

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 715 377**

51 Int. Cl.:

**C07D 207/333** (2006.01)

**C07D 207/34** (2006.01)

**A61K 31/40** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2014 PCT/US2014/021762**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.09.2015 WO15134038**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2014 E 14717256 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019 EP 3114111**

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

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**04.06.2019**

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)**  
**Turnhoutseweg 30**  
**2340 Beerse , BE**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 715 377 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).

## DESCRIPCION

Derivados de pirrol bicíclicos útiles como agonistas de GPR120

5 CAMPO DE LA INVENCION

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

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Se está desarrollando una epidemia de diabetes mellitus en todo el mundo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) informando de una prevalencia mundial de 177 millones de pacientes con diabetes. Se estima que la incidencia de todas las formas de diabetes totaliza aproximadamente el 2,8% de la población mundial. El número de pacientes diabéticos recientemente diagnosticados está aumentando en un 4-5% por año. Se proyecta que el número total de personas con diabetes en todo el mundo aumente a 366 millones (prevalencia del 4,4%) en el 2030. La diabetes tipo 2 representa aproximadamente el 95% de todos los casos de diabetes. Las complicaciones a largo plazo de la diabetes tipo 2 incluyen aterosclerosis, enfermedad cardíaca, derrame cerebral, enfermedad renal en etapa terminal, retinopatía que lleva a ceguera, daño nervioso, disfunción sexual, infecciones frecuentes y úlceras en los pies difíciles de tratar, que a veces dan como resultado la amputación de los miembros inferiores. Los diabéticos tienen el doble de probabilidades de desarrollar una enfermedad cardiovascular o tener un derrame cerebral, de 2 a 6 veces más probabilidades de tener ataques isquémicos transitorios, y de 15 a 40 veces más probabilidades de requerir una amputación de miembros inferiores en comparación con la población general. El costo total estimado de la diabetes en el 2007 en los Estados Unidos fue de 174 billones de \$, incluidos 116 billones de \$ en gastos médicos. Los componentes más importantes de los gastos médicos atribuidos a la diabetes son la atención hospitalaria para pacientes hospitalizados (50% del costo total), medicamentos y suministros para la diabetes (12%), recetas al por menor para tratar las complicaciones de la diabetes (11%), y visitas al consultorio médico (9%). Esto puede estar relacionado con la falta de eficacia duradera de las terapias de fármacos actuales para la diabetes tipo 2 (> 50% de los pacientes tipo 2 no alcanzan el control de glucosa en sangre objetivo con los fármacos orales actuales después de 5 años de tratamiento). Hay un consenso general de que existe una necesidad considerable para mejorar la conciencia, el diagnóstico y nuevas terapias de fármacos más eficaces para la diabetes.

El GLP-1 se secreta de células específicas en el colon de acuerdo con una comida y es un regulador clave de la homeostasis de la glucosa, uniendo el intestino, el cerebro y el páncreas. El GLP-1 potencia la secreción de insulina, reduce la secreción de glucagón y conserva la función de las células  $\beta$  a la vez que mejora la saciedad. Los niveles de GLP-1 posprandiales se reducen en los diabéticos tipo 2 y se elevan dramáticamente de acuerdo con la cirugía de bypass gástrico, contribuyendo a la mejora de la diabetes tipo 2 en estos pacientes. Los enfoques que prolongan la vida media de GLP-1 (JANUVIA (Merck), GALVUS (Novartis)) o activan el receptor de GLP-1 (BYETTA (Amylin)) se han aprobado recientemente para su uso en la diabetes tipo 2.

La hiperinsulinemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se debe a la resistencia periférica a la insulina, junto con una secreción de insulina pancreática inadecuada y niveles elevados de glucagón. Hay una fuerte correlación entre la obesidad y la resistencia a la insulina periférica y la hiperinsulinemia. La acumulación de ácidos grasos libres en tejidos sensibles a la insulina distintos de la grasa (es decir, el músculo y el hígado) da como resultado resistencia a la insulina en los tejidos. Adicionalmente, los ácidos grasos libres tienen un efecto directo sobre el páncreas y en el colon y estimulan aún más la secreción de insulina dependiente de la glucosa y la liberación de GLP-1 con exposición aguda, mientras que la exposición crónica de ácidos grasos libres perjudica la secreción de insulina y se vuelve tóxica para las células  $\beta$ . En el hígado, se ha relacionado la hiperinsulinemia per se con la exacerbación de la resistencia a la insulina al aumentar la acumulación de ácidos grasos en el hígado y la producción de glucosa hepática creando un círculo vicioso de progresión de la enfermedad. Las estrategias terapéuticas actuales solo abordan parcialmente la compleja patología de los ácidos grasos libres en la exacerbación de la diabetes. Los agentes que se dirigen tanto a la función del hígado como la del páncreas, directa o indirectamente mediante la liberación de GLP-1, ya sea individualmente o en combinación con el tratamiento actual, podrían mejorar significativamente el control de la glucosa en sangre a la vez que mantienen la función de las células  $\beta$ . Los agentes que potencian la liberación de GLP-1 también tienen la capacidad de reducir el peso, proporcionando beneficios adicionales.

El GPR120 es un receptor acoplado a siete proteínas G transmembrana (GPCR) que se expresa predominantemente en el intestino y el tejido adiposo. El GPR120 funciona como un receptor para ácidos grasos libres de cadena larga (FFA). La estimulación FFA aguda de GPR120 en líneas celulares que expresan GLP-1 amplifica la liberación de GLP-1. La administración de ácido  $\alpha$ -linolénico en el colon de ratones aumenta el GLP-1 y potencia la liberación de insulina de acuerdo con un desafío de glucosa. Por el contrario con los agonistas de GPR40, la bibliografía existente sugiere que un agonista de GPR120 potenciaría la secreción de insulina y reduciría

el glucagón indirectamente a través de la liberación de GLP-1. El GPR120 también se expresa en tejido adiposo, con expresión inducida durante la diferenciación. Se ha demostrado que la inhibición de la expresión de GPR120 en los adipocitos 3T3-L1 reduce la diferenciación de los adipocitos. El papel del receptor en el tejido adiposo o en las células del gusto de la boca, donde también se ha encontrado, sigue sin estar claro.

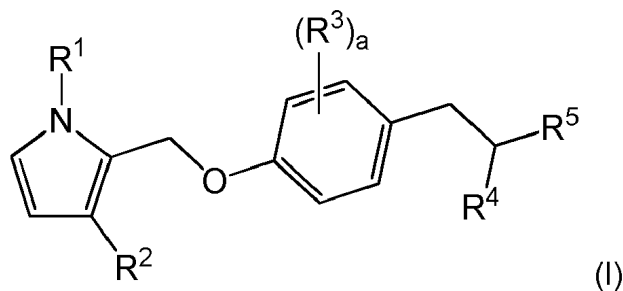
El GPR120 es un GPCR acoplado a Gq que actúa como un receptor para ácidos grasos de cadena larga. Pertenece a una familia de GPCR de unión a lípidos que incluyen GPR 40, 41, 43. Funcionalmente, el homólogo más cercano de GPR120 es GPR40. Se han clonado receptores de GPR120 de rata y ratón clonados y tienen una homología >85% con el receptor humano. El GPR120 señala a través de Gq para elevar los niveles de Ca<sup>2+</sup> intracelulares así como para activar las cascadas de transducción de señales de MAP quinasa. La activación de GPR120 del flujo de calcio y la activación de PKC es más probable como los FFA contribuyen a la liberación de GLP-1 en células L.

Aunque se sabe relativamente poco acerca de GPR120 debido a la falta de herramientas farmacológicas selectivas potentes o un fenotipo metabólico documentado de ratones knockout GPR120, el potencial para elevar el GLP-1 desde una perspectiva de moléculas pequeñas es atractivo como un nuevo enfoque para las necesidades médicas no satisfechas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y trastornos relacionados. Los efectos beneficiosos de elevar el GLP-1 ya están bien validados en la clínica y, además de una homeostasis de la glucosa mejorada, ofrecen el potencial de pérdida de peso. Por tanto, se teoriza que los agonistas de GPR120 pueden ser complementarios a las terapias para la diabetes existentes que afectan a la sensibilidad a la insulina del hígado y aquellas que preservan la función de las células  $\beta$ .

Sigue habiendo una necesidad de agonistas de GPR120 para el tratamiento de trastornos que incluyen, pero no están limitados a, obesidad, diabetes mellitus tipo II, dislipidemia y similares.

#### SUMARIO DE LA INVENCION

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



en los que

- R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo y 2-fluoro-4-metilfenilo;
- R<sup>2</sup> es trifluorometilo;
- a es un número entero de 1 a 2;
- R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste de 2-cloro, 3,5-difluoro, 3-metilo, 2,3-dimetilo y 2-trifluorometilo;
- R<sup>4</sup> es hidrógeno;
- R<sup>5</sup> es -C(O)OH;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describen en la presente compuestos de fórmula (I) en los que

- R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de fenilo y piridinilo; en donde el fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halógeno, ciano, carboxi, -C(O)O-(alquilo C<sub>1-4</sub>), -C(O)-(alquilo C<sub>1-4</sub>), alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con fluoro, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido con fluoro;
- R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con flúor;
- a es un número entero de 0 a 3;
- cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con fluoro, y ciano;
- siempre que cuando a sea 2 o 3, solo un R<sup>3</sup> puede ser ciano;
- R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y metilo;
- R<sup>5</sup> se selecciona del grupo que consiste de CH<sub>2</sub>OH y C(O)OH;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención está dirigida además a procesos para la preparación de los compuestos de la invención de fórmula (I). La presente invención está dirigida además a un producto preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la presente.

Ilustrativa de la invención es una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y el producto preparado de acuerdo con el proceso descrito en la presente. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica elaborada mezclando el producto preparado de acuerdo con el proceso descrito en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable. Ilustrar la invención es un proceso para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar el producto preparado de acuerdo con el proceso descrito en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable.

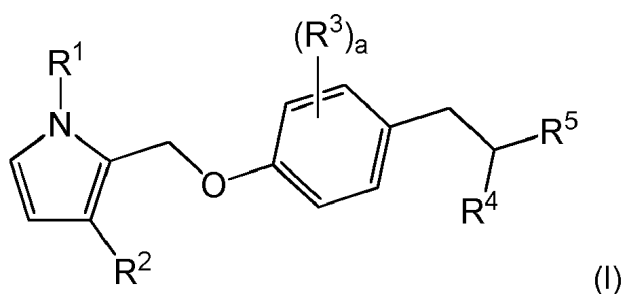
Ejemplos de la invención son los compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención descritos anteriormente para su uso en métodos para tratar un trastorno modulado por GPR120 (seleccionado del grupo que consiste de obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, tolerancia a la glucosa oral deteriorada, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, LDL elevado, triglicéridos elevados, inflamación inducida por la obesidad, osteoporosis y trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad, que comprenden administrar a un sujeto con necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas de la invención descritos anteriormente.

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

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

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

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



en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, a, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son como se definen en la presente. Los compuestos de la presente invención son agonistas de GPR120 útiles en el tratamiento de trastornos y enfermedades relacionados incluyendo obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, tolerancia a la glucosa oral deteriorada, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, LDL elevado, triglicéridos elevados,

obesidad inducida por inflamación, osteoporosis y trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad; Preferiblemente, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo II o dislipidemia.

5 La presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-fluoro-4-cloro-fenilo y 2-fluoro-4-metilfenilo; R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste de trifluorometilo; a es un número entero de 1 a 2; R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste de 2-cloro, 3,5-difluoro, 3-metilo, 2,3-dimetilo y 2-trifluorometilo; R<sup>4</sup> es hidrógeno; R<sup>5</sup> es C(O)OH; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 En una realización, la presente divulgación está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de fenilo y piridinilo; en los que el fenilo o piridinilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con fluoro, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido con fluoro. En otra realización, la presente divulgación está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de fenilo y piridinilo; en los que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con fluoro, alcoxi C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido con fluoro; y en los que el piridinilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste de alquilo C<sub>1-4</sub> y alcoxi C<sub>1-4</sub>. En otra realización, la presente divulgación está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de fenilo y piridin-3-ilo; en los que el fenilo está opcionalmente sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste de halógeno, alquilo C<sub>1-2</sub>, alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido con fluoro, alcoxi C<sub>1-2</sub> y alcoxi C<sub>1-2</sub> sustituido con fluoro.

25 En otra realización, la presente divulgación está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de fenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-cloro-fenilo, 3-fluoro-4-metil-fenilo, 6-metil-piridin-3-ilo, 6-etil-piridin-3-ilo y 6-metoxi-piridin-3-ilo.

30 En otra realización, la presente divulgación está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de fenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-clorofenilo, 3-fluoro-4-metil-fenilo, 6-metil-piridin-3-ilo, 6-etil-piridin-3-ilo y 6-metoxi-piridin-3-ilo. En otra realización, la presente divulgación está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de fenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-metoxifenilo, 6-metil-piridin-3-ilo, 6-etil-piridin-3-ilo y 6-metoxi-piridin-3-ilo. En otra realización, la presente divulgación está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de fenilo, 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 4-metoxifenilo, 6-metil-piridin-3-ilo, 6-etil-piridin-3-ilo y 6-metoxi-piridina-3-ilo. En otra realización, la presente divulgación está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de 4-clorofenilo, 4-metilfenilo, 4-etilfenilo, 6-metil-piridin-3-ilo y 6-etil-piridin-3-ilo.

40 La presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-fluoro-4-cloro-fenilo y 2-fluoro-4-metilfenilo. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-fluoro-4-cloro-fenilo y 2-fluoro-4-metilfenilo. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de 2,4-difluorofenilo, 2-fluoro-4-cloro-fenilo y 2-fluoro-4-metil-fenilo.

50 En una realización, la presente divulgación está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con fluoro. En otra realización, la presente divulgación está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-2</sub> y alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido con fluoro.

55 En otra realización, la presente divulgación está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, cloro, bromo, ciano, trifluorometilo y pentafluoroetilo. En otra realización, la presente divulgación está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, cloro, bromo y trifluorometilo. La presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>2</sup> es trifluorometilo.

60 En una realización, la presente divulgación está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub> y alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con fluoro. En otra realización, la presente divulgación está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste de halógeno, alquilo C<sub>1-2</sub> y alquilo C<sub>1-2</sub> sustituido con fluoro.

65 En otra realización, la presente divulgación está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste de cloro, bromo, ciano, trifluorometilo y pentafluoroetilo. En otra realización, la presente divulgación está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste de

cloro, bromo y trifluorometilo.

En una realización, la presente divulgación se dirige a compuestos de fórmula (I) en los que a es un número entero de 0 a 2. La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en los que a es un número entero de 1 a 2. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que a es 2.

En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que a es 1; y en los que el grupo  $R^3$  está unido en la posición 2- o 3- del anillo de fenilo. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que a es 2; y en los que los grupos  $R^3$  están unidos en las posiciones 2- y 3- o en las posiciones 3- y 5- del anillo de fenilo.

En una realización, la presente divulgación está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que cada  $R^3$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno y alquilo  $C_{1-4}$ . En otra realización, la presente divulgación está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que cada  $R^3$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de halógeno y alquilo  $C_{1-2}$ . En otra realización, la presente divulgación está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que cada  $R^3$  se selecciona independientemente del grupo que consiste de cloro, fluoro y metilo.

En otra realización, la presente divulgación está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que a es 2 y  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste de 2,3-difluoro, 2,3-dimetilo y 3,5-difluoro.

En otra realización, la presente divulgación está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que a es 2 y  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste de 2,3-difluoro, 2,3-dimetilo y 3,5-difluoro. En otra realización, la presente divulgación está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que a es 2 y  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste de 2,3-difluoro y 3,5-difluoro.

La presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que a es un número entero de 1 a 2 y  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste de 2-cloro, 3,5-difluoro, 3-metilo, 2,3-dimetilo y 2-trifluorometilo. En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que a es un número entero de 1 a 2 y  $R^3$  se selecciona del grupo que consiste de 3,5-difluoro, 3-metilo y 2,3-dimetilo.

En otra realización, la presente divulgación está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que  $R^4$  se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno y metilo. La presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que  $R^4$  es hidrógeno.

En otra realización, la presente divulgación está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que  $R^5$  se selecciona del grupo que consiste de  $-CH_2OH$  y  $-C(O)OH$ . En otra realización, la presente divulgación está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que  $R^5$  es  $-CH_2OH$ . La presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) en los que  $R^5$  es  $-C(O)OH$ .

Las realizaciones adicionales de la presente invención, incluyen aquellas en las que los sustituyentes seleccionados para una o más de las variables definidas en la presente (es decir, a,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , etc.) se seleccionan independientemente para que sean cualquier sustituyente individual o cualquier subconjunto de sustituyentes seleccionados de la lista completa como se define en la presente.

En otra realización de la presente invención es cualquier compuesto individual o subconjunto de compuestos seleccionados de los compuestos representativos enumerados en la Tabla 1 siguiente. Los compuestos representativos de la presente invención se enumeran en la Tabla 1 siguiente. A menos que se indique lo contrario, en donde un centro estereogénico está presente en el compuesto enumerado, el compuesto se preparó como una mezcla de isómeros estereoisómeros.

**Tabla 1: Compuestos Representativos de Fórmula (I)**

| ID N° | $R^1$         | $R^2$ | $(R^3)_a$    | $R^4$ | $R^5$    |
|-------|---------------|-------|--------------|-------|----------|
| 1     | 4-clorofenilo | H     | 2,3-dimetilo | H     | $C(O)OH$ |

(continuación)

| ID N° | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>  | (R <sup>3</sup> ) <sub>a</sub> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup>     |
|-------|----------------|-----------------|--------------------------------|----------------|--------------------|
| 2     | 4-etilfenilo   | H               | 2,3-dimetilo                   | H              | C(O)OH             |
| 3     | 4-bromofenilo  | H               | 2,3-dimetilo                   | H              | C(O)OH             |
| 4     | 4-clorofenilo  | H               | 2,3-difluoro                   | H              | C(O)OH             |
| 5     | 4-clorofenilo  | bromo           | 2,3-difluoro                   | H              | CH <sub>2</sub> OH |
| 6     | 4-clorofenilo  | bromo           | 2,3-difluoro                   | H              | C(O)OH             |
| 7     | 4-clorofenilo  | cloro           | 2,3-dimetilo                   | H              | CH <sub>2</sub> OH |
| 8     | 4-clorofenilo  | cloro           | 2,3-dimetilo                   | H              | C(O)OH             |
| 9     | 4-clorofenilo  | ciano           | 2,3-difluoro                   | H              | C(O)OH             |
| 10    | 4-clorofenilo  | cloro           | 2,3-difluoro                   | H              | CH <sub>2</sub> OH |
| 11    | 4-clorofenilo  | cloro           | 2,3-difluoro                   | H              | C(O)OH             |
| 12    | 4-clorofenilo  | ciano           | 2,3-dimetilo                   | H              | C(O)OH             |
| 13    | 4-clorofenilo  | bromo           | 2,3-dimetilo                   | H              | CH <sub>2</sub> OH |
| 14    | 4-clorofenilo  | bromo           | 2,3-dimetilo                   | H              | C(O)OH             |
| 15    | 4-clorofenilo  | trifluorometilo | 2,3-dimetilo                   | H              | C(O)OH             |
| 16    | 4-clorofenilo  | trifluorometilo | 2,3-difluoro                   | H              | C(O)OH             |
| 17    | 4-clorofenilo  | trifluorometilo | 2,3-dimetilo                   | H              | CH <sub>2</sub> OH |
| 18    | 4-bromofenilo  | trifluorometilo | 2,3-dimetilo                   | H              | CH <sub>2</sub> OH |
| 19    | fenilo         | trifluorometilo | 2,3-dimetilo                   | H              | CH <sub>2</sub> OH |
| 20    | 4-bromofenilo  | trifluorometilo | 2,3-difluoro                   | H              | C(O)OH             |
| 21    | 4-bromofenilo  | trifluorometilo | 2,3-difluoro                   | H              | CH <sub>2</sub> OH |
| 22    | 4-bromofenilo  | trifluorometilo | 3,5-difluoro                   | H              | C(O)OH             |
| 23    | 4-bromofenilo  | trifluorometilo | 2,3-dimetilo                   | H              | C(O)OH             |
| 24    | 4-metoxifenilo | trifluorometilo | 2,3-dimetilo                   | H              | C(O)OH             |
| 25    | 4-metoxifenilo | trifluorometilo | 2,3-dimetilo                   | H              | CH <sub>2</sub> OH |
| 26    | 4-metoxifenilo | trifluorometilo | 2,3-difluoro                   | H              | C(O)OH             |
| 27    | 4-metoxifenilo | trifluorometilo | 2,3-difluoro                   | H              | CH <sub>2</sub> OH |
| 28    | 4-metoxifenilo | trifluorometilo | 3,5-difluoro                   | H              | C(O)OH             |
| 29    | 4-clorofenilo  | trifluorometilo | 2,3-difluoro                   | H              | CH <sub>2</sub> OH |
| 30    | 4-bromofenilo  | trifluorometilo | 3,5-difluoro                   | H              | CH <sub>2</sub> OH |
| 31    | 4-metoxifenilo | trifluorometilo | 3,5-difluoro                   | H              | CH <sub>2</sub> OH |
| 32    | 4-etilfenilo   | trifluorometilo | 3,5-difluoro                   | H              | C(O)OH             |
| 33    | 4-etilfenilo   | trifluorometilo | 3,5-difluoro                   | H              | CH <sub>2</sub> OH |
| 34    | 4-etilfenilo   | trifluorometilo | 2,3-difluoro                   | H              | C(O)OH             |
| 35    | fenilo         | trifluorometilo | 3,5-difluoro                   | H              | CH <sub>2</sub> OH |
| 36    | 4-etilfenilo   | trifluorometilo | 2,3-dimetilo                   | H              | C(O)OH             |
| 37    | 4-metilfenilo  | trifluorometilo | 3,5-difluoro                   | H              | CH <sub>2</sub> OH |
| 38    | fenilo         | trifluorometilo | 3,5-difluoro                   | H              | C(O)OH             |
| 39    | 4-metilfenilo  | trifluorometilo | 3,5-difluoro                   | H              | C(O)OH             |

(continuación)

| ID N° | R <sup>1</sup>         | R <sup>2</sup>    | (R <sup>3</sup> ) <sub>a</sub> | R <sup>4</sup>  | R <sup>5</sup>     |
|-------|------------------------|-------------------|--------------------------------|-----------------|--------------------|
| 40    | 4-etilfenilo           | trifluorometilo   | 2,3-dimetilo                   | H               | CH <sub>2</sub> OH |
| 41    | 4-etilfenilo           | trifluorometilo   | 2,3-difluoro                   | H               | CH <sub>2</sub> OH |
| 42    | 4-metilfenilo          | trifluorometilo   | 2,3-difluoro                   | H               | C(O)OH             |
| 43    | 4-metilfenilo          | trifluorometilo   | 2,3-dimetilo                   | H               | C(O)OH             |
| 44    | 4-metilfenilo          | trifluorometilo   | 2,3-difluoro                   | H               | CH <sub>2</sub> OH |
| 45    | 4-metilfenilo          | trifluorometilo   | 2,3-dimetilo                   | H               | CH <sub>2</sub> OH |
| 46    | 4-clorofenilo          | trifluorometilo   | 3,5-difluoro                   | H               | CH <sub>2</sub> OH |
| 47    | 6-metil-piridin-3-ilo  | trifluorometilo   | 2,3-difluoro                   | H               | CH <sub>2</sub> OH |
| 48    | 6-metil-piridin-3-ilo  | trifluorometilo   | 3,5-difluoro                   | H               | CH <sub>2</sub> OH |
| 49    | 6-metil-piridin-3-ilo  | trifluorometilo   | 3,5-difluoro                   | H               | C(O)OH             |
| 50    | 6-metoxi-piridin-3-ilo | trifluorometilo   | 2,3-difluoro                   | H               | CH <sub>2</sub> OH |
| 51    | 6-metoxi-piridin-3-ilo | trifluorometilo   | 3,5-difluoro                   | H               | C(O)OH             |
| 52    | 6-metoxi-piridin-3-ilo | trifluorometilo   | 3,5-difluoro                   | H               | CH <sub>2</sub> OH |
| 53    | 6-metil-piridin-3-ilo  | trifluorometilo   | 2,3-difluoro                   | H               | C(O)OH             |
| 54    | 6-etil-piridin-3-ilo   | trifluorometilo   | 2,3-difluoro                   | H               | CH <sub>2</sub> OH |
| 55    | 6-etil-piridin-3-ilo   | trifluorometilo   | 3,5-difluoro                   | H               | CH <sub>2</sub> OH |
| 56    | 6-etil-piridin-3-ilo   | trifluorometilo   | 3,5-difluoro                   | H               | C(O)OH             |
| 57    | 6-metoxi-piridin-3-ilo | trifluorometilo   | 2,3-difluoro                   | H               | C(O)OH             |
| 58    | 6-etil-piridin-3-ilo   | trifluorometilo   | 2,3-difluoro                   | H               | C(O)OH             |
| 59    | 4-clorofenilo          | trifluorometilo   | 3,5-difluoro                   | CH <sub>3</sub> | C(O)OH             |
| 60    | 4-metilfenilo          | trifluorometilo   | 3,5-difluoro                   | CH <sub>3</sub> | C(O)OH             |
| 61    | 4-etilfenilo           | trifluorometilo   | 3,5-difluoro                   | CH <sub>3</sub> | C(O)OH             |
| 62    | 3-fluoro-4-metilfenilo | trifluorometilo   | 3,5-difluoro                   | H               | C(O)OH             |
| 63    | 4-clorofenilo          | pentafluoro-etilo | 3,5-difluoro                   | H               | C(O)OH             |
| 64    | 3-fluoro-4-metilfenilo | trifluorometilo   | 3,5-difluoro                   | CH <sub>3</sub> | C(O)OH             |
| 65    | 4-fluorofenilo         | trifluorometilo   | 3,5-difluoro                   | CH <sub>3</sub> | C(O)OH             |
| 66    | 3-fluoro-4-metilfenilo | trifluorometilo   | 2,3-dimetilo                   | H               | C(O)OH             |
| 67    | 3-fluoro-4-clorofenilo | trifluorometilo   | 3,5-difluoro                   | H               | C(O)OH             |
| 68    | 3-fluoro-4-clorofenilo | trifluorometilo   | 2,3-dimetilo                   | H               | C(O)OH             |
| 69    | 3-fluoro-4-clorofenilo | trifluorometilo   | 3,5-difluoro                   | CH <sub>3</sub> | C(O)OH             |
| 70    | 4-clorofenilo          | trifluorometilo   | 3,5-difluoro                   | H               | C(O)OH             |
| 71    | 2-fluoro-4-clorofenilo | trifluorometilo   | 3,5-difluoro                   | H               | C(O)OH             |
| 72    | 2-fluoro-4-metilfenilo | trifluorometilo   | 3,5-difluoro                   | H               | C(O)OH             |
| 73    | 2-fluoro-4-metilfenilo | trifluorometilo   | 2,3-dimetilo                   | H               | C(O)OH             |
| 74    | 2-fluoro-4-clorofenilo | trifluorometilo   | 2,3-dimetilo                   | H               | C(O)OH             |
| 75    | 2,4-difluorofenilo     | trifluorometilo   | 3,5-difluoro                   | H               | C(O)OH             |
| 76    | 3,4-difluorofenilo     | trifluorometilo   | 3,5-difluoro                   | H               | C(O)OH             |
| 77    | 2,4-difluorofenilo     | trifluorometilo   | 2,3-dimetilo                   | H               | C(O)OH             |
| 78    | 3,4-difluorofenilo     | trifluorometilo   | 2,3-dimetilo                   | H               | C(O)OH             |



(continuación)

| ID N° | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup>  | (R <sup>3</sup> ) <sub>a</sub> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> |
|-------|----------------|-----------------|--------------------------------|----------------|----------------|
| 79    | 3-fluorofenilo | trifluorometilo | 2-cloro                        | H              | C(O)OH         |
| 80    | 4-fluorofenilo | trifluorometilo | 2-cloro                        | H              | C(O)OH         |
| 81    | 3-fluorofenilo | trifluorometilo | 2-trifluorometilo              | H              | C(O)OH         |
| 82    | 4-fluorofenilo | trifluorometilo | 2-trifluorometilo              | H              | C(O)OH         |
| 83    | 4-fluorofenilo | trifluorometilo | 2,3-dimetilo                   | H              | C(O)OH         |
| 84    | 3-fluorofenilo | trifluorometilo | 2,3-dimetilo                   | H              | C(O)OH         |
| 85    | 3-fluorofenilo | trifluorometilo | 3,5-difluoro                   | H              | C(O)OH         |
| 86    | 4-fluorofenilo | trifluorometilo | 3-metil                        | H              | C(O)OH         |
| 87    | 4-fluorofenilo | trifluorometilo | 3,5-difluoro                   | H              | C(O)OH         |
| 88    | 3-fluorofenilo | trifluorometilo | 3-metil                        | H              | C(O)OH         |

En una realización, la presente invención está dirigida a cualquier compuesto individual o subconjunto de compuestos seleccionados del grupo como se enumera en la Tabla 2 siguiente.

**Tabla 2: Compuestos de Fórmula (I)**

| ID N° | Nombre del compuesto   |
|-------|--|
| 1     | Ácido 3-(4-{{1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico                     |
| 2     | Ácido 3-(4-{{1-(4-etilfenil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico                      |
| 3     | Ácido 3-(4-{{1-(4-bromofenil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico                     |
| 4     | Ácido 3-(4-{{1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-difluorofenil)propanoico                    |
| 5     | 3-(4-{{3-bromo-1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-difluorofenil)propan-1-ol                 |
| 6     | Ácido 3-(4-{{3-bromo-1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-difluorofenil)propanoico            |
| 7     | 3-(4-{{3-cloro-1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propan-1-ol                  |
| 8     | Ácido 3-(4-{{3-cloro-1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico             |
| 9     | Ácido 3-(4-{{1-(4-clorofenil)-3-ciano-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-difluorofenil)propanoico            |
| 10    | 3-(4-{{3-cloro-1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-difluorofenil)propan-1-ol                 |
| 11    | Ácido 3-(4-{{3-cloro-1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-difluorofenil)propanoico            |
| 12    | Ácido 3-(4-{{1-(4-clorofenil)-3-ciano-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico             |
| 13    | 3-(4-{{3-bromo-1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propan-1-ol                  |
| 14    | Ácido 3-(4-{{3-bromo-1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico             |
| 15    | Ácido 3-(4-{{1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico  |
| 16    | Ácido 3-(4-{{1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-difluorofenil)propanoico |
| 17    | 3-(4-{{1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propan-1-ol       |
| 18    | 3-(4-{{1-(4-Bromofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propan-1-ol       |
| 19    | 3-(2,3-dimetil-4-{{1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}fenil)propan-1-ol                |
| 20    | Ácido 3-(4-{{1-(4-bromofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-difluorofenil)propanoico |
| 21    | 3-(4-{{1-(4-bromofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-difluorofenil)propan-1-ol      |
| 22    | Ácido 3-(4-{{1-(4-bromofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-3,5-difluorofenil)propanoico |
| 23    | Ácido 3-(4-{{1-(4-bromofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico  |
| 24    | Ácido 3-(4-{{1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico |

(continuación)

| ID N° | Nombre del compuesto  |
|-------|---|
| 25    | 3-(4-[[1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propan-1-ol               |
| 26    | Ácido 3-(2,3-difluoro-4-[[1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico         |
| 27    | 3-(2,3-Difluoro-4-[[1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propan-1-ol              |
| 28    | Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico         |
| 29    | 3-(4-[[1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-difluorofenil)propan-1-ol               |
| 30    | 3-(4-[[1-(4-Bromofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propan-1-ol               |
| 31    | 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propan-1-ol              |
| 32    | Ácido 3-(4-[[1-(4-etilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico           |
| 33    | 3-(4-[[1-(4-etilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propan-1-ol                |
| 34    | Ácido 3-(4-[[1-(4-etilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-difluorofenil)propanoico           |
| 35    | 3-(3,5-difluoro-4-[[1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propan-1-ol                        |
| 36    | Ácido 3-(4-[[1-(4-etilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico            |
| 37    | 3-(3,5-Difluoro-4-[[1-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propan-1-ol               |
| 38    | Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico                   |
| 39    | Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico          |
| 40    | 3-(4-[[1-(4-etilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propan-1-ol                 |
| 41    | 3-(4-[[1-(4-etilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-difluorofenil)propan-1-ol                |
| 42    | Ácido 3-(2,3-difluoro-4-[[1-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico          |
| 43    | Ácido 3-(2,3-dimetil-4-[[1-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico           |
| 44    | 3-(2,3-Difluoro-4-[[1-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propan-1-ol               |
| 45    | 3-(2,3-Dimetil-4-[[1-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propan-1-ol                |
| 46    | 3-(4-[[1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propan-1-ol               |
| 47    | 3-(2,3-difluoro-4-[[1-(6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propan-1-ol        |
| 48    | 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propan-1-ol        |
| 49    | Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico   |
| 50    | 3-(2,3-difluoro-4-[[1-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propan-1-ol       |
| 51    | Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico  |
| 52    | 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propan-1-ol       |
| 53    | Ácido 3-(2,3-difluoro-4-[[1-(6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico   |
| 54    | 3-(4-[[1-(6-etilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-difluorofenil)propan-1-ol         |
| 55    | 3-(4-[[1-(6-etilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propan-1-ol         |
| 56    | Ácido 3-(4-[[1-(6-etilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico    |
| 57    | Ácido 3-(2,3-difluoro-4-[[1-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico  |
| 58    | Ácido 3-(4-[[1-(6-etilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-difluorofenil)propanoico    |
| 59    | Ácido 3-(4-[[1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico  |
| 60    | Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)-2-metilpropanoico  |
| 61    | Ácido 3-(4-[[1-(4-etilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico   |
| 62    | Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico |
| 63    | Ácido 3-(4-[[1-(4-clorofenil)-3-(pentafluoroetil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico         |

(continuación)

| ID N°    | Nombre del compuesto  |
|----------|---|
| 5<br>64  | Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)-2-metilpropanoico |
| 65       | Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)-2-metilpropanoico         |
| 66       | Ácido 3-(4-[[1-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico          |
| 10<br>67 | Ácido 3-(4-[[1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico         |
| 68       | Ácido 3-(4-[[1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico          |
| 69       | Ácido 3-(4-[[1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico |
| 15<br>70 | Ácido 3-(4-[[1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico                  |
| 71       | Ácido 3-(4-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico         |
| 72       | Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico         |
| 20<br>73 | Ácido 3-(4-[[1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico          |
| 74       | Ácido 3-(4-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico          |
| 75       | Ácido 3-(4-[[1-(2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico             |
| 25<br>76 | Ácido 3-(4-[[1-(3,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico             |
| 77       | Ácido 3-(4-[[1-(2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico              |
| 78       | Ácido 3-(4-[[1-(3,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico              |
| 79       | Ácido 3-(2-cloro-4-[[1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico                      |
| 30<br>80 | Ácido 3-(2-cloro-4-[[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico                      |
| 81       | Ácido 3-[4-[[1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2-(trifluorometil)fenil]propanoico           |
| 82       | Ácido 3-[4-[[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2-(trifluorometil)fenil]propanoico           |
| 35<br>83 | Ácido 3-(4-[[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico                  |
| 84       | Ácido 3-(4-[[1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico                  |
| 85       | Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico                 |
| 40<br>86 | Ácido 3-(4-[[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3-metilfenil)propanoico                      |
| 87       | Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico                 |
| 88       | Ácido 3-(4-[[1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3-metilfenil)propanoico                      |

45 En una realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste de ácido 3-(4-[[1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(4-etilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-difluorofenil)propanoico; ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico; ácido 3-(2,3-dimetil-4-[[1-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico; 3-(4-[[1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico; ácido 3-(2,3-difluoro-4-[[1-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

55 En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste de ácido 3-(4-[[1-(4-etilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-difluorofenil)propanoico; ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

60 En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste de ácido 3-(4-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico; ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-

5 dimetilfenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(3,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(3,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico; ácido 3-(2-cloro-4-[[1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico; ácido 3-(2-cloro-4-[[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico; ácido 3-[4-[[1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2-(trifluorometil)fenil]propanoico; Ácido 3-[4-[[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2-(trifluorometil)fenil]propanoico; ácido 3-(4-[[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico; ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3-metilfenil)propanoico; ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3-metilfenil)propanoico; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste de ácido 3-(4-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico; ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(3,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(3,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico; ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3-metilfenil)propanoico; Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3-metilfenil)propanoico; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste de ácido 3-(4-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico; ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(3,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(3,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 En otra realización, la presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I) seleccionados del grupo que consiste de ácido 3-(4-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico; ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico; ácido 3-(4-[[1-(2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50 En una realización, la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I); en donde el compuesto de fórmula tiene una EC<sub>50</sub> medida de acuerdo con el procedimiento de β-arrestina A enseñado en el Ejemplo Biológico 1, que sigue en la presente de menos de aproximadamente 1,0 mM, preferiblemente menos de aproximadamente 0,500 mM, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,200 mM, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,100 mM, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,050 mM.

55 En una realización, la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (I); en donde el compuesto de fórmula tiene una EC<sub>50</sub> medida de acuerdo con el procedimiento de Calcio A enseñado en el Ejemplo Biológico 2, que sigue en la presente de menos de aproximadamente 1,0 mM, preferiblemente menos de aproximadamente 0,500 mM, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,200 mM, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,100 mM, más preferiblemente menos de aproximadamente 0,050 mM.

## DEFINICIONES

65 Como se usa en la presente, "**halógeno**" significará cloro, bromo, flúor y yodo.

Como se usa en la presente, el término **"alquilo"**, ya sea usado solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas lineales y ramificadas. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo y similares. A menos que se indique lo contrario, el término **"alquilo C<sub>x-y</sub>"** en el que X e Y son números enteros incluirá una composición de cadena lineal y ramificada de entre X e Y átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1-4</sub>" incluirá una composición de cadena lineal y ramificada de entre 1 y 4 átomos de carbono, incluyendo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y t-butilo.

Un experto en la técnica reconocerá que el término **"-(alquilo C<sub>1-4</sub>)-"**denotará cualquier cadena de carbono de alquilo C<sub>1-4</sub> como se define en la presente, en donde dicha cadena de alquilo C<sub>1-4</sub> es divalente y está unido además a través de dos puntos de unión, preferiblemente a través de dos átomos de carbono terminales.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término **"alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con fluoro"** significará cualquier grupo alquilo C<sub>1-4</sub> como se ha definido anteriormente sustituido con por lo menos un átomo de fluoro, preferiblemente sustituido con de uno a tres átomos de fluoro. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, y similares.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, **"alcoxi"** denotará un radical de éter de oxígeno de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada descritos anteriormente. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi y similares. A menos que se indique lo contrario, el término **"alcoxi C<sub>x-y</sub>"** en el que X e Y son números enteros incluirá un radical de éter de oxígeno como se ha descrito anteriormente de entre X e Y átomos de carbono. Por ejemplo, "alcoxi C<sub>1-4</sub>" incluirá radicales de éter de oxígeno de entre 1 y 4 átomos de carbono, incluyendo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y t-butoxi.

Un experto en la técnica reconocerá que el término **"-(alcoxi C<sub>1-4</sub>)-"**denotará cualquier radical de éter de oxígeno de entre 1 y 4 átomos de carbono como se define en la presente, en donde dicho alcoxi C<sub>1-4</sub> es divalente y está unido además a través de dos puntos de unión, preferiblemente a través de dos átomos de carbono terminales.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término **"alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido con fluoro"** significará cualquier grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> como se ha definido anteriormente sustituido con por lo menos un átomo de fluoro, preferiblemente sustituido con de uno a tres átomos de fluoro. Los ejemplos adecuados incluyen pero no están limitados a -O-CF<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -O-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -O-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, y similares.

Cuando un grupo particular está **"sustituido"** (por ejemplo, alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, cicloalquilo C<sub>5-6</sub>, arilo, etc.), ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferiblemente de uno a cinco sustituyentes, más preferiblemente de uno a tres sustituyentes, lo más preferible de uno a dos sustituyentes, seleccionados independientemente de la lista de sustituyentes.

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

Como se usa en la presente, la notación **"\*\*"** denotará la presencia de un centro estereogénico.

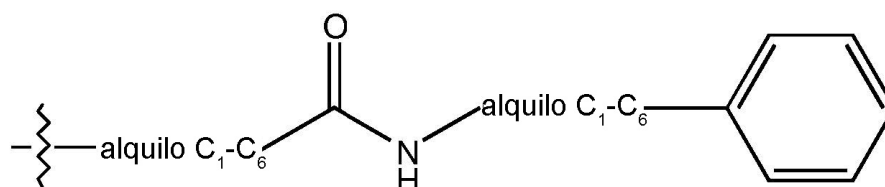
Cuando los compuestos de acuerdo con esta invención tienen por lo menos un **centro quiral**, pueden por lo tanto existir como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente como diastereómeros. Debe entenderse que todos estos isómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención. Preferiblemente, en donde el compuesto está presente como un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente el 80%, más preferiblemente, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente el 90%, más preferiblemente todavía en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente el 95%, más preferiblemente todavía, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente el 98%, lo más preferible, en un exceso enantiomérico mayor o igual a aproximadamente el 99%. De manera similar, en donde el compuesto está presente como un diastereómero, el diastereómero, está presente en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente el 80%, más preferiblemente, en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente el 90%, más preferiblemente todavía en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente el 95%, más preferiblemente todavía, en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente el 98%, lo más preferible, en un exceso diastereomérico mayor o igual a aproximadamente el 99%.

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

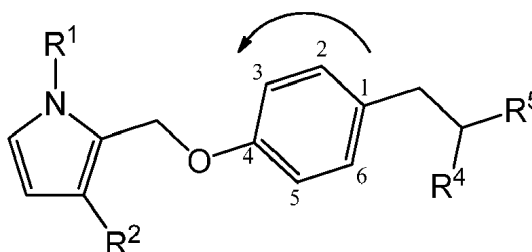
Además, se pretende que, dentro del alcance de la presente invención, cualquier elemento, en particular cuando se menciona en relación con un compuesto de fórmula (I), comprenda todos los isótopos y mezclas isotópicas de dicho elemento, ya sean de origen natural o producidos sintéticamente, ya sea con abundancia natural

o en forma isotópica enriquecida. Por ejemplo, una referencia al hidrógeno incluye dentro de su alcance  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D) y  $^3\text{H}$  (T). De manera similar, las referencias a carbono y oxígeno incluyen dentro de su alcance, respectivamente,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$  y  $^{16}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ . Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. Los compuestos radiomarcados de fórmula (I) pueden comprender un isótopo radiactivo seleccionado del grupo de  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  y  $^{82}\text{Br}$ . Preferiblemente, el isótopo radiactivo se selecciona del grupo de  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$ .

Bajo la nomenclatura estándar usada a lo largo de esta divulgación, la parte terminal de la cadena lateral designada se describe primero, seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Así, por ejemplo, un sustituyente "fenilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ aminocarbonilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ " se refiere a un grupo de la fórmula



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



Las abreviaturas usadas en la especificación, en particular los Esquemas y los Ejemplos, son las siguientes:

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| ADDP                        | = 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina         |
| n-BuLi                      | = n-butil litio                            |
| $\text{Bu}_3\text{P}$       | = Tributilfosfina                          |
| $\text{Cu}(\text{OAc})_2$   | = Acetato de cobre                         |
| DCE                         | = Dicloroetano                             |
| DCM                         | = Diclorometano                            |
| DIBAL                       | = Hidruro de diisobutilaluminio            |
| DIPEA o DIEA                | = Diisopropiletilamina                     |
| DMF                         | = N,N-Dimetilformamida                     |
| DMSO                        | = Dimetilsulfóxido                         |
| dppf                        | = 1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno        |
| EtOAc                       | = Acetato de etilo                         |
| HPLC                        | = Cromatografía líquida de alta presión    |
| Lah                         | = Hidruro de litio y aluminio              |
| LDL                         | = Lipoproteína de baja densidad            |
| Me                          | = Metilo (es decir, $-\text{CH}_3$ )       |
| MeCN                        | = Acetonitrilo                             |
| MeOH                        | = Metanol                                  |
| MOM                         | = Metoxi metil éter                        |
| MTBE                        | = Metil t-butil éter                       |
| NaOMe                       | = Metóxido de sodio                        |
| NMP                         | = N-metil-2-pirrolidinona                  |
| Pd/C                        | = Paladio sobre catalizador de carbono     |
| $\text{Pd}_2(\text{OAc})_2$ | = Acetato de paladio (II)                  |
| $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ | = Tris(dibencilideno acetona)dipaladio (0) |
| $\text{P}(\text{o-tol})_3$  | = Tri(o-tolil)fosfina                      |
| $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ | = Tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0)    |
| $\text{PPh}_3$              | = Trifenilfosfina                          |
| TBAF                        | = Fluoruro de tetra-n-butilamonio          |
| TEA                         | = Trietilamina                             |

|        |                      |
|--------|----------------------|
| THF    | = Tetrahidrofurano   |
| THP    | = Tetrahidropirano   |
| TIPS   | = Triisopropilsililo |
| Tosilo | = p-toluenosulfonilo |

5

Para los propósitos de la presente invención, el término "**modulado por el receptor GPR120**" se usa para referirse a la condición de estar afectado por la modulación del receptor GPR120, incluyendo pero no limitado a, el estado de estar mediado por el receptor GPR120.

10

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**trastorno modulado por el receptor GPR120**" significará cualquier enfermedad, trastorno o afección caracterizada porque por lo menos uno de sus síntomas característicos se alivia o elimina tras el tratamiento con un agonista del receptor GPR120. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a, obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, tolerancia a la glucosa oral deteriorada, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, LDL elevada, triglicéridos elevados, inflamación inducida por la obesidad, osteoporosis y trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad; preferiblemente, obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo II, dislipidemia o síndrome metabólico X; más preferiblemente, diabetes mellitus tipo II o dislipidemia.

15

20

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad**" significará cualquier enfermedad, trastorno o afección cardiovascular en la cual la obesidad o la diabetes (preferiblemente, diabetes tipo II) tiene un papel en el inicio o la exacerbación de dicho trastorno o afección. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a, hipertensión, aterosclerosis y fibrosis cardíaca.

25

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

30

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

35

Un experto en la técnica reconocerá que, en donde la presente invención está dirigida a compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en métodos de prevención, un sujeto con necesidad de ello (es decir, un sujeto con necesidad de prevención) incluirá cualquier sujeto o paciente (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano) que ha experimentado o mostrado por lo menos un síntoma del trastorno, enfermedad o afección a prevenir. Un sujeto con necesidad de ello puede ser adicionalmente un sujeto (preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano) que no haya mostrado ningún síntoma del trastorno, enfermedad o afección a prevenir, pero que haya sido considerado por un médico, practicante clínico u otro profesional médico que está en riesgo de desarrollar dicho trastorno, enfermedad o afección. Por ejemplo, el sujeto puede ser considerado en riesgo de desarrollar un trastorno, enfermedad o afección ( y por lo tanto con necesidad de prevención y tratamiento preventivo) como consecuencia del historial médico del sujeto, incluyendo pero no limitado a, historial familiar, predisposición, trastorno o afecciones coexistentes (concomitantes), pruebas genéticas, y similares.

40

45

El término "**sujeto**", como se usa en la presente, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento. Preferiblemente, el sujeto ha experimentado y/o mostrado por lo menos un síntoma de la enfermedad o trastorno a tratar y/o prevenir.

50

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

55

Como se usa en la presente, el término "**composición**" se pretende que abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

60

Como se proporciona más ampliamente en esta descripción escrita, términos como "**reaccionar**" y "**reaccionado**" se usan en la presente en referencia a una entidad química que es cualquiera de: (a) la forma realmente mencionada de dicha entidad química, y (b) cualquiera de las formas de tal entidad química en el medio en el que el compuesto se considera cuando se nombra.

65

Un experto en la técnica reconocerá que, donde no se especifique lo contrario, los pasos de la reacción se realizan en condiciones adecuadas, de acuerdo con métodos conocidos, para proporcionar el producto deseado. Un experto en la técnica reconocerá además que, en la especificación y las reivindicaciones como se presentan en la presente, en donde un reactivo o clase/tipo de reactivo (por ejemplo, base, solvente, etc.) se recita en más de un paso de un proceso, los reactivos individuales se seleccionan independientemente para cada paso de la reacción y pueden ser iguales o diferentes entre sí. Por ejemplo, en donde dos pasos de un proceso recitan una base orgánica o inorgánica como reactivo, la base orgánica o inorgánica seleccionada para el primer paso puede ser igual o diferente a la base orgánica o inorgánica del segundo paso. Además, un experto en la técnica reconocerá que en donde un paso de la reacción de la presente invención puede llevarse a cabo en una variedad de solventes o sistemas de solventes, dicho paso de la reacción también puede llevarse a cabo en una mezcla de los solventes o sistemas de solventes adecuados.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas que se dan en la presente no están calificadas con el término "**aproximadamente**". Se entiende que si el término "aproximadamente" se usa explícitamente o no, cada cantidad dada en la presente se refiere al valor dado real, y también se refiere a la aproximación a dicho valor dado que razonablemente se inferiría en base a la experiencia habitual en la técnica, incluyendo las aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas en la presente se recitan como un intervalo de aproximadamente la cantidad X a aproximadamente la cantidad Y. Se entiende que en el caso de un intervalo, el intervalo no se limita a los límites superior e inferior citados, sino que incluye el intervalo completo desde aproximadamente la cantidad X hasta aproximadamente la cantidad Y, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo.

Los ejemplos de solventes, bases, temperaturas de reacción y otros parámetros y componentes de la reacción adecuados se proporcionan en las descripciones detalladas que siguen en la presente. Un experto en la técnica reconocerá que la enumeración de dichos ejemplos no se pretende, y no debe interpretarse, como limitativa de ninguna manera la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen a continuación. Un experto en la técnica reconocerá además que, en donde un paso de reacción de la presente invención puede llevarse a cabo en una variedad de solventes o sistemas de solventes, dicho paso de la reacción también puede llevarse a cabo en una mezcla de solventes o sistemas de solventes adecuados.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**solvente aprótico**" significará cualquier solvente que no produzca un protón. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no están limitados a, DMF, 1,4-dioxano, THF, acetonitrilo, piridina, dicloroetano, diclorometano, MTBE, tolueno, acetona y similares.

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

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas en cuestión. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. JFW McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & PGM Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden eliminarse en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**grupo protector de nitrógeno**" significará un grupo que puede unirse a un átomo de nitrógeno para proteger a dicho átomo de nitrógeno de participar en una reacción y que puede eliminarse fácilmente de acuerdo con la reacción. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero no están limitados a, carbamatos - grupos de fórmula -C(O)OR en los que R es, por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, CH<sub>2</sub>=CH-CH<sub>2</sub>- y similares; amidas - grupos de fórmula -C(O)-R' en los que R' es, por ejemplo, metilo, fenilo, trifluorometilo y similares; derivados N-sulfonilo - grupos de fórmula -SO<sub>2</sub>-R" en los que R" es, por ejemplo, toliilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-ilo, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno, y similares. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados pueden encontrarse en textos como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, el término "**grupo protector de oxígeno**" significará un grupo que puede unirse a un átomo de oxígeno para proteger a dicho átomo de oxígeno de participar en una reacción y que puede eliminarse fácilmente de acuerdo con la reacción. Los grupos protectores de oxígeno adecuados incluyen, pero no están limitados a, acetilo, bencilo, t-butil-dimetilsililo, trimetilsililo (TMS), MOM, THP y similares. Otros grupos protectores de oxígeno adecuados pueden encontrarse en textos como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

Cuando los procesos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a una



mezcla de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden resolverse, por ejemplo, en sus enantiómeros de componentes mediante técnicas estándar, como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, como el ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por formación de ésteres o amidas diastereoméricas, seguido de la separación cromatográfica y la eliminación del auxiliar quiral. Alternativamente, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

Además, puede usarse HPLC quiral frente a un estándar para determinar el porcentaje de exceso enantiomérico (%ee). El exceso enantiomérico puede calcularse de la siguiente manera

$$\left[ \frac{(\text{Rmoles} - \text{Smoles})}{(\text{Rmoles} + \text{Smoles})} \right] \times 100\%$$

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

$$ee = \left[ \frac{[\alpha\text{-obs}]}{[\alpha\text{-max}]} \right] \times 100.$$

La presente divulgación incluye dentro de su alcance **profármacos** de los compuestos de esta invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido. Por tanto, en los métodos de tratamiento divulgados en la presente, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los varios trastornos descritos con el compuesto divulgado específicamente o con un compuesto que puede no ser divulgado específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado *in vivo* después de la administración al paciente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

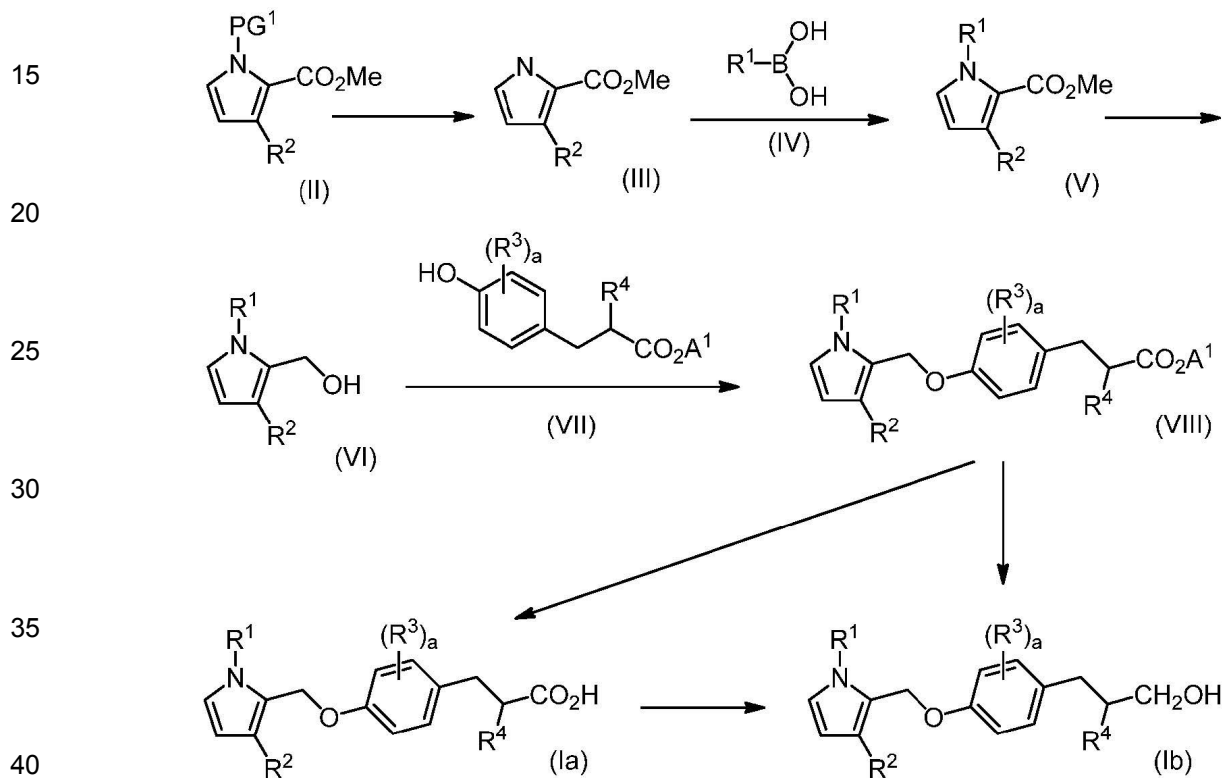
Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "**sales farmacéuticamente aceptables**" no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos de acuerdo con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico., ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención llevan una fracción ácida, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternarias. Por tanto, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen, pero no están limitadas a, las siguientes: acetato, benenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glocollolarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietiodido y valerato.

Los ácidos representativos que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, los siguientes: ácidos incluyendo ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, Ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido  $\alpha$ -oxo-glutámico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, (+)-ácido L-láctico, ácido ( $\pm$ )-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido ( $\pm$ )-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluensulfónico y ácido undecilénico.

Las bases representativas que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, las siguientes: bases incluyendo amoníaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietilo)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc.

### MÉTODOS SINTÉTICOS GENERALES

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse de acuerdo con el proceso resumido en el Esquema 1, a continuación.



Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (II), en el que  $PG^1$  es un grupo protector de nitrógeno adecuadamente seleccionado como  $-SO_2$ -fenilo, TIPS, y similares, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, se desprotege, de acuerdo con métodos conocidos; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (III). Por ejemplo, en el que  $PG^1$  es  $-SO_2$ -fenilo, el compuesto de fórmula (II) puede desprotegerse haciendo reaccionar con un reactivo adecuadamente seleccionado como  $NaOCH_3$  en metanol, o con TBAF en un solvente adecuado como THF.

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

El compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado como LAH, DIBAL,  $NaBH_4$ , y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como éter dietílico, THF, tolueno y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente  $-78^\circ C$  a aproximadamente temperatura ambiente; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (VI).

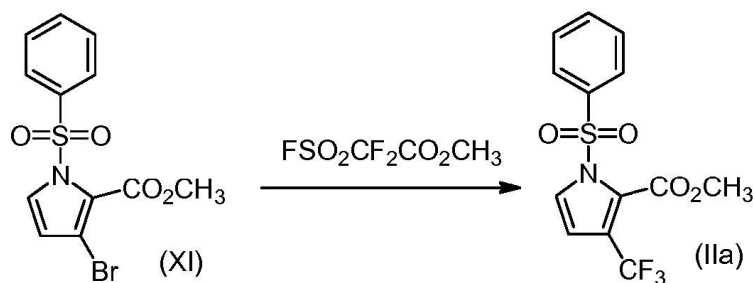
El compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VII), en donde  $A^1$  es  $C_{1-4}$  alquilo, preferiblemente etilo, un compuesto conocido o un compuesto preparado por métodos conocidos, en presencia de un seleccionado adecuadamente fosfina, tal como tri-n-butilfosfina,

trifenilfosfina y similares; en presencia de un reactivo de Mitsunobu seleccionado adecuadamente tal como ADPP, DEAD, DIAD, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado, tal como THF, tolueno y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0° C a aproximadamente 70° C; para dar el compuesto correspondiente de fórmula (VIII).

El compuesto de fórmula (VIII) se hidroliza de acuerdo con métodos conocidos; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Ia). Por ejemplo, el compuesto de fórmula (VIII) puede hidrolizarse haciendo reaccionar con una base adecuadamente seleccionada como NaOH, LiOH y similares; o haciendo reaccionar con un ácido adecuadamente seleccionado como HCl, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como metanol, THF, 1,4-dioxano y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0° C a aproximadamente 100° C.

Alternativamente, el compuesto de fórmula (VIII) puede hacerse reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado como LAH, DIBAL, NaBH<sub>4</sub>, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como THF, tolueno, metanol y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -78° C a aproximadamente temperatura ambiente; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (Ib).

Los compuestos de fórmula (II) son compuestos conocidos o compuestos que pueden prepararse mediante métodos conocidos. Los compuestos de fórmula (II) en los que PG<sup>1</sup> es -SO<sub>2</sub>-fenilo y en los que R<sup>2</sup> es trifluorometilo pueden prepararse como se describe en el Esquema 2, a continuación.



Esquema 2

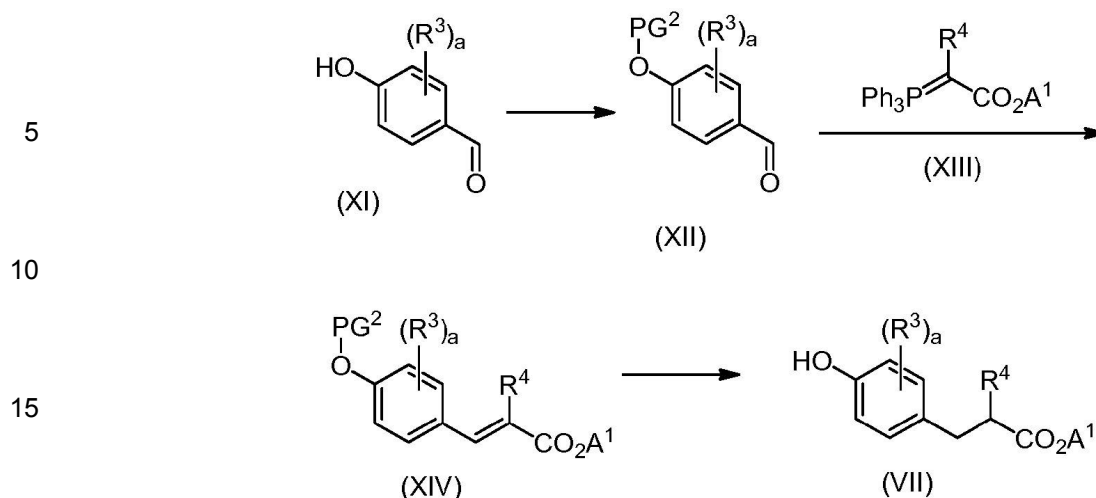
Por consiguiente, un compuesto de fórmula (IX) adecuadamente sustituido, un compuesto preparado como se describe en (FUKUDA, T., et al., Organic Letters, 2010, pp 2734-2737, Vol.12) se hace reaccionar con un reactivo adecuadamente seleccionado como FSO<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, y similares; en presencia de un reactivo de cobre adecuadamente seleccionado como CuI, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como DMF, NMP y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 20° C a aproximadamente 120° C; para producir una mezcla de material de partida y el compuesto correspondiente de fórmula (IIa).

La mezcla del compuesto de fórmula (IX) y el compuesto de fórmula (IIa) se hace reaccionar con H<sub>2</sub>(g) a una presión en el intervalo de aproximadamente presión atmosférica a aproximadamente 50 psi; en presencia de un catalizador adecuadamente seleccionado como Pd/C al 5%, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como etanol, metanol y similares; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (IIa).

Los compuestos de fórmula (I) en los que R<sup>2</sup> es ciano pueden prepararse a partir del compuesto correspondiente de fórmula (VIII), en el que R<sup>2</sup> es bromo. Más particularmente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (VIII), en el que R<sup>2</sup> es bromo se hace reaccionar con un reactivo adecuadamente seleccionado como cianuro de zinc, cianuro de cobre y similares; en presencia de un catalizador de paladio adecuadamente seleccionado como Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, y similares; en presencia de un ligando adecuadamente seleccionado como dppf, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como DMF, NMP y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 170° C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (VIII), en el que R<sup>2</sup> es ciano.

El compuesto de fórmula (VIII) en el que R<sup>2</sup> es ciano se hace reaccionar luego como se describe en el Esquema 1, más arriba, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (I), en el que R<sup>2</sup> es ciano.

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



Esquema 3

25

30

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XI), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se protege de acuerdo con métodos conocidos; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XII), en el que PG<sup>2</sup> es un grupo protector de oxígeno adecuadamente seleccionado como bencilo, t-butildimetilsililo, y similares. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (XI) se puede hacer reaccionar con cloruro de bencilo o bromuro de bencilo, en presencia de una base adecuadamente seleccionada como NaH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como DMF, acetona, THF y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100° C; para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XII), en el que PG<sup>2</sup> es bencilo.

35

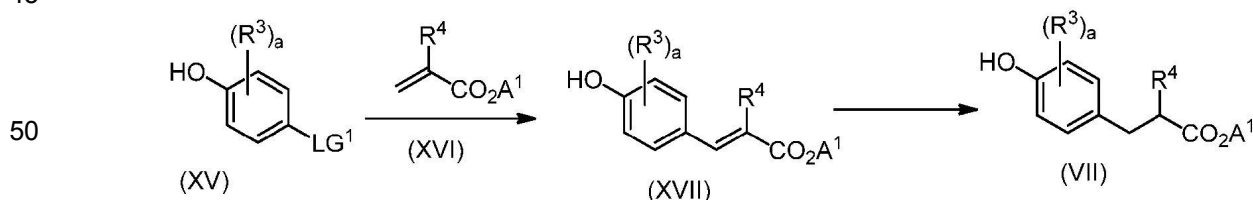
El compuesto de fórmula (XII) se hace reaccionar con un compuesto de fosforano adecuadamente sustituido de fórmula (XIII), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en un solvente adecuadamente seleccionado como THF, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano y similares; a una temperatura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

40

El compuesto de fórmula (XIV) se desprotege de acuerdo con métodos conocidos; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (VII). Por ejemplo, en el que PG<sup>2</sup> es bencilo, el compuesto de fórmula (XIV) puede desprotegerse mediante reacción con H<sub>2</sub>(g); en presencia de un catalizador adecuadamente seleccionado como Pd/C al 5%; en un solvente adecuadamente seleccionado como etanol, acetato de etilo y similares; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (VII).

45

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



Esquema 4

60

65

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XV), en el que LG<sup>1</sup> es un grupo saliente adecuadamente seleccionado como I, Br y similares, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVI), un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos; en presencia de catalizadores de paladio adecuadamente seleccionados como Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, y similares; en presencia de un ligando adecuadamente seleccionado como P(o-tol)<sub>3</sub>, PPh<sub>3</sub>, y similares; en presencia de una base adecuadamente seleccionada como TEA, DIPEA, piridina y similares; en un solvente adecuadamente seleccionado como DMF, 1,4-dioxano, THF y similares; a una temperatura en el intervalo de aproximadamente temperatura ambiente a aproximadamente 100° C; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (XVII).

El compuesto de fórmula (XVII) se hace reaccionar con un agente reductor adecuadamente seleccionado como  $H_2(g)$ ; en presencia de un catalizador adecuadamente seleccionado como Pd/C al 5%; en un solvente adecuadamente seleccionado como etanol, acetato de etilo y similares; para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (VII).

5

#### COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

La presente invención comprende además composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I) con un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención descritos en la presente como el ingrediente activo pueden prepararse mezclando a fondo el compuesto o compuestos con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales. El portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la vía de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Por tanto, para preparaciones orales líquidas como suspensiones, elixires y soluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas como polvos, cápsulas y comprimidos, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden recubrirse con sustancias como azúcares o se pueden recubrir de manera entérica para modular el sitio principal de absorción. Para la administración parenteral, el portador habitualmente consistirá en agua estéril y se pueden añadir otros ingredientes para aumentar la solubilidad o la conservación. Las suspensiones o soluciones inyectables también pueden prepararse utilizando portadores acuosos junto con aditivos apropiados.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de la presente invención como ingrediente activo se mezclan a fondo con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales, tal portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral como intramuscular. Al preparar las composiciones en forma de dosificación oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por tanto, para preparaciones orales líquidas como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los portadores y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas como, por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gel y comprimidos, los portadores y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma de unidad de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o con recubrimiento entérico mediante técnicas estándar. Para las parenterales, el portador comprenderá habitualmente agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos tales como ayudar en la solubilidad o para la conservación. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear portadores líquidos, agentes de suspensión y similares apropiados. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharadita y similares, una cantidad del ingrediente activo necesaria para administrar una dosis eficaz como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, y pueden administrarse a una dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 300 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, preferiblemente de aproximadamente 1,0 mg/kg/día a aproximadamente 25 mg/kg/día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variar dependiendo del requerimiento de los pacientes, la gravedad de la afección que se está tratando y el compuesto que se está empleando. Puede emplearse el uso de una administración diaria o una dosificación post-periódica.

Preferiblemente, estas composiciones están en formas de dosificación unitaria como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, aerosoles medidos o pulverizaciones líquidas, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración parenteral oral, intranasal, sublingual o rectal, o para administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición puede presentarse en una forma adecuada para la administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de formación de comprimidos convencionales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como

65

homogéneas, se entiende que el ingrediente activo está dispersado uniformemente en toda la composición, de tal manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación igualmente eficaces, como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide luego en formas de dosificación unitaria del tipo descrito anteriormente que contienen de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1.000 mg, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo, del ingrediente activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden recubrirse o combinarse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externa, el último estando en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse por una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retrase su liberación. Pueden usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, tales materiales incluyen una serie de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

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

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

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

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

El líquido se forma en agentes suspensores o dispersantes adecuadamente aromatizados como gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa y similares. Para administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Las preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados se emplean cuando se desea la administración intravenosa.

Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, un compuesto de fórmula (I) como ingrediente activo se mezcla a fondo con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas de composición farmacéutica convencionales, tal portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (por ejemplo, oral o parenteral). Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Las descripciones de algunos de estos portadores farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar en *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, publicado por la American Pharmaceutical Association y la Pharmaceutical Society de Gran Bretaña.

Los métodos para formular composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones,

como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, segunda edición, revisada y expandida, volúmenes 1-3, editado por Lieberman et al.; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, volúmenes 1-2, editado por Aves et al; y Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, volúmenes 1-2, editado por Lieberman et al.; publicado por Marcel Dekker, Inc.

5 Los compuestos de esta invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con los regímenes de dosificación establecidos en la técnica siempre que se requiera el tratamiento de trastornos, como se describe en la presente.

10 La dosificación diaria de los productos puede variarse en un amplio intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1.000 mg por humano adulto por día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos de Ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente a tratar. Generalmente, se suministra una cantidad eficaz del fármaco a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. Preferiblemente, el intervalo es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100,0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. Más preferiblemente, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 50,0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. Más preferiblemente, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 25,0 mg/kg de peso corporal por día, o cualquier cantidad o intervalo en el mismo. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces por día.

25 Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente las dosificaciones óptimas a administrar, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la potencia de la preparación, el modo de administración y el avance de la enfermedad. Además, los factores asociados con el paciente en particular que se está tratando, incluyendo la edad, el peso, la dieta del paciente y el tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosis.

30 Un experto en la técnica reconocerá que, tanto los ensayos *in vivo* como los *in vitro* que usan modelos de células y/o animales adecuados, conocidos y generalmente aceptados son predictivos de la capacidad de un compuesto de prueba para tratar o prevenir un trastorno dado.

35 Un experto en la técnica reconocerá además que los ensayos clínicos en humanos incluyendo los ensayos de rango de dosis y eficacia primero en humanos, en pacientes sanos y/o aquellos que padecen un trastorno dado, pueden completarse de acuerdo con métodos bien conocidos en las técnicas clínica y medica.

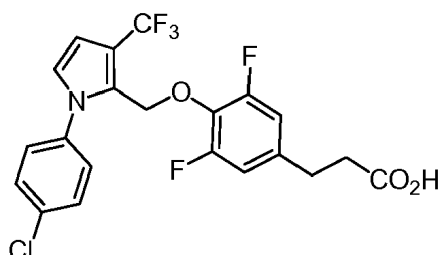
#### EJEMPLOS DE SÍNTESIS

40 Los Ejemplos se exponen para ayudar en la comprensión de la invención, y no se pretende y no deben interpretarse como limitativos de ninguna manera de la invención expuesta en las reivindicaciones que siguen después.

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

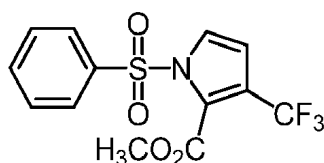
#### Ejemplo 1

50 Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (Compuesto N° 70)



Paso A: 1-(fenilsulfonil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

65

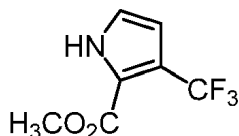


10 Una suspensión de 3-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (3,07 g, 8,0 mmol, 1 eq), 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo (6,32 ml, 48,1 mmol, 6 eq) y CuI (1,53 g, 8,0 mmol, 1 eq) en NMP (20 ml) se calentó a 80° C bajo N<sub>2</sub> durante la noche. Se añadieron 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo (6,32 ml, 48,1 mmol, 6 eq) y CuI (1,53 g, 8,0 mmol, 1 eq) adicionales y la mezcla resultante se calentó durante la noche. La suspensión marrón resultante se filtró a través de CELITE con éter dietílico, la solución de éter dietílico se lavó con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y luego se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash (400 g de columna) eluyendo con EtOAc/heptano del 5 al 20% para producir una mezcla 66:34 de 1-(fenilsulfonyl)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo y material de partida.

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

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 8.02 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.70 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H). Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>S: 359.2 (M+23); encontrado: 359.2.

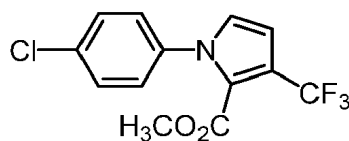
25 Paso B: 3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo



35 A una solución del producto preparado en el Paso A (704 mg, 1,9 mmol, 1 eq) en metanol (10 ml) se le añadió una solución de NaOMe en MeOH (2,46 ml de una solución al 25%, 10,6 mmol, 5,6 eq). Después de 1 h, se añadió HCl 1 N, la fase acuosa se extrajo con éter dietílico, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para producir 3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo.

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 9.42 (br. s., 1H), 6.92 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 3.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H). Calculado para C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>: 194.0 (M+1); encontrado: 194.0.

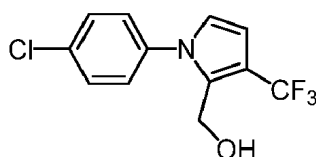
40 Paso C: 1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo



50 Una suspensión del producto preparado en el Paso B (1160 mg, 6,0 mmol, 1 eq), ácido 4-clorofenilborónico (2,9 g, 18,0 mmol, 1 eq), Cu(OAc)<sub>2</sub> (2,18 g, 12,0 mmol, 2 eq) tamices moleculares 4A (3 g), piridina (1,94 ml, 4,0 mmol, 4 eq) en DCM (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La suspensión resultante se filtró a través de CELITE, se lavó con DCM y se concentró. El residuo resultante se envasó en seco y se purificó por cromatografía flash (120 g de columna) eluyendo con EtOAc/heptano del 4 al 8% para producir 1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo.

55 <sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H). Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>: 304.0 (M+1); encontrado: 304.0.

60 Paso D: (1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il)metanol

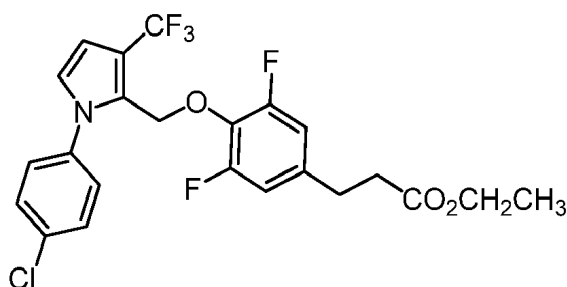




A una solución del producto preparado en el Paso C (500 mg, 1,48 mmol, 1 eq) en THF (10 ml) a 0° C bajo N<sub>2</sub>, se añadió LAH (1,48 ml de una solución 2 M en THF, 2,96 mmol, 2 eq). Después de 1 h, se añadió tartrato de sodio y potasio saturado (5 ml) gota a gota al principio, la solución se calentó a temperatura ambiente, se añadió éter dietílico, la solución se decantó del sólido, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para

producir 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoato de etilo.

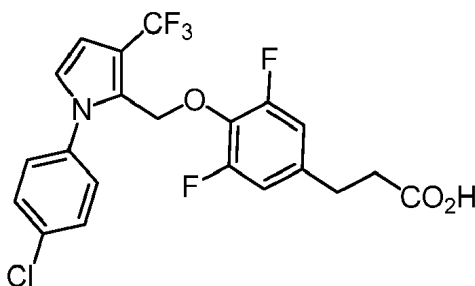
Paso E: 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoato de etilo



Una solución del producto preparado en el Paso D (1,33 g, 4,84 mmol, 1 eq), 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (1,78 g, 7,74 mmol, 1,6 eq), 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (2,52 g, 9,68 mmol, 2 eq) y tri-n-butilfosfina (3,08 ml, 12,1 mmol, 2,5 eq) en tolueno (85 ml) se calentó a 60° C bajo N<sub>2</sub>. Después de 3 h, se añadió heptano (170 ml) y la suspensión resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 30 min. El subproducto sólido blanco resultante se filtró, se lavó con heptano y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash (120 g de columna) eluyendo con EtOAc/heptano del 2 al 12% para producir 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoato de etilo.

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.49 - 7.55 (m, J = 8.6 Hz, 2H), 7.42 - 7.49 (m, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.67 - 6.77 (m, 2H), 6.49 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.13 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.3 Hz, 3H). Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>5</sub>NO<sub>3</sub>: 510.1 (M+23); encontrado: 510.0.

Paso F: ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico



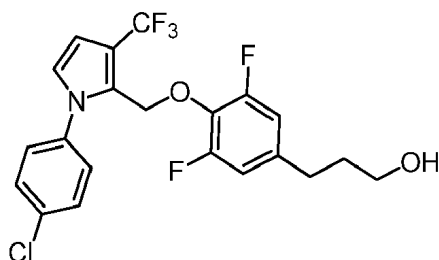
A una solución del producto preparado en el Paso E (1,70 g, 3,48 mmol, 1 eq) en THF (30 ml) y MeOH (30 ml) a temperatura ambiente se le añadió LiOH (15 ml de una solución acuosa 1 M, 15 mmol, 4,3 eq). Después de 3 horas, se añadió HCl 1 N, el acuoso se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para producir ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico.

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.49 - 7.56 (m, 2H), 7.43 - 7.49 (m, 2H), 6.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.69 - 6.78 (m, 2H), 6.49 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H). Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>5</sub>NO<sub>3</sub>: 482.1 (M+23); encontrado 482.1.

## Ejemplo 2

3-(4-([1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propan-1-ol (Compuesto N° 46)

5



10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

A una solución del producto preparado en el Ejemplo 1, Paso E (46 mg, 0,10 mmol, 1 eq) en THF (2 ml) a 0° C bajo N<sub>2</sub> se le añadió LAH (0,20 ml de una solución 1 M en THF, 0.20 mmol, 2 eq). Después de 1 h, se añadió tartrato de sodio potasio saturado (0,5 ml) gota a gota al principio, la solución se calentó a temperatura ambiente, se añadió éter dietílico, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash (columna de 4 g) eluyendo con de EtOAc/heptano del 10 al 30% para producir 3-(4-[[1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propan-1-ol.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.56 (s, 4H), 7.05 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.76-6.83 (m, 2H), 4.49 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.55 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.61-2.66 (m, 2H), 1.71-1.84 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>, 258.0 (M-C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>ClF<sub>3</sub>N), encontrado 258.0.

### **Ejemplo 3**

#### **Ácido 3-(4-[[1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-difluorofenil)propanoico (Compuesto N° 16)**

25

30

35

40

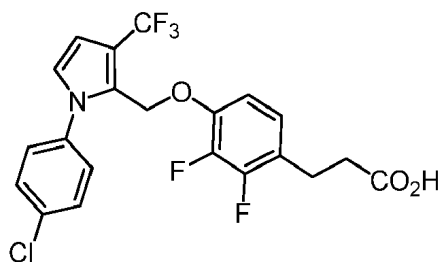
45

50

55

60

65



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

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.39 - 7.50 (m, 4H), 6.82 - 6.94 (m, 2H), 6.62 - 6.73 (m, 1H), 6.53 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 2.94 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.61 - 2.74 (m, 2H). Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>5</sub>NO<sub>3</sub>: 482.1 (M+23); encontrado 482.1

### **Ejemplo 4**

45

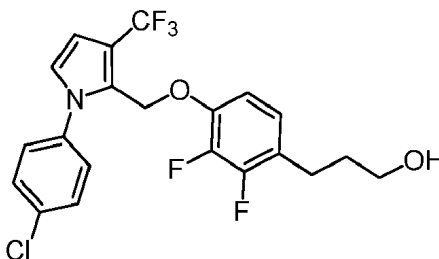
50

55

60

65

#### **3-(4-[[1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-difluorofenil)propan-1-ol (Compuesto N° 29)**



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

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.43 (s, 4H), 6.87 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.84 (td, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 6.61 - 6.70 (m, 1H), 6.53 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.67 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.79 - 1.90 (m, 2H), 1.38 (br. s., 1H). Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>: 468.1 (M+1); 468.1.

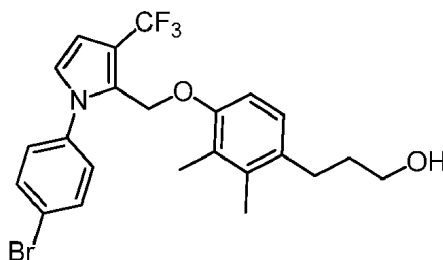
### **Ejemplo 5**

65

**3-(4-{[1-(4-bromofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propan-1-ol (Compuesto N° 18)**

5

10

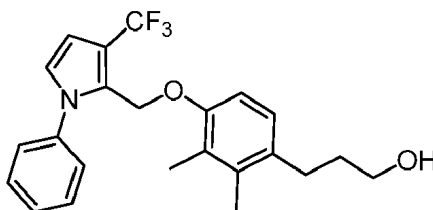


El compuesto del título se preparó (a) haciendo reaccionar el producto preparado en el Paso B del Ejemplo 1 y ácido 4-bromofenilborónico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso C, (b) luego haciendo reaccionar el producto resultante de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1, Paso D, (c) luego haciendo reaccionar el producto resultante con 3-(2,3-dimetil-4-hidroxifenil)propanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Paso E y el Ejemplo 2.

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.66 - 3.77 (m, 2H), 2.63 - 2.73 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.76 - 1.87 (m, 2H), 1.24 - 1.32 (m, 1H). Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>: 482.1 (M+1); encontrado 482.1.

**Ejemplo 6****3-(2,3-dimetil-4-{[1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}fenil)propan-1-ol (Compuesto N° 19)**

30



35

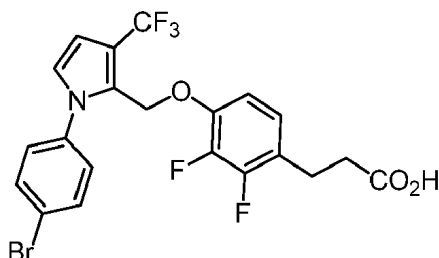
El compuesto del título se preparó (a) haciendo reaccionar el producto preparado en el Paso B del Ejemplo 1 y ácido fenilborónico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso C, (b) y luego haciendo reaccionar el producto resultante de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Paso D, (c) luego haciendo reaccionar el producto resultante con 3-(2,3-dimetil-4-hidroxifenil)propanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Paso E y el Ejemplo 2.

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.36 - 7.46 (m, 5H), 6.86 - 6.92 (m, 2H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.69 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 2.61 - 2.70 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.73 - 1.85 (m, 2H), 1.22 - 1.30 (m, 1H). Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>: 404.2 (M+1); no encontrado.

**Ejemplo 7****Ácido 3-(4-{[1-(4-bromofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-difluorofenil)propanoico (Compuesto N° 20)**

50

55



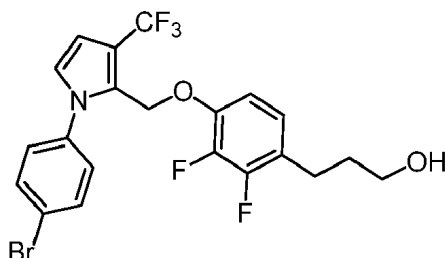
El compuesto del título se preparó (a) haciendo reaccionar el producto preparado en el Paso B del Ejemplo 1 y ácido 4-bromofenilborónico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso C, (b) luego haciendo reaccionar el producto resultante de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1, Paso D, y (c) luego haciendo reaccionar el producto resultante con 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Pasos e y F.

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.82 - 6.94 (m, 2H), 6.62 - 6.74 (m,

1H), 6.53 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 2.95 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.63 - 2.78 (m, 2H). Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>BrF<sub>5</sub>NO<sub>3</sub>: 526.0 (M+23); encontrado 525.9.

### Ejemplo 8

#### 3-(4-{[1-(4-bromofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-difluorofenil)propan-1-ol (Compuesto N° 21)

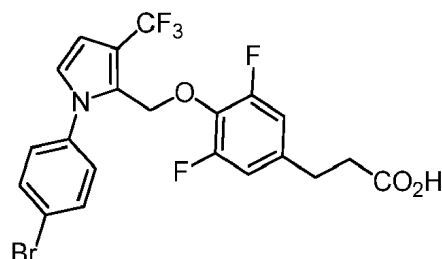


El compuesto del título se preparó (a) haciendo reaccionar el producto preparado en el Paso B del Ejemplo 1 y ácido 4-bromofenilborónico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso C, (b) luego haciendo reaccionar el producto resultante de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo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

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.80 - 6.96 (m, 2H), 6.62 - 6.76 (m, 1H), 6.53 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.62 - 3.78 (m, 2H), 2.71 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.79 - 1.96 (m, 2H), 1.38 (br. s., 1H). Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>BrF<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>: 512.0 (M+23); encontrado 512.0.

### Ejemplo 9

#### Ácido 3-(4-{[1-(4-bromofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-3,5-difluorofenil)propanoico (Compuesto N° 22)

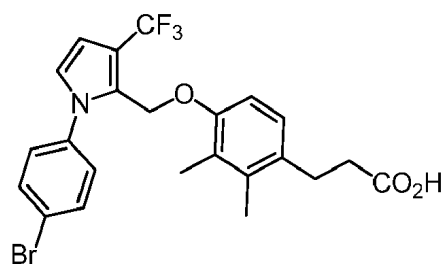


El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar el producto preparado en el Paso B del Ejemplo 1 y ácido 4-bromofenilborónico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso C, y luego haciendo reaccionar el producto resultante de acuerdo con los procedimientos en el Ejemplo 1,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

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.58 - 7.69 (m, J = 8.6 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.67 - 6.80 (m, J = 9.1 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H). Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>BrF<sub>5</sub>NO<sub>3</sub>: 526.0 (M+23); encontrado 525.9.

### Ejemplo 10

#### Ácido 3-(4-{[1-(4-bromofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico (Compuesto N° 23)



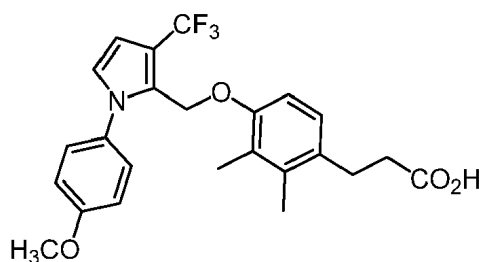
El compuesto del título se preparó (a) haciendo reaccionar el producto preparado en el Paso B del Ejemplo

1 y ácido 4-bromofenilborónico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso C, (b) luego haciendo reaccionar el producto resultante de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1, Paso D, y (c) luego haciendo reaccionar el producto resultante con 3-(2,3-dimetil-4-hidroxifenil)propanoato de etilo de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Pasos E y F.

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.52 - 7.58 (m, J = 8.6 Hz, 2H), 7.28 - 7.34 (m, J = 8.6 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 2.87 - 2.97 (m, 2H), 2.53 - 2.64 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>: 496.1 (M+1); encontrado 496.1.

### Ejemplo 11

#### Ácido 3-(4-{[1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico (Compuesto N°)

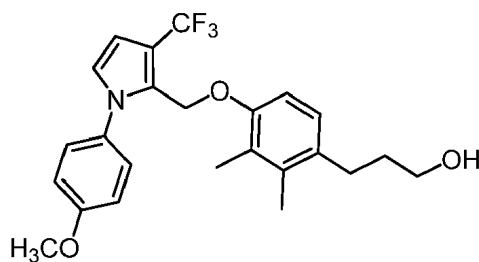


El compuesto del título se preparó (a) haciendo reaccionar el producto preparado en el Paso B del Ejemplo 1 y ácido 4-metoxifenilborónico de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso C, (b) luego haciendo reaccionar el producto resultante de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 1, Paso D, y (c) luego haciendo reaccionar el producto resultante con 3-(2,3-dimetil-4-hidroxifenil)propanoato de etilo de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Pasos E y F.

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.33 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.91 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 6.83 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.88 - 2.96 (m, 2H), 2.54 - 2.63 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>: 448.2 (M+1); encontrado 448.2.

### Ejemplo 12

#### 3-(4-{[1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propan-1-ol (Compuesto N° 25)



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

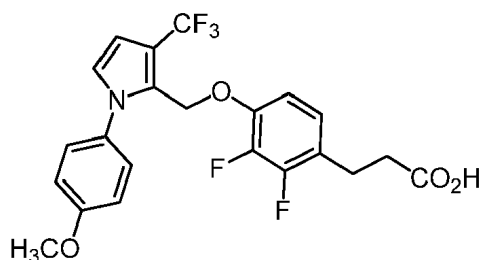
<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.34 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.87 - 7.00 (m, 3H), 6.83 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.69 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 2.61 - 2.75 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.74 - 1.90 (m, 2H), 1.24 - 1.35 (m, 1H). Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>: 434.2 (M+1); encontrado 434.2.

### Ejemplo 13

#### Ácido 3-(2,3-difluoro-4-{[1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}fenil)propanoico (Compuesto N° 26)

5

10



15

20

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

$^1\text{H NMR}$  (CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$ : 7.32 - 7.39 (m, 2H), 6.90 - 6.97 (m, 2H), 6.79 - 6.87 (m, 2H), 6.59 - 6.68 (m, 1H), 6.49 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.93 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 2.66 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H). Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{NO}_4$ : 456.1 (M+1); encontrado 456.1.

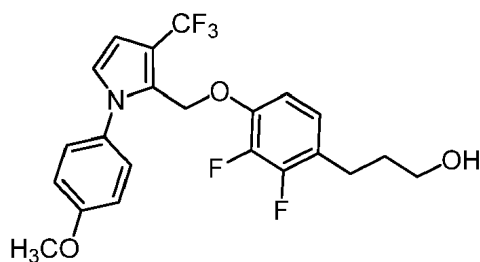
#### **Ejemplo 14**

25

#### **3-(2,3-difluoro-4-([1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi)fenil)propan-1-ol (Compuesto N° 27)**

30

35



40

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

$^1\text{H NMR}$  (CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$ : 7.33 - 7.40 (m, 2H), 6.90 - 6.97 (m, 2H), 6.77 - 6.86 (m, 2H), 6.60 - 6.67 (m, 1H), 6.49 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.61 - 3.71 (m, 2H), 2.70 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.79 - 1.89 (m, 2H), 1.33 (br. s., 1H). Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_3$ : 464.1 (M+23); encontrado 464.1.

45

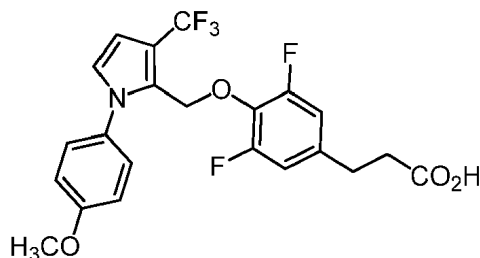
#### **Ejemplo 15**

50

#### **Ácido 3-(3,5-difluoro-4-([1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi)fenil)propanoico (Compuesto N°)**

55

60



65

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

$^1\text{H NMR}$  (CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$ : 7.33 - 7.49 (m,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 6.87 - 7.01 (m,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 6.83 (br. s., 1H), 6.51 - 6.72 (m, 2H), 6.43 (br. s., 1H), 4.91 (br. s., 2H), 3.72 - 3.89 (m, 3H), 2.46 - 2.90 (m, 4H). Calculado para

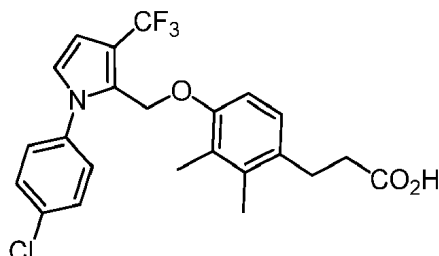
C22H18F5NO4: 478.1 (M+23); encontrado 478.0.

### Ejemplo 16

#### 5 Ácido 3-(4-{[1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico (Compuesto N° 15)

10

15



20

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar el producto en el Ejemplo 1, Paso D con 3-(2,3-dimetil-4-hidroxifenil)propanoato de etilo de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Pasos E y F. <sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.34 - 7.44 (m, 4H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 2.87 - 2.98 (m, 2H), 2.54 - 2.65 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). Calculado para C23H21ClF3NO3: 452.1 (M+1); encontrado 452.1.

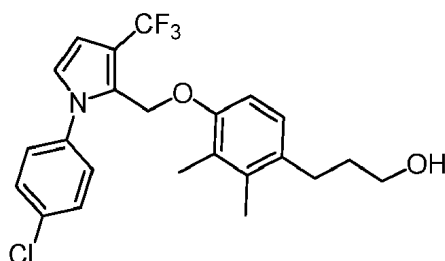
25

### Ejemplo 17

#### 3-(4-{[1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propan-1-ol (Compuesto N° 17)

30

35



40

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar el producto en el Ejemplo 1, Paso D con 3-(2,3-dimetil-4-hidroxifenil)propanoato de etilo de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Paso E, y el Ejemplo 2. <sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.35 - 7.44 (m, 4H), 6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.69 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.61 - 2.71 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.75 - 1.86 (m, 2H), 1.34 (br. s., 1H). Calculado para C23H23ClF3NO2: 460.1 (M+23); encontrado 460.2.

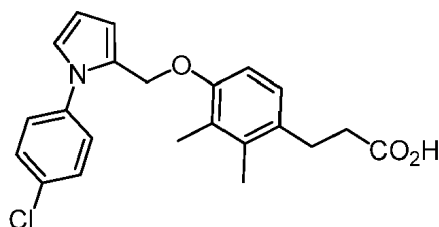
45

### Ejemplo 18

#### Ácido 3-(4-{[1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico (Compuesto N° 1)

50

55



60

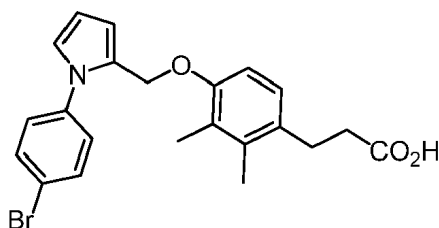
El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (comercialmente disponible) de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Pasos C y D, luego haciendo reaccionar el producto resultante con 3-(2,3-dimetil-4-hidroxifenil)propanoato de etilo de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Pasos E y F. <sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.32 - 7.45 (m, 4H), 6.94 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.89 (br. s., 1H), 6.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.44 (br. s., 1H), 6.26 - 6.34 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.93 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.53 - 2.66 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). Calculado para C22H22ClNO3: 384.1 (M+1); encontrado 384.1

65

**Ejemplo 19****Ácido 3-(4-([1-(4-bromofenil)-1H-pirrol-2-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (Compuesto N° 3)**

5

10



15

20

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

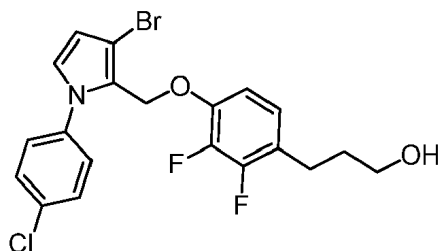
<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.30 - 7.75 (m, 4H), 6.83 - 7.07 (m, 2H), 6.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.44 (br. s., 1H), 6.30 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.77 - 4.99 (m, 2H), 2.86 - 3.19 (m, 2H), 2.52 - 2.79 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>BrNO<sub>3</sub>: 428.1 (M+1); encontrado 428.1

**Ejemplo 20****3-(4-([3-bromo-1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il]metoxi)-2,3-difluorofenil)propan-1-ol (Compuesto N° 5)**

25

30

35



40

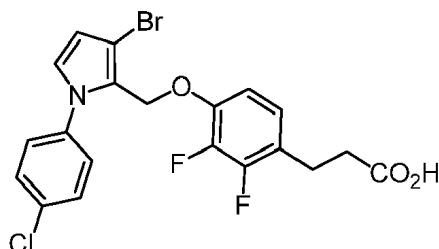
El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 3-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Pasos B a D, luego haciendo reaccionar el producto resultante con 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento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

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.41 (s, 4H), 6.81 - 6.89 (m, 2H), 6.70 - 6.79 (m, 1H), 6.35 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.68 (br. s., 2H), 2.72 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.80 - 1.92 (m, 2H), 1.27 - 1.36 (m, 1H). Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>BrClF<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>: 456.0 (M+1); encontrado 456.0.

**Ejemplo 21****Ácido 3-(4-([3-bromo-1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il]metoxi)-2,3-difluorofenil)propanoico (Compuesto N° 6)**

50

55



60

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

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.40 (s, 4H), 6.83 - 6.94 (m, 2H), 6.70 - 6.81 (m, 1H), 6.35 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 2.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.61 - 2.76 (m, 2H). Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>BrClF<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>: 470.0 (M+1); encontrado 470.0.

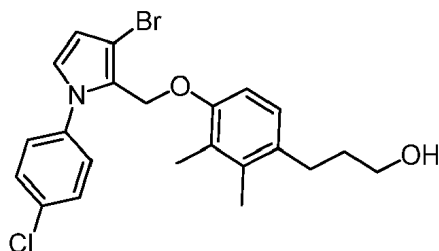
65



**Ejemplo 22****3-(4-{[3-bromo-1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propan-1-ol (Compuesto N° 13)**

5

10



15

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 3-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Pasos B a D, luego haciendo reaccionar el producto resultante con 3-(2,3-dimetil-4-hidroxifenil)propanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso E y el Ejemplo 2.

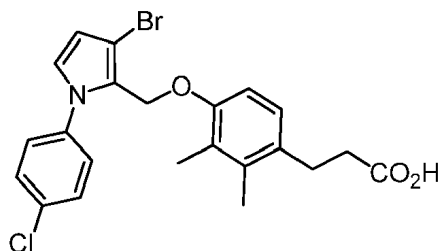
20

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.35 - 7.50 (m, 4H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.65 - 3.79 (m, 2H), 2.63 - 2.77 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.75 - 1.89 (m, 2H). Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>BrClNO<sub>2</sub>: 448.1 (M+1); encontrado 448.1.

**Ejemplo 23****Ácido 3-(4-{[3-bromo-1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propanoico (Compuesto N° 14)**

30

35



40

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

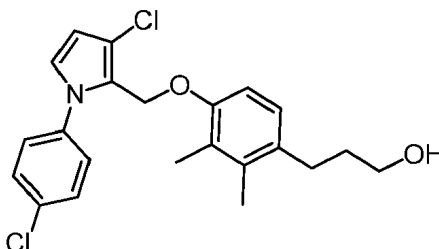
45

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.37 (s, 4H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.88 - 2.98 (m, 2H), 2.53 - 2.64 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>BrClNO<sub>3</sub>: 462.0 (M+1); encontrado 462.1.

**Ejemplo 24****3-(4-{[3-cloro-1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2,3-dimetilfenil)propan-1-ol (Compuesto N° 7)**

50

55



60

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (comercialmente disponible) de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Pasos C y D, luego haciendo reaccionar el producto resultante con 3-(2,3-dimetil-4-hidroxifenil)propanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso E y el Ejemplo 2.

65

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.34 - 7.42 (m, 4H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.70 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 2.63 - 2.72 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.10 (s, 3H),

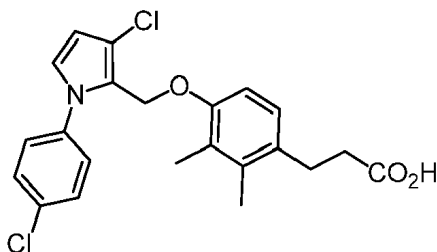
1.75 - 1.86 (m, 2H), 1.27 (d, J = 5.1 Hz, 1H). Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>: 426.1 (M+23); encontrado 426.1.

### **Ejemplo 25**

#### **Ácido 3-(4-([3-cloro-1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (Compuesto N° 8)**

5

15



20

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Pasos C y D, luego haciendo reaccionar el producto resultante con 3-(2,3-dimetil-4-hidroxifenil)propanoato de etilo de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Pasos E y F. <sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.38 (s, 4H), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.93 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.54 - 2.65 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>: 418.1 (M+1); encontrado 418.1.

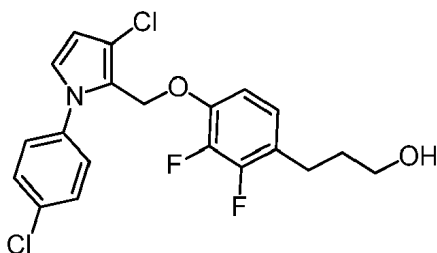
25

### **Ejemplo 26**

#### **3-(4-([3-cloro-1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il]metoxi)-2,3-difluorofenil)propan-1-ol (Compuesto N° 10)**

30

35



40

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Pasos C y D, y luego haciendo reaccionar de nuevo el producto resultante con 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Paso E y Ejemplo 2. <sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.37 - 7.46 (m, 4H), 6.80 - 6.89 (m, 2H), 6.71 - 6.78 (m, 1H), 6.28 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.67 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.80 - 1.92 (m, 2H), 1.35 - 1.46 (m, 1H). Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>: 412.1 (M+1); encontrado 412.1.

45

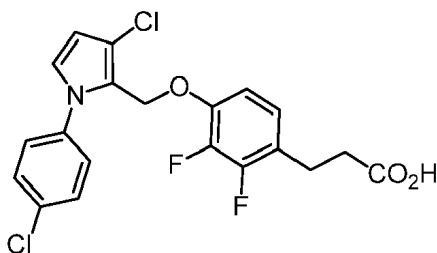
### **Ejemplo 27**

#### **Ácido 3-(4-([3-cloro-1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il]metoxi)-2,3-difluorofenil)propanoico (Compuesto N° 11)**

50

55

60



65

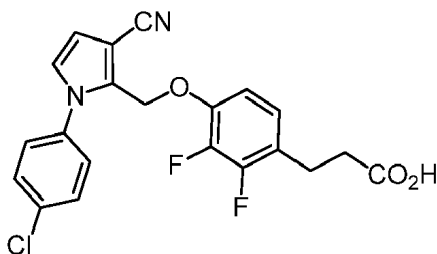
El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 3-cloro-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Pasos C y D, luego haciendo reaccionar el producto resultante con 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Pasos E y F. <sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.41 (s, 4H), 6.84 - 6.93 (m, 1H), 6.82 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.68 - 6.79 (m, 1H), 6.28 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.62 - 2.75 (m, 2H). Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>:

426.0 (M+1); encontrado 426.0

**Ejemplo 28****5** Ácido 3-(4-([1-(4-clorofenil)-3-ciano-1H-pirrol-2-il]metoxi)-2,3-difluorofenil)propanoico (Compuesto N° 9)

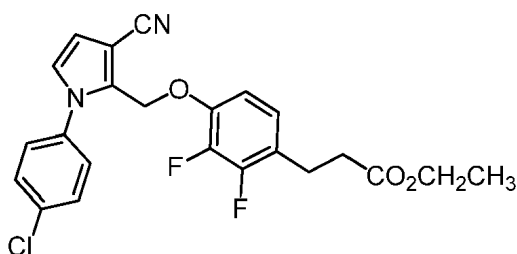
10

15

**Paso A:** 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-ciano-1H-pirrol-2-il)metoxi)-2,3-difluorofenil)propanoato de etilo

20

25



30

35

Una solución de 3-(4-((3-bromo-1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il)metoxi)-2,3-difluorofenil)propanoato de etilo (90 mg, 0,18 mmol, 1 eq.), cianuro de zinc (64 mg, 0,54 mmol, 3 eq), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (10 mg, 0,018 mmol, 0,1 eq), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (16,5 mg, 0,018 mmol, 0,1 eq) en DMF (1,4 ml) bajo N<sub>2</sub> se calentó a 130° C durante la noche en un vial. A la mezcla resultante se le añadió agua, la fase acuosa se extrajo con DCM, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash (columna de 12 g) eluyendo con EtOAc/heptano del 10 al 30% para producir 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-ciano-1H-pirrol-2-il)metoxi)-2,3-difluorofenil)propanoato de etilo.

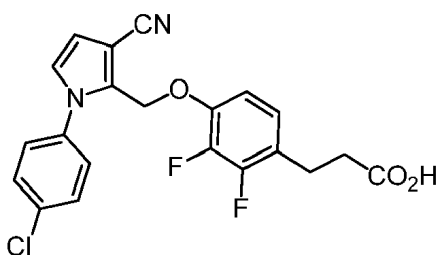
Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 445.1 (M+1); encontrado 445.2.

40

**Paso B:** ácido 3-(4-([1-(4-clorofenil)-3-ciano-1H-pirrol-2-il]metoxi)-2,3-difluorofenil)propanoico

45

50



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

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.40 - 7.51 (m, 4H), 6.86 - 6.96 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.57 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 7.6 Hz, 2H). Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 417.1 (M+1); encontrado 417.1.

55

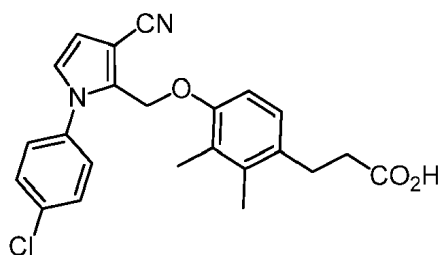
**Ejemplo 29**

60

**Ácido 3-(4-([1-(4-clorofenil)-3-ciano-1H-pirrol-2-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (Compuesto N° 12)**

65

5



10

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 3-(4-((3-bromo-1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoato de etilo de acuerdo con el procedimiento de Ejemplo 28, Paso A, y luego haciendo reaccionar el producto resultante de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1, Paso F.

15

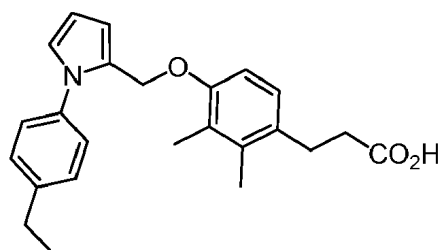
$^1\text{H}$  NMR (CLOROFORMO-d)  $\delta$ : 7.35 - 7.47 (m, 4H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 2.89 - 2.97 (m, 2H), 2.57 - 2.63 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.06 (s, 3H). Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClIN}_2\text{O}_3$ : 409.1 (M+1); encontrado 409.1.

### Ejemplo 30

20

#### Ácido 3-(4-([1-(4-etilfenil)-1H-pirrol-2-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (Compuesto N° 2)

25



30

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

35

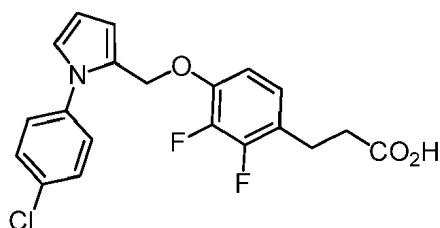
$^1\text{H}$  NMR (CLOROFORMO-d)  $\delta$ : 7.36 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.42 (br. s., 1H), 6.28 (br. s., 1H), 4.82 (s, 2H), 2.92 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.67 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.52 - 2.63 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.18 - 1.35 (m, 3H). Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ : 400.2 (M+23); encontrado 400.4.

40

### Ejemplo 31

#### Ácido 3-(4-([1-(4-clorofenil)-1H-pirrol-2-il]metoxi)-2,3-difluorofenil)propanoico (Compuesto N° 4)

45



50

El compuesto del título se preparó haciendo reaccionar 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Pasos C y D, luego haciendo reaccionar el producto resultante con 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1, Pasos E y F.

55

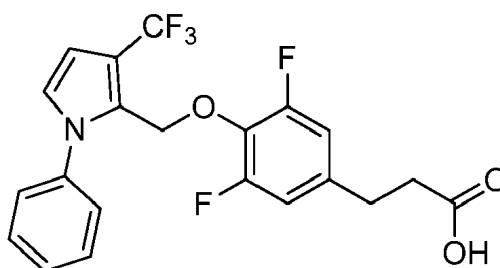
$^1\text{H}$  NMR (CLOROFORMO-d)  $\delta$ : 7.36 - 7.45 (m, 4H), 6.89 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.81 - 6.88 (m, 1H), 6.62 - 6.70 (m, 1H), 6.42 - 6.46 (m, 1H), 6.25 - 6.30 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 2.94 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.6 Hz, 2H). Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{NO}_3$ : 392.1 (M+1); encontrado 392.2.

60

### Ejemplo 32

#### Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il)metoxi)fenil)propanoico (Compuesto N° 38)

65



PASO A: metil 1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato

En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (810 mg, 4,19 mmol, 1,00 equiv.), ácido fenilborónico (1,54 g, 12,63 mmol, 3,01 equiv., Cu(OAc)<sub>2</sub> (1,52 g, 8,37 mmol, 2,00 equiv.), piridina (1,327 g, 16,78 mmol, 4,00 equiv.), Tamices moleculares 4A (1,2 g) y diclorometano (20,0 ml). La solución resultante se agitó durante 2 días a 20° C. El progreso de la reacción se monitorizó por LCMS. Los sólidos se filtraron y la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:9) para producir 1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo como un sólido rosa (0,67 g, 59 %)

Paso B: [1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metanol

En un matraz de fondo redondo de 25 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (460 mg, 1,71 mmol, 1,00 equiv.) y tetrahidrofurano (4 ml). A la mezcla resultante se le añadió luego una solución de LAH (135 mg, 3,56 mmol, 2,00 equiv.) en tetrahidrofurano (1 ml) gota a gota con agitación a 0° C. La solución resultante se agitó durante 60 minutos a 0° C en un baño de agua/hielo. Luego la reacción se neutralizó mediante la adición de agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (5 x 10 ml) y las capas orgánicas se combinaron. El residuo resultante se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:4) para producir [1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metanol como un aceite amarillo claro (280 mg, 66%).

PASO C: 3-(3,5-difluoro-4-[[1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoato de etilo

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

PASO D: ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico

En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó 3-(3,5-difluoro-4-[[1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoato de etilo (100 mg, 0,22 mmol, 1,00 equiv), tetrahidrofurano (1 ml) y una solución de LiOH (100 mg, 4,18 mmol, 18,93 equiv) en agua (1 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 25° C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se monitorizó por LCMS. La mezcla resultante se concentró luego al vacío. El valor de pH de la solución se ajustó a pH 5 con cloruro de hidrógeno (2 mol/l). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml) y las capas orgánicas se combinaron. El residuo resultante se purificó por HPLC Flash-Prep con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna, gel de sílice; fase móvil, ACN/H<sub>2</sub>O (0,05% CF<sub>3</sub>COOH)=1:1 aumentando a ACN/H<sub>2</sub>O (0,05% CF<sub>3</sub>COOH)=9:1 en el plazo de 10 min; Detector, UV 254 nm para producir ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico como un sólido blanco (22,5 mg, 23%).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.45-7.54 (m, 5H), 7.02 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.84 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 7.5 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>5</sub>NO<sub>3</sub>, 424.1 (M-H), encontrado 424.1

Los siguientes compuestos representativos de fórmula (I) de la presente invención se prepararon de manera similar de acuerdo con los procedimientos descritos en la presente.

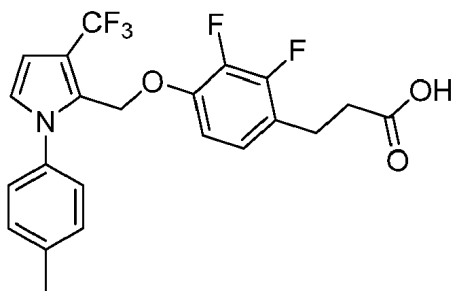
**Ejemplo 33**

**Ácido 3-(2,3-difluoro-4-[[1-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico (Compuesto N°**

42)

5

10



15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.28-7.33 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 6.93 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.72 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.91 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.58 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.40 (s, 3H). Espectro de masas (ESI,  $m/z$ ): Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{NO}_3$ , 438.1 (M-H), encontrado 438.1.

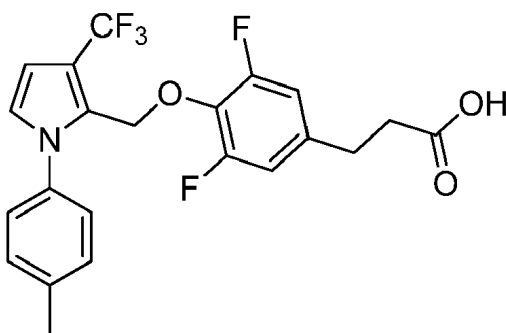
Ejemplo 34

20

**Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico (Compuesto N° 39)**

25

30



35

40

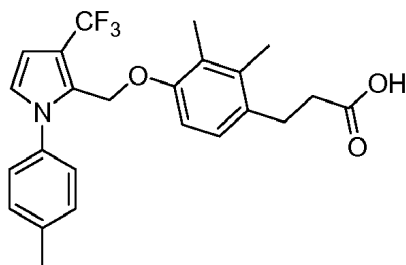
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.31-7.39 (m, 4H), 6.82 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 6.70 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.47 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.86 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.59 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.44 (s, 3H). Espectro de masas (ESI,  $m/z$ ): Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{NO}_3$ , 438.1 (M-H), encontrado 438.1

Ejemplo 35

**Ácido 3-(2,3-dimetil-4-[[1-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico (Compuesto N° 43)**

45

50



55

60

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.26-7.32 (m, 4H), 6.70 (s, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.57 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.89 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.50 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). Espectro de masas (ESI,  $m/z$ ): Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_3$ , 430.2 (M-H), encontrado 430.2.

Ejemplo 36

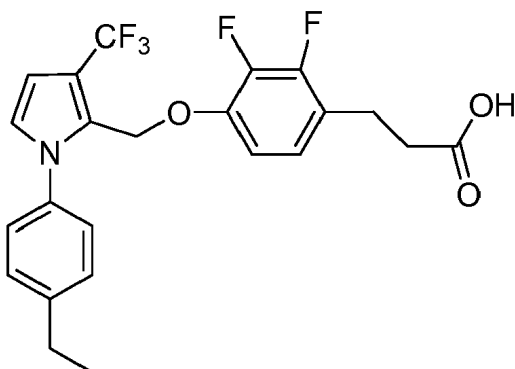
**Ácido 3-(4-[[1-(4-etilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-difluorofenil)propanoico (Compuesto N° 34)**

65

5

10

15



20  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.29-7.31 (m, 4H), 7.02 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.89-6.95 (m, 1H), 6.68-6.674 (m, 1H), 6.53 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.91 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.70 (q,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.58 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.25 (t,  $J = 7.8$  Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_3$ , 452.1 (M-H), encontrado 452.1.

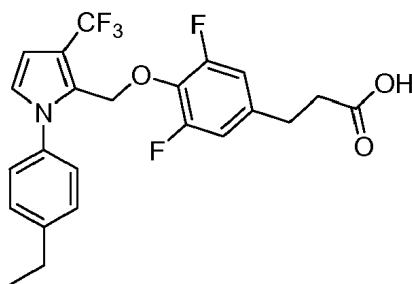
25 **Ejemplo 37**

**Ácido 3-(4-[[1-(4-etilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico (Compuesto N° 32)**

30

35

40



45

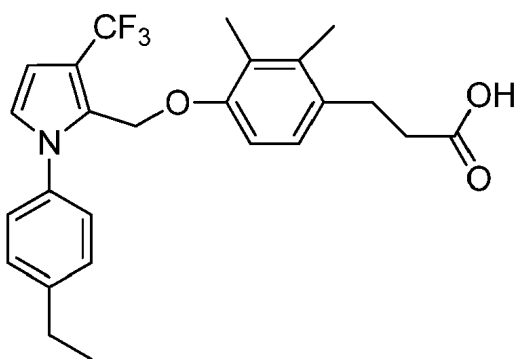
**Ejemplo 38**

50 **Ácido 3-(4-[[1-(4-etilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico (Compuesto N° 36)**

50

55

60

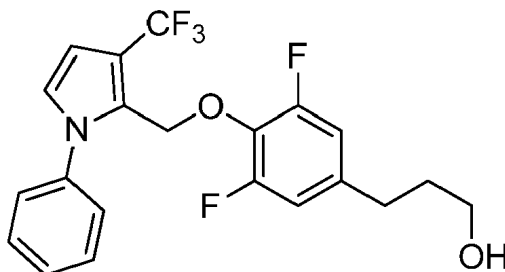


65  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.24-7.63 (m, 4H), 6.95-6.877 (m, 2H), 6.53-6.61 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 2.86-

2.97 (m, 2H), 2.58-2.74 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.28 (t,  $J = 7.8$  Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para  $C_{25}H_{26}F_3NO_3$ , 444.2 (M-H), encontrado 444.2

### Ejemplo 39

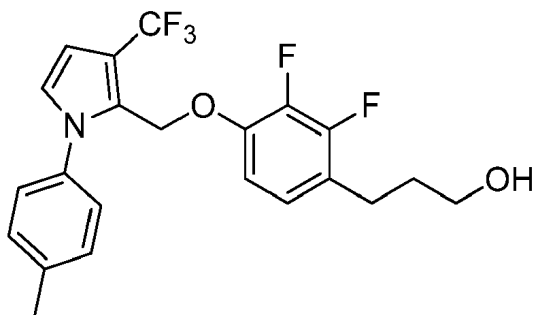
#### 3-(3,5-difluoro-4-[[1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propan-1-ol (Compuesto N° 35)



$^1H$  NMR (300 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 7.54 (s, 5H), 7.05 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.81 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 6.49 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.57 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.64 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 1.76- 1.85 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para  $C_{21}H_{18}F_5NO_2$ , 224.1 (M- $C_9H_9F_2O_2$ ), encontrado 224.1

### Ejemplo 40

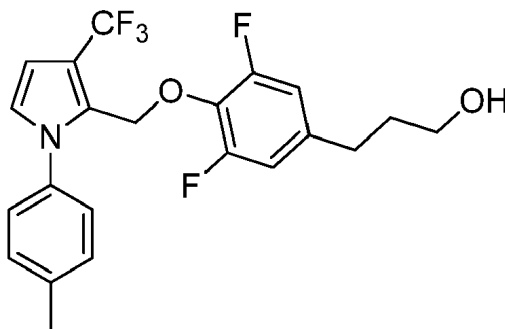
#### 3-(2,3-difluoro-4-[[1-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propan-1-ol (Compuesto N° 44)



$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 7.28-7.35 (m, 4H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.74 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.58 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.69 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.79-1.84 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para  $C_{22}H_{20}F_5NO_2$ , 238.1 (M- $C_8H_9F_3O_2$ ), encontrado 238.1.

### Ejemplo 41

#### 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propan-1-ol (Compuesto N° 37)



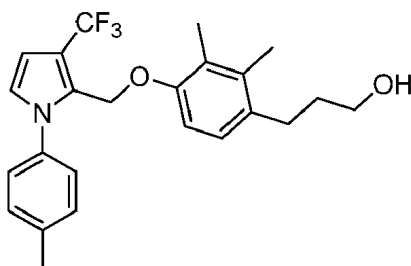
$^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 7.40 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 6.47 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.99 (s, 2H), 3.56 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.64 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.77-1.84 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para  $C_{22}H_{20}F_5NO_2$ , 238.1 (M- $C_9H_9F_2O_2$ ), encontrado 238.1.



**Ejemplo 42****3-(2,3-dimetil-4-[[1-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propan-1-ol (Compuesto N° 45)**

5

10



15

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.32-7.24 (m, 4H), 6.98 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.56-6.50 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.58 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.70-1.78 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 440.2 (M+Na), encontrado 440.2

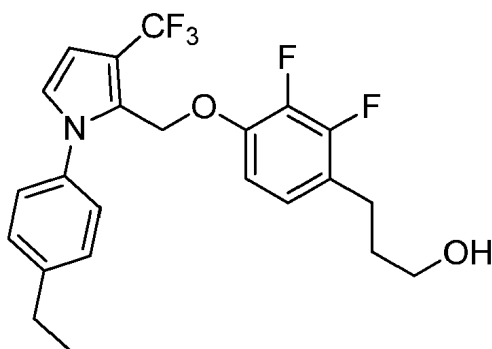
20

**Ejemplo 43****3-(4-[[1-(4-etilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-difluorofenil)propan-1-ol (Compuesto N° 41)**

25

30

35



40

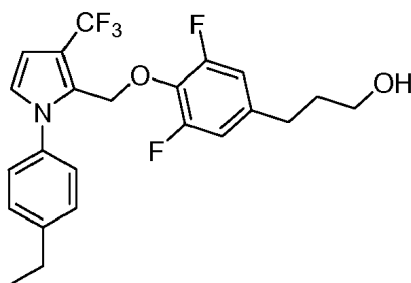
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.23-7.45 (m, 4H), 7.02-7.09 (m, 1H), 6.87-6.92 (m, 1H), 6.67-6.73 (m, 1H), 6.52-6.59 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.66-3.78 (m, 2H), 2.52-2.74 (m, 4H), 1.79-1.89 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>, 503.2 (M+Na+CH<sub>3</sub>CN), encontrado 503.2

45

**Ejemplo 44****3-(4-[[1-(4-etilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propan-1-ol (Compuesto N° 33)**

50

55



60

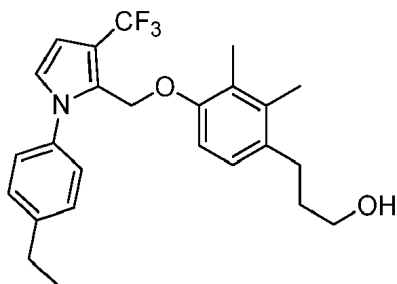
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.36 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.51 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.69 (q, *J*<sub>1</sub> = 15.3 Hz, *J*<sub>2</sub> = 7.5 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 1.75-1.80 (m, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>F<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>, 503.2 (M+Na+CH<sub>3</sub>CN), encontrado 503.2

65

**Ejemplo 45****3-(4-[[1-(4-etilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propan-1-ol (Compuesto N° 40)**

5

10



15

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.28-7.35 (m, 4H), 6.97-6.99 (m, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 6.53-6.61 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.59 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.62-2.80 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.52-1.78 (m, 2H), 1.25 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H). Espectro de masas (ESI,  $m/z$ ): Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NO}_2$ , 432.2 (M+H), encontrado 432.2

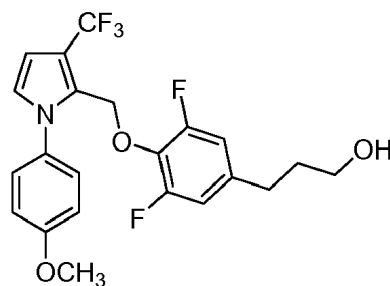
**Ejemplo 46**

20

**3-(3,5-difluoro-4-[2-[1-(4-metoxifenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]etil]fenil)propan-1-ol (Compuesto N° 31)**

25

30



35

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{Cl}$ )  $\delta$ : 7.48 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.00 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 6.87 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.47 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.67 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.65 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.81-1.90 (m, 2H). Espectro de masas (ESI,  $m/z$ ): Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_3$ , 254.1 (M-C $_9\text{H}_9\text{F}_2\text{O}_2$ ), encontrado 254.1

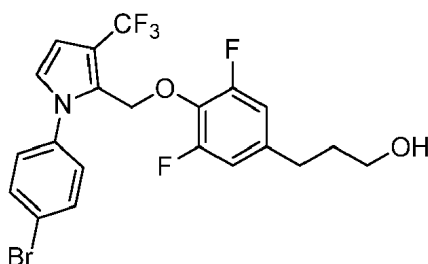
**Ejemplo 47**

40

**3-(4-[1-(4-bromofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propan-1-ol (Compuesto N° 30)**

45

50



55

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.69 (d,  $J = 11.2$  Hz, 2H), 7.50 (d,  $J = 11.2$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 16.8$  Hz, 2H), 6.51 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.56 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 2.65 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 1.77-1.84 (m, 2H). Espectro de masas (ESI,  $m/z$ ): Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrF}_5\text{NO}_2$ , 512.0 (M+Na), encontrado 512.0

**Ejemplo 48**

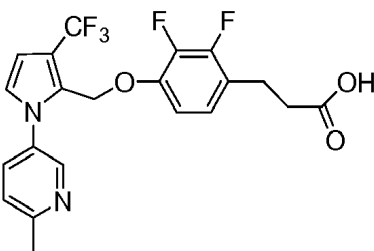
60

**Ácido 3-(2,3-difluoro-4-[1-(6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico (Compuesto N° 53)**

65

5

10



15

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.59 (s, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.48 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.91 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.72 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.86 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.54 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H) Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$ , 439.1 (M-H), encontrado 439.1

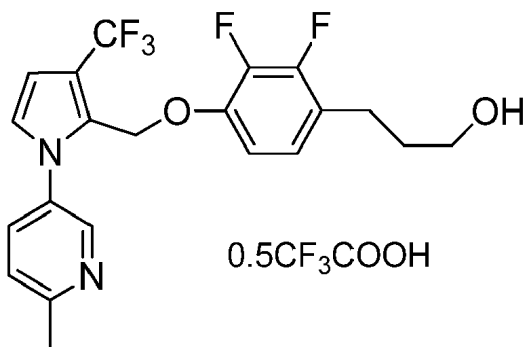
**Ejemplo 49**

20

**Ácido 3-(2,3-difluoro-4-[[1-(6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propan-1-ol trifluoroacético (Compuesto N° 47)**

25

30



35

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.70 (s, 1H), 8.19 (bs, 1H), 7.72 (bs, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.96 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 6.80 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.58 (t,  $J = 5.1$  Hz, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.68 (t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 1.76-1.83 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$ , 427.1 (M-0.5 $\text{CF}_3\text{COOH}$ +H), encontrado 427.1

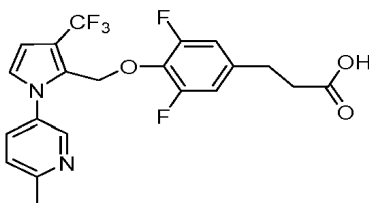
40

**Ejemplo 50**

45

**Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico (Compuesto N° 49)**

50



55

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.62 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 7.97 (dd,  $J = 2.7$  Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.84 (d,  $J = 9.6$  Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.86 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.59 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$ , 441.1 (M+H), encontrado 441.1

60

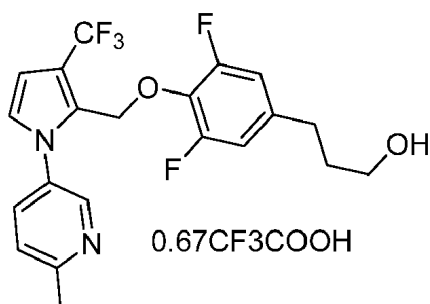
**Ejemplo 51**

65

**Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((1-(6-metilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il)metoxi)fenil)propan-1-ol trifluoroacético (Compuesto N° 48)**

5

10



15

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.75 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 2.7 Hz, 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.74-6.81 (m, 2H), 6.52 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.51 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C<sub>22.34</sub>H<sub>19.67</sub>F<sub>7.01</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3.34</sub>, 427.1 (M-0.67CF<sub>3</sub>COOH+H), encontrado 427.1

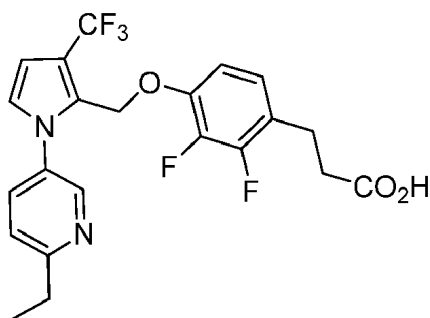
20

**Ejemplo 52**

**Ácido 3-(4-[[1-(6-etilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-difluorofenil)propanoico (Compuesto N° 58)**

25

30



35

40

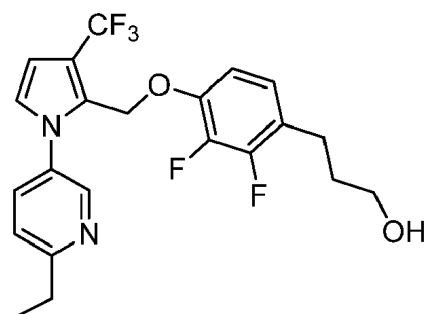
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.54 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.87-6.95 (m, 1H), 6.69-6.75 (m, 1H), 6.55 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.81-3.04 (m, 4H), 2.80 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 8.4 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 453.1 (M-H), encontrado 453.1

**Ejemplo 53**

**3-(4-[[1-(6-etilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-difluorofenil)propan-1-ol (Compuesto N° 54)**

50

55



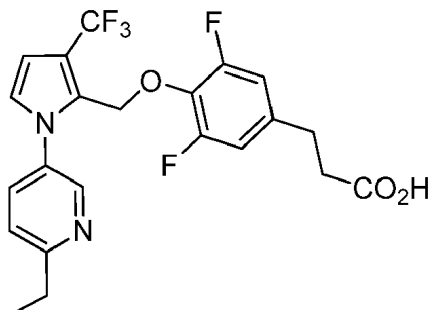
60

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.52 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 6.84-6.90 (m, 1H), 6.68-6.74 (m, 1H), 6.55 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.52 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.83 (q, *J* = 15.2 Hz, 7.5 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.70-1.75 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 441.1 (M+H), encontrado 441.1

65

**Ejemplo 54**

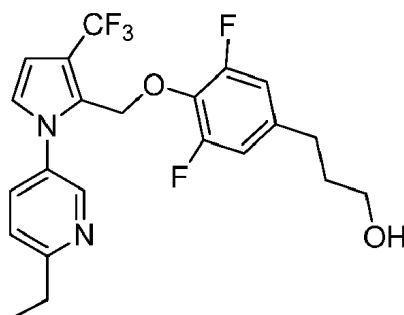
**Ácido 3-(4-[[1-(6-etilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico (Compuesto N° 56)**



$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.69 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.10 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H), 7.61 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.10 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 6.52 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.95 (q,  $J_1 = 15.2$  Hz,  $J_2 = 7.5$  Hz, 2H), 2.81 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.54 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.35 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$ , 453.1 (M-H), encontrado 453.1

**Ejemplo 55**

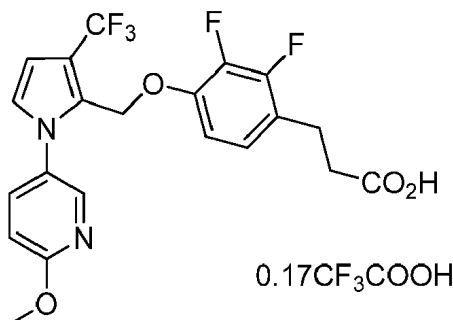
**3-(4-[[1-(6-etilpiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propan-1-ol (Compuesto N° 55)**



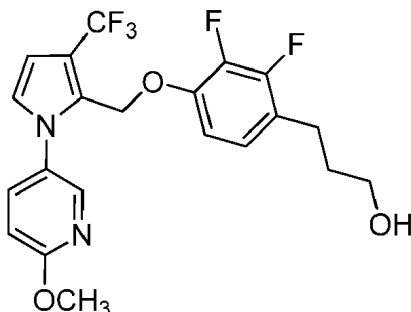
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.58 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.93 (dd,  $J_1 = 8.4$  Hz,  $J_2 = 2.7$  Hz, 4H), 7.45 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 6.47 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.49 (t,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 2.88 (q,  $J = 15.2, 7.5$  Hz, 2H), 2.59 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.47 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$ , 441.2 (M+H), encontrado 441.2

**Ejemplo 56**

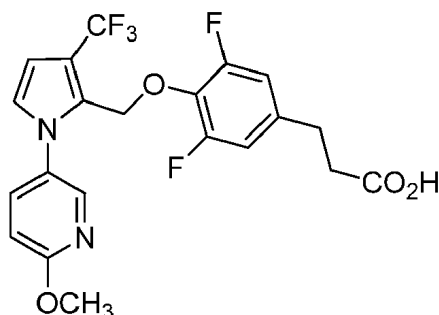
**Ácido trifluoroacético del ácido 3-(2,3-difluoro-4-((1-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il)metoxi)fenil)propanoico (Compuesto N° 57)**



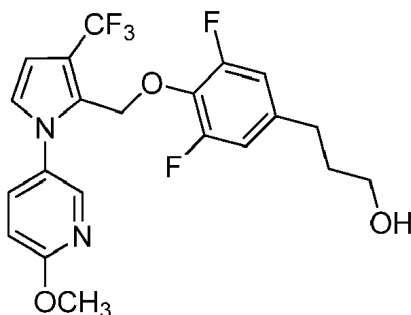
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 8.17 (s, 1H), 7.69-7.73 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.90-6.93 (m, 2H), 6.68-6.74 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.86 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.54 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para  $\text{C}_{21.34}\text{H}_{17.17}\text{F}_{5.51}\text{N}_2\text{O}_{4.34}$ , 455.1 (M-0.17 $\text{CF}_3\text{COOH}$ -H), encontrado 455.1

**Ejemplo 57****3-(2,3-difluoro-4-[[1-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propan-1-ol (Compuesto N° 50)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.18 (s, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.81-6.90 (m, 2H), 6.67-6.73 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.53 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.80-1.71 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 443.1 (M+H), encontrado 443.1

**Ejemplo 58****Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico (Compuesto N° 51)**

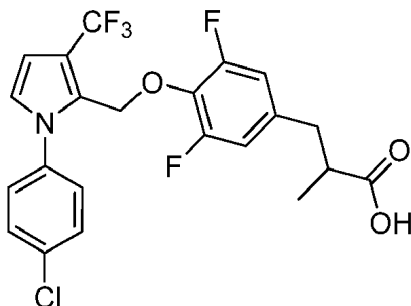
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.21 (s, 1H), 7.75-7.79 (m, 1H), 6.76-6.98 (m, 4H), 6.45 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.81 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.2 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 455.1 (M-H), encontrado 455.1

**Ejemplo 59****3-(3,5-difluoro-4-[[1-(6-metoxipiridin-3-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propan-1-ol (Compuesto N° 52)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.23 (s, 1H), 7.78-7.81 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.71-6.79 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.51 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.71-1.80 (m, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 443.1 (M+H), encontrado 443.1

**Ejemplo 60**

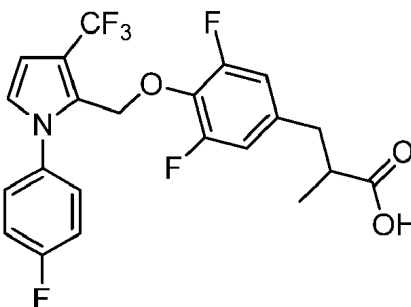
**Ácido 3-(4-[[1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico**  
(Compuesto N° 59)



$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.54 (s, 4H), 7.05 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 13.8$  Hz, 2H), 6.50 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.88-2.95 (m, 1H), 2.61-2.73 (m, 2H), 1.15 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H). Espectro de masas (ESI,  $m/z$ ): Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClF}_5\text{NO}_3$ , 472.1 (M-H), encontrado 472.1

**Ejemplo 61**

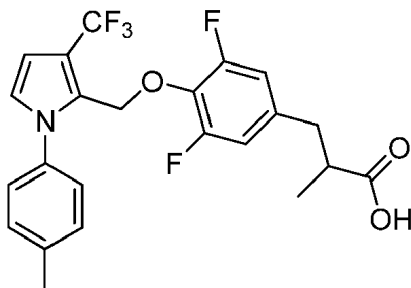
**Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)-2-metilpropanoico**  
(Compuesto N° 65)



$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.50-7.57 (m, 2H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.76-6.84 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.84-2.96 (m, 1H), 2.60-2.74 (m, 2H), 1.16 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H). Espectro de masas (ESI,  $m/z$ ): Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{NO}_3$ , 456.1 (M-H), encontrado 456.0

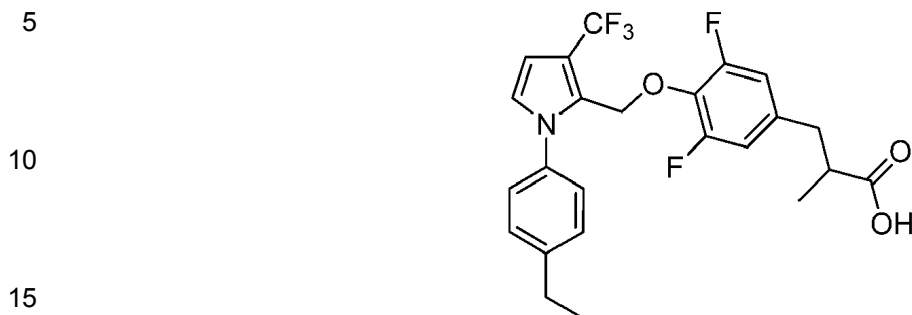
**Ejemplo 62**

**Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)-2-metilpropanoico**  
(Compuesto N° 60)



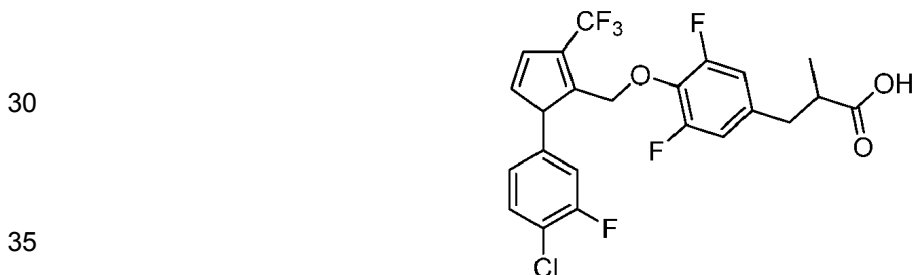
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.30-7.39 (m, 4H), 6.99 (s, 1H), 6.75-6.83 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.88-2.96 (m, 1H), 2.60-2.74 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.14 (d,  $J = 6.3$  Hz, 3H). Espectro de masas (ESI,  $m/z$ ): Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_3$ , 452.1 (M-H), encontrado 452.2.

**Ejemplo 63**

**Ácido 3-(4-[1-(4-etilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (Compuesto N° 61)**

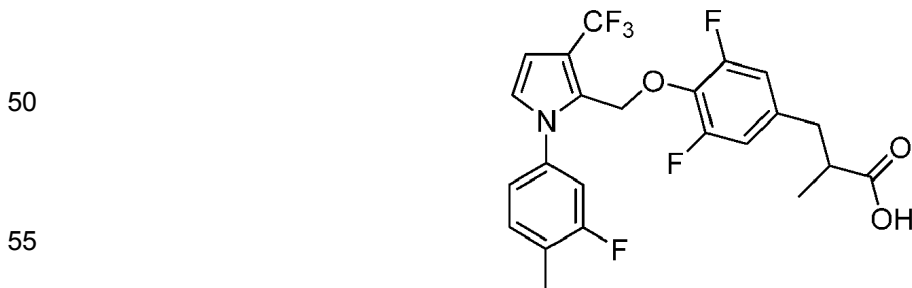
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.34-7.46 (m, 4H), 7.00 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.89-2.95 (m, 1H), 2.61-2.78 (m, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>F<sub>5</sub>NO<sub>3</sub>, 466.2 (M-H), encontrado 466.2

20

**Ejemplo 64****Ácido 3-(4-[1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (Compuesto N° 69)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.66 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.91-2.95 (m, 1H), 2.63-2.74 (m, 2H), 1.01 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>6</sub>NO<sub>3</sub>, 490.1 (M-H), encontrado 490.0.

40

**Ejemplo 65****Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[1-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxifenil)-2-metilpropanoico (Compuesto N° 64)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.90-2.95 (m, 1H), 2.62-2.74 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>3</sub>, 470.1 (M-H), encontrado 470.1.

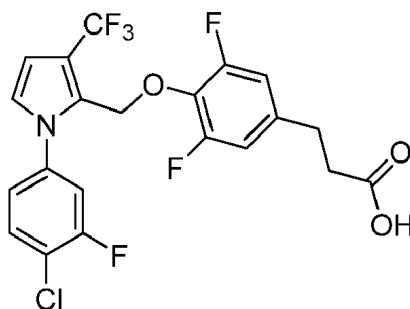
60

**Ejemplo 66****Ácido 3-(4-[1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxil-3,5-difluorofenil)propanoico (Compuesto N° 67)**



5

10



15

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.65 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.38-7.39(m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.81-6.93 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.85 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.59 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClF}_6\text{NO}_3$ , 476.1 (M-H), encontrado 476.1.

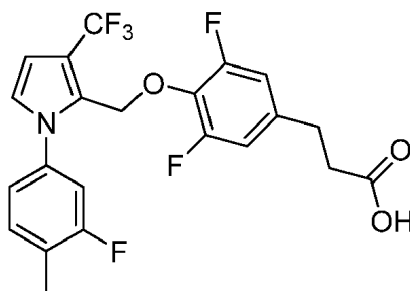
**Ejemplo 67**

20

**Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico (Compuesto N° 62)**

25

30



35

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.38 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.03(s, 1H), 6.78-6.86 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.86 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.58 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.35 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{NO}_3$ , 456.1 (M-H), encontrado 456.0.

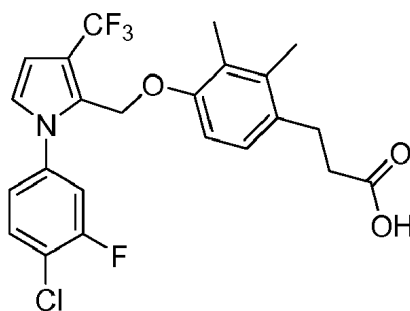
**Ejemplo 68**

40

**Ácido 3-(4-[[1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico (Compuesto N° 68)**

45

50



55

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.57 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.39 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 7.28 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.55-6.63 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 2.89 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.49 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.01 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClF}_4\text{NO}_3$ , 468.1 (M-H), encontrado 468.2.

60

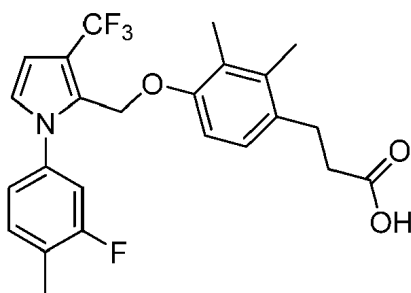
**Ejemplo 69**

**Ácido 3-(4-[[1-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico (Compuesto N° 66)**

65

5

10



15

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 7.33 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.17(d,  $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.60(d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.79-6.87 (m, 2H), 6.54(s, 1H), 4.89(s, 2H), 2.90(t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.50(t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_3$ , 448.1 (M-H), encontrado 448.1

20

### Ejemplo 70

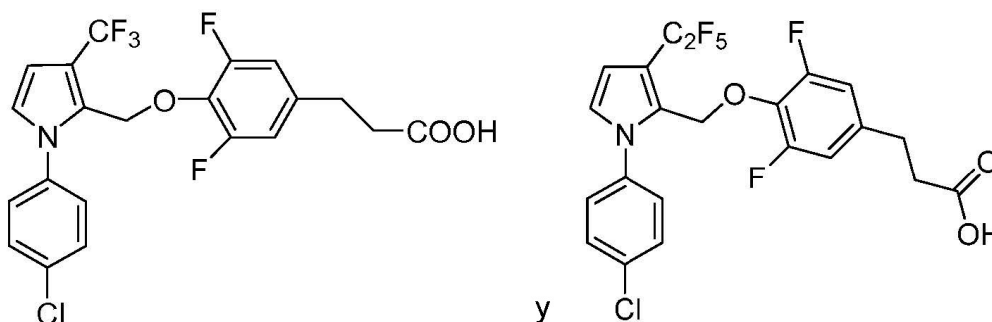
Ácido 3-(4-[[1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico (Compuesto N° 70) y

25

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-(perfluoroetil)-1H-pirrol-2-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (Compuesto N° 63)

30

35

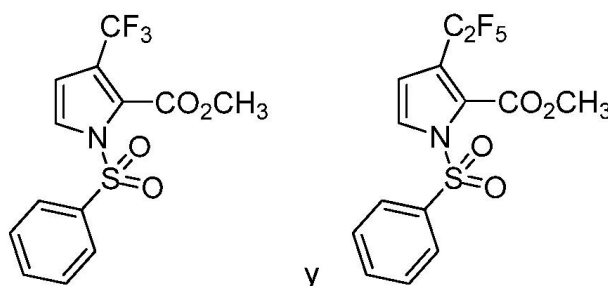


40

PASO A: 3-trifluorometil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo y 3-(perfluoroetil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

45

50



55

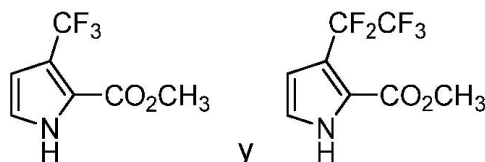
60

65

En un matraz de fondo redondo de 250 ml (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 1-(bencenosulfonil)-3-bromo-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (6,7 g, 19,47 mmol, 1,00 equiv), 1,2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (15 g, 78,08 mmol, 4,01 equiv.), Cul (15 g, 78,76 mmol, 4,05 equiv.), N,N-dimetilformamida (40 ml) y NMP (40 ml). La solución resultante se agitó durante 2 días a  $100^\circ\text{C}$  en un baño de aceite. El progreso de la reacción se monitorizó por LCMS. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de agua (50 ml). La solución resultante se diluyó con agua (20 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (3x100 ml) y cloruro de sodio (1x20 ml). La mezcla resultante se concentró luego al vacío. El residuo resultante se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/30) para producir una mezcla de 1-(bencenosulfonil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo y 3-(perfluoroetil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo y 3-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo como un aceite amarillo.

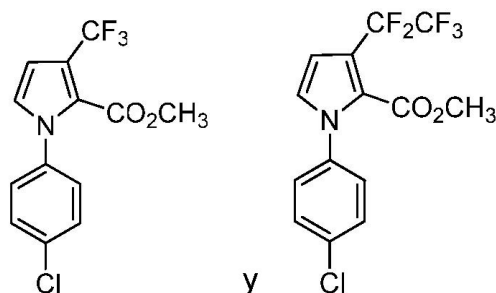
En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó la mezcla de 1-(bencenosulfonyl)-3-bromo-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo y 3-(perfluoroetil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo y 3-bromo-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (4,0 g, 11,62 mmol, 1,00 equiv), etanol (40,00 ml), Pd/C(10,0 g). La solución resultante se sometió a 2 atm de H<sub>2</sub> y se agitó durante 2 días a 25° C. El progreso de la reacción se monitorizó por LCMS. Los sólidos se filtraron y la mezcla resultante se concentró luego al vacío. El residuo resultante se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30) para producir 3-trifluorometil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo y 3-(perfluoroetil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo como un aceite amarillo claro.

PASO B: 3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo y 3-(perfluoroetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo



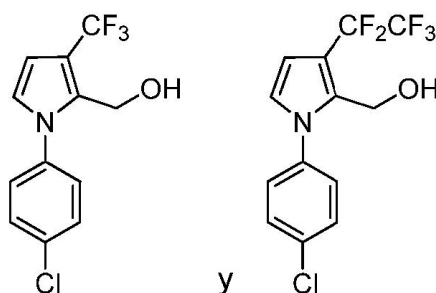
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó 1-(bencenosulfonyl)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo y 3-(perfluoroetil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (1,8 g, 5,40 mmol, 1,00 equiv) y tetrahidrofurano (15,0 ml). A la mezcla resultante se le añadió luego NaOCH<sub>3</sub> (1,17 g, 21,67 mmol, 4,01 equiv), en porciones a 0° C. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 0° C en un baño de agua/hielo. El progreso de la reacción se monitorizó por LCMS. La reacción se neutralizó luego mediante la adición de cloruro de hidrógeno 2N hasta que la solución se volvió transparente. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con cloruro de sodio (1x20 ml). La mezcla resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para producir 3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo y 3-(perfluoroetil)-1-(fenilsulfonyl)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo como un sólido amarillo. El sólido amarillo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

PASO C: 1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo y 1-(4-clorofenil)-3-(perfluoroetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo



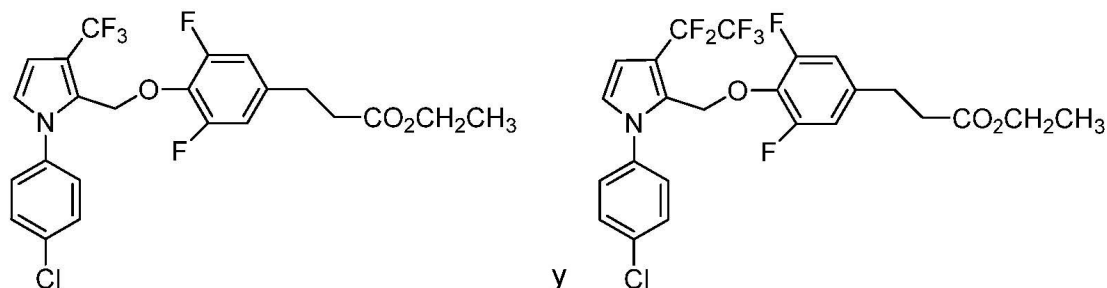
En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo y 3-(perfluoroetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (300 mg, 1,55 mmol, 1,00 equiv), ácido (4-clorofenil)borónico (727 mg, 4,65 mmol, 3,00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

PASO D: [1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metanol y (1-(4-clorofenil)-3-(perfluoroetil)-1H-pirrol-2-il)metanol



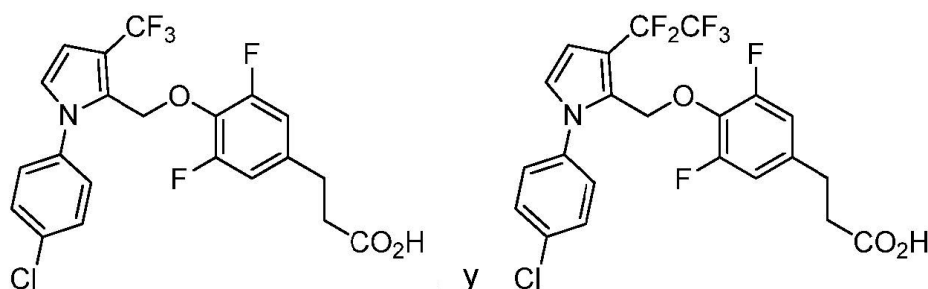
En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó 1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo y 1-(4-clorofenil)-3-(perfluoroetil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (200 mg, 0,66 mmol, 1,00 equiv.), LAH (50 mg, 1,32 mmol, 2,00 equiv) y tetrahidrofurano (5 ml). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 0° C en un baño de agua/hielo. Luego la reacción se neutralizó mediante la adición de 3 ml de agua. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (5 x 10 ml) y las capas orgánicas se combinaron. El residuo resultante se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:6) para producir [1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metanol y 1-(4-clorofenil)-3-(perfluoroetil)-1H-pirrol-2-il]metanol como aceite amarillo.

PASO E: 3-(4-[[1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoato de etilo y 1-(4-clorofenil)-2-((2,6-difluoro-4-propilfenoxi)metil)-3-(perfluoroetil)-1H-pirrol



En un matraz de fondo redondo de 50 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó [1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metanol y 1-(4-clorofenil)-3-(perfluoroetil)-1H-pirrol-2-il] metanol (200 mg, 0,73 mmol, 1,00 equiv), 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (211 mg, 0,92 mmol, 1,20 equiv), ADDP (482 mg, 1,91 mmol, 2,50 equiv), PBU<sub>3</sub> (232 mg, 1,15 mmol, 1,50 equiv) y tolueno (10 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 60° C en un baño de aceite. El progreso de la reacción se monitorizó por LCMS. La mezcla resultante se concentró luego al vacío. La solución resultante se diluyó con éter dietílico (10 ml). Los sólidos se filtraron y la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo resultante se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10) para producir 3-(4-[[1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoato de etilo y 1-(4-clorofenil)-2-((2,6-difluoro-4-propilfenoxi)metil)-3-(perfluoroetil)-1H-pirrol como aceite amarillo.

PASO F: ácido 3-(4-[[1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico y ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-(perfluoroetil)-1H-pirrol-2-il) metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó tetrahidrofurano (10 ml) 3-(4-[[1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoato de etilo (1,5 g, 3,07 mmol, 1,00 equiv.), LiOH (2 g, 83,51 mmol, 27,00 equiv) y agua (10 ml). La solución resultante se agitó durante la noche a 25° C. El valor de pH de la solución se ajustó a pH 5 con cloruro de hidrógeno (6 mol/l). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo resultante (1,5 g) se purificó mediante HPLC Flash-Prep con las siguientes condiciones (IntelFlash-1): Columna, C18; fase móvil, CH<sub>3</sub>CN/agua=1/3 aumentando a CH<sub>3</sub>CN/agua=3/2 en el plazo de 30 min; Detector, UV 254 nm para producir:

Ácido 3-(4-[[1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico (Compuesto N° 70) como un sólido blanquecino (1 g, 68%)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.52 (s, 4H), 7.03 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.80-6.83 (m, 2H), 4.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.84 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.41 (t, J = 7.8 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>5</sub>NO<sub>3</sub>, 458.1 (M-H), encontrado 458.1; y

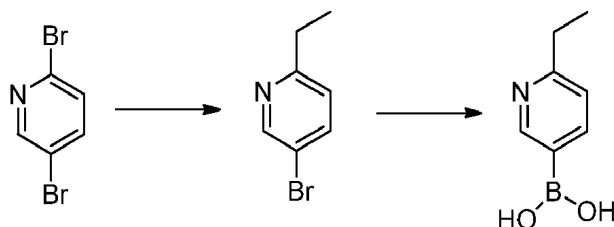
Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-(perfluoroetil)-1H-pirrol-2-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (Compuesto N° 63) como un sólido blanquecino (26,5 mg).

<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.52 (s, 4H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.79-6.87 (m, 2H), 6.48 (s, 1H),

4.99(s, 2H), 2.85 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.59(t,  $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z):  
Calculado para  $C_{22}H_{15}ClF_7NO_3$ , 508.1(M-H), encontrado 508.0

### Ejemplo 71

#### Ácido (6-etilpiridin-3-il)borónico



#### PASO A: 5-bromo-2-etilpiridina

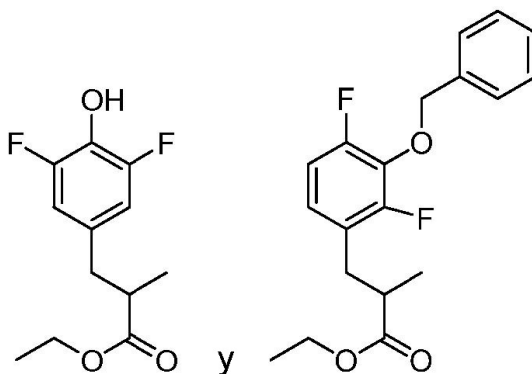
En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1000 ml (1 atm) purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 2,5-dibromopiridina (20 g, 84,43 mmol, 1,00 equiv.),  $Pd(PPh_3)_4$  (9,7 g, 8,39 mmol, 0,10 equiv) y tetrahidrofurano (500 ml). A la mezcla resultante se le añadió luego dietilzinc (46,2 ml) gota a gota con agitación a  $-78^\circ C$ . La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego la reacción se neutralizó mediante la adición de agua (10 ml). La mezcla resultante se concentró luego al vacío. La solución resultante se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La solución resultante se extrajo con HCl 4 N (2 x 200 ml) y las capas acuosas se combinaron. El valor de pH de la solución se ajustó a pH 14 con LiOH acuoso. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 ml) y las capas orgánicas se combinaron. El residuo resultante se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (4,6/95,4) para producir 5-bromo-2-etilpiridina como un aceite incoloro.

#### PASO B: ácido (6-etilpiridin-3-il)borónico

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

### Ejemplo 72

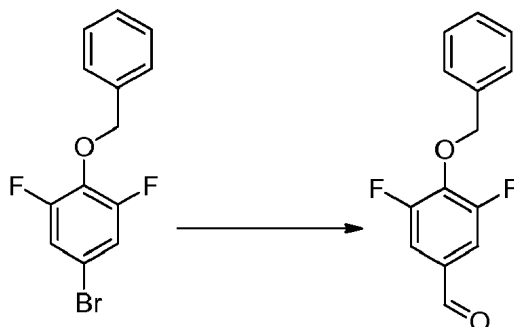
#### 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo y 3-(3-(benciloxi)-2,4-difluorofenil)-2-metilpropanoato de etilo.



#### PASO A: 4-(benciloxi)-3,5-difluorobenzaldehído/3-(benciloxi)-2,4-difluorobenzaldehído

5

10



15

20

25

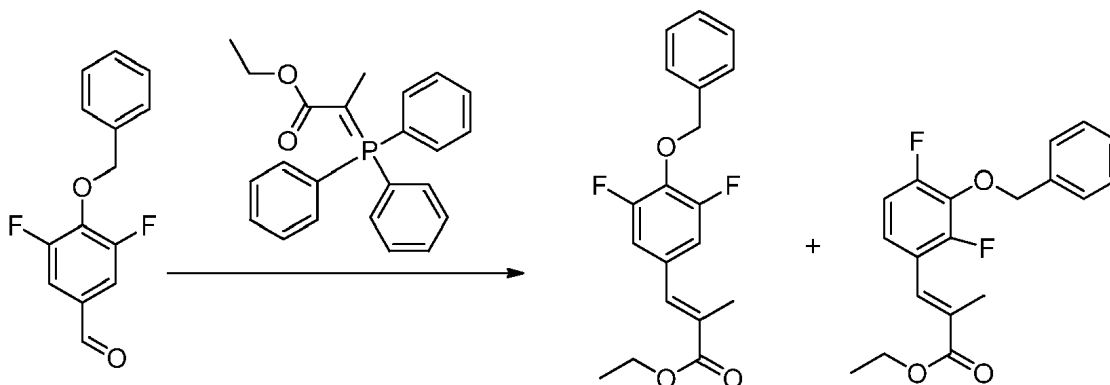
En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 2-(benciloxi)-5-bromo-1, 3-difluorobenceno (7,0 g, 23,40 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (20 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$ . A la mezcla resultante se le añadió n-BuLi (11,3 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a  $-78^{\circ}\text{C}$ . A la mezcla resultante se le añadió luego N,N-dimetilformamida (6 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a  $-78^{\circ}\text{C}$ . Luego la reacción se neutralizó mediante la adición de agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se filtraron y la mezcla resultante se concentró luego al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:8) para producir 4-(benciloxi)-3, 5-difluorobenzaldehído/3-(benciloxi)-2,4-difluorobenzaldehído como un aceite incoloro.

PASO B: (2E)-3-[4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil]-2-metilprop-2-enoato de etilo y (2E)-3-[3-(benciloxi)-2,4-difluorofenil]-2-metilprop-2-enoato de etilo

30

35

40



45

50

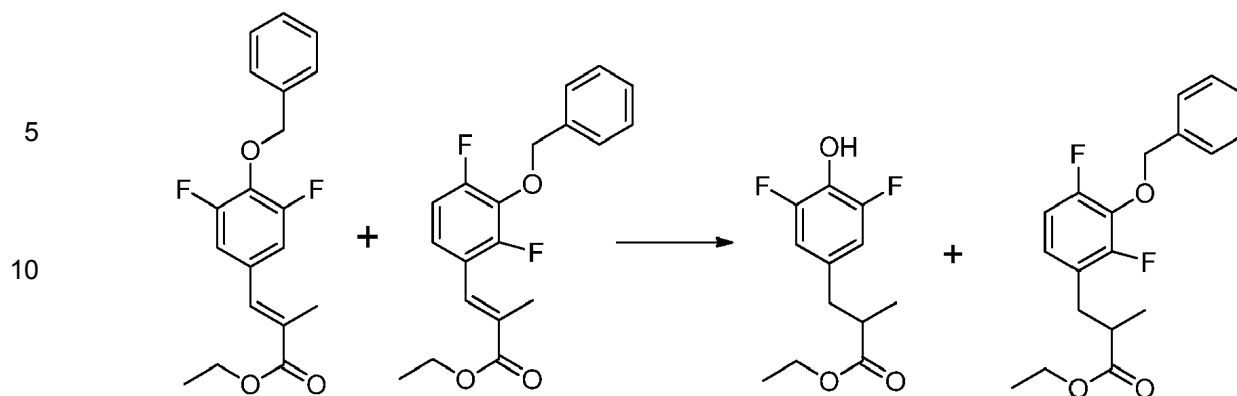
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se colocó 4-(benciloxi)-3,5-difluorobenzaldehído y 3-(benciloxi)-2,4-difluorobenzaldehído (4 g, 16,11 mmol, 1,00 equiv, bruto), 2-(trifenilfosforanilideno)propanoato de etilo (8,75 g, 24,14 mmol, 1,50 equiv) y tolueno (60 ml). La solución resultante se agitó durante 12 horas a  $110^{\circ}\text{C}$ . La mezcla resultante se concentró luego al vacío. El residuo resultante se aplicó sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:8) para producir (2E)-3-[4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil]-2-metilprop-2-enoato de etilo y (2E)-3-[3-(benciloxi)-2,4-difluorofenil]-2-metilprop-2-enoato de etilo como un aceite amarillo.

PASO C: 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo y 3-(3-(benciloxi)-2,4-difluorofenil)-2-metilpropanoato de etilo

55

60

65



20

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

25 **Ejemplo 73**

**1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo**



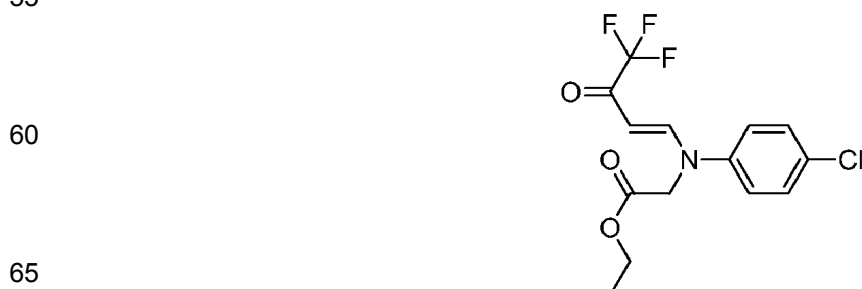
Paso A: 2-((4-clorofenil)amino)acetato de etilo



50

Se calentó una mezcla de 4-cloroanilina (12,8 g, 100,3 mmol), bromoacetato de etilo (12,2 ml, 110,4 mmol) y carbonato de potasio (13,9 g, 100,3 mmol) en acetonitrilo (330 ml) durante la noche a 80° C. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y se trituroó en DCM y el sólido resultante se filtró para producir 2-((4-clorofenil)amino)acetato de etilo.  
<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.10 - 7.18 (m, 2H), 6.49 - 6.57 (m, 2H), 4.16 - 4.44 (m, 3H), 3.87 (s, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

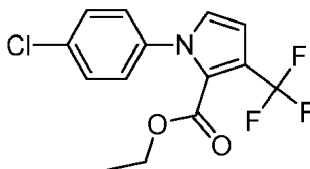
PASO B: 2-((4-clorofenil)(4,4,4-trifluoro-3-oxobut-1-en-1-il)amino)acetato de (E)-etilo



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

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 8.10 (br, 1H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.48 (br, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.85 - 0.91 (m, 3H).

PASO C: 1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo



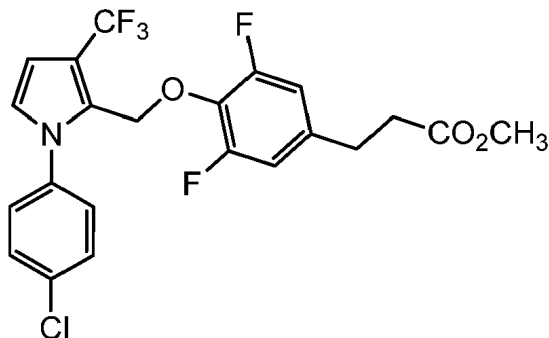
A una solución de 2-((4-clorofenil)(4,4,4-trifluoro-3-oxobut-1-en-1-il)amino)acetato de (E)-etilo (0,95 g, 2,83 mmol) en EtOAc (20 ml) se le añadió DBU (0,85 ml, 5,66 mmol) y la mezcla resultante se calentó en un tubo sellado durante 90 minutos a 120° C. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente,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

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ: 7.40 - 7.45 (m, 2H), 7.21 - 7.25 (m, 2H), 6.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.22 (t, 3H). <sup>19</sup>F NMR (CLOROFORMO-d) δ: -57.08. Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 318.0 (M+H), encontrado 318.1

Los siguientes compuestos adicionales de fórmula (I) de la presente invención se prepararon de manera similar de acuerdo con los procedimientos descritos en los Esquemas y Ejemplos anteriores, seleccionando y sustituyendo materiales de partida y reactivos adecuadamente sustituidos, como será reconocido fácilmente los expertos en la técnica.

#### Ejemplo 74

3-(4-{[1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxil-3,5-difluorofenil}propanoato de metilo



A una solución del producto preparado en el Ejemplo 1 (1,10 g, 2,39 mmol, 1 eq) en metanol (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de tionilo (0,027 ml, 0,36 mmol, 0,15 eq). Después de agitar la mezcla resultante durante 3 horas, la solución se concentró. La purificación de la mezcla por cromatografía (40 g) eluyendo con acetato de etilo/heptano del 2 al 10% proporcionó el compuesto del título.

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ, 7.49 - 7.55 (m, J = 9.1 Hz, 2H), 7.43 - 7.49 (m, J = 9.1 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.67 - 6.77 (m, 2H), 6.49 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.6 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>5</sub>NO<sub>3</sub>, 496.1 (M+Na), encontrado 496.2.

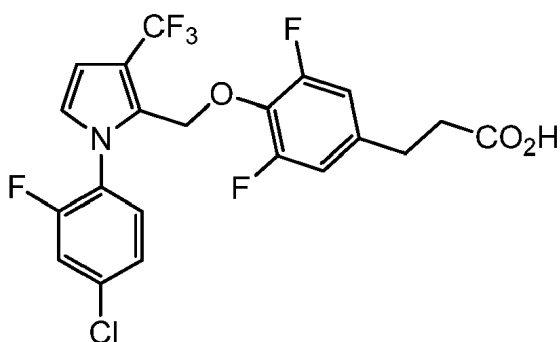
#### Ejemplo 75

Ácido 3-(4-{[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-3,5-difluorofenil)propanoico



5

10



15

Se hizo reaccionar 4-cloro-2-fluoroanilina con bromoacetato de etilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73, Paso A. El producto resultante se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 73, Pasos B y C y el Ejemplo 1, Pasos D, E y F, en secuencia, para producir el compuesto del título.

$^1\text{H}$  NMR (MeOD)  $\delta$ , 7.49 - 7.57 (m, 1H), 7.47 (dd,  $J$  = 9.8, 2.2 Hz, 1H), 7.32 - 7.39 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.71 - 6.85 (m, 2H), 6.52 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.84 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.57 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI,  $m/z$ ): Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{ClF}_6\text{NO}_3$ , 476.1 (M-H), encontrado 475.9.

20

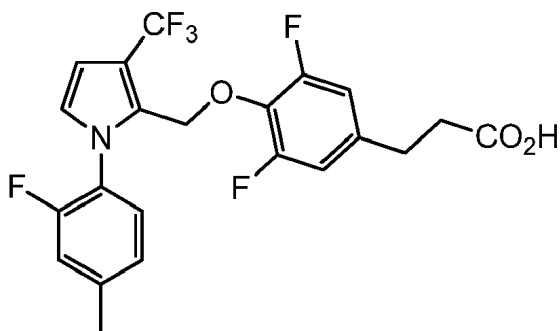
#### **Ejemplo 76**

#### **Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi)fenil)propanoico**

25

30

35



40

Se hizo reaccionar 4-fluoro-4-metilaniлина con bromoacetato de etilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73, Paso A. El producto resultante se hizo reaccionar luego de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 73, Pasos B y C y el Ejemplo 1, Pasos D, E y F, en secuencia, para producir el compuesto del título.

$^1\text{H}$  NMR (MeOD)  $\delta$ , 7.34 (t,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.06 - 7.19 (m, 2H), 6.91 (d,  $J$  = 2.9 Hz, 1H), 6.71 - 6.83 (m, 2H), 6.49 (d,  $J$  = 3.0 Hz, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.83 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.57 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H). Espectro de masas (ESI,  $m/z$ ): Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_6\text{NO}_3$ , 456.1 (M-H), encontrado 456.0.

45

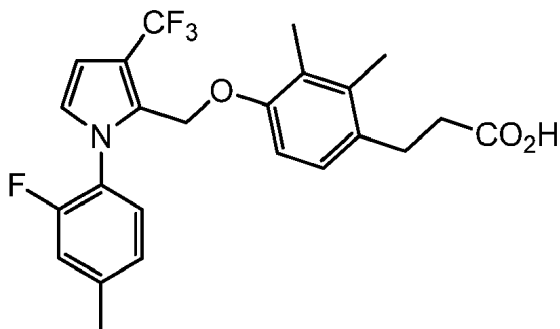
#### **Ejemplo 77**

#### **Ácido 3-(4-((1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico**

50

55

60



65

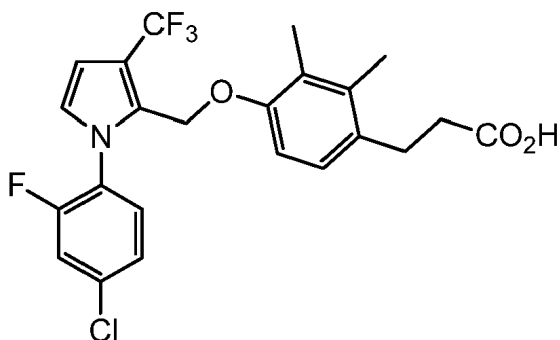
Se hizo reaccionar 2-fluoro-4-metilaniлина con bromoacetato de etilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73, Paso A. El producto resultante se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 73, Pasos B y C y el Ejemplo 1, Paso D, en secuencia. El producto resultante se hizo reaccionar luego con 3-(2,3-dimetil-4-hidroxifenil)propanoato de etilo de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Paso E y Paso F, en

secuencia, para producir el compuesto del título.

$^1\text{H}$  NMR (MeOD)  $\delta$ , 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.45 - 6.55 (m, 2H), 4.83 (s, 2H), 2.84 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.41 - 2.51 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.93 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{NO}_3$ , 448.2 (M-H), encontrado 448.1.

### Ejemplo 78

#### Ácido 3-(4-([1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico

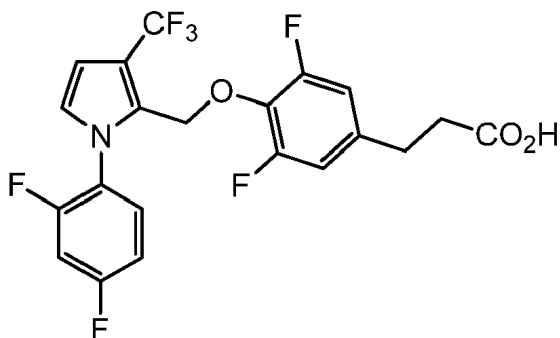


Se hizo reaccionar 4-cloro-2-fluoroanilina con bromoacetato de etilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73, Paso A. El producto resultante se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 73, Pasos B y C y el Ejemplo 1, Paso D, en secuencia. El producto resultante se hizo reaccionar luego con 3-(2,3-dimetil-4-hidroxifenil)propanoato de etilo de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Paso E y Paso F, en secuencia, para producir el compuesto del título.

$^1\text{H}$  NMR (MeOD)  $\delta$ , 7.34 - 7.49 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.96 (br. s., 1H), 6.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.46 - 6.61 (m, 2H), 4.89 (s, 2H), 2.86 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClF}_4\text{NO}_3$ , 468.1 (M-H), encontrado 468.0.

### Ejemplo 79

#### Ácido 3-(4-([1-(2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico



Se hizo reaccionar 2,4-difluoroanilina con bromoacetato de etilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73, Paso A. El producto resultante se hizo reaccionar luego de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 73, Pasos B y C y el Ejemplo 1, Pasos D, E y F, en secuencia, para producir el compuesto del título.

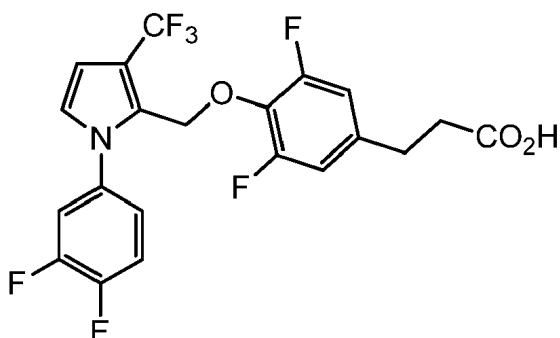
$^1\text{H}$  NMR (MeOD)  $\delta$ , 7.49 - 7.60 (m, 1H), 7.17 - 7.27 (m, 1H), 7.11 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.83 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 7.5 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_7\text{NO}_3$ , 460.1 (M-H), encontrado 460.0.

### Ejemplo 80

#### Ácido 3-(4-([1-(3,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico

5

10



15

Se hizo reaccionar 3,4-difluoroanilina con bromoacetato de etilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73, Paso A. El producto resultante se hizo reaccionar luego de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 73, Pasos B y C y el Ejemplo 1, Pasos D, E y F, en secuencia, para producir el compuesto del título.

20

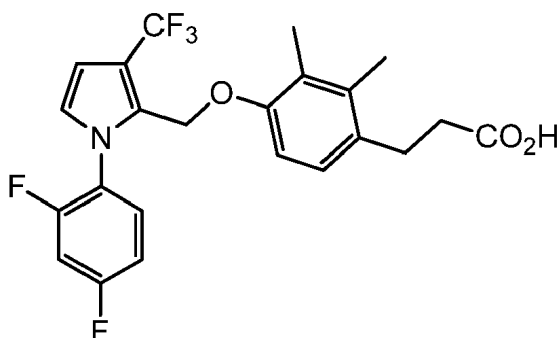
$^1\text{H}$  NMR (MeOD)  $\delta$ , 7.49 - 7.59 (m, 1H), 7.31 - 7.49 (m, 2H), 7.05 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.78 - 6.89 (m, 2H), 6.49 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.85 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.4 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_7\text{NO}_3$ , 460.1 (M-H), encontrado 460.0.

### Ejemplo 81

25

#### Ácido 3-(4-([1-(2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico

30



35

40

Se hizo reaccionar 2,4-difluoroanilina con bromoacetato de etilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73, Paso A. El producto resultante se hizo reaccionar luego de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 73, Pasos B y C y el Ejemplo 1, Paso D, en secuencia. El producto resultante se hizo reaccionar luego con 3-(2,3-dimetil-4-hidroxifenil)propanoato de etilo de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Paso E y Paso F, en secuencia, para producir el compuesto del título.

45

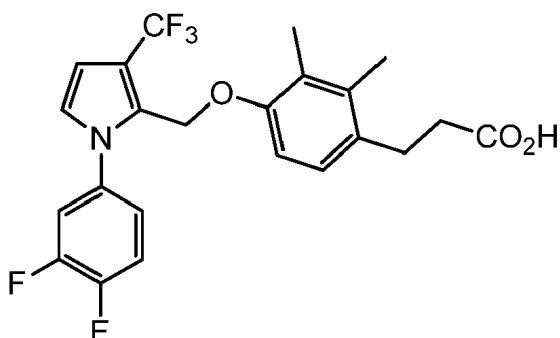
$^1\text{H}$  NMR (MeOD)  $\delta$ , 7.44 (td, J = 8.7, 5.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.22 (m, 1H), 6.99 - 7.07 (m, 1H), 6.94 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.80 - 2.88 (m, 2H), 2.39 - 2.46 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.93 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_3$ , 452.1 (M-H), encontrado 452.1.

### Ejemplo 82

50

#### Ácido 3-(4-([1-(3,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil) propanoico

55



60

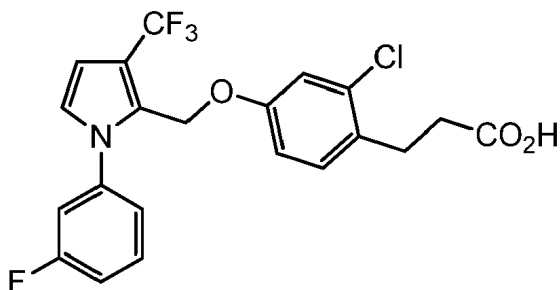
65

Se hizo reaccionar 3,4-difluoroanilina con bromoacetato de etilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73, Paso A. El producto resultante se hizo reaccionar luego de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 73, Pasos B y C y el Ejemplo 1, Paso D, en secuencia. El producto resultante se hizo reaccionar luego con 3-(2,3-dimetil-4-hidroxifenil)propanoato de etilo de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Paso E y Paso F, en secuencia, para producir el compuesto del título.

<sup>1</sup>H NMR (MeOD) δ, 7.30 - 7.47 (m, 2H), 7.22 - 7.30 (m, 1H), 7.03 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 2.83 - 2.92 (m, 2H), 2.43 - 2.53 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>F<sub>5</sub>NO<sub>3</sub>, 452.1 (M-H), encontrado 452.0.

### **Ejemplo 83**

#### **Ácido 3-(2-cloro-4-{[1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}fenil)propanoico**

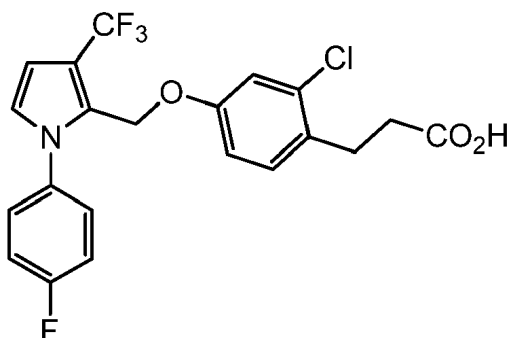


Se hizo reaccionar 3-fluoroanilina con bromoacetato de etilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73, Paso A. El producto resultante se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 73, Pasos B y C y el Ejemplo 1, Paso D, en secuencia. El producto resultante se hizo reaccionar luego con 3-(2-cloro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Paso E y Paso F, en secuencia, para producir el compuesto del título.

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ, 7.35 - 7.45 (m, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 - 7.19 (m, 3H), 6.85 - 6.92 (m, 2H), 6.74 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.85 (s, 2H), 3.00 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.8 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>, 464.1 (M+Na), encontrado 464.1.

### **Ejemplo 84**

#### **Ácido 3-(2-cloro-4-{[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}fenil)propanoico**



Se hizo reaccionar 4-fluoroanilina con bromoacetato de etilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73, Paso A. El producto resultante se hizo reaccionar luego de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 73, Pasos B y C y el Ejemplo 1, Paso D, en secuencia. El producto resultante se hizo reaccionar luego con 3-(2-cloro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Paso E y Paso F, en secuencia, para producir el compuesto del título.

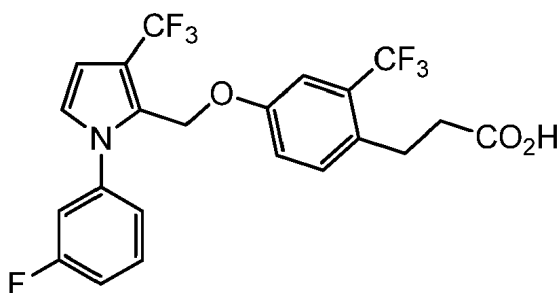
<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ, 7.34 - 7.42 (m, 2H), 7.07 - 7.19 (m, 3H), 6.86 (t, J = 2.8 Hz, 2H), 6.71 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.99 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 7.8 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>, 464.1 (M+Na), encontrado 464.1.

### **Ejemplo 85**

#### **Ácido 3-r4-{[1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi}-2-(trifluorometil)fenil]propanoico**

5

10



15

20

Se hizo reaccionar 3-fluoroanilina con bromoacetato de etilo de acuerdo el procedimiento del Ejemplo 73, Paso A. El producto resultante se hizo reaccionar luego de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 73, Pasos B y C y el Ejemplo 1, Paso D, en secuencia. El producto resultante se hizo reaccionar luego con 3-(4-hidroxi-2-trifluorometilfenil)propanoato de etilo de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Paso E y Paso F, en secuencia, para producir el compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$  (CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$ , 7.35 - 7.45 (m, 1H), 7.24 - 7.30 (m, 1H), 7.22 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.07 - 7.19 (m, 3H), 6.98 (dd,  $J = 8.6, 2.5$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.55 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.07 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.65 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H). Espectro de masas (ESI,  $m/z$ ): Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_7\text{NO}_3$ , 498.1 (M+Na), encontrado 498.1.

25

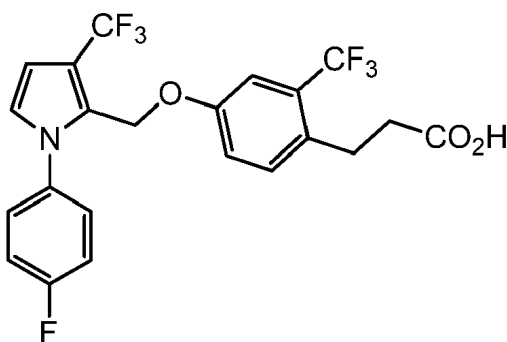
#### **Ejemplo 86**

#### **Ácido 3-(4-([1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi)-2-(trifluorometil)fenil)propanoico**

30

35

40



45

Se hizo reaccionar 4-fluoroanilina con bromoacetato de etilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73, Paso A. El producto resultante se hizo reaccionar luego de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 73, Pasos B y C y el Ejemplo 1, Paso D, en secuencia. El producto resultante se hizo reaccionar luego con 3-(4-hidroxi-2-trifluorometilfenil)propanoato de etilo de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Paso E y Paso F, en secuencia, para producir el compuesto del título.

$^1\text{H NMR}$  (CLOROFORMO- $d$ )  $\delta$ , 7.33 - 7.44 (m, 2H), 7.23 - 7.29 (m, 1H), 7.06 - 7.16 (m, 3H), 6.96 (dd,  $J = 8.3, 2.8$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.54 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.07 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 2.60 - 2.70 (m, 2H). Espectro de masas (ESI,  $m/z$ ): Calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_7\text{NO}_3$ , 498.1 (M+Na), encontrado 498.1.

50

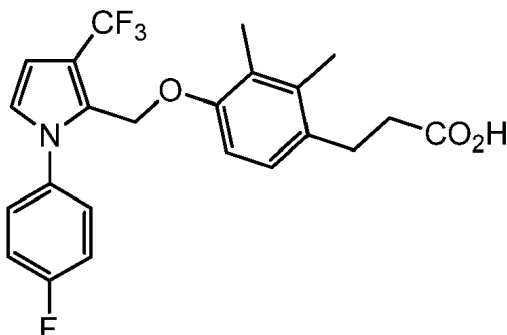
#### **Ejemplo 87**

#### **Ácido 3-(4-([1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico**

55

60

65

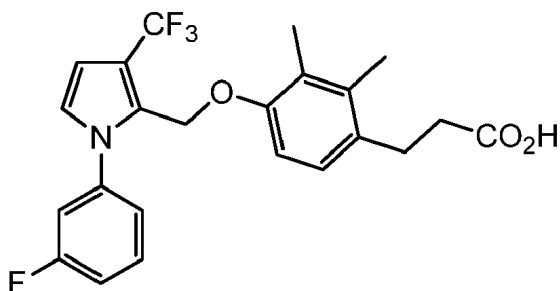


Se hizo reaccionar 4-fluoroanilina con bromoacetato de etilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73, Paso A. El producto resultante se hizo reaccionar luego de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 73, Pasos B y C y el Ejemplo 1, Paso D, en secuencia. El producto resultante se hizo reaccionar luego con 3-(2,3-dimetil-4-hidroxifenil)propanoato de etilo de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Paso E y Paso F, en secuencia, para producir el compuesto del título.

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ, 7.40 (dd, J = 8.8, 4.8 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.88 - 2.96 (m, 2H), 2.55 - 2.62 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>, 458.2 (M+Na), encontrado 458.3.

#### **Ejemplo 88**

#### **Ácido 3-(4-([1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico**

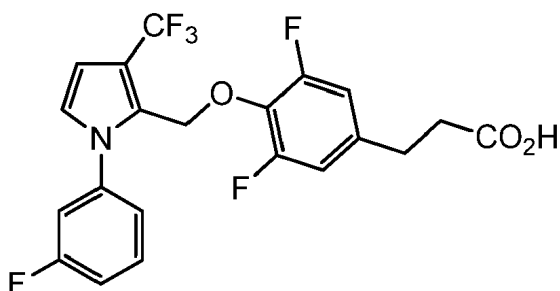


Se hizo reaccionar 3-fluoroanilina con bromoacetato de etilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73, Paso A. El producto resultante se hizo reaccionar luego de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 73, Pasos B y C y el Ejemplo 1, Paso D, en secuencia. El producto resultante se hizo reaccionar luego con 3-(2,3-dimetil-4-hidroxifenil)propanoato de etilo de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Paso E y Paso F, en secuencia, para producir el compuesto del título.

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ, 7.34 - 7.43 (m, 1H), 7.21 - 7.28 (m, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.88 - 2.96 (m, 2H), 2.53 - 2.62 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>, 458.2 (M+Na), encontrado 458.3.

#### **Ejemplo 89**

#### **Ácido 3-(3,5-difluoro-4-([1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi)fenil)propanoico**

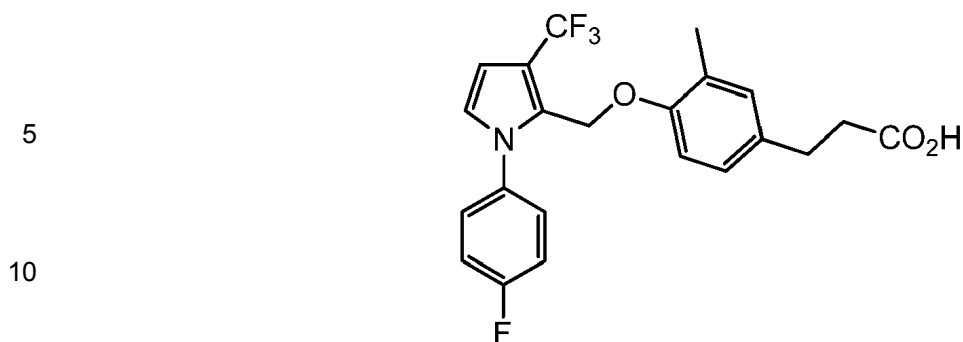


Se hizo reaccionar 3-fluoroanilina con bromoacetato de etilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73, Paso A. El producto resultante se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 73, Pasos B y C y el Ejemplo 1, Pasos D, E y F, en secuencia, para proporcionar el compuesto del título.

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ, 7.41 - 7.51 (m, 1H), 7.29 - 7.40 (m, 2H), 7.12 - 7.21 (m, 1H), 6.90 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.66 - 6.78 (m, 2H), 6.50 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>3</sub>, 466.1 (M+Na), encontrado 466.2.

#### **Ejemplo 90**

#### **Ácido 3-(4-([1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi)-3-metilfenil)propanoico**

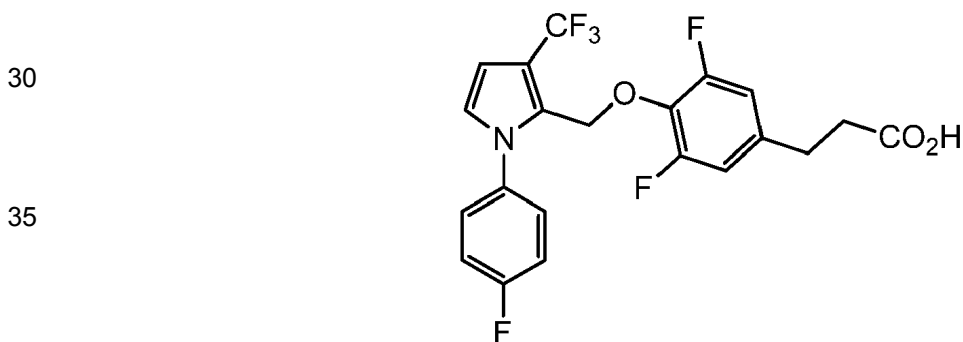


15 Se hizo reaccionar 4-fluoroanilina con bromoacetato de etilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73, Paso A. El producto resultante se hizo reaccionar luego de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 73, Pasos B y C y el Ejemplo 1, Paso D, en secuencia. El producto resultante se hizo reaccionar luego con 3-(3-metil-4-hidroxifenil)propanoato de etilo de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Paso E y Paso F, en secuencia, para producir el compuesto del título.

20 <sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ, 7.36 - 7.44 (m, 2H), 7.11 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.83 (s, 2H), 2.86 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>, 444.1 (M+Na), encontrado 444.3.

25 **Ejemplo 91**

**Ácido 3-(3,5-difluoro-4-([1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi)fenil)propanoico**

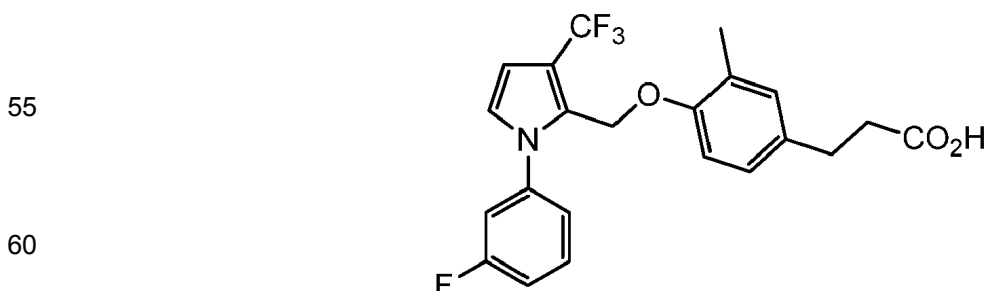


45 Se hizo reaccionar 4-fluoroanilina con bromoacetato de etilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73, Paso A. El producto resultante se hizo reaccionar luego de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 73, Pasos B y C y el Ejemplo 1, Pasos D, E y F, en secuencia, para proporcionar el compuesto del título.

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ, 7.49 - 7.57 (m, 2H), 7.13 - 7.22 (m, 2H), 6.87 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.68 - 6.77 (m, 2H), 6.48 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>3</sub>, 466.1 (M+Na), encontrado 466.2.

50 **Ejemplo 92**

**Ácido 3-(4-([1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi)-3-metilfenil)propanoico**



65 Se hizo reaccionar 3-fluoroanilina con bromoacetato de etilo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 73, Paso A. El producto resultante se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 73, Pasos B y

C y el Ejemplo 1, Paso D, en secuencia. El producto resultante se hizo reaccionar luego con 3-(3-metil-4-hidroxifenil)propanoato de etilo de acuerdo con los procedimientos del Ejemplo 1, Paso E y Paso F, en secuencia, para producir el compuesto del título.

<sup>1</sup>H NMR (CLOROFORMO-d) δ, 7.40 (td, J = 8.2, 6.3 Hz, 1H), 7.22 - 7.26 (m, 1H), 7.17 - 7.22 (m, 1H), 7.08 - 7.15 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.86 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H). Espectro de masas (ESI, m/z): Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>, 444.1 (M+Na), encontrado 444.2.

### Ejemplo biológico 1: ensayo *in vitro*

#### Ensayo de β-Arrestina GPR120 DiscoverX PathHunter Humano

##### Principio de ensayo:

La unión de un agonista (ácidos grasos de cadena media/larga o agonistas de moléculas pequeñas) al receptor acoplado a proteína G GPR120 activa la fosfolipasa C, llevando a la liberación de Ca<sup>2+</sup> intracelular a través de la generación de inositol 1,4,5-trisfosfato (InsP3 o IP3). La activación de GPR120 también puede activar la señalización intracelular mediante el reclutamiento de β-Arrestina. En el presente método, la activación inducida por agonistas del receptor GPR120 humano se monitoriza a través del uso de la línea celular de β-Arrestina PathHunter CHO-K1 GPR120 diseñada por DiscoverX, como se detalla a continuación. Las líneas celulares están diseñadas para coexpresar tanto el GPCR marcado con ProLink/Enzyme Donor (PK) como las proteínas de fusión de Beta-Arrestin marcadas con Enzyme Activator (EA). Tras la estimulación/activación del receptor GPR120, la porción de β-Arrestina marcada con EA se transloca al receptor marcado, donde los dos fragmentos de enzima se acercan mucho. Bajo estas condiciones, estos fragmentos pueden interactuar y formar un complejo enzimático Beta-gal activo mediante la Complementación de Fragmentos de Enzimas (EFC). Este complejo Beta-gal activo puede hidrolizar enzimáticamente el sustrato para producir una señal de luz detectable; por lo tanto, la activación como una función de la concentración de agonistas puede expresarse como un valor de a EC<sub>50</sub> para determinar las actividades del compuesto relativas. Este ensayo *in vitro* sirve por lo tanto para evaluar la actividad agonista del compuesto del GPR120.

##### Procedimiento de β-arrestina A:

En el Procedimiento de β-arrestina A, la célula usada fue la línea celular de β-Arrestina PathHunter CHO-K1 GPR120, que expresa la forma larga de GPR120 humano (Número de acceso del Genbank NM\_181745), con 3000 células por pocillo.

##### Procedimiento β-arrestina B:

En el Procedimiento de **β-arrestina B**, las células usadas fueron la línea celular de β-Arrestina PathHunter CHO-K1 GPR120S que expresa la forma corta del receptor GPR120 (Número de acceso NM\_181745), con 5000 células/pocillo.

##### Procedimiento de ensayo:

Las células de β-Arrestina CHO-K1 GPR120 seleccionadas se cultivaron en medio F12 de Ham suplementado con suero bovino fetal (FBS) al 10%, glutamina al 1%, 1x p/s, 800 µg/ml de G418 y 300 µg/ml de Higromicina B (para selección). Las reservas celulares se mantuvieron y crecieron en un estado sub-confluyente usando procedimientos de cultivo celular estándar. El día antes del experimento, las células se recogieron con un tampón de disociación celular no enzimático y se re-suspendieron en medio de crecimiento completo a la concentración deseada. Luego se sembró una placa Corning 384 con el número apropiado de células en un volumen de 25 µl, por pocillo. Las placas sembradas se incubaron durante la noche a 37° C.

El día del experimento, se preparó Tampón de ensayo que contenía (a) HBSS con Ca<sup>++</sup> y Mg<sup>++</sup>, (b) HEPES 20 mM, y (c) estabilizador de BSA al 0,1% (pH 7,4). El medio de crecimiento se retiró suavemente de las placas celulares y se añadieron 20 µl de tampón de ensayo a cada pocillo. La placa se incubó luego a 37° C durante 60 minutos. Los compuestos de ensayo se diluyeron en serie en el tampón de ensayo a las concentraciones deseadas (más particularmente, a una o más de las siguientes concentraciones de µM: 25µM, 12,5µM, 6,25µM, 3,125µM, 1,562µM, 0,781µM, 0,391µM, 0,195µM, 0,098µM, 0,049µM, 0,024µM, 0,012µM). Luego se añadieron cinco µl de dilución del compuesto a cada pocillo y la placa se incubó a 37° C durante 90 minutos. Los reactivos de detección se prepararon de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se añadieron doce µl de reactivos de detección a cada pocillo y la placa se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos.

Las placas se leyeron en un instrumento EnVision, usando el nombre del Protocolo: Luminescencia, Tipo de placa: 384 Costar, Altura de medición: 3 mm, Tiempo de medición: 1 s, Apertura: Apertura de placa 384. El % de actividad relativa con el control positivo se calculó usando la siguiente ecuación:



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

Los valores del % de Actividad se representaron frente a la concentración de compuesto de prueba y se ajustaron a una curva de respuesta a la dosis sigmoidea con pendiente de cuesta= 1 (valor fijo) usando regresión no lineal con GraphPad Prism 5.0 para calcular los valores de EC<sub>50</sub>. La ecuación de ajuste fue:  $Y = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + 10^{-(\text{LogEC}_{50} - X) * \text{Pendiente de Cuesta}})$ , donde X es el log de la concentración e Y es la respuesta.

### **Ejemplo Biológico 2: Ensayo *in vitro***

#### **GPR120 Humano en Ensayo de Flujo de Calcio**

##### Principio del ensayo

Este ensayo *in vitro* sirve para evaluar la actividad agonista del compuesto de prueba frente a la variante de corte y empalme corta (SVS con Número de acceso NM\_001195755.1 confirmada por los datos de secuenciación) del receptor GPR120. A la variante de corte y empalme corta humana N° 2 (NM\_001195755.1) le falta un exón de codificación dentro del marco en comparación con la variante 1 (la variante de corte y empalme larga humana NM\_181745.3), lo que da como resultado una isoforma más corta (GPR120-S) carente de un segmento de proteína de 16aa en comparación con la isoforma GPR120-L. La plataforma de ensayo usa células HEK-293 establemente transfectadas para expresar la forma corta de GPR120 humano. Estas células se cargan primero con el colorante sensible al Ca<sup>2+</sup>, Fluo-4 NW. Tras la estimulación, el Ca<sup>2+</sup> liberado intracelular puede unirse al colorante y alterar su intensidad de fluorescencia. Este aumento en la señal de fluorescencia, y por lo tanto el flujo en [Ca<sup>2+</sup>] intracelular, se detecta y cuantifica mediante formación de imágenes de fluorescencia usando un lector FLIPR. El efecto del agonista se mide como una función de la concentración y se usa para calcular una EC<sub>50</sub> en base a una curva de respuesta.

##### **Procedimiento de Calcio A:**

En este procedimiento se emplearon 2500 células/pocillo.

##### **Procedimiento de Calcio B:**

En este procedimiento se emplearon 4200 células/pocillo.

##### **Procedimiento del Ensayo:**

Se colocó un clon de GPR120 humano (Número de acceso de Genbank NM\_001195755.1) en el vector de expresión de mamífero pcDNA3.1 que lleva el gen de resistencia a neomicina. Se generó una célula de mamífero estable colocando el clon anterior en un fondo HEK293. Las células clonales que respondían a los ácidos grasos de cadena larga tenían niveles de expresión de GPR120 confirmados por RT-qPCR. Se cultivaron células HEK-GPR120 humanas en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM)/medio F12 suplementado con suero bovino fetal al 10% (FBS), L-glutamina al 1% y penicilina/estreptomicina al 1% y 0,5 mg/ml de G-418. Las células se dividieron 2 veces a la semana para mantener a las células en el crecimiento de fase log.

En preparación para el ensayo, se sembraron células HEK establemente transfectadas con GPR120 humano (2,5K células por pocillo en 25 µl de medio de crecimiento 25) en placas de 384 pocillos y luego se incubaron durante la noche (37° C, CO<sub>2</sub> al 5%). Al día siguiente, el medio se cambió a 20 µl de tampón de ensayo y la célula se privó de alimento durante 1 hora a 37° C. La solución de carga de colorante (colorante 2X) se preparó utilizando 10 ml de tampón de ensayo, 100 µl de probenecid 250 mM, 1 botella de Componente A y 20 µl de colorante en DMSO. Luego se añadieron veinte µl del tampón de carga de colorante 2X a cada pocillo. Las placas se incubaron a 37° C durante 30 minutos, luego a temperatura ambiente durante 15 minutos adicionales, antes de realizar el ensayo en FLIPR.

Los compuestos de prueba se prepararon en un tampón de ensayo (2 µl de compuesto de ensayo + 198 µl de tampón de ensayo, el DMSO final en la placa de ensayo es del 0,2%) a la concentración deseada, más particularmente a 100 µM, 50 µM, 25 µM, 12,5 µM, 6,25 µM, 3,125 µM, 1,562 µM, 0,781 µM, 0,391 µM, 0,195 µM, 0,098 µM, 0,049 µM, 0,024 µM y 0,012 µM.

El ensayo se realizó en un lector de placas FLIPR usando los parámetros siguientes. La línea de base se leyó durante 10 segundos a intervalos de 1 segundo. El programa se configuró para transferir 10 µl de ligando de la

placa del compuesto a la placa de células después de la lectura inicial. La aspiración se realizó a: 10 µl/seg de velocidad, 4,6 µl de altura; La dispensación se realizó a: 30 µl/seg de velocidad, 45 µl de altura. Después de la adición del compuesto, cada pocillo se leyó durante 300 segundos, con mediciones recogidas a intervalos de 1 segundo.

Los datos cinéticos del FLIPR se basaron en una ventana de 5 minutos para la recogida de datos. La fluorescencia de cada pocillo de muestra se usó para cálculos individuales de un valor de RFU normalizado, que se definió como la respuesta máxima menos la respuesta mínima. La lectura de fluorescencia normalizada (RFU) se calculó como sigue:

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

Los datos se ajustaron a una curva de respuesta a la dosis sigmoidea con una pendiente de cuesta variable (<2) usando regresión no lineal con GraphPad Prism 5.0 para calcular los valores de EC<sub>50</sub>. La ecuación de ajuste fue:  $Y = \text{Inferior} + (\text{Superior} - \text{Inferior}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X) * \text{Pendiente Colina}))}$ , donde X es el log de la concentración e Y es la respuesta.

Los compuestos representativos de fórmula (I) se probaron de acuerdo con el procedimiento descrito en los Ejemplos Biológicos 1 y 2 anteriores, con los resultados como se enumeran en la Tabla 3 siguiente.

**Tabla 3: EC<sub>50</sub> de GPR120 (µM)**

| ID N° | EC <sub>50</sub> de β-arrestina A (µM) | EC <sub>50</sub> de B-arrestina B (µM) | EC <sub>50</sub> de Calcio A (µM) | EC <sub>50</sub> de Calcio B (µM) |
|-------|--|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 1     | 1.035                                  |  | 0.353                             |                                   |
| 2     |  |  | > 19.9986                         |                                   |
| 3     | 0.592                                  |  | 1.042                             | 0.164                             |
| 4     |  |  | > 19.9986                         |                                   |
| 5     | 0.130                                  |  | 0.435                             | 0.368                             |
| 6     | 0.730                                  |  | 0.819                             | 0.161                             |
| 7     |  |  | 1.731                             | 1.173                             |
| 8     | 1.004                                  |  | 0.528                             | 0.173                             |
| 9     |  |  | 3.709                             | 1.365                             |
| 10    | 0.258                                  |  | 1.087                             | 0.740                             |
| 11    | 0.859                                  |  | 0.934                             | 0.161                             |
| 12    |  |  | 4.255                             | 1.139                             |
| 13    |  |  | 1.556                             | 0.899                             |
| 14    |  |  | 2.890                             | 1.396                             |
| 15    | 1.104                                  |  | 0.993                             | 0.088                             |
| 16    | 0.639                                  |  | 0.836                             | 0.091                             |
| 17    | 0.238                                  |  | 1.089                             | 0.533                             |
| 18    |  |  | 1.305                             | 0.611                             |
| 19    | 0.283                                  |  | 0.843                             | 0.261                             |
| 20    |  |  | 1.267                             | 0.289                             |
| 21    | 0.087                                  |  | 0.709                             | 0.282                             |
| 22    |  |  | 1.516                             | 0.112                             |
| 23    |  |  | 1.114                             | 0.199                             |
| 24    | 0.308                                  |  | 0.931                             | 0.227                             |
| 25    | 0.203                                  |  | 0.608                             | 0.413                             |
| 26    | 0.249                                  |  | 0.916                             | 0.230                             |
| 27    | 0.046                                  |  | 0.218                             | 0.054                             |

ES 2 715 377 T3

(continuación)

| ID N° | EC <sub>50</sub> de β-arrestina A (μM) | EC <sub>50</sub> de B-arrestina B (μM) | EC <sub>50</sub> de Calcio A (μM) | EC <sub>50</sub> de Calcio B (μM) |
|-------|--|--|-----------------------------------|-----------------------------------|
| 28    | 0.221                                  |  | 0.641                             | 0.108                             |
| 29    | 0.053                                  | 0.063                                  | 1.006                             | 0.162                             |
| 30    | 0.025                                  |  | 0.427                             | 0.246                             |
| 31    | 0.061                                  |  | 0.222                             | 0.067                             |
| 32    | 0.357                                  |  | 0.402                             | 0.117                             |
| 33    | 0.048                                  |  | 0.434                             | 0.082                             |
| 34    | 0.171                                  | 0.179                                  | 0.517                             | 0.040                             |
| 35    | 0.201                                  |  | 0.507                             | 0.063                             |
| 36    | 0.120                                  |  | 0.444                             | 0.145                             |
| 37    | 0.016                                  |  | 0.119                             | 0.028                             |
| 38    | 0.678                                  |  | 0.450                             | 0.101                             |
| 39    | 0.264                                  | 0.219                                  | 0.306                             | 0.050                             |
| 40    |  |  | 1.920                             | 0.896                             |
| 41    |  |  | 1.264                             | 0.247                             |
| 42    | 0.293                                  |  | 0.810                             | 0.084                             |
| 43    | 0.359                                  |  | 0.558                             | 0.063                             |
| 44    | 0.098                                  |  | 0.432                             | 0.050                             |
| 45    |  |  | 1.442                             | 0.512                             |
| 46    | 0.099                                  |  | 0.621                             | 0.043                             |
| 47    | 0.241                                  |  | 0.375                             | 0.066                             |
| 48    | 0.098                                  |  | 0.098                             | 0.030                             |
| 49    | 1.242                                  |  | 0.870                             | 0.289                             |
| 50    |  |  | 0.395                             | 0.058                             |
| 51    |  |  | 0.675                             | 0.197                             |
| 52    |  |  | 0.285                             | 0.071                             |
| 53    |  |  | 1.990                             | 0.428                             |
| 54    |  |  | 0.497                             | 0.115                             |
| 55    |  |  | 0.215                             | 0.034                             |
| 56    |  |  | 1.409                             | 0.877                             |
| 57    |  |  | 0.840                             | 0.077                             |
| 58    | 0.932                                  |  | 0.882                             | 0.162                             |
| 59    |  | 0.417                                  |                                   | 0.290                             |
| 60    |  | 0.549                                  |                                   | 0.186                             |
| 61    |  | 0.639                                  |                                   | 0.236                             |
| 62    |  | 0.096                                  |                                   | 0.262                             |
| 63    |  |  |                                   | 1.151                             |
| 64    |  | 0.264                                  |                                   | 0.212                             |
| 65    |  | 0.809                                  |                                   | 0.547                             |
| 66    |  | 0.412                                  |                                   | 0.315                             |

(continuación)

| ID N° | EC <sub>50</sub> de $\beta$ -arrestina A ( $\mu$ M) | EC <sub>50</sub> de B-arrestina B ( $\mu$ M) | EC <sub>50</sub> de Calcio A ( $\mu$ M) | EC <sub>50</sub> de Calcio B ( $\mu$ M) |
|-------|---|--|---|---|
| 5     | 67  | 0.206  |   | 0.368                                   |
|       | 68  | 0.311  |   | 0.357                                   |
|       | 69  | 0.630  |   | 0.488                                   |
| 10    | 70  | 0.069  |   | 0.080                                   |
|       | 71  | 0.624  |   | 0.179                                   |
|       | 72  | 0.624  |   | 0.118                                   |
|       | 73  | 0.749  |   | 0.210                                   |
| 15    | 74  | 0.797  |   | 0.167                                   |
|       | 75  | 0.577  |   | 0.156                                   |
|       | 76  | 1.116  |   | 0.175                                   |
| 20    | 77  | 1.057  |   | 0.266                                   |
|       | 78  | 1.419  |   | 0.305                                   |
|       | 79  |  |   | 0.998                                   |
| 25    | 80  |  |   | 0.923                                   |
|       | 81  |  |   | 0.675                                   |
|       | 82  |  |   | 0.834                                   |
| 30    | 83  |  |   | 0.346                                   |
|       | 84  |  |   | 0.489                                   |
|       | 85  |  |   | 0.448                                   |
| 35    | 86  |  |   | 0.280                                   |
|       | 87  |  |   | 0.134                                   |
|       | 88  |  |   | 0.404                                   |

#### 40 **Ejemplo biológico 3: Ensayo *in vivo***

##### **Selección de OGTT de Ratones DIO GPR120**

45 Se mantuvieron en ayunas ratones C57Bl6 de 18-22 semanas de edad con una dieta rica en grasas (60% de HFD) durante 12-16 semanas (peso corporal medio ~ 37-41 g) durante 6 horas, con la eliminación de los alimentos a las 7 am de la mañana del estudio. Los animales se clasificaron en grupos de tratamiento el día antes del estudio por peso corporal. Los animales fuera de los límites de ~30-50g se dejaron fuera del estudio. Los animales habían sido manipulados y simulados un total de 5-8 días (1-3 días inmediatamente antes del estudio). Se extrajo glucosa (en jeringuillas de 1 ml) la mañana del estudio. Los compuestos de prueba se mantuvieron girando y solo se extrajeron en jeringuillas de 1 ml antes del comienzo del estudio. A los animales se les extrajo sangre mediante un corte de cola para determinar los niveles de glucosa basales antes de la dosificación de los tratamientos. Se usó un sistema de monitorización de glucosa en sangre Ascensia BREEZE de Bayer para determinar los niveles de glucosa.

55 Los animales se trasladaron a la sala de pruebas a las ~9-11 am, para darles tiempo para aclimatarse. Las extracciones de sangre y la dosificación comenzaron aproximadamente a la 1 pm en intervalos de 30 segundos por animal. A todos los grupos se les dosificó 30 minutos antes de la administración de glucosa a un volumen de dosis de 10 ml/kg (el volumen de la dosis se calculó por separado para cada animal). Los compuestos de prueba se administraron en dos o más de las siguientes dosificaciones: 0,1 mg/kg, 0,3 mg/kg, 1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg.

65 Treinta minutos después de la primera dosis (con compuesto de prueba), a los animales se les extrajo sangre de nuevo para un segundo valor de referencia, o T = 0, y se dosificaron inmediatamente con glucosa (solución al 20%; TEKNOVA, botella estéril de 250 ml con número de catálogo G0525) mediante una inyección PO. El volumen de dosis exacto para la glucosa también se calculó por separado para cada animal individual.

La glucosa en sangre se midió a los 15, 30, 45, 60 y 90 minutos después de la administración de glucosa a través de la cola cortada. Si un animal alcanzó un valor de "HI", el límite superior del glucómetro (600 mg/dl) se sustituyó como valor de glucosa en sangre y el estudio se analizó como normal sin exclusiones. Si el 50% o más de cualquiera de los grupos de tratamiento alcanza un valor de "HI" por lo menos una vez, el estudio se consideró inválido y se repitió. Los valores de glucosa se escribieron en una hoja de cálculo EXCEL donde se usaron para calcular el AUC de glucosa y el AUC delta post-compuesto y post-glucosa. Las curvas de excursión de la glucosa y las diferentes versiones de las AUC se pusieron en gráficos en GraphPad Prism 5.

#### Métodos Estadísticos:

Nota: Todas las estadísticas que se completaron en este estudio se completaron usando el paquete de software estadístico GraphPad Prism 5. Los procedimientos estándar para analizar conjuntos de datos de selección de compuestos GPR120 en OGTT de ratón DIO fueron los que se enumeran a continuación. Además de las estadísticas que se ejecutaron usando GraphPad Prism 5, se usó Microsoft Excel para calcular los cambios porcentuales en la AUC de los grupos de vehículo, como se detalla a continuación.

Cambio de -30 a 0 de Glucosa BSLN, AUC de Glucosa bruta -30 a 90min, AUC de Glucosa Delta a 90min, Glucosa bruta AUC de 0 a 90min, AUC de Glucosa Delta de 0 a 90min se analizaron usando análisis estadístico de columnas, con valores medios usados para calcular el % de cambio del grupo de media del vehículo, así como la media, SEM y/o el % de cambio del vehículo, según corresponda; y el uso de ANOVA de una vía con una prueba posterior de Tukey (comparando todos los pares de columnas) con cada grupo de tratamiento examinado para ver si era estadísticamente significativo en comparación con el vehículo (\*= P<0,05, \*\*= P<0,01, \*\*\*=P<0,001).

Los compuestos representativos de la presente invención se probaron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo Biológico 3, con los resultados como se enumera en la Tablas 3-4, siguientes.

**Tabla 3: resultados de OGTT de DIO GPR120**

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

La respuesta a la dosis de DIO se midió para el Compuesto N° 70, con los resultados que se enumeran en la Tabla 4, siguiente:

**Tabla 4: Respuesta a la dosis de DIO. Compuesto N° 70**

| Dosis     | AUC de Disminución de Glucosa |
|-----------|-------------------------------|
| 3,0 mg/kg | -73%                          |
| 1.0 mg/kg | -54%                          |
| 0.3 mg/kg | -8%                           |
| 0.1 mg/kg | 9%                            |

#### Ejemplo biológico 4: Ensayos *in vivo*

##### A: IPGTT de Ratón GPR120 C57bl6

Se pidieron ratones C57bl/6J macho a las 8 semanas de edad de Jackson Labs. Los ratones individuales pesaron en cualquier sitio en el intervalo de 25-30 gramos el día del estudio. Los ratones se mantuvieron en ayunas, con la eliminación de los alimentos teniendo lugar a las 7 am en la mañana del estudio. Los animales se trasladaron a la sala a las 10:00 am, para darles tiempo para aclimatarse. Se extrajo glucosa (jeringuillas de insulina) la noche anterior o la mañana del estudio. La glucosa se dosificó (IP) a de 1,5 g/kg a 7,5 ml/kg (20% de glucosa directa TEKNOVA, botella estéril de 250 ml con número de catálogo G0525). Los compuestos de prueba se mantuvieron girando y solo se introdujeron en las jeringuillas antes del comienzo del estudio. A los animales se les extrajo sangre mediante un corte en la cola para determinar los niveles de glucosa antes de la dosificación de los tratamientos. Para determinar los niveles de glucosa se usó un sistema de monitorización de glucosa en sangre Ascensia BREEZE de Bayer (que usa discos de 10 pruebas únicos). Las extracciones de sangre comenzaron

aproximadamente a las 12:45 pm y la dosificación comenzó, a intervalos de 1 minuto, inmediatamente después. A todos los grupos se les dosificó 30 minutos antes de la administración de glucosa a un volumen de dosis de 10 ml/kg (el volumen de dosis se calculó por separado para cada animal). Treinta minutos después de la primera dosis, se extrajo sangre de nuevo a los animales para un segundo valor de referencia, o T = 0, y se les dosificó inmediatamente con glucosa mediante una inyección i.p.. El volumen de dosis exacto para la glucosa también se calculó por separado para cada animal individual. Las mediciones de glucosa se tomaron a -30 min antes de la dosis del compuesto, a t=0 (inmediatamente antes de la dosis de glucosa), y a los 15, 30, 45, 60, 90 min después de la dosis de glucosa.

Los valores de glucosa se introdujeron en una hoja de Excel y se representaron en gráficos en GraphPad Prism. Lo siguiente se calculó a partir de Prism: Cambio de -30 a 0 Glucosa BSLN, AUC de glucosa bruta -30 a 90 min, AUC de Glucosa Delta -30 a 90 min, AUC de Glucosa Bruta de 0 a 90min, AUC de Glucosa Delta de 0 a 90 min.

**B: OGTT de ratón C57bl6:**

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

Los compuestos representativos de la presente invención se probaron de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo Biológico 4 anterior, con los resultados como se enumera en la Tabla 5 siguiente.

**Tabla BIO-5: Resultados IPGTT de Ratón C57bl6 GPR120**

| ID N° | 10.0 mg/kg | 30.0 mg/kg                   |
|-------|------------|------------------------------|
| 1     |            | no es diferente del vehículo |
| 27    | -16        |                              |
| 29    | -14        |                              |
| 29    | -15        |                              |
| 30    | -53        |                              |
| 31    | -43        |                              |
| 33    | -26        |                              |
| 37    | -30        |                              |

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

**Tabla 6: Respuesta a la dosis de IPGTT de Ratón C57bl6**

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

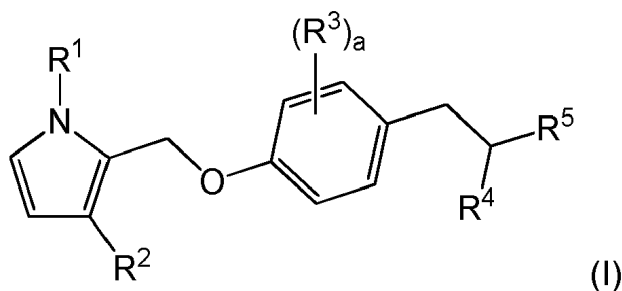
**Ejemplo de Formulación 1 (Ejemplo profético)**

**Forma de Dosificación Sólida, Oral**

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

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en el que

R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste de 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo y 2-fluoro-4-metilfenilo;

R<sup>2</sup> es trifluorometilo;

a es un número entero de 1 a 2;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste de 2-cloro, 3,5-difluoro, 3-metilo, 2,3-dimetilo y 2-trifluorometilo;

R<sup>4</sup> es hidrógeno;

R<sup>5</sup> es -C(O)OH;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto como en la Reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste de

Ácido 3-(4-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico;

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-[[1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico;

Ácido 3-(4-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico;

Ácido 3-(4-[[1-(2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico;

Ácido 3-(4-[[1-(3,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico;

Ácido 3-(4-[[1-(2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico;

Ácido 3-(4-[[1-(3,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico;

Ácido 3-(2-cloro-4-[[1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico;

Ácido 3-(2-cloro-4-[[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico;

Ácido 3-[4-[[1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2-(trifluorometil)fenil]propanoico;

Ácido 3-[4-[[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2-(trifluorometil)fenil]propanoico;

Ácido 3-(4-[[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico;

Ácido 3-(4-[[1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico;

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-[[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-[[1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3-metilfenil)propanoico;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3. Un compuesto como en la Reivindicación 2, seleccionado del grupo que consiste de

Ácido 3-(4-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico;

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-[[1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico;

Ácido 3-(4-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico;

Ácido 3-(4-[[1-(2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico;

Ácido 3-(4-[[1-(3,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico;

Ácido 3-(4-[[1-(2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico;

Ácido 3-(4-[[1-(3,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico;

Ácido 3-(4-[[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico;

Ácido 3-(4-[[1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico;

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-[[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3-metilfenil)propanoico;

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico;

Ácido 3-(4-[[1-(3-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3-metilfenil)propanoico;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. Un compuesto como en la reivindicación 3, seleccionado del grupo que consiste de

- 5           Ácido 3-(4-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico;  
 Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico;  
 Ácido 3-(4-[[1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico;  
 Ácido 3-(4-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico;  
 10          Ácido 3-(4-[[1-(2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico;  
 Ácido 3-(4-[[1-(3,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico;  
 Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15          5. Un compuesto como en la Reivindicación 4, seleccionado del grupo que consiste de

- Ácido 3-(4-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico;  
 Ácido 3-(3,5-difluoro-4-[[1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]fenil)propanoico;  
 20          Ácido 3-(4-[[1-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico;  
 Ácido 3-(4-[[1-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-2,3-dimetilfenil)propanoico;  
 Ácido 3-(4-[[1-(2,4-difluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirrol-2-il]metoxi]-3,5-difluorofenil)propanoico;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25          6. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la Reivindicación 1.

7. Un proceso para elaborar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de la Reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

30          8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un método para tratar un trastorno modulado por el receptor GPR120.

35          9. El compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el trastorno modulado por el receptor GPR120 se selecciona del grupo que consiste de obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, tolerancia a la glucosa oral deteriorada, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, LDL elevada, triglicéridos elevados, inflamación inducida por la obesidad, osteoporosis y trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad.

40          10. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6 para su uso en un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo que consiste de obesidad, trastornos relacionados con la obesidad, tolerancia a la glucosa oral deteriorada, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo II, síndrome metabólico, síndrome metabólico X, dislipidemia, LDL elevada, triglicéridos elevados, inflamación inducida por la obesidad, osteoporosis y trastornos cardiovasculares relacionados con la obesidad.

45

50

55

60

65