

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 012 745**

51 Int. Cl.:

C07D 213/65 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 237/08 (2006.01)
C07D 237/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2019** **E 23164432 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2025** **EP 4219452**

54 Título: **Nuevos derivados de piridina 3,5-disustituida y piridazina 3,5-disustituida y uso farmacéutico de los mismos**

30 Prioridad:

27.07.2018 JP 2018141254

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.04.2025

73 Titular/es:

MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(100.00%)
3-2-10, Dosho-machi, Chuo-ku,
Osaka-shi, Osaka 541-8505, JP

72 Inventor/es:

TAKAHASHI, TAICHI;
TAKAMATSU, HISAYUKI;
IJIMA, DAISUKE y
TAKEDA, SHUZO

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 3 012 745 T3

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de piridina 3,5-disustituida y piridazina 3,5-disustituida y uso farmacéutico de los mismos

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados novedosos de piridina 3,5-disustituida y piridazina 3,5-disustituida o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos, que tienen una acción inhibidora de autotaxina y son eficaces para la profilaxis o tratamiento de una enfermedad causada por autotaxina en mamíferos incluso el ser humano.

Antecedentes de la invención

10 Autotaxina (en lo sucesivo indicada a veces como ATX) se aisló a partir de un sobrenadante de cultivo de la estirpe celular de melanoma maligno humano A2058 y se identificó como un factor de estimulación de migración celular. ATX también se denomina lisofosfolipasa D segregada (lisofosfolipasa D; en lo sucesivo indicada como lisoPLD) y ENPP2 (ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 2) y principalmente logra una actividad de lisoPLD. Hidroliza a lisofosfatidilcolina (LPC) y produce ácido lisofosfatídico (en lo sucesivo indicado como LPA) que es un mediator lipídico que tiene diversas actividades fisiológicas.

15 LPA producido por ATX se une a un receptor acoplado a proteínas G (GPCR) y transmite señales de modo intracelular, mediante lo cual se muestran diversas acciones fisiológicas. Como receptor de LPA, se conocen 6 clases de subtipo de LPA1 a LPA6. Los subtipos de receptor de LPA se distribuyen en cualquier parte del cuerpo, en diferentes tejidos por localizar según los subtipos y diversos subtipos de receptor están implicados en las respectivas funciones biológicas según el tejido. El receptor de LPA se clasifica en dos subfamilias. LPA1 a LPA3 se clasifican en la familia génica de diferenciación endotelial (Edg). LPA4 a LPA6 son receptores de LPA de familia no Edg y son receptores
20 similares a la familia de receptor purinérgico (documentos 1 y 2 que no son patente). LPA está implicado fisiológicamente (tanto en el mantenimiento de homeostasis como en patología) en una amplia diversidad de fenómenos vitales a través de estos receptores de LPA.

Por otro lado, en relación con las enfermedades, ha quedado claro que la vía de mecanismo de señal intracelular por medio de los receptores de ATX y LPA está implicada en diversos carcinomas y enfermedades inflamatorias.
25 Específicamente, está relacionada con diversas enfermedades que incluyen cáncer, tumor, neoplasia, diversos carcinomas tales como melanoma maligno, tumor cerebral, neuroblastoma, glioblastoma multiforme, linfoma de Hodgkin VEB positivo, glioblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumor de pulmón, tumor de mama, tumor de ovario, tumor de páncreas, neoplasia intraepitelial prostática, tumor de próstata, tumor de tiroides, linfoma folicular, tumor hepático, carcinoma de células renales, y similares, diversas fibrosis tales como fibrosis pulmonar, esclerodermia, fibrosis hepática, fibrosis renal, nefropatía diabética, aterosclerosis, y similares, diversas enfermedades
30 inflamatorias tales como asma, EPOC, artritis reumatoide, artritis deformante, NASH, NAFLD, obesidad relacionada con diabetes tipo II, síndrome coronario agudo, enfermedad de intestino inflamatorio, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, dolor neuropático, prurito, y similares, enfermedades oftálmicas tales como glaucoma, y similares, enfermedades urológicas tales como prostatomegalia, y similares, y otras (documentos 2-13 que no son patente).

35 Además, ha quedado claro que la vía de mecanismo de señal intracelular por medio de los receptores de ATX y LPA está implicada en diversas enfermedades fibróticas.

En relación con la implicación en las enfermedades anteriormente mencionadas, se muestra que, con respecto a la fibrosis pulmonar, la concentración de LPA aumenta en el fluido de lavado alveolar de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y la concentración de ATX aumenta en el tejido pulmonar de modelo de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina. Además, se ha mostrado que la evolución de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina y la muerte se evitan de manera clara en ratones deficientes en LPA1 (documentos 14 y 15 que no son patente).
40

En cuanto a la fibrosis hepática, se ha demostrado que LPA promueve la contracción y proliferación de células hepáticas esteladas que desempeñan un papel clave en la fibrosis hepática, evitando de este modo la apoptosis, y la actividad sérica de autotaxina y los niveles de LPA en plasma se ven favorecidos, junto con la evolución de fibrosis hepática en pacientes con hepatitis C crónica (documentos 16-18 que no son patente).
45

En cuanto a la fibrosis renal, se ha demostrado que la producción de LPA y la expresión de LPA1 se ven favorecidas en un modelo de ligadura uretral lateral, el ratón deficiente en LPA1 muestra resistencia a la fibrosis, y los antagonistas del receptor de LPA evitan la evolución de la fibrosis (documento 19 que no es patente).

50 En cuanto a la esclerodermia, la expresión de ATX se ve favorecida en la piel de pacientes con esclerodermia. En modelos de esclerodermia inducida por bleomicina, además, se ha demostrado que la expresión de ATX en la piel se ve favorecida, y los inhibidores de ATX evitan la producción de IL-6 y la infiltración de células CD3 positivo en la piel, y evitan la esclerosis cutánea y la producción de hidroxiprolina (documento 20 que no es patente).

En cuanto al trastorno de descarga de orina en prostatomegalia, que es una de las enfermedades urológicas, se ha demostrado que la contracción uretral está provocada por la acción de LPA sobre el tracto urinario aislado de rata.

Más aún, se ha demostrado que la presión uretral se puede reducir mediante la administración de un inhibidor de ATX a una rata (documento 21 que no es patente).

En cuanto a glaucoma, se ha demostrado el aumento de la concentración de ATX y concentración de LPA en humor acuoso de pacientes respectivos con glaucoma de presión intraocular normal, glaucoma de ángulo abierto primario, glaucoma de ángulo abierto secundario y glaucoma por exfoliación, y que la concentración de LPA, concentración de ATX y actividad de LisoPLD presentan una correlación positiva con la presión intraocular. Además, se ha demostrado que un inhibidor de ATX reduce la presión intraocular en un ensayo de presión intraocular de conejo (conejos holandeses) (documentos 22 y 23 que no son patente).

En cuanto al dolor neuropático, se ha demostrado que la administración espinal e intratecal de LPA a ratón induce una respuesta de hiperalgesia y alodinia (documento 24 que no es patente). Además, se ha demostrado que un inhibidor de ATX muestra una acción analgésica y una acción antialodínica en un modelo de rata de lesión por constricción crónica (CCI) (documento 25 que no es patente).

En cuanto a EPOC, un inhibidor de ATX suprimió la expresión génica de CCL2, SSA3, TIMP1, SLC26A4, LCN2, MMP12 en pulmón en un modelo de EPOC de ratón expuesto a humo de cigarrillo (documentos 6 y 7 que no son patente).

En cuanto a las enfermedades inflamatorias tales como NASH, NAFLD, y similares, se ha demostrado que la concentración sérica de ATX aumenta en pacientes con cirrosis, y la concentración sérica de ATX presenta una correlación positiva con la escala de Child-Pugh y la puntuación MELD (documento 26 que no es patente). En un modelo STAM-NASH de ratón para el cual se combina la administración de estreptozotocina (STZ) con una carga de dieta de alto contenido en grasas, además, un inhibidor de ATX mejoró la puntuación NAS mediante una acción antiinflamatoria y una acción supresora en hipertrofia con catéter balón de hepatocitos. También se demuestra que los inhibidores de ATX evitan la fibrosis hepática en un modelo de ratón NASH con dieta de alto contenido en grasa y deficiente en colina (CDAHFD) (documento 27 que no es patente).

En cuanto a artritis reumatoide, se ha demostrado que la concentración de ATX aumenta en sinoviocitos de tipo fibroblasto (SFC) de pacientes con artritis reumatoide (documento 28 que no es patente). También se demuestra que la concentración de ATX de sinovio aumenta (documento 5 que no es patente) en un modelo de artritis inducida por colágeno y los inhibidores de ATX mejoran la puntuación de patología articular (documento 29 que no es patente).

En cuanto a la artritis deformante, se ha demostrado que la concentración de ATX aumenta en el líquido sinovial de pacientes con artritis deformante. También se demuestra que el Índice de Osteoartritis Western Ontario McMaster Universities (WOMAC) presenta una correlación positiva con la concentración de ATX de líquido sinovial (documento 30 que no es patente). Además, se ha demostrado que los inhibidores de ATX evitan el dolor en un modelo de artritis deformante inducida por monoyodoacetato (documento 31 que no es patente).

Como inhibidores de ATX, se conocen un análogo lipídico particular (documento 32 que no es patente), un derivado de tetrahidrocarbolina (documento 1 que no es patente), un compuesto de 1H-indol (documento de patente 2), un derivado de piperidina o piperazina (documento de patente 3), un derivado de piridazina (documento de patente 4) y derivados de 2-amino-piridina y 2-amino-pirimidina (documento de patente 5). Estos tienen estructuras diferentes a aquellas de los derivados de piridina 3,5-disustituida y piridazina 3,5-disustituida que son los compuestos de la presente invención.

Listado de documentos

Documentos de patente

Documento de patente 1 WO 2012/005227

Documento de patente 2 WO 2012/024620

Documento de patente 3 WO 2009/046841

Documento de patente 4 WO 2013/061297

Documento de patente 5 WO 2015/163435

Documento de patente 6 WO 2014/139882

Documento de patente 7 WO 2014/202458

Documentos que no son patente

Documento 1 que no es patente Choi y col., Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2010, 50:157-186

Documento 2 que no es patente Houben y col., Cancer Metastasis Rev. 2011, 30 (3-4):557-565

- Documento 3 que no es patente Benesch y col., FEBS Lett.2014; 588: 2712-2727
- Documento 4 que no es patente Inoue y col., Mol Pain. 2008; 4:6
- Documento 5 que no es patente Nikitopoulou y col., J Exp Med. 2012; 209(5):925-933
- Documento 6 que no es patente Siess y col., Proc Natl Acad Sci USA. 1999; 96(12):6931-6936
- 5 Documento 7 que no es patente Zhou y col., Cell Metab. 2011; 13(5):592-600
- Documento 8 que no es patente Im y col., Clinical Lipidology 2015; 10(2):177-190
- Documento 9 que no es patente Valdes-Rives y col., Mediators Inflamm. 2017; 2017:9173090
- Documento 10 que no es patente D'Souza y col., Nutrients. 2018; 10(4):E399
- Documento 11 que no es patente Kremer y col., Hepatology 2012; 56(4):1391-1400
- 10 Documento 12 que no es patente Hegade y col., Frontline Gastroenterol. 2016; 7(3):158-166
- Documento 13 que no es patente Chu y col., Int J Clin Exp Med. 2015; 8(10):17117-17122
- Documento 14 que no es patente Tager y col., Nat Med. 2008; 14(1):45-54
- Documento 15 que no es patente Oikonomou y col., Am J Respir Cell Mol Biol. 2012; 47(5):566-574
- Documento 16 que no es patente Ikeda y col., Biochem Biophys Res Commun. 1998; 248(2):436-440
- 15 Documento 17 que no es patente Yanase y col., Biochem Biophys Res Commun. 2000; 277(1):72-78
- Documento 18 que no es patente Ikeda y col., Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2003; 285(5):G880-G886
- Documento 19 que no es patente Pradere y col., J Am Soc Nephrol. 2007; 18(12):3110-3118
- Documento 20 que no es patente Castelino y col., Arthritis Rheumatol. 2016; 68(12):2964-2974
- Documento 21 que no es patente Saga y col., PLoS One 2014; 9(4):e93230
- 20 Documento 22 que no es patente Honjo y col., Invest Ophthalmol Vis Sci. 2018; 59(2):693-701
- Documento 23 que no es patente Iyer y col., PLoS One. 2012; 7(8):e42627
- Documento 24 que no es patente Inoue y col., Nat Med. 2004; 10(7):712-718
- Documento 25 que no es patente Kakiuchi y col., Mol Pain. 2011; 7:33
- Documento 26 que no es patente Pleli, PLoS One. 2014; 9(7):e103532
- 25 Documento 27 que no es patente Bain, J Pharmacol Exp Ther. 2017; 360(1):1-13
- Documento 28 que no es patente Kehlen y col., Clin Exp Immunol.2001; 123(1):147-154
- Documento 29 que no es patente Nikitopoulou y col., PLoS One 2013; 8(7):e70941
- Documento 30 que no es patente Mabey y col., Clin Chim Acta. 2015; 444 72-77
- Documento 31 que no es patente Thirunavukkarasu y col., Osteoarthritis Cartilage. 2017; 25(6):935-942
- 30 Documento 32 que no es patente Peng y col., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17:1634-1640

Sumario de la invención

Problemas para solucionar por medio de la invención

La presente invención tiene como objetivo proporcionar un compuesto superior en una acción inhibidora de ATX y útil para la profilaxis o el tratamiento de una enfermedad relacionada con ATX.

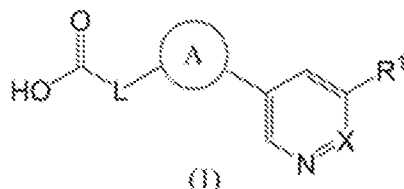
35 Medios para solucionar los problemas

Los inventores de la presente han llevado a cabo estudios precisos en un intento por solucionar los problemas anteriormente mencionados y han descubierto un compuesto que inhibe ATX y han encontrado que se puede

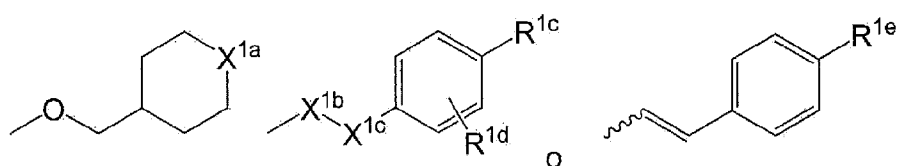
proporcionar un fármaco profiláctico o terapéutico para una enfermedad relacionada con ATX, lo cual dio como resultado la terminación de la presente invención.

Es decir, la esencia de la presente invención se refiere a los siguientes puntos [1]-[24], pero no se limita a los mismos.

- 5 [1] Un compuesto de ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo (a veces abreviado como "Compuesto (1)" en la presente memoria descriptiva)

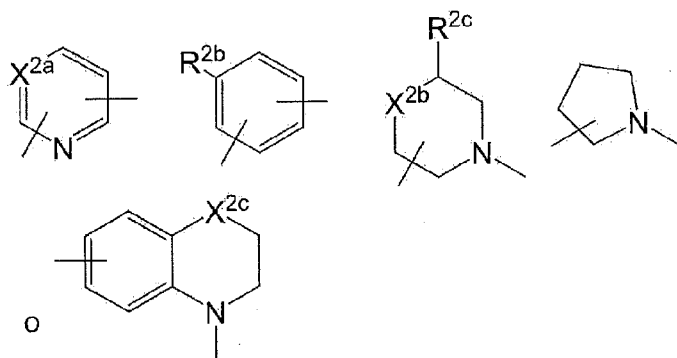


en la que, R¹ es

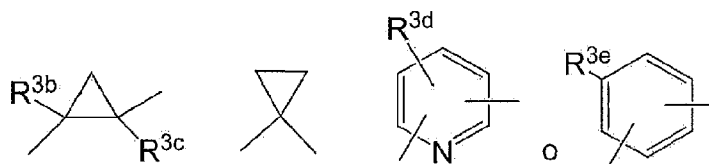


- 10 en la que X^{1a} es -C(R^{1a})₂-, en la que los símbolos plurales R^{1a} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, perfluoroalquilo de C₁-C₂, perfluoroalcoxi C₁-C₂ o alquilo C₁-C₆, o los símbolos plurales R^{1a} se unen para formar 1,1-cicloalquilenos C₃-C₆ o -NR^{1b}-, en la que R^{1b} es un átomo de hidrógeno o perfluoroalquilo C₁-C₂, X^{1b} y X^{1c} son iguales o diferentes y cada uno es -O- o -CH₂- siempre que X^{1b} y X^{1c} no sean simultáneamente -O-, R^{1c} es un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, perfluoroalquilo C₁-C₂, perfluoroalcoxi C₁-C₂, alquilo C₁-C₆ o perfluoroalquiltio C₁-C₂, R^{1d} es un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno o alquilo C₁-C₆, y R^{1e} es un átomo de hidrógeno, perfluoroalquilo C₁-C₂ o perfluoroalcoxi C₁-C₂, X es -N= o -CH=,
- 15

el anillo A es

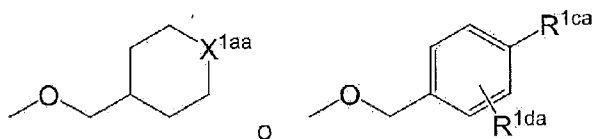


- 20 en la que X^{2a} es -N= o -CR^{2a}=, en la que R^{2a} es un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, R^{2b} es un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆, R^{2c} es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₆, X^{2b} es -O-, -NR^{2d}-, en la que R^{2d} es un átomo de hidrógeno o perfluoroalquilo C₁-C₂ o -CHR^{2e}-, en la que R^{2e} es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₆, X^{2c} es -(CH₂)_n-, en la que n es 0 o 1 u -O-, L es -(CHR^{3a})_n-, en la que n es 0, 1, 2 o 3, los símbolos plurales R^{3a} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_{m'}-, en la que m y m' son iguales o diferentes y cada uno es 0, 1 o 2, alquilenos C₂-C₃,



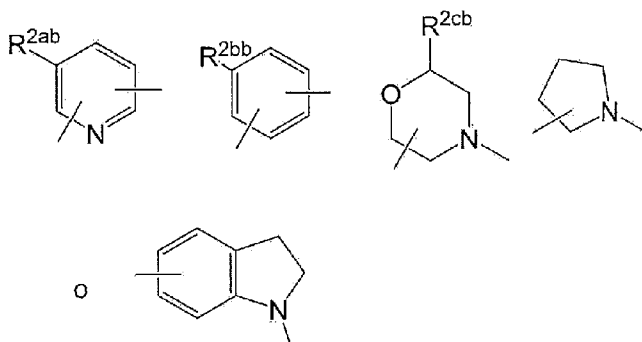
en la que R^{3b} y R^{3c} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , R^{3d} es un átomo de hidrógeno, alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 o perfluoroalquilo C_1-C_2 , R^{3e} es un átomo de hidrógeno, alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 o perfluoroalquilo C_1-C_2 .

[2] El compuesto de ácido carboxílico del punto [1] anteriormente mencionado, en el que R^1 es



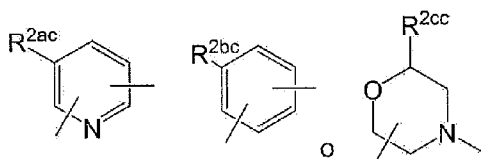
en la que X^{1aa} es $-C(R^{1aa})_2-$, en la que los símbolos plurales R^{1aa} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, perfluoroalquilo C_1-C_2 o alquilo C_1-C_6 , o los símbolos plurales R^{1aa} se unen para formar 1,1-cicloalquileno C_3-C_6 , o $-NR^{1ba}-$, en la que R^{1ba} es un átomo de hidrógeno o perfluoroalquilo C_1-C_2 , R^{1ca} es perfluoroalquilo C_1-C_2 , perfluoroalcoxi C_1-C_2 o perfluoroalquiltio C_1-C_2 , y R^{1da} es un átomo de halógeno o alquilo C_1-C_6 , o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

[3] El compuesto de ácido carboxílico del punto [1] o [2] anteriormente mencionado, en el que el anillo A es



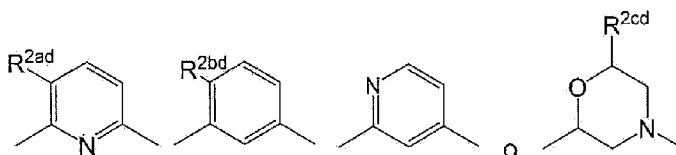
en la que R^{2ab} es un átomo de hidrógeno, alcoxi C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 , R^{2bb} es un átomo de hidrógeno, alcoxi C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 , y R^{2cb} es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

[4] El compuesto de ácido carboxílico de cualquiera de los puntos [1] a [3] antes mencionados, en el que el anillo A es



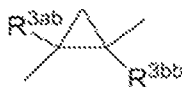
en la que R^{2ac} es un átomo de hidrógeno, alcoxi C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 , R^{2bc} es un átomo de hidrógeno, alcoxi C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 , y R^{2cc} es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

[5] El compuesto de ácido carboxílico de cualquiera de los puntos [1] a [4] anteriormente mencionados, en el que el anillo A es



en la que R^{2ad} es un átomo de hidrógeno, alcoxi C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 , R^{2bd} es un átomo de hidrógeno, alcoxi C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 , y R^{2cd} es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

[6] El compuesto de ácido carboxílico de cualquiera de los puntos [1] a [5] anteriormente mencionados, en el que L es $-(CH_2)_n-$, en la que n es 1 o 2 o



en la que R^{3ab} y R^{3bb} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

[7] El compuesto de ácido carboxílico de cualquiera de los puntos [1] a [6] anteriormente mencionados, en el que X es $-N=$, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

[8] El compuesto de ácido carboxílico del punto [1] anteriormente mencionado, en el que el compuesto representado por la fórmula (1) es cualquiera de los siguientes, o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos:

- 5 ácido trans-2-[2-metoxi-5-(5-[[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]piridin-3-il)fenil]ciclopropancarboxílico,
 ácido trans-2-[2-metoxi-5-(6-[[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]piridazin-4-il)fenil]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-[2-metoxi-5-(6-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridazin-4-il)fenil]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2R)-2-[2-metoxi-5-(6-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridazin-4-il)fenil]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-(5-metoxi-5'-[[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]-2,3'-bipiridin-6-il)ciclopropancarboxílico,
- 15 ácido (1S,2S)-2-[3-metoxi-6-(6-[[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]piridazin-4-il)piridin-2-il]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-[3-metoxi-6-(6-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridazin-4-il)piridin-2-il]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-(5-[[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]-3,4'-bipiridin-2'-il)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2R)-2-(5-[[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]-3,4'-bipiridin-2'-il)ciclopropancarboxílico,
- 20 ácido (1S,2S)-2-(5-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]-3,4'-bipiridin-2'-il)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2R)-2-(5-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]-3,4'-bipiridin-2'-il)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-[4-(6-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridazin-4-il)piridin-2-il]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2R)-2-[4-(6-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridazin-4-il)piridin-2-il]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-(5'-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]-2,3'-bipiridin-6-il)ciclopropancarboxílico,
- 25 ácido (1R,2R)-2-(5'-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]-2,3'-bipiridin-6-il)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-[3-metoxi-6-(6-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridazin-4-il)piridin-2-il]-1-metilciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2R)-2-[3-metoxi-6-(6-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridazin-4-il)piridin-2-il]-1-metilciclopropancarboxílico,
- 30 ácido (1S,2S)-2-[2-etoxi-5-(6-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]metoxi]piridazin-4-il)fenil]ciclopropancarboxílico,
 ácido 3-[(2S)-4-(5-[[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
 ácido 3-[(2S)-4-(5-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
 ácido 3-[(2S)-4-(5-[[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
 ácido 3-[(2S)-4-(5-[[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
- 35 ácido 3-[(2S)-4-(5-[[2-metil-4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
 ácido 3-[(2S)-4-(5-[[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
 ácido 3-[(2S,6R)-6-metil-4-(5-[[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
 ácido (1S,2S)-2-[(2S)-4-(5-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]ciclopropancarboxílico,

ácido (1R,2R)-2-[(2S)-4-(5-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2R)-2-[(2R)-4-(5-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]ciclopropancarboxílico, o
 ácido (1S,2S)-2-[(2R)-4-(5-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]ciclopropancarboxílico.

5 [9] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de ácido carboxílico de cualquiera de los puntos anteriormente mencionados [1] a [8], o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[10] La composición farmacéutica del punto [9] anteriormente mencionado, que se usa como un inhibidor de autotaxina.

[11] La composición farmacéutica del punto [9] anteriormente mencionado, que se usa para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad relacionada con autotaxina.

10 [12] La composición farmacéutica del punto [11] anteriormente mencionado, en la que, la enfermedad relacionada con autotaxina es cáncer o tumor, enfermedad fibrótica, enfermedad inflamatoria, enfermedad oftálmica, enfermedad urológica, obesidad relacionada con diabetes tipo II o síndrome coronario agudo.

15 [13] La composición farmacéutica del punto [12] anteriormente mencionado, en la que el cáncer o tumor es melanoma maligno, tumor cerebral, neuroblastoma, glioblastoma multiforme, linfoma de Hodgkin VEB positivo, glioblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumor de pulmón, tumor de mama, tumor de ovario, tumor de páncreas, tumor intraepitelial de próstata, tumor de próstata, tumor de la glándula tiroides, linfoma folicular, tumor hepático o carcinoma de células renales.

[14] La composición farmacéutica del punto [12] anteriormente mencionado, en la que, la enfermedad fibrótica es fibrosis pulmonar, esclerodermia, fibrosis hepática, fibrosis renal, nefropatía diabética o aterosclerosis.

20 [15] La composición farmacéutica del punto [14] anteriormente mencionado, en la que la enfermedad fibrótica es fibrosis pulmonar, esclerodermia, fibrosis hepática o fibrosis renal.

[16] La composición farmacéutica del punto [12] anteriormente mencionado, en la que la enfermedad inflamatoria es asma, EPOC, artritis reumatoide, artritis deformante, NASH, NAFLD, enfermedad de intestino inflamatorio, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, dolor neuropático o prurito.

25 [17] La composición farmacéutica del punto [16] anteriormente mencionado, en la que la enfermedad inflamatoria es asma o EPOC.

[18] La composición farmacéutica del punto [16] anteriormente mencionado, en la que la enfermedad inflamatoria es artritis reumatoide o artritis deformante.

30 [19] La composición farmacéutica del punto [16] anteriormente mencionado, en la que la enfermedad inflamatoria es NASH o NAFLD.

[20] La composición farmacéutica del punto [16] anteriormente mencionado, en la que la enfermedad inflamatoria es una enfermedad de intestino inflamatorio, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa.

[21] La composición farmacéutica del punto [16] anteriormente mencionado, en la que la enfermedad inflamatoria es dolor neuropático o prurito.

35 [22] La composición farmacéutica del punto [12] anteriormente mencionado, en la que el síndrome coronario agudo es angina de pecho o infarto de miocardio.

[23] La composición farmacéutica del punto anteriormente mencionado [12], en la que la enfermedad oftálmica es glaucoma.

40 [24] La composición farmacéutica del punto [12] anteriormente mencionado, en la que la enfermedad urológica es prostatomegalia.

[25] Un método para tratar o prevenir una enfermedad relacionada con autotaxina en un sujeto de ensayo que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de ácido carboxílico de cualquiera de los puntos [1] a [8] anteriormente mencionados o una sal farmacológicamente aceptable del mismo al sujeto de ensayo.

45 [26] El método del punto [25] antes mencionado, en el que la enfermedad relacionada con autotaxina es cáncer o tumor, una enfermedad fibrótica, enfermedad inflamatoria, enfermedad oftálmica, enfermedad urológica, obesidad relacionada con diabetes tipo II o síndrome coronario agudo.

[27] Uso del compuesto de ácido carboxílico de cualquiera de los puntos [1] a [8] anteriormente mencionados o una sal farmacológicamente aceptable del mismo en la producción de un agente para tratar o prevenir una enfermedad relacionada con autotaxina.

- 5 [28] El uso del punto [27] anteriormente mencionado, en el que la enfermedad relacionada con autotaxina es cáncer o tumor, una enfermedad fibrótica, enfermedad inflamatoria, enfermedad oftálmica, enfermedad urológica, obesidad relacionada con diabetes tipo II o síndrome coronario agudo.

Efecto de la invención

- 10 El compuesto de la presente invención tiene una acción inhibidora de autotaxina superior y es útil como fármaco profiláctico o terapéutico para una enfermedad provocada por autotaxina, por ejemplo, cáncer, tumor, enfermedad fibrótica, enfermedad inflamatoria, enfermedad oftálmica, enfermedad urológica, obesidad relacionada con diabetes tipo II o síndrome coronario agudo.

Breve descripción de los dibujos

- La Figura 1 es un gráfico que muestra el nivel de SP-D en plasma como resultado del Ejemplo Experimental 3.
- 15 La Figura 2 es un gráfico que muestra la cantidad de ARNm de Col1a1 en tejido pulmonar como resultado del Ejemplo Experimental 3.
- La Figura 3 es un gráfico que muestra la cantidad de ARNm de CTGF en tejido pulmonar como resultado del Ejemplo Experimental 3.
- La Figura 4 es un gráfico que muestra la cantidad de ARNm de IL-6 en tejido pulmonar como resultado del Ejemplo Experimental 3.
- 20 La Figura 5 es un gráfico que muestra la actividad de ATX en plasma como resultado del Ejemplo Experimental 3.
- La Figura 6 es un gráfico que muestra la cantidad de LPA (18:2) en BALF como resultado del Ejemplo Experimental 3.
- La Figura 7 es un gráfico que muestra la acción del inhibidor de ATX sobre la presión intraocular de Macaca fascicularis por administración oral como resultado del Ejemplo Experimental 4.
- 25 La Figura 8 es un gráfico que muestra la acción del inhibidor de ATX sobre la presión intraocular de Macaca fascicularis por instilación como resultado del Ejemplo Experimental 4.

Descripción de las realizaciones

- La definición de cada grupo en la presente memoria descriptiva se puede combinar libremente a menos que se indique lo contrario de forma particular.
- 30 La definición de cada símbolo en la presente memoria descriptiva es la siguiente.
- El alquilo C₁-C₆ para R^{1a}, R^{1c}, R^{1d}, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2e}, R^{3a}, R^{3b}, R^{3c}, R^{3d}, R^{3e}, R^{1aa}, R^{1da}, R^{2ab}, R^{2bb}, R^{2cb}, R^{2ac}, R^{2bc}, R^{2cc}, R^{2ad}, R^{2bd}, R^{2cd}, R^{3bb} o R^{3bc} es un grupo de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene 1-6 átomos de carbono. En particular, se prefiere el grupo que tiene 1-4 átomos de carbono (C₁-C₄). De manera específica, se pueden mencionar metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y similares. En particular, se prefiere metilo, etilo, isopropilo o terc-butilo.
- 35 El átomo de halógeno para R^{1a}, R^{1c}, R^{1d}, R^{2a}, R^{2b} o R^{1da} es un átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo o átomo de yodo. En particular, se prefiere un átomo de flúor o átomo de cloro.
- El perfluoroalquilo C₁-C₂ para R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1e}, R^{2d}, R^{3d}, R^{3e}, R^{1aa}, R^{1ba} o R^{1ca} es metilo o etilo sustituido con 1 a 5 átomos de flúor. De manera específica, es fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, o similares.
- 40 En particular, se prefiere trifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo.
- El perfluoroalcoxi C₁-C₂ para R^{1a}, R^{1c}, R^{1e} o R^{1ca} es un grupo monovalente en el que el perfluoroalquilo anteriormente mencionado está unido a un oxígeno y se puede mencionar un perfluoroalquil-O- que tiene 1-2 átomos de carbono (C₁-C₂). De manera específica, es fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, o similares. En particular, se prefiere trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.
- 45 El 1,1-cicloalquileo C₃-C₆ para R^{1a} o R^{1aa} es 1,1-cicloalquileo que tiene 3-6 átomos de carbono tal como 1,1-ciclopropileno, 1,1-ciclobutileno, 1,1-ciclopentileno, 1,1-ciclohexileno, o similares.

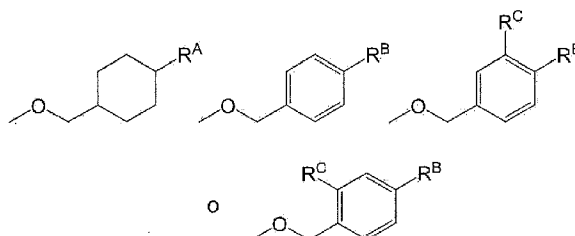
El perfluoroalquiltio C_1-C_2 para R^{1c} o R^{1ca} es un grupo monovalente en el que el perfluoroalquilo anteriormente mencionado está unido a azufre, y se puede mencionar perfluoroalquil-S- que tiene 1-2 átomos de carbono (C_1-C_2). De manera específica, es fluorometiltio, difluorometiltio, trifluorometiltio, 2,2,2-trifluoroetiltio, o similares. En particular, se prefiere trifluorometiltio o 2,2,2-trifluoroetiltio.

- 5 El alcoxi C_1-C_6 para R^{2a} , R^{2b} , R^{3d} , R^{3e} , R^{2ab} , R^{2bb} , R^{2ac} , R^{2bc} , R^{2ad} o R^{2bd} es un grupo monovalente en el que el alquilo de C_1-C_6 para R^{1a} está unido a oxígeno y se puede mencionar alquil-O- de cadena lineal o cadena ramificada que tiene 1-6 átomos de carbono (C_1-C_6). De manera particular, se prefiere alquil-O- que tiene 1-4 átomos de carbono (C_1-C_4), y se prefiere alquil-O- que tiene 1-2 átomos de carbono (C_1-C_2). De manera específica, se pueden mencionar metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, t-butoxi, y similares. En particular, se prefiere metoxi o etoxi.

- 10 El alquenileno C_2-C_3 para L es un grupo de hidrocarburo divalente lineal que tiene 2-3 átomos de carbono (C_2-C_3) y que tiene al menos un enlace doble. De manera específica, se pueden mencionar vinileno o propenileno.

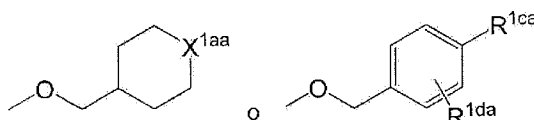
- La enfermedad relacionada con autotaxina incluye, por ejemplo, cáncer o tumor, enfermedades fibróticas, enfermedades inflamatorias, enfermedades oftálmicas, enfermedades urológicas, obesidad relacionada con diabetes tipo II y síndrome coronario agudo. Ejemplos de cáncer o tumor incluyen melanoma maligno, tumor cerebral, neuroblastoma, glioblastoma multiforme, linfoma de Hodgkin VEB positivo, glioblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumor de pulmón, tumor de mama, tumor de ovario, tumor de páncreas, tumor intraepitelial de próstata, tumor de próstata, tumor de la glándula tiroides, linfoma folicular, tumor hepático, carcinoma de células renales, y similares. Ejemplos de enfermedad fibrótica incluyen fibrosis pulmonar, esclerodermia, fibrosis hepática, fibrosis renal, nefropatía diabética, aterosclerosis, y similares, ejemplos de enfermedad inflamatoria incluyen asma, EPOC, artritis reumatoide, artritis deformante, NASH, NAFLD, síndrome coronario agudo, enfermedad de intestino inflamatorio, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, dolor neuropático, prurito, y similares, ejemplos de enfermedad oftálmica incluyen glaucoma, y similares, y ejemplos de enfermedad urológica incluyen prostatomegalia, y similares, pero los ejemplos no están limitados a estos. Preferentemente, la enfermedad relacionada con autotaxina está seleccionada entre el grupo que consiste en enfermedades fibróticas tales como fibrosis pulmonar, esclerodermia, fibrosis hepática, fibrosis renal, y similares, enfermedades inflamatorias tales como asma, EPOC, artritis reumatoide, artritis deformante, NASH, NAFLD, dolor neuropático o prurito y similares, y enfermedades oftálmicas tales como glaucoma. Más preferentemente, la enfermedad relacionada con autotaxina está seleccionada entre el grupo que consiste en enfermedades fibróticas tales como fibrosis pulmonar, esclerodermia, fibrosis hepática, fibrosis renal, y similares.

R^1 en la fórmula (1) es preferentemente cualquier grupo representado por la siguiente fórmula:



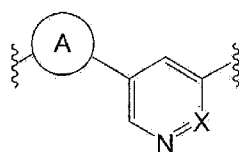
en la que R^A es preferentemente un átomo de hidrógeno, perfluoroalquilo C_1-C_2 o alquilo C_1-C_6 , más preferentemente, perfluoroalquilo C_1-C_2 o alquilo C_1-C_6 , R^B es preferentemente perfluoroalquilo C_1-C_2 , perfluoroalcoxi C_1-C_2 o perfluoroalquiltio C_1-C_2 , más preferentemente perfluoroalquilo C_1-C_2 o perfluoroalcoxi C_1-C_2 , R^C es preferentemente un átomo de halógeno o alquilo C_1-C_6 , más preferentemente alquilo C_1-C_6 .

- 35 En otra realización de la presente invención, R^1 en la fórmula (1) es preferentemente

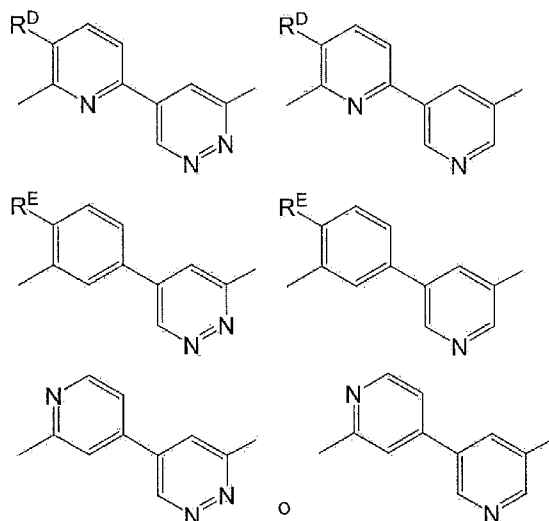


en la que X^{1aa} es $-C(R^{1aa})_2-$, en la que los símbolos plurales R^{1aa} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, perfluoroalquilo C_1-C_2 o alquilo C_1-C_6 , o los símbolos plurales R^{1aa} se unen para formar 1,1-cicloalquileno C_3-C_6 , o $-NR^{1ba}-$, en la que R^{1ba} es un átomo de hidrógeno o perfluoroalquilo C_1-C_2 , R^{1ca} es perfluoroalquilo C_1-C_2 , perfluoroalcoxi C_1-C_2 o perfluoroalquiltio C_1-C_2 , y R^{1da} es un átomo de halógeno o alquilo C_1-C_6 .

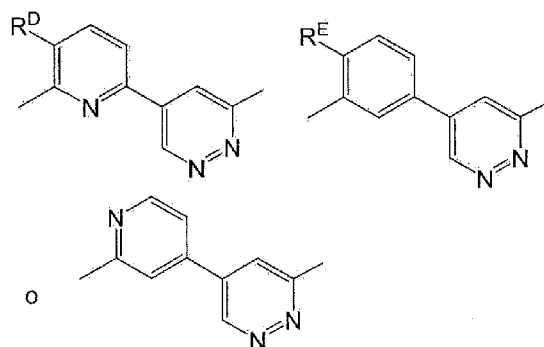
El siguiente sustituyente que contiene el anillo A en la fórmula (1)



es preferentemente cualquier grupo representado por la siguiente fórmula:

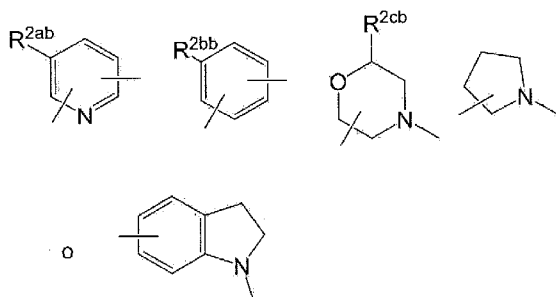


- 5 en la que R^D es preferentemente un átomo de hidrógeno, alcoxi C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 , más preferentemente un átomo de hidrógeno o alcoxi C_1-C_6 , R^E es preferentemente un átomo de hidrógeno, alcoxi C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 , más preferentemente un átomo de hidrógeno o alcoxi C_1-C_6 , más preferentemente cualquier grupo representado por la siguiente fórmula:

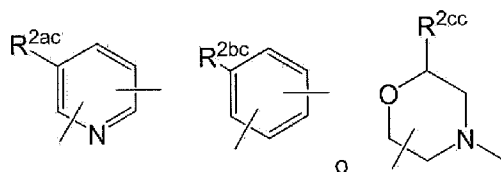


en la que R^D y R^E son como se han definido con anterioridad.

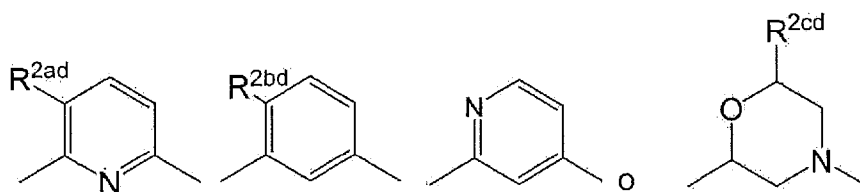
- 10 En otra realización de la presente invención, el anillo A en la fórmula (1) es preferentemente



en la que R^{2ab} es un átomo de hidrógeno, alcoxi C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆, R^{2bb} es un átomo de hidrógeno, alcoxi C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆, y R^{2cb} es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₆, más preferentemente



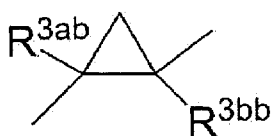
5 en la que R^{2ac} es un átomo de hidrógeno, alcoxi C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆, R^{2bc} es un átomo de hidrógeno, alcoxi C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆, y R^{2cc} es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₆, más preferentemente



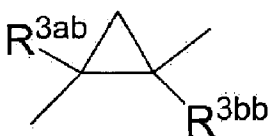
en la que R^{2ad} es un átomo de hidrógeno, alcoxi C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆, R^{2bd} es un átomo de hidrógeno, alcoxi C₁-C₆ o alquilo C₁-C₆, y R^{2cd} es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

En otra realización de la presente invención, X en la fórmula (1) es preferentemente -N=.

10 L en la fórmula (1) es preferentemente $-(CH_2)_n-$, en la que n es 1 o 2 o



en la que R^{3ab} y R^{3bb} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₆, más preferentemente

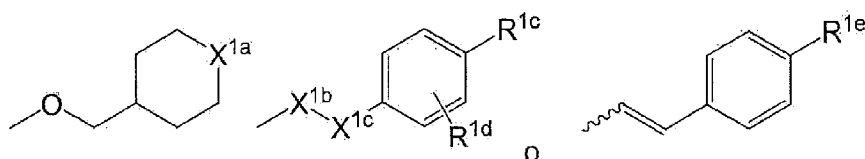


15 en la que R^{3ab} y R^{3bb} son como se ha definido con anterioridad.

Los ejemplos preferidos del Compuesto (1) incluyen los siguientes compuestos

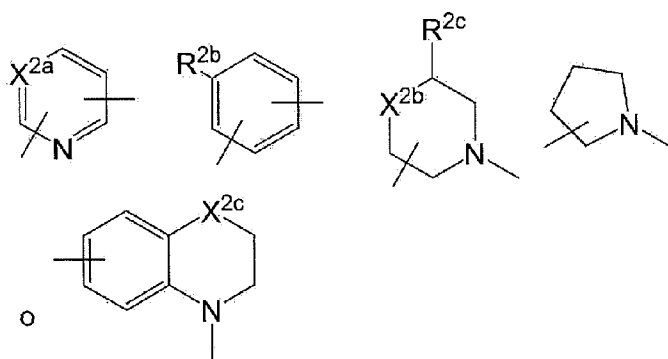
Compuesto 1-A

El Compuesto (1), en el que R^1 es



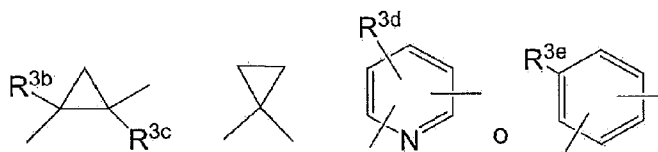
20 en la que X^{1a} es $-C(R^{1a})_2-$, en la que los símbolos plurales R^{1a} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor), perfluoroalquilo de C₁-C₂ (por ejemplo, trifluorometilo) o alquilo de C₁-C₆ (por ejemplo, metilo), o los símbolos plurales R^{1a} se unen para formar 1,1-cicloalquileo C₃-C₆ (por

- ejemplo, 1,1-ciclopropileno, 1,1-ciclobutileno) o $-NR^{1b}$ -, en la que R^{1b} es perfluoroalquilo C_1-C_2 (por ejemplo, trifluoroetilo), X^{1b} y X^{1c} son iguales o diferentes y cada uno es $-O-$ o $-CH_2-$ (con la condición de que X^{1b} y X^{1c} no sean simultáneamente $-O-$), R^{1c} es un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro), perfluoroalquilo C_1-C_2 (por ejemplo, trifluorometilo), perfluoroalcoxi C_1-C_2 (por ejemplo, trifluorometoxi) o perfluoroalquilitio C_1-C_2 (por ejemplo, trifluorometilitio), R^{1d} es un átomo de hidrógeno, átomo de halógeno (por ejemplo, átomo de flúor, átomo de cloro) o alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo), R^{1e} es perfluoroalcoxi C_1-C_2 (por ejemplo, trifluorometoxi); X es $-N=$ o $-CH=$; el anillo A es



- en la que X^{2a} es $-CR^{2a}=$, en la que R^{2a} es un átomo de hidrógeno o alcoxi C_1-C_6 (por ejemplo, metoxi), R^{2b} es un átomo de hidrógeno o alcoxi C_1-C_6 (por ejemplo, metoxi, etoxi), R^{2c} es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo), X^{2b} es $-O-$, $-NR^{2d}$ -, en la que R^{2d} es perfluoroalquilo C_1-C_2 (por ejemplo, trifluoroetilo) o $-CHR^{2e}$ -, en la que R^{2e} es un átomo de hidrógeno, X^{2c} es $-(CH_2)_n-$, en la que n es 0 o 1 u $-O-$;

- L es $-(CHR^{3a})_n$ -, en la que n es 0, 1, 2 o 3, los símbolos plurales R^{3a} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo), $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_{m'}$ -, en la que m y m' son cada uno 1, alquenileno C_2-C_3 (por ejemplo, vinileno, propenileno),



- en la que R^{3b} y R^{3c} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo), R^{3d} es un átomo de hidrógeno, alcoxi C_1-C_6 (por ejemplo, metoxi), alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo) o perfluoroalquilo C_1-C_2 (por ejemplo, trifluorometilo), R^{3e} es un átomo de hidrógeno o alcoxi C_1-C_6 (por ejemplo, metoxi).

- Los ejemplos específicos de Compuesto (1) incluyen los compuestos mencionados a continuación de los Ejemplos 1-101, preferentemente,

- ácido trans-2-[2-metoxi-5-(5-{[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi}piridin-3-il)fenil]ciclopropancarboxílico,
 ácido trans-2-[2-metoxi-5-(6-{[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi}piridazin-4-il)fenil]ciclopropancarboxílico,
 ácido trans-2-[2-metoxi-5-(6-{[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi}piridazin-4-il)fenil]ciclopropancarboxílico,
 ácido trans-2-(5-metoxi-5'-{[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi}-2,3'-bipiridin-6-il)ciclopropancarboxílico,
 ácido trans-2-[3-metoxi-6-(6-{[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi}piridazin-4-il)piridin-2-il]ciclopropancarboxílico,
 ácido trans-2-[3-metoxi-6-(6-{[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi}piridazin-4-il)piridin-2-il]ciclopropancarboxílico,
 ácido trans-2-(5-metoxi-5'-{[4-(trifluorometil)fenoxi]metil}-2,3'-bipiridin-6-il)ciclopropancarboxílico,
 ácido trans-2-(5-metoxi-5'-[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil]-2,3'-bipiridin-6-il)ciclopropancarboxílico,
 ácido trans-2-(5-{[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi}-3,4'-bipiridin-2'-il)ciclopropancarboxílico,
 ácido trans-2-(5-{[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi}-3,4'-bipiridin-2'-il)ciclopropancarboxílico,

- ácido trans-2-[4-(6-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridazin-4-il)piridin-2-il]ciclopropancarboxílico,
 ácido trans-2-(5'-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)-2,3'-bipiridin-6-il)ciclopropancarboxílico,
 ácido trans-2-[3-metoxi-6-(6-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridazin-4-il)piridin-2-il]-1-metilciclopropancarboxílico,
- 5 ácido trans-2-[2-etoxi-5-(6-([1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]metoxi)piridazin-4-il)fenil]ciclopropancarboxílico,
 ácido 1-(5-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico,
 ácido 1-(5-([1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]metoxi)piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico,
 ácido 4-[4-(5-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridin-3-il)morfolin-2-il]benzoico,
 ácido 3-[4-(5-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridin-3-il)morfolin-2-il]benzoico,
- 10 ácido 2-metoxi-4-[4-(5-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridin-3-il)morfolin-2-il]benzoico,
 ácido 3-[(2S)-4-(5-([4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
 ácido 3-[(2S)-4-(5-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
 ácido 3-[(2S)-4-(5-([4-(trifluorometil)bencil]oxi)piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
 ácido 3-[(2S)-4-(5-([3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
- 15 ácido 3-[(2S)-4-(5-([2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
 ácido 3-[(2S)-4-(5-([2-metil-4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
 ácido 3-[(2S)-4-(5-([3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
 ácido 3-[(2S,6R)-6-metil-4-(5-([4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
 ácido 3-[1-(2,2,2-trifluoroetil)-4-(5-([4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)piridin-3-il)piperazin-2-il]propanoico,
- 20 ácido [1-(5-([4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)piridin-3-il)piperidin-3-il]acético,
 ácido 4-[1-(5-([4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)piridin-3-il)pirrolidin-2-il]butanoico,
 ácido (1S,2S)-2-[(2S)-4-(5-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridin-3-il)morfolin-2-il]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2R)-2-[(2S)-4-(5-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridin-3-il)morfolin-2-il]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2R)-2-[(2R)-4-(5-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridin-3-il)morfolin-2-il]ciclopropancarboxílico, o
- 25 ácido (1S,2S)-2-[(2R)-4-(5-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridin-3-il)morfolin-2-il]ciclopropancarboxílico, más preferentemente,
 ácido trans-2-[2-metoxi-5-(5-([4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)piridin-3-il)fenil]ciclopropancarboxílico,
 ácido trans-2-[2-metoxi-5-(6-([4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)piridazin-4-il)fenil]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-[2-metoxi-5-(6-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridazin-4-il)fenil]ciclopropancarboxílico,
- 30 ácido (1R,2R)-2-[2-metoxi-5-(6-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridazin-4-il)fenil]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-(5-metoxi-5'-([4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)-2,3'-bipiridin-6-il)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-[3-metoxi-6-(6-([4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)piridazin-4-il)piridin-2-il]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-[3-metoxi-6-(6-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridazin-4-il)piridin-2-il]ciclopropancarboxílico,
- 35 ácido (1S,2S)-2-(5-([4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)-3,4'-bipiridin-2'-il)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2R)-2-(5-([4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)-3,4'-bipiridin-2'-il)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-(5-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)-3,4'-bipiridin-2'-il)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2R)-2-(5-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)-3,4'-bipiridin-2'-il)ciclopropancarboxílico,

- ácido (1S,2S)-2-[4-(6-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridazin-4-il)piridin-2-il]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2R)-2-[4-(6-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridazin-4-il)piridin-2-il]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-(5'-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)-2,3'-bipiridin-6-il)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2R)-2-(5'-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)-2,3'-bipiridin-6-il)ciclopropancarboxílico,
- 5 ácido (1S,2S)-2-[3-metoxi-6-(6-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridazin-4-il)piridin-2-il]-1-metilciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2R)-2-[3-metoxi-6-(6-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridazin-4-il)piridin-2-il]-1-metilciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-[2-etoxi-5-(6-([1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]metoxi)piridazin-4-il)fenil]ciclopropancarboxílico,
- 10 ácido 3-[(2S)-4-(5-([4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
 ácido 3-[(2S)-4-(5-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
 ácido 3-[(2S)-4-(5-([3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
 ácido 3-[(2S)-4-(5-([2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
 ácido 3-[(2S)-4-(5-([2-metil-4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
- 15 ácido 3-[(2S)-4-(5-([3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
 ácido 3-[(2S,6R)-6-metil-4-(5-([4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
 ácido (1S,2S)-2-[(2S)-4-(5-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridin-3-il)morfolin-2-il]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2R)-2-[(2S)-4-(5-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridin-3-il)morfolin-2-il]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2R)-2-[(2R)-4-(5-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridin-3-il)morfolin-2-il]ciclopropancarboxílico,
- 20 ácido (1S,2S)-2-[(2R)-4-(5-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridin-3-il)morfolin-2-il]ciclopropancarboxílico, aún más preferentemente,
 ácido trans-2-[2-metoxi-5-(5-([4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)piridin-3-il)fenil]ciclopropancarboxílico,
 ácido trans-2-[2-metoxi-5-(6-([4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)piridazin-4-il)fenil]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-[2-metoxi-5-(6-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridazin-4-il)fenil]ciclopropancarboxílico,
- 25 ácido (1R,2R)-2-[2-metoxi-5-(6-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridazin-4-il)fenil]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-(5-metoxi-5'-([4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)-2,3'-bipiridin-6-il)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-[3-metoxi-6-(6-([4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)piridazin-4-il)piridin-2-il]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-[3-metoxi-6-(6-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridazin-4-il)piridin-2-il]ciclopropancarboxílico,
- 30 ácido (1S,2S)-2-(5-([4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)-3,4'-bipiridin-2'-il)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2R)-2-(5-([4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)-3,4'-bipiridin-2'-il)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-(5-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)-3,4'-bipiridin-2'-il)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2R)-2-(5-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)-3,4'-bipiridin-2'-il)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-[4-(6-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridazin-4-il)piridin-2-il]ciclopropancarboxílico,
- 35 ácido (1R,2R)-2-[4-(6-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridazin-4-il)piridin-2-il]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-(5'-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)-2,3'-bipiridin-6-il)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2R)-2-(5'-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)-2,3'-bipiridin-6-il)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-[3-metoxi-6-(6-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridazin-4-il)piridin-2-il]-1-metilciclopropancarboxílico,

ácido (1R,2R)-2-[3-metoxi-6-(6-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridazin-4-il)piridin-2-il]-1-metilciclopropanocarboxílico, o

ácido (1S,2S)-2-[2-etoxi-5-(6-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]metoxi]piridazin-4-il)fenil]ciclopropanocarboxílico.

5 Profilaxis se refiere al acto de administrar el compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que contiene el compuesto a un individuo que no ha desarrollado un malestar, enfermedad o síntoma. Tratamiento se refiere al acto de administrar el compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que contiene el compuesto a un individuo que ya ha desarrollado un malestar, enfermedad o síntoma. Por tanto, el acto de administración a un individuo que ya ha desarrollado un malestar, enfermedad o síntoma, con el propósito de evitar la exacerbación del síntoma y similares o evitar crisis o recurrencia es una modalidad de tratamiento.

10 Cuando el compuesto de la presente invención se usa como medicamento, el compuesto de la presente invención se puede administrar por vía oral o parenteral en forma de una composición o preparación farmacéutica (preparación oral, inyección y similares) obtenida mediante mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable (excipiente, aglutinante, desintegrante, agente corrector, aromatizante, emulsionante, diluyente, agente de disolución y similares). La composición farmacéutica se puede formular según un método general.

15 Ejemplos de preparación adecuada para administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos finos, gránulos, líquidos, jarabes y similares. Ejemplos de preparación adecuada para administración parenteral incluyen inyección, transfusión por goteo, supositorio y similares. Excipiente, desintegrante, aglutinante, lubricante, agente de revestimiento, base y similares se pueden usar como aditivos para la preparación adecuada para administración oral. Cuando el compuesto de la presente invención se administra a un paciente que se somete a tratamiento, otros agentes apropiados y el compuesto de la presente invención se pueden usar en combinación para el tratamiento de la enfermedad deseada.

La administración parenteral incluye inyección subcutánea, inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, método de goteo o administración tópica (administración transdérmica, administración transocular, administración pulmonar y bronquial, administración transnasal, administración rectal y similares) y otros.

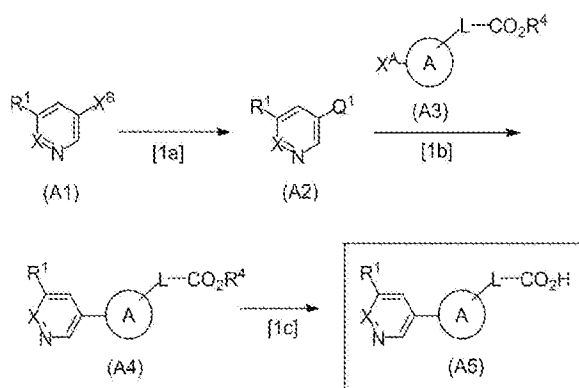
25 El compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con otros medicamentos y similares en algunos casos. La pauta de administración del compuesto de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo o un solvato del mismo y un fármaco concomitante, no está limitado, y estos se pueden administrar simultáneamente o se pueden administrar en diferentes momentos al sujeto de administración. Además, el compuesto de la presente invención y el fármaco concomitante se pueden administrar en forma de dos tipos de preparaciones que contienen cada principio activo o en forma de una preparación única que contiene los dos principios activos.

30 La dosis del compuesto de la presente invención se determina de acuerdo con la edad, peso corporal, estado de salud general, sexo, tiempo de administración, método de administración, tasa de eliminación, nivel del estado de enfermedad de los pacientes en tratamiento en ese momento, o teniendo en cuenta otros factores. La dosis diaria del compuesto de la presente invención varía dependiendo de la condición y peso corporal de los pacientes, tipo de compuesto, vía de administración y similares. Para administración parenteral, por ejemplo, se administra por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, transdérmica, transocular, pulmonar y bronquial, transnasal o intrarrectal a aproximadamente 0,0001-500 mg/persona/día y, para administración oral, se administra a aproximadamente 0,001-5000 mg/persona/día.

40 El compuesto (1) de la presente invención se puede producir, por ejemplo, según los siguientes Métodos de Producción 1-29.

Método de Producción 1 (cuando A es arilo o heteroarilo tal como fenilo, piridilo, o similares)

Esquema 1



en la que R^4 es alquilo, X^A y X^B son átomos de halógeno, Q^1 es borato, y otros símbolos son como se ha definido con anterioridad.

[Etapa 1a]

5 El compuesto (A2) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (A1) con bis(pinacolato)diborano en un disolvente en presencia de un complejo de metal de transición y una base. Como disolvente, se pueden usar de manera apropiada tolueno, benceno, xileno, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, N-metilpirrolidona, y similares.

10 Como complejo de metal de transición, se usa un complejo de paladio con valencia 0 tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), bis(dibencilidenacetona)paladio (0), bis(terc-butilfosfina)paladio (0) o bis(triciclohexilfosfina)paladio (0), o un complejo de paladio divalente tal como acetato de paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), dicloruro de bis(tri-O-tolilfosfina)paladio (II), dicloruro de bis(triciclohexilfosfina)paladio (II), dicloruro de bis(benzonitrilo)paladio (II), dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) o bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaladio (II).

15 Además, se puede añadir un ligando adecuado al complejo de metal de transición. Ejemplos de ligando adecuado incluyen tri-terc-butilfosfina, tri-ciclohexilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, ($\pm$)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, tri(ortotolil)fosfina, 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-terc-butilfosfino)ferroceno, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, di(1-adamantil)-n-butilfosfina, (2-bifenil)di-terc-butilfosfina, (S)-1-[(1R)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etilidiciclohexilfosfina, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo y similares.

25 Ejemplos de base incluyen hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato tripotásico, hidrogenofosfato de dipotasio, dihidrogenofosfato de potasio y similares. La cantidad de complejo de metal de transición que se usa puede ser de 0,01-0,5 equivalentes, preferentemente, de 0,03-0,1 equivalentes, con respecto al compuesto (A1). La cantidad de base que se usa puede ser de 1-10 equivalentes, preferentemente, de 2-7 equivalentes, con respecto al compuesto (A1). En particular, se puede producir, preferentemente, mediante un método que usa condiciones de reacción tales como aquellas descritas en J. Org. Chem., 1995, 60, 7508-7510.

30 [Etapa 1b]

El compuesto (A4) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (A2) con el compuesto (A3) en un disolvente en presencia de un complejo de metal de transición y una base. Como disolvente, se puede usar de manera apropiada tolueno, benceno, xileno, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, N-metilpirrolidona, metanol, etanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico, agua o un disolvente mixto. Como complejo de metal de transición, se usa un complejo de paladio con valencia 0 tal como tetraquis(trifenilfosfino)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), bis(dibencilidenacetona)paladio (0), bis(terc-butilfosfino)paladio (0) o bis(triciclohexilfosfino)paladio (0), o un complejo de paladio divalente tal como acetato de paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio (II), dicloruro de bis(tri-O-tolilfosfino)paladio (II), dicloruro de bis(triciclohexilfosfino)paladio (II), dicloruro de bis(benzonitrilo)paladio (II), dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) o bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfino)dicloropaladio (II).

45 Además, se puede agregar un ligando adecuado al complejo de metal de transición. Ejemplos de ligando adecuado incluyen tri-terc-butilfosfina, tri-ciclohexilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, ($\pm$)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, tri(ortotolil)fosfina, 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-terc-butilfosfino)ferroceno, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, di(1-adamantil)-n-butilfosfina, (2-bifenil)di-terc-butilfosfina, (S)-1-[(1R)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etilidiciclohexilfosfina, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo y similares.

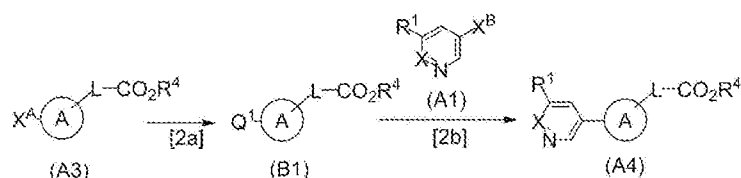
50 Ejemplos de base incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato tripotásico, hidrogenofosfato de dipotasio y similares. La cantidad de complejo de metal de transición que se usa es de 0,01-0,5 equivalentes, preferentemente, 0,03-0,1 equivalentes, con respecto al compuesto (A3). La cantidad de base que se usa es de 1-10 equivalentes, preferentemente 2-7 equivalentes, con respecto al compuesto (A3). En particular, se puede producir preferentemente mediante un método que usa condiciones de reacción tales como aquellas descritas en Acc. Chem. Res., 2008, 41, 1461-1473. Además, se puede producir preferentemente mediante un método que usa un precursor de catalizador de paladio que contiene un ligando adecuado tal como el que se describe en J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 14073-14075.

[Etapa 1c]

El compuesto (A5) se puede producir al hidrolizar el compuesto (A4) mediante un método usado en general. Se puede producir al hidrolizar en disolución acuosa mixta adecuada en presencia de una base. Como disolvente, se puede usar preferentemente por ejemplo una disolución acuosa mixta de metanol, etanol, tetrahidrofurano, y similares. Como base, se pueden usar preferentemente hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio.

Método de Producción 2 (cuando A es arilo o heteroarilo tal como fenilo, piridilo, o similares)

Esquema 2



en la que R⁴ es alquilo, X^A y X^B es un átomo de halógeno, Q¹ es borato, y otros símbolos son como se ha definido con anterioridad.

[Etapa 2a]

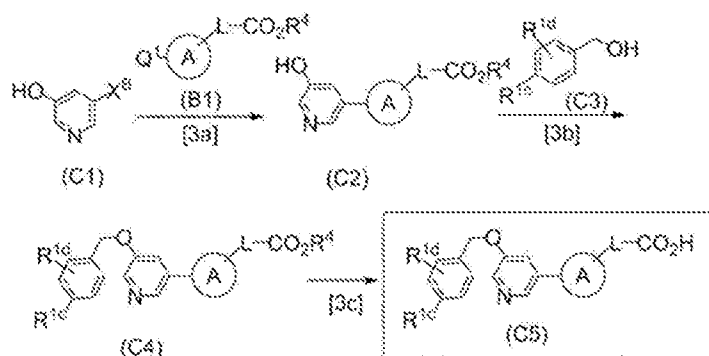
El compuesto (B1) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (A3) con bis(pinacolato)diborano mediante un método similar a la [Etapa 1a].

[Etapa 2b]

El compuesto (A4) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (B1) con el compuesto (A1) mediante un método similar a la [Etapa 1b].

Método de Producción 3 (cuando A es arilo o heteroarilo tal como fenilo, piridilo, o similares)

Esquema 3



en la que R⁴ es alquilo, X^B es un átomo de halógeno, Q¹ es borato, y otros símbolos son como se ha definido con anterioridad.

[Etapa 3a]

El compuesto (C2) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (C1) con el compuesto (B1) mediante un método similar a la [Etapa 1b].

[Etapa 3b]

El compuesto (C4) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (C2) con el compuesto (C3) en un disolvente en presencia de un reactivo de Mitsunobu y un reactivo de fosfina. Ejemplos de reactivo de Mitsunobu incluyen azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarboxilato de di-terc-butilo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, azodicarboxilato de di-p-nitrobencilo, 1,1'-azobis(N,N'-diisopropilformamida), 1,6-dimetil-1,5,7-hexahidro-1,4,6,7-tetrazocin-2,5-diona, N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida, azodicarboxilato de di-p-clorobencilo, azodicarboxilato de di-2-metoxietilo y similares. Ejemplos de reactivo de fosfina incluyen trifenilfosfina, tri-n-butilfosfina, tri-n-octilfosfina, triciclohexilfosfina, difenil-2-piridilfosfina y similares. Cuando se usa un reactivo de Tsunoda tal como cianometiltributilfosforano, cianometiltrimetilfosforano y similares, esta reacción también

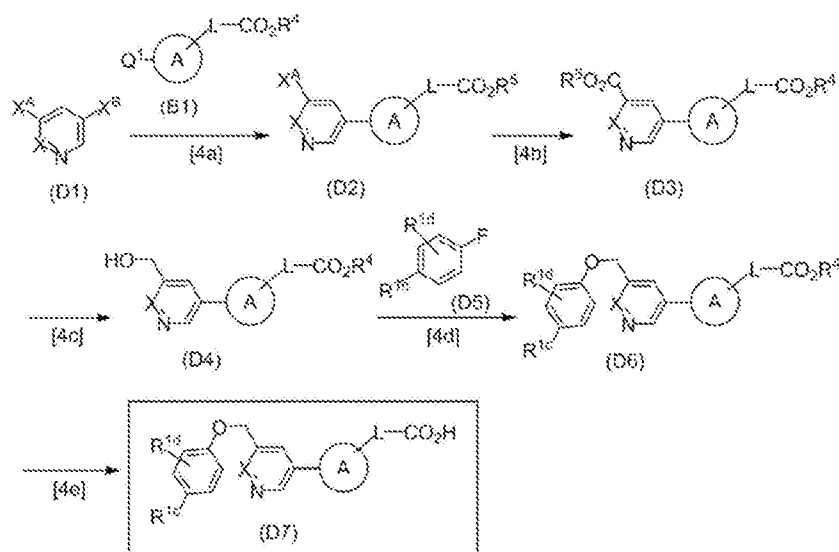
procede preferentemente incluso en ausencia de un reactivo de fosfina. Ejemplos de disolvente incluyen tolueno, benceno, xileno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, éter dietílico, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N- dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, N-metilpirrolidona y similares. Esta reacción transcurre preferentemente de -40 °C a 100 °C, preferentemente, de 0 °C a 70 °C.

5 [Etapa 3c]

El compuesto (C5) se puede producir al hidrolizar el compuesto (C4) mediante un método similar a la [Etapa 1c].

Método de Producción 4 (cuando A es arilo o heteroarilo tal como fenilo, piridilo, o similares)

Esquema 4



- 10 en la que R⁴ y R⁵ son alquilo, X^A y X^B son átomos de halógeno, Q¹ es borato, y otros símbolos son como se ha definido con anterioridad.

[Etapa 4a]

El compuesto (D2) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (D1) con el compuesto (B1) mediante un método similar a la [Etapa 1b].

15 [Etapa 4b]

El compuesto (D3) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (D2) en un disolvente en presencia de un complejo de metal de transición y una base bajo una atmósfera de monóxido de carbono. Ejemplos de disolvente incluyen disolventes de alcohol tales como metanol, etanol, 2-propanol, alcohol terc-butílico, y similares y también se puede usar un disolvente mixto con tolueno, benceno, xileno, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, N-metilpirrolidona. Como complejo de metal de transición, se usa un complejo de paladio con valencia 0 tal como tetraquis(trifenilfosfino)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), bis(dibencilidenacetona)paladio (0), bis(tri-terc-butilfosfino)paladio (0) o bis(triciclohexilfosfino)paladio (0), o un complejo de paladio divalente tal como acetato de paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio (II), dicloruro de bis(tri-O-tolilfosfino)paladio (II), dicloruro de bis(triciclohexilfosfino)paladio (II), dicloruro de bis(benzonitrilo)paladio (II), dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) o bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfino)dicloropaldio (II).

Además, se puede añadir un ligando adecuado al complejo de metal de transición. Ejemplos de ligando adecuado incluyen tri-terc-butilfosfina, tri-ciclohexilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, tri(ortotolil)fosfina, 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-terc-butilfosfino)ferroceno, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, di(1-adamantil)-n-butilfosfina, (2-bifenil)di-terc-butilfosfina, (S)-1-[(1R)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etilidiciclohexilfosfina, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo y similares. Ejemplos de base incluyen hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato tripotásico, hidrogenofosfato de dipotasio, dihidrogenofosfato de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano y similares. La cantidad de complejo de metal de transición que se usa es de 0,01-0,3 equivalentes, preferentemente, 0,03-0,1 equivalentes, con respecto al compuesto (D2). La cantidad de base que se usa es de 1-10 equivalentes, preferentemente 2-7

equivalentes, con respecto al compuesto (D2). En particular, se puede producir preferentemente mediante un método que usa condiciones de reacción tales como aquellas descritas en *Organometallics*, 2008, 27, 5402-5422.

[Etapa 4c]

El compuesto (D4) se puede producir por tratamiento del compuesto (D3) con un agente reductor en un disolvente. Ejemplos de disolvente incluyen tolueno, benceno, xileno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, éter dietílico y similares, y se puede usar un disolvente mixto con un disolvente de alcohol tal como metanol, etanol, 2-propanol y similares. Como agente reductor, se usan borohidruro de sodio, borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio y similares. Esta reacción transcurre preferentemente de -78 °C a 100 °C, preferentemente de 10 °C a temperatura ambiente.

[Etapa 4d]

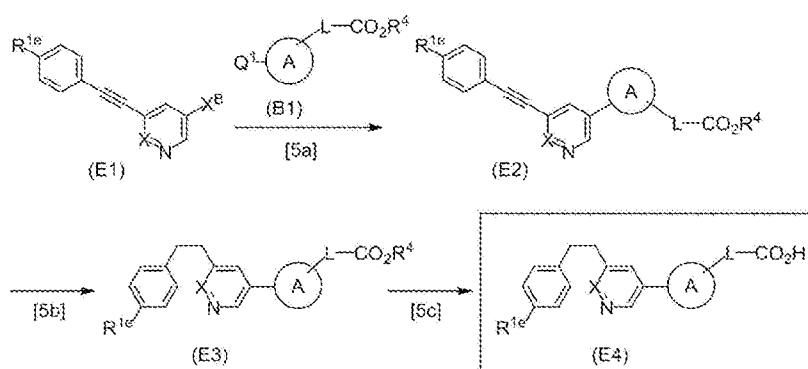
El compuesto (D6) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (D4) con el compuesto (D5) en un disolvente en presencia de una base y en presencia o ausencia de un catalizador de transferencia de fase. Ejemplos de disolvente incluyen tolueno, benceno, xileno, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, éter dietílico, acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, sulfoxido de dimetilo y N-metilpirrolidona. Ejemplos de base incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, terc-butoxido de sodio, terc-butoxido de potasio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, diisopropilamida de litio, butil-litio y similares. Ejemplos de catalizador de transferencia de fase incluyen sal de amonio cuaternario halogenado, éter de corona y similares. Esta reacción transcurre preferentemente de 0 °C a 200 °C, preferentemente de temperatura ambiente a 100 °C.

[Etapa 4e]

El compuesto (D7) se puede producir al hidrolizar el compuesto (D6) mediante un método similar a la [Etapa 1c]

Método de Producción 5 (cuando A es arilo o heteroarilo tal como fenilo, piridilo, o similares)

Esquema 5



en la que R^4 es alquilo, X^B es un átomo de halógeno, Q^1 es borato, y otros símbolos son como se ha definido con anterioridad.

[Etapa 5a]

El compuesto (E2) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (E1) con el compuesto (B1) mediante un método similar a la [Etapa 1b].

[Etapa 5b]

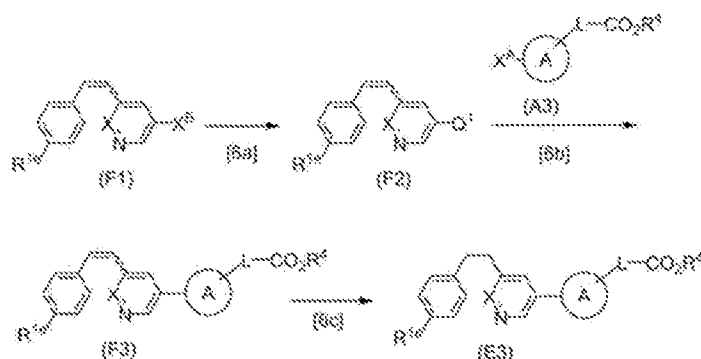
El compuesto (E3) se puede producir mediante una reacción de hidrogenación por contacto del compuesto (E2) en un disolvente en presencia de un catalizador de metal de transición bajo atmósfera de hidrógeno. Como disolvente, cualquier disolvente que no perturbe la reacción resulta adecuado y, por ejemplo, se pueden mencionar metanol, etanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano y similares. Como catalizador de metal de transición, se usan paladio sobre carbono (Pd/C), hidróxido de paladio sobre carbono ($Pd(OH)_2/C$), y similares. Esta reacción transcurre preferentemente de 0 °C a 100 °C, preferentemente a temperatura ambiente.

[Etapa 5c]

El compuesto (E4) se puede producir al hidrolizar el compuesto (E3) mediante un método similar a la [Etapa 1c].

Método de Producción 6 (cuando A es arilo o heteroarilo tal como fenilo, piridilo o similares)

Esquema 6



- 5 en la que R^4 es alquilo, X^A y X^B es un átomo de halógeno, Q^1 es borato, y otros símbolos son como se ha definido con anterioridad

[Etap 6a]

El compuesto (F2) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (F1) con bis(pinacolato)diborano mediante un método similar a la [Etap 1a].

[Etap 6b]

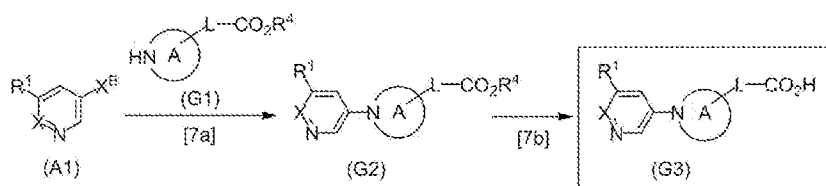
- 10 El compuesto (F3) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (F2) con el compuesto (A3) mediante un método similar a la [Etap 1b].

[Etap 6c]

El compuesto (E3) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (F3) mediante un método similar a la [Etap 5b].

- 15 Método de Producción 7 (cuando A es un grupo heterocíclico tal como morfolinilo, pirrolidinilo, indolinilo o similares)

Esquema 7



en la que R^4 es alquilo, X^B es un átomo de halógeno, y otros símbolos son como se ha definido con anterioridad.

[Etap 7a]

- 20 El compuesto (G2) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (G1) con (A1) en un disolvente adecuado en presencia de un complejo de metal de transición y una base. Como disolvente, se puede usar de manera apropiada tolueno, benceno, xileno, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, N-metilpirrolidona, y similares. Como complejo de metal de transición, se usa un complejo de paladio con valencia 0 tal como tetraquis(trifenilfosfino)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), bis(dibencilidenacetona)paladio (0), bis(tri-terc-butilfosfino)paladio (0) o bis(triciclohexilfosfino)paladio (0), o un complejo de paladio divalente tal como acetato de paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio (II), dicloruro de bis(tri-O-tolilfosfino)paladio (II), dicloruro de bis(triciclohexilfosfino)paladio (II), dicloruro de bis(benzonitrilo)paladio (II), dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) o bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfino)dicloropaldio (II). Además, se puede añadir un ligando adecuado al complejo de metal de transición. Ejemplos de ligando adecuado incluyen tri-terc-butilfosfina, tri-ciclohexilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, ($\pm$)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, tri(ortotolil)fosfina, 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-terc-butilfosfino)ferroceno, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, di(1-adamantil)-n-butilfosfina, (2-bifenil)di-terc-butilfosfina, (S)-1-[(1R)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etilidiciclohexilfosfina, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo,
- 25
- 30

2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo y similares.

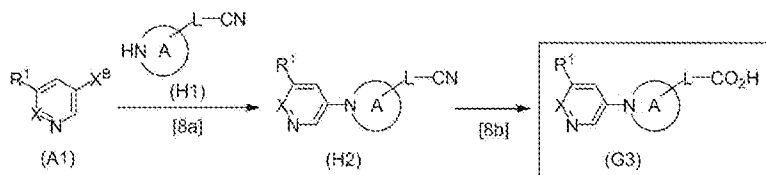
- 5 Ejemplos de base incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, terc-butóxido de litio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, fosfato de tripotasio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 7-metil-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno y similares. La cantidad de complejo de metal de transición que se usa puede ser de 0,01-0,5 equivalentes, preferentemente 0,03-0,1 equivalentes, con respecto al compuesto (A1). La cantidad de base que se usa puede ser de 1-10 equivalentes, preferentemente 2-5 equivalentes, con respecto al compuesto (A1). En particular, se puede producir preferentemente bajo condiciones de reacción tales como las descritas en Angew. Chem. Int. Ed., 2008, 47, 6338-6361. Además, se puede producir preferentemente mediante un método que usa un precursor de catalizador de paladio que contiene un ligando adecuado tal como el descrito en Chemical Science, 2013, 4, 916-920.

[Etapa 7b]

- 15 El compuesto (G3) se puede producir al hidrolizar el compuesto (G2) mediante un método similar a la [Etapa 1c].

Método de Producción 8 (cuando A es un grupo heterocíclico tal como morfolinilo, pirrolidinilo, indolinilo, o similares)

Esquema 8



en la que X^B es un átomo de halógeno, y otros símbolos son como se ha definido con anterioridad.

- 20 [Etapa 8a]

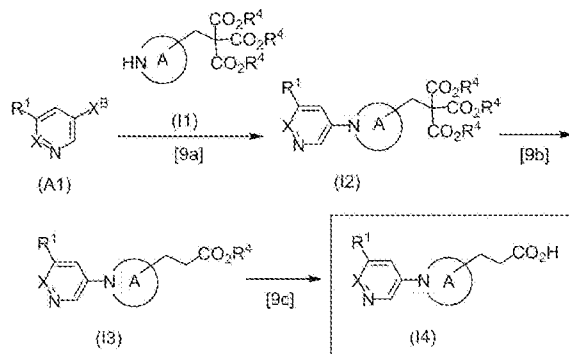
El compuesto (H2) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (H1) con el compuesto (A1) mediante un método similar a la [Etapa 7a].

[Etapa 8b]

- 25 El compuesto (G3) se puede producir al hidrolizar el compuesto (H2) en una disolución acuosa mixta adecuada en presencia de una base. Como disolvente, se puede usar preferentemente una disolución acuosa mixta de 1,4-dioxano, etilenglicol y similares. Como base, se pueden usar preferentemente hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio. Esta reacción transcurre preferentemente de 0 °C a 200 °C, preferentemente de temperatura ambiente a 120 °C.

Método de Producción 9 (cuando A es un grupo heterocíclico tal como piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o similares)

- 30 Esquema 9



en la que R⁴ es alquilo, X^B es un átomo de halógeno, y otros símbolos son como se ha definido con anterioridad.

[Etapa 9a]

El compuesto (I2) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (I1) con el compuesto (A1) mediante un método similar a la [Etapa 7a].

[Etapa 9b]

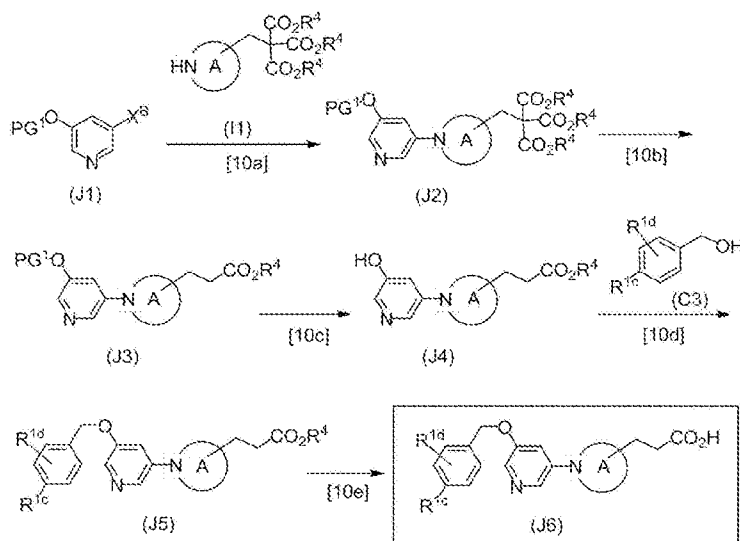
- 5 El compuesto (I3) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (I2) en un disolvente adecuado en presencia de 2 equivalentes de una base. Como disolvente, se pueden usar disolventes de alcohol tales como metanol, etanol y similares. Como base, se pueden usar hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y similares. Esta reacción transcurre preferentemente de 0 °C a 100 °C, preferentemente de 0 °C a temperatura ambiente.

[Etapa 9c]

- 10 El compuesto (I4) se puede producir al hidrolizar el compuesto (I3) mediante un método similar a la [Etapa 1c].

Método de Producción 10 (cuando A es un grupo heterocíclico tal como piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o similares)

Esquema 10



- 15 en el que R^4 es alquilo, X^B es un átomo de halógeno, PG^1 es un grupo protector de hidroxilo y otros símbolos son como se ha definido con anterioridad.

[Etapa 10a]

El compuesto (J2) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (J1) con el compuesto (I1) mediante un método similar a la [Etapa 7a].

[Etapa 10b]

- 20 El compuesto (J3) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (J2) mediante un método similar a la [Etapa 9b]

[Etapa 10c]

El compuesto (J4) se puede producir al eliminar PG^1 del compuesto (J3) mediante un método general.

[Etapa 10d]

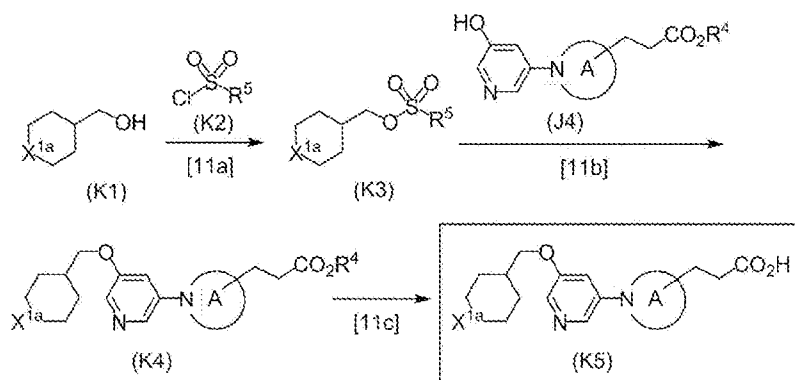
- 25 El compuesto (J5) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (J4) con el compuesto (C3) mediante un método similar a la [Etapa 3b].

[Etapa 10e]

El compuesto (J6) se puede producir al hidrolizar el compuesto (J5) mediante un método similar a la [Etapa 1c].

- 30 Método de Producción 11 (cuando A es un grupo heterocíclico tal como piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o similares)

Esquema 11



en el que R^4 es alquilo, R^5 es alquilo o arilo, y otros símbolos son como se ha definido con anterioridad.

[Etapa 11a]

- 5 El compuesto (K3) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (K1) con el compuesto (K2) en un disolvente en presencia de una base. Ejemplos de disolvente incluyen tolueno, benceno, xileno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, 1,2- dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, N-metilpirrolidona. Ejemplos de base incluyen hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato de tripotasio, hidrogenofosfato de dipotasio, dihidrogenofosfato de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina y similares. Esta reacción transcurre preferentemente de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferentemente de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a temperatura ambiente.
- 10

[Etapa 11b]

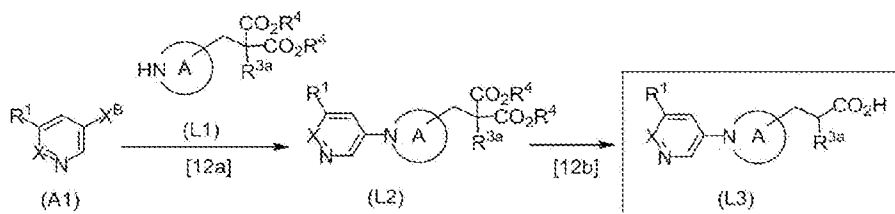
- El compuesto (K4) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (K3) con el compuesto (J4) en un disolvente en presencia de una base y en presencia o ausencia de un catalizador de transferencia de fase. Ejemplos de disolvente incluyen tolueno, benceno, xileno, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, éter dietílico, acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y N-metilpirrolidona. Ejemplos de la base incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, terc-butoxido de sodio, terc-butoxido de potasio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, butil-litio y similares. Ejemplos de catalizador de transferencia de fase incluyen sal de amonio cuaternario halogenado, éter de corona y similares. Esta reacción transcurre preferentemente de $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$, preferentemente de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a temperatura ambiente.
- 15
- 20

[Etapa 11c]

El compuesto (K5) se puede producir al hidrolizar el compuesto (K4) mediante un método similar a la [Etapa 1c].

- Método de Producción 12 (cuando A es un grupo heterocíclico tal como piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o similares)
- 25

Esquema 12



en el que R^4 es alquilo, X^B es un átomo de halógeno, y otros símbolos son como se ha definido con anterioridad.

[Etapa 12a]

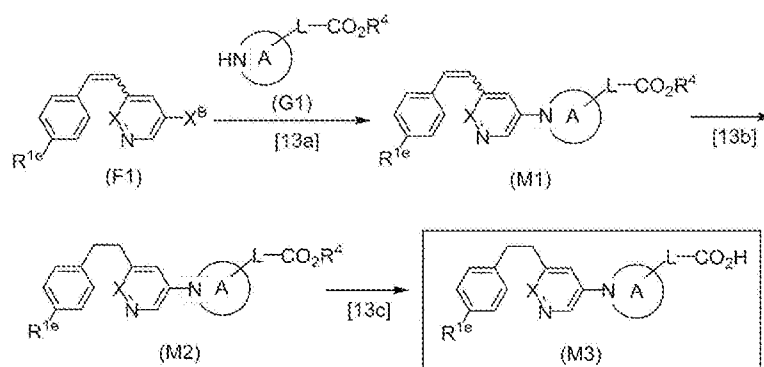
- 30 El compuesto (L2) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (L1) con el compuesto (A1) mediante un método similar a la [Etapa 7a].

[Etapa 12b]

El compuesto (L3) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (L2) en un disolvente adecuado en presencia de una base y calentar en presencia de un ácido. Como disolvente, se pueden usar de manera apropiada disolventes de alcohol tales como metanol, etanol y similares. Como base, se pueden usar de manera apropiada hidróxido de litio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio y similares. Como ácido, se pueden usar de manera apropiada ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares. Esta reacción transcurre preferentemente al hacer reaccionar en presencia de una base de 0 °C a temperatura ambiente y calentar de temperatura ambiente a 100 °C en presencia de ácido.

Método de Producción 13 (cuando A es un grupo heterocíclico tal como morfolinilo, pirrolidinilo, indolinilo o similares)

Esquema 13



en el que R^4 es alquilo, X^B es un átomo de halógeno, y otros símbolos son como se ha definido con anterioridad.

[Etapa 13a]

El compuesto (M1) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (G1) con el compuesto (F1) mediante un método similar a la [Etapa 7a].

[Etapa 13b]

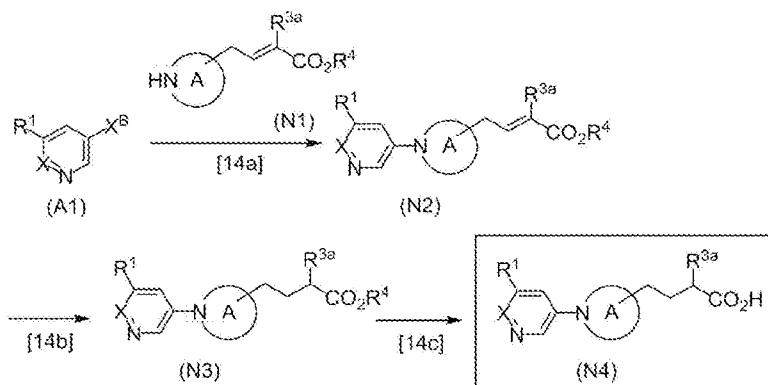
El compuesto (M2) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (M1) mediante un método similar a la [Etapa 5b].

[Etapa 13c]

El compuesto (M3) se puede producir al hidrolizar el compuesto (M2) mediante un método similar a la [Etapa 1c].

Método de Producción 14 (cuando A es un grupo heterocíclico tal como morfolinilo, pirrolidinilo, indolinilo o similares)

Esquema 14



en el que R^4 es alquilo, X^B es un átomo de halógeno y otros símbolos son como se ha definido con anterioridad.

[Etapa 14a]

El compuesto (N2) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (N1) con el compuesto (A1) mediante un método similar a la [Etapa 7a].

[Etapa 14b]

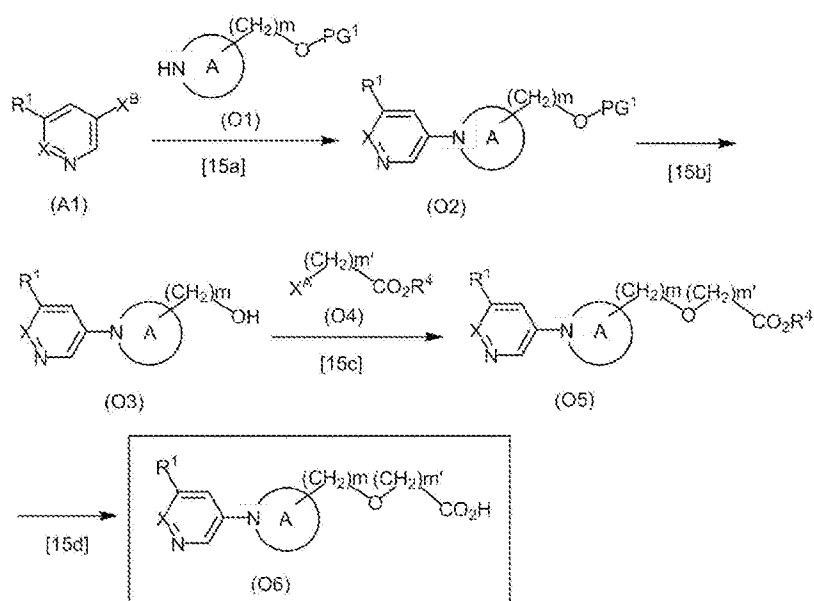
- 5 El compuesto (N3) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (N2) mediante un método similar a la [Etapa 5b].

[Etapa 14c]

El compuesto (N4) se puede producir al hidrolizar el compuesto (N3) mediante un método similar a la [Etapa 1c].

Método de Producción 15 (cuando A es un grupo heterocíclico tal como morfolinilo, pirrolidinilo, indolinilo, o similares)

10 Esquema 15



en el que R^4 es alquilo, X^A y X^B son átomos de halógeno, PG^1 es un grupo protector de hidroxilo y otros símbolos son como se ha definido con anterioridad.

[Etapa 15a]

- 15 El compuesto (O2) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (O1) con el compuesto (A1) mediante un método similar a la [Etapa 7a].

[Etapa 15b]

El compuesto (O3) se puede producir al eliminar PG^1 del compuesto (O2) mediante un método general.

[Etapa 15c]

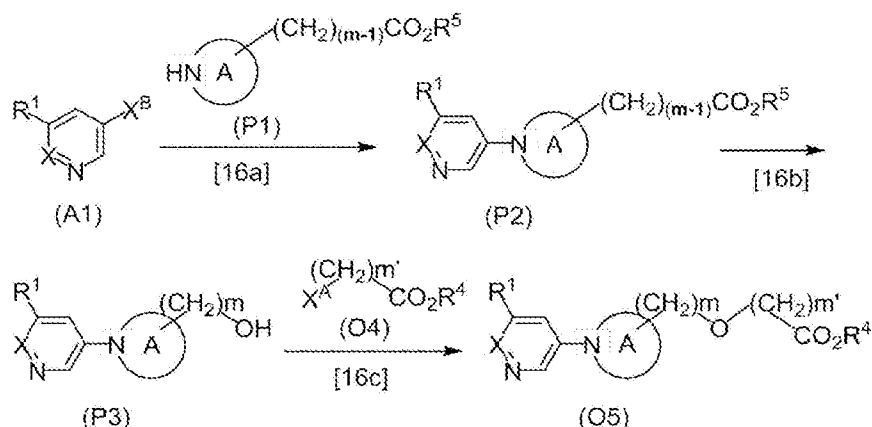
- 20 El compuesto (O5) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (O3) con el compuesto (O4) en un disolvente en presencia de una base y en presencia o ausencia de un catalizador de transferencia de fase. Ejemplos de disolvente incluyen tolueno, benceno, xileno, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y N-metilpirrolidona. Ejemplos de base incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, terc-butoxido de sodio, terc-butoxido de potasio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, butil-litio y similares. Ejemplos de catalizador de transferencia de fase incluyen sal de amonio cuaternario halogenado, éter de corona y similares. Esta reacción transcurre preferentemente de $-40^\circ C$ a $120^\circ C$, preferentemente de $0^\circ C$ a temperatura ambiente.

[Etapa 15d]

El compuesto (O6) se puede producir al hidrolizar el compuesto (O5) mediante un método similar a la [Etapa 1c].

Método de Producción 16 (cuando A es un grupo heterocíclico tal como morfolinilo, pirrolidinilo, indolinilo o similares)

Esquema 16



en el que R^4 y R^5 son alquilo, X^A y X^B son átomos de halógeno, y otros símbolos son como se ha definido con anterioridad.

[Etapa 16a]

El compuesto (P2) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (P1) con el compuesto (A1) mediante un método similar a la [Etapa 7a].

[Etapa 16b]

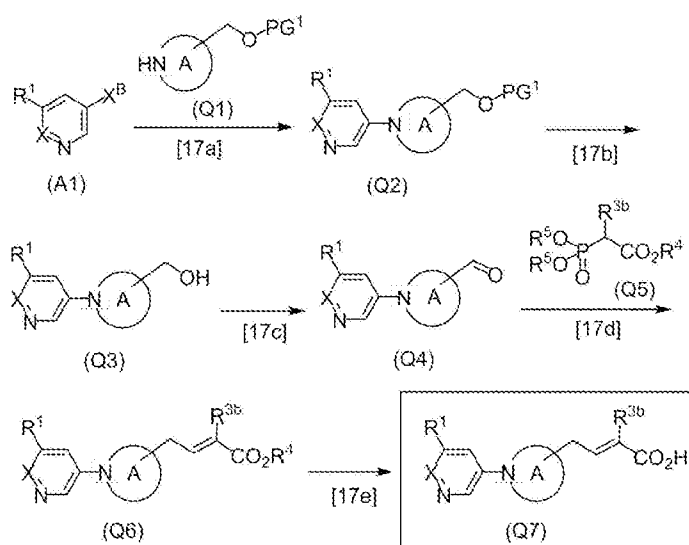
El compuesto (P3) se puede producir al reducir el compuesto (P2) mediante un método similar a la [Etapa 4c].

[Etapa 16c]

El compuesto (O5) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (P3) con el compuesto (O4) mediante un método similar a la [Etapa 15c].

Método de Producción 17 (cuando A es un grupo heterocíclico tal como morfolinilo, pirrolidinilo, indolinilo o similares)

Esquema 17



en el que R^4 y R^5 son alquilo, X^B es un átomo de halógeno, PG^1 es un grupo protector de hidroxilo, y otros símbolos son como se ha definido con anterioridad.

[Etapa 17a]

El compuesto (Q2) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (Q1) con el compuesto (A1) mediante un método similar a la [Etapa 7a].

[Etapa 17b]

- 5 El compuesto (Q3) se puede producir al eliminar PG¹ del compuesto (Q2) mediante un método general.

[Etapa 17c]

- 10 El compuesto (Q4) se puede producir al oxidar el alcohol primario del compuesto (Q3) para dar lugar a un aldehído mediante un método general. En particular, se puede producir preferentemente bajo condiciones de reacción de oxidación que usan sulfóxido de dimetilo tal como se describe en Tetrahedron, 1978, 34, 1651-1660 o bajo condiciones de reacción de oxidación que usan radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinilo tal como se describe en Org. Synth., 1990, 69, 212-217, o bajo condiciones de reacción de oxidación que usan periodinano de Dess-Martin tal como se describe en J. Org. Chem., 1983, 48, 4155-4156 y similares.

[Etapa 17d]

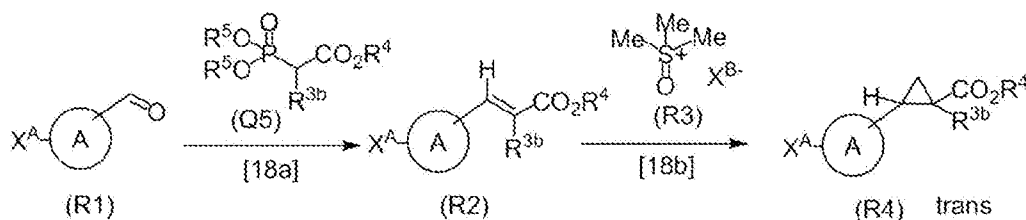
- 15 El compuesto (Q6) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (Q4) con reactivo de Wittig-Horner (Q5) en un disolvente en presencia de una base. Ejemplos de disolvente incluyen tolueno, benceno, xileno, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, éter dietílico, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, N-metilpirrolidona y similares. Ejemplos de base incluyen hidruro de sodio, terc-butoxido de litio, terc-butoxido de sodio, terc-butoxido de potasio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio y similares. Esta reacción transcurre preferentemente de -20 °C a 100 °C, en especial de 0 °C a 60 °C.

20 [Etapa 17e]

El compuesto (Q7) se puede producir al hidrolizar el compuesto (Q6) mediante un método similar a la [Etapa 1c].

Método de Producción 18 (cuando A es arilo o heteroarilo tal como fenilo, piridilo, o similares)

Esquema 18



- 25 en el que R⁴ y R⁵ son alquilo, X^A y X^B son átomos de halógeno, y otros símbolos son como se ha definido con anterioridad.

[Etapa 18a]

El compuesto (R2) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (R1) con reactivo de Wittig-Horner (Q5) mediante un método similar a la [Etapa 17d].

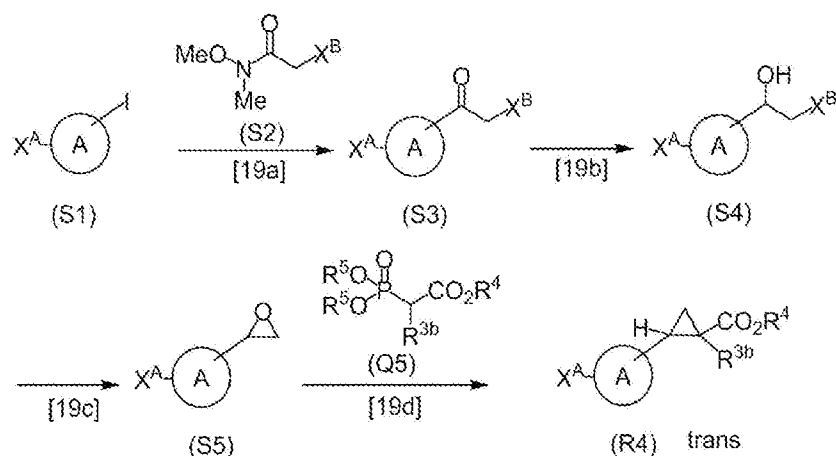
30 [Etapa 18b]

El compuesto (R4) se puede producir mediante una reacción de Corey-Chaikovsky del compuesto (R2) y el compuesto (R3). En particular, se puede producir preferentemente mediante un método que usa condiciones de reacción tales como las descritas en J. Am. Chem. Soc., 1965, 87, 1353-1364.

Método de Producción 19 (cuando A es arilo o heteroarilo tal como fenilo, piridilo, o similares)

35

Esquema 19



en el que R^4 y R^5 son alquilo, X^A y X^B son átomos de halógeno, y otros símbolos son como se ha definido con anterioridad.

5 [Etapa 19a]

El compuesto (S3) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (S1) con el compuesto (S2) en un disolvente en presencia de una base. Como disolvente, se pueden usar disolventes de éter tales como tetrahidrofurano. Como base, se pueden usar metales de alquilo tales como butil-litio, cloruro de isopropilmagnesio y similares. Esta reacción transcurre preferentemente de -78°C a 100°C , preferentemente de 0°C a temperatura ambiente.

10 [Etapa 19b]

El compuesto (S4) se puede producir por tratamiento del compuesto (S3) con un agente reductor en un disolvente. Como disolvente, se puede usar un disolvente mixto de disolventes de éter tales como tetrahidrofurano y disolventes de alcohol tales como metanol, etanol, 2-propanol y similares. Como agente reductor, se usan borohidruro de sodio y similares. Esta reacción transcurre preferentemente de -78°C a 100°C , preferentemente de -10°C a temperatura ambiente. Además, se puede producir preferentemente una forma ópticamente activa mediante el uso de una reacción de transferencia de hidrógeno asimétrica de Noyori descrita en J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 2521-2522.

15 [Etapa 19c]

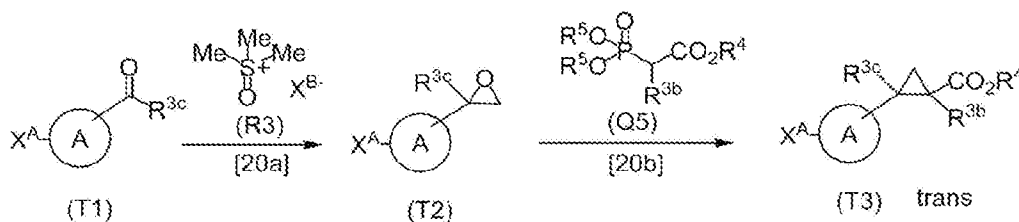
El compuesto (S5) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (S4) en un disolvente en presencia de una base en presencia o ausencia de un catalizador de transferencia de fase. Ejemplos de disolvente incluyen tolueno, benceno, xileno, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, éter dietílico, acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y N-metilpirrolidona. Ejemplos de base incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, terc-butoxido de sodio, terc-butoxido de potasio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, diisopropilamida de litio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares. Ejemplos de catalizador de transferencia de fase incluyen sal de amonio cuaternario halogenado, éter de corona y similares. Esta reacción transcurre preferentemente de -40°C a 120°C , preferentemente de 0°C a temperatura ambiente.

20 [Etapa 19d]

El compuesto (R4) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (S5) con reactivo de Wittig-Horner (Q5) en un disolvente en presencia de una base. Ejemplos de disolvente incluyen tolueno, benceno, xileno, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, éter dietílico, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, N-metilpirrolidona y similares. Ejemplos de base incluyen hidruro de sodio, terc-butoxido de litio, terc-butoxido de sodio, terc-butoxido de potasio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio y similares. Esta reacción transcurre preferentemente de 0°C a 120°C , preferentemente de temperatura ambiente a 60°C .

Método de Producción 20 (cuando A es arilo o heteroarilo tal como fenilo, piridilo o similares)

Esquema 20



en el que R^4 y R^5 son alquilo, X^A y X^B son átomos de halógeno, y otros símbolos son como se ha definido con anterioridad.

5 [Etapa 20a]

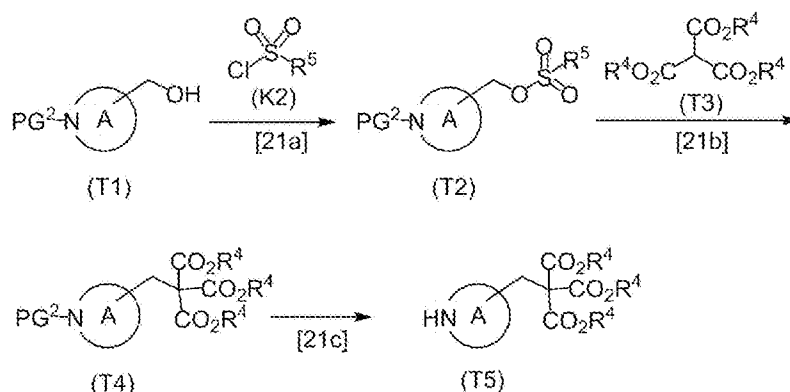
El compuesto (T2) se puede producir mediante una reacción de Corey- Chaikovsky del compuesto (T1) y compuesto (R3). En particular, se puede producir preferentemente mediante un método que usa condiciones de reacción tales como las descritas en J. Am. Chem. Soc., 1965, 87, 1353-1364.

[Etapa 20b]

- 10 El compuesto (T3) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (T2) con reactivo de Wittig-Horner (Q5) mediante un método similar a la [Etapa 19d].

Método de Producción 21 (cuando A es un grupo heterocíclico tal como morfolinilo o similares)

Esquema 21



- 15 en el que R^4 es alquilo, R^5 es alquilo o arilo, PG^2 es un grupo protector de amino y otros símbolos son como se ha definido con anterioridad.

[Etapa 21a]

El compuesto (T2) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (T1) con el compuesto (K2) mediante un método similar a la [Etapa 11a].

20 [Etapa 21b]

El compuesto (T4) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (T2) con el compuesto (T3) en un disolvente en presencia de una base. Ejemplos de disolvente incluyen tolueno, benceno, xileno, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, éter dietílico, acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y N-metilpirrolidona. Ejemplos de base incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio, hexametildisilazida de litio, hexametildisilazida de sodio, hexametildisilazida de potasio, diisopropilamida de litio y similares. Para acelerar la reacción, también se pueden añadir yoduro de sodio, yoduro de potasio, yoduro de cesio y similares. Esta reacción transcurre, preferentemente, de 0 °C a 120 °C, preferentemente, de temperatura ambiente a 100 °C.

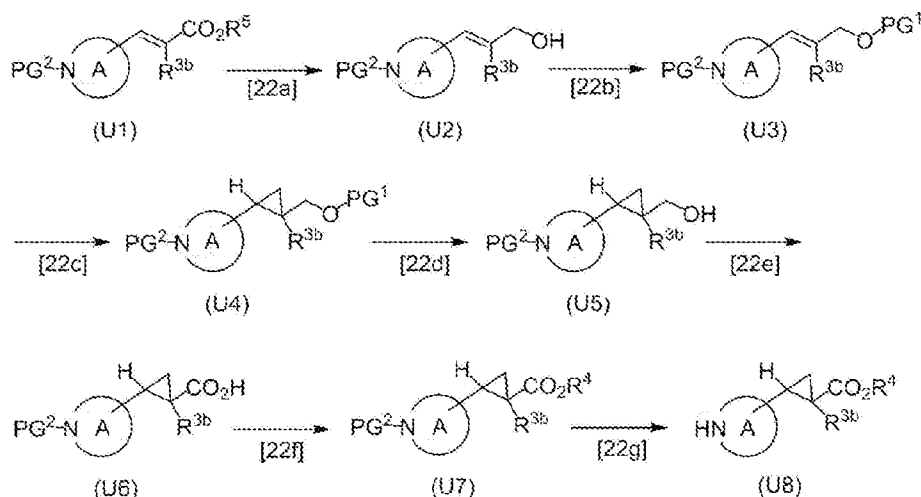
- 25

[Etapa 21c]

El compuesto (TS) se puede producir al eliminar PG^2 del compuesto (T4) mediante un método general.

Método de Producción 22 (cuando A es un grupo heterocíclico tal como morfolinilo o similares)

Esquema 22



5

en el que R^4 y R^5 son alquilo, PG^1 es un grupo protector de hidroxilo, PG^2 es un grupo protector de amino, y otros símbolos son como se ha definido con anterioridad.

[Etapa 22a]

El compuesto (U2) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (U1) mediante un método similar a la [Etapa 4c].

10

[Etapa 22b]

El compuesto (U3) se puede producir al proteger el grupo hidroxilo del compuesto (U2) con PG^1 mediante un método general.

[Etapa 22c]

El compuesto (U4) se puede producir mediante una reacción de Simmons-Smith del compuesto (U3). En particular, se puede producir, preferentemente, mediante un método que usa condiciones de reacción tales como las descritas en Tetrahedron Lett., 1966, 28, 3353-3354.

15

[Etapa 22d]

El compuesto (U5) se puede producir al eliminar PG^1 del compuesto (U4) mediante un método general.

20

[Etapa 22e]

El compuesto (U6) se puede producir al oxidar el alcohol primario del compuesto (U5) para dar ácido carboxílico mediante un método general. En particular, se puede producir, preferentemente, bajo condiciones de reacción de oxidación que usan radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinilo tales como las descritas en Org. Synth., 2005, 81, 195-203 o condiciones de reacción de oxidación que usan óxido de rutenio (IV) tales como las descritas en Tetrahedron, 1972, 28, 4259-4266.

25

[Etapa 22f]

El compuesto (U7) se puede producir mediante un método general de conversión de ácido carboxílico en un éster tal como un método de reacción del compuesto (U6) con alcohol en presencia de un agente de condensación, un método de reacción del compuesto (U6) con un agente de alquilación en presencia de una base y similares.

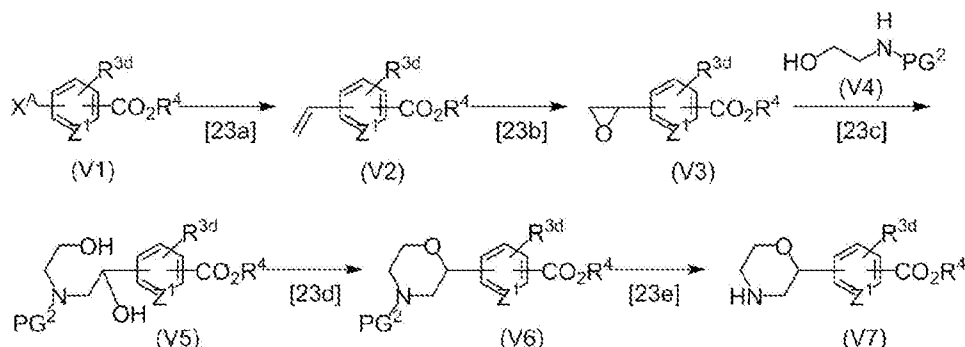
30

[Etapa 22g]

El compuesto (U8) se puede producir al eliminar PG² del compuesto (U7) mediante un método general.

Método de Producción 23 (cuando A es un grupo heterocíclico tal como morfolinilo o similares)

Esquema 23



5

en el que Z^1 es $-N=$ o $-CH=$, R^4 es alquilo, X^A es un átomo de halógeno, PG^2 es un grupo protector de amino y otros símbolos son como se ha definido con anterioridad.

[Etapa 23a]

El compuesto (V2) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (V1) con éster de ácido vinilbórico mediante un método similar a la [Etapa 1b].

10

[Etapa 23b]

El compuesto (V3) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (V2) con un reactivo de halogenación en un disolvente y tratar con una base. Como disolvente, se puede usar preferentemente una disolución acuosa mixta de tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, N-metilpirrolidona, acetona, alcohol terc-butílico y similares. Ejemplos de reactivo de halogenación incluyen N-yodosuccinimida, N-bromosuccinimida y similares. Ejemplos de base incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, terc-butoxido de litio, terc-butoxido de sodio, terc-butoxido de potasio, fosfato de tripotasio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio y similares. Esta reacción transcurre, preferentemente, de -20°C a 100°C , preferentemente, de 0°C a 60°C .

15

[Etapa 23c]

El compuesto (V5) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (V3) con el compuesto (V4) en un disolvente en presencia o ausencia de una base. Ejemplos de disolvente incluyen tolueno, benceno, xileno, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, éter dietílico, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y N-metilpirrolidona. Ejemplos de base incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, terc-butoxido de sodio, terc-butoxido de potasio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio y similares. Esta reacción transcurre, preferentemente, de 0°C a 180°C , preferentemente, de temperatura ambiente a 100°C .

25

[Etapa 23d]

El compuesto (V6) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (V5) en un disolvente en presencia de un reactivo de Mitsunobu y un reactivo de fosfina. Ejemplos de reactivo de Mitsunobu incluyen azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo, azodicarboxilato de di-terc-butilo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, azodicarboxilato de di-p-nitrobencilo, 1,1'-azobis(N,N'-diisopropilformamida), 1,6-dimetil-1,5,7-hexahidro-1,4,6,7-tetrazocin-2,5-diona, N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida, azodicarboxilato de di-p-clorobencilo, azodicarboxilato de di-2-metoxietilo y similares. Ejemplos de reactivo de fosfina incluyen trifenilfosfina, tri-n-butilfosfina, tri-n-octilfosfina, triciclohexilfosfina, difenil-2-piridilfosfina y similares. Cuando se usa un reactivo de Tsunoda tal como cianometiltributylfosforano, cianometiltrimetilfosforano y similares, esta reacción también transcurre preferentemente incluso en ausencia de un reactivo de fosfina. Ejemplos de disolvente incluyen tolueno, benceno, xileno, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, éter dietílico, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, N-metilpirrolidona y similares. Esta reacción transcurre, preferentemente de -40°C a 100°C , preferentemente, de 0°C a 70°C .

35

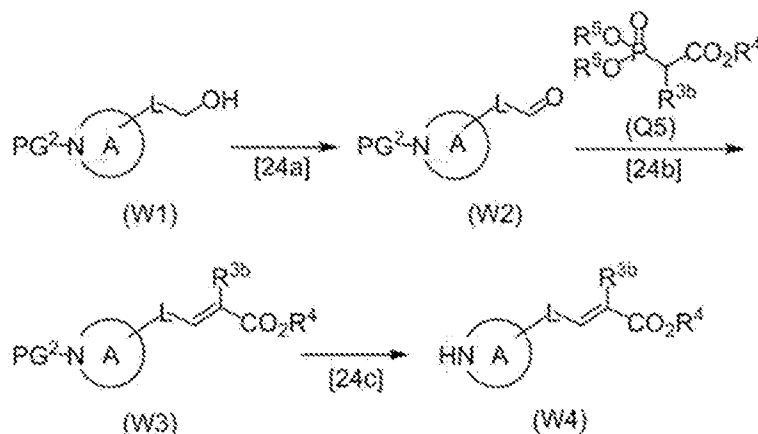
40

[Etapa 23e]

El compuesto (V7) se puede producir al eliminar PG^2 del compuesto (V6) mediante un método general.

Método de Producción 24 (cuando A es un grupo heterocíclico tal como morfolinilo o similares)

Esquema 24



5

en el que R^4 y R^5 son alquilo, PG^2 es un grupo protector de amino, y otros símbolos son como se ha definido con anterioridad.

[Etapa 24a]

El compuesto (W2) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (W1) mediante un método similar a la [Etapa 17c].

[Etapa 24b]

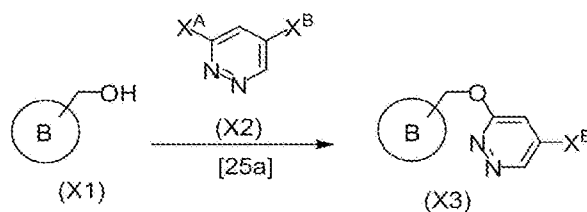
El compuesto (W3) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (W2) con a reactivo de Wittig-Horner (QS) mediante un método similar a la [Etapa 17d].

[Etapa 24c]

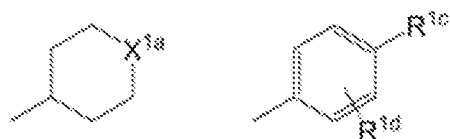
El compuesto (W4) se puede producir al eliminar PG^2 del compuesto (W3) mediante un método general.

Método de Producción 25

Esquema 25



en el que X^A y X^B son átomos de halógeno, el anillo B es



20

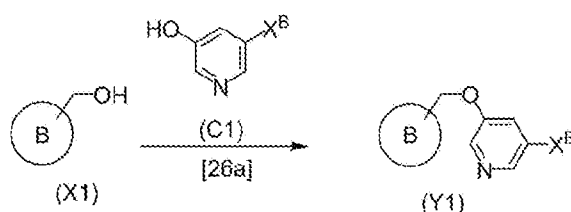
y otros símbolos son como se ha definido con anterioridad.

[Etapa 25a]

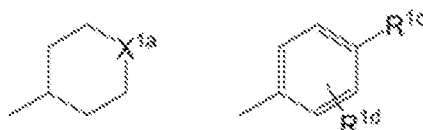
El compuesto (X3) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (X1) con el compuesto (X2) en un disolvente en presencia de una base y en presencia o ausencia de un catalizador de transferencia de fase. Ejemplos de disolvente incluyen tolueno, benceno, xileno, diclorometano, dicloroetano, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, éter dietílico, acetona, acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, N-metilpirrolidona. Ejemplos de base incluyen carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidruro de sodio, terc-butoxido de sodio, terc-butoxido de potasio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, butil-litio y similares. Esta reacción transcurre, de forma particularmente preferida, usando hidruro de sodio, butil-litio. Ejemplos de catalizador de transferencia de fase incluyen sal de amonio cuaternario halogenado, éter de corona y similares. Esta reacción transcurre, preferentemente, de 0 °C a 120 °C, preferentemente, de temperatura ambiente a 60 °C.

Método de Producción 26

Esquema 26



en el que X^B es un átomo de halógeno, el anillo B es



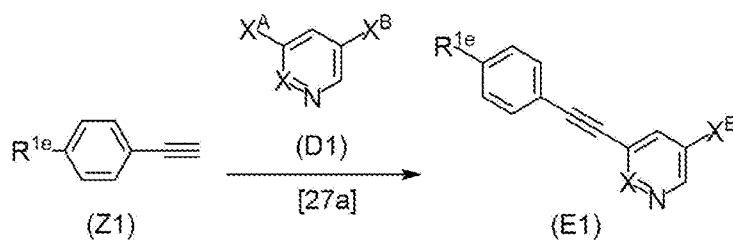
y otros símbolos son como se definieron con anterioridad.

[Etapa 26a]

El compuesto (Y1) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (X1) con el compuesto (C1) mediante un método similar a la [Etapa3b].

Método de Producción 27

Esquema 27



en el que X^A y X^B son átomos de halógeno, y otros símbolos son como se ha definido con anterioridad.

[Etapa 27a]

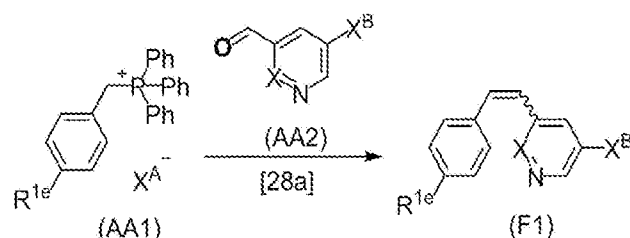
El (E1) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (Z1) con el compuesto (D1) en un disolvente en presencia o ausencia de una cantidad catalítica de yoduro de cobre en presencia de un complejo de metal de transición y una base. Como disolvente, se pueden usar de manera apropiada tolueno, benceno, xileno, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, acetato de etilo, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, N-metilpirrolidona y similares. Como complejo de metal de transición, se usa un complejo de paladio con valencia 0 tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), bis(dibencilidenacetona)paladio (0), bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) o bis(triciclohexilfosfina)paladio (0), o un complejo de paladio divalente tal como acetato de paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), dicloruro de bis(tri-O-tolilfosfina)paladio (II), dicloruro

de bis(triciclohexilfosfina)paladio (II), dicloruro de bis(benzonitrilo)paladio (II), dicloruro de bis(acetonitrilo)paladio (II), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) o bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dicloropaldio (II).

Además, se puede añadir un ligando adecuado al complejo de metal de transición. Ejemplos de un ligando adecuado incluyen tri-terc-butilfosfina, tri-ciclohexilfosfina, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, ($\pm$)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, tri(ortotolil)fosfina, 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-terc-butilfosfino)ferroceno, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, di(1-adamantil)-n-butilfosfina, (2-bifenil)di-terc-butilfosfina, (S)-1-[(1R)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etilciclohexilfosfina, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo y similares. Ejemplos de base incluyen hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, acetato de sodio, acetato de potasio, fosfato de tripotasio, hidrogenofosfato de dipotasio, dihidrogenofosfato de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, diisopropilamina y similares. La cantidad del complejo de metal de transición que se usa es de 0,01-0,5 equivalentes, preferentemente, de 0,03-0,1 equivalentes, con respecto al compuesto (Z1). La cantidad de base que se usada es de 1-10 equivalentes, preferentemente, de 2-7 equivalentes, con respecto al compuesto (Z1). En particular, se puede producir, preferentemente, mediante un método que usa condiciones de reacción tales como las descritas en J. Organomet. Chem., 2002, 653, 46-49.

Método de Producción 28

Esquema 28



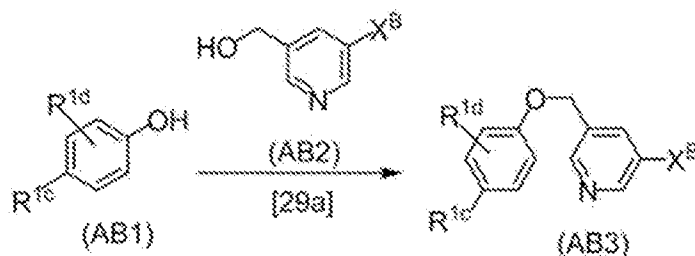
en el que X^A y X^B son átomos de halógeno, y otros símbolos son como se ha definido con anterioridad.

[Etapa 28a]

El compuesto (F1) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (AA1) con el compuesto (AA2) en un disolvente en presencia de una base. Como disolvente, se pueden usar de manera apropiada disolventes de éter tales como tetrahidrofurano y disolventes de amida tales como N,N-dimetilformamida. Ejemplos de base incluyen hidruro de sodio, bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida de sodio, bis(trimetilsilil)amida de potasio, butil-litio y similares. Esta reacción transcurre, preferentemente de -78 °C a 60 °C, preferentemente, de -10 °C a temperatura ambiente.

Método de Producción 29

Esquema 29



en el que X^B es un átomo de halógeno, y otros símbolos son como se ha definido con anterioridad.

[Etapa 29a]

El compuesto (AB3) se puede producir al hacer reaccionar el compuesto (AB1) con el compuesto (AB2) mediante un método similar a la [Etapa 3b].

El compuesto obtenido de este modo de la presente invención se puede aislar y purificar por un medio de separación conocido per se, por ejemplo, concentración, concentración a presión reducida, extracción con disolvente,

crystalización, recristalización, cromatografía y similares. Cuando el compuesto de la presente invención se obtiene en forma libre, se puede convertir en una sal objetivo mediante un método conocido per se o un método análogo al mismo. Cuando el compuesto se obtiene en forma de sal, se puede convertir en forma libre o en otra sal objetivo mediante un método conocido per se o un método análogo al mismo.

- 5 El compuesto de la presente invención tiene un grupo básico y un grupo ácido en la molécula. De esta manera, los ejemplos de sal farmacológicamente aceptable del mismo incluyen sal de metal, sal de amonio, sales con bases orgánicas, sales con ácidos inorgánicos, sales con ácidos orgánicos, sales con aminoácidos básicos, sales con aminoácidos ácidos y similares.

- 10 Los ejemplos preferidos de sal de metal incluyen sales de metal alcalino tales como sal de sodio, sal de potasio y similares; sales de metal alcalinotérreo tales como sal de calcio, sal de magnesio, sal de bario y similares; sal de aluminio y similares.

Los ejemplos preferidos de sales con bases orgánicas incluyen sales con trimetilamina, trietilamina, piridina, picolina, 2,6-lutidina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, ciclohexilamina, dicitohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina y similares.

- 15 Los ejemplos preferidos de sales con ácidos inorgánicos incluyen sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares.

Los ejemplos preferidos de sales con ácidos orgánicos incluyen sales con ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido ftálico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

- 20 Los ejemplos preferidos de sales con aminoácidos básicos incluyen sales con arginina, lisina, ornitina y similares.

Los ejemplos preferidos de sales con aminoácido ácido incluyen sales con ácido aspártico, ácido glutámico y similares.

El compuesto de la presente invención también abarca, además del Compuesto (1) anteriormente mencionado y una de una sal farmacológicamente aceptable del mismo, hidratos y solvatos del mismo.

- 25 Cuando el compuesto de la presente invención tiene un isómero tal como un isómero óptico, estereoisómero, regioisómero, rotámero y similares, todos estos isómeros y mezclas quedan englobados por el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, cuando el compuesto de la presente invención contiene un isómero óptico, el isómero óptico resuelto a partir de un racemato también queda englobado por el compuesto de la presente invención. Estos isómeros se pueden obtener como productos individuales respectivos mediante un método de síntesis, un método de separación (por ejemplo, concentración, extracción con disolvente, cromatografía en columna, recristalización) conocidos per se.

Además, se puede determinar el exceso enantiomérico (%ee) usando HPLC quiral frente a una sustancia normalizada. El exceso enantiomérico se puede calcular de la siguiente manera:

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

- 35 En la fórmula, moles de R y moles de S son fracciones molares de R y S en la mezcla tal como moles de R mol+moles de S = 1. Alternativamente, el exceso enantiomérico también se puede calcular a partir de la rotación óptica específica del enantiómero deseado y la mezcla preparada de la siguiente manera:

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

- 40 El compuesto de la presente invención puede ser un cristal, que queda englobado por el compuesto de la presente invención, tanto si tiene una forma cristalina individual como si es una mezcla de formas cristalinas. El cristal se puede producir mediante cristalización al aplicar un método de cristalización conocido per se. Además, el compuesto de la presente invención puede ser un cocrystal o sal de cocrystal farmacéuticamente aceptable. Tal como se usa en la presente memoria, el cocrystal o la sal de cocrystal hacen referencia a una sustancia cristalina que consiste en dos o más sólidos particulares a temperatura ambiente, en el que cada uno tiene diferentes propiedades físicas (por ejemplo, estructura, punto de fusión, calor de fusión, naturaleza higroscópica, estabilidad). El cocrystal o sal de cocrystal se pueden producir mediante un método de cocrystalización conocido per se.

Un compuesto marcado con un isótopo (por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{35}S), y similares también quedan englobados por el compuesto de la presente invención.

Ejemplos

- 50 La presente invención se explica con detalle a continuación haciendo referencia a los Ejemplos y los Ejemplos Experimentales, los cuales no se deben interpretar como limitantes.

En los Ejemplos, se usan las siguientes abreviaturas.

Me: metilo

Et: etilo

iPr: isopropilo

5 tBu: terc-butilo

Ph: fenilo

Bn: bencilo

Boc: terc-butoxicarbonilo

TBDPS: terc-butildifenilsililo

10 Ms: metanosulfonilo

Tf: trifluorometanosulfonilo

Ts: 4-toluenosulfonilo

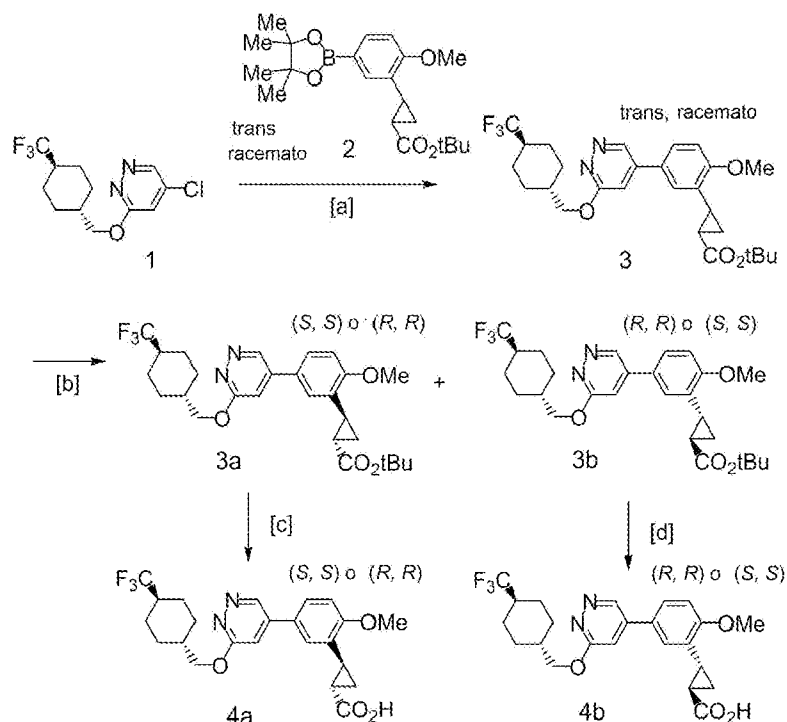
HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento

Ejemplo 1

15 Ácido (1S,2S)-2-[2-metoxi-5-(6-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridazin-4-

il)fenil]ciclopropancarboxílico,

ácido (1R,2R)-2-[2-metoxi-5-(6-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridazin-4- il)fenil]ciclopropancarboxílico



[Etapa a]

20 A una disolución del compuesto 1 (200 mg, 679 μ mol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 44, Etapa a, y el compuesto 2 (508 mg, 1,36 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1, Etapa c, en 1,4-dioxano (10 ml) se añadieron una disolución de carbonato de potasio (188 mg, 1,36 mmol) en agua (1,0 ml), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (62 mg, 68 μ mol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (129 mg, 271 μ mol), y se agitó la mezcla en una atmósfera de nitrógeno con calentamiento a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El

25

residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice NH y cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (207 mg, 60,2 %). MS(ESI) m/z :507 ($M+1$)⁺.

[Etapa b]

- 5 La resolución quiral del compuesto 3 (170 mg) mediante HPLC quiral (CHIRAL PAK IA, 30x250, éter metil terc-butílico:metanol:dietilamina = 95:5:0.1, 20 ml/min) proporcionó el compuesto 3a (82,4 mg, 99,9 %ee, pico en el tiempo de retención de 17 min) y el compuesto 3b (81,1 mg, 99,3 %ee, pico en el tiempo de retención de 23 min).

[Etapa c]

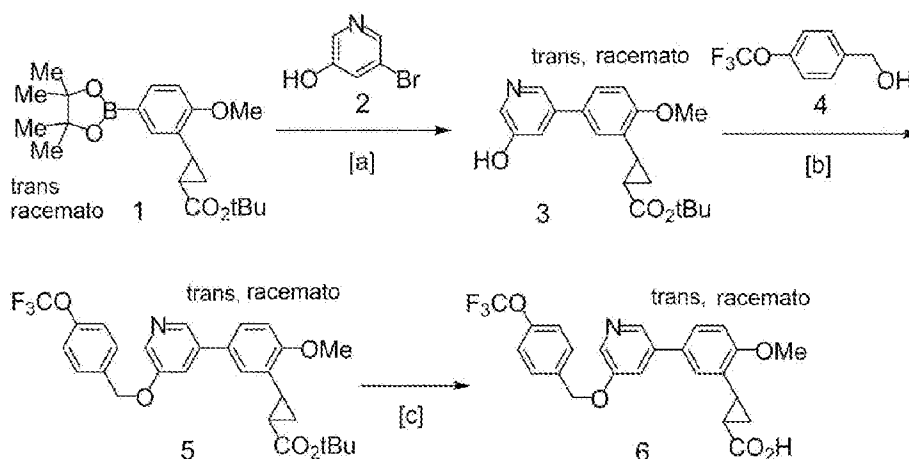
- 10 A una disolución del compuesto 3a (82,4 mg, 160 μ mol) en diclorometano (2,0 ml) se añadió ácido trifluoroacético (249 μ l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 4a (54,3 mg, 74,1 %). Este enantiómero se usó como Ejemplo 1-1. MS(ESI) m/z :451 ($M+1$)⁺.

[Etapa d]

- 15 A una disolución de compuesto 3b (81,1 mg, 160 μ mol) en diclorometano (2,0 ml) se añadió ácido trifluoroacético (245 μ l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la disolución de reacción se añadió además ácido trifluoroacético (122 μ l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 4b (56,1 mg, 77,8 %). Este enantiómero se usó como Ejemplo 1-2. MS(ESI) m/z :451 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 2

Ácido trans-2-[2-metoxi-5-(5-[[4-(trifluorometoxi)encil]oxi]piridin-3-il)fenil]ciclopropanocarboxílico



20

[Etapa a]

- 25 A una disolución de compuesto 1 (2,37 g, 6,33 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1, Etapa c, y el compuesto 2 (1,00 g, 5,75 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadieron una disolución de fosfato de tripotasio (3,66 g, 17,2 mmol) en agua (2 ml) y bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaladio (II) (204 mg, 287 μ mol), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno bajo calentamiento a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (894 mg, 45,6 %). MS(APCl) m/z :342 ($M+1$)⁺.

[Etapa b]

- 30 A una disolución de compuesto 3 (60,0 mg, 176 μ mol) y compuesto 4 (64,0 μ l, 439 μ mol) en tetrahidrofurano (1,0 ml) se añadieron trifenilfosfina (115 mg, 439 μ mol) y bis(2-metoxietil)azodicarboxilato (103 mg, 439 μ mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 5 (46,2 mg, 51,0 %). MS(ESI) m/z :516 ($M+1$)⁺.

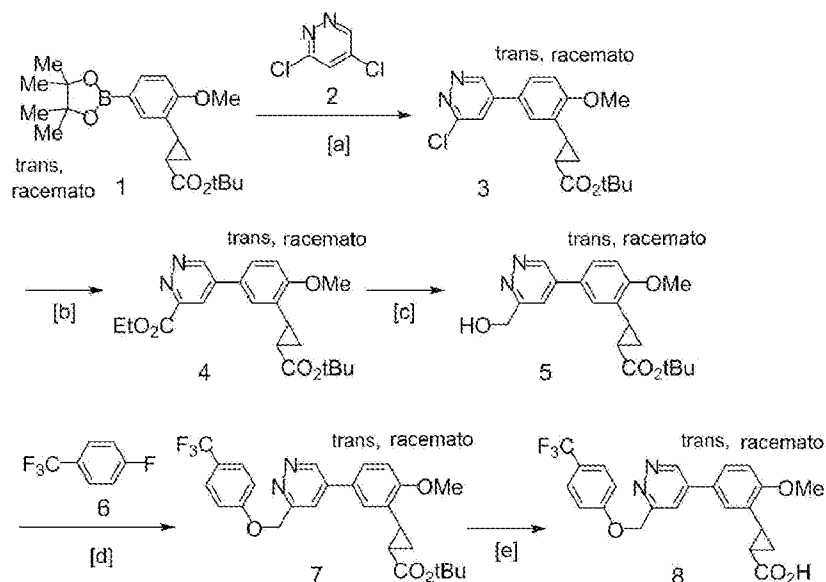
- 35 [Etapa c]

A una disolución de compuesto 5 (44,0 mg, 85,4 μ mol) en diclorometano (1,0 ml) se añadió ácido trifluoroacético (653 μ l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se concentró a presión

reducida y el residuo se sometió a purificación por extracción de fase sólida usando una columna de resina de intercambio catiónico (Waters, PoraPak™, RxnCX) y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 6 (23,9 mg, 61,0 %). MS(APCI)m/z:460 (M+1)⁺.

Ejemplo 3

5 Ácido trans-2-[2-metoxi-5-(6-[[4-(trifluorometil)fenoxi]metil]piridazin-4- il)fenil]ciclopropanocarboxílico



[Etapa a]

A una disolución de compuesto 1 (1,26 g, 3,36 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1, Etapa c, compuesto 2 (500 mg, 3,36 mmol) en tolueno (13 ml) se añadieron una disolución de fluoruro de potasio (487 mg, 8,39 mmol) en agua (3,4 ml), acetato de paladio (II) (37,7 mg, 168 μmol) y 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-terc-butilfosfina)ferroceno (119 mg, 168 μmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno bajo calentamiento a 70 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de celite, y se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (398 mg, 32,9 %). MS(ESI) m/z:361,363 (M+1)⁺.

15 [Etapa b]

A una disolución mixta de compuesto 3 (370 mg, 1,03 mmol) en N,N-dimetilformamida (4,0 ml) y etanol (1,0 ml) se añadieron acetato de sodio (168 mg, 2,05 mmol) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) (83,7 mg, 103 μmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono bajo calentamiento a 90 °C durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadieron además etanol (1,0 ml) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio (II) (83,7 mg, 103 μmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de monóxido de carbono bajo calentamiento a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua (30 ml) y acetato de etilo (30 ml), y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se separó en fases, y la fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y disolución salina saturada (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice NH para proporcionar el compuesto 4 (98,3 mg, 24,1 %). MS(ESI) m/z:399 (M+1)⁺.

[Etapa c]

A una suspensión mixta de compuesto 4 (95,0 mg, 239 μmol) en etanol (3,0 ml) y tetrahidrofurano (0,50 ml) se añadió borohidruro de sodio (18,0 mg, 477 μmol) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó durante 1,5 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 5 (45,5 mg, 53,5 %). MS(ESI) m/z:357 (M+1)⁺.

[Etapa d]

A una disolución de compuesto 5 (68,6 mg, 160 μmol) y el compuesto 6 (66,3 mg, 404 μmol) en N,N-dimetilformamida (2,1 ml) se añadió hidruro de sodio (60 % en peso, 41,2 mg, 1,03 mmol) y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y disolución salina saturada se secó sobre sulfato de sodio

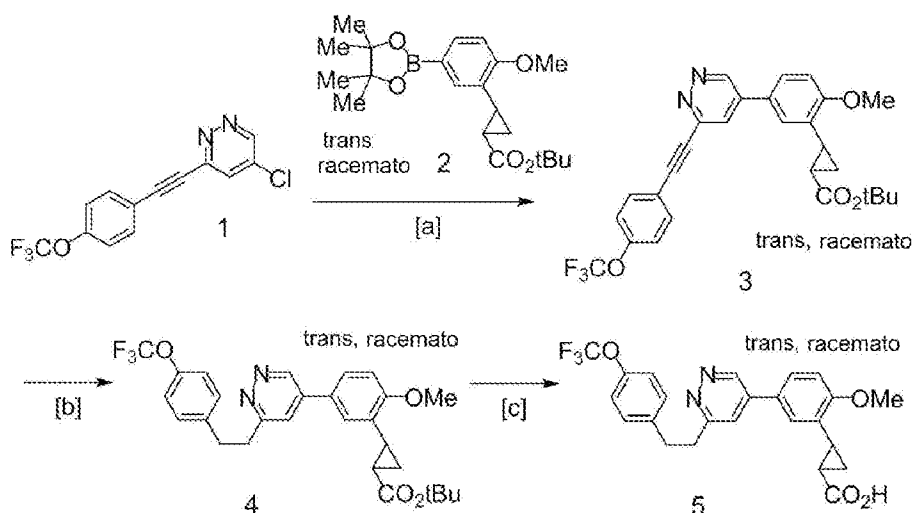
anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 7 (14,6 mg, 28,9 %). MS(ESI) m/z:501 (M+1)⁺.

[Etapa e]

- 5 A una disolución de compuesto 7 (14,6 mg, 29,2 μmol) en diclorometano (1,0 ml) se añadió ácido trifluoroacético (100 μl), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 8 (11,2 mg, 86,4 %). MS(ESI) m/z:445 (M+1)⁺.

Ejemplo 4

Ácido trans-2-[2-metoxi-5-(6-{2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil}piridazin-4-il)fenil]ciclopropanocarboxílico



[Etapa a]

- 15 A una disolución de compuesto 1 (80,0 mg, 268 μmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 46, Etapa a y compuesto 2 (201 mg, 536 μmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1, Etapa c, en 1,4-dioxano (2,4 ml) se añadieron una disolución de carbonato de potasio (74,1 mg, 536 μmol) en agua (0,24 ml), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (25 mg, 27 μmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (51,1 mg, 107 μmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno con calentamiento a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice NH para proporcionar el compuesto 3 (52,2 mg, 38,2 %). MS(ESI) m/z:511 (M+1)⁺.

[Etapa b]

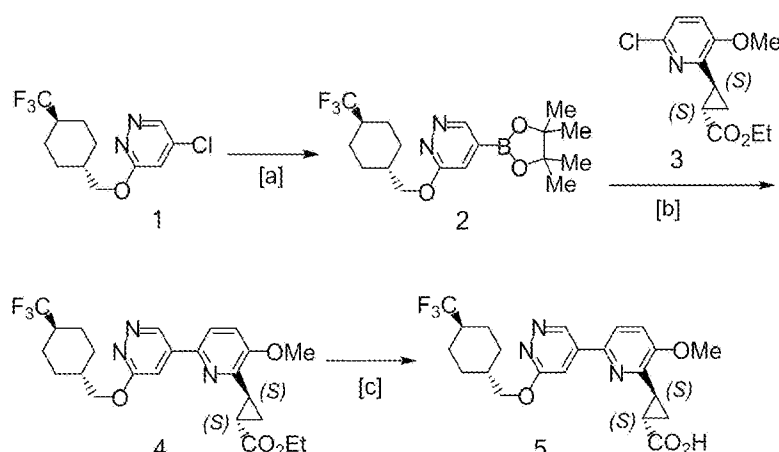
- 20 A una disolución de compuesto 3 (50 mg, 98 μmol) en metanol (3,0 ml) se añadió 10%-paladio/carbono (10 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se diluyó con cloroformo, se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (3,0 ml), se añadió 10%-paladio/carbono (10 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo y se filtró a través de celite.
25 El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 4 (44 mg, 88 %). MS(ESI) m/z:515 (M+1)⁺.

[Etapa c]

A una disolución de compuesto 4 (40 mg, 78 μmol) en diclorometano (1,6 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,80 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La disolución de reacción se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 5 (36 mg). MS(ESI) m/z:459 (M+1)⁺.

Ejemplo 5

Ácido (1S,2S)-2-[3-metoxi-6-(6-{[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi}piridazin-4-il)piridin-2-il]ciclopropanocarboxílico



[Etapa a]

A una disolución de compuesto 1 (1,81 g, 6,14 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 44, Etapa a, y bis(pinacolato)diborano (2,49 g, 9,82 mmol) en 1,4-dioxano (61 ml) se añadieron acetato de potasio (1,81 g, 18,4 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (337 mg, 368 μ mol) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (351 mg, 736 μ mol), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno bajo calentamiento a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y el sólido resultante se diluyó con agua y se lavó con agua. El sólido obtenido se lavó con hexano para proporcionar el compuesto 2 (1,78 g, 75,2 %). MS(APCl)m/z:387 (M+1)⁺.

[Etapa b]

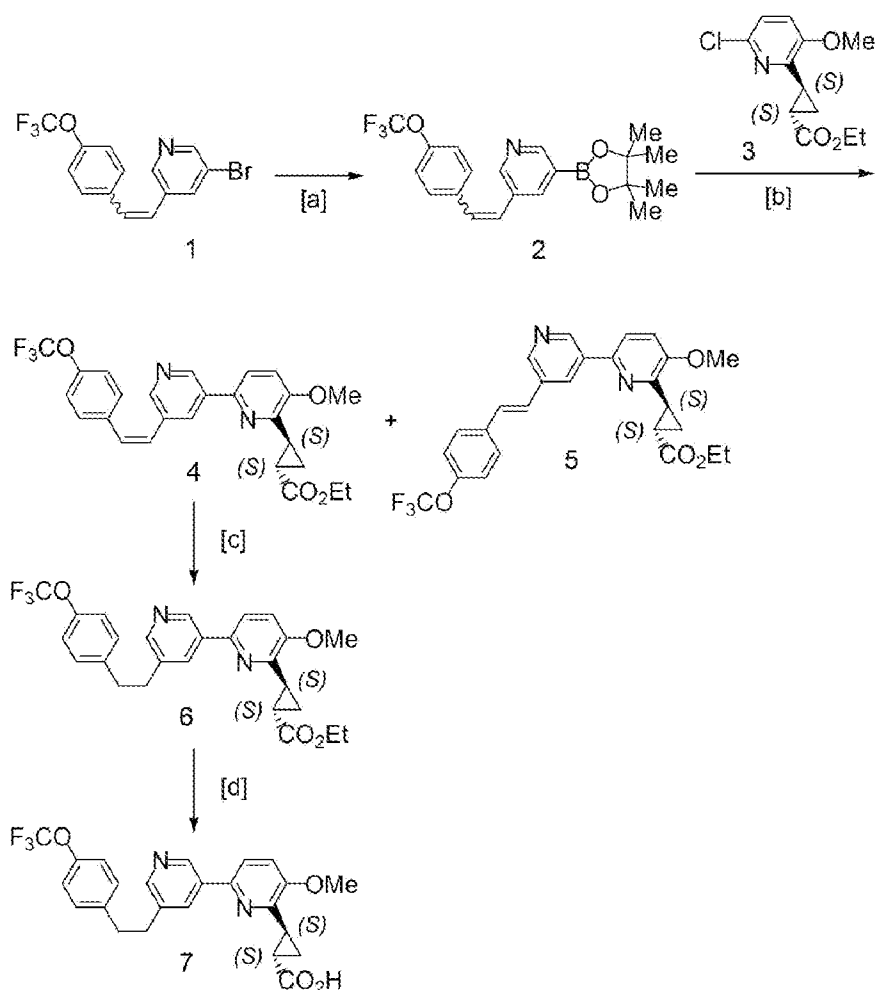
A una disolución de compuesto 3 (384 mg, 1,50 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 2, Etapa d, y el compuesto 2 (645 mg, 1,67 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadieron una disolución de fosfato tripotásico (1,95 g, 9,19 mmol) en agua (3,0 ml) y precatalizador de cloruro de paladio X-Phos aminobifenilo (66 mg, 84 μ mol), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno bajo calentamiento a 80 °C durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadió además un precatalizador de cloruro de paladio X-Phos aminobifenilo (65,7 mg, 83,5 μ mol), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno bajo calentamiento a 80 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (25 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice NH para proporcionar el compuesto 4 (380 mg, 38,0 %). MS(ESI) m/z:480 (M+1)⁺.

[Etapa c]

A una disolución mixta del compuesto 4 (73,0 mg, 152 μ mol) en tetrahidrofurano (2,0 ml) y metanol (2,0 ml) se añadió una disolución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (0,50 ml, 2,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (4 ml), se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M (2 ml), y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto 5 (57,0 mg, 82,9 %). MS(ESI) m/z:452 (M+1)⁺.

Ejemplo 6

Ácido (1S,2S)-2-(5-metoxi-5'-[2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil]-2,3'-bipiridin-6-il)ciclopropanocarboxílico



[Etapa a]

A una disolución de compuesto 1 (600 mg, 1,74 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 45, Etapa b, y bis(pinacolato)diborano (487 mg, 1,92 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) se añadieron acetato de potasio (513 mg, 5,23 mmol) y dicloruro de [1,1'- bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (64 mg, 87 μ mol), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno bajo calentamiento a 100 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua (40 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml) y disolución salina saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto 2 (746 mg) en la forma de una mezcla cis/trans. MS(ESI) m/z:310 (M+1)⁺.

[Etapa b]

A una disolución de compuesto 3 (196 mg, 767 μ mol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 2, Etapa d, y compuesto 2 (300 mg, 767 μ mol) en 1,4-dioxano (5.4 ml) se añadieron una disolución de fosfato tripotásico (488 mg, 2,30 mmol) en agua (0,60 ml) y bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaldio (II) (27 mg, 37 μ mol), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno bajo calentamiento a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y se sometió además a purificación por extracción de fase sólida usando la columna de resina de intercambio catiónico (Waters, PorapakTM, RxnCX) para proporcionar el compuesto 4 (125 mg, 33,7 %) y el compuesto 5 (75 mg, 20 %). MS(ESI) m/z:485 (M+1)⁺.

[Etapa c]

A una disolución de compuesto 4 (120 mg, 248 μ mol) en metanol (2,4 ml) se le añadió 10%-paladio/carbono (24 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con cloroformo, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 6 (87,5 mg, 72,6 %). MS(APCI)m/z:487 (M+1)⁺.

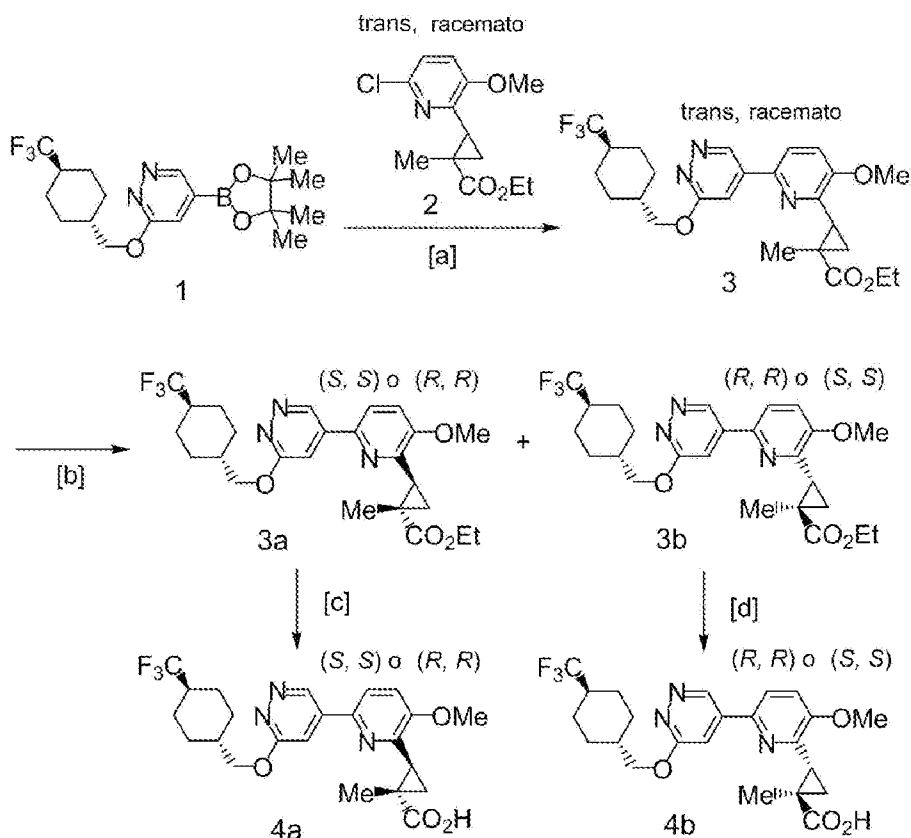
[Etapa d]

A una disolución mixta de compuesto 6 (85,0 mg, 175 μ mol) en tetrahidrofurano (1,7 ml) y metanol (1,7 ml) se le añadió una disolución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (218 μ l, 0,87 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M (0,88 ml) y se diluyó con agua (10 ml). El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua (15 ml). El sólido obtenido se lavó con acetato de etilo (5,0 ml) para proporcionar el compuesto 7 (42,5 mg, 53,1 %). MS(ESI) m/z :459 (M+1)⁺.

Ejemplo 7

Ácido (1S,2S)-2-[3-metoxi-6-(6-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridazin-4-il)piridin-2-il]-1-metilciclopropanocarboxílico

10 ácido (1R,2R)-2-[3-metoxi-6-(6-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridazin-4-il)piridin-2-il]-1-metilciclopropanocarboxílico



[Etapa a]

A una disolución de compuesto 1 (200 mg, 440 μ mol) obtenido en el Ejemplo 5, Etapa a, y compuesto 2 (119 mg, 440 μ mol, Ejemplo de Referencia 5) en 1,4-dioxano (4,0 ml) se añadieron una disolución de fosfato tripotásico (93,4 mg, 440 μ mol) en agua (0,40 ml), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (20 mg, 22 μ mol) y triciclohexilfosfina (18,5 mg, 66 μ mol), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno bajo calentamiento a 105 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se separó en fases, y la fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (35 mg, 16 %). MS(ESI) m/z :494 (M+1)⁺.

[Etapa b]

La resolución quiral del compuesto 3 (35 mg) mediante HPLC quiral (CHIRAL PAK IF, 30x250, éter metil terc-butílico:metanol:diethylamina = 96:4:0.1, 20 ml/min) proporcionó el compuesto 3a (13 mg, 99,9 %ee, pico en el tiempo de retención de 15 min) y el compuesto 3b (13 mg, 99,3 %ee, pico en el tiempo de retención de 22 min).

[Etapa c]

A una disolución mixta de compuesto 3a (13 mg, 26 μ mol) en tetrahidrofurano (1,0 ml) y metanol (0,50 ml) se añadió una disolución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (0,50 ml, 1,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante la noche. La disolución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 0,5 M (2,1 ml) y se diluyó con agua (8 ml). El disolvente orgánico se evaporó de la mezcla de reacción a presión reducida, y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto 4a (11 mg, 90 %). Este enantiómero se usó como Ejemplo 7-1. MS(ESI) m/z : 466 ($M+1$)⁺.

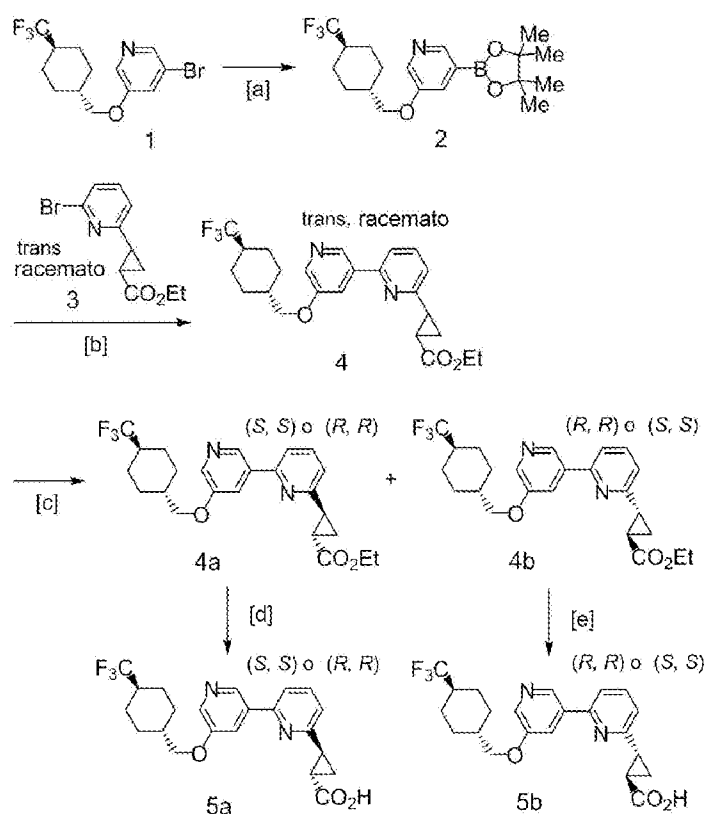
5 [Etapa d]

A una disolución mixta de compuesto 3b (13 mg, 26 μ mol) en tetrahidrofurano (1,0 ml) y metanol (0,50 ml) se añadió una disolución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (0,50 ml, 1,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 0,5 M (2,1 ml) y se diluyó con agua (8 ml). El disolvente orgánico se evaporó de la mezcla de reacción a presión reducida, y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto 4b (9,0 mg, 73 %). Este enantiómero se usó como Ejemplo 7-2. MS(ESI) m/z : 466 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 8

Ácido (1S,2S)-2-(5'-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]-2,3'-bipiridin-6-il)ciclopropanocarboxílico

ácido (1R,2R)-2-(5'-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]-2,3'-bipiridin-6-il)ciclopropanocarboxílico



15

[Etapa a]

A una disolución de compuesto 1 (380 mg, 1,12 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 42, Etapa b, y bis(pinacolato)diborano (342 mg, 1,35 mmol) en sulfóxido de dimetilo (2,7 ml) se añadieron acetato de potasio (331 mg, 3,37 mmol) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (41,1 mg, 56,2 μ mol), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno bajo calentamiento a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 2 (727 mg). MS(ESI) m/z : 304 ($M+1$ de ácido borónico)⁺.

[Etapa b]

A una disolución de compuesto 3 (180 mg, 666 μ mol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 3, Etapa b, y compuesto 2 (1,44 g, 2,02 mmol) en 1,4-dioxano (6,0 ml) se añadieron una disolución de fosfato tripotásico (424 mg, 2,00 mmol) en agua (1,2 ml) y bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropaldio (II) (42 mg, 67 μ mol), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno bajo calentamiento a 105 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a

temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y cromatografía de gel de sílice NH para proporcionar el compuesto 4 (400 mg, 100 %). MS(ESI) m/z :449 ($M+1$)⁺.

5 [Etapa c]

La resolución quiral del compuesto 4 (400 mg) mediante HPLC quiral (CHIRAL PAK IF, 30x250, etanol:dietilamina = 100:0,1, 15 ml/min) proporcionó el compuesto 4a (119 mg, 99,8 %ee, pico en el tiempo de retención de 22 min) y el compuesto 4b (128 mg, 99,9 %ee, pico en el tiempo de retención de 18 min).

[Etapa d]

- 10 A una disolución mixta de compuesto 4a (119 mg, 265 μ mol) en tetrahidrofurano (3,0 ml) y metanol (1,5 ml) se añadió una disolución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1,5 ml, 3,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La disolución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 0,2 M (15 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El sólido resultante se lavó con éter dietílico-hexano para proporcionar el compuesto 5a (92,0 mg, 82,5 %). Este enantiómero se usó como Ejemplo 8-1. MS(ESI) m/z :421 ($M+1$)⁺.
- 15

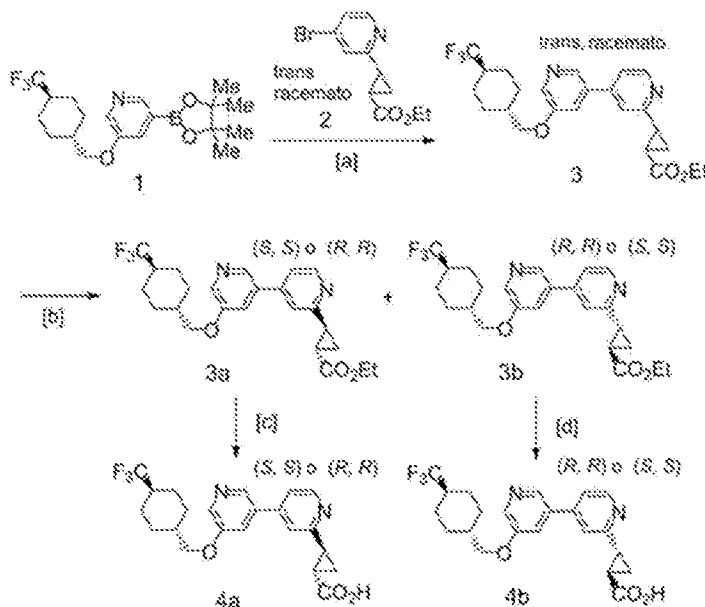
[Etapa e]

- 20 A una disolución mixta de compuesto 4b (128 mg, 285 μ mol) en tetrahidrofurano (3,0 ml) y metanol (1,5 ml) se añadió una disolución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1,5 ml, 3,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La disolución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 0,2 M (15 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El sólido resultante se lavó con éter dietílico-hexano para proporcionar el compuesto 5b (95,0 mg, 79,2 %). Este enantiómero se usó como Ejemplo 8-2. MS(ESI) m/z :421 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 9

Ácido (1S,2S)-2-(5-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]-3,4'-bipiridin-2'-il)ciclopropanocarboxílico

- 25 ácido (1R,2R)-2-(5-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]-3,4'-bipiridin-2'-il)ciclopropanocarboxílico



[Etapa a]

- 30 A una disolución de compuesto 1 (719 mg, 1,11 mmol) obtenido en el Ejemplo 8, Etapa a, y compuesto 2 (200 mg, 740 μ mol, Ejemplo de Referencia 6) en 1,4-dioxano (3,6 ml) se añadieron una disolución de fosfato tripotásico (472 mg, 2,22 mol) en agua (0,40 ml) y bis(di-terc-butil(4-dimetilaminofenil)fosfina)dichloropalladio (II) (52 mg, 74 μ mol), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno con calentamiento a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó

mediante cromatografía de gel de sílice NH y cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (115 mg, 34,5 %). MS(ESI) m/z:449 (M+1)⁺.

[Etapa b]

- 5 La resolución quiral del compuesto 3 (110 mg) mediante HPLC quiral (CHIRAL PAK IA, 30x250, metanol:tetrahidrofurano:dietilamina = 90:10:0.1, 20 ml/min) proporcionó el compuesto 3a (54 mg, 99,9 %ee, pico en el tiempo de retención de 18 min) y el compuesto 3b (54 mg, 99,8 %ee, pico en el tiempo de retención de 13 min).

[Etapa c]

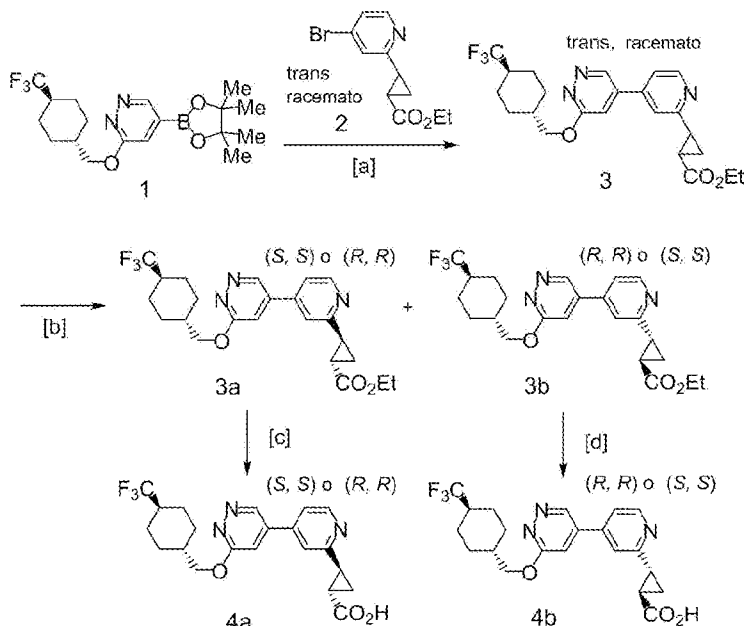
- 10 A una disolución mixta de compuesto 3a (54 mg, 122 μmol) en tetrahidrofurano (2,0 ml) y metanol (1,0 ml) se añadió una disolución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1,0 ml, 2,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M (2,2 ml), se diluyó con disolución salina saturada (10 ml), y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se lavó con éter dietílico para proporcionar el compuesto 4a (28 mg, 54 %). Este enantiómero se usó como Ejemplo 9-1. MS(ESI) m/z:421 (M+1)⁺.

[Etapa d]

- 15 A una disolución mixta de compuesto 3b (54 mg, 122 μmol) en tetrahidrofurano (2,0 ml) y metanol (1,0 ml) se añadió una disolución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1,0 ml, 2,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M (2,0 ml) y se diluyó con agua (10 ml). El disolvente orgánico se evaporó de la mezcla de reacción a presión reducida y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto 4b (16 mg, 33 %). Este enantiómero se usó como Ejemplo 9-2. MS(ESI) m/z:421 (M+1)⁺.
- 20

Ejemplo 10

Ácido (1S,2S)-2-[4-(6-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridazin-4-il)piridin-2-il]ciclopropanocarboxílico
ácido (1R,2R)-2-[4-(6-([trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi)piridazin-4-il)piridin-2-il]ciclopropanocarboxílico



- 25 [Etapa a]

El compuesto 3 se obtuvo a partir del compuesto 1 obtenido en el Ejemplo 5, Etapa a, y el compuesto 2 mediante un método similar al Ejemplo 7, Etapa a, MS(ESI) m/z:450 (M+1)⁺.

[Etapa b]

- 30 La resolución quiral del compuesto 3 (30 mg) mediante HPLC quiral (CHIRAL PAK IF, 30x250, éter metil terc-butílico:2-propanol:dietilamina = 93:7:0.1, 20 ml/min, separado después de un reciclado) proporcionó el compuesto 3a (9,0 mg,

99.9 %ee, pico en el tiempo de retención de 38 min) y el compuesto 3b (9,0 mg, 99,3 %ee, pico en el tiempo de retención de 58 min).

[Etapa c]

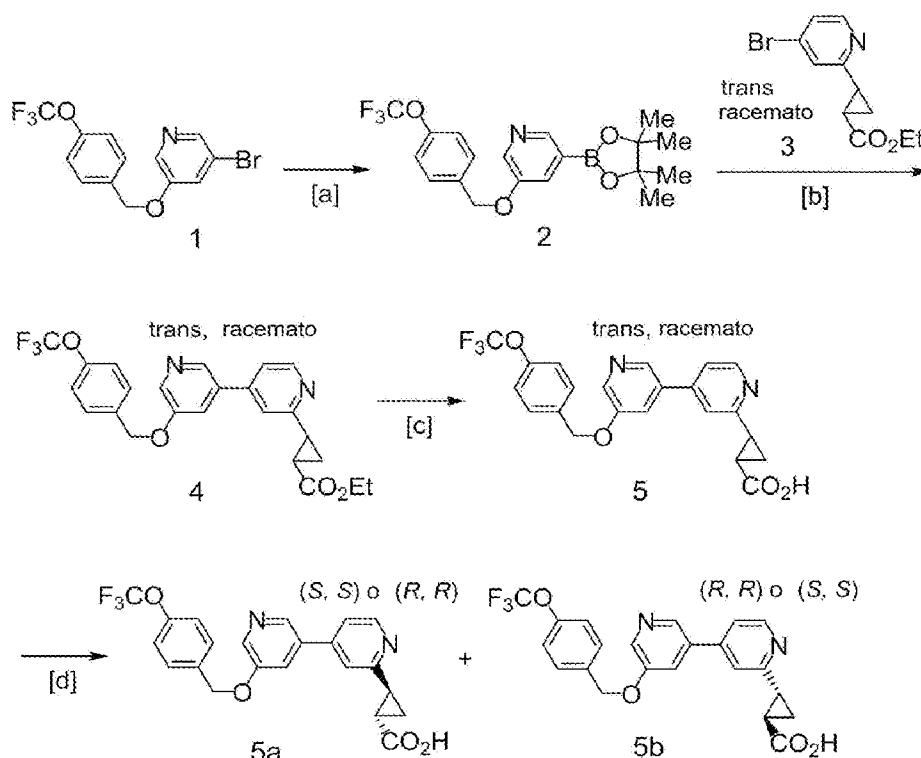
- 5 El compuesto 4a se obtuvo a partir del compuesto 3a mediante un método similar al Ejemplo 7, Etapa c. Este enantiómero se usó como Ejemplo 10-1. MS(ESI) m/z :422 ($M+1$)⁺.

[Etapa d]

El compuesto 4b se obtuvo a partir del compuesto 3b mediante un método similar al Ejemplo 7, Etapa c. Este enantiómero se usó como Ejemplo 10-2. MS(ESI) m/z :422 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 11

- 10 Ácido (1S,2S)-2-(5-[[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]-3,4'-bipiridin-2'-il)ciclopropancarboxílico
ácido (1R,2R)-2-(5-[[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]-3,4'-bipiridin-2'-il)ciclopropancarboxílico



[Etapa a]

- 15 A una disolución de compuesto 1 (3,00 g, 8,62 mmol, Ejemplo de Referencia 49) y bis(pinacolato)diborano (2,85 g, 11,2 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadieron acetato de potasio (2,11 g, 21,6 mmol) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (352 mg, 431 μ mol), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno bajo calentamiento a 110 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 2 (5,64 g). MS(ESI) m/z :314 ($M+1$ de ácido borónico)+.
- 20

[Etapa b]

El compuesto 4 se obtuvo a partir del compuesto 2 y compuesto 3 mediante un método similar al Ejemplo 9, Etapa a. MS(ESI) m/z :459 ($M+1$)⁺.

[Etapa c]

- 25 El compuesto 5 se obtuvo a partir del compuesto 4 mediante un método similar al Ejemplo 7, Etapa c. MS(ESI) m/z :431 ($M+1$)⁺.

[Etapa d]

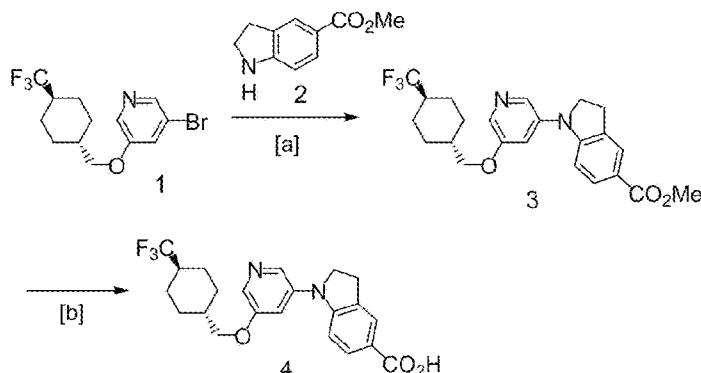
La resolución quiral del compuesto 5 (60 mg) mediante HPLC quiral (CHIRAL PAK IA, 30x250, etanol:ácido acético =100:0.1, 10 ml/min) proporcionó el compuesto 5a (25 mg, 99,9 %ee, pico en el tiempo de retención de 38 min) y el compuesto 5b (25 mg, 99,9 %ee, pico en el tiempo de retención de 23 min). El compuesto 5a se usó como Ejemplo 11-1 y compuesto 5b se usó como Ejemplo 11-2.

Ejemplo 11-1: MS(ESI) m/z:431 (M+1)⁺.

Ejemplo 11-2: MS(ESI) m/z:431 (M+1)⁺.

Ejemplo 12

Ácido 1-(5-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridin-3-il)-2,3-dihidro-1H-indol-5-carboxílico



[Etapa a]

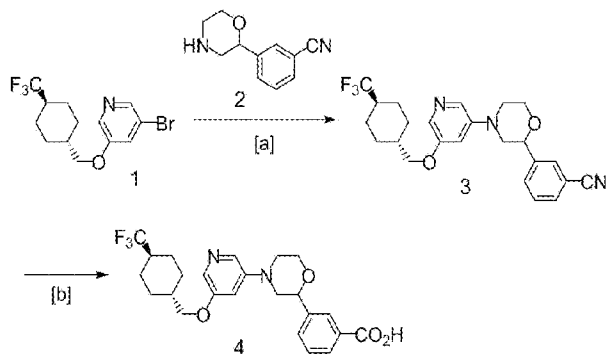
A una disolución de compuesto 1 (100 mg, 296 μ mol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 42, Etapa b y compuesto 2 (78,6 mg, 444 μ mol) en 1,4-dioxano (3,0 ml) se añadieron carbonato de cesio (289 mg, 887 μ mol), acetato de paladio (II) (3,3 mg, 15 μ mol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (14 mg, 30 μ mol), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno con calentamiento a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (109 mg, 84,9 %). MS(ESI) m/z:435 (M+1)⁺.

[Etapa b]

A una disolución mixta de compuesto 3 (109 mg, 251 μ mol) en tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (1,0 ml) se añadió una disolución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (0,20 ml, 0,80 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y se agitó bajo calentamiento a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M (0,8 ml), se añadió agua, y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con disolución acuosa metanólica al 50 % para proporcionar el compuesto 4 (85,0 mg, 80,6 %). MS(ESI) m/z:421 (M+1)⁺.

Ejemplo 13

Ácido 3-[4-(5-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]benzoico



[Etapa a]

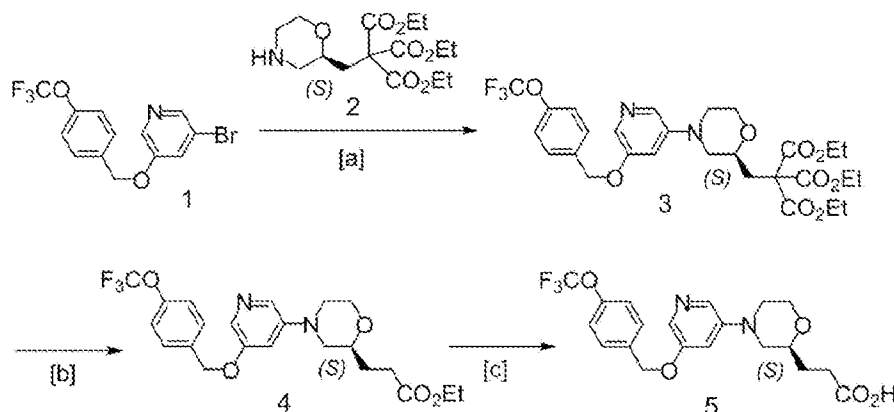
Al compuesto 2 clorhidrato (133 mg, 591 μmol , Ejemplo de Referencia 15) se añadieron hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y cloroformo y la mezcla se agitó. La fase orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (3,0 ml), se añadieron el compuesto 1 (100 mg, 296 μmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 42, Etapa b, carbonato de cesio (289 mg, 887 μmol), acetato de paladio (II) (3,3 mg, 15 μmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (14 mg, 30 μmol), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno bajo calentamiento a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (100 mg, 75,9 %). MS(ESI) m/z :446 ($M+1$)⁺.

[Etapa b]

A una disolución de compuesto 3 (100 mg, 225 μmol) en etilenglicol (3,0 ml) se añadió hidróxido de potasio (85 % en peso, 74 mg, 1,1 mmol), y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 150 °C durante 3,5 h. La disolución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo-hexano para proporcionar el compuesto 4 (80 mg, 76,7 %). MS(ESI) m/z :465 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 14

Ácido 3-[(2S)-4-(5-[(4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico



[Etapa a]

A una disolución de compuesto 2 (1,39 g, 4,19 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 9, Etapa c y compuesto 1 (1,81 g, 5,45 mmol, Ejemplo de Referencia 49) en 1,4-dioxano (28 ml) se añadieron carbonato de cesio (3,42 g, 10,5 mmol), acetato de paladio (II) (141 mg, 629 μmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (587 mg, 1,26 mmol), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno con calentamiento a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (1,93 g, 76,4 %). MS(ESI) m/z :599 ($M+1$)⁺.

[Etapa b]

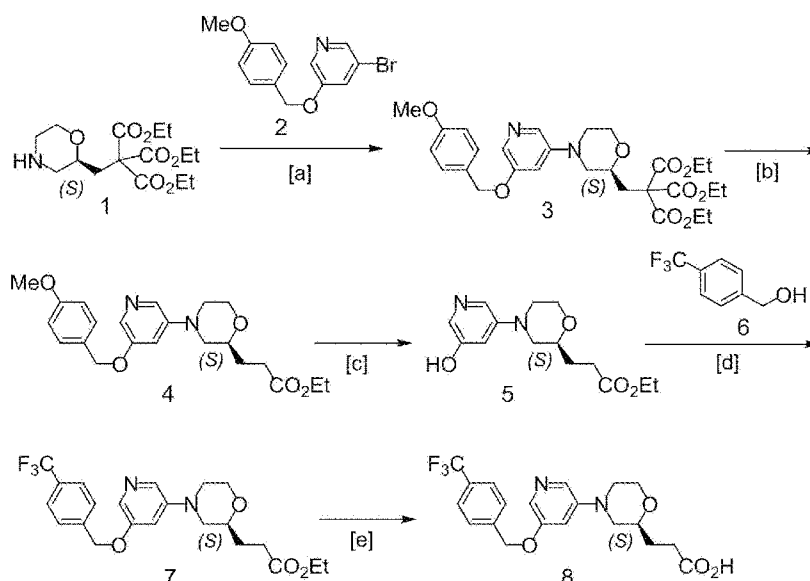
A una disolución de compuesto 3 (1,93 g, 3,15 mmol) en etanol (39 ml) se añadió hidróxido de potasio (85 % en peso, 415 mg, 6,29 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La disolución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M (6,29 ml), se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con cloroformo (150 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en tolueno (35 ml), se añadió diisopropiletilamina (545 μl , 3,15 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 2 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 4 (1,34 g, 90,2 %). MS(ESI) m/z :455 ($M+1$)⁺.

[Etapa c]

A una disolución mixta de compuesto 4 (1,34 g, 2,83 mmol) en tetrahidrofurano (8,0 ml) y metanol (2,7 ml) se añadió una disolución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (2,83 ml, 11,3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se neutralizó con una disolución acuosa al 10 % de ácido cítrico (25 ml), y el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. El residuo se dejó en reposo y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto 5 (1,13 g, 93,3 %). MS(ESI) m/z :427 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 15

Ácido 3-[(2S)-4-(5-[[4-(trifluorometil)bencil]oxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico



[Etapa a]

- 5 A una disolución de compuesto 1 (4,80 g, 11,6 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 9, Etapa c y compuesto 2 (4,09 g, 13,9 mmol) en 1,4-dioxano (120 ml) se añadieron carbonato de cesio (9,44 g, 29,0 mmol), acetato de paladio (II) (390 mg, 1,74 mmol) y 2-diciclohexilfosfina-2',6'-diisopropoxibifenilo (1,62 g, 3,48 mmol), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno con calentamiento a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (5,46 g, 86,5 %). MS(ESI) m/z :545 ($M+1$)⁺.

[Etapa b]

- 15 A una disolución de compuesto 3 (5,46 g, 10,0 mmol) en etanol (150 ml) se añadió hidróxido de potasio (85 % en peso, 1,32 g, 20,1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en agua (500 ml), se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M (20 ml) y se extrajo 6 veces con cloroformo (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se suspendió en tolueno (150 ml), se añadió diisopropiletilamina (1,62 ml, 9,36 mmol) y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 1 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 4 (2,88 g, 76,8 %). MS(ESI) m/z :401 ($M+1$)⁺.

[Etapa c]

- 20 A una disolución de compuesto 4 (2,88 g, 7,19 mmol) en diclorometano (150 ml) se añadió ácido trifluoroacético (10,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 5 (1,33 g, 66,0 %). MS(ESI) m/z :281 ($M+1$)⁺.

[Etapa d]

- 25 A una disolución de compuesto 5 (80,0 mg, 285 μ mol) y compuesto 6 (65,4 mg, 371 μ mol) en tetrahidrofurano (2,4 ml) se añadieron tributilfosfina (75,1 mg, 371 μ mol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (93,6 mg, 371 μ mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión de reacción se diluyó con tetrahidrofurano (6,0 ml) y hexano (12 ml), y el material insoluble se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y se sometió a purificación por extracción de fase sólida usando una columna de resina de intercambio catiónico (Waters, PoraPakTM, RxnCX) para proporcionar el compuesto 7 (66,9 mg, 53,5 %). MS(ESI) m/z :439 ($M+1$)⁺.

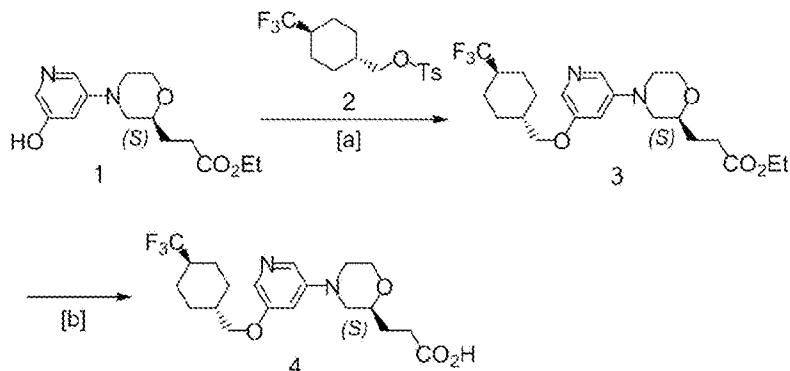
[Etapa e]

- 35 A una disolución mixta de compuesto 7 (60,0 mg, 137 μ mol) en tetrahidrofurano (1,8 ml) y metanol (1,8 ml) se añadió disolución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (0,17 ml, 0,68 mmol,) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M (0,78 ml) y se diluyó con agua (12 ml). El

sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto 8 (46,3 mg, 82,4 %). MS(ESI) m/z :411 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 16

Ácido 3-[(2S)-4-(5-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico



[Etapa a]

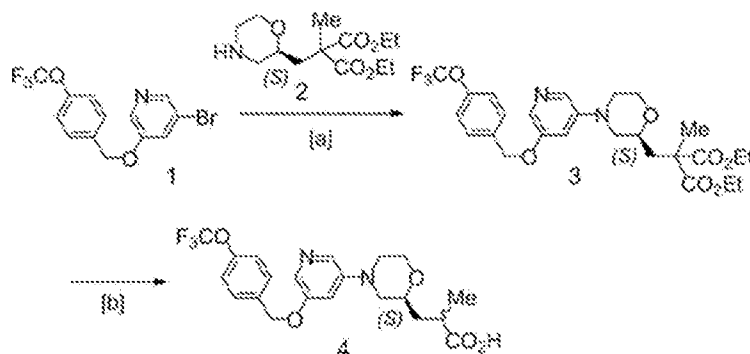
A una disolución de compuesto 1 (60,0 mg, 214 μ mol) obtenido en el Ejemplo 15, Etapa c y compuesto 2 (72,0 mg, 214 μ mol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 48, Etapa a, en N,N-dimetilformamida (1,8 ml) se añadió carbonato de potasio (59,2 mg, 428 μ mol), y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (63,0 g, 66,2 %). MS(ESI) m/z :445 ($M+1$)⁺.

[Etapa b]

A una disolución mixta de compuesto 3 (60,0 mg, 135 μ mol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) y metanol (1,5 ml) se añadió disolución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (0,17 ml, 0,68 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La disolución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M (0,68 ml) y se diluyó con agua (20 ml). El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto 4 (44,2 mg, 78,6 %). MS(ESI) m/z :417 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 17

Ácido 2-metil-3-[(2S)-4-(5-[[4-(trifluorometoxi)encil]oxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico



[Etapa a]

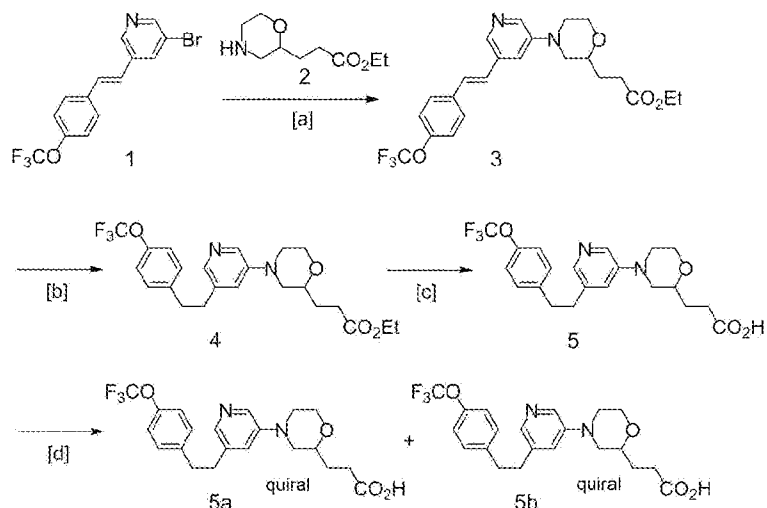
A una disolución de compuesto 1 (270 mg, 775 μ mol, Ejemplo de Referencia 49) y compuesto 2 (230 mg, 547 μ mol, Ejemplo de Referencia 33) en 1,4-dioxano (5,0 ml) se añadieron carbonato de cesio (530 mg, 1,63 mmol), acetato de paladio (II) (12 mg, 55 μ mol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (51,0 mg, 109 μ mol), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno bajo calentamiento a 105 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (300 mg, 87,2 %). MS(ESI) m/z :541 ($M+1$)⁺.

[Etapa b]

A una disolución de compuesto 3 (100 mg, 160 μmol) en etanol (1,0 ml) se añadió una disolución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (0,50 ml, 2,0 mmol), y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 85 °C durante 2,5 h. La disolución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se neutralizó con ácido acético (114 μl , 2,0 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético (3,0 ml) y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 125 °C durante 5,5 h. La disolución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se sometió a purificación por extracción de fase sólida usando una columna de resina de intercambio catiónico (Waters, PoraPak™, RxnCX) para proporcionar el compuesto 4 (65,0 g, 92,5 %). MS(ESI) m/z :441 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 18

Ácido 3-[(2S)-4-(5-{2-[4-(trifluorometoxi)fenil]etil}piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico



[Etapa a]

A una disolución de compuesto 1 (190 mg, 552 μmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 45, Etapa b y compuesto 2 (50,0 mg, 267 μmol , Ejemplo de Referencia 39) en 1,4-dioxano (5,0 ml) se añadieron carbonato de cesio (220 mg, 675 μmol), acetato de paladio (II) (7,0 mg, 31 μmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo (25 mg, 54 μmol), y la mezcla se agitó en radiación con microondas con calentamiento a 160 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (155 mg). MS(ESI) m/z :451 ($M+1$)⁺.

[Etapa b]

A una disolución de compuesto 3 (150 mg, 267 μmol) en etanol (6,0 ml) se añadió 10%-paladio/carbono (100 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo, se filtró a través de celite, y se lavó con cloroformo. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 4 (135 mg). MS(ESI) m/z :453 ($M+1$)⁺.

[Etapa c]

A una disolución mixta de compuesto 4 (135 mg, 267 μmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml) y metanol (1,5 ml) se le añadió una disolución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1,5 ml, 3,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La disolución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 0,5 M (6,5 ml) y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a purificación por extracción de fase sólida usando una columna de resina de intercambio catiónico (Waters, PoraPak™, RxnCX) para proporcionar el compuesto 5 (70 mg, 61 %). MS(ESI) m/z :425 ($M+1$)⁺.

[Etapa d]

La resolución quiral del compuesto 5 (170 mg) mediante HPLC quiral (CHIRAL PAK IA, 30x250, hexano:metanol:tetrahidrofurano:ácido acético = 70:15:15:0,5, 20 ml/min) proporcionó el compuesto 5a (28 mg, 99,8 %ee, pico en el tiempo de retención de 17 min) y el compuesto 5b (27 mg, 99,9 %ee, pico en el tiempo de retención de 13 min). El compuesto 5a se usó como Ejemplo 18-1 y el compuesto 5b se usó como Ejemplo 18-2.

Ejemplo 18-1: MS(ESI) m/z :425 ($M+1$)⁺.

Ejemplo 18-2: MS(ESI) m/z:425 (M+1)⁺.

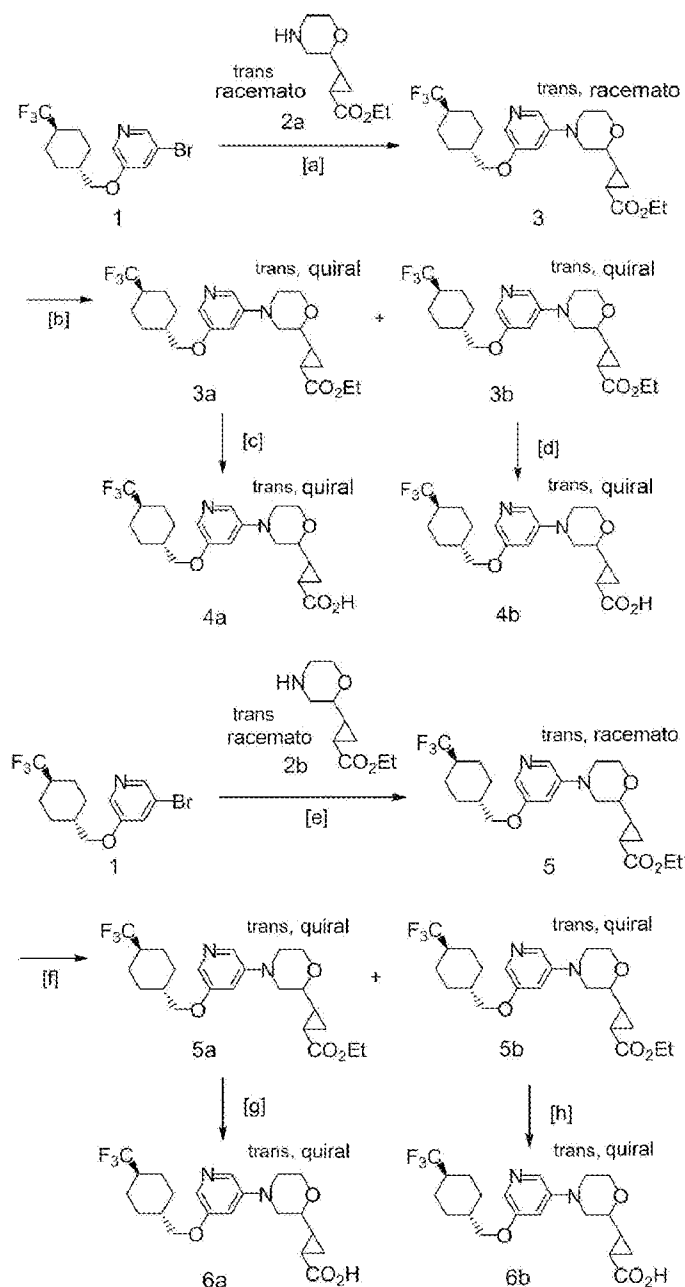
Ejemplo 19

Ácido (1S,2S)-2-[(2S)-4-(5-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]ciclopropanocarboxílico

Ácido (1R,2R)-2-[(2S)-4-(5-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]ciclopropanocarboxílico

5 ácido (1R,2R)-2-[(2R)-4-(5-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]ciclopropanocarboxílico

ácido (1S,2S)-2-[(2R)-4-(5-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]ciclopropanocarboxílico



[Etapa a]

- 10 A una disolución de compuesto 1 (463 mg, 1,37 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 42, Etapa b y compuesto 2a (140 mg, 702 μ mol, diastereómero de 2b) obtenido en el Ejemplo de Referencia 10, Etapa f, en 1,4-dioxano (3,5 ml) se añadieron carbonato de cesio (558 mg, 1,71 mmol), acetato de paladio (II) (15 mg, 68 μ mol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (63,9 mg, 137 μ mol), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno bajo calentamiento a 110 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato
- 15

de sodio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (220 mg, 65,5 %). MS(ESI) m/z:457 (M+1)⁺.

[Etapa b]

- 5 La resolución quiral del compuesto 3 (220 mg) mediante HPLC quiral (CHIRAL PAK IA, 30x250, éter metil terc-butílico:etanol:dietilamina = 85:15:0,1, 20 ml/min) proporcionó el compuesto 3a (95 mg, 99,9 %ee, pico en el tiempo de retención de 12 min) y el compuesto 3b (65 mg, 99,3 %ee, pico en el tiempo de retención de 16 min).

[Etapa c]

- 10 A una disolución mixta de compuesto 3a (95 mg, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 ml) y metanol (1,0 ml) se añadió una disolución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1,0 ml, 2,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M (2,1 ml), se añadió disolución salina saturada (10 ml), y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto 4a (90 mg, 94 %). Este enantiómero se usó como Ejemplo 19-1. MS(ESI) m/z:429 (M+1)⁺.

[Etapa d]

- 15 A una disolución mixta de compuesto 3b (65 mg, 0,14 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 ml) y metanol (1,0 ml) se añadió una disolución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1,0 ml, 2,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M (2,1 ml), se añadió disolución salina saturada (10 ml), y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto 4b (55 mg, 90 %). Este enantiómero se usó como Ejemplo 19-2. MS(ESI) m/z:429 (M+1)⁺.
- 20

[Etapa e]

- 25 A una disolución de compuesto 1 (543 mg, 1,61 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 42, Etapa b y compuesto 2b (160 mg, 803 μmol, diastereómero de 2a) obtenido en el Ejemplo de Referencia 10, Etapa g, en 1,4-dioxano (3,5 ml) se añadieron carbonato de cesio (654 mg, 2,01 mmol), acetato de paladio (II) (18 mg, 80 μmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (74,9 mg, 161 μmol), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno bajo calentamiento a 110 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 5 (26 mg, 64,5 %). MS(ESI) m/z:457 (M+1)⁺.

- 30 [Etapa f]

La resolución quiral del compuesto 5 (260 mg) mediante HPLC quiral (CHIRAL PAK IC, 30x250, metanol:dietilamina = 100:0,1, 20 ml/min) proporcionó el compuesto 5a (186 mg, 99,8 %ee, pico en el tiempo de retención de 14 min) y el compuesto 5b (140 mg, 97,7 %ee, pico en el tiempo de retención de 19 min).

[Etapa g]

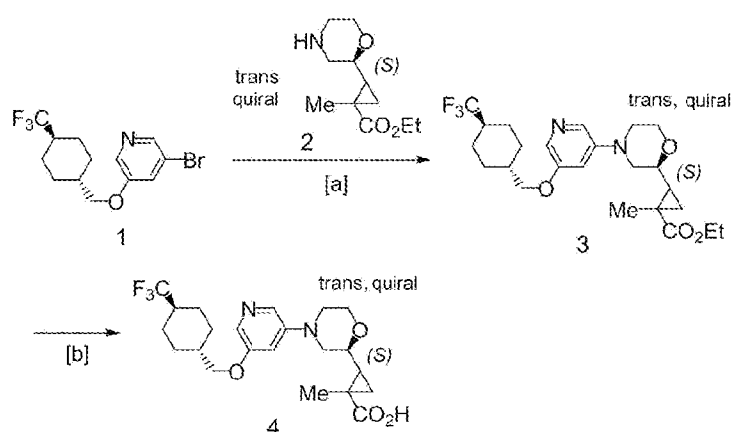
- 35 A una disolución mixta de compuesto 5a (186 mg) en tetrahidrofurano (2,4 ml) y metanol (1,2 ml) se añadió una disolución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1,2 ml, 2,4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M (2,5 ml), se añadió disolución salina saturada (10 ml), y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto 6a (125 mg). Este enantiómero se usó como Ejemplo 19-3. MS(ESI) m/z:429 (M+1)⁺.
- 40

[Etapa h]

- 45 A una disolución mixta de compuesto 5b (140 mg) en tetrahidrofurano (2,4 ml) y metanol (1,2 ml) se añadió una disolución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1,2 ml, 2,4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M (2,5 ml), se añadió disolución salina saturada (10 ml), y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto 6b (83 mg). Este enantiómero se usó como Ejemplo 19-4. MS(ESI) m/z:429 (M+1)⁺.

Ejemplo 20

Ácido trans-1-metil-2-[(2S)-4-(5-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]ciclopropanocarboxílico



[Etapa a]

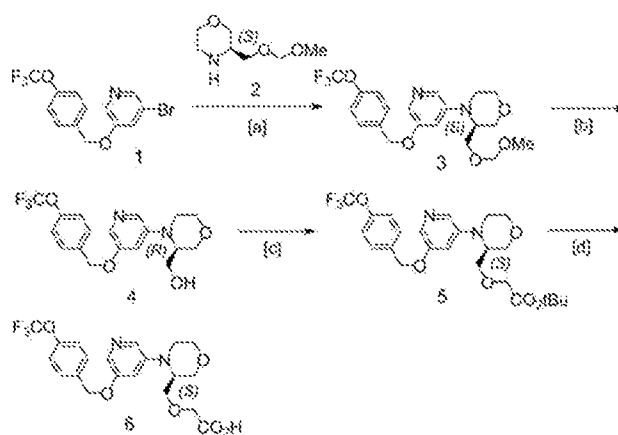
A una disolución de compuesto 1 (289 mg, 855 μmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 42, Etapa b y compuesto 2 (91,2 mg, 428 μmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 11, Etapa g, en 1,4-dioxano (4,0 ml) se añadieron carbonato de cesio (348 mg, 1,07 mmol), acetato de paladio (II) (14 mg, 64 μmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (59,9 mg, 128 μmol), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno bajo calentamiento a 110 $^{\circ}\text{C}$ durante 8 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice NH y cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (130 mg, 60,7 %). MS(ESI) m/z : 471 ($M+1$) $^{+}$.

[Etapa b]

A una disolución mixta de compuesto 3 (130 mg, 260 μmol) en tetrahidrofurano (1,3 ml) y metanol (1,3 ml) se añadió una disolución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (1,3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La disolución de reacción se diluyó con agua (7,0 ml) y se lavó con éter diisopropílico. La fase acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico 4 M (1,35 ml), se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml), y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto 4 (103 mg, 85,1 %). MS(ESI) m/z : 443 ($M+1$) $^{+}$.

Ejemplo 21

Ácido {[(3S)-4-(5-{[4-(trifluorometoxi)encil]oxi}piridin-3-il)morfolin-3-il]metoxi}acético



[Etapa a]

A una disolución de compuesto 1 (368 mg, 1,06 mmol, Ejemplo de Referencia 49) y compuesto 2 (145 mg, 756 μmol , Ejemplo de Referencia 38) en 1,4-dioxano (4,0 ml) se añadieron terc-butóxido de sodio (182 mg, 1,89 mmol), acetato de paladio (II) (17 mg, 76 μmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (70,5 mg, 151 μmol), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno bajo calentamiento a 105 $^{\circ}\text{C}$ durante 3 h. A la mezcla de reacción se añadieron además acetato de paladio (II) (17 mg, 76 μmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (70,5 mg, 151 μmol), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno bajo calentamiento a 105 $^{\circ}\text{C}$ durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se separó en fases y la fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio

anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (160 mg, 49,4%). MS(ESI) m/z :429 (M+1)⁺.

[Etapa b]

- 5 A una disolución de compuesto 3 (155 mg, 362 μ mol) en tetrahidrofurano (2,0 ml) se añadió ácido clorhídrico 6 M (2,0 ml, 12 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La disolución de reacción se neutralizó con una disolución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (5,0 ml), y se sometió a purificación por extracción de fase sólida usando una columna de resina de intercambio catiónico (Waters, PoraPak™, RxnCX) para proporcionar el compuesto 4 (70 mg, 50 %). MS(ESI) m/z :385 (M+1)⁺.

[Etapa c]

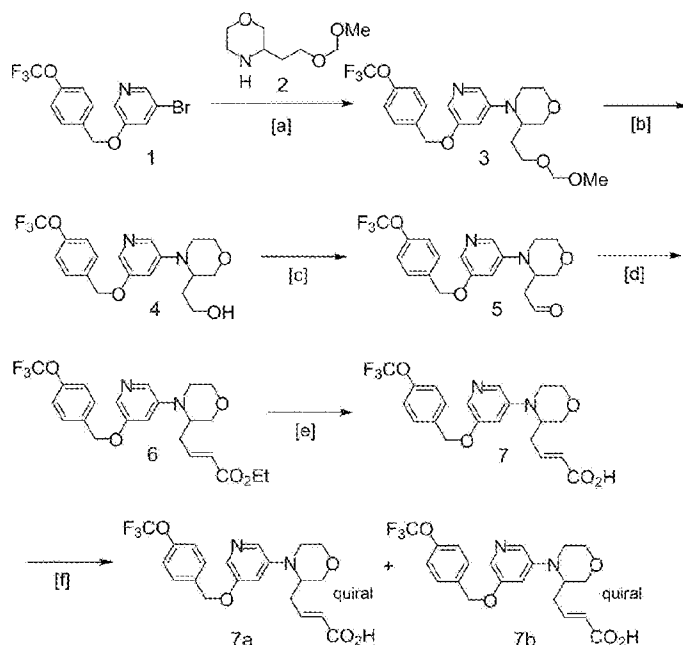
- 10 A una disolución de compuesto 4 (60 mg, 156 μ mol) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo hidruro de sodio (60 % en peso, 9,4 mg, 0,23 mmol), y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 10 min. A la disolución de reacción se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo una disolución de bromoacetato de terc-butilo (33 mg, 0,17 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 5 (35 mg, 45 %). MS(ESI) m/z :499 (M+1)⁺.

[Etapa d]

- 20 A una disolución mixta de compuesto 5 (35 mg, 70 μ mol) en tetrahidrofurano (1,0 ml) y metanol (0,50 ml) se añadió una disolución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (0,50 ml, 2,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La disolución de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se lavó con éter diisopropílico-hexano. La fase acuosa se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M (2,1 ml) y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto 6 (32 mg, 99 %). MS(ESI) m/z :443 (M+1)⁺.

Ejemplo 22

Ácido (2E)-4-[(3R)-4-(5-[[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]piridin-3-il)morfolin-3-il]-2-butenico



[Etapa a]

- 30 A una disolución de compuesto 2 (594 mg, 3,39 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 12, Etapa c y compuesto 1 (1,42 g, 4,07 mmol, Ejemplo de Referencia 49) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadieron carbonato de cesio (2,76 g, 8,48 mmol), acetato de paladio (II) (114 mg, 508 μ mol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (475 mg, 1,02 mmol), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno con calentamiento a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se

purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (731 mg, 48,7 %). MS(ESI) m/z:443 (M+1)⁺.

[Etapa b]

A una disolución de compuesto 3 (731 mg, 1,65 mmol) en tetrahidrofurano (9,0 ml) se añadió ácido clorhídrico 6 M (9,0 ml, 54 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se neutralizó con una disolución acuosa 1 M de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo (240 ml). La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 4 (404 mg, 61,4 %). MS(ESI) m/z:399 (M+1)⁺.

[Etapa c]

A una disolución mixta de compuesto 4 (404 mg, 1,01 mmol) en diclorometano (9,0 ml) y sulfóxido de dimetilo (3,0 ml) se añadieron trietilamina (705 µl, 5,07 mmol) y complejo de trióxido de azufre-piridina (526 mg, 3,04 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. A la disolución de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con éter metil terc-butílico. La fase orgánica se lavó con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 5 (334 mg, 83,1 %). MS(ESI) m/z:397 (M+1)⁺.

[Etapa d]

A una disolución de dietilfosonoacetato de etilo (682 mg, 3,04 mmol) en tetrahidrofurano (6,0 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo hidruro de sodio (60 % en peso, 101 mg, 2,54 mmol), y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 20 min. A la disolución de reacción se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo una disolución de compuesto 5 (334 mg, 843 µmol) en tetrahidrofurano (6,0 ml), y la mezcla se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente durante 1,5 h. A la disolución de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC (Capcellpak C18 UG80, 30x250, 35 ml/min, disolución acuosa al 0,05 % de TFA/disolución al 0,05 % de TFA-acetonitrilo=35 %→55 %, 15 min) para proporcionar el compuesto 6 (212 mg, 44,8 %). MS(ESI) m/z:467 (M+1)⁺.

[Etapa e]

A una disolución mixta de compuesto 6 (50,0 mg, 107 µmol) en tetrahidrofurano (1,0 ml) y metanol (0,5 ml) se añadió una disolución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (0,5 ml, 2,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en agua (2 ml), y se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M (2,0 ml). El sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua para proporcionar el compuesto 7 (30,0 mg, 63,8 %). MS(ESI) m/z:439 (M+1)⁺.

[Etapa f]

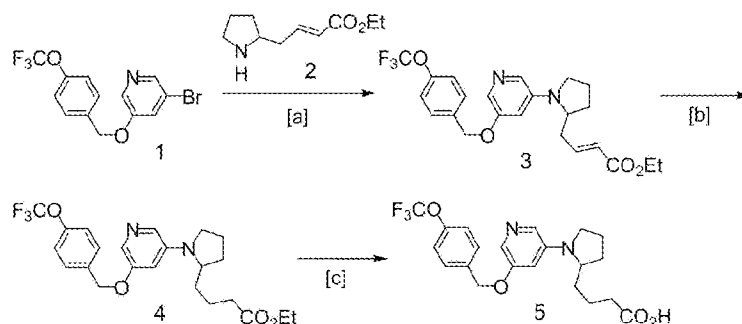
La resolución quiral del compuesto 7 (21 mg) mediante HPLC quiral (CHIRAL PAK IA, 30x250, hexano:etanol:tetrahidrofurano:ácido acético =60:30:10:0,1, 10 ml/min, separado después de 0,5 reciclado) proporcionó el compuesto 7a (4,1 mg, 99,8 %ee, pico en el tiempo de retención de 27 min) y el compuesto 7b (5,2 mg, 99,1 %ee, pico en el tiempo de retención de 17 min). El compuesto 7a se usó como Ejemplo 22-1 y el compuesto 7b se usó como Ejemplo 22-2.

Ejemplo 22-1: MS(ESI) m/z:439 (M+1)⁺.

Ejemplo 22-2: MS(ESI) m/z:439 (M+1)⁺.

Ejemplo 23

Ácido 4-[1-(5-[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi)piridin-3-il]pirrolidin-2-il]butanoico



[Etapa a]

A una disolución de compuesto 2 (197 mg, 1,08 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 14, Etapa c y compuesto 1 (250 mg, 718 μ mol, Ejemplo de Referencia 49) en 1,4-dioxano (7,2 ml) se añadieron carbonato de cesio (702 mg, 2,16 mmol), acetato de paladio (II) (8,1 mg, 36 μ mol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo (34 mg, 72 μ mol), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno bajo calentamiento a 100 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (138 mg, 42,7 %). MS(ESI) m/z:451 (M+1)⁺.

[Etapa b]

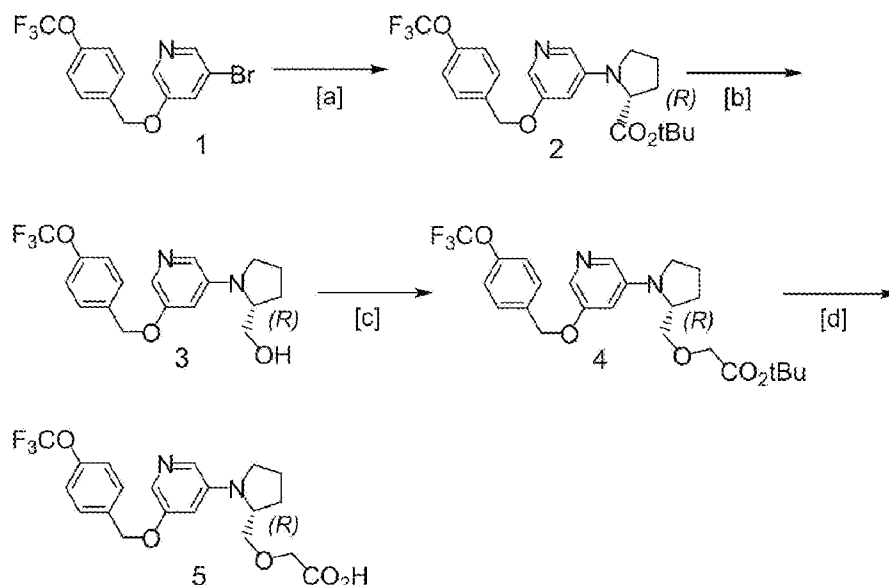
A una disolución de compuesto 3 (138 mg, 306 μ mol) en etanol (2,0 ml) se añadió 10%-paladio/carbono (30 mg), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en etanol (2,0 ml), se añadió 10%-paladio/carbono (30 mg), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 4 (97,0 mg, 70,0 %). MS(ESI) m/z:453 (M+1)⁺.

[Etapa c]

A una disolución mixta de compuesto 4 (97,0 mg, 214 μ mol) en tetrahidrofurano (1,0 ml) y metanol (1,0 ml) se añadió una disolución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (0,11 ml, 0,44 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M (0,44 ml), y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 5 (81,0 mg, 89,0 %). MS(ESI) m/z:425 (M+1)⁺.

Ejemplo 24

Ácido [[[(2R)-1-(5-[[4-(trifluorometoxi)benzil]oxi]piridin-3-il)pirrolidin-2-il]metoxi]acético



[Etapa a]

A una disolución del compuesto 1 (1,89 g, 5,43 mmol, Ejemplo de Referencia 49) y D-prolinato de terc-butilo (2,32 g, 13,5 mmol) en tolueno (20 ml) se añadieron terc-butoxido de sodio (1,04 g, 10,9 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (199 mg, 217 μ mol) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (270 mg, 434 μ mol), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno bajo calentamiento a 105 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 2 (1,74 g, 67,4%). MS(ESI) m/z:439 (M+1)⁺.

[Etapa b]

A una disolución de compuesto 2 (830 mg, 1,52 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo hidruro de litio y aluminio (86,2 mg, 2,27 mmol), y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 3 h. A

la mezcla de reacción se añadió además bajo enfriamiento con hielo hidruro de litio y aluminio (57,5 mg, 1,52 mmol), y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 5 h. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota agua (0,15 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. A la suspensión de reacción se añadió disolución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (0,15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se añadió agua (0,45 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión de reacción se filtró a través de celite y se lavó con tetrahidrofurano (60 ml). El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (490 mg, 79,9 %). MS(ESI) m/z:369 (M+1)⁺.

[Etapa c]

A una disolución de compuesto 3 (240 mg, 593 μ mol) en sulfóxido de dimetilo (2,5 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo hidruro de sodio (60 % en peso, 30,8 mg, 771 μ mol), y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 20 min. A la disolución de reacción se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo una disolución de bromoacetato de terc-butilo (127 mg, 652 μ mol) en sulfóxido de dimetilo (0,50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. A la mezcla de reacción se añadieron una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y cromatografía de gel de sílice NH para proporcionar el compuesto 4 (120 mg, 42,0 %). MS(ESI) m/z:483 (M+1)⁺.

[Etapa d]

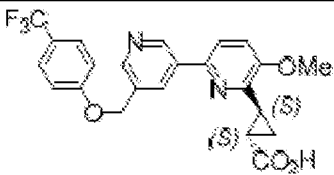
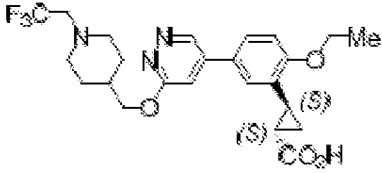
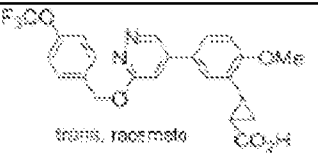
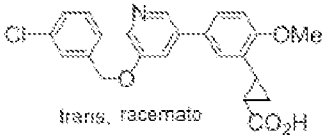
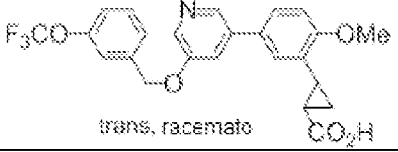
A una disolución de compuesto 4 (115 mg, 238 μ mol) en diclorometano (3,0 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se sometió a purificación por extracción de fase sólida usando una columna de resina de intercambio catiónico (Waters, PoraPak™, RxnCX). El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (2,0 ml) y metanol (1,0 ml), se añadió una disolución acuosa 2 M de hidróxido de sodio (1,0 ml, 2,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 0,5 M (4,1 ml) y se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto 5 (95,0 mg, 93,5 %). MS(ESI) m/z:427 (M+1)⁺.

Los siguientes compuestos se produjeron según los Métodos de Producción 1-6 y los Ejemplos 1-11

Tabla 1

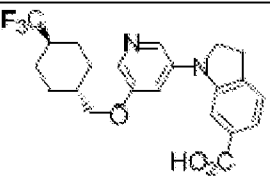
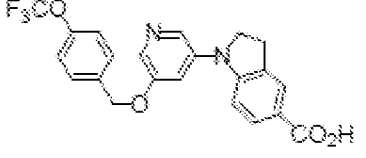
Ejemplo 25		MS(ESI) m/z:462 (M+1) ⁺
Ejemplo 26		MS(ESI) m/z:461 (M+1) ⁺
Ejemplo 27		MS(ESI) m/z:457 (M+1) ⁺
Ejemplo 28		MS(ESI) m/z:457 (M+1) ⁺

Tabla 2

Ejemplo 29		MS(ESI) m/z:445 (M+1) ⁺
Ejemplo 30		MS(ESI) m/z:480 (M+1) ⁺
Ejemplo 31		MS(APCI)m/z:461 (M+1) ⁺
Ejemplo 32		MS(APCI)m/z:410,412 (M+1) ⁺
Ejemplo 33		MS(ESI) m/z:460 (M+1) ⁺
Ejemplo 34		MS(ESI) m/z:376 (M+1) ⁺

Los siguientes compuestos se produjeron según los Métodos de Producción 7-8 y los Ejemplos 12-13.

Tabla 3

Ejemplo 35		MS(ESI) m/z:421 (M+1) ⁺
Ejemplo 36		MS(ESI) m/z:431 (M+1) ⁺

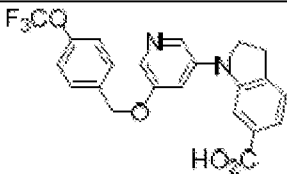
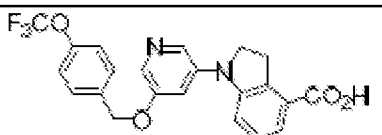
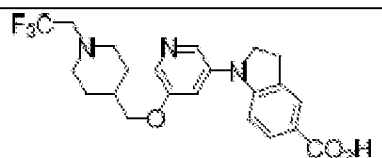
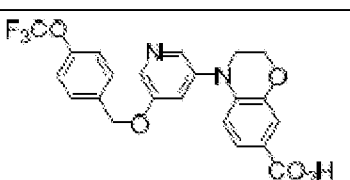
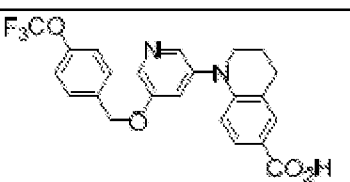
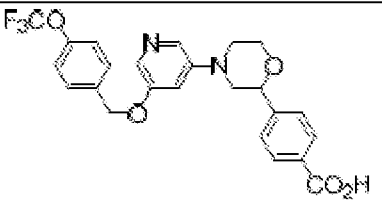
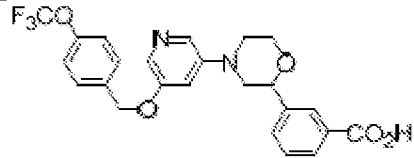
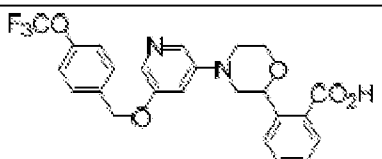
Ejemplo 37		MS(ESI) m/z:431 (M+1) ⁺
Ejemplo 38		MS(ESI) m/z:431 (M+1) ⁺
Ejemplo 39		MS(ESI) m/z:436 (M+1) ⁺
Ejemplo 40		MS(ESI) m/z:447 (M+1) ⁺
Ejemplo 41		MS(ESI) m/z:445 (M+1) ⁺

Tabla 4

Ejemplo 42		MS(ESI) m/z:475 (M+1) ⁺
Ejemplo 43		MS(ESI) m/z:475 (M+1) ⁺
Ejemplo 44		MS(ESI) m/z:475 (M+1) ⁺

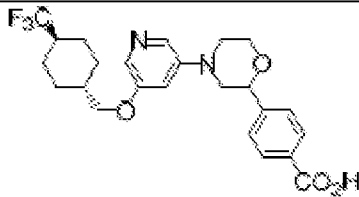
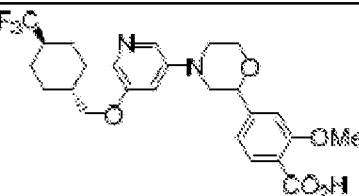
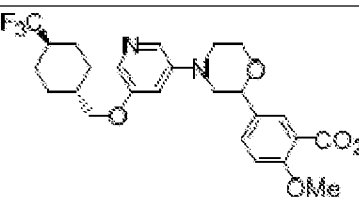
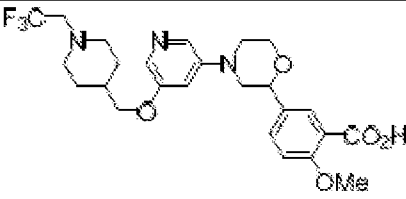
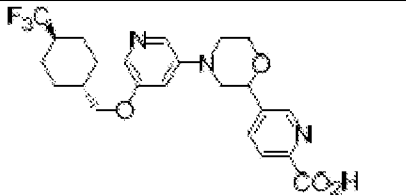
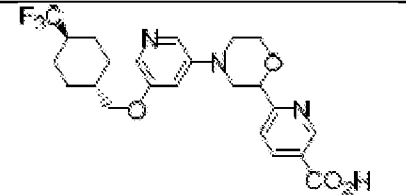
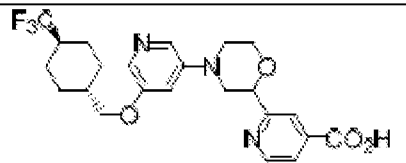
Ejemplo 45		MS(ESI) m/z:465 (M+1) ⁺
Ejemplo 46		MS(APCI)m/z:495 (M+1) ⁺
Ejemplo 47		MS(ESI) m/z:495 (M+1) ⁺

Tabla 5

Ejemplo 48		MS(ESI) m/z:510 (M+1) ⁺
Ejemplo 49		MS(ESI) m/z:466 (M+1) ⁺
Ejemplo 50		MS(ESI) m/z:466 (M+1) ⁺
Ejemplo 51		MS(ESI) m/z:466 (M+1) ⁺

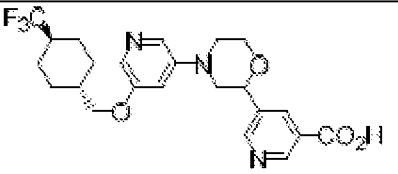
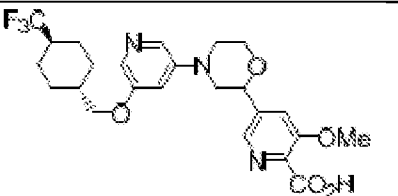
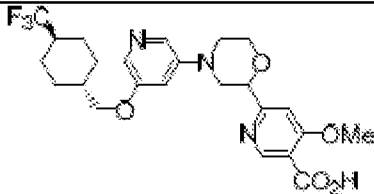
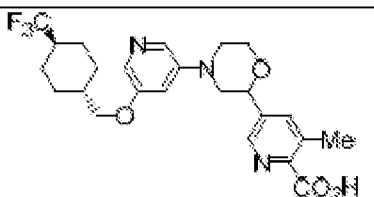
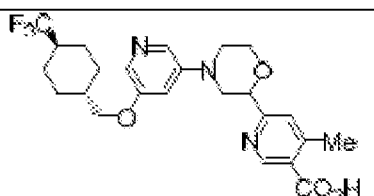
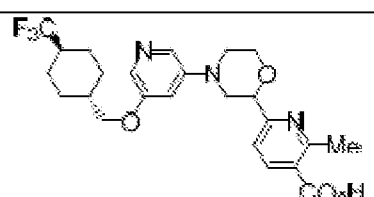
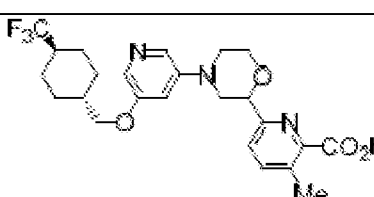
Ejemplo 52		MS(ESI) m/z:466 (M+1) ⁺
Ejemplo 53		MS(ESI) m/z:496 (M+1) ⁺

Tabla 6

Ejemplo 54		MS(ESI) m/z:496 (M+1) ⁺
Ejemplo 55		MS(ESI) m/z:480 (M+1) ⁺
Ejemplo 56		MS(ESI) m/z:480 (M+1) ⁺
Ejemplo 57		MS(ESI) m/z:480 (M+1) ⁺
Ejemplo 58		MS(ESI) m/z:480 (M+1) ⁺

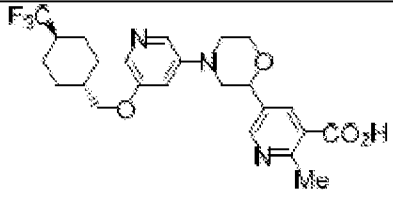
Ejemplo 59		MS(ESI) m/z:480 (M+1) ⁺
------------	---	------------------------------------

Tabla 7

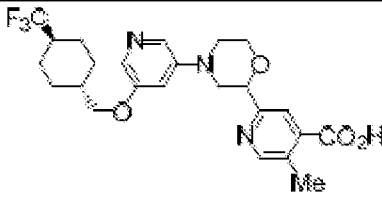
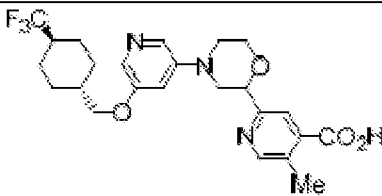
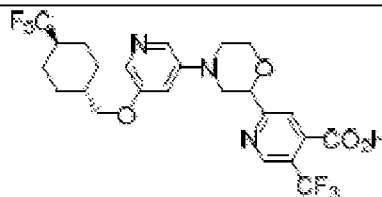
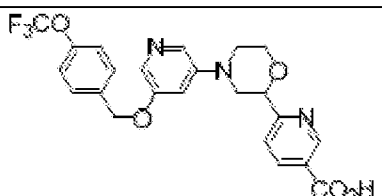
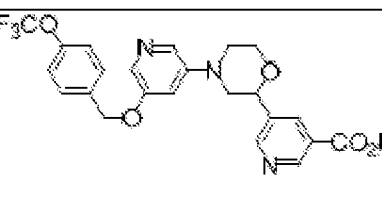
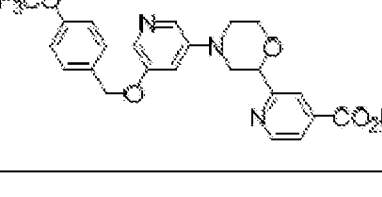
Ejemplo 60		MS(ESI) m/z:480 (M+1) ⁺
Ejemplo 61		MS(ESI) m/z:480 (M+1) ⁺
Ejemplo 62		MS(APCI)m/z:534 (M+1) ⁺
Ejemplo 63		MS(ESI) m/z:476 (M+1) ⁺
Ejemplo 64		MS(ESI) m/z:476 (M+1) ⁺
Ejemplo 65		MS(ESI) m/z:476 (M+1) ⁺

Tabla 8

Ejemplo 66		MS(ESI) m/z:490 (M+1) ⁺
Ejemplo 67		MS(ESI) m/z:459 (M+1) ⁺
Ejemplo 68		MS(ESI) m/z:459 (M+1) ⁺

Los siguientes compuestos se produjeron según los Métodos de Producción 7, 9-11 y los Ejemplos 14-16.

Tabla 9

Ejemplo 69		MS(ESI) m/z:427 (M+1) ⁺
Ejemplo 70		MS(APCI)m/z:432 (M+1) ⁺
Ejemplo 71		MS(ESI) m/z:349 (M+1) ⁺
Ejemplo 72		MS(ESI) m/z:389 (M+1) ⁺

5

Tabla 10

Ejemplo 73		MS(ESI) m/z:375 (M+1) ⁺
------------	--	------------------------------------

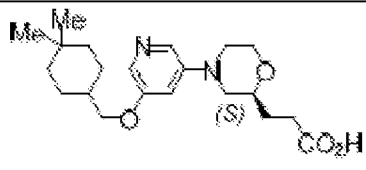
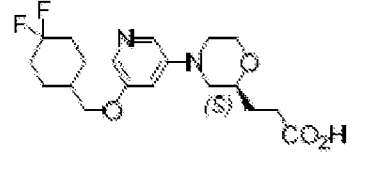
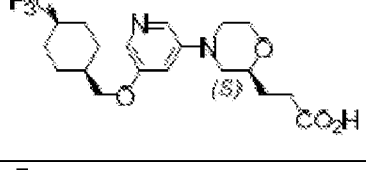
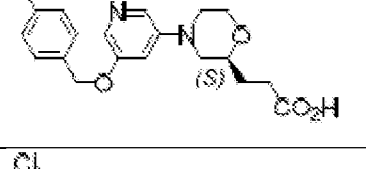
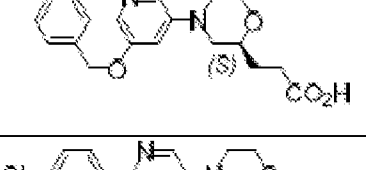
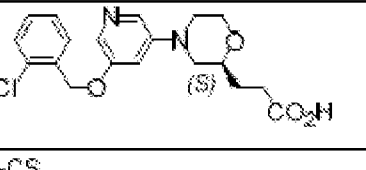
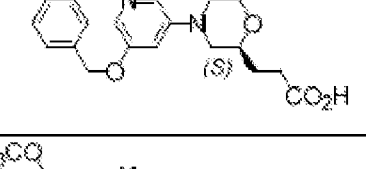
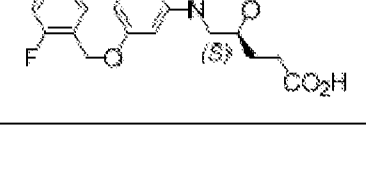
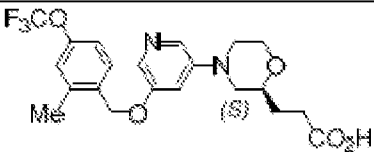
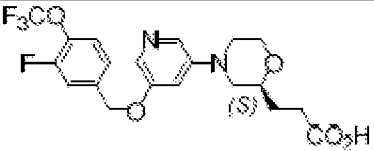
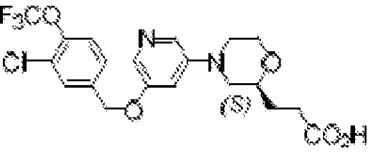
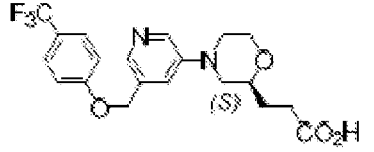
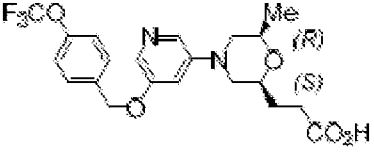
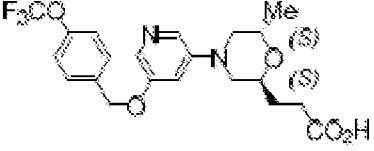
Ejemplo 74		MS(ESI) m/z:377 (M+1) ⁺
Ejemplo 75		MS(ESI) m/z:385 (M+1) ⁺
Ejemplo 76		MS(ESI) m/z:417 (M+1) ⁺
Ejemplo 77		MS(ESI) m/z:361 (M+1) ⁺
Ejemplo 78		MS(ESI) m/z:377 (M+1) ⁺
Ejemplo 79		MS(ESI) m/z:377 (M+1) ⁺

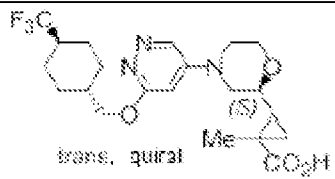
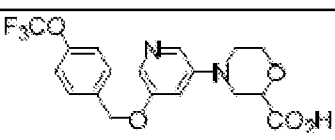
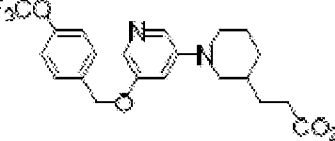
Tabla 11

Ejemplo 80		MS(ESI) m/z:377 (M+1) ⁺
Ejemplo 81		MS(APCI)m/z:443 (M+1) ⁺
Ejemplo 82		MS(ESI) m/z:445 (M+1) ⁺

Ejemplo 83		MS(ESI) m/z:441 (M+1) ⁺
Ejemplo 84		MS(ESI) m/z:445 (M+1) ⁺
Ejemplo 85		MS(ESI) m/z:461 (M+1) ⁺
Ejemplo 86		MS(ESI) m/z:411 (M+1) ⁺
Ejemplo 87		MS(ESI) m/z:441 (M+1) ⁺
Ejemplo 88		MS(ESI) m/z:441 (M+1) ⁺

Los siguientes compuestos se produjeron según los Métodos de Producción 7, 14-17 y los Ejemplos 19-24.

Tabla 12

Ejemplo 89		MS(ESI) m/z:444 (M+1) ⁺
Ejemplo 90		MS(APCI)m/z:399 (M+1) ⁺
Ejemplo 91		MS(ESI) m/z:425 (M+1) ⁺

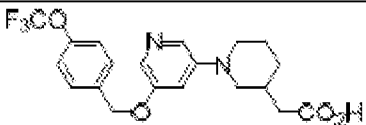
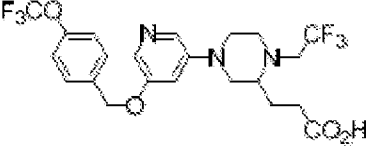
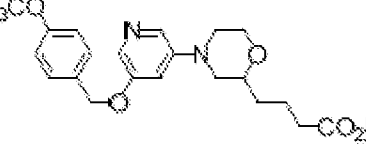
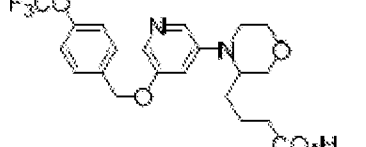
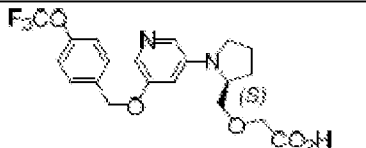
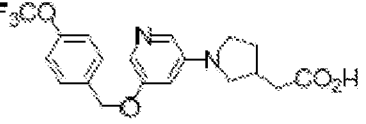
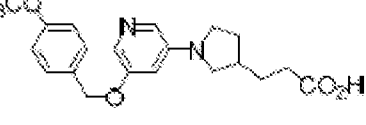
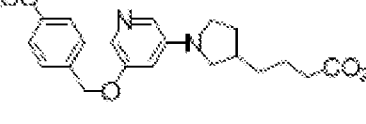
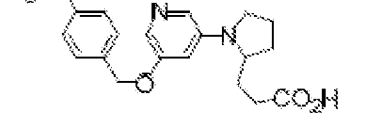
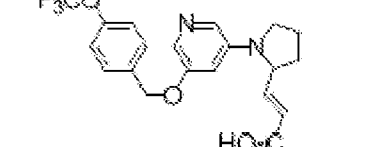
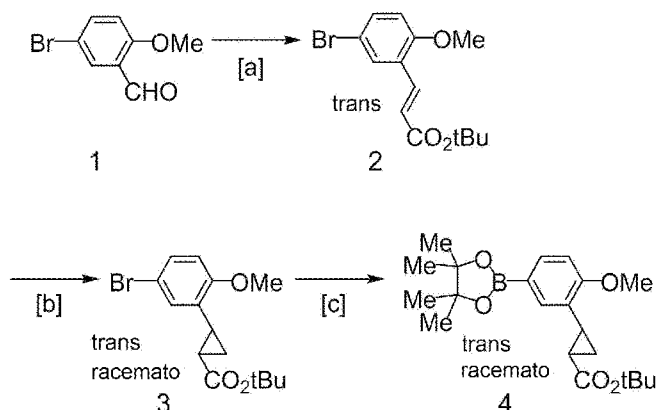
Ejemplo 92		MS(ESI) m/z:411 (M+1)+
Ejemplo 93		MS(ESI) m/z:508 (M+1)+
Ejemplo 94		MS(ESI) m/z:441 (M+1)+
Ejemplo 95		MS(ESI) m/z:441 (M+1)+

Tabla 13

Ejemplo 96		MS(ESI) m/z:427 (M+1)+
Ejemplo 97		MS(ESI) m/z:397 (M+1)+
Ejemplo 98		MS(ESI) m/z:411 (M+1)+
Ejemplo 99		MS(ESI) m/z:425 (M+1)+
Ejemplo 100		MS(ESI) m/z:411 (M+1)+
Ejemplo 101		MS(ESI) m/z:409 (M+1)+

Ejemplo de Referencia 1



[Etapa a]

5 A una disolución de dietilfosonoacetato de terc-butilo (14,1 g, 55,8 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo una disolución 1 M de tetrahidrofurano (55,8 ml, 55,8 mmol) de terc-butóxido de potasio, y la mezcla se agitó durante 30 min. A la disolución de reacción se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo una disolución de compuesto 1 (10,0 g, 46,5 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml), y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 3 h. A la disolución de reacción se añadieron ácido clorhídrico 1 M (55 ml) y agua (100 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 2 (14,8 g, 101 %). MS(APCI) m/z:257,259(M-tBu+1)⁺.

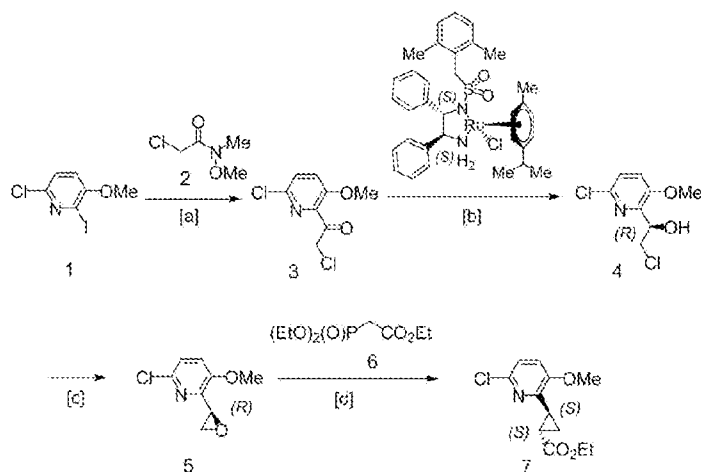
[Etapa b]

15 A una disolución de terc-butóxido de potasio (1,75 g, 15,6 mmol) en sulfoxido de dimetilo (40 ml) se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (3,43 g, 15,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió una disolución de compuesto 2 (4,07 g, 13,0 mmol) en sulfoxido de dimetilo (40 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción se añadieron una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (2,77 g, 65,2 %). MS(APCI) m/z:327,329 (M+1)⁺.

[Etapa c]

20 A una disolución de compuesto 3 (2,72 g, 8,31 mmol) y bis(pinacolato)diborano (3,16 g, 12,5 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) se añadieron acetato de potasio (2,45 g, 24,9 mmol) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosino)ferroceno]paladio (II) (243 mg, 333 μmol), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno bajo calentamiento a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 4 (3,38 g, 109 %). MS(APCI) m/z:319(M-tBu+1)⁺.

Ejemplo de Referencia 2



[Etapa a]

A una disolución de tetrahydrofurano 2 M (24,5 ml, 49,0 mmol) de cloruro de isopropilmagnesio en tetrahydrofurano (30 ml) se añadió gota a gota una disolución de compuesto 1 (12,0 g, 44,5 mmol) en tetrahydrofurano (30 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 1 h. A la disolución de reacción además se añadió gota a gota una disolución de tetrahydrofurano (4,45 ml, 8,91 mmol) de cloruro de isopropilmagnesio 2 M, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la disolución de reacción se añadieron bajo enfriamiento con hielo una disolución de compuesto 2 (6,43 g, 46,8 mmol) en tetrahydrofurano (30 ml), y la mezcla se agitó durante 2 h y se agitó durante la noche mientras se calentaba a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron agua (40 ml) y una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (160 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se lavó con cloroformo (50 ml)-hexano (100 ml) para proporcionar el compuesto 3 (5,84 g, 59,6 %). MS(ESI) m/z : 220,222 ($M+1$)⁺.

[Etapa b]

A una disolución de compuesto 3 (14,2 g, 64,5 mmol) y cloro[(1S,2S)-N-(2',6'-dimetilbencilsulfonyl)-1,2-difeniletanodiamina](p-cimeno)rutenio(II) (777 mg, 1,29 mmol) en N-metilpirrolidona (129 ml) se añadió gota a gota una mezcla de ácido fórmico (12,2 ml, 323 mmol) y trietilamina (17,9 ml, 129 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 7 h. A la mezcla de reacción se añadió agua (700 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (700 ml). La fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (390 ml), agua (520 ml) y disolución salina saturada (260 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 4 (14,5 g, 95,3 %ee). MS(ESI) m/z : 222,224 ($M+1$)⁺.

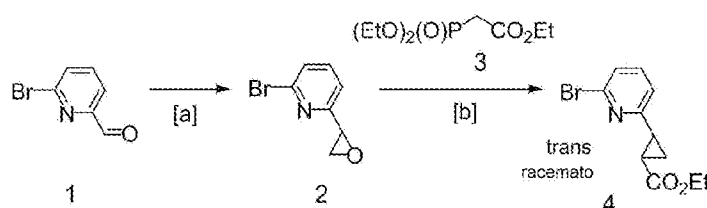
[Etapa c]

A una disolución de compuesto 4 (14,5 g, 65,3 mmol) en éter dietílico (140 ml) se añadió una disolución de hidróxido de potasio (85 % en peso, 11,0 g, 166 mmol) en agua (140 ml), y la mezcla se agitó durante la noche. La suspensión de reacción se extrajo con acetato de etilo (280 ml), la fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto 5 (11,78 g, 99,2 %, 90,1 %ee). MS(ESI) m/z : 186,188 ($M+1$)⁺.

[Etapa d]

A una disolución de compuesto 6 (28,9 ml, 146 mmol) en tetrahydrofurano (40 ml) se añadió gota a gota una disolución 1 M de tetrahydrofurano (127 ml, 127 mmol) de terc-butoxido de potasio, se añadió una disolución de compuesto 5 (11,8 g, 63,3 mmol) en tetrahydrofurano (19 ml), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno con calentamiento a reflujo durante 1 día. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (740 ml), y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con agua (185 ml). El sólido obtenido se recrystalizó a partir de etanol (150 ml) para proporcionar el compuesto 7 (11,8 g, 73,2 %, 99,7 %ee). MS(ESI) m/z : 256,258 ($M+1$)⁺.

Ejemplo de Referencia 3



[Etapa a]

Una suspensión de hidruro de sodio (60 % en peso, 421 mg, 10,5 mmol) en sulfóxido de dimetilo (35 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno bajo calentamiento a 60 °C durante 30 min. La disolución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió yoduro de trimetilsulfoxonio (2,70 g, 12,3 mmol), y la mezcla se agitó durante 30 min. A la disolución de reacción se añadió una disolución de compuesto 1 (1,63 g, 8,76 mmol) en sulfóxido de dimetilo (15 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla de reacción se añadió agua (200 ml) y la mezcla se extrajo con éter metil terc-butilico. La fase orgánica se lavó con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 2 (910 mg, 45,7 %). MS(ESI) m/z : 200,202 ($M+1$)⁺.

[Etapa b]

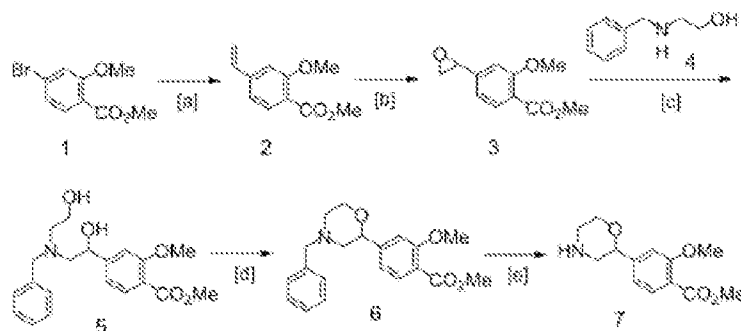
A una disolución de compuesto 3 (2,13 g, 9,50 mmol) en tetrahidrofurano (2,0 ml) se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo una disolución 1 M en tetrahidrofurano (7,92 ml, 7,92 mmol) de terc-butoxido de potasio, se añadió el compuesto 2 (900 mg, 3,96 mmol) a la disolución de reacción y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno con calentamiento a reflujo durante 1 día. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (40 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 4 (735 mg, 68,7 %). MS(ESI) m/z:270,272 (M+1)⁺.

Los siguientes compuestos se produjeron según los Métodos de Producción 18-20 y los Ejemplos de Referencia 1-3.

Tabla 14

Ejemplo de Referencia 4		MS(ESI) m/z:361 (M+1) ⁺
Ejemplo de Referencia 5		MS(ESI) m/z:270,272 (M+1)
Ejemplo de Referencia 6		MS(ESI) m/z:270,272 (M+1) ⁺

Ejemplo de Referencia 7



[Etapa a]

A una disolución mixta de compuesto 1 (3,00 g, 12,2 mmol) y complejo de anhídrido vinilborónico-piridina (2,36 g, 9,79 mmol) en 1,2-dimetoxietano (122 ml) y agua (10 ml) se añadieron carbonato de potasio (3,38 g, 24,5 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (354 mg, 306 μmol), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno con calentamiento a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 2 (2,35 g, 99,9 %). MS(ESI) m/z:193 (M+1)⁺.

[Etapa b]

A una disolución mixta de compuesto 2 (2,35 g, 12,2 mmol) en alcohol terc-butílico (30 ml) y agua (40 ml) se añadió N-bromosuccinimida (2,39 g, 13,4 mmol), y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 45 °C durante 2,5 h. La disolución de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadió una disolución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (23,06 ml, 12,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A la mezcla de reacción se añadió además una disolución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (3,06 ml, 12,2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica

se lavó con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto 3 (2,48 g, 97,4 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) : 2,76 (1H, m), 3,17 (1H, m), 3,88 (1H, m), 3,88 (3H, s), 3,91 (3H, s), 6,87 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$), 6,93 (1H, dd, $J=8,2, 1,5\text{Hz}$), 7,78 (1H, d, $J=8,2\text{Hz}$).

[Etapa c]

- 5 A una disolución de compuesto 3 (2,48 g, 11,9 mmol) en 2-metil-2-butanol (60 ml) se añadió el compuesto 4 (1,89 g, 12,5 mmol), y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 110 °C durante la noche. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 5 (2,17 g, 50,7 %). MS(APCI)m/z:360 ($M+1$)⁺.

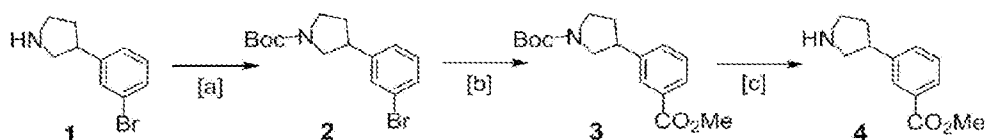
[Etapa d]

- 10 A una disolución de compuesto 5 (2,17 g, 6,04 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se añadieron tributilfosfina (2,23 ml, 9,06 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (2,29 g, 9,06 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material insoluble se filtró de la suspensión de reacción, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 6 (1,18 g, 57,2 %). MS(APCI)m/z:342 ($M+1$)⁺.

- 15 [Etapa e]

A una disolución de compuesto 6 (307 mg, 899 μmol) en metanol (45 ml) se añadió 10%-paladio/carbono (92 mg), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 7 (187 mg, 82,8 %). MS(APCI)m/z:252 ($M+1$)⁺.

- 20 Ejemplo de Referencia 8



[Etapa a]

- 25 A una disolución mixta de compuesto 1 (400 mg, 1,77 mmol) en tetrahidrofurano (18 ml) y metanol (3,0 ml) se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (425 mg, 1,95 mmol) y trietilamina (377 μl , 2,65 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron agua y acetato de etilo al residuo para la separación de fases. La fase orgánica se lavó con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 2 (400 mg, 69,3 %). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) : 1,48 (9H, s), 1,96 (1H, m), 2,25 (1H, m), 3,22-3,44 (3H, m), 3,53-3,66 (1H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 7,15-7,21 (2H, m), 7,36-7,38 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 7,38 (1H, s).

[Etapa b]

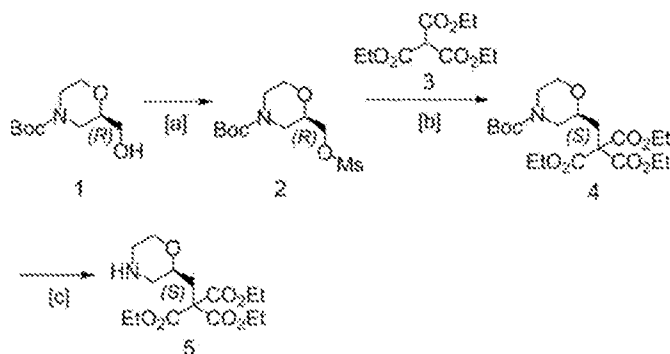
- 35 A una disolución mixta de compuesto 2 (400 mg, 1,23 mmol) en N,N- dimetilformamida (5,0 ml) y etanol (15 ml) se añadieron acetato de sodio (168 mg, 2,05 mmol), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (289 mg, 354 μmol) y diisopropiletilamina (918 μl , 5,31 mmol), y la mezcla se agitó en atmósfera de monóxido de carbono bajo calentamiento a 70 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo, y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se separó en fases, y la fase orgánica se lavó con agua y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (224 mg, 41,5 %). MS(ESI) m/z:250($M\text{-tBu}+1$)⁺.

- 40 [Etapa c]

A una disolución de compuesto 3 (224 mg, 724 μmol) en cloroformo (2,0 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,56 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución de reacción se sometió a purificación por extracción de fase sólida usando una columna de resina de intercambio catiónico (Waters, PoraPakTM, RxnCX) para proporcionar el compuesto 4 (142 mg, 94,3 %). MS(ESI) m/z:206 ($M+1$)⁺.

- 45

Ejemplo de Referencia 9



[Etapa a]

5 A una disolución de compuesto 1 (20,0 g, 92,1 mmol) y trietilamina (16,6 ml, 120 mol) en diclorometano (180 ml) se añadió gota a gota una disolución de cloruro de mesilo (7,84 ml, 101 mmol) en diclorometano (8,0 ml) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h. A la disolución de reacción se añadió agua (60 ml) bajo enfriamiento con hielo para la separación de fases. La fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (40 ml) y disolución salina saturada (60 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto 2 (30,3 g). MS(ESI) m/z:296 (M+1)⁺.

10 [Etapa b]

15 A una disolución de compuesto 2 (30,3 g, 92,3 mmol) y compuesto 3 (39,2 ml, 185 mmol) en N-metilpirrolidona (230 ml) se añadieron carbonato de potasio (63,8 g, 462 mmol) y yoduro de sodio (4,15 g, 27,7 mmol), y la mezcla se agitó bajo calentamiento a 120 °C durante 3,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua (500 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (400 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y disolución salina saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 4 (41,6 g, 90,4 %). MS(ESI) m/z:432 (M+1)⁺.

[Etapa c]

20 A una disolución de compuesto 4 (2,00 g, 4,17 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético (4,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la disolución de reacción se añadió gota a gota hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y la mezcla se extrajo 3 veces con cloroformo (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto 5 (1,40 g). MS(ESI) m/z:332 (M+1)⁺.

Ejemplo de Referencia 10

[Etapa a]

25 A una disolución mixta de compuesto 1 (5,00 g, 23,0 mmol) en diclorometano (60 ml) y sulfóxido de dimetilo (20 ml) se añadieron bajo enfriamiento con hielo trietilamina (19,2 ml, 138 mmol) y complejo de trióxido de azufre-piridina (11,0 g, 69,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la disolución de reacción se le añadió agua (60 ml), y la mezcla se extrajo con cloroformo (40 ml). La fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml) y disolución salina saturada (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (30 ml), se añadió gota a gota a una disolución de dietilfosfonoacetato de etilo (7,73 g, 34,5 mmol) e hidruro de sodio (60 % en peso, 1,20 g, 34,5 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se añadió agua (60 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (60 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 2 (2,92 g, 38,3 %). MS(ESI) m/z:286 (M+1)⁺.

[Etapa b]

40 A una disolución de compuesto 2 (3,32 g, 10.2 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml) se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo una disolución 1 M en diclorometano (30,5 ml, 30,5 mmol) de hidruro de diisobutilaluminio, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1,5 h. A la disolución de reacción se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo una disolución acuosa saturada de sal de Rochelle (30 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se extrajo 3 veces con acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (1,55 g, 57,7 %). MS(ESI) m/z:188(M-tBu+1)⁺.

[Etapa c]

A una disolución de compuesto 3 (780 mg, 2,94 mmol) en 1,2-dicloroetano (15 ml) se añadieron gota a gota bajo enfriamiento con hielo una disolución 1 M en tolueno (5,90 ml, 5,90 mmol) de dietilcinc y cloroyodometano (860 µl, 11,8 mmol), y la mezcla se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente durante 5 h. A la mezcla de reacción se añadieron una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (5,0 ml), una disolución acuosa saturada de sal de Rochelle (30 ml) y cloroformo (30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se extrajo dos veces con cloroformo (30 ml). La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 4 (145 mg, 19 %) y el compuesto 5 (140 mg, 18 %). El compuesto 4 y el compuesto 5 son diastereoisómeros.

Compuesto 4: MS(ESI) m/z:258 (M+1)⁺.

Compuesto 5: MS(ESI) m/z:258 (M+1)⁺.

[Etapa d]

A una disolución mixta de compuesto 4 (280 mg, 1,01 mmol) en acetonitrilo (6,0 ml) y tetracloruro de carbono (6,0 ml) se añadieron una disolución de peryodato de sodio (645 mg, 3,02 mmol) en agua (9,0 ml) e hidrato de óxido de rutenio (IV) (4,6 mg, 30 µmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió 2-propanol (3,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se filtró a través de celite. Al filtrado se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (9,0 ml) y la mezcla se extrajo 3 veces con cloroformo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (4,0 ml), se añadieron carbonato de potasio (443 mg, 3,21 mmol) y yodoetano (257 µl, 3,21 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. A la mezcla de reacción se añadió agua (20 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 6 (290 mg, 64,1 %). MS(ESI) m/z:300 (M+1)⁺.

[Etapa e]

A una disolución mixta de compuesto 5 (260 mg, 900 µmol) en acetonitrilo (5,0 ml) y tetracloruro de carbono (5,0 ml) se añadieron una disolución de peryodato de sodio (578 mg, 2,70 mmol) en agua (7,5 ml) e hidrato de óxido de rutenio (IV) (4,1 mg, 27 µmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió 2-propanol (2,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se filtró a través de celite. Al filtrado se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (7,5 ml) y la mezcla se extrajo 3 veces con cloroformo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (3,5 ml), se añadieron carbonato de potasio (377 mg, 2,73 mmol) y yodoetano (218 µl, 2,73 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. A la mezcla de reacción se añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 7 (210 mg, 77,2 %). MS(ESI) m/z:300 (M+1)⁺.

[Etapa f]

A una disolución de compuesto 6 (205 mg, 685 µmol) en diclorometano (3,5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en cloroformo, se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto 8 (140 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,01(1H, m), 1,15(1H, m), 1,25 (3H, t, J=7,2Hz), 1,50 (1H, m), 1,60 (1H, m), 2,68 (1H, m), 2,78 (1H, m), 2,85 (1H, m), 2,98 (1H, m), 3,09 (1H, m), 3,54 (1H, m), 3,85 (1H, m), 4,12 (2H, m). MS(ESI) m/z:200 (M+1)⁺.

[Etapa g]

A una disolución de compuesto 7 (210 mg, 701 µmol) en diclorometano (3,5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en cloroformo, se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto 9 (160 mg). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,87(1H, m), 1,14 (1H, m), 1,25 (3H, t, J=7,2Hz), 1,50 (1H, m), 1,70 (1H, m), 2,71 (1H, m), 2,79 (1H, m), 2,86 (1H, m), 2,94-2,99 (2H, m), 3,54 (1H, m), 3,86 (1H, m), 4,11 (2H, m). MS(ESI) m/z:200 (M+1)⁺.

Ejemplo de Referencia 11

[Etapa a]

A una disolución de compuesto 1 (2,50 g, 11,5 mmol) y radical libre de 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinilo (36,0 mg, 230 μ mol) en diclorometano (35 ml) se añadieron gota a gota una disolución de bromuro de sodio (118 mg, 1,15 mmol) en agua (2,0 ml), hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (5,5 ml) y disolución acuosa al 5 % de hipoclorito de sodio (17,1 ml, 11,5 mmol) durante 45 min bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 min. A la mezcla de reacción se añadió disolución salina saturada (30 ml), y la mezcla se extrajo 3 veces con cloroformo (30 ml). La fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml) y disolución salina saturada (30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y se añadió gota a gota a una disolución de dietilfosfonopropionato de etilo (3,47 g, 14,6 mmol) e hidruro de sodio (60 % en peso, 499 mg, 12,5 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se añadió agua (40 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 ml). La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 2 (1,74 g, 53,6 %). MS(ESI) m/z:300 (M+1)⁺.

[Etapa b]

A una disolución de compuesto 2 (1,74 g, 5,81 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió gota a gota una disolución 1 M en diclorometano (20,3 ml, 20,3 mmol) de hidruro de diisobutilaluminio a -50 °C durante 40 min, y la mezcla se agitó durante 2 h mientras se calentaba hasta -30 °C. A la disolución de reacción se añadió gota a gota una mezcla de metanol (1,0 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) a -30 °C, y la mezcla se agitó durante 1 h mientras se calentaba hasta -10 °C. A la disolución de reacción se añadió una disolución acuosa saturada de sal de Rochelle (10 ml) a -10 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se extrajo dos veces con acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (950 mg, 58,4 %). MS(ESI) m/z:258 (M+1)⁺.

[Etapa c]

A una disolución de compuesto 3 (950 mg, 3,40 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadieron imidazol (694 mg, 10,2 mmol) y terc-butilclorodifenilsilano (1,32 ml, 5,10 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 9 h. A la disolución de reacción se añadió agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 4 (2,20 g). ¹H-RMN (400 MHz, cDCI₃) δ : 1,06 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,66 (3H, s), 2,71 (1H, m), 2,96 (1H, m), 3,57 (1H, m), 3,84-3,91 (3H, m), 4,05 (2H, s), 4,12 (1H, m), 5,52 (1H, d, J=8Hz), 7,35-7,44 (6H, m), 7,64-7,68 (4H, m).

[Etapa d]

A una disolución de compuesto 4 (2,20 g, 3,40 mmol) en 1,2-dicloroetano (35 ml) se añadieron gota a gota una disolución 1 M en tolueno (11,1 ml, 11,1 mmol) de dietilcinc y cloroyodometano (1,61 ml, 22,1 mmol) durante 45 min bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadieron una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (5,0 ml), una disolución acuosa saturada de sal de Rochelle (10 ml) y cloroformo (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se extrajo dos veces con cloroformo (30 ml). La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de sal de Rochelle (10 ml) y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 5 (1,35 g, 70,9 %). ¹H-RMN (400 MHz, cDCI₃) δ : 0,36(1H, t, J=5Hz), 0,69-0,76(2H, m), 1,06(9H, s), 1,20(3H, s), 1,46(9H, s), 2,74(1H, m), 2,93(1H, m), 3,20(1H, m), 3,45-3,56(2H, m), 3,84-3,98(3H, m), 7,35-7,44(6H, m), 7,62-7,65(4H, m).

[Etapa e]

A una disolución del compuesto 5 (1,35 g, 2,41 mmol) en tetrahidrofurano (8,0 ml) se añadió una disolución 1 M de tetrahidrofurano (4,82 ml, 4,82 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 6 (720 mg, 94,7 %). MS(ESI) m/z:272 (M+1)⁺.

[Etapa f]

A una disolución mixta de compuesto 6 (360 mg, 1,33 mmol) en acetonitrilo (8,0 ml) y tetracloruro de carbono (8,0 ml) se añadieron una disolución de peryodato de sodio (851 mg, 3,98 mmol) en agua (12 ml) e hidrato de óxido de rutenio (IV) (10 mg, 66 μ mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se añadió 2-propanol (4,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se filtró a través de celite. Al filtrado se añadieron una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml) y una disolución acuosa al 10 % de ácido

cítrico (10 ml,) y la mezcla se extrajo 3 veces con cloroformo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (5,0 ml), se añadieron carbonato de potasio (564 mg, 3,95 mmol) y yodoetano (316 µl, 3,95 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 7 (270 mg, 62,8 %). MS(ESI) m/z:314 (M+1)⁺.

[Etapa g]

A una disolución de compuesto 7 (270 mg, 827 µmol) en diclorometano (4,5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en cloroformo, se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto 8 (195 mg). MS(ESI) m/z:214 (M+1)⁺.

Ejemplo de Referencia 12

[Etapa a]

A una disolución del compuesto 1 (1,00 g, 4,08 mmol) en 1,2-dimetoxietano (6,0 ml) se añadieron 4-metilmorfolina (493 µl, 4,48 mmol) y cloroforniato de isobutilo (586 µl, 4,48 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h. La suspensión de reacción se filtró, se añadieron borohidruro de sodio (231 mg, 6,12 mmol) y agua (3,0 ml) al filtrado bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 h. A la disolución de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 2 (836 mg, 88,7, %). MS(ESI) m/z:176(M-tBu+1)⁺.

[Etapa b]

A una disolución de compuesto 2 (836 mg, 3,61 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadieron gota a gota bajo enfriamiento con hielo diisopropiletilamina (1,88 ml, 10,8 mmol) y éter clorometilmetílico (851 µl, 11,21 mmol), y la mezcla se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (926 mg, 93,1 %). MS(ESI) m/z:276 (M+1)⁺.

[Etapa c]

A una disolución de compuesto 3 (926 mg, 3,36 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2,6 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La disolución de reacción se neutralizó con una disolución acuosa 2 M de carbonato de potasio y se extrajo 3 veces con diclorometano (30 ml). La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró para proporcionar el compuesto 4 (594 mg). MS(ESI) m/z:176 (M+1)⁺.

Ejemplo de Referencia 13

[Etapa a]

A una disolución del compuesto 1 (400 mg, 1,73 mmol) en diclorometano (12 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo periodinano de Dess-Martin (1,10 g, 2,59 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A la disolución de reacción se añadieron bajo enfriamiento con hielo hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y una disolución acuosa saturada de sulfato de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 2 (399 mg). MS(ESI) m/z:174(M-tBu+1)⁺.

[Etapa b]

A una disolución de compuesto 2 (399 mg, 1,74 mmol) y dietilfosfonoacetato de etilo (587 mg, 2,62 mmol) en tetrahidrofurano (12,0 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo hidruro de sodio (60 % en peso, 90,7 mg, 2,27 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 min. La mezcla se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (325 mg, 2,1 %). MS(ESI) m/z:244(M-tBu+1)⁺.

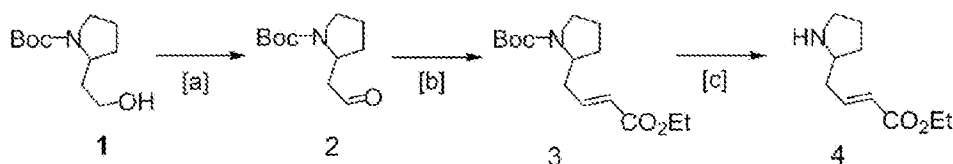
[Etapa c]

A una disolución de compuesto 3 (320 mg, 1,07 mmol) en metanol (13 ml) se añadió 10%-paladio/carbono (64 mg), y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (10 ml), se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 4 (321 mg, 99,7 %). MS(ESI) m/z:302 (M+1)⁺.

[Etapa d]

A una disolución de compuesto 4 (130 mg, 431 μ mol) en diclorometano (2,6 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,26 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se sometió a purificación por extracción de fase sólida usando una columna de resina de intercambio catiónico (Waters, PoraPakTM, RxnCX) para proporcionar el compuesto 5 (81,6 mg, 94,0 %). MS(ESI) m/z:202 (M+1)⁺.

Ejemplo de Referencia 14



[Etapa a]

A una disolución de compuesto 1 (450 mg, 2,09 mmol) en diclorometano (21 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo periodinano de Dess-Martin (1,33 g, 3,14 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. A la disolución de reacción se añadieron bajo enfriamiento con hielo hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y una disolución acuosa saturada de sulfito de sodio, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 2 (295 mg, 66,2 %). MS(ESI) m/z:214 (M+1)⁺.

[Etapa b]

A una disolución de dietilfosfonoacetato de etilo (457 mg, 2,04 mmol) en tetrahidrofurano (14,0 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo hidruro de sodio (60 % en peso, 70,7 mg, 1,77 mmol), y la mezcla se agitó durante 15 min. A la disolución de reacción se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo el compuesto 2 (290 mg, 1,36 mmol), y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1,5 h. A la disolución de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto 3 (612 mg). MS(ESI) m/z:228(M-tBu+1)⁺.

[Etapa c]

A una disolución de compuesto 3 (612 mg, 2,04 mmol) en cloroformo (1,0 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución de reacción se sometió a purificación por extracción de fase sólida usando una columna de resina de intercambio catiónico (Waters, PoraPakTM, RxnCX) para proporcionar el compuesto 4 (220 mg, 88,2 %). MS(ESI) m/z:184 (M+1)⁺.

Los siguientes compuestos se produjeron según los Métodos de Producción 21-24 y los Ejemplos 7-14.

Tabla 15

Ejemplo de Referencia 15		MS(ESI) m/z:189 (M+1) ⁺
Ejemplo de Referencia 16		MS(ESI) m/z:189 (M+1) ⁺
Ejemplo de Referencia 17		MS(ESI) m/z:189 (M+1) ⁺

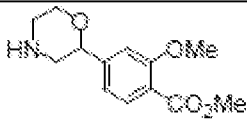
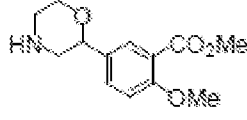
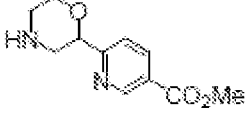
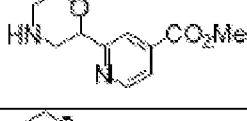
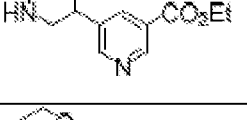
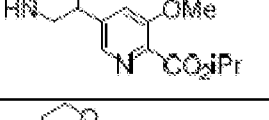
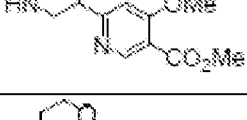
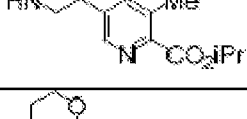
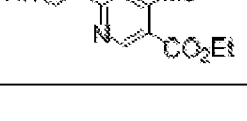
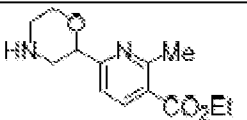
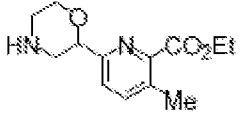
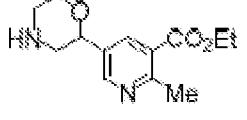
Ejemplo de Referencia 18		MS(APCI)m/z:252 (M+1) ⁺
Ejemplo de Referencia 19		MS(ESI) m/z:252 (M+1) ⁺
Ejemplo de Referencia 20		MS(ESI) m/z:223 (M+1) ⁺
Ejemplo de Referencia 21		MS(ESI) m/z:223 (M+1) ⁺
Ejemplo de Referencia 22		MS(ESI) m/z:237 (M+1) ⁺
Ejemplo de Referencia 23		MS(ESI) m/z:281 (M+1) ⁺
Ejemplo de Referencia 24		MS(ESI) m/z:253 (M+1) ⁺
Ejemplo de Referencia 25		MS(ESI) m/z:265 (M+1) ⁺
Ejemplo de Referencia 26		MS(ESI) m/z:251 (M+1) ⁺

Tabla 16

Ejemplo de Referencia 27		MS(APCI)m/z:251 (M+1) ⁺
Ejemplo de Referencia 28		MS(ESI) m/z:251 (M+1) ⁺
Ejemplo de Referencia 29		MS(ESI) m/z:251 (M+1) ⁺

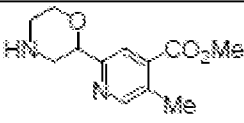
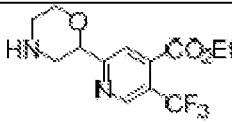
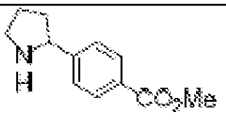
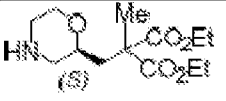
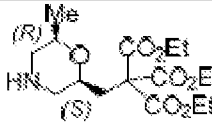
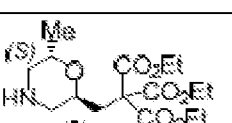
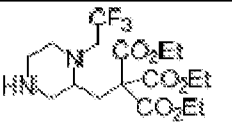
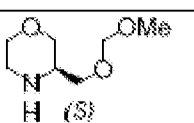
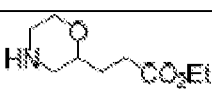
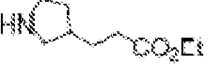
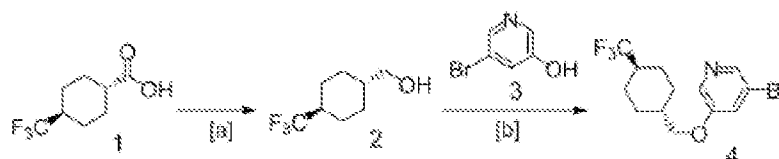
Ejemplo de Referencia 30		MS(ESI) m/z:237 (M+1) ⁺
Ejemplo de Referencia 31		MS(ESI) m/z:305 (M+1) ⁺
Ejemplo de Referencia 32		MS(ESI) m/z:206 (M+1) ⁺
Ejemplo de Referencia 33		MS(ESI) m/z:274 (M+1) ⁺
Ejemplo de Referencia 34		MS(ESI) m/z:332 (M+1) ⁺
Ejemplo de Referencia 35		MS(ESI) m/z:346 (M+1) ⁺
Ejemplo de Referencia 36		MS(ESI) m/z:346 (M+1) ⁺

Tabla 17

Ejemplo de Referencia 37		MS(ESI) m/z:413 (M+1) ⁺
Ejemplo de Referencia 38		MS(ESI) m/z:162 (M+1) ⁺
Ejemplo de Referencia 39		MS(ESI) m/z:188 (M+1) ⁺
Ejemplo de Referencia 40		MS(ESI) m/z:172 (M+1) ⁺
Ejemplo de Referencia 41		MS(ESI) m/z:186 (M+1) ⁺

Ejemplo de Referencia 42



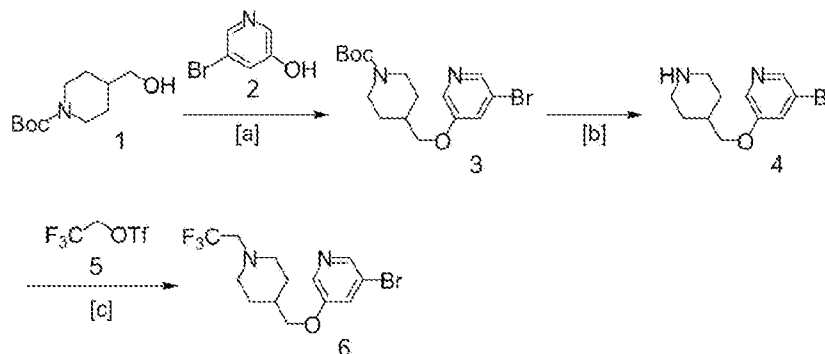
[Etapa a]

5 A una disolución de hidruro de litio y aluminio (2,90 g, 76,5 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadieron bajo enfriamiento con hielo el compuesto 1 (10,0 g, 51,0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo una disolución de agua (3,0 ml) en tetrahidrofurano (150 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. A la suspensión de reacción se añadió una disolución acuosa 4 M de hidróxido de sodio (3,0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió agua (3,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión de reacción se filtró a través de celite y se lavó con tetrahidrofurano (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 2 (8,70 g, 93,7 %). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)δ: 0,94-1,05 (2H, m), 1,27-1,38 (3H, m), 1,49 (1H, m), 1,90-2,01 (5H, m), 3,48 (2H, t, J=6Hz).

[Etapa b]

15 A una disolución de compuesto 2 (678 mg, 3,72 mmol) y compuesto 3 (540 mg, 3,10 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se añadieron trifenilfosfina (1,22 g, 4,66 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (941 mg, 4,66 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una disolución acuosa al 50 % de N,N-dimetilformamida al residuo y la mezcla se extrajo con heptano. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa al 50 % de N,N-dimetilformamida y disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 4 (972 mg, 92,6 %). MS(ESI) m/z:338,340 (M+1)⁺

Ejemplo de Referencia 43



[Etapa a]

25 A una disolución del compuesto 1 (2,04 g, 9,48 mmol) y compuesto 2 (1,50 g, 8,62 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadieron trifenilfosfina (2,71 g, 10,3 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (2,18 g, 10,8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La disolución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (2,90 g, 90,6 %). MS(ESI) m/z:371,373 (M+1)⁺

[Etapa b]

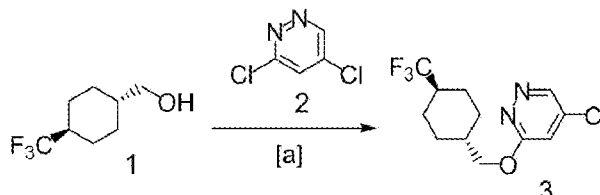
30 A una disolución del compuesto 3 (2,90 g, 7,81 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se añadió una disolución 4 M de acetato de etilo (19,5 ml, 78,0 mmol) de ácido clorhídrico, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se neutralizó con una disolución acuosa 2 M de hidróxido de sodio y se llevó a cabo separación de fases. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 4 (1,94 g, 91,5 %). MS(ESI) m/z:271,273 (M+1)⁺

[Etapa c]

35 A una disolución mixta de compuesto 4 (1,29 g, 4,76 mmol) en N,N- dimetilformamida (15 ml) y diisopropiletilamina (1,65 ml, 9,52 mmol) se añadió el compuesto 5 (1,37 ml, 9,52 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 3 h. A la disolución de reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 6 (1,61 g, 95,5 %). MS(ESI) m/z :353,355 (M+1)⁺

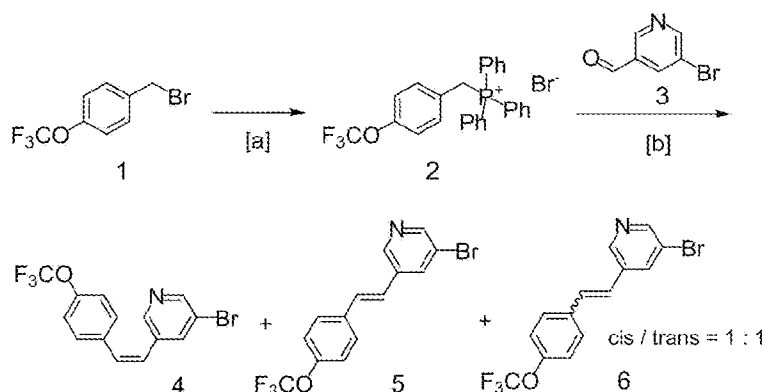
5 Ejemplo de Referencia 44



[Etapa a]

A una disolución de compuesto 1 (12,6 g, 61,7 mmol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 42, Etapa a, en tetrahidrofurano (225 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo hidruro de sodio (60 % en peso, 2,69 g, 67,3 mmol) en pequeñas partes, y la mezcla se agitó durante 30 min. A la disolución de reacción se añadió gota a gota bajo enfriamiento con hielo una disolución del compuesto 2 (8,35 g, 56,1 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml), y la mezcla se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se añadió agua (150 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (250 ml). La fase orgánica se lavó con disolución salina saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (4,95 g, 30,0 %). MS(ESI) m/z :295,297 (M+1)⁺.

Ejemplo de Referencia 45



[Etapa a]

A una disolución del compuesto 1 (5,00 g, 19,6 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió trifetilfosfina (5,66 g, 21,6 mmol), y la mezcla se agitó con calentamiento a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con tolueno (50 ml) y la mezcla se agitó aún más con calentamiento a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con hexano (150 ml) y el sólido resultante se recogió mediante filtración y se lavó con hexano (100 ml) para proporcionar el compuesto 2 (8,78 g, 86,6 %). MS(ESI) m/z :437.

[Etapa b]

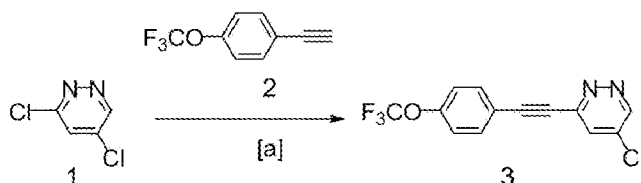
A una disolución mixta de compuesto 2 (3,62 g, 6,99 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió bajo enfriamiento con hielo hidruro de sodio (60 % en peso, 155 mg, 6,45 mmol), y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 min. A la disolución de reacción se añadió bajo enfriamiento con hielo el compuesto 3 (1,00 g, 5,38 mmol) en pequeñas partes, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 min. El material insoluble se filtró de la suspensión de reacción y se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (100 ml) y disolución salina saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 4 (864 mg, 46,7 %), el compuesto 5 (193 mg, 10,5 %) y el compuesto 6 (619 mg, 33,5 %) en forma de una mezcla cis/trans.

Compuesto 4: MS(ESI) m/z :344,346 (M+1)⁺.

Compuesto 5: MS(ESI) m/z :344,346 (M+1)⁺.

Compuesto 6: MS(ESI) m/z :344,346 (M+1)⁺.

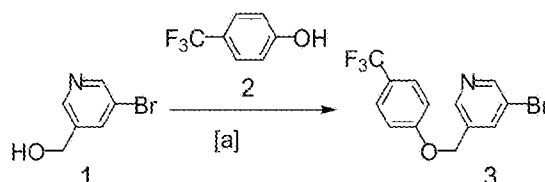
Ejemplo de Referencia 46



[Etapa a]

- 5 A una disolución mixta de compuesto 1 (200 mg, 1,34 mmol) y compuesto 2 (250 mg, 1,34 mmol) en N,N-dimetilformamida (4,0 ml) y trietilamina (2,0 ml) se añadieron dicloruro de bistrifenilfosfinapaladio (II) (94,2 mg, 134 μ mol), trifenilfosfina (70,4 mg, 268 μ mol) y yoduro de cobre (25,6 mg, 134 μ mol), y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno bajo calentamiento a 50 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua (30 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y disolución salina saturada (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (160 mg, 40,0 %). MS(ESI) m/z:299,301 (M+1)⁺.
- 10

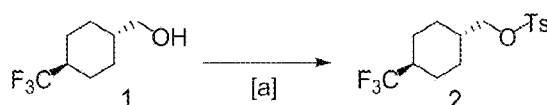
Ejemplo de Referencia 47



[Etapa a]

- 15 A una disolución de compuesto 1 (200 mg, 1,06 mmol) y compuesto 2 (224 mg, 1,38 mmol) en tetrahidrofurano (6,0 ml) se añadieron tributilfosfina (341 μ l, 1,38 mmol) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (349 mg, 1,38 mmol) en pequeñas partes, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión de reacción se diluyó con hexano (6,0 ml), el material insoluble se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el compuesto 3 (324 mg, 91,8 %). MS(ESI) m/z:332,334 (M+1)⁺.
- 20

Ejemplo de Referencia 48

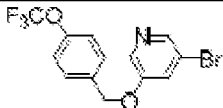
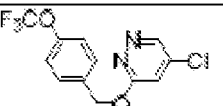
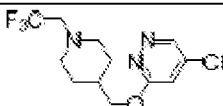
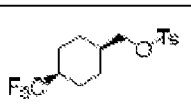


[Etapa a]

- 25 A una disolución de compuesto 1 (100 mg, 549 μ mol) obtenido en el Ejemplo de Referencia 42, Etapa a, en diclorometano (2,0 ml) se añadieron piridina (133 μ l, 1,65 mmol) y cloruro de p-toluensulfonilo (126 mg, 659 μ mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. A la disolución de reacción se añadió además cloruro de p-toluensulfonilo (62,8 mg, 329 μ mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con ácido clorhídrico 1 M (10 ml) e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml), y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 2 (176 mg, 95,2 %). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 0,92-1,03 (2H, m), 1,22-1,33 (2H, m), 1,68 (1H, m), 1,81-1,86 (2H, m), 1,89-2,00 (3H, m), 2,46 (3H, s), 3,84 (2H, d, J=6,2Hz), 7,35 (2H, d, J=8,2Hz), 7,78 (2H, d, J=8,2Hz).
- 30

Los siguientes compuestos se produjeron según los Métodos de Producción 25-29 y los Ejemplos 42-48.

Tabla 18

Ejemplo de Referencia 49		MS(ESI) m/z:348,350 (M+1) ⁺
Ejemplo de Referencia 50		MS(ESI) m/z:305,307 (M+1) ⁺
Ejemplo de Referencia 51		MS(ESI) m/z:310,312 (M+1) ⁺
Ejemplo de Referencia 52		¹ H-RMN (400MHz, CDCl ₃)δ: 1,37-1,54 (4H, m), 1,56-1,66 (4H, m), 1,97-2,11 (2H, m), 2,45 (3H, s), 3,96 (2H, d, J=7,2Hz), 7,36 (2H, d, J=8,5Hz), 7,80 (2H, d, J=8,5Hz)

Ejemplo Experimental 1:

[Método de ensayo de inhibición enzimática]

- 5 Se dispensaron una mezcla (10 l) de sustrato y un grupo de reactivos de cuantificación de colina (200 M de LPC (1-Oleoil-sn-glicero-3-fosfocolina Sigma #L1881), reactivo Amplex UltraRed 25 M (Invitrogen), 0,1 U/ml de Peroxidasa (TOYOBO), 1 U/ml de colina oxidasa (TOYOBO)), preparada con tampón de ensayo (50 mM de Tris (pH 8,0), NaCl 140 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, BSA al 0,1% (albúmina de suero bovino, SIGMA), Triton X-100 al 0,0025 %), enzima (0,4 ng/ l de ATX recombinante humano) (10 l), disolución que contiene compuesto (100 nl), en una placa de 384 pocillos, se incubaron a temperatura ambiente durante 1 h y se midió la fluorescencia (Ex. 525 nm/Em. 598 nm). Como patrón normalizado, se usó cloruro de colina. Se tomó un blanco exento de enzima como tasa
- 10 inhibidora de un 100 %, y un control exento de inhibidor como tasa inhibidora de un 0 %, se calculó la tasa inhibidora, y se calculó el valor de CI50 a partir del porcentaje de la actividad inhibidora en cada concentración.

Ejemplo Experimental 2:

- 15 [Medición de la actividad de ATX en plasma (ex vivo)]

- Se administró una disolución de administración de compuesto preparada mediante pulverización en húmedo en un molino mezclador (tipo: MM400) durante 10 min y ajuste a una concentración concreta con disolución acuosa al 0,5 % de carboximetilcelulosa por vía oral, a una rata Wistar macho (de 5 semanas de edad cuando se utilizó) a 5 ml/kg. Se tomaron muestras de sangre de la vena cervical en el tiempo de 8 a 24 h después de la administración. La sangre se trató con heparina usando un microtubo de recogida de sangre Capiject (CJ-AL, TERUMO CORPORATION), y el plasma se separó mediante centrifugación (4 °C, 12,000 rpm, durante 2 min), y se conservó a -80 °C. Después del muestreo de sangre, las ratas se sacrificaron mediante exanguie de la vena cava caudal bajo anestesia por inhalación de isoflurano. La medición de actividad de ATX en plasma se evaluó usando la concentración de colina en plasma, que se liberó a partir de lisofosfatidilcolina (sustrato de ATX) por medio de actividad de lisofosfolipasa D de ATX, como índice. Se añade una cantidad igual de 2 veces el tampón de ensayo (Tris-HCl 200 mM pH 9,0, MgCl₂ 10 mM, NaCl 1 M, Triton X-100 al 0,1 %) al plasma (12 l) y se hace reaccionar a 37 °C durante 6 h. Se añadieron la mezcla de reacción (10 µl) después de la reacción durante 6 h y 45 µl de disolución de reactivo R1 (Tris-HCl 100 mM pH 8,0, TOOS 0,5 mM, 10 U/ml de peroxidasa, Triton X-100 al 0,1 %) y se mezclaron y se midió la absorbancia a 550-700 nm y se usó como valor previo. Como patrón normalizado, se usó cloruro de colina. Se diluyó cloruro de colina 1 mM con 2 veces
- 20 de tampón de ensayo hasta en 7 etapas en una dilución en serie doble, se trató la disolución R1 de modo similar y se midió la absorbancia. Además, se añadieron 15 µl de disolución de reactivo R2 (Tris-HCl 100 mM pH 8,0, 4-aminoantipirina 1mM, 10 U/ml de colina oxidasa, Triton X-100 al 0,1 %), y la mezcla se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 10 min, y se midió la absorbancia a 550-700 nm. Se calculó la concentración de colina por tiempo de reacción a partir de la diferencia entre absorbancia después de la adición de disolución R2 y el valor previo medido antes de la adición de R2 y se usó como valor de actividad de ATX.
- 30
- 35

Fórmula de cálculo

actividad inhibidora (%) = 100x{1-[concentración de colina (µM) de grupo de administración de sustancia de ensayo/concentración de colina (µM) de grupo de control de disolvente]}

Los resultados obtenidos en los Ejemplos Experimentales 1 y 2 se muestran en las siguientes Tablas.

Tabla 19

Ejemplo	Ejemplo Experimental 1 ATX humano CI50 (nM)	Ejemplo Experimental 2 Ensayo de administración única a rata (%) de actividad inhibidora 8 h después de administración oral de 1 mg/kg)
1-1	1	94
1-2	5	93
2	9	72
3	35	
4	17	
5	1	92
6	4	71
7-1	1	
7-2	2	
8-1	2	92
8-2	20	47
9-1	2	94
9-2	3	94
10-1	1	
10-2	3	

Tabla 20

11-1	10	
11-2	25	
12	1	76
13	3	71
14	12	92
15	42	75
16	13	89
17	56	
18-1	133	
18-2	1042	
19-1	1	
19-2	31	
19-3	5	
19-4	49	
20	2	
21	56	
22-1	3	89
22-2	74	no realizado
23	11	83
24	13	
25	1	91
26	5	82
27	56	
28	4	
29	3	80
30	2	
31	4	90
32	26	
33	57	
34	121	

Tabla 21

35	1	
36	6	
37	8	
38	332	
39	7	64
40	12	
41	31	
42	8	
43	13	
44	350	
45	7	61
46	2	74
47	3	
48	35	
49	3	
50	10	
51	5	
52	7	
53	1	
54	5	
55	2	
56	7	
57	7	
58	4	
59	5	
60	5	
61	15	
62	1	
63	7	
64	1	
65	15	
66	5	

Tabla 22

67	13	
68	14	
69	152	
70	135	
71	104	
72	8	
73	9	
74	10	
75	68	
76	78	
77	381	
78	91	
79	109	
80	493	
81	12	
82	19	69
83	8	69
84	21	69
85	29	
86	139	
87	16	95
88	133	
89	9	
90	419	
91	24	
92	57	73
93	39	70
94	32	
95	36	
96	19	
97	378	

Tabla 23

98	130	
99	50	
100	204	
101	113	

Ejemplo Experimental 3:

[Consideración de la acción del inhibidor de ATX en modelo de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en ratones]

- 5 Se evaluó la eficacia de un inhibidor de ATX (Ejemplo 5, en lo sucesivo mencionado como ejemplo 5 en las Figuras) en un modelo de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (BLM) usando, como índice, la variación de cada marcador de índice de fibrosis en plasma o BALF, o genes relacionados con fibrosis en el pulmón. Como resultado de ello, el inhibidor de ATX suprimió SP-D en plasma (Figura 1) y, con respecto a los genes en pulmón, mostró una acción supresora de la expresión en Col1a1 (Figura 2), CTGF (Figura 3), IL-6 (Figura 4). También suprimió la actividad de
- 10 ATX en plasma por completo (Figura 5), y también mostró una acción supresora de la producción de LPA (C18:2) en BALF (Figura 6).

Producción de modelo de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina

- Se agruparon ratones de 8 semanas en la constitución de grupos que se muestra en el Tabla 24 usando un método de simulación, de tal manera que el peso corporal se volviera uniforme antes del día anterior a la administración de bleomicina (SOP/STA/RA-0003). Los ratones se anestesiaron con isoflurano, se les administró por vía intratraqueal 0,5 mg/ml de disolución de bleomicina a 50 µl/cabeza para producir un modelo de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (1,25 U/kg). En el grupo salino, se administró disolución fisiológica salina en vez de bleomicina. El inhibidor de ATX (Ejemplo 5) se administró por vía oral dos veces al día a partir del día de administración de bleomicina. Además, se midió el peso corporal una vez al día a partir del día del agrupamiento.

Tabla 24

Constitución de grupos de modelo de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina				
Nº. Grupo	BLM	Sustancia de ensayo	Período (días)	n
1	ninguno	vehículo	14	10
2	1,25 U	vehículo	14	10
3	1,25 U	inhibidor de ATX (Ejemplo 5), 30 mg/kg, dos veces al día	14	10

Método de preparación de inhibidor de ATX

- Se añadió un equivalente de una mezcla de NaOH 1N y disolución de CMC al 0,5 % (100 µl en total) con respecto al inhibidor de ATX (Ejemplo 5), se añadieron 10 perlas de circonia (φ3 mm), y se pulverizaron usando un molino mezclador MM400 (frecuencia 28,01/min, tiempo de pulverización 10 min). Se añadió CMC al 0,5 % a 30 mg/ml para proporcionar una suspensión y la suspensión se sometió a tratamiento de ultrasonidos durante 10 min. El volumen de dosis de administración fue de 10 ml/kg y la cantidad de dosis de administración fue de 30 mg/kg. La administración se llevó a cabo dos veces al día y la administración inicial se llevó a cabo 30 min antes de la administración de BLM.

Reactivo

- 30 Clorhidrato de bleomicina para inyección (BLM, nombre del producto: Bleo (5 mg/ampolla), fabricante: Nippon Kayaku Co., Ltd., número de fabricación: 250590, método de preparación: se disolvió BLM en disolución salina fisiológica a una concentración de 1 mg/ml y a continuación se diluyó con disolución salina fisiológica para preparar una disolución de 0,5 mg/ml, y se administró por vía intratraqueal a una tasa de 50 µl/cabeza.

- 35 Disolución salina fisiológica de Otsuka (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., condición de conservación: conservación a temperatura ambiente).

Estuche de Ensayo de Colágeno Soluble/Insoluble de Sircol (Biocolor, S1111).

Estuche SP-D de rata/ratón "YAMASA" EIA (YAMASA CORPORATION, 80072).

Animal de ensayo

- 40 Especie animal: ratón hembra C57BL/6J, proveedor: CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC., número de animales utilizados: 10 por grupo (edad a la recepción: 7 semanas).

Ambiente de crianza

Temperatura establecida (intervalo permitido): 23 °C (20-26 °C), humedad establecida (intervalo permitido): 55 % (de un 30 a un 70 %), contraste establecido: iluminación de 12 h (luz de 7:00 am-7:00 pm), agua, comida: ingesta libre.

Toma de muestras y medición de cada índice

- 5 A los 14 días de la administración de bleomicina, se recogieron plasma, BALF y tejido pulmonar. BALF se recuperó y se midió la concentración de LPA (18:2) en BALF (Figura 6). Después de recoger la sangre de la vena cava abdominal, la sangre se anticoaguló usando heparina y se centrifugó para recoger el plasma. A continuación, se midió la actividad de ATX (Figura 5) y SP-D (Figura 1) en el plasma. Además, se abrió el tórax y se recogió todo el tejido pulmonar, y se analizó la expresión génica de cada uno de Col1a1 (Figura 2), CTGF (Figura 3) e IL-6 (Figura 4) en el pulmón. Para el análisis de la expresión génica, se extrajo ARNm del tejido pulmonar usando TRIzol, se llevó a cabo transcripción inversa usando un estuche de Life Technologies, y se llevó a cabo qPCR usando una sonda Taqman.

Medición de concentración de LPA en BALF

- 15 Se añadió una disolución de disolvente orgánico y LPA (17:0) a modo de sustancia de patrón interno al BALF recogido (200 µl), y se secó la mezcla hasta solidez a presión reducida a 35 °C. Se añadieron 50 µl de disolución acuosa de etanol al 50 % al residuo después del secado y la disolución rediseñada se usó como muestra de análisis. La muestra de análisis se separó mediante una columna de fase inversa y se detectó LPA (18:2) mediante el sistema QTRAP6500 (ABSciex). Además, el patrón de referencia de síntesis de LPA (18:2) se añadió al tampón PBS utilizado para la recuperación de BALF y se comparó con la muestra de la curva analítica que se sometió a un pretratamiento similar, mediante lo cual se calculó la concentración de LPA (18:2) presente en BALF (Figura 6).

20 Medición de actividad de ATX en plasma

A través de la medición y cálculo a partir del plasma recogido mediante un método similar al Ejemplo Experimental 2, se obtuvo el valor de actividad de ATX (Figura 5).

Análisis estadístico

- 25 Se analizaron la diferencia entre el grupo de disolución salina y el grupo de administración de BLM y la diferencia entre el grupo de administración de BLM y el grupo de administración de compuesto, mediante ensayo de t de Student, en el que el nivel de significación fue de un 5 % en ambos lados. El análisis estadístico se llevó a cabo con SAS.

Ejemplo Experimental 4

[Estudio de acción de inhibidor de ATX sobre la presión intraocular de *Macaca fascicularis*]

- 30 Se evaluó la eficacia del inhibidor de ATX (Ejemplo 5, en lo sucesivo indicado como ejemplo 5 en las Figuras) para un modelo de alta presión intraocular inducida por láser de *Macaca fascicularis*, usando la acción de disminución de presión intraocular a modo de índice. Como resultado de ello, el inhibidor de ATX (Ejemplo 5) mostró una acción de disminución de presión intraocular estadísticamente significativa en las dos vías de administración, tanto en la administración oral individual del fármaco de ensayo (Figura 7) como en la administración de instilación única del fármaco de ensayo (Figura 8).

35 Producción de modelo de alta presión intraocular inducida por láser de *Macaca fascicularis*

- 40 Se irradió uniformemente un rayo láser verde a una longitud de onda de 532 nm a 360° alrededor de la malla trabecular, que es el paso excretor del humor acuoso, solo del ojo izquierdo, de manera que se indujo una elevada presión intraocular. El ojo derecho se mantuvo normal. Después de un período de aclimatación de 7 días, los animales se agruparon en la constitución de grupos que se muestra en el Tabla 25. La administración se llevó a cabo en un ensayo cruzado utilizando los animales de manera repetida para el inhibidor de ATX, el vehículo y la sustancia de control positivo tal como se muestra en el Tabla 26.

Tabla 25

Grupo	Sustancia de ensayo y sustancia de control	Vía de administración	Dosis	Número de animales (Nº. de animal)*
1	vehículo oral	oral	-	10 ((1)-(10))
2	vehículo por instilación	instilación	-	
3	inhibidor de ATX (Ejemplo 5)	oral	100 mg/kg	
4		instilación	0,0135 mg/ojo	
5	Disolución oftálmica GLANATEC al 0,4 %	instilación	0,12 mg/ojo	

*: Los animales se usaron de manera repetida.

Sustancia de control positivo: disolución oftálmica GLANATEC al 0,4 %

Tabla 26

Esquema de administración (fecha de administración)	Animal N°.				
	(1) , (2)	(3) , (4)	(5) , (6)	(7) , (8)	(9) , (10)
1ª administración (día 0)	administración oral de vehículo oral	administración oral de inhibidor de ATX	administración por instilación de vehículo de instilación	administración por instilación de inhibidor de ATX	disolución oftálmica GLANATEC al 0,4 %
2ª administración (día 7)	administración oral de inhibidor de ATX	administración por instilación de vehículo de instilación	administración por instilación de inhibidor de ATX	disolución oftálmica GLANATEC al 0,4 %	administración oral de vehículo oral
3ª administración (día 14)	administración por instilación de vehículo de instilación	administración por instilación de inhibidor de ATX	disolución oftálmica GLANATEC al 0,4 %	administración oral de vehículo oral	administración oral de inhibidor de ATX
4ª administración (día 21)	administración por instilación de inhibidor de ATX	disolución oftálmica GLANATEC al 0,4 %	administración oral de vehículo oral	administración oral de inhibidor de ATX	administración por instilación de vehículo de instilación
5ª administración (día 28)	disolución oftálmica GLANATEC al 0,4 %	administración oral de vehículo oral	administración oral de inhibidor de ATX	administración por instilación de vehículo de instilación	administración por instilación de inhibidor de ATX

Método de preparación de disolución de administración oral de inhibidor de ATX

- Se pesó la cantidad necesaria de inhibidor de ATX (Ejemplo 5), se transfirió a un mortero de ágata y se molió de forma ligera. Se añadieron varias gotas de vehículo oral (CMC- Na al 0,5 % p/v) gota a gota y se mezclaron con el inhibidor de ATX (Ejemplo 5). La adición gota a gota del vehículo oral a la mezcla y la mezcla se repitieron para producir una pasta. La pasta se transfirió a un vaso graduado y el vehículo oral se añadió al 60 % de la cantidad de preparación final. El vehículo (0,5 mol/l de NaOH que contenía CMC-Na al 0,5 % p/v) se añadió con agitación con un agitador (NaOH fue de 0,75 moles con respecto a 1 mol en el Ejemplo 5). Se añadió el vehículo oral para aumentar la cantidad y se confirmó que el pH no era mayor que 11,0 (valor medido: pH 10,55-10,88).

Método de preparación de disolución de administración por instilación de inhibidor de ATX

- Se mezcló una disolución mixta de ácido bórico/ácido fosfórico/ácido acético de 0,04 mol/l (307 ml) con una disolución acuosa de hidróxido de sodio de 0,2 mol/l (193 ml) (pH de aproximadamente 8,4), se ajustó el pH a 8,5 con 1 mol/l de ácido clorhídrico para preparar el tampón de Britton-Robinson (pH 8,5). Se disolvió Kolliphor EL al 5 % en lo anterior y la disolución resultante se usó como vehículo de administración por instilación (disolución de Kolliphor EL al 5 % p/v (pH 8,5)). Se midieron 4,5 mg de inhibidor de ATX (Ejemplo 5) en un matraz de medición de 10 ml, se añadió el vehículo de administración por instilación (9,6 ml) y la mezcla se sometió a tratamiento de ultrasonidos durante 30 minutos en una lavadora de ultrasonidos ajustada a aproximadamente 40 °C. Después de la confirmación de suspensión uniforme, el vehículo de administración por instilación se usó para llenar hasta la línea marcada del matraz de medición, y la mezcla se sometió a tratamiento de ultrasonidos durante 40 min de la misma manera que se ha descrito anteriormente, y la disolución completa se confirmó por observación visual. Cuando se formó la suspensión en este momento, el tratamiento por ultrasonidos continuó hasta disolución completa.

Reactivos

- CMC-Na (Sigma-Aldrich Co. LLC)
- Kolliphor EL (Sigma-Aldrich Co. LLC, C5156)
- ácido bórico (Sigma-Aldrich Co. LLC, B6768)
- ácido fosfórico (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, 162-20492)
- ácido acético (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, 017-00256)
- agua para inyección (Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.)
- solución oftálmica de GLANATEC al 0,4 % (Kowa Company, Ltd.): sustancia de control positivo

Animal de ensayo

- Especies animales: Macaca fascicularis macho
- Proveedor: Shin Nippon Science Co., Ltd.
- Número de animales utilizados: 10 (de 7 a 8 años de edad en el momento del inicio de la aclimatación)

Ambiente de cría

- Temperatura: medida: 25,4-27,5 °C, intervalo permitido 23-29 °C
- Humedad: medida: 47-74 %, intervalo permitido 30-70 %
- Frecuencia de ventilación: 15 veces/hora
- Iluminación: iluminación artificial durante 12 horas al día (iluminación de 07:00 a 19:00)

- Alimentación: se proporcionó alimento sólido (Purina Mills LLC, HF Primate J 12G 5K9J) aproximadamente 108 g (aproximadamente 12 g x 9) una vez al día, de 14:00 a 16:00, y el resto de la alimentación recogió antes de las 11:00 del día siguiente (antes de la administración en el caso de día de administración).

Agua potable: ingesta libre utilizando un sistema automático de suministro de agua

Medición de la presión intraocular

El animal se mantuvo bajo anestesia y se midió la presión intraocular tres veces utilizando un tonómetro de retroceso (TonoVet Tonometer TV01, Tiolat Oy). El valor adoptado fue el valor mediano de las tres mediciones. No se usó anestésico de superficie teniendo en consideración la irritación de la córnea debida a la administración frecuente de anestésico de superficie.

5 Punto de medición de presión intraocular

Antes de la administración del compuesto, aproximadamente 1, 2, 4, 8 y 24 h después de la administración (6 puntos en cada día de administración).

Análisis estadístico

10 En cuanto a la presión intraocular del ojo izquierdo (ojo con presión intraocular elevada), se calcularon el error medio y estándar del valor adoptado, el error medio y estándar de la tasa de cambio desde antes de cada administración, y el error medio y estándar de la cantidad de cambio desde el momento antes de cada administración, en cada instante de medición.

Administración por instilación

15 1) Para examinar la presencia o ausencia del efecto en cada instante sobre la acción de disminución de presión intraocular después de la administración, se llevó a cabo un análisis de covarianza usando el individuo como variable, el grupo de administración como factor fijo, y la presión intraocular antes de la administración como covariable en cada instante después de la administración, y se llevó a cabo un ensayo de comparación entre el grupo de vehículo de instilación (administración por instilación), el grupo de sustancia de ensayo (administración por instilación) y el grupo de sustancia de control positivo (no se ajustó la multiplicidad).

20 2) En cuanto a la tasa de cambio y la cantidad de cambio de la presión intraocular desde el instante antes de cada administración, se llevó a cabo un análisis de varianza utilizando al individuo como variable y el grupo de administración y día de administración como factores fijos en cada instante después de la administración, y se llevó a cabo un ensayo de comparación entre el grupo de vehículo de instilación (administración por instilación), el grupo de sustancia de ensayo (administración por instilación) y el grupo de sustancia de control positivo.

25 Administración oral

1) Para examinar la presencia o ausencia del efecto en cada instante sobre la acción de disminución de la presión intraocular después de la administración, se llevó a cabo un análisis de covarianza usando el individuo como variable, el grupo de administración como factor fijo y la presión intraocular antes de la administración como covariable en cada instante después de la administración, y se llevó a cabo un ensayo de comparación entre el grupo de vehículo oral (administración oral) y el grupo de sustancia de ensayo (administración oral).

2) En cuanto a la tasa de cambio y la cantidad de cambio de la presión intraocular desde el instante antes de cada administración, se llevó a cabo un análisis de varianza utilizando el individuo como variable, y el grupo de administración y día de administración como factores fijos en cada instante después de la administración, y se llevó a cabo un ensayo de comparación entre el grupo de vehículo oral (administración oral) y el grupo de sustancia de ensayo (administración oral).

Se utilizó el Sistema SAS para Windows, Versión 9.3 (SAS Institute Inc.) para estos ensayos. El nivel de significación de los ensayos fue de un 5 % en ambos lados.

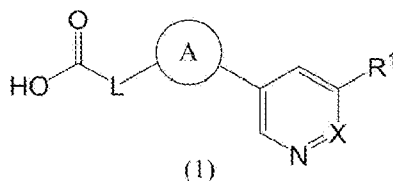
Aplicabilidad industrial

40 El compuesto de la presente invención tiene una acción inhibidora superior de autotaxina y es útil como fármaco profiláctico o terapéutico para enfermedades causadas por autotaxina, por ejemplo, diversas enfermedades tales como cáncer o tumor (por ejemplo, melanoma maligno, tumor cerebral, neuroblastoma, glioblastoma multiforme, linfoma de Hodgkin VEB positivo, glioblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumor de pulmón, tumor de mama, tumor de ovario, tumor de páncreas, tumor intraepitelial de próstata, tumor de próstata, tumor de la glándula tiroides, linfoma folicular, tumor hepático, carcinoma de células renales, y similares), enfermedad fibrótica (por ejemplo, fibrosis pulmonar, esclerodermia, fibrosis hepática, fibrosis renal, nefropatía diabética, aterosclerosis, y similares), enfermedades inflamatorias (por ejemplo, asma, EPOC, artritis reumatoide, artritis deformante, NASH, NAFLD, obesidad relacionada con diabetes tipo II, síndrome coronario agudo, enfermedad de intestino inflamatorio, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, dolor neuropático, prurito, y similares), enfermedades oftálmicas (por ejemplo, glaucoma, y similares), enfermedad urológica (por ejemplo, prostatomegalia, y similares), y otros.

50 La presente solicitud se basa en la solicitud de patente N°. 2018-141254 presentada en Japón.

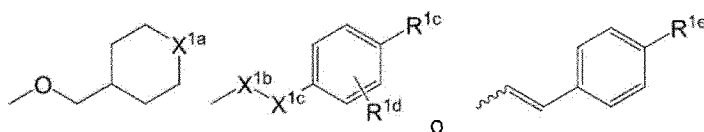
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de ácido carboxílico representado por la siguiente fórmula (1) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento o profilaxis de una enfermedad que implica o está causada por autotaxina:



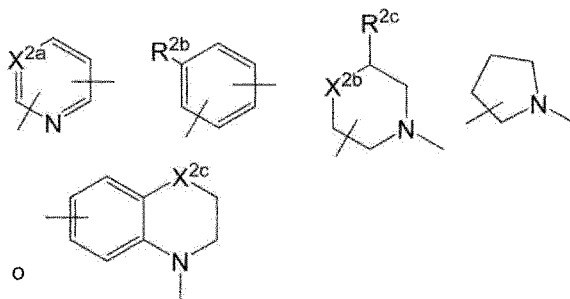
5

en la que R^1 es



10

en la que X^{1a} es $-C(R^{1a})_2-$, en la que los símbolos plurales R^{1a} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, perfluoroalquilo C_1-C_2 , perfluoroalcoxi C_1-C_2 o alquilo C_1-C_6 , o los símbolos plurales R^{1a} se unen para formar 1,1-cicloalquileno C_3-C_6 o $-NR^{1b}-$, en la que R^{1b} es un átomo de hidrógeno o perfluoroalquilo C_1-C_2 , X^{1b} y X^{1c} son iguales o diferentes y cada uno es $-O-$ o $-CH_2-$ siempre que X^{1b} y X^{1c} no sean simultáneamente $-O-$, R^{1c} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, perfluoroalquilo C_1-C_2 , perfluoroalcoxi C_1-C_2 , alquilo C_1-C_6 o perfluoroalquiltio C_1-C_2 , R^{1d} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o alquilo C_1-C_6 y R^{1e} es un átomo de hidrógeno, perfluoroalquilo C_1-C_2 o perfluoroalcoxi C_1-C_2 , X es $-N=$ o $-CH=$, anillo A es



15

en la que X^{2a} es $-N=$ o $-CR^{2a}=$, en la que R^{2a} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ,

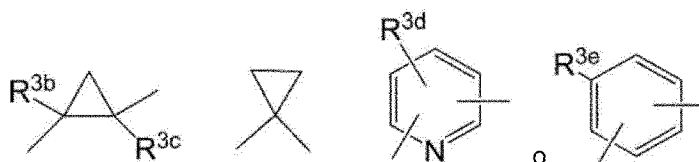
R^{2b} es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ,

R^{2c} es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , X^{2b} es $-O-$, $-NR^{2d}-$, en la que R^{2d} es un átomo de hidrógeno o perfluoroalquilo C_1-C_2 o $-CHR^{2e}-$, en la que R^{2e} es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ,

20

X^{2c} es $-(CH_2)_{n'}-$, en la que n' es 0 o 1 u $-O-$,

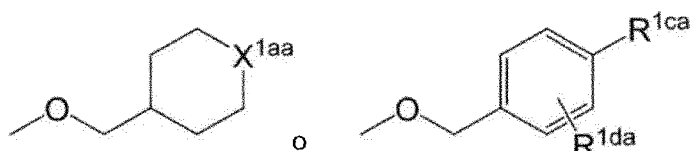
L es $-(CHR^{3a})_n-$, en la que n es 0, 1, 2 o 3, los símbolos plurales R^{3a} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o un alquilo C_1-C_6 , $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_{m'}-$, en la que m y m' son iguales o diferentes y cada uno es 0, 1 o 2, alquenileno C_2-C_3 ,



25

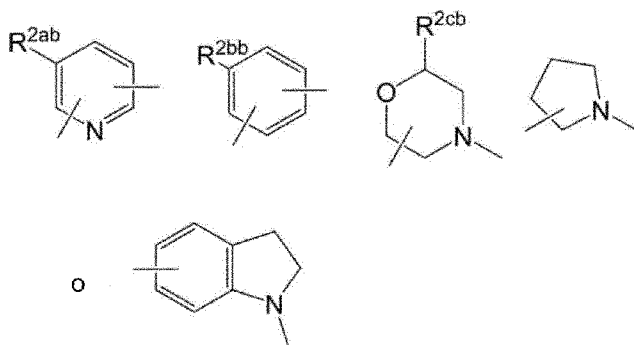
en la que R^{3b} y R^{3c} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , R^{3d} es un átomo de hidrógeno, alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 o perfluoroalquilo C_1-C_2 , R^{3e} es un átomo de hidrógeno, alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 o perfluoroalquilo C_1-C_2 .

2. El compuesto de ácido carboxílico según la reivindicación 1, en el que R^1 es

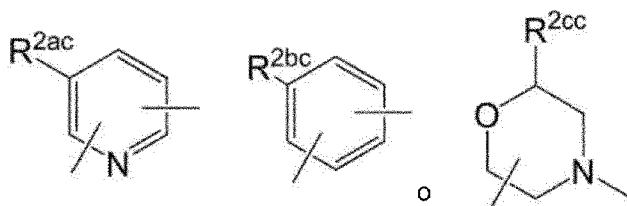


en la que X^{1aa} es $-C(R^{1aa})_2-$, en la que los símbolos plurales R^{1aa} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno, perfluoroalquilo C_1-C_2 o alquilo C_1-C_6 o los símbolos plurales R^{1aa} se unen para formar 1,1-cicloalquilenos C_3-C_6 o $-NR^{1ba}-$, en la que R^{1ba} es un átomo de hidrógeno o perfluoroalquilo C_1-C_2 , R^{1ca} es perfluoroalquilo C_1-C_2 , perfluoroalcoxi C_1-C_2 o perfluoroalquilo C_1-C_2 , y R^{1da} es un átomo de halógeno o alquilo C_1-C_6 , o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

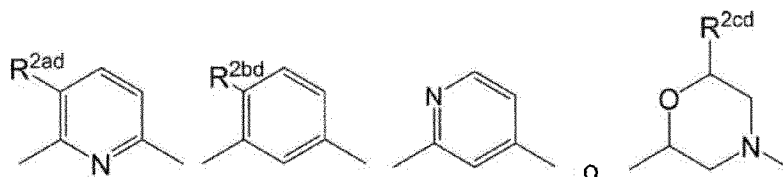
3. El compuesto de ácido carboxílico según la reivindicación 1 o 2, en el que el anillo A es



en la que R^{2ab} es un átomo de hidrógeno, alcoxi C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 , R^{2bb} es un átomo de hidrógeno, alcoxi C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 , y R^{2cb} es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, preferentemente en el que el anillo A es

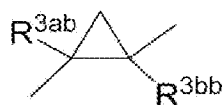


en la que R^{2ac} es un átomo de hidrógeno, alcoxi C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 , R^{2bc} es un átomo de hidrógeno, alcoxi C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 , y R^{2cc} es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, más preferentemente en el que el anillo A es



en la que R^{2ad} es un átomo de hidrógeno, alcoxi C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 , R^{2bd} es un átomo de hidrógeno, alcoxi C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 , y R^{2cd} es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de ácido carboxílico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que L es $-(CH_2)_n-$, en la que n es 1 o 2 o



en la que R^{3ab} y R^{3bb} son iguales o diferentes y cada uno es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de ácido carboxílico según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que X es $-N=$, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de ácido carboxílico según la reivindicación 1, en el que el compuesto representado por la fórmula (1) es cualquiera de los siguientes, o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos:

- 10 ácido trans-2-[2-metoxi-5-(5-[[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]piridin-3-il)fenil]ciclopropancarboxílico,
 ácido trans-2-[2-metoxi-5-(6-[[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]piridazin-4-il)fenil]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-[2-metoxi-5-(6-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridazin-4-il)fenil]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2R)-2-[2-metoxi-5-(6-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridazin-4-il)fenil]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-(5-metoxi-5'-[[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]-2,3'-bipiridin-6-il)ciclopropancarboxílico,
- 15 ácido (1S,2S)-2-[3-metoxi-6-(6-[[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]piridazin-4-il)piridin-2-il]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-[3-metoxi-6-(6-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridazin-4-il)piridin-2-il]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-(5-[[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]-3,4'-bipiridin-2'-il)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2R)-2-(5-[[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]-3,4'-bipiridin-2'-il)ciclopropancarboxílico,
- 20 ácido (1S,2S)-2-(5-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]-3,4'-bipiridin-2'-il)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2R)-2-(5-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]-3,4'-bipiridin-2'-il)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-[4-(6-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridazin-4-il)piridin-2-il]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2R)-2-[4-(6-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridazin-4-il)piridin-2-il]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-(5'-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]-2,3'-bipiridin-6-il)ciclopropancarboxílico,
- 25 ácido (1R,2R)-2-(5'-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]-2,3'-bipiridin-6-il)ciclopropancarboxílico,
 ácido (1S,2S)-2-[3-metoxi-6-(6-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridazin-4-il)piridin-2-il]-1-metilciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2R)-2-[3-metoxi-6-(6-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridazin-4-il)piridin-2-il]-1-metilciclopropancarboxílico,
- 30 ácido (1S,2S)-2-[2-etoxi-5-(6-[[1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il]metoxi]piridazin-4-il)fenil]ciclopropancarboxílico,
 ácido 3-[(2S)-4-(5-[[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
 ácido 3-[(2S)-4-(5-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
 ácido 3-[(2S)-4-(5-[[3-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
 ácido 3-[(2S)-4-(5-[[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
- 35 ácido 3-[(2S)-4-(5-[[2-metil-4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
 ácido 3-[(2S)-4-(5-[[3-cloro-4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
 ácido 3-[(2S,6R)-6-metil-4-(5-[[4-(trifluorometoxi)bencil]oxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]propanoico,
 ácido (1S,2S)-2-[(2S)-4-(5-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]ciclopropancarboxílico,

ácido (1R,2R)-2-[(2S)-4-(5-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]ciclopropancarboxílico,
 ácido (1R,2R)-2-[(2R)-4-(5-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]ciclopropancarboxílico, o
 ácido (1S,2S)-2-[(2R)-4-(5-[[trans-4-(trifluorometil)ciclohexil]metoxi]piridin-3-il)morfolin-2-il]ciclopropancarboxílico.

5 7. El compuesto de ácido carboxílico para uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la enfermedad que implica o es causada por la autotaxina es cáncer o tumor, una enfermedad fibrótica, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad oftálmica, una enfermedad urológica, obesidad relacionada con diabetes tipo II o un síndrome coronario agudo.

10 8. El compuesto de ácido carboxílico para uso según la reivindicación 7, en donde el cáncer o tumor es melanoma maligno, tumor cerebral, neuroblastoma, glioblastoma multiforme, linfoma de Hodgkin VEB positivo, glioblastoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, tumor de pulmón, tumor de mama, tumor de ovario, tumor de páncreas, tumor intraepitelial de próstata, tumor de próstata, tumor de la glándula tiroides, linfoma folicular, tumor hepático o carcinoma de células renales; en el que la enfermedad fibrótica es fibrosis pulmonar, esclerodermia, fibrosis hepática, fibrosis renal, nefropatía diabética o aterosclerosis; en el que la enfermedad inflamatoria es asma, EPOC, artritis reumatoide, artritis deformante, NASH, NAFLD, enfermedad de intestino inflamatorio, enfermedad de Crohn, colitis
 15 ulcerosa, dolor neuropático o prurito; en el que el síndrome coronario agudo es angina de pecho o infarto de miocardio; en el que la enfermedad oftálmica es glaucoma; y en el que la enfermedad urológica es prostatomegalia.

Fig. 1

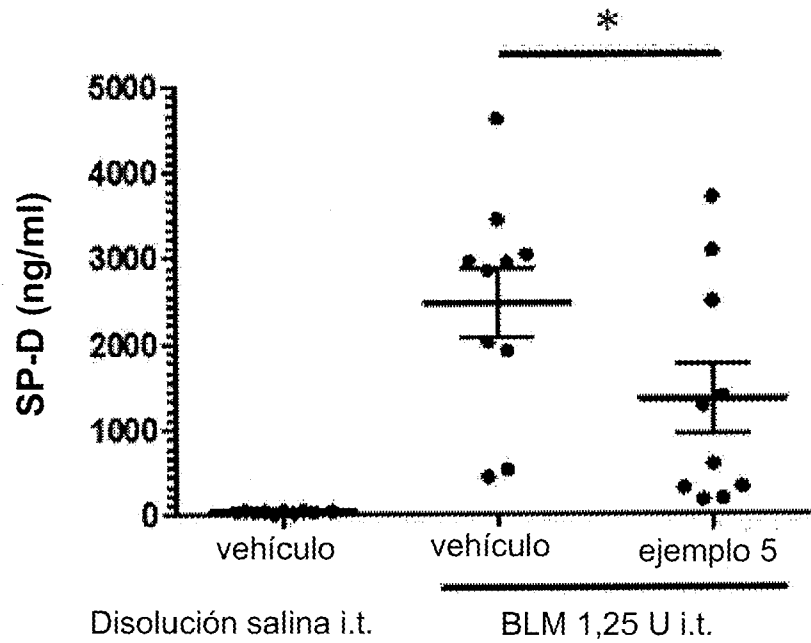


Fig. 2

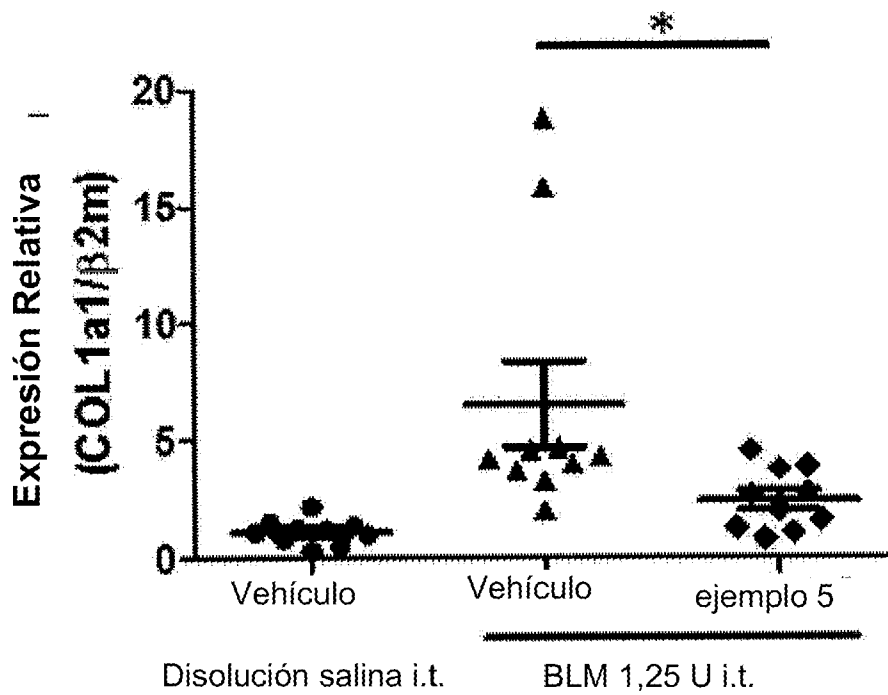


Fig. 3

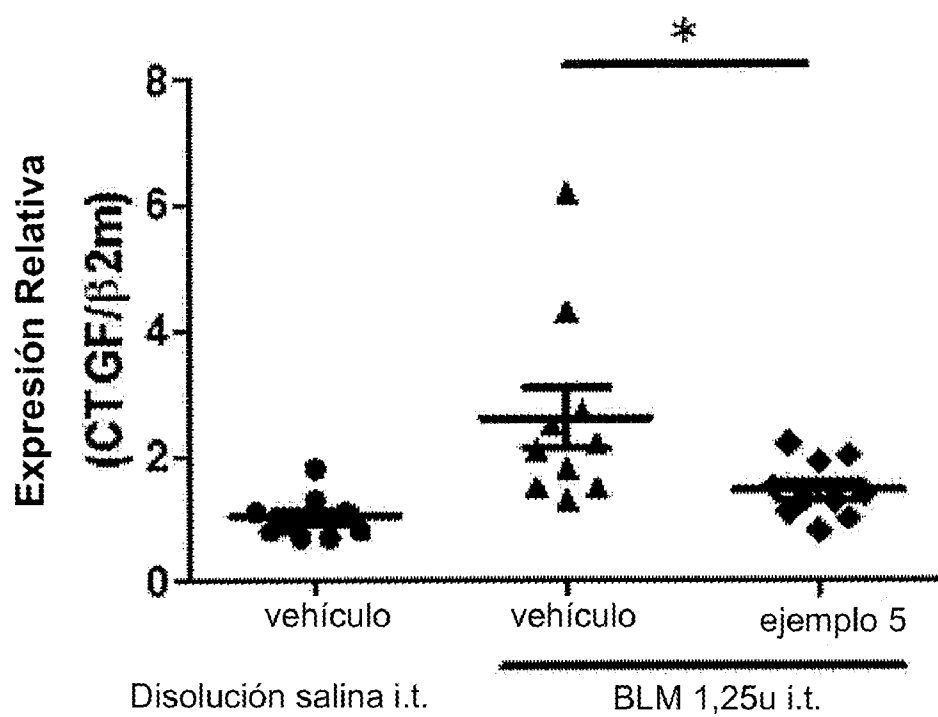


Fig. 4

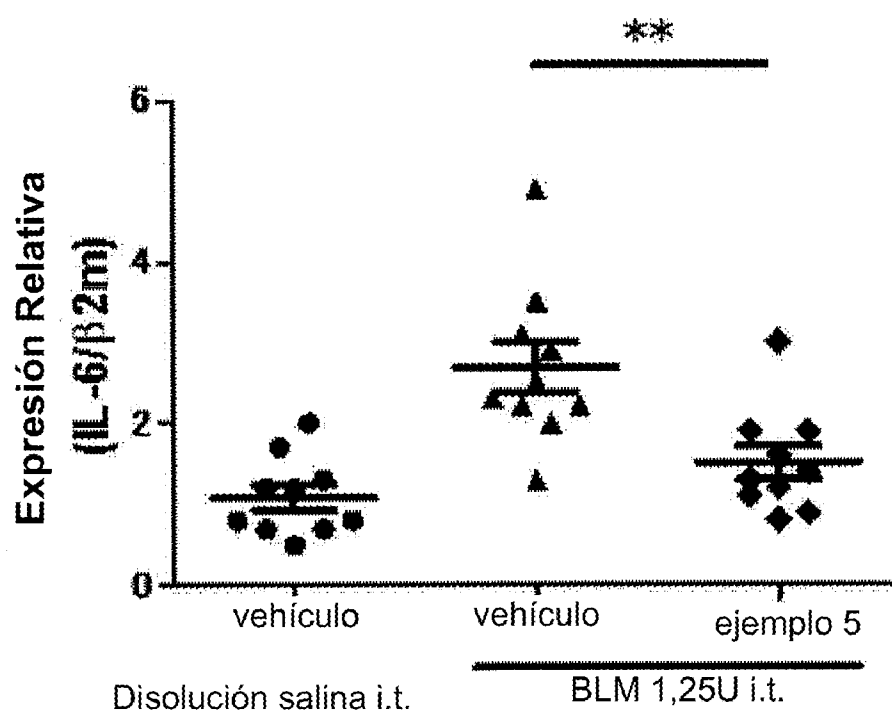


Fig. 5

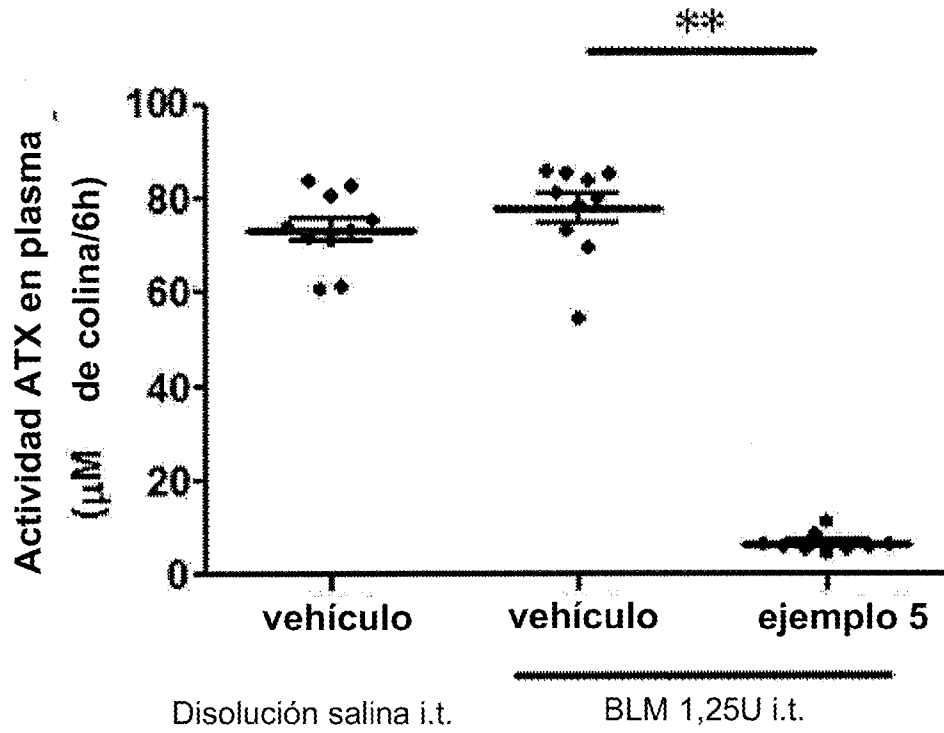


Fig. 6

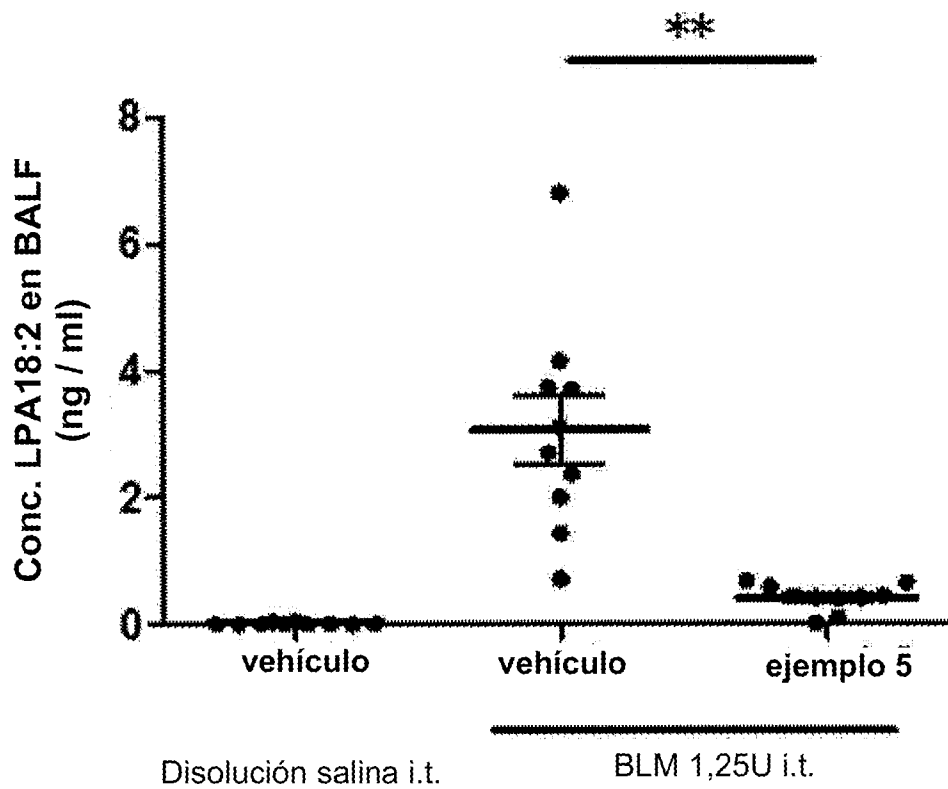


Fig. 7

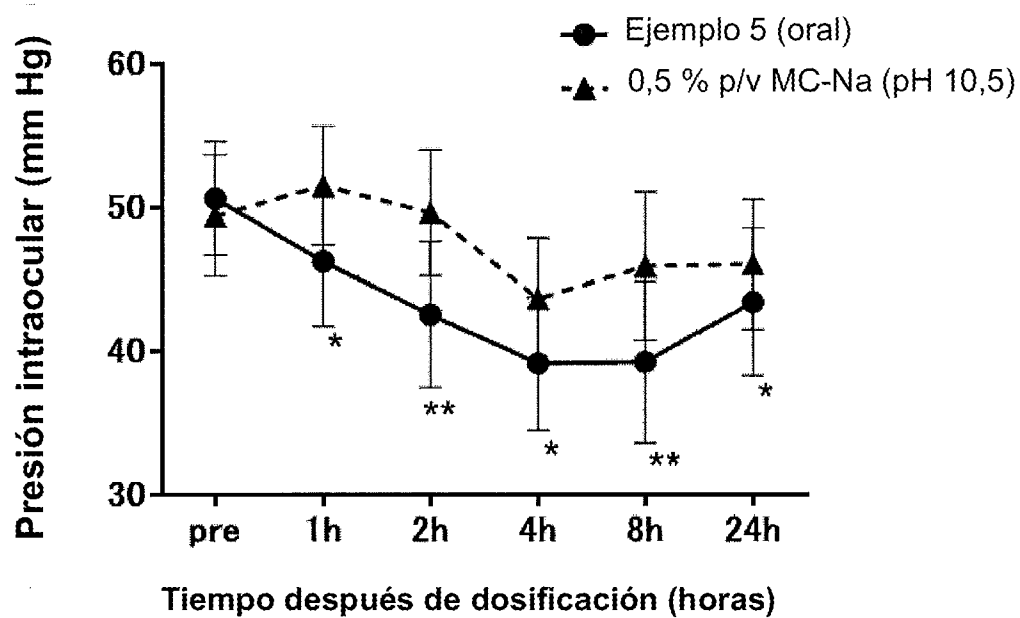


Fig. 8

