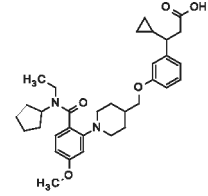
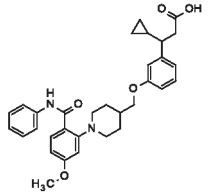
[Tabla 2-13]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
73		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((3,3-dimetilbutil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)-fenil)propanoico	537,3
74		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-(2,3-dihidro-1H-inden-1-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)-fenil)propanoico	569,3

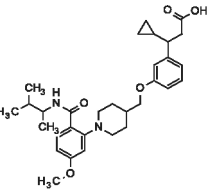
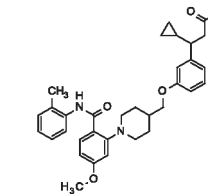
Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
75		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(3-fenilpropil)carbamoil)-fenil)-piperidin-4-il)-metoxi)fenil)propanoico	585,3
76		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(((1R)-1-feniletil)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	557,3
77		Ácido 3-(3-((1-(2-(bencil(metil)-carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	557,3
78		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(((2S)-2-metilbutil)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	523,3

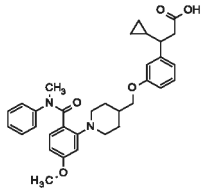
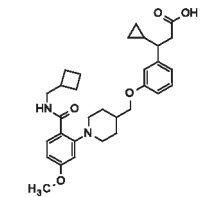
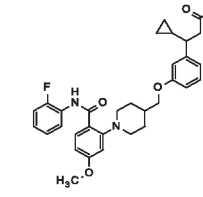
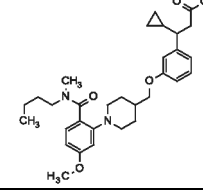
[Tabla 2-14]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
79		Ácido 3-(3-((1-(2-(bencilcarbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	543,3
80		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(2-feniletil)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)-metoxi)fenil)propanoico	571,4

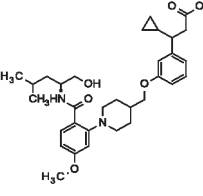
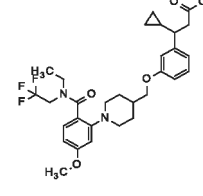
Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
81		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(pentan-3-ilcarbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	523,3
82		Ácido 3-(3-((1-(2-(ciclohexil(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	549,3
83		Ácido 3-(3-((1-(2-(ciclopentil(etil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	549,3
84		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(fenilcarbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)-fenil)-propanoico	529,2

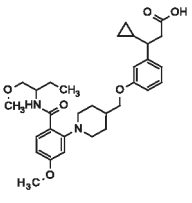
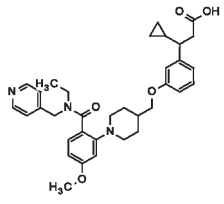
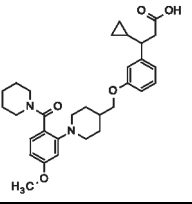
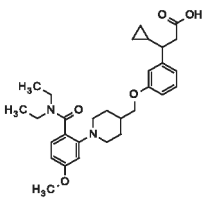
[Tabla 2-15]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
85		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((3-metilbutan-2-il)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)-metoxi)fenil)propanoico	523,3
86		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((2-metilfenil)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	543,3

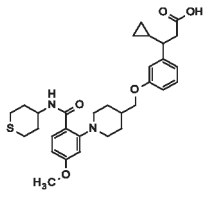
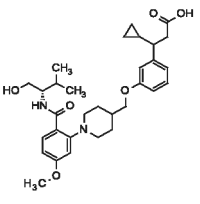
Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
87		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(fenil)-carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	543,3
88		Ácido 3-(3-((1-(2-((ciclobutilmetil)-carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	521,3
89		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2-fluorofenil)carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)-metoxi)fenil)propanoico	547,2
90		Ácido 3-(3-((1-(2-(butil(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	523,3

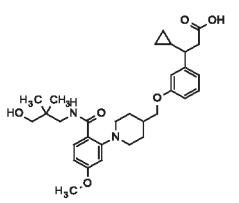
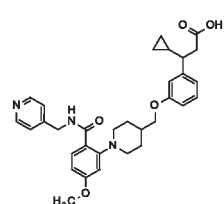
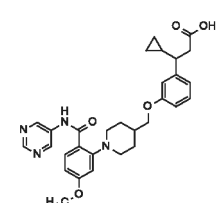
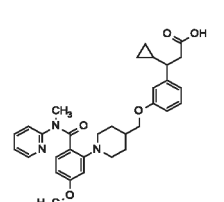
[Tabla 2-16]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
91		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-(((2S)-1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)-fenil)-propanoico	553,3
92		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-(etil(2,2,2-trifluoroetil)-carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	563,3

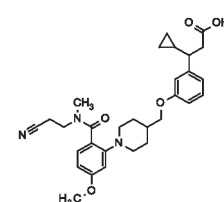
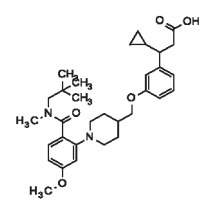
Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
93		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((1-metoxibutan-2-il)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	539,3
94		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-(etil(piridin-4-il)metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	572,4
95		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(piperidin-1-ilcarbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	521,3
96		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-(dietilcarbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	509,3

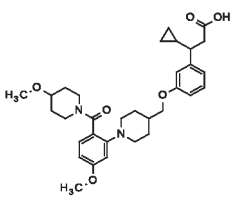
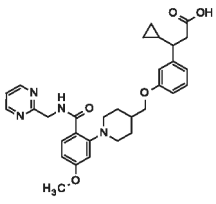
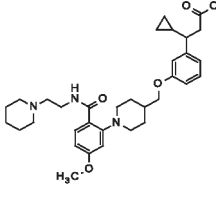
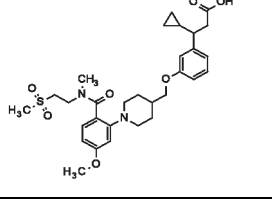
[Tabla 2-17]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
97		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(tetrahydro-2H-tiopiran-4-ilcarbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	553,3
98		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-(((2S)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	539,3

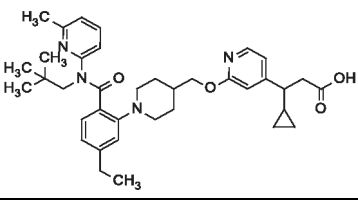
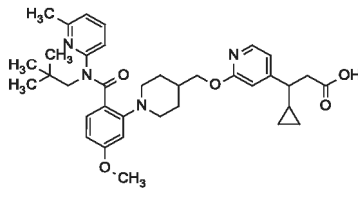
Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
99		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)-carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)-fenil)propanoico	539,3
100		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(piridin-4-ilmetil)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	544,2
101		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(pirimidin-5-ilcarbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	531,2
102		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(piridin-2-il)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	544,2

[Tabla 2-18]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
103		Ácido 3-(3-((1-(2-((2-cianoetil)(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-ciclopropilpropanoico	520,3
104		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	537,3

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
105		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((4-metoxipiperidin-1-il)carbonil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	551,3
106		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((pirimidin-2-ilmetil)carbamoil)-fenil)-piperidin-4-il)-metoxi)fenil)propanoico	545,2
107		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-((2-piperidin-1-il)etil)-carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)-metoxi)fenil)propanoico	564,3
108		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(5-metoxi-2-(metil(2-(metilsulfonyl)etil)-carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)-metoxi)fenil)propanoico	573,3

[Tabla 2-19]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
109		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-etilfenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	613,4
110		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	615,3

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
111		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	601,3
112		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	615,3
113		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	587,3
114		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(((1-metilciclopropil)metil)-(piridin-2-il)-carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	599,3

[Tabla 2-20]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
115		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2,2-dimetilpropil)(5-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	601,3
116		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	613,2



Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
117		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((ciclopropilmetil)-(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	585,3
118		Ácido 3-(2-((1-(2-((ciclobutilmetil)-(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico	599,3
119		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2-hidroxi-2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	603,3
120		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2-fluoro-2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	605,3

[Tabla 2-21]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
121		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((3-metilbutan-2-il)(piridin-2-il)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	601,3
122		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	601,3

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
123		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpropil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	601,3
124		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((ciclopropilmetil)-(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	599,3
125		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((ciclopropilmetil)-(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	599,3
126		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-difluoropropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	609,2

[Tabla 2-22]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
127		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpropil)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	617,3
128		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((6-metoxipiridin-2-il)(2-metilpropil)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	617,3

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
129		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-carbamoyl)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	586,2
130		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(metil(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-carbamoyl)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	600,2
131		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metoxi-2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoyl)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	617,3
132		Ácido 3-(2-((1-(2-((3-cianofenil)(2-metilpropil)carbamoyl)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico	611,2

[Tabla 2-23]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
133		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpropil)(fenil)-carbamoyl)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	586,3
134		Ácido 3-(2-((1-(2-((2-ciano-2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoyl)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico	612,3

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
135		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((4-metoxipiridin-2-il)(2-metilpropil)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	617,3
136		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metoxipiridin-3-il)(2-metilpropil)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	617,3
137		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-difluoroetil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	595,2
138		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2,2,3,3-tetrafluoropropil)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	645,3

[Tabla 2-24]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
139		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(((2,2-sifluorociclopropil)-metil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	621,4
140		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((6-metoxipiridin-3-il)(2-metilpropil) carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	617,3

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
141		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((ciclopropilmetil)-(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	585,3
142		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((ciclopropilmetil)-(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	585,3
143		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((6-metilpiridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	627,2
144		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((1-(1-fluorociclopropil)metil)piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	603,3

[Tabla 2-25]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
145		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metilbutan-2-il)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	601,3
146		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((propan-2-il)piridin-2-il)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	573,4

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
147		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-difluoropropil)-(4-metilpiridin-2-il)carbamoi)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	623,3
148		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((4-metilpiridin-2-il)-(2,2,2-trifluoroetil)carbamoi)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	627,2
149		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilbutil)piridin-2-il)carbamoi)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	615,3
150		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpropil)(3-metilpiridin-2-il)carbamoi)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	601,3

[Tabla 2-26]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
151		Ácido 3-(2-((1-(2-(ciclobutil)piridin-2-il)carbamoi)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico	585,3
152		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2-fluoro-2-metilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoi)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	619,4

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
153		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2-fluoro-2-metilpropil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	619,3
154		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((1-fluorociclobutil)-metil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	617,2
155		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((3-metoxi-2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	631,3
156		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(pirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	602,3

[Tabla 2-27]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
157		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-difluoroetil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	609,2
158		Ácido 3-(2-((1-(2-((4-cianopiridin-2-il)(2-metilpropil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico	612,3

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
159		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((3-metilbutil)(piridin-2-il)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	601,3
160		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2-isopropoxi-2-metilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	645,4
161		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metil-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)propil)-(piridin-2-il)-carbamoil)fenil)-piperidin-4-yl)metoxi)piridin-4-yl)propanoico	685,4
162		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(((3,3-difluorociclobutil)-metil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-yl)metoxi)piridin-4-yl)propanoico	635,3

[Tabla 2-28]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
163		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metilpiridin-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-fenil)piperidin-4-yl)metoxi)piridin-4-yl)propanoico	627,2



Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
164		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metoxi-2-metilpropil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil) fenil)-piperidin-4-il)metoxi)-piridin-4-il)propanoico	631,4
165		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((3,3-difluorociclobutil)-(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	621,3
166		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(pirimidin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	614,2
167		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-difluoroetil)(pirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	596,2
168		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((4,6-dimetilpirimidin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	642,3

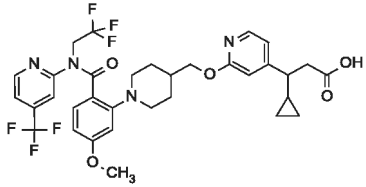
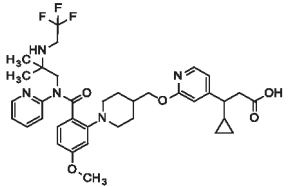
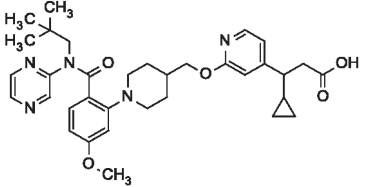
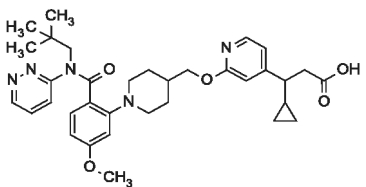
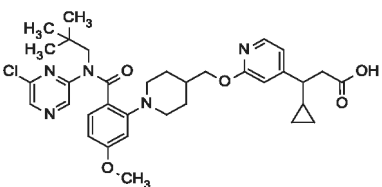
[Tabla 2-29]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
169		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((4-metil-pirimidin-2-il) (2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)-metoxi)piridin-4-il)propanoico	628,3

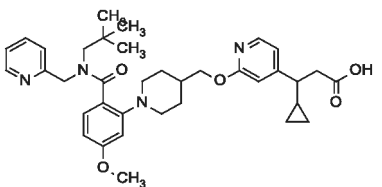
Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
170		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-(pirimidin-2-il)-carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	664,2
171		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((4-metil-pirimidin-2-il)(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	678,3
172		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-difluoroetil)(4-metilpirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	610,2
173		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(4-metilpirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	616,3
174		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(4,6-dimetilpirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	630,4

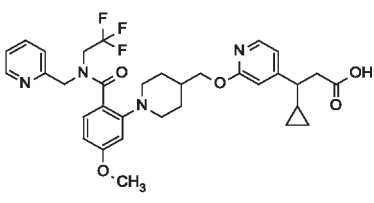
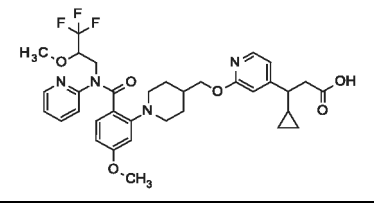
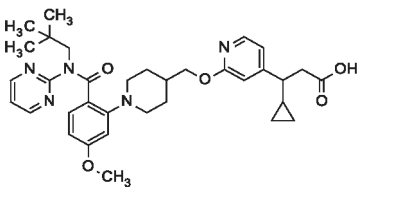
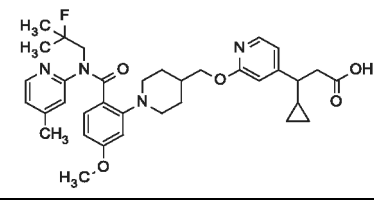
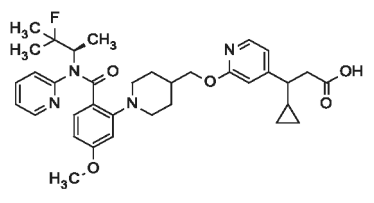
[Tabla 2-30]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
175		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((5-metilpiridin-3-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	625,3

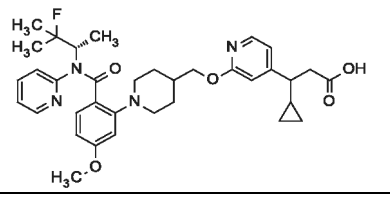
Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
176		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2,2,2-trifluoroetil)(4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	681,2
177		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metil-2-((2,2,2-trifluoroetil)-amino)propil)(piridin-2-il)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	684,3
178		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)-(pirazin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	602,3
179		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)-(piridazin-3-il)-carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	602,3
180		Ácido 3-(2-((1-(2-((6-cloropirazin-2-il)(2,2-dimetilpropil)carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico	636,4

[Tabla 2-31]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
181		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)metil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	615,3

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
182		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(piridin-2-ilmetil)(2,2,2-trifluoroetil)-carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	627,2
183		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(piridin-2-il(3,3,3-trifluoro-2-metoxipropil)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	657,4
184		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)-(pirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	602,3
185		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2-fluoro-2-metil-propil)(4-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	619,3
186		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(((2R)-3-fluoro-3-metilbutan-2-il)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	619,3

[Tabla 2-32]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
187		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(((2S)-3-fluoro-3-metilbutan-2-il)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	619,3

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
188		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metoxi-2-metilpropil)(fenil)-carbamoi)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	616,3
189		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(((1-fluorociclopropil)metil)-(fenil)carbamoi)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	602,3
190		Ácido 3-(2-((1-(2-((1-bencilpiperidin-4-il)(piridin-2-il)carbamoi)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico	704,4
191		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(piridin-2-il(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)carbamoi)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	696,3
192		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(ciclopropil(2,2-dimetilpropil)carbamoi)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	564,3

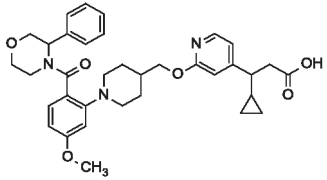
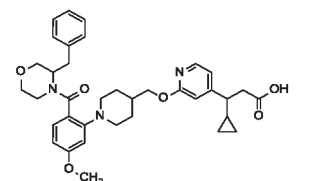
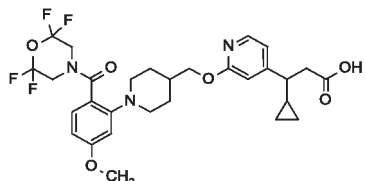
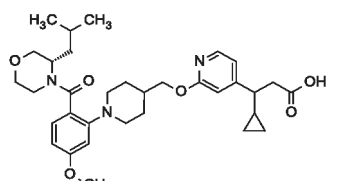
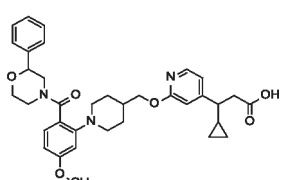
[Tabla 2-33]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
193		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)carbamoi)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	619,3

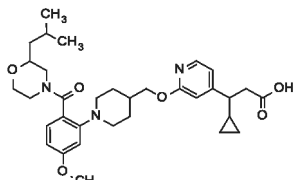
Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
194		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(metil(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	633,3
195		Ácido 3-(2-((1-(2-((ciclohexilmetil)-(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico	627,2
196		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(piridin-2-il(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)-piridin-4-il)propanoico	629,4
197		Ácido 3-(2-((1-(2-(bencil(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico	621,4
198		Ácido 3-(2-((1-(2-(ciclopentil(2,2-dimetilpropil)carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico	592,3

[Tabla 2-34]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
199		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-ilcarbonil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	572,2

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
200		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((3-fenilmorfolin-4-il)carbonyl)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	600,2
201		Ácido 3-(2-((1-(2-((3-bencilmorfolin-4-il)carbonyl)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico	614,3
202		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2,2,6,6-tetrafluoromorfolin-4-il)carbonyl)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	596,1
203		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(((3S)-3-(2-metilpropil)morfolin-4-il)carbonyl)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	580,3
204		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-fenilmorfolin-4-il)carbonyl)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	600,2

[Tabla 2-35]

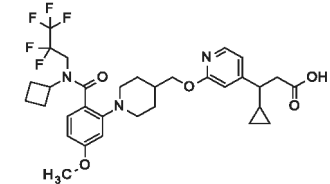
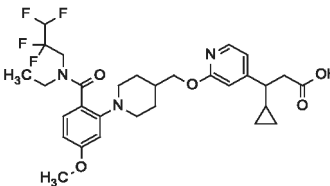
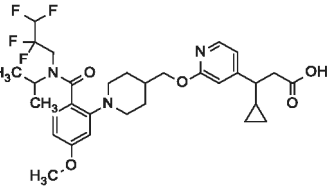
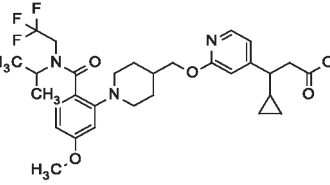
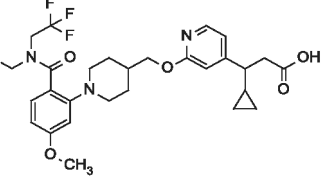
Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
205		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-(2-metilpropil)morfolin-4-il)carbonyl)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	580,3

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
206		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(4-metoxifenil)-2-(2,2,3,3-tetrafluoropropil)-carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	608,2
207		Ácido 3-(2-((1-(2-(ciclobutil(2,2,3,3-tetrafluoropropil)-carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico	622,3
208		Ácido 3-(2-((1-(2-(ciclopentil(2,2,3,3-tetrafluoropropil)-carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico	636,3
209		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(etil(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	614,3
210		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-(propan-2-il)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	628,2

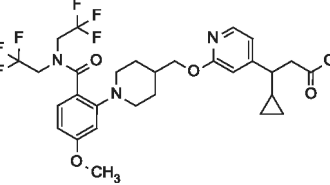
[Tabla 2-36]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
211		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(5-metoxi-2-((2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	626,2



Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
212		Ácido 3-(2-((1-(2-(ciclobutil-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico	640,3
213		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(etil(2,2,3,3-tetrafluoropropil)-carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	596,2
214		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(propan-2-il(2,2,3,3-tetrafluoropropil)-carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	610,2
215		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(propan-2-il(2,2,2-trifluoroetil)-carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	578,2
216		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(etil(2,2,2-trifluoroetil)-carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	564,3

[Tabla 2-37]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
217		Ácido 3-(2-((1-(2-(bis(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico	618,2

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
218		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(ciclopropil(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	576,2
219		Ácido 3-(2-((1-(2-(ciclobutil(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico	590,3
220		Ácido 3-(2-((1-(2-(ciclopentil(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico	604,4
221		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-(2,3-dihidro-1-benzofuran-3-il(2,2,3,3-tetrafluoropropil)-carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	686,3
222		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	669,3

[Tabla 2-38]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
223		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(4-(trifluorometil)pirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	670,3

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
224		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((4-ciclopropilpirimidin-2-il)(2,2-dimetilpropil)carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	642,3
225		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(4-((2,2-dimetilpropil)carbamoil)-6-metil-piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	728,5
226		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metil-4-(pirrolidin-1-ilcarbonil)piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	712,4
227		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	631,3
228		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(2,6-dimetilpirimidin-4-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	630,3

[Tabla 2-39]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
229		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(2-metilpirimidin-4-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	616,3

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
230		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpirimidin-4-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	616,3
231		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(5-metilpiridin-3-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	615,3
232		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(5-metilpiridazin-3-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	616,3
233		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-3-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	689,3
234		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(3-fluoro-6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	633,3

[Tabla 2-40]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
235		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(5-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	669,3

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
236		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2,2,2-trifluoroetil)(5-(trifluorometil)piridin-3-il)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	681,2
237		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((ciclopropilmetil)(4-(trifluorometil)-pirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	654,3
238		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,6-dimetilpirimidin-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)-carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	640,3
239		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((2-metil-pirimidin-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)-fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	626,1
240		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((6-metilpirimidin-4-il)(2,2,2-trifluoroetil)-carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)-piridin-4-il)propanoico	626,1

[Tabla 2-41]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
241		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((6-metilpiridin-2-il)-carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	545,2

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
242		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(piperidin-2-ilcarbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	531,2
243		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)-(4,6-dimetilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	629,4
244		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((ciclopropilmetil)-(4,6-dimetilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	613,3
245		Ácido (3 S)-3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)-(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	615,3
246		Ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	630,3

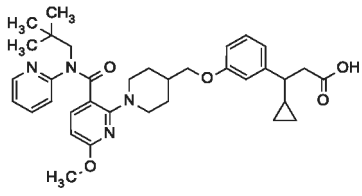
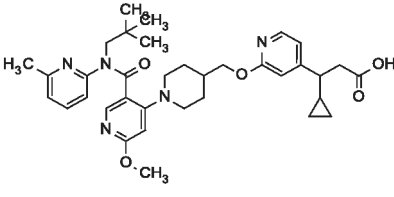
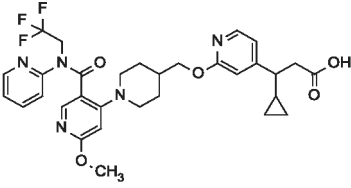
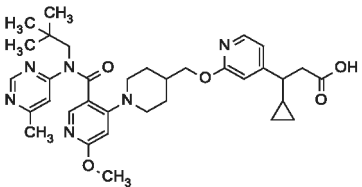
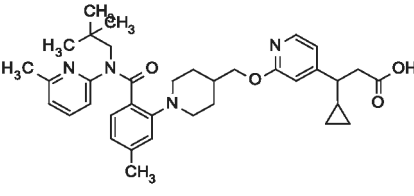
[Tabla 2-42]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
247		Ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	601,3

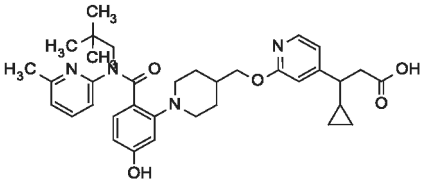
Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
248		Ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((6-metilpiridin-2-il)-carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)-piridin-4-il)propanoico	545,2
249		Ácido (3 S)-3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-metoxi-2-(piridin-2-ilcarbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	531,2
250		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-4-fluoro-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	633,3
251		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-fluoro-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	633,3
252		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(6-((2,2-dimetilpropil)-(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-2-fluoro-3-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	633,3

[Tabla 2-43]

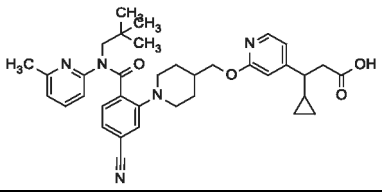
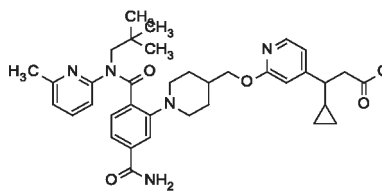
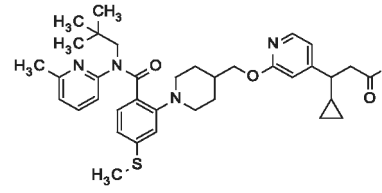
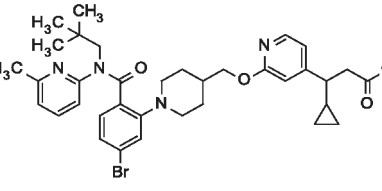
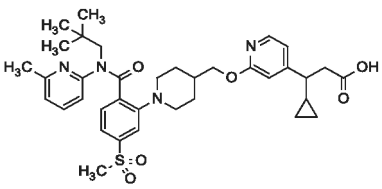
Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
253		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(6-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-2,4-difluoro-3-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	651,4

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
254		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(3-((2,2-dimetilpropil)-(piridin-2-il)carbamoil)-6-metoxipiridin-2-il)piperidin-4-il)metoxi)fenil)propanoico	601,3
255		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)-carbamoil)-2-metoxi-piridin-4-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	616,3
256		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-metoxi-5-(piridin-2-il)(2,2,2-trifluoroetil)-carbamoil)piridin-4-il)piperidin-4-il)-metoxi)piridin-4-il)propanoico	614,2
257		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpirimidin-4-il)carbamoil)-2-metoxipiridin-4-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	617,2
258		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil) (6-metilpiridin-2-il)-carbamoil)-5-metilfenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	599,3

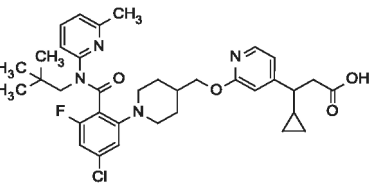
[Tabla 2-44]

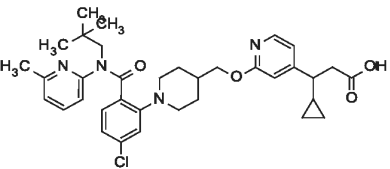
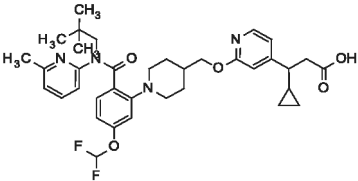
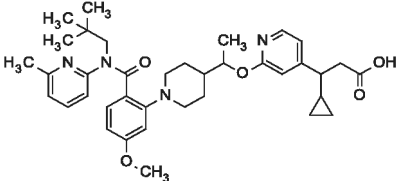
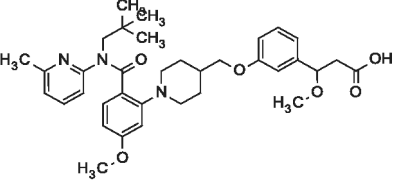
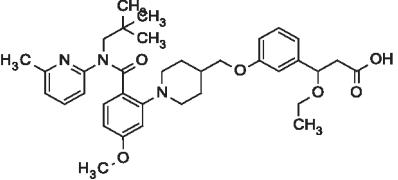
Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
259		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-hidroxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	601,3



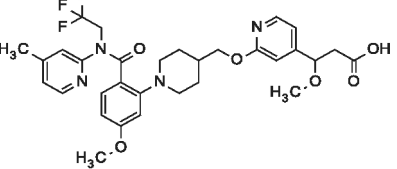
Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
260		Ácido 3-(2-((1-(5-ciano-2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)-carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico	610,3
261		Ácido 3-(2-((1-(5-carbamoil-2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)-carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)-metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico	628,3
262		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-(metilsulfanil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	631,3
263		Ácido 3-(2-((1-(5-bromo-2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico	663,2
264		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)-carbamoil)-5-(metilsulfonil)fenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	663,2

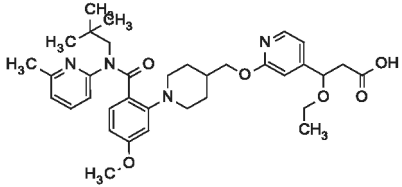
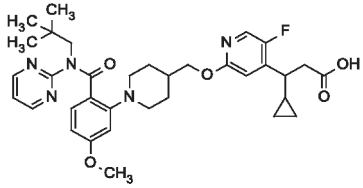
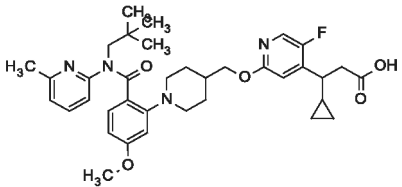
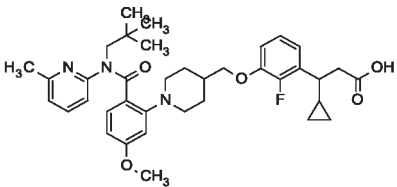
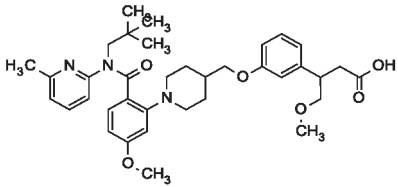
[Tabla 2-45]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
265		Ácido 3-(2-((1-(5-cloro-2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-3-fluorofenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico	637,3

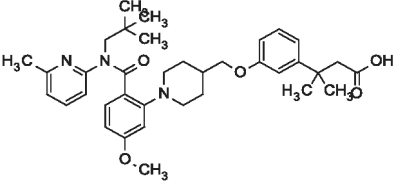
Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
266		Ácido 3-(2-((1-(5-cloro-2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)-piridin-4-il)-3-ciclopropilpropanoico	619,3
267		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-(difluorometoxi)-2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)-carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)-piridin-4-il)propanoico	651,3
268		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-(1-(1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)etoxi)piridin-4-il)propanoico	629,3
269		Ácido 3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-metoxipropanoico	604,4
270		Ácido 3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-etoxipropanoico	618,3

[Tabla 2-46]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
271		Ácido 3-metoxi-3-(2-((1-(5-metoxi-2-((4-metilpiridin-2-il)-(2,2,2-trifluoroetil)carbamoil)fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	617,2

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
272		Ácido 3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)-carbamoil)-5-metoxi-fenil)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)-3-etoxipropanoico	619,3
273		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)-(pirimidin-2-il)-carbamoil)-5-metoxi-fenil)piperidin-4-il)-metoxi)-5-fluoropiridin-4-il)propanoico	620,3
274		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)-(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)-5-fluoropiridin-4-il)propanoico	633,3
275		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)-(6-metilpiridin-2-il)-carbamoil)-5-metoxi-fenil)piperidin-4-il)metoxi)-2-fluoro-fenil)propanoico	632,3
276		Ácido 3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)fenil)-4-metoxibutanoico	618,3

[Tabla 2-47]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
277		Ácido 3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)fenil)-3-metilbutanoico	602,4

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
278		Ácido (3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-piperidin-4-il)metoxi)fenil)oxetan-3-il)acético	616,3
279		Ácido (3S)-ciclopropil-3-(3-(((3R,4S)-1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	614,3
280		Ácido (3S)-ciclopropil-3-(3-(((3R,4R)-1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-3-metilpiperidin-4-il)metoxi)fenil)-propanoico	614,3
281		Ácido (3S)-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)-(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-3,3-difluoropiperidin-4-il)metoxi)-fenil)-propanoico	636,4
282		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)-(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)azetidin-3-il)metoxi)-fenil)-propanoico	572,3

[Tabla 2-48]

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
283		Ácido 3-ciclopropil-3-(3-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)-(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)-pirrolidin-3-il)metoxi)-fenil)-propanoico	586,3

Ej. n.º	Fórmula estructural	Nombre IUPAC	EM
284		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-((2,2-dimetilpropil)(4,6-dimetilpiridin-2-il)-carbamoil)-2-metoxipiridin-4-il)-piperidin-4-il)-metoxi)piridin-4-il)propanoico	630,3
285		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-((ciclopropilmetil)(4,6-dimetilpiridin-2-il)carbamoil)-2-metoxipiridin-4-il)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	614,3
286		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-((2,2-dimetilpropil)(2,6-dimetilpirimidin-4-il)carbamoil)-2-metoxipiridin-4-il)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	631,3
287		Ácido 3-ciclopropil-3-(2-((1-(5-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-2-metoxipiridin-4-il)-piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico	617,3

### Ejemplo experimental 1

Construcción de células CHO que expresan GPR40 humano

- 5 El plásmido hGPR40/ pAKKO-1.11H para expresión en células de mamífero, en el que el fragmento de ADNc (SEQ ID NO: 1) que codificaba el GPR40 humano de longitud completa se incorporó en un vector de expresión pAKKO-1.11H (Biochimica et Biophysica Acta vol. 1219 págs. 251-259 (1994)), se transfeció en células CHO-dhfr(-) (ATCC,CRL-9096) usando Lipofectamine 2000 (Invitrogen:11668-019). Después de la transfección, se realizó el método de cultivo en dilución limitante para selección un clon en medio de selección ( $\alpha$ -MEM sin ácido nucleico (Invitrogen:12561-056)) que contenía suero bovino dializado 10 % (Invitrogen:26400-044)). El nivel de expresión de ARNm de GPR40 humano se confirmó mediante PCR TaqMan (Life Technologies), y la actividad de movilización de calcio intracelular de ligando de GPR40 (ácido  $\gamma$ -linolénico) se confirmó por FLIPR (Molecular Devices), y se seleccionó un clon de células CHO que expresaban GPR40 humano.
- 10

**Ejemplo experimental 2**

5 Evaluación de la actividad agonista de GPR40 con aumento en la concentración de  $Ca^{2+}$  intracelular como un índice. Se suspendieron células CHO(dhfr-) que expresaban de forma estable GPR40 en MEM $\alpha$  (Nikken Bio Medical Laboratory) que contenía suero bovino dializado al 10 % (JR Scientific), HEPES 10 mM (Life Technologies),  
 10 penicilina 100 U/ml, estreptomycin 100  $\mu$ g/ml (Life Technologies), y se sembraron en una placa de cultivo celular negra/transparente de 384 pocillos a 10.000 células/pocillo. Después de cultivo durante una noche en un incubador de CO<sub>2</sub> a 37 °C, se retiró el sobrenadante de cultivo, y el tampón de carga [la sonda de  $Ca^{2+}$  unida al kit de calcio II-iCellux (DOJINDO) se disolvió en tampón de ensayo (HEPES 20 mM, BSA sin ácidos grasos 0,1 % (Sigma-Aldrich), HBSS que contenía probenecid 2,5 mM (DOJINDO) (Life Technologies))] se añadió a 30  $\mu$ l/pocillo. Después de dejar  
 15 durante 1 h a temperatura ambiente bajo protección lumínica, se añadió tampón de ensayo que contenía el compuesto de ensayo a una concentración final de 1  $\mu$ M a 10  $\mu$ l/pocillo en FLIPR Tetra (Molecular Devices), y la cantidad de fluorescencia se midió sucesivamente. La actividad agonista de GPR40 humano calculada usando un aumento en la concentración de  $Ca^{2+}$  intracelular como un índice, en el que la actividad de 10  $\mu$ M del compuesto del Ejemplo 153 fue del 100 % y la actividad cuando se añadió DMSO en lugar del compuesto de ensayo fue del 0 %.

[Tabla 3-1]

Ejemplo n.º	Actividad
1	97 %
4	97 %
5	85 %
6	73 %
54	89 %
55	84 %
56	83 %
57	58 %
59	73 %
60	52 %
62	101 %
109	90 %
110	104 %
111	100 %
112	98 %
113	102 %
114	98 %
115	96 %
116	101 %
117	95 %
118	103 %
119	52 %
120	100 %
121	95 %
122	101 %
123	99 %
124	96 %
125	95 %
126	99 %
127	94 %
128	103 %
129	81 %
130	100 %

ES 2 672 992 T3

Ejemplo n.º	Actividad
131	85 %
132	99 %

[Tabla 3-2]

Ejemplo n.º	Actividad
133	98 %
134	84 %
135	94 %
136	95 %
137	96 %
138	102 %
139	96 %
140	93 %
141	81 %
142	97 %
143	102 %
144	79 %
145	96 %
146	82 %
147	97 %
148	104 %
149	101 %
150	84 %
151	87 %
152	100 %
154	100 %
155	96 %
156	98 %
157	96 %
158	96 %
159	103 %
160	97 %
161	97 %
162	99 %
163	89 %
164	88 %
165	97 %
166	97 %
167	90 %
168	100 %

[Tabla 3-3]

Ejemplo n.º	Actividad
169	106 %
170	104 %
171	106 %

Ejemplo n.º	Actividad
172	97 %
173	103 %
174	104 %
175	90 %
178	103 %
179	84 %
180	105 %
181	91 %
188	95 %
189	89 %
190	66 %
191	86 %
192	90 %
193	39 %
194	77 %
195	98 %
196	81 %
197	103 %
198	94 %
199	93 %
200	89 %
201	92 %
202	102 %
228	99 %
229	101 %
230	98 %
231	92 %
232	85 %
233	85 %
234	97 %
235	91 %
236	91 %

[Tabla 3-4]

Ejemplo n.º	Actividad
237	98 %
238	101 %
239	100 %
240	99 %
241	95 %
242	93 %
243	101 %
244	99 %
245	102 %
246	103 %



Ejemplo n.º	Actividad
247	102 %
250	91 %
251	91 %
252	87 %
253	74 %
254	74 %
255	103 %
256	96 %
257	98 %
258	94 %
259	77 %
260	89 %
261	11 %
262	90 %
263	94 %
264	52 %
265	85 %
266	94 %
267	96 %
268	92 %
269	103 %
270	95 %
271	98 %
272	95 %
273	101 %

[Tabla 3-5]

Ejemplo n.º	Actividad
274	104 %
275	99 %
276	96 %
277	110 %
278	78 %
279	92 %
280	6 %
281	92 %
284	103 %
285	99 %
286	107 %
287	82 %

Como resulta evidente a partir de la Tabla 3, El compuesto de la presente invención mostró actividad agonista de GPR40 superior.

**Ejemplo experimental 3**

- 5 Los efectos reductores de glucosa y acción insulínica del compuesto de la presente invención se evaluaron por un ensayo de tolerancia a glucosa oral usando ratas N-STZ-1.5.

(1) Animal usado

Se administró por vía subcutánea estreptozotocina (120 mg/kg) a ratas Wistar Kyoto macho de 1 o 2 días de edad para preparar ratas N-STZ-1.5 modelo diabético de tipo 2. Se permitió a las ratas acceso libre a dieta de pienso de laboratorio convencional (CE-2, CLEA Japan, Inc.).

5 (2) Métodos y resultados experimentales

Se sometieron ratas N-STZ-1.5 macho (25 semanas de edad) a ayunas durante 15-17 h y se midió el peso corporal. Se añadió heparina (Ajinomoto Co., Inc.) como un anticoagulante y aprotinina (SIGMA) como un inhibidor de proteasa, y se recogieron muestras de sangre de la vena de la cola. La sangre se centrifugó, se midieron las concentraciones de glucosa y triglicérido en plasma y las ratas se dividieron en cada grupo (n=6) basándose en estos parámetros. Se administró por vía oral una suspensión de metilcelulosa 0,5 % (grupo de control) o metilcelulosa 0,5 % que contenía un compuesto de ensayo (3 mg/kg de peso corporal) a las ratas a 5 ml/kg y, 1 h después de la administración, se administró por vía oral solución de glucosa (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) a 1,5 g/7,5 ml/kg. Inmediatamente antes (valor de 0 min) y 10, 30 y 60 min después de la carga de glucosa, se extrajo sangre de la vena de la cola, se centrifugó y se midieron las concentraciones de glucosa e insulina en plasma. Se midieron las concentraciones de glucosa y triglicéridos por el aparato de análisis automático 7180 (Hitachi, Ltd.), y se midió la concentración de insulina mediante kit de radioinmunoensayo de insulina de rata (Millipore). Se calcularon el área bajo la curva (ABC) de glucosa y ABC de insulina usando las siguientes fórmulas, y se calcularon la tasa de reducción de glucosa en sangre (%) y la tasa de aumento de insulina (veces) por las siguientes fórmulas a partir de las ABC obtenidas. Se analizó una diferencia estadística significativa con respecto al grupo de control mediante el ensayo de Dunnett o el ensayo de Steel. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

ABC de glucosa (0-60 min):

$$\{(glucosa \text{ en plasma a los } 0 \text{ min}) + (glucosa \text{ en plasma a los } 10 \text{ min})\} \times 10/2 + \{(glucosa \text{ en plasma a los } 10) + (glucosa \text{ en plasma a los } 30 \text{ min})\} \times 20/2 + \{(glucosa \text{ en plasma a los } 30 \text{ min}) + (glucosa \text{ en plasma a los } 60 \text{ min})\} \times 30/2$$

25 ABC de insulina (0-60 min):

$$\{(insulina \text{ en plasma a los } 0 \text{ min}) + (insulina \text{ en plasma a los } 10 \text{ min})\} \times 10/2 + \{(insulina \text{ en plasma a los } 10) + (insulina \text{ en plasma a los } 30 \text{ min})\} \times 20/2 + \{(insulina \text{ en plasma a los } 30 \text{ min}) + (insulina \text{ en plasma a los } 60 \text{ min})\} \times 30/2$$

tasa de reducción de glucosa en sangre (%):

30  $[(ABC \text{ de glucosa del grupo de administración del compuesto de ensayo}/ABC \text{ de glucosa del grupo de control}) - 1] \times 100$

tasa de aumento de insulina (veces):

$ABC \text{ de insulina del grupo de administración del compuesto de ensayo}/ABC \text{ de insulina del grupo de control}$

[Tabla 4]

compuesto	tasa de reducción de glucosa en sangre (%)	tasa de aumento de insulina (veces)
Ejemplo 184	27,9 <sup>§</sup>	1,4
Ejemplo 185	30,8 <sup>§</sup>	1,6
Ejemplo 245	44,5 <sup>§</sup>	2,1**
Ejemplo 246	42,7 <sup>§</sup>	2,1**
Ejemplo 247	41,5 <sup>§</sup>	2,0**
**; p≤0,01, (ensayo de Dunnett) §; p≤0,05, (ensayo de Steel)		

35 Como resulta evidente a partir de la Tabla 4, el compuesto de la presente invención mostró efectos reductores de glucosa y acción insulínica superiores.

Ejemplo de formulación 1 (producción de cápsula)	
1) compuesto del Ejemplo 1	30 mg
2) celulosa en polvo finamente dividida	10 mg
3) lactosa	19 mg
4) estearato de magnesio	1 mg

Ejemplo de formulación 1 (producción de cápsula)

total 60 mg

1), 2), 3) y 4) se mezclan y se usan para rellenar una cápsula de gelatina.

Ejemplo de formulación 2 (producción de comprimidos)

1) compuesto del Ejemplo 1	30 g
2) lactosa	50 g
3) almidón de maíz	15 g
4) carboximetilcelulosa de calcio	44 g
5) estearato de magnesio	1 g
1000 comprimidos	total 140 g

La cantidad completa de 1), 2) y 3) y 4) (30 g) se amasa con agua, se seca al vacío y se tamiza. El polvo tamizado se mezcla con 4) (14 g) y 5) (1 g), y la mezcla se perfora por una máquina de producción de comprimidos, de modo que se obtienen 1000 comprimidos que contienen 30 mg del compuesto del Ejemplo 1 por comprimido. Aplicabilidad industrial

5

El compuesto de la presente invención tiene actividad agonista de GPR40 y acción secretagoga de GLP-1 superiores, y es útil como un agente para la profilaxis o el tratamiento de la diabetes y similares.

Esta solicitud se basa en una solicitud de patente n.º 2013-167065 presentada en Japón.

**Listado de secuencias**

10 <110> TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

<120> Compuesto aromático

<130> T8063-WOEP/MH

<150> JP2013-167065

<151> 09/08/2013

15 <160> 1

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 900

<212> ADN

20 <213> *Homo sapiens*

<223> ADNc que codifica GPR40 humano

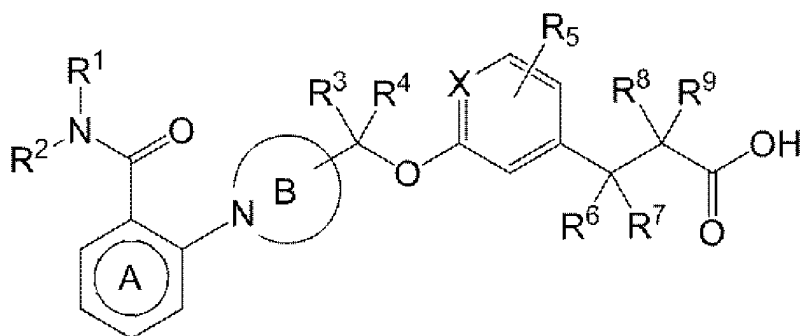
<400> 1

ES 2 672 992 T3

atggacctgc ccccgagct ctcttcggc ctctatgtgg ccgcctttgc gctgggcttc	60
ccgctcaacg tcctggccat ccgagggcgc acggcccacg cccggctccg tctcaccct	120
agcctggtct acgccctgaa cctgggctgc tccgacctgc tgctgacagt ctctctgccc	180
ctgaaggcgg tggaggcgct agcctccggg gcctggcctc tgccggcctc gctgtgcccc	240
gtcttcgcgg tggcccactt cttcccactc tatgcccggc ggggcttctt ggcccacctg	300
agtgcaggcc gctacctggg agcagccttc cccttgggct accaagcctt ccggaggccg	360
tgctattcct ggggggtgtg cgcggccatc tgggcccctc tcctgtgtca cctgggtctg	420
gtctttgggt tggaggctcc aggaggctgg ctggaccaca gcaacacctc cctgggcatc	480
aacacaccgg tcaacggctc tccggtctgc ctggaggcct gggaccggc ctctgccggc	540
ccggcccgcg tcagcctctc tctcctgctc tttttctctc ccttggccat cacagccttc	600
tgctacgtgg gctgcctccg ggcactggcc cgctccggcc tgacgcacag gcggaagctg	660
cgggccgcct ggggtggccg cggggccctc ctcaagctgc tgctctgctg aggaccctac	720
aacgcctcca acgtggccag cttcctgtac cccaatctag gaggctcctg gcggaagctg	780
gggctcatca cgggtgcctg gagtgtggtg cttaatccgc tggtgaccgg ttacttggga	840
aggggtcctg gcctgaagac agtgtgtgcg gcaagaacgc aagggggcaa gtcccagaag	900

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):



en donde

- 5 el anillo A es un anillo aromático opcionalmente sustituido de manera adicional;  
 el anillo B es un anillo saturado de 4-6 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido de manera adicional;  
 X es -N= o -CH=;  
 cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente un átomo de hidrógeno o un sustituyente;
- 10 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están opcionalmente unidos entre sí para formar, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, un anillo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido;  
 cada uno de R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o a grupo alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 cada uno de R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> es independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>;
- 15 R<sup>6</sup> es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido, un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido o un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido; y  
 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> están opcionalmente unidos entre sí para formar, junto con el átomo de carbono adyacente, un anillo de 3 a 10 miembros opcionalmente sustituido o una sal del mismo.
- 20 2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el anillo A es un anillo de benceno opcionalmente sustituido de manera adicional con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre
- (1) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>;  
 (2) un grupo carbamoilo;  
 (3) un grupo hidroxilo;  
 (4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- 25 (5) un grupo alquiltío C<sub>1-6</sub>;  
 (6) un grupo ciano;  
 (7) un átomo de halógeno; y  
 (8) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o una sal del mismo.
- 30 3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el anillo B es (1) un anillo de azetidina, (2) un anillo de pirrolidina o (3) un anillo de piperidina opcionalmente sustituido de manera adicional con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> o una sal del mismo.
4. El compuesto según la reivindicación 1, en donde X es -N= o una sal del mismo.
5. El compuesto según la reivindicación 1, en donde cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente
- (i) un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre

- (1) ciano, (2) hidroxilo, (3) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, (4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (5) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (6) un grupo heterocíclico aromático, (7) un grupo heterocíclico no aromático, (8) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, (9) un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-amino opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y (10) un átomo de halógeno o
- 5 (ii) un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre
- (1) ciano, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (4) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, (5) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, (6) un grupo heterociclil-carbonilo que contiene nitrógeno y (7) un grupo mono o dialquil-carbamoilo C<sub>1-6</sub> o una sal del mismo.
- 10 6. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son átomos de hidrógeno o una sal de los mismos.
7. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R<sup>6</sup> es un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> o una sal del mismo.
8. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el anillo A es un anillo de benceno opcionalmente sustituido de manera adicional con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre
- 15 (1) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>;
- (2) un grupo carbamoilo;
- (3) un grupo hidroxilo;
- (4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno;
- (5) un grupo alquiltio C<sub>1-6</sub>;
- 20 (6) un grupo ciano;
- (7) un átomo de halógeno; y
- (8) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,
- el anillo B es (1) un anillo de azetidina, (2) un anillo de pirrolidina o (3) un anillo de piperidina opcionalmente sustituido de manera adicional con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>,
- 25 X es -N=,
- cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente
- (i) un grupo alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre
- 30 (1) ciano, (2) hidroxilo, (3) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno y un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, (4) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (5) un grupo arilo C<sub>6-14</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (6) un grupo heterocíclico aromático, (7) un grupo heterocíclico no aromático, (8) un grupo alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, (9) un grupo mono o dialquil C<sub>1-6</sub>-amino opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno y (10) un átomo de halógeno o
- (ii) un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados entre
- 35 (1) ciano, (2) un átomo de halógeno, (3) un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, (4) un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>, (5) un grupo alcoxi C<sub>1-6</sub>, (6) un grupo heterociclil-carbonilo que contiene nitrógeno y (7) un grupo mono o dialquil-carbamoilo C<sub>1-6</sub>,
- R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son átomos de hidrógeno y
- R<sup>6</sup> es un grupo cicloalquilo C<sub>3-10</sub>,
- 40 o una sal del mismo.
9. Ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(6-metilpiridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico o una sal del mismo.
10. Ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(4,6-dimetilpirimidin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-4-il)propanoico o una sal del mismo.
- 45 11. Ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(2-((1-(2-((2,2-dimetilpropil)(piridin-2-il)carbamoil)-5-metoxifenil)piperidin-4-il)metoxi)-

piridin-4-il)propanoico o una sal del mismo.

12. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo para su uso como un medicamento.

13. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, que es un regulador de la función del receptor GPR40.

- 5 14. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo para su uso en un método para la prevención o el tratamiento de la diabetes en un mamífero, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto sal del mismo al mamífero.