

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 369 220**

51 Int. Cl.:
C07D 235/30 (2006.01)
A61K 31/4168 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04751430 .2**
96 Fecha de presentación: **06.05.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1633722**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.03.2006**

54 Título: **PREPARACIÓN Y USO DE DERIVADOS DE ÁCIDOS ARILALQUÍLICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD.**

30 Prioridad:
09.05.2003 US 469619 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.11.2011

73 Titular/es:
BAYER HEALTHCARE LLC
555 WHITE PLAINS ROAD
TARRYTOWN, NY 10591, US

72 Inventor/es:
SMITH, Roger;
CAMPBELL, Ann-Marie;
COISH, Philip;
DAI, Miao;
JENKINS, Susan;
LOWE, Derek;
O'CONNOR, Stephen;
SU, Ning;
WANG, Gan;
ZHANG, Mingbao y
ZHU, Lei

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

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).

ES 2 369 220 T3

DESCRIPCIÓN

Preparación y uso de derivados de ácidos arilalquílicos para el tratamiento de la obesidad

Campo de la invención

La presente invención se refiere a ciertos compuestos de ácidos arilalquílicos, a composiciones y a procedimientos para tratar o prevenir la obesidad y enfermedades relacionadas.

Antecedentes de la invención

La obesidad, que es un exceso de grasa corporal con relación a la masa magra corporal, es una enfermedad crónica que es muy prevalente en la sociedad moderna. Está asociada no sólo con un estigma social, sino también con una menor esperanza de vida y con numerosos problemas médicos, que incluyen un desarrollo psicológico desfavorable, enfermedad arterial coronaria, hipertensión, ictus, diabetes, hiperlipidemia y algunos cánceres (véase, Nishina, y col., Metab., 43: 554-558, 1994; Grundy and Barnett, Dis. Mon., 36: 641-731, 1990; Rissanen, y col., British Medical Journal, 301: 835-837, 1990).

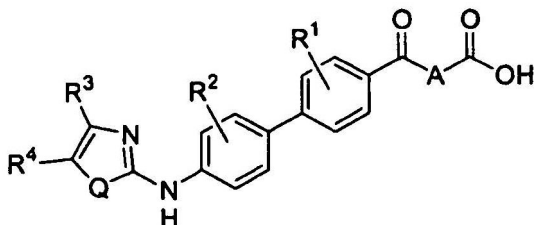
La obesidad sigue siendo un problema, y el tratamiento ha sido limitado. Por consiguiente, es necesario desarrollar productos farmacéuticos y regímenes de tratamiento eficaces para aliviar la obesidad.

Una característica distintiva de la obesidad es un aumento en la masa del tejido adiposo blanco (WAT, por "white adipose tissue") que en gran medida es debido a la acumulación de triacilglicerol. Este aumento en la masa del WAT contribuye de forma fundamental a las complicaciones asociadas con la obesidad. Las diacilglicerol O-aciltransferasas (DGAT, EC 2.3.1.2) son enzimas unidas a membrana que catalizan la etapa terminal de la biosíntesis del triacilglicerol. Se han caracterizado dos enzimas que presentan actividad DGAT: la DGAT-1 (diacilglicerol O-aciltransferasa de tipo 1) (véase, por ejemplo, Patente de EEUU N° 6.100.077; Cases, y col., Proc. Nat. Acad. Sci., 95: 13018-13023, 1998) y la DGAT-2 (diacilglicerol O-aciltransferasa de tipo 2) (Cases, y col., J. Biol. Chem., 276: 38870-38876, 2001). La DGAT-1 y la DGAT-2 no presentan una significativa identidad de secuencia de proteína. Es importante destacar que ratones con DGAT-1 anulada no se vuelven obesos cuando se les ofrece una dieta rica en grasas, al contrario que sus compañeros de camada de tipo salvaje (Smith, y col., Nature Genetics, 25: 87-90, 2000). Los ratones con DGAT-1 anulada presentan niveles más bajos de glucosa plasmática postprandial y presentan mayor gasto de energía, pero tienen niveles normales de triglicéridos séricos (Smith, y col., 2000), probablemente debido a que mantienen la actividad DGAT-2. Puesto que la DGAT-1 se expresa en el intestino y en el tejido adiposo (Cases, y col., 1998), existen al menos dos posibles mecanismos para explicar la resistencia de los ratones con DGAT-1 anulada a la obesidad inducida por la dieta. En primer lugar, la supresión de la actividad DGAT-1 en el intestino puede bloquear la reformación y la exportación de triacilglicerol desde las células intestinales hacia la circulación a través de partículas de quilomicrones. En segundo lugar, la eliminación de la actividad DGAT-1 en los adipocitos puede disminuir el depósito de triacilglicerol en el WAT. El fenotipo del ratón con DGAT-1 anulada, junto con los resultados de los estudios de los presentes inventores con inhibidores de DGAT-1 en ratones con obesidad inducida por la dieta (DIO, por "diet induced obese"), indican que un inhibidor de DGAT-1 tiene utilidad para el tratamiento de la obesidad y de las complicaciones asociadas a la obesidad.

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a derivados de ácidos aril alquílicos, y a sus ésteres y sales farmacéuticas, que tienen utilidad en la inhibición de la DGAT-1 (diacilglicerol O-aciltransferasa de tipo 1) y para su uso en el tratamiento de la obesidad y enfermedades relacionadas.

Una forma de realización de la invención es un compuesto de Fórmula (I)

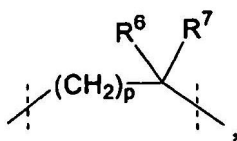


(I)

en la que

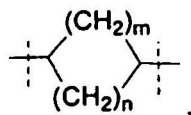
Q es O, S o NR⁵;

A es un conector seleccionado de



5 en la que p es 1 o 2

y



10 en la que m es 0 y n es 1, 2, 3 o 4,

o

m es 1 y n es 1, 2 o 3,

y

en la que dicho conector está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^8 ;

15 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo (C_1-C_6) y alcoxi (C_1-C_6);

R^3 se selecciona de hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido por hidroxilo, y fenilo opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) o halo;

R^4 se selecciona de hidrógeno, nitro y alquilo (C_1-C_6); o

20 R^3 y R^4 tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo de benceno opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), nitro, ciano, haloalquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6), aminocarbonilo, alquil (C_1-C_6) aminocarbonilo, bis [alquil (C_1-C_6)] aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil (C_1-C_6) aminosulfonilo, bis [alquil (C_1-C_6)] aminosulfonilo, alquil (C_1-C_6) carbonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfonilamino, hidroxilo-alquil (C_2-C_6) aminocarbonilo, 1-morfolinilcarbonilo y 1-piperidinilcarbonilo, y cuando dos de dichos sustituyentes del anillo de benceno son alquilo (C_1-C_6) y están unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo de benceno, pueden estar unidos juntos formando un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros;

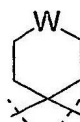
R^5 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);

R^6 es hidrógeno;

30 R^7 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con alcoxi (C_1-C_6), bis [alquil (C_1-C_3)] amino o fenilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) o ciano; o

R^6 y R^7 son ambos alquilo (C_1-C_6); o

R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un anillo de 6 miembros representado por



35

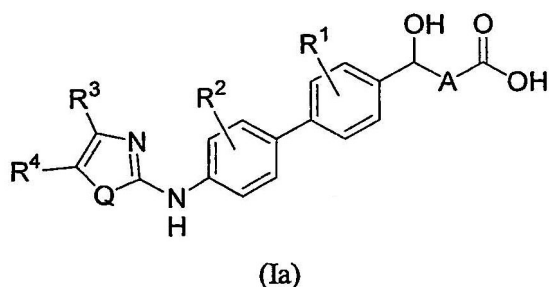
en la que W es CH_2 , $C(CH_3)_2$, O, NR^9 , S o SO_2 ;

R^8 es alquilo (C_1-C_6); y

R^9 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);

40 o sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables.

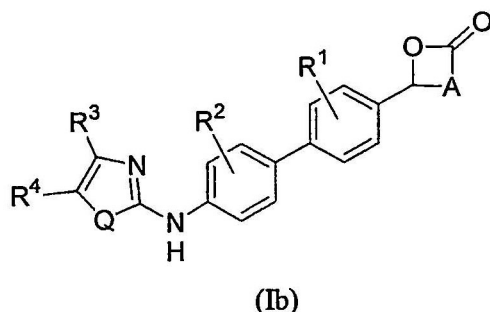
Una segunda forma de realización de la presente invención es un compuesto de Fórmula (Ia)



en la que

Q, A y R^1 - R^4 tienen el significado que se describió anteriormente para la Fórmula (I) o sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables.

10 Un tercera forma de realización de la invención es un compuesto de Fórmula (Ib)



en la que

Q, A y R^1 - R^4 tienen el significado que se describió anteriormente para la Fórmula (I), o sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables.

20 Ejemplos de la invención pueden encontrarse en los Ejemplos que se describen a continuación y en las Tablas 1 y 2. Los compuestos que se describen en los Ejemplos pretenden ser representativos de la invención, y se entenderá que el alcance de la invención no se limita al alcance de los ejemplos. Los expertos en la técnica reconocerán que la invención puede llevarse a la práctica con variaciones en las estructuras, los materiales, las composiciones y los procedimientos dados a conocer, y se considera que tales variaciones están dentro del ámbito de la invención.

25 Los términos identificados anteriormente tienen el siguiente significado a lo largo de la memoria descriptiva:

El término "halo" significa F, Br, Cl y I.

Los términos "alquilo (C_1 - C_6)" y "alquilo (C_2 - C_6)" se refieren a grupos hidrocarburo saturados, lineales o ramificados, que tienen desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono o desde 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono, respectivamente. El grupo hidrocarburo puede también incluir un radical alquilo cíclico como parte del grupo alquilo. Tales grupos incluyen, pero no se limitan a, grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, hexilo, ciclopropilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo y ciclopentilmetilo.

El término "alcoxi (C_1 - C_6)" se refiere a un grupo hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, que tiene desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono, estando dicho grupo unido a un átomo de oxígeno. El átomo de oxígeno es el átomo a través del cual el sustituyente alcoxi se une al resto de la molécula. El grupo hidrocarburo también puede incluir un radical alquilo cíclico como parte del grupo alquilo. Tales grupos incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, n-hexiloxi, 3,3-dimetilpropoxi, ciclopropoxi, ciclopropilmetoxi, ciclopentiloxi, y similares.

El término "haloalcoxi (C_1 - C_6)" se refiere a un grupo alcoxi (C_1 - C_6) sustituido en el carbono con un átomo de halógeno. Tales grupos incluyen trifluorometoxi, difluorometoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 3-fluoropropoxi, 2-cloroetoxi, 3-cloropropoxi, 1-fluoro-2,2-dicloroetoxi, y similares.

El término "haloalquilo (C_1 - C_6)" se refiere a un grupo alquilo (C_1 - C_6) sustituido en el carbono con un átomo de halógeno. Tales grupos incluyen trifluorometilo, difluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-fluoropropilo, difluoroetilo, 1-fluoro-2,2-dicloroetilo, 3-cloropropilo, 4-bromohexilo, y similares.

El término "aminocarbonilo" y las expresiones "alquil (C_1 - C_6) aminocarbonilo" y "bis [alquil (C_1 - C_6)] aminocarbonilo" se refieren a un grupo carbonilo $[C(=O)]$ sustituido por un átomo de nitrógeno, en el que el átomo de nitrógeno no

está sustituido, está sustituido por un solo grupo alquilo (C_1-C_6) o por dos grupos alquilo (C_1-C_6), respectivamente. El grupo carbonilo es el punto de unión del sustituyente al resto de la molécula. Tales grupos incluyen carboxamido [$NH_2C(=O)-$], N-metilcarboxamido [$CH_3NHC(=O)-$], N-metil-N-propilcarboxamido [$CH_3CH_2CH_2N(CH_3)C(=O)-$] y N,N-dietilcarboxamido [$(CH_3CH_2)_2NC(=O)-$], y similares.

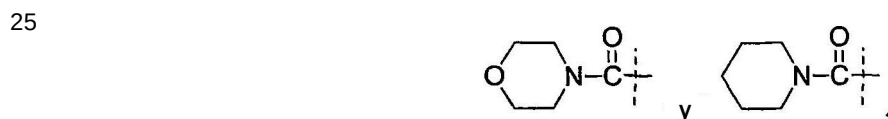
- 5 La expresión "hidroxi(alquil (C_2-C_6)) aminocarbonilo" se refiere a un grupo carbonilo [$C(=O)$] sustituido por un átomo de nitrógeno, en el que el átomo de nitrógeno está sustituido por un solo grupo alquilo (C_2-C_6), y dicho alquilo está sustituido además por un grupo hidroxilo. Tales grupos incluyen 2-hidroxietilamido, 3-hidroxipropilamido, 4-hidroxihexilamido, y similares.

- 10 El término "aminosulfonilo" y las expresiones "alquil (C_1-C_6) aminosulfonilo" y "bis [alquil (C_1-C_6)] aminosulfonilo" se refieren a un grupo $S(=O)_2$ sustituido por un átomo de nitrógeno, en el que el átomo de nitrógeno no está sustituido, está sustituido por un solo grupo alquilo (C_1-C_6) o por dos grupos alquilo (C_1-C_6), respectivamente. El grupo $S(=O)_2$ es el punto de unión del sustituyente al resto de la molécula. Tales grupos incluyen aminosulfonilo [$NH_2S(=O)_2-$], N-metilaminosulfonilo [$CH_3NHS(=O)_2-$], N-metil-N-propilaminosulfonilo [$CH_3CH_2CH_2N(CH_3)S(=O)_2-$] y N,N-dietilaminosulfonilo [$(CH_3CH_2)_2NS(=O)_2-$], y similares.

- 15 La expresión "alquil (C_1-C_6) carbonilamino" se refiere a un grupo amino en el que el átomo de nitrógeno está sustituido por un grupo carbonilo, y dicho grupo carbonilo está sustituido además por un grupo alquilo (C_1-C_6). El átomo de nitrógeno es el punto de unión del sustituyente al resto de la molécula. Tales grupos incluyen grupos acetilamino [$CH_3C(=O)NH-$], propanoilamino [$CH_3CH_2C(=O)NH-$] e i-butanoilamino [$(CH_3)_2CHC(=O)NH-$], y similares.

- 20 El término "alquil (C_1-C_6) sulfonilamino" se refiere a un grupo amino en el que el átomo de nitrógeno está sustituido por un grupo sulfonilo [$S(=O)_2$], y dicho grupo sulfonilo está sustituido además por un grupo alquilo (C_1-C_6). El átomo de nitrógeno es el punto de unión del sustituyente al resto de la molécula. Tales grupos incluyen grupos metilsulfonilamino [$CH_3S(=O)_2NH-$], propilsulfonilamino [$CH_3CH_2CH_2S(=O)_2NH-$] e i-propilsulfonilamino [$(CH_3)_2CHS(=O)_2NH-$], y similares.

Los términos "1-morfolinilcarbonilo" y "1-piperidinilcarbonilo" se refieren a



respectivamente.

- 30 La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el resto modificado puede tener desde ninguno hasta al menos el número mayor de sustituyentes indicados. Cada sustituyente puede reemplazar a cualquier átomo de hidrógeno en el resto modificado, con la condición de que el reemplazo sea químicamente posible y químicamente estable. Cuando hay dos o más sustituyentes en cada resto, cada sustituyente se selecciona independientemente de cualquier otro sustituyente y, por consiguiente, pueden ser iguales o diferentes.

- 35 Cuando se describe cualquier resto como sustituido, puede tener uno o más de los sustituyentes indicados que pueden encontrarse en cualquier posición disponible en el resto. Cuando hay dos o más sustituyentes en cualquier resto, cada término debe definirse independientemente de cualquier otro en cada aparición.

- 40 Las sales representativas de los compuestos de Fórmula (I), Fórmula (Ia) y Fórmula (Ib) incluyen las sales no tóxicas convencionales y las sales de amonio cuaternario que se forman, por ejemplo, con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos por medios muy conocidos en la técnica. Por ejemplo, tales sales de adición de ácidos incluyen las sales acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, cinnamato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, itaconato, lactato, maleato, mandelato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfonato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

- 45 Las sales de bases incluyen sales de metales alcalinos, tales como las sales de potasio y sodio, sales de metales alcalinotérreos, tales como las sales de calcio y magnesio, y sales de amonio con bases orgánicas, tales como las sales de dicitclohexilamina y N-metil-D-glucamina. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo, tales como sulfatos de dimetilo, dietilo y dibutilo, y sulfatos de diamilo; haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de aralquilo, tales como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros.

Los ésteres en la presente invención son derivados éster de los compuestos de Fórmula (I), Fórmula (Ia) y Fórmula (Ib) farmacéuticamente aceptables y no tóxicos. Incluyen, por ejemplo, derivados éster de compuestos de Fórmula

(I), Fórmula (Ia) y Fórmula (Ib) que contienen hidroxil, preparados con ácido acético, benzoico, mandélico, esteárico, láctico, salicílico, hidroxinaftoico, glucoheptónico y glucónico. También se incluyen, por ejemplo, derivados éster de compuestos de Fórmula (I), Fórmula (Ia) y Fórmula (Ib) que contienen ácido carboxílico, preparados con alcoholes farmacéuticamente aceptables. Los alcoholes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, isopropanol, butanol, 2-metilpropanil, 2-metoxietanol, 2-(dimetilamino) etanol, 2-(dietilamino) etanol, 2-(1-piperidinil) etanol, 2-(1-morfolinil) etanol, ácido hidroxiacético, N,N-dimetilglicolamida, hidroxiacetona, y similares. También resultará evidente para los expertos en la técnica que los compuestos de Fórmula (Ia) son hidroxiácidos y por consiguiente pueden formar ésteres cíclicos (es decir, lactonas). Estos ésteres, incluidos los representados por la Fórmula (Ib), están incluidos en el alcance de la invención. Los compuestos de Fórmula (I), Fórmula (Ia) y Fórmula (Ib) pueden esterificarse por una diversidad de procedimientos convencionales muy conocidos por los expertos en la técnica. Un experto en la técnica sabrá cómo llevar a cabo de modo satisfactorio estos y otros procedimientos de esterificación.

Puede ser necesario proteger los grupos reactivos o sensibles en los compuestos de Fórmula (I), Fórmula (Ia) y Fórmula (Ib) durante cualquiera de los procedimientos anteriores para formar ésteres, y los grupos protectores pueden añadirse y eliminarse por medio de procedimientos convencionales conocidos en la técnica.

Los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en forma de isómeros, ya sea porque tienen centros asimétricos o por una rotación restringida. Cualquier isómero puede estar presente en el centro asimétrico en el que está en la configuración (R), (S) o (R,S).

También se apreciará que cuando están presentes dos o más centros asimétricos en los compuestos de la invención, a menudo serán posibles varios diastereómeros y enantiómeros de las estructuras de ejemplo, y que los diastereómeros puros y los enantiómeros puros representan formas de realización de preferencia. Es la intención que los estereoisómeros puros, diastereómeros puros, enantiómeros puros, y sus mezclas, estén dentro del alcance de la invención.

Todos los isómeros, tanto en forma separada, pura, parcialmente pura o en mezclas racémicas, de los compuestos de la presente invención están incluidos en el alcance de la presente invención. La purificación de dichos isómeros y la separación de dichas mezclas isoméricas pueden realizarse mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica.

Los isómeros geométricos, por los sustituyentes que estén alrededor de un doble enlace o un anillo, pueden estar presentes en forma *cis* (=Z) o *trans* (=E), y ambas formas isoméricas se incluyen en el alcance de la presente invención.

El proceso particular a utilizar en la preparación de los compuestos de la presente invención depende del compuesto específico deseado. Factores tales como la selección de los restos específicos y los sustituyentes específicos sobre los diversos restos, desempeñan un papel en la vía que se sigue para la preparación de los compuestos específicos de la presente invención. Los expertos en la técnica pueden reconocer con facilidad estos factores.

Para la síntesis de cualquier compuesto particular, los expertos en la técnica reconocerán que puede ser necesario el uso de grupos protectores para la síntesis de compuestos que contengan ciertos sustituyentes. Una descripción de grupos protectores adecuados y de procedimientos apropiados para añadir y retirar tales grupos puede encontrarse, por ejemplo, en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, T. W. Greene, John Wiley and Sons, Nueva York, 1991.

En los esquemas de reacción que se presentan a continuación, un experto en la técnica reconocerá que los reactivos y disolventes que realmente se utilizan pueden seleccionarse de varios reactivos y disolventes muy conocidos en la técnica por ser equivalentes eficaces. Por consiguiente, cuando se muestran reactivos o disolventes específicos en un esquema de reacción, se pretende que sean ejemplos ilustrativos de condiciones deseables para la ejecución de ese esquema de reacción particular. Las abreviaturas no identificadas en el texto acompañante se presentan en una lista a continuación en la presente divulgación bajo el título "Abreviaturas y acrónimos".

Otro objeto de la presente invención es proporcionar procedimientos para preparar los compuestos de la invención. Los compuestos se pueden preparar a partir de materiales fácilmente disponibles mediante los procedimientos indicados en los esquemas de reacción y los Ejemplos que aparecen a continuación, y por medio de modificaciones evidentes que se puedan realizar a los mismos.

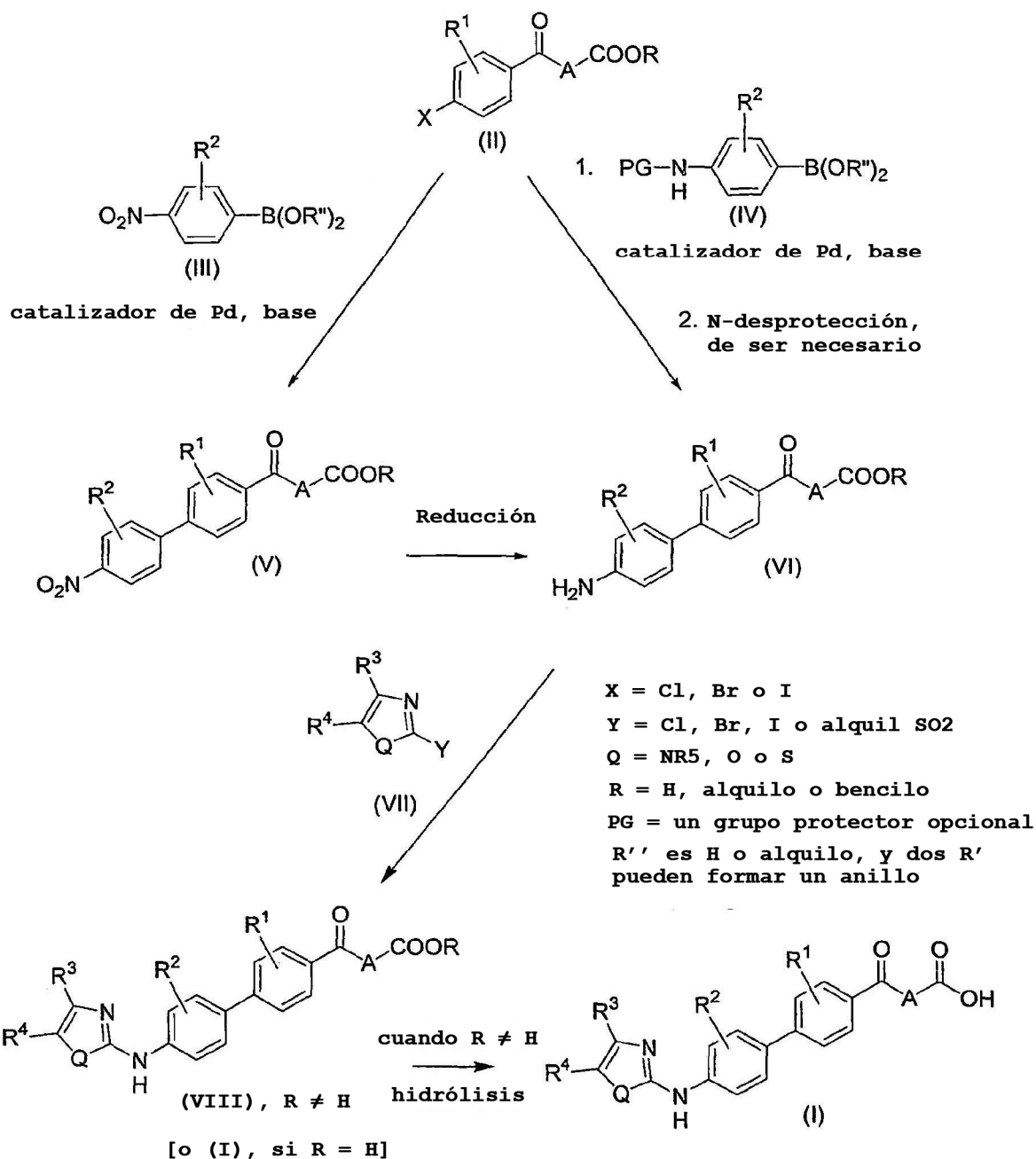
Preparación general de los compuestos de la invención

La preparación de los compuestos de la presente invención que tienen Fórmula (I), puede llevarse a cabo por cualquiera de los dos procedimientos generales que se muestran a continuación en el Esquema de reacción 1 y el Esquema de reacción 2.

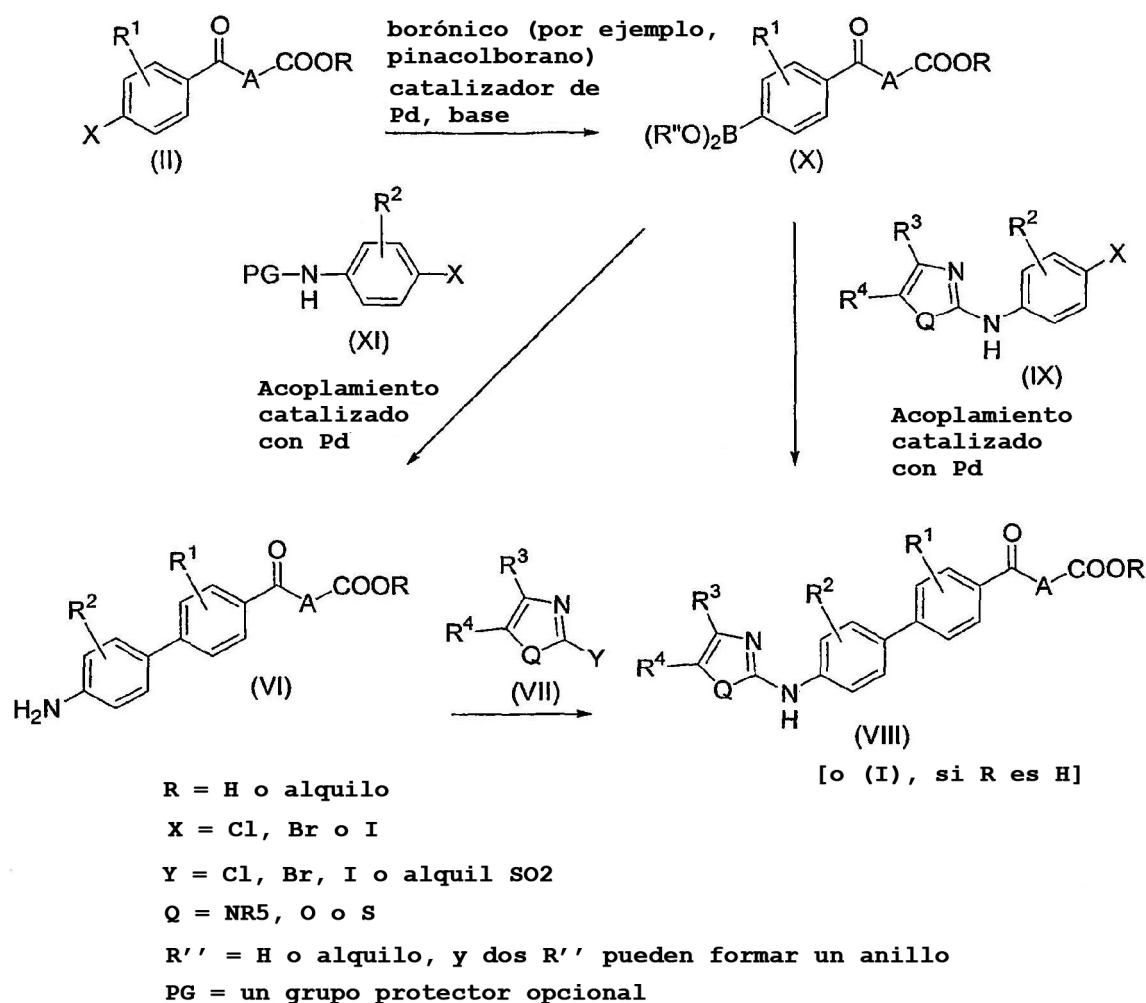
En el Esquema de reacción 1, una reacción de acoplamiento del compuesto de Fórmula (II) con ácido nitrofenilborónico o éster borónico de Fórmula (III), en presencia de un catalizador de paladio tal como PdCl₂(dppf), da el intermedio de Fórmula (V). La reducción del grupo nitro en el compuesto de Fórmula (V) puede llevarse a cabo

5 por medios convencionales tales como hierro/ácido acético para proporcionar el compuesto amino de Fórmula (VI) correspondiente. Una vía alternativa para los compuestos de Fórmula (VI) es realizar una reacción de acoplamiento del compuesto de Fórmula (II) catalizada con paladio con el ácido anilino borónico/éster borónico de Fórmula (IV) opcionalmente protegidos, seguido por la desprotección, de ser necesario, para proporcionar el compuesto de Fórmula (VI) directamente. Los reactivos ácido nitro o amino borónico/éster borónico (III) y (IV), respectivamente, están disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de los halonitrobencenos correspondientes fácilmente disponibles por medios muy conocidos en la técnica.

10 El compuesto de Fórmula (VI) se deja reaccionar a continuación con el heterociclo sustituido en posición 2 con halo y los compuestos relacionados de Fórmula (VII) para dar los compuestos de Fórmula (VIII) en la que $R \neq H$ o Fórmula (I) cuando $R = H$. Los compuestos de Fórmula (VIII) pueden ser hidrolizados en condiciones convencionales de hidrólisis de ésteres para dar los compuestos de Fórmula (I).

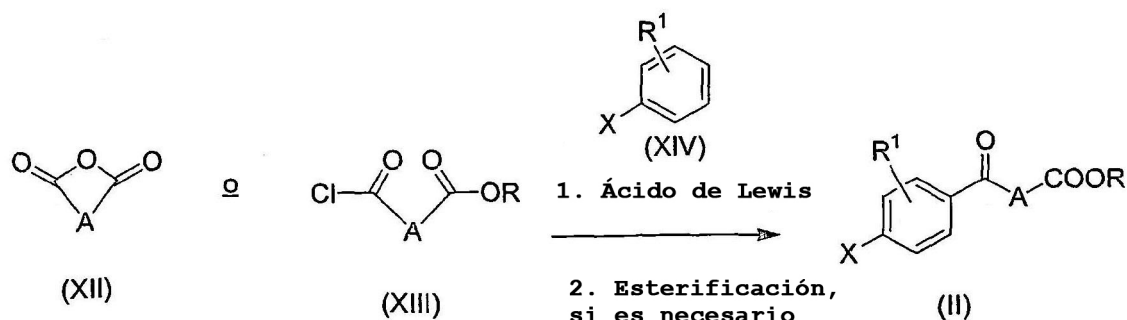
Esquema de reacción 1

Alternativas para la preparación de compuestos de Fórmula (VIII), útiles cuando no se tiene fácil acceso a los ácidos borónicos o ésteres borónicos de Fórmulas (III) y (IV), se muestran en el Esquema de reacción 2 a continuación. La preparación del éster borónico de Fórmula (X) a partir del correspondiente compuesto de Fórmula (II) se lleva a cabo por medio de la reacción de (II) con un reactivo éster borónico tal como pinacolborano para dar el intermedio de Fórmula (X). Este reactivo ácido/éster borónico de Fórmula (X) puede acoplarse con el 2-anilino-heterociclo de Fórmula (IX) en presencia de un catalizador de paladio y una base tal como carbonato de potasio, para dar el intermedio de Fórmula (VIII). El compuesto de Fórmula (VIII) también puede prepararse llevando a cabo una reacción de acoplamiento de (X) con la haloanilina de Fórmula (XI) opcionalmente protegida, que proporciona una vía adicional para el intermedio de Fórmula (VI). La hidrólisis de (VIII), como se describe en el Esquema de reacción 1, proporciona el compuesto de Fórmula (I).

Esquema de reacción 2

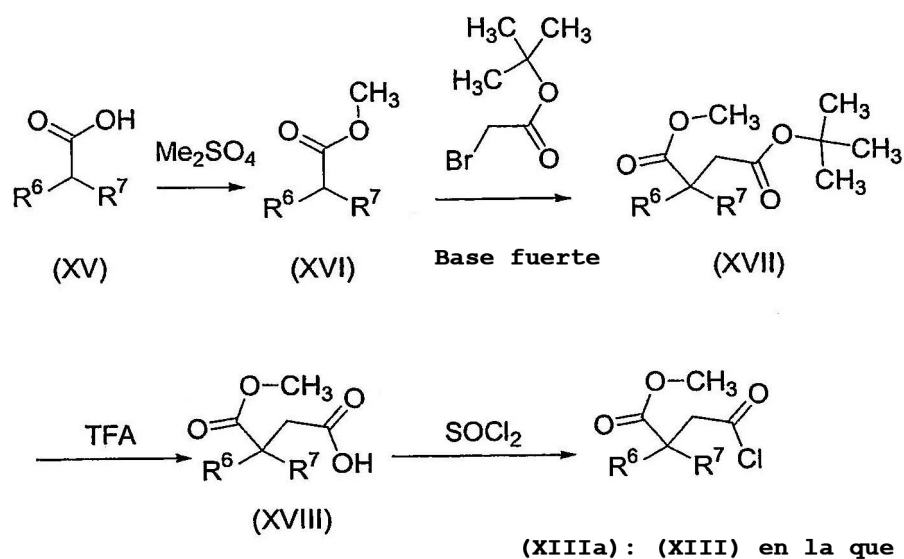
Los compuestos de Fórmula (II) pueden prepararse a partir de un anhídrido de Fórmula (XII) o un cloruro ácido-éster de Fórmula (XIII) fácilmente disponibles por medio de la reacción de acilación convencional de Friedel-Crafts como se muestra en el Esquema de reacción 3.

5

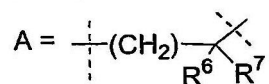
Esquema de reacción 3

Los intermedios de Fórmula (XIII) están disponibles en el mercado o pueden prepararse de una manera sencilla a partir de precursores fácilmente disponibles. En el Esquema de reacción 4 se muestra un procedimiento general de preparación de Fórmula (XIII) [(XIII) en la que A = -(CH₂)C(R⁶)(R⁷)-]. La esterificación de un ácido carboxílico sustituido de Fórmula (XV) da un éster sustituido de Fórmula (XVI); la alquilación de un éster con bromoacetato de *t*-butilo da el diéster de Fórmula (XVII). La eliminación selectiva del grupo *t*-butilo en condiciones de acidez proporciona el monoéster de monoácido de Fórmula (XVIII) que puede convertirse por medios convencionales (por ejemplo, SOCl₂) en el éster-cloruro ácido de Fórmula (XIIIa).

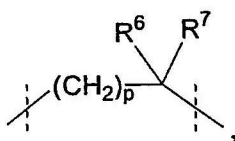
10

Esquema de reacción 4

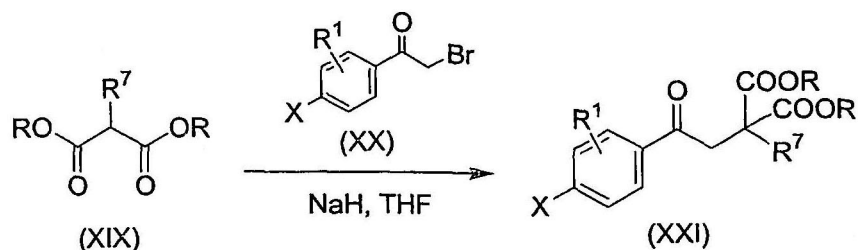
(XIIIa): (XIII) en la que



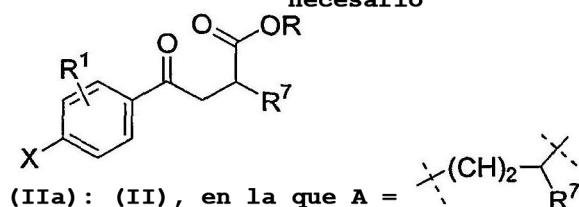
Los compuestos de Fórmula (II) en la que A es



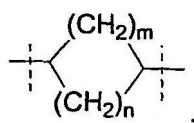
- 5 R^6 es H y p es 1, pueden prepararse como se muestra en el Esquema de reacción 5, por alquilación de un éster malónico sustituido de Fórmula (XIX) con el bromuro de fenacilo de Fórmula (XX), en presencia de una base fuerte tal como hidruro de sodio, para dar el intermedio de Fórmula (XXI). La hidrólisis y descarboxilación de (XXI) proporciona el compuesto de Fórmula (IIa) [(II) en la que A es $-(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{R}^7)-$].

Esquema de reacción 5

1. hidrólisis básica
2. ácido, descarboxilación
3. esterificación, si es necesario

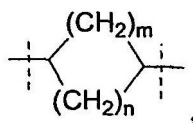


La preparación de compuestos de Fórmula (II) en la que A es



- 5 m es 0 y n es 1, 2, 3 o 4, y está opcionalmente sustituido por hasta dos grupos R^8 se resume en el Esquema de reacción 6. Este esquema de reacción ilustra un procedimiento general para obtener los compuestos de Fórmula (II) en la que es posible la formación de estereoisómeros, y específicamente muestra la preparación de diastereómeros (*R,R*) de Fórmula (IIc) y Fórmula (Ile).

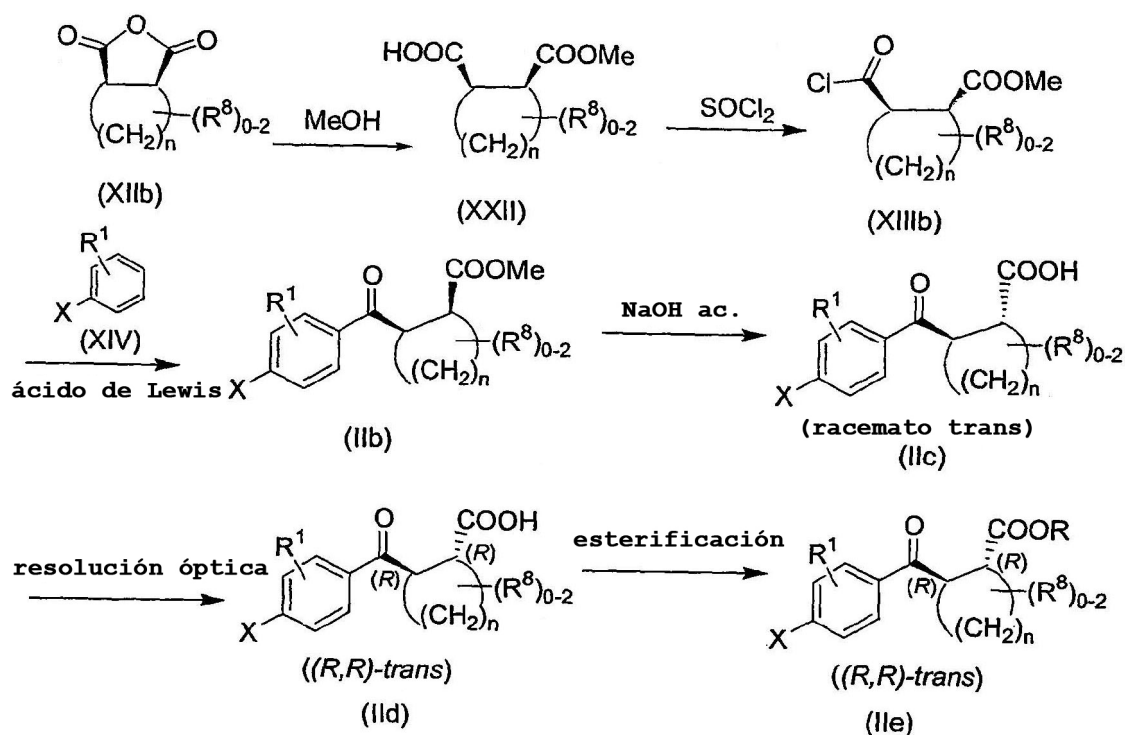
En el Esquema de reacción 6, el anhídrido de Fórmula (XIIb) [Fórmula (XII) en la que A es



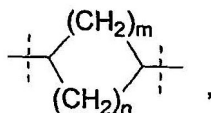
- 10 m es 0, n es 1, 2, 3 o 4, y está opcionalmente sustituido por hasta dos grupos R^8 se convierte en dos etapas en el compuesto de Fórmula (XIIIb) [Fórmula (XIII) en la que A está definida como anteriormente para la Fórmula (XII)]. Para preparar el compuesto de Fórmula (IIb) a partir de (XIIIb) se sigue el procedimiento del Esquema de reacción 3. La Fórmula (IIb) puede convertirse en el compuesto de Fórmula (IIc) mediante hidrólisis básica. Si se desea, se puede resolver (IIc) en sus antípodas ópticas por medios convencionales, por ejemplo, por medio de cristalización selectiva de sus sales diastereoméricas con una base ópticamente activa tal como (*R*)- o (*S*)-1-feniletilamina, y liberando el compuesto ópticamente purificado por medio de acidificación de la sal. Por consiguiente, el compuesto de Fórmula (IIc) puede prepararse y convertirse en el éster correspondiente de Fórmula (Ie).
- 15

- 20 Debe entenderse que los intermedios de Fórmulas (IIb) a (Ile) pueden convertirse individualmente en los compuestos de Fórmula (I) correspondientes por medio de los procedimientos que se resumen en los Esquemas de reacción 1 y 2 anteriores, haciendo posible de esta manera la preparación de diferentes compuestos diastereoméricos de Fórmula (I).

Esquema de reacción 6

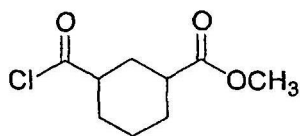
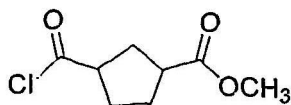
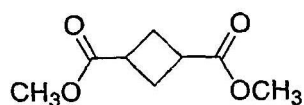
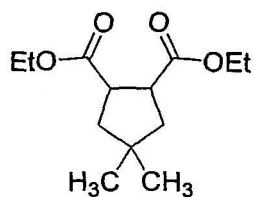
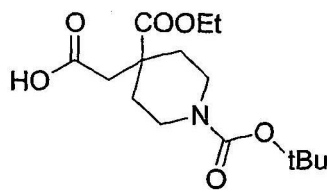
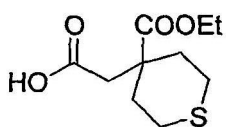
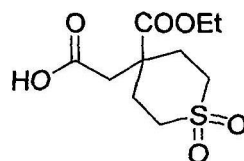


Las Fórmula (IIb) - (IIe) representan la Fórmula (II) en la que A es

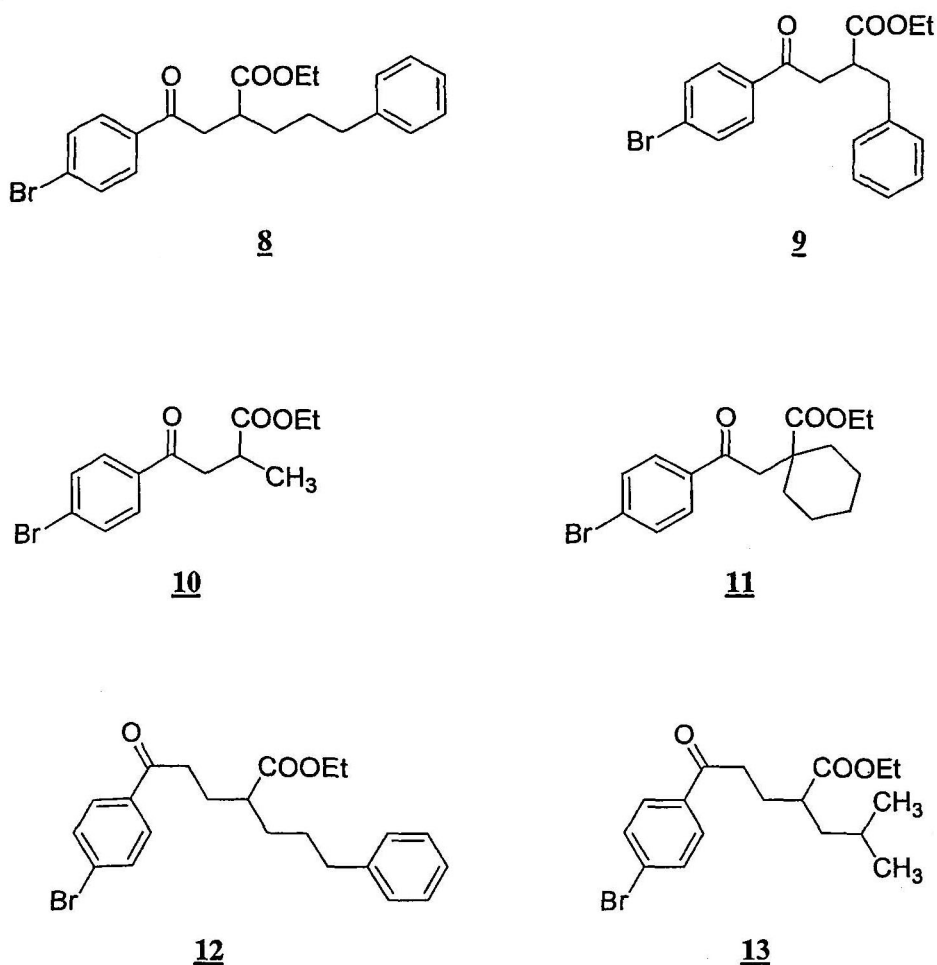


5 m es 0; n es 1, 2, 3 o 4; y A está opcionalmente sustituido por hasta dos grupos R⁸.

Se pueden preparar otros compuestos de Fórmula (II) por procedimientos muy conocidos en la técnica y por los procedimientos que se describen en el presente documento, por ejemplo, mediante la utilización de compuestos 1 (preparados como se describe en McDonald, y col., J. Org. Chem. 35: 2666-2669, 1970), 2 (preparados como se describe en Hronowski, y col., Can. J. Chem. 66: 61-70, 1988), 3 (preparados como se describe en Chung, y col., Bioorg. Med. Chem. Lett. 5: 1097-1102, 1995; Seetz, y col., Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 107: 160-162, 1988), 4 (preparados como se describe en Jun, y col., Bull. Korean Chem. Soc. 9: 206-209, 1988); 5 (véase, por ejemplo, los procedimientos que se describen en la Patente de EEUU N° 6.562.828); 6 y 7 (véase, por ejemplo, los procedimientos que se describen en Carlon, y col., Org. Prep. Proc. Int 9: 94-96, 1977; Patente de EEUU N° 3.256.277; Bushweller, y col., J. Org. Chem. 54: 2404-2409, 1989).

1234567

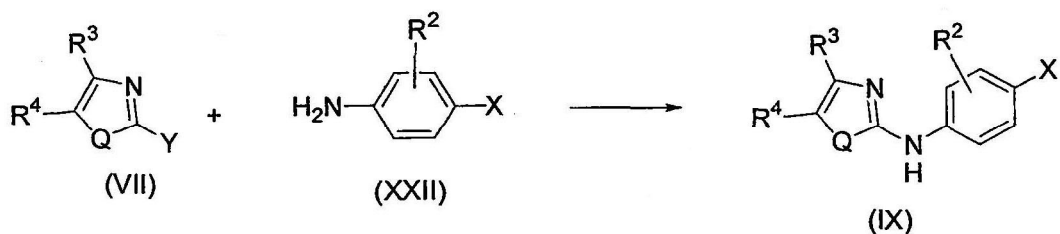
Además, los compuestos de Fórmula (II) se pueden preparar aplicando otros procedimientos muy conocidos en la técnica. Por ejemplo, para preparar los siguientes compuestos específicos de Fórmula (II), designados 8-13, pueden utilizarse los siguientes procedimientos: 8 (véase, *por ejemplo*, documento WO 9615096 y Patente de EEUU N° 5.789.434); 9 (véase, *por ejemplo*, los procedimientos que se describen en el documento WO 9717317); 10 (véase, *por ejemplo*, los procedimientos que se describen en van der Mey, y col., J. Med. Chem. 44: 2511-2522, 2001; Gaare, y col., Acta Chem. Scand. 51: 1229-1233, 1997; Kuchar, y col., Coll. Czech. Chem. Commun. 51: 2617-25, 1986); 11 (véase, *por ejemplo*, los procedimientos que se describen en Kawamatsu, y col., Arzneimittel. Forsch. 30: 454-459, 1980; Bajaj, y col., J. Indian Chem. Soc. 52: 1076-1078, 1975); 12 y 13 (véase, *por ejemplo*, los procedimientos que se describen en el documento WO 9615096, y Sen, y col., Indian J. Chem. 23B: 821-824, 1984).



Los compuestos de Fórmula (IX) pueden prepararse haciendo reaccionar una anilina de Fórmula (XXII) dejando que tenga lugar la reacción con un compuesto de Fórmula (VII), por lo general calentándolos juntos en un disolvente inerte. Este procedimiento se ilustra en el Esquema de reacción 7.

5

Esquema de reacción 7



Y = Br, Cl, I o alquil SO₂

X = Cl, Br o I

Se pueden preparar otros compuestos de Fórmula (IX) por medio de otros procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, por la reacción de un tiocianato de 2-oxoetil con una anilina de Fórmula (XXII) para formar un 2-(arilamino)-tiazol como se describe en la técnica (Sharma, y col., Tetrahedron, 15: 53-59, 1961; Schantl, y col., Synth. Commun. 28: 1451-1462, 1998).

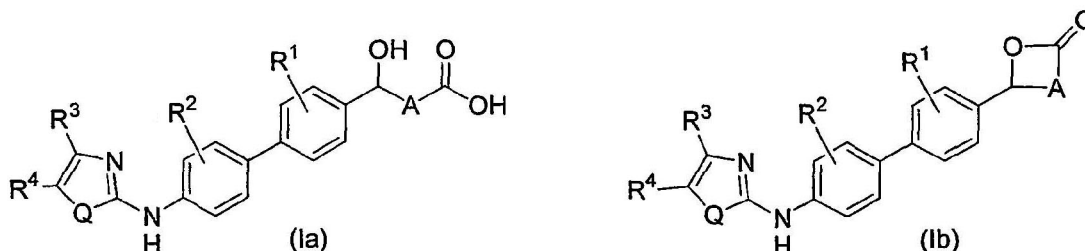
10

Los compuestos de Fórmula (VII) pueden prepararse por medio de procedimientos conocidos en la técnica, tales como los siguientes: (a) 2-cloro-5-cianobenzotiazol y 2-cloro-6-cianobenzotiazol (documento WO 2002000633); (b) 5-acetamido-2-clorobenzotiazol (Sharpe, y col., J. Med. Chem, 15: 523-529, 1972); (c) 6-acetamido-2-

clorobenzotiazol (Katz, J. Am. Chem. Soc. 73: 4007-4010, 1951); (d) 2-cloro-5-benzotiazolcarboxamida, 2-cloro-N-metil-6-benzotiazolcarboxamida, 2-cloro-N-etil-5-benzotiazolcarboxamida, 2-cloro-N,N-dimetil-5-benzotiazolcarboxamida, 2-cloro-N,N-dimetil-6-benzotiazolcarboxamida, 2-cloro-N-(2-hidroxi-etil)-5-benzotiazolcarboxamida, 2-cloro-N-(2-hidroxi-etil)-6-benzotiazolcarboxamida y 2-cloro-7-morfolinocarbonil-benzotiazol (Patente de EEUU N° 3.654.296); (e) 6-butoxi-2-cloro-benzotiazol (Bordi, y col., Farmaco 49: 153-166, 1994); (f) 2-cloro-6-isopropoxi-benzotiazol, 2-cloro-5-ciano-benzoxazol y 5-ciano-2-metiltiobenzotiazol (Solicitud de Patente europea EP1308439A1); (g) 2-cloro-5-metilsulfonil-benzoxazol (Lok, y col., J. Org. Chem. 61: 3289-3297, 1996); (h) 2-cloro-5-(4-metil-fenil)-tiazol, 2-cloro-5-(4-isopropil-fenil)-tiazol y 2-cloro-5-(2,4-dimetilfenil)-tiazol (Merijanian, y col., J. Org. Chem. 51: 543-545, 1986); (i) 2-cloro-5-(4-metoxifenil)-tiazol (Fr. Demande FR 2152345); (j) 2-cloro-4,5-dimetiltiazol (Begtrup, y col., Acta Chem. Scand. 46: 372-383, 1992); (k) 2-cloro-4-hidroximetiltiazol (documento WO 2000078746); (l) 2-cloro-4-metiltiazol (Solicitud de Patente europea EP1216997); (m) 2-cloro-5-cianobenzoxazol, 2-clorobencimidazol-5-carbonitrilo, 2-cloro-5-trifluorometilbencimidazol, 2-cloro-5-fluorobencimidazol, 2,5-diclorobencimidazol, 2-cloro-5-nitrobencimidazol, 2-cloro-1-metilbencimidazol, 2-cloro-5-trifluorometil-1-metilbencimidazol y 2-cloro-5-fluoro-1-metilbencimidazol (Solicitud de Patente europea EP1308439A1); (n) 2-cloro-1-metil-bencimidazol, 2-cloro-1-etil-bencimidazol, 2-cloro-1-isopropil-bencimidazol, 2-cloro-1-bencil-bencimidazol y 2-cloro-6-fluoro-1-metil-1-bencimidazol (documento WO 2001047898); (o) 2-cloro-1-ciclopropil-bencimidazol (Orjales, y col., J. Med. Chem. 40: 586-593, 1997); (p) 2-cloro-7-metoxi-1-isopropil-bencimidazol y 2-cloro-5-fluoro-1-isopropil-bencimidazol (Fr. Demande FR 2773800).

Se pueden preparar los compuestos que tienen Fórmula (Ia) a partir de compuestos de Fórmula (I) o Fórmula (VI), por medio del uso de agentes reductores selectivos y procedimientos para la reducción selectiva conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, puede tratarse un compuesto de Fórmula (I) con borohidruro de sodio o un agente reductor similar para dar el compuesto correspondiente de Fórmula (Ia).

Los compuestos de Fórmula (Ib) se preparan a partir de compuestos de Fórmula (Ia) por procedimientos convencionales para la lactonización de hidroxiácidos (por ejemplo, en presencia de un catalizador ácido tal como TsOH) en un disolvente anhidro tal como tolueno.



Pueden encontrarse ejemplos de la invención en la sección de Ejemplos que se describe a continuación y en las Tablas 1 y 2. Los compuestos que se describen en los Ejemplos pretenden ser representativos de la invención, y se entenderá que el alcance de la invención no se limita al alcance de los ejemplos. Los expertos en la técnica reconocerán que la invención puede llevarse a la práctica con variaciones en las estructuras, los materiales, las composiciones y los procedimientos dados a conocer, y se considera que tales variaciones están dentro del ámbito de la invención.

Preparación de compuestos de la invención

Información general

Espectros de masas

Los espectros de masas de ionización química (EM-IQ) se obtuvieron con un espectrómetro de masas Hewlett Packard 5989A equipado con un cromatógrafo de gases Hewlett Packard 5890 con una columna DB-5 de J & W (recubrimiento de 0,25 μ m; 30 m x 0,25 mm). La fuente de iones se mantuvo a 250 °C y los espectros se exploraron desde 50 hasta 800 uma a 2 segundos por exploración.

Los datos de la cromatografía líquida-espectros de masas de electrovaporización (CL-EM) se obtuvieron utilizando uno de dos los procedimientos siguientes. En los Ejemplos y Tablas que se proporcionan a continuación, los datos de CL-EM se presentan con los tiempos de retención (tiempo de ret.) de HPLC. A menos que se indique en contra, se utilizó el Procedimiento 1.

Procedimiento 1: HPLC Hewlett Packard 1100 equipado con una bomba cuaternaria, un detector de longitudes de onda variable ajustado a 254 nm, una columna pro C-18 de YMC (2 x 23 mm, 120 Å) y un espectrómetro de masas de trampa de iones Finnigan LCQ con ionización por electrovaporización. Los espectros se exploraron desde 120 hasta 1200 uma utilizando un tiempo iónico variable según el número de iones en la fuente. Los eluyentes eran, A: acetonitrilo al 2% en agua con TFA al 0,02%, y B: agua al 2% en acetonitrilo con TFA al 0,018%. Se utilizó un gradiente de elución desde B al 10% hasta B al 95% a lo largo de 3,5 minutos con un caudal de 1,0 ml/min, con una

parada inicial de 0,5 minutos y una parada final de 0,5 minutos con B al 95%. El tiempo de ejecución total fue de 6,5 minutos.

Procedimiento 2: sistema de HPLC Gilson equipado con dos bombas Gilson 306, un procesador automatizado de muestras Gilson 215, un detector de haz de diodos Gilson, una columna Pro C-18 de YMC (2 x 23 mm, 120 Å) y un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Micromass LCZ con ionización por electrovaporización con vaporización z. Los espectros se exploraron desde 120 hasta 800 uma durante 1,5 segundos. Los datos del ELSD (detector de dispersión de luz evaporativo) también se adquirieron como un canal análogo. Los eluyentes eran, A: acetonitrilo al 2% en agua con TFA al 0,02%, y B: agua al 2% en acetonitrilo con TFA al 0,018%. Se utilizó un gradiente de elución desde B al 10% hasta B al 90% a lo largo de 3,5 minutos a un caudal de 1,5 ml/min con una parada inicial de 0,5 minutos y una parada final de 0,5 minutos con B al 90%. El tiempo de ejecución total fue de 4,8 minutos. Para el cambio de columna y la regeneración se utilizó una válvula intercambiadora adicional.

Espectros de RMN

Se realizó una espectroscopía de RNM unidimensional rutinaria en espectrómetros Varian Mercury-plus 300 MHz o 400 MHz. Las muestras se disolvieron en disolventes deuterados obtenidos en Cambridge Isotope Labs, y se transfirieron a tubos de RMN Wilmad de 5 mm de DI. Los espectros se adquirieron a 20 °C (293 °K). Los desplazamientos químicos se registraron en la escala de ppm y se referenciaron a las señales del disolvente apropiadas, tales como 2,49 ppm para DMSO- d_6 , 1,93 ppm para CD_3CN , 3,30 ppm para CD_3OD , 5,32 ppm para CD_2Cl_2 y 7,26 ppm para $CDCl_3$ para los espectros de 1H ; y 39,5 ppm para DMSO- d_6 , 1,3 ppm para CD_3CN , 49,0 ppm para CD_3OD , 53,8 ppm para CD_2Cl_2 y 77,0 ppm para $CDCl_3$ para los espectros de ^{13}C .

Cromatografía quiral

La cromatografía quiral se llevó a cabo utilizando Pirkle Covalent (R,R) Whelk-O 2 10/100 de Regis Technologies como fase estacionaria. La fase móvil consistía en A = Hexano (que contenía TFA al 0,1%) y B = alcohol isopropílico (que contenía TFA al 0,1%). El gradiente habitual fue B al 10% hasta B al 60% durante 25 minutos. En algunos casos, se utilizó un gradiente de B al 10 hasta B al 90% o de B al 50% hasta B al 90%. La cuantificación y la recogida de fracciones se realizó en base a la detección UV a 330 nm (también a 280 nm). Típicamente, las muestras se disolvieron en DMF antes de la inyección; para el proceso analítico, estas disoluciones de muestra se diluyeron además con metanol. Para el proceso analítico, se usó una columna de 4,6 x 250 mm, caudal = 1 ml/min y HPLC analítica de Shimadzu). Para el proceso preparativo, se usó una columna de 20 x 250 mm, caudal = 25 ml/min y HPLC Gilson, con una cantidad de muestra inyectada típica de 50 mg.

Abreviaturas y acrónimos

Cuando se usan las siguientes abreviaturas a lo largo de la divulgación, las mismas tienen el siguiente significado:

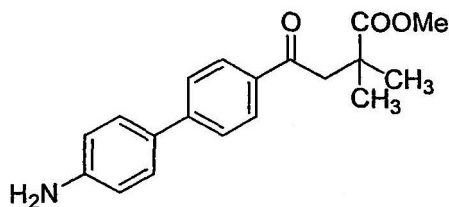
ac.	acuoso
BuOH	butanol
$CDCl_3$	cloroformo deuterado
Celite®	agente de filtro de tierra diatomeas, obtenido en Celite Corp.
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	sulfóxido de dimetilo
DMSO- d_6	sulfóxido de dimetilo deuterado
ee	exceso enantiomérico
EM-IEV	espectrometría de masas de impacto de electrones
EM-IEV	espectrometría de masas – ionización por electrovaporización
EtOH	etanol
EtOAc	acetato de etilo
h	hora(s)
iPrOH	isopropanol

	CG-EM	cromatografía gaseosa - espectrometría de masas
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	EMAR	espectrometría de masas de alta resolución
	CL-EM	cromatografía líquida - espectrometría de masas
5	MeI	yoduro de metilo
	MeOH	metanol
	min	minutos
	EM	espectrometría de masas
	RMN	resonancia magnética nuclear
10	PdCl ₂ (dppf)	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II)
	p.o.	administrado por vía oral
	Fr	factor de retención de la CCF
	ta	temperatura ambiente
	TFA	ácido trifluoroacético
15	THF	tetrahidrofurano
	CCF	cromatografía de capa fina

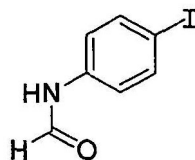
Preparación de Compuestos de Fórmula (II), (V) y (VI)

Intermedio A

4-(4'-Amino-1,1'-bifenil-4-il)2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo

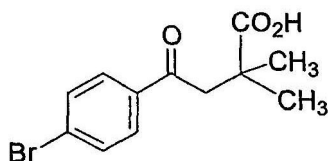


4-Yodoformanilida



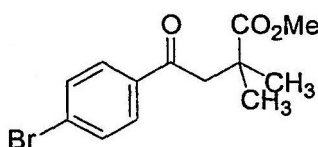
Etapa 1. A una disolución de 4-yodoanilina (30,0 g, 137 mmol) en 100 ml de THF y 100 ml de tolueno, se le añadió lentamente una disolución de anhídrido acético (16,0 g, 157 mmol) y ácido fórmico (10,8 g, 235 mmol) desde un embudo de adición bajo atmósfera de argón. Durante la adición, se mantuvo la temperatura de la mezcla de reacción por debajo de 15 °C. Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 ml) y acetato de etilo (200 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua (2 x 200 ml) y con 200 ml de disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Tras secar sobre sulfato de sodio, se concentró la mezcla bajo presión reducida dando 4-yodoformanilida como un sólido blancuzco (33,5 g, >98%). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 10,27 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 12 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 11,7 Hz, 2H) y tautómero al 30%; EM-IEV *m/z* 248,0 (MH⁺).

Ácido 4-(4-bromofenil)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico



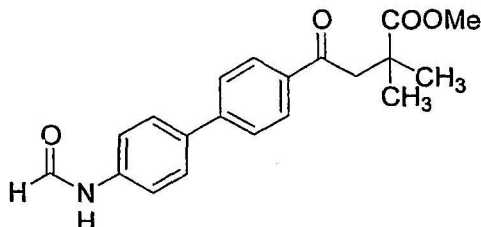
Etapa 2. A una disolución helada (baño de hielo/agua) de bromobenceno (7,71 g, 49,1 mmol) y 3,3-dimetildihidro-2,5-furandiona (5,99 g, 46,7 mmol) en dicloroetano (150 ml) se le añadió tricloruro de aluminio (13,28 g, 99,58 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se enfrió nuevamente en un baño de hielo/agua y a continuación se extinguió con ácido clorhídrico acuoso 1 M. Se añadió agua (70 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (aparato Biotage, acetato de etilo/hexano 17:83) dando el ácido 4-(4-bromofenil)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico como un sólido blanco (8,34 g, 63%). CL-EM: tiempo de retención 2,79 minutos; m/z 284,8 (MH^+); RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (s, 6H), 3,27 (s, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,81 (d, 2H).

4-(4-Bromofenil)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo



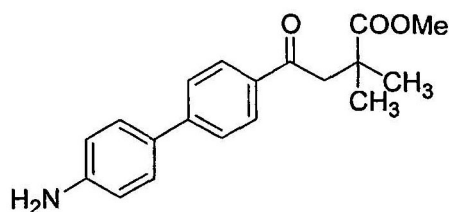
Etapa 3. A una disolución de ácido 4-(4-bromofenil)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico (8,33 g, 29,2 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (3,95 g, 37,9 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió HCl 1 M en dioxano (2,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 22 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. Se añadió tolueno (2 x 60 ml) y la mezcla se concentró nuevamente (2x) dando 4-(4-bromofenil)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo como un semisólido blancuzco (8,60 g, 99%). Este material se utilizó en la siguiente etapa sin otra purificación. CL-EM: tiempo de retención 3,23 minutos; m/z 298,8 (MH^+); RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,34 (s, 6H), 3,28 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 7,58 (d, 2H), 7,78 (d, 2H).

4-[4'-(Formilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo



Etapa 4. A un matraz de base redonda de tres bocas de 2 litros, se le cargó 4-yodoformanilida (30,0 g, 121 mmol, 1,0 eq), bis(pinacolato) de diboro (30,8 g, 121 mmol, 1,0 eq), acetato de paladio (0,82 g, 3,6 mmol, 3 % en moles), acetato de potasio (35,70 g, 364,3 mmol) y 500 ml de *N,N* dimetilformamida. La mezcla se desgaseó haciendo burbujear suavemente argón a través de la disolución durante 30 minutos a ta. La mezcla se calentó a continuación a 80 °C bajo argón hasta completar la reacción (2-3 horas). Tras enfriar la mezcla hasta ta, se añadió 4-(4-bromofenil)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo (36,3 g, 121 mmol), carbonato de cesio (59,4 g, 182 mmol) y tetrakis(trifenil)fosfina paladio (4,2 g, 3,6 mmol, 3 % en moles). A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante la noche, bajo argón. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó lentamente con agua (1,5 l), que causó la precipitación de material sólido. Se retiraron los sólidos mediante filtración y se lavaron con 500 ml agua. A continuación, los sólidos se disolvieron en 500 ml cloruro de metileno y se eliminaron partículas de color negro haciendo pasar la disolución a través de una almohadilla de Celite®. El filtrado se lavó con 150 ml agua (2x). Tras secar la disolución sobre sulfato de sodio, la disolución se concentró bajo presión reducida dando un residuo marrón, oscuro. El residuo se agitó en acetato de etilo (200 ml) y hexano (200 ml) durante 1 hora. Tras la filtración y el secado, se obtuvo 4-[4'-(formilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo como un sólido amarillo (28,0 g, 68%). RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 8,42 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,62 (m, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,33 (s, 2H), 1,35 (s, 6H) y tautómero al 40%; EM-IEV m/z 340,1 (MH^+).

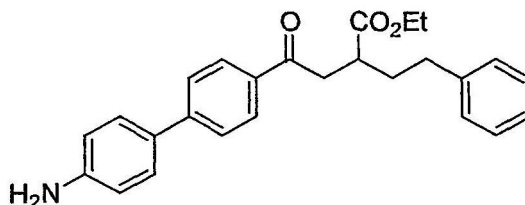
4-(4'-Amino-1,1'-bifenil-4-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo



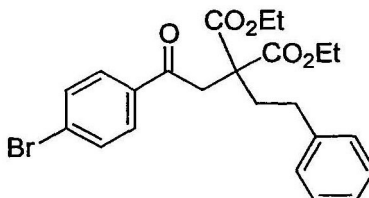
Etapa 5. A una suspensión de 4-[4'-(formilamino)-1,1'-bifenil-4-yl]-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo (2,40 g, 7,07 mmol) en 20 ml de metanol, se le añadió ácido clorhídrico concentrado 7 ml a una temperatura inferior a la ta. La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. Se concentró la mezcla bajo presión reducida y se añadió lentamente la disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio hasta obtener un pH > 8,0. A continuación, se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno (2 x 25 ml) y la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. Se concentró la mezcla bajo presión reducida dando 4-(4'-amino-1,1'-bifenil-4-yl)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo como un sólido rojo claro (2,1 g, 95%). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,96 (d, J = 9 Hz; 2H), 7,60 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 9 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 9 Hz, 2H), 3,85 (s a, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 1,35 (s, 6H); EM-IEV m/z 312,4 (MH^+); EMAR m/z calculado para MH^+ 312,1594, hallado 312,1597.

Intermedio B

4-(4'-Amino-1,1'-bifenil-4-yl)-4-oxo-2-(2-fenil-etil)butanoato de etilo

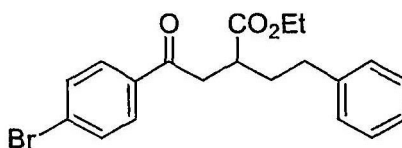


2-[2-(4-Bromofenil)-2-oxoetil]-2-(2-feniletíl)-malonato de dietilo



Etapa 1. A un matraz de base redonda de 3 bocas de 500 ml, equipado con una entrada para argón y un embudo de adición, se le añadió hidruro de sodio (95%, 1,40 g, 58,3 mmol) seguido de tetrahidrofurano (30 ml). A continuación, la suspensión resultante se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota 2-(2-feniletíl)malonato de dietilo (14,0 g, 53,0 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) durante 20 minutos. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió rápidamente una disolución de 2-bromo-1-(4-bromofenil)etanona (14,72 g, 58,26 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) y la mezcla de color naranja rojizo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se vertió cuidadosamente en 300 ml de ácido clorhídrico 1N y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (Biotage flash 75, acetato de etilo/hexano 10:90) dando 2-[2-(4-bromofenil)-2-oxoetil]-2-(2-feniletíl)malonato de dietilo (14,8 g, 61%). CL-EM tiempo de retención 3,89 minutos, m/z 461,2 (MH^+); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (t, 6H), 2,41-2,45 (m, 2H), 2,56-2,59 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 4,23 (q, 4H), 7,14-7,22 (m, 3H), 7,22 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,79 (d, 2H).

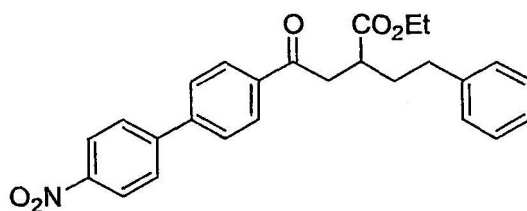
4-(4-Bromofenil)-4-oxo-2-(2-feniletíl)butanoato de etilo



Etapa 2. A una disolución de 2-[2-(4-bromofenil)-2-oxoetil]-2-(2-feniletil)malonato de dietilo (7,89 g, 17,1 mmol) en acetona (18,5 ml) y etanol (17,0 ml) se le añadió disolución de hidróxido de sodio acuosa 1 N (17,1 ml) y la disolución resultante se calentó a 50 °C durante 3 horas. A continuación, el disolvente se eliminó bajo presión reducida por medio de evaporación rotativa y el residuo resultante se concentró más bajo alto vacío durante 1 hora.

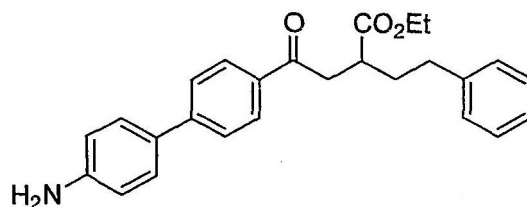
5 El residuo se volvió a disolver en dimetoxietano (18,5 ml) y la disolución se calentó a 80 °C durante 2,5 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo alto vacío. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (Biotage flash 75, acetato de etilo/hexano 10:90) dando 4-(4-bromofenil)-4-oxo-2-(2-feniletil)butanoato de etilo (4,32 g, 65%). CL-EM tiempo de retención 3,79 min, m/z 389,2 (MH^+); RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,20 (t, 3H), 1,78-1,94 (m, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,86-3,01 (m, 2H), 3,26-3,36 (m, 1H), 4,10 (q, 2H), 7,05-7,11 (m, 3H), 7,18-7,23 (m, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,72 (d, 2H).

4-(4'-Nitro-1,1'-bifenil-4-il)-4-oxo-2-(2-feniletil)butanoato de etilo



Etapa 3. Se añadió 4-(4-bromofenil)-4-oxo-2-(2-feniletil)butanoato de etilo (4,32 g, 11,1 mmol) y ácido 4-nitrofenilborónico (2,22, 13,3 mmol) a un matraz seco bajo argón. Se añadió tolueno (100 ml), dioxano (25 ml), carbonato de sodio acuoso saturado (30 ml) y [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]dicloro paladio(II) (complejo 1:1 con diclorometano, 453 mg, 0,55 mmol) y la mezcla se desgaseó meticulosamente. A continuación, la mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 16 horas antes de enfriarla hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (Biotage flash 75, acetato de etilo/hexano 5:1) dando 4-(4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)-4-oxo-2-(2-feniletil)butanoato de etilo (3,6 g, 75%). HPLC tiempo de retención 3,99 minutos, RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,29 (t, 3H), 1,85-2,08 (m, 2H), 2,71 (t, 2H), 3,05-3,20 (m, 2H), 3,45-3,52 (m, 1H), 4,20 (q, 2H), 7,18-7,31 (m, 5H), 7,72 (d, 2H), 7,78 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 8,33 (d, 2H).

4-(4'-Amino-1,1'-bifenil-4-il)-4-oxo-2-(2-fenil-etil)butanoato de etilo

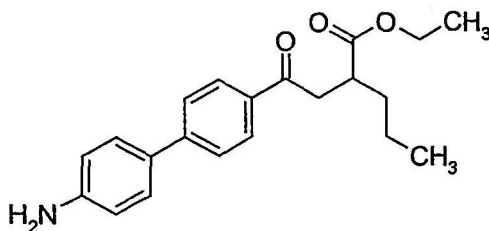


Etapa 4. A una disolución de 4-(4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)-4-oxo-2-(2-feniletil)butanoato de etilo (5,35 g, 12,4 mmol) en etanol al 85% (160 ml) se le añadió polvo de hierro (6,94 g) seguido por una disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 N (6,2 ml). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2,5 horas, se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida dando 4-(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)-4-oxo-2-(2-feniletil)butanoato de etilo (4,74 g, 95%). CL-EM tiempo de retención 3,22 min, m/z 402,0 (MH^+); RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18 (t, 3H), 1,83-2,10 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 3,03-3,12 (m, 2H), 3,41-3,48 (m, 1H), 4,12 (q, 2H), 6,70 (d, 2H), 7,19 (d, 4H), 7,25 (m, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,89 (d, 2H).

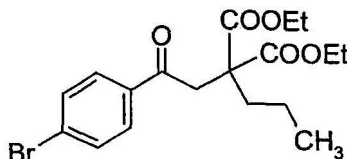
Este compuesto intermedio 4-(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)-4-oxo-2-(2-feniletil)-butanoato de etilo, una mezcla racémica, se separó en sus dos isómeros enantioméricos (R) y (S) por medio de HPLC preparativa quiral utilizando una columna tipo Pirkle Covalent (R,R) Whelk-O 2 10/100 (25 cm x 21,1 mm) y un gradiente de disolvente de elución de isopropanol en hexano al 50% hasta isopropanol en hexano al 85%, que contenía ácido trifluoroacético al 0,1%, a un caudal de 30 ml/min. El control por detección ultravioleta (254 nm) permitió la identificación y el aislamiento de muestras enantioméricamente enriquecidas de los dos isómeros, que pudieron utilizarse para preparar los enantiómeros individuales (R) y (S) de los compuestos de la invención.

Intermedio C

2-[2-(4'-Amino-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxoetil]pentanoato de etilo

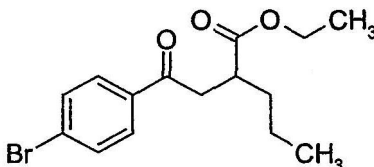


2-[2-(4-Bromofenil)-2-oxoetil]-2-propilmalonato de dietilo



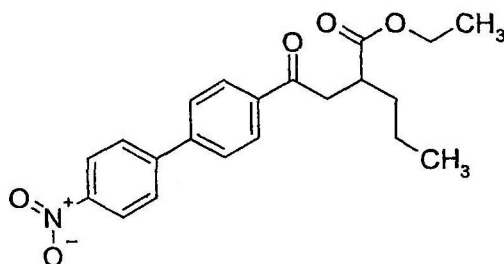
- 5 Etapa 1. A un matraz de 3 bocas de 100 ml se le añadió hidruro de sodio (95%, 0,55 g, 22 mmol) seguido de tetrahidrofurano (13 ml). Se enfrió la suspensión hasta 0 °C y se añadió gota a gota una disolución de propilmalonato de dietilo (4,00 g, 19,8 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) durante 10 minutos. Se eliminó el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió una disolución de 2,4'-bromoacetofenona (5,50 g, 19,8 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) por medio de un embudo de adición durante 10 minutos y la mezcla de reacción de color naranja rojizo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió lentamente en una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1,0 N (100 ml) se enfrió hasta 0 °C, se agitó durante 15 minutos, seguido por la adición de acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (75 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución de cloruro de sodio acuosa saturada (75 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró en *vacío* a través de Celite® 2,5 cm / sílice 2,5 cm y el filtrado se concentró bajo presión reducida, dando 2-[2-(4-bromofenil)-2-oxoetil]-2-propilmalonato de dietilo (7,62 g, 86%). CL-EM tiempo de retención 3,74 min, *m/z* 399,0 (MH⁺); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,82-0,98 (m, 3H), 1,10-1,45 (m, 8 H), 2,01-2,12 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,10-4,30 (m, 4H), 7,60 (d, 2H), 7,85 (d, 2H).

2-[2-(4-Bromofenil)-2-oxoetil]pentanoato de etilo



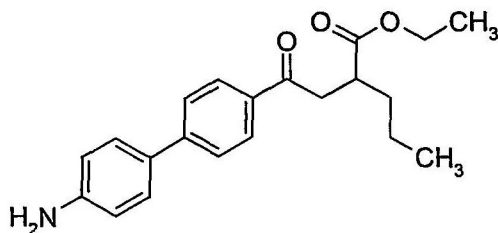
- 20 Etapa 2. A un matraz de 200 ml se le añadió 2-[2-(4-bromofenil)-2-oxoetil]-2-propilmalonato bruto (7,62 g, 19,2 mmol), acetona (21 ml) y etanol (19 ml), seguido por la adición de disolución de hidróxido de sodio acuosa 1 N (19,1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 3 horas. A continuación la mezcla de reacción transparente, de color naranja rojizo se concentró bajo presión reducida y el residuo se redisolvió en dimetoxietano (30 ml). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml) y se agitó durante 15 minutos hasta la extracción de casi todo el color en la fase orgánica. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con más acetato de etilo (75 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución de cloruro de sodio acuosa saturada (75 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida dando un aceite naranja. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (hexano:acetato de etilo 10:1) dando 2-[2-(4-bromofenil)-2-oxoetil]pentanoato de etilo (1,33 g, 20%). CL-EM tiempo de retención 3,60 min, *m/z* 326,05 (MH⁺); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,87 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,29-1,43 (m, 2H), 1,57-1,73 (m, 2H), 2,90-3,08 (m, 2H), 3,34-3,47 (m, 2H), 4,15 (q, 2H), 7,59 (d, 4H), 7,82 (d, 2H).

2-[2-(4'-Nitro-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxoetil]pentanoato de etilo



Etapa 3. A un matraz de 3 bocas de 150 ml equipado con un condensador de reflujo se le añadió 2-[2-(4-bromofenil)-2-oxoetil]pentanoato de etilo (1,33 g, 4,10 mmol) y ácido 4-nitro fenil borónico (0,81 g, 4,9 mmol) disuelto en tolueno (37 ml) y dioxano (10 ml), seguido por la adición de carbonato de sodio acuoso saturado (11 ml). Se insertó una
 5 aguja de fino calibre en la mezcla bifásica y la mezcla se desgaseó con argón durante 30 minutos, momento en el que se añadió 1,2-bis[(difenilfosfino) ferroceno] dicloropaldio(II) (0,17 g, 0,20 mmol), seguido por otros 15 minutos de degaseado. La mezcla se calentó hasta 85 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción de color muy oscuro se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y disolución de cloruro de sodio acuosa saturada (100 ml). Se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución de cloruro de sodio acuosa saturada (75 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró en *vacío* a través de Celite® 2 cm / sílice 2 cm. El filtrado se concentró bajo presión reducida, dejando un aceite marrón oscuro, que se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (hexano:acetato de etilo 10:1, a continuación hexano:acetato de etilo 7:1, posteriormente hexano: acetato de etilo 4:11) dando 2-[2-(4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxoetil]pentanoato de etilo (0,71 g, 48%). CL-EM tiempo de retención 3,88 min, *m/z* 369,8 (MH⁺); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,95 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 1,35-1,50 (m, 2H), 1,60-1,83 (m, 2H), 3,0-3,18 (m, 2H), 3,5 (dd, 1H), 4,20 (q, 2H), 7,65-7,88 (d solapado, 4H), 8,10 (d, 2H), 8,35 (d, 2H).

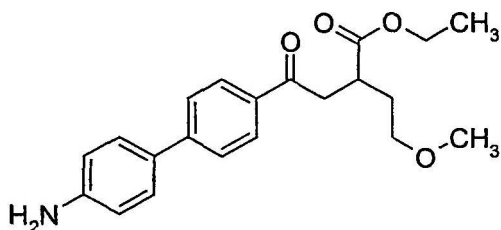
2-[2-(4'-Amino-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxoetil]pentanoato de etilo



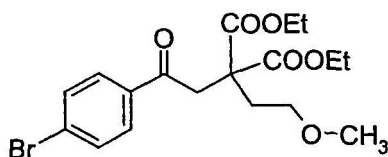
Etapa 4. A un matraz de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se le añadió 2-[2-(4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxoetil]pentanoato de etilo (0,71 g, 1,9 mmol) disuelto en etanol acuoso al 85% (24 ml), seguido por la adición de disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 N (0,95 ml) y polvo fino de hierro (0) (1,10 g, 19,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 2 horas. Tras enfriar, la mezcla de reacción de color oscuro se filtró en *vacío* a través de Celite® 2 cm / sílice 2 cm, dando como resultado la eliminación de todas las partículas de hierro del material inicial. El filtrado amarillo se concentró bajo presión reducida, dando un sólido que se trituró en éter dietílico
 20 ml / hexano 20 ml, dando 2-[2-(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxoetil]pentanoato de metilo como un sólido color bronce (0,56 g, 88%). CL-EM tiempo de retención 2,82 min, *m/z* 340,4 (MH⁺); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 0,87 (t, 3H), 1,13 (t, 3H), 1,25-1,40 (m, 2H), 1,44-1,64 (m, 2H), 2,78-2,90 (m, 1H), 3,06-3,40 (m, 2H), 3,95-4,10 (m, 2H), 5,30-5,64 (s a, 1H), 6,65 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,67 (d, 2H), 7,93 (d, 2H).

Intermedio D

4-(4'-Amino-1,1'-bifenil-4-il)-2-(2-metoxietil)-4-oxobutanoato de etilo

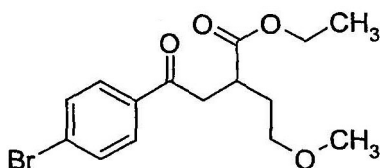


2-[2-(4-Bromofenil)-2-oxoetil]-2-(2-metoxietil)malonato de dietilo



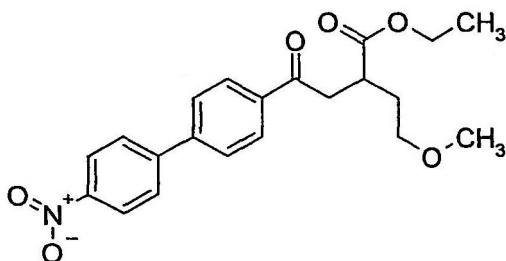
Etapa 1. En un matraz de 100 ml se añadió hidruro de sodio (95%, 0,25 g, 10,1 mmol) seguido por tetrahidrofurano (5 ml). La suspensión se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota una disolución de (2-metoxietil)-malonato de dietilo (2,0 g, 9,16 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) durante 10 minutos. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió una disolución de 2,4'-bromoacetofenona (2,55 g, 19,6 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) por medio de un embudo de adición durante 10 minutos y la mezcla de reacción de color naranja rojizo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió lentamente en disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (50 ml) con enfriamiento a 0 °C y se agitó durante 15 minutos. Se añadió acetato de etilo (75 ml) y agua (75 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución de cloruro de sodio acuosa saturada (75 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró el filtrado en *vacío* dando 3,7 g de un aceite amarillo. Este aceite se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (hexano/acetato de etilo 10:1, a continuación hexano/acetato de etilo 4:1) dando 2-[2-(4-bromofenil)-2-oxoetil]-2-(2-metoxietil)malonato de dietilo (1,59 g, 42%). CL-EM tiempo de retención 3,40 min, *m/z* 415 (MH⁺); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,20 (t, 6H), 2,38 (t, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 3,74 (s, 2H), 4,19 (q, 4H), 7,60 (d, 2H), 7,83 (d, 2H).

4-(4-Bromofenil)-2-(2-metoxietil)-4-oxobutanoato de etilo



Etapa 2. A un matraz de 150 ml se le añadió 2-[2-(4-bromofenil)-2-oxoetil]-2-(2-metoxietil)malonato de dietilo (1,59 g, 3,59 mmol) disuelto en acetona (16 ml) y etanol (16 ml), seguido por la adición de disolución acuosa de hidróxido de sodio 1N (3,6 ml). A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró en *vacío* para eliminar los disolventes, el residuo se redisolvió en dimetoxietano (32 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) y se agitó durante 15 minutos hasta la extracción de casi todo el color en la fase orgánica. Se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución de cloruro de sodio acuosa saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró en *vacío*, dando 4-(4-bromofenil)-2-(2-metoxietil)-4-oxobutanoato de etilo (1,06 g, 86%). No fue necesario purificar más este material. CL-EM tiempo de retención 3,18 min, *m/z* 342,8 (MH⁺); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,35 (t, 3H), 1,77-1,92 (m, 1H), 1,94-2,10 (m, 1H), 3,05-3,2 (m, 2H), 3,35-3,50 (m, 3H), 4,09-4,25 (m, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,83 (d, 2H).

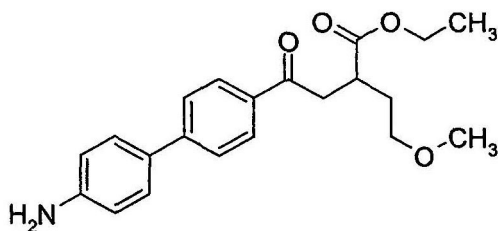
2-(2-Metoxietil)-4-(4'-nitro-1,1-bifenil-4-il)-4-oxobutanoato de etilo



Etapa 3. A un matraz de 150 ml de 3 bocas equipado con un condensador de reflujo se le añadió 4-(4-bromofenil)-2-(2-metoxietil)-4-oxobutanoato de etilo (1,06 g, 3,09 mmol) y ácido 4-nitro-fenilo bórico (0,62 g, 3,70 mmol) disuelto en tolueno (30 ml) y dioxano (8,50 ml), seguido por la adición de disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (8,50 ml). Se insertó una aguja de fino calibre en la mezcla bifásica y la mezcla se desgaseó con argón durante 30 minutos, tras lo cual se añadió 1,2-bis[(difenilfosfino) ferroceno] dicloropaldio(II) (0,13 g, 0,15 mmol), seguido por otros 15 minutos de degaseado. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 horas y a continuación la mezcla de reacción resultante de color oscuro se dejó enfriar y se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y disolución de cloruro de sodio acuosa saturada (75 ml). Se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato

de etilo (50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución de cloruro de sodio acuosa saturada (75 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró en *vacío* a través de Celite® 2 cm / sílice 2 cm. El filtrado se concentró en *vacío*, dando un aceite marrón rojizo, que se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (hexano/acetato de etilo 4:1, a continuación hexano/acetato de etilo 3:1, a continuación hexano/acetato de etilo 2:1) dando 2-(2-metoxietil)-4-(4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)-4-oxobutanoato de etilo (1,04 g, 88%). CL-EM tiempo de retención 3,38 min, m/z 385,9 (MH^+); RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (t, 3H), 1,80-1,95 (m, 1H), 1,95-2,10 (m, 1H), 3,10-3,25 (m, 2H), 3,40-3,58 (m, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,67-7,82 (2d, 4H), 8,10 (d, 2H), 8,33 (d, 2H).

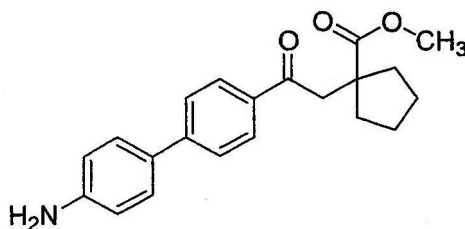
4-(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)-(2-metoxietil)-4-oxobutanoato de etilo



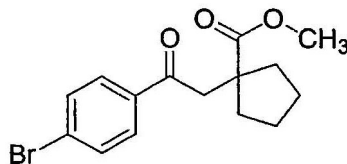
Etapa 4. A un matraz de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se le añadió 2-(2-metoxietil)-4-(4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)-4-oxobutanoato de etilo (1,04 g, 2,71 mmol) disuelto en etanol acuoso al 85% (24 ml), seguido por la adición de disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 N (1,35 ml) y polvo de acero fino (0) (1,51 g, 27,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 2 horas. Una vez frío, la mezcla de reacción de color oscuro se filtró en *vacío* a través de Celite® 2 cm / sílice 2 cm, dando como resultado la eliminación de todas las partículas de hierro y el material polar. Se concentró el filtrado amarillo en *vacío*, dando como resultado un sólido que se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (hexano/acetato de etilo 3:1) dando 4-(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)-2-(2-metoxietil)-4-oxobutanoato de etilo como un sólido color bronce (0,89 g, 93%). CL-EM tiempo de retención 2,33 min, m/z 356,2 (MH^+); RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,18-1,33 (m, 3H), 1,79-2,10 (solapamiento m, 2H), 3,10-3,21 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,48 (t, 3H), 4,16 (t, 3H), 7,15 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 8,03 (d, 2H).

Intermedio E

1-[2-(4'-Amino-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxoetil]ciclopentanocarboxilato de metilo

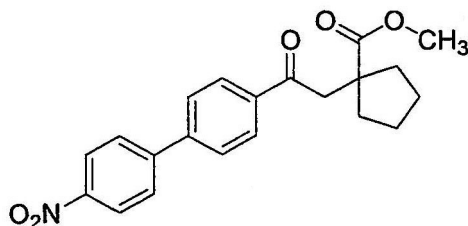


1-[2-(4-Bromofenil)-2-oxoetil]ciclopentanocarboxilato de metilo



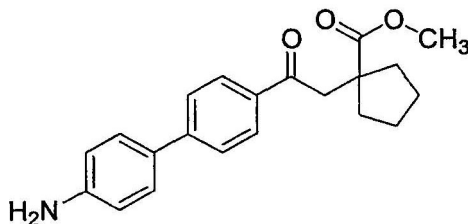
Etapa 1. A un matraz de 150 ml se le añadió diclorometano (70 ml), 1-(2-cloro-2-oxoetil)ciclopentanocarboxilato de metilo (3,50 g, 16,8 mmol) [preparado como se describió por Bajaj y col., J. Indian Chem. Soc. 52: 1076-78, 1975] y bromobenceno (2,77 g, 17,6 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C antes de añadir lentamente tricloruro de aluminio (4,77 g, 35,7 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C, a continuación durante 12 horas a ta. La mezcla de reacción se vertió lentamente en 50 ml de disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N fría (0 °C). Se añadió agua (50 ml), seguido por acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica combinada se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida dando un aceite marrón que se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (hexano: acetato de etilo 10:1) dando 1-[2-(4-bromofenil)-2-oxoetil]ciclopentanocarboxilato de metilo como un sólido cristalino, amarillo (1,62 g, 30%). CL-EM tiempo de retención 3,45 min, m/z 324,8 (MH^+); RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,50-1,83 (señales de solapamiento, 6H), 2,22-2,33 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 7,59 (d, 2H), 7,80 (d, 2H).

1-[2-(4'-Nitro-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxoetil]ciclopentanocarboxilato de metilo



Etapa 2. A un matraz de 150 ml de 3 bocas equipado con un condensador de reflujo se le añadió 1-[2-(4-bromofenil)-2-oxoetil]ciclopentanocarboxilato de metilo (1,58 g, 4,64 mmol), ácido 4-nitro fenil borónico (0,93 g, 5,6 mmol), tolueno (45 ml) y dioxano (13 ml), seguido por la adición de una disolución acuosa saturada de carbonato de sodio (13 ml). La mezcla se desgaseó utilizando argón y se añadió 1,2-bis[(difenilfosfino) ferroceno] dicloropaldio(II) (0,19 g, 0,23 mmol), seguido por otros 15 minutos de degaseado y la mezcla de reacción de color rojo intenso se calentó hasta 85 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción de color muy oscuro se dejó enfriar y a continuación se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y disolución de cloruro de sodio acuosa saturada (100 ml). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con disolución de cloruro de sodio acuosa saturada (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró bajo presión reducida a través de Celite® 2 cm / sílice 2 cm. El filtrado se concentró bajo presión reducida, dando un aceite marrón rojizo oscuro, que se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (hexano: acetato de etilo 4:1, a continuación hexano: acetato de etilo 3:1, a continuación hexano: acetato de etilo 2:1) dando 1-[2-(4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxoetil]ciclopentanocarboxilato de metilo (1,65 g, 93 %). CL-EM tiempo de retención 3,56 min, m/z 368,0 (MH^+); RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,56-1,85 (señales de solapamiento, 6H), 2,23-2,37 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 7,70 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,06 (d, 2H), 8,34 (d, 2H).

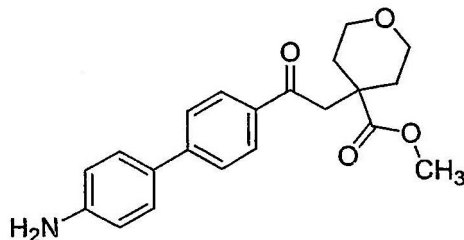
1-[2-(4'-Amino-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxoetil]ciclopentanocarboxilato de metilo



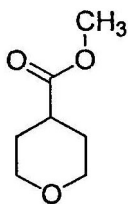
Etapa 3. A un matraz de 100 ml equipado con un condensador de reflujo se le añadió 1-[2-(4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxoetil]ciclopentanocarboxilato de metilo (1,68 g, 4,40 mmol) disuelto en etanol acuoso al 85% (55 ml), seguido por la adición de disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 N (2,20 ml) y polvo fino de hierro (0) (2,46 g, 44,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C durante 2 horas. Una vez fría, la mezcla de reacción de color oscuro se filtró bajo presión reducida a través de Celite® 2 cm / sílice 2 cm, para eliminar las partículas de hierro y las impurezas polares. Se concentró el filtrado amarillo bajo presión reducida, dando como resultado un sólido que se trituró con éter dietílico 20 ml / hexano 20 ml dando 1-[2-(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxoetil] ciclopentanocarboxilato de metilo como un sólido color bronce claro (1,20 g, 76 %). CL-EM tiempo de retención 2,71 min, m/z 338,1 (MH^+); RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,55-1,84 (señales solapadas, 6H), 2,25-2,35 (m, 2 H), 3,44 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 7,40-8,10 (señales solapadas, 8H).

30 Intermedio F

4-[2-(4'-Amino-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxoetil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo

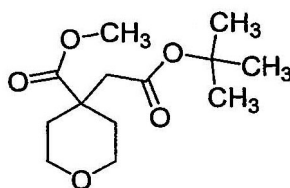


Tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



5 Etapa 1. Se añadió lentamente ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (1,00 g, 7,68 mmol) a una suspensión agitada de carbonato de potasio anhidro (1,17 g, 8,45 mmol) en acetona (40 ml), seguido por sulfato de dimetilo (0,8 ml, 8,45 mmol). La mezcla se agitó y se calentó durante 3 horas. Las sales inorgánicas se eliminaron a continuación por filtración y se lavaron con acetona y el filtrado se secó y se concentró dando tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (1,1 g, 99%), que se utilizó en la siguiente etapa sin otra purificación. CG-EM m/z 145 (MH^+); RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 11,70-1,80 (m, 4H), 2,47-2,52 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,88-3,95 (m, 2H).

4-(2-*terc*-Butoxi-2-oxoetil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo

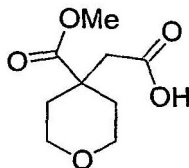


10 Etapa 2. Se diluyó diisopropilamina (1,28 ml, 9,16 mmol) con tetrahidrofurano (2 ml) y se enfrió hasta -78 °C. Se añadió gota a gota *n*-butilitio (2,5 M, 3,66 ml, 9,16 mmol) y la disolución se dejó en agitación durante 1 hora. Se añadió tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (1,1 g, 7,63 mmol) como una disolución en tetrahidrofurano (1,5 ml) a -78 °C. La mezcla se dejó calentar hasta -35 °C y se agitó durante 1 hora. Se añadió bromoacetato de *terc*-butilo (1,58 ml, 10,7 mmol) puro a -35 °C. La mezcla se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó durante 2 horas.

15 La mezcla se agitó a ta durante la noche. Se añadió agua a 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (Biotage Flash 40M, hexano/acetato de etilo 6:1) dando 4-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (1,12 g, 56%). CL-EM tiempo de retención 2,47 min, m/z 258,7 (MH^+); RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,38 (s, 9H), 1,52-1,61 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 2H), 2,50 (s, 2H), 3,52-3,60 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,71-3,77 (m, 2H).

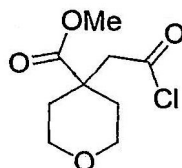
20

Ácido [4-(metoxycarbonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]acético



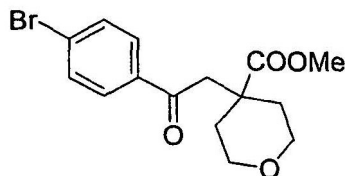
25 Etapa 3. A una disolución de 4-(2-*terc*-butoxi-2-oxoetil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (1,1 g, 4,26 mmol) en diclorometano (5,0 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (5,0 ml) y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se concentró la mezcla bajo presión reducida dando ácido [4-(metoxycarbonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]acético (900 mg, 94%), que se utilizó en la siguiente etapa sin otra purificación. CL-EM tiempo de retención 0,93 min, m/z 202,9 (MH^+); RMN de 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1,60-1,70 (m, 2H), 2,10-2,15 (m, 2H), 2,68 (s, 2H), 3,62-3,71 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,79-3,86 (m, 2H).

4-(2-cloro-2-oxoetil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



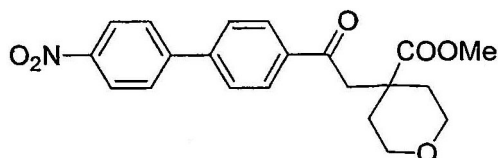
30 Etapa 4. Se añadió cloruro de tionilo (20 ml) a ácido [4-(metoxycarbonil)tetrahidro-2H-piran-4-il]acético (970 mg, 4,80 mmol) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, se eliminó el disolvente y se obtuvo la mezcla azeotrópica tratando con dicloroetano tres veces para dar 4-(2-cloro-2-oxoetil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (1,05 g, 99%), que se utilizó sin purificación en la siguiente etapa.

4-[2-(4-Bromofenil)-2-oxoetil]tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



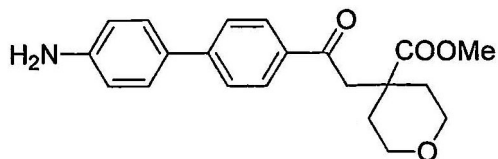
5 Etapa 5. A una disolución de 4-(2-cloro-2-oxoetil)tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (1,06 g, 4,8 mmol) y bromobenceno (1,13 g, 7,21 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de aluminio (1,92 g, 14,4 mmol). Se retiró el baño de agua helada y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se extinguió por la adición de disolución de HCl 1 N y agua. La mezcla se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. A continuación, el material bruto se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (Flash 40 M de Biotage, hexano/acetato de etilo 2:1, dando 4-[2-(4-bromofenil)-2-oxoetil]tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (900 mg, 55%). CL-EM tiempo de retención 2,76 minutos; m/z 342,9 (MH^+); RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,58-1,69 (m, 2H), 2,12-2,18 (m, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 3,69-3,77 (m, 4H), 7,59 (d, 2H), 7,77 (d, 2H).

4-[2-(4'-Nitro-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxoetil]tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



15 Etapa 6. Se combinaron 4-[2-(4-bromofenil)-2-oxoetil]tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (820 mg, 2,40 mmol) y ácido 4-nitrofenil borónico (481 mg, 2,88 mmol) en un matraz seco bajo argón. Se añadió tolueno (20 ml) y dioxano (5 ml) y la disolución resultante se desgaseó durante 30 minutos por medio de un flujo de argón. Se continuó con el degaseado durante la adición de carbonato de sodio acuoso saturado (6 ml) y [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro paladio(II), complejo 1:1 con diclorometano (98 mg, 0,12 mmol). A continuación, la mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 16 horas antes de enfriarla hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. A continuación, se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (Flash 40 de Biotage) utilizando acetato de etilo/hexano 1:1 dando 4-[2-(4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxoetil]tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (730 mg, 79%). CL-EM tiempo de retención 3,03; m/z 383,9 (MH^+); RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,65-1,73 (m, 2H), 2,17-2,21 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,71-3,78 (m, 4H), 7,70 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 8,31 (d, 2H).

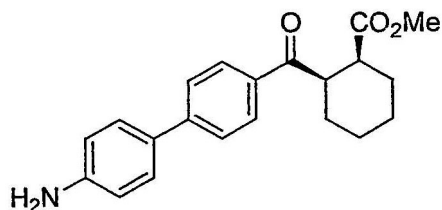
4-[2-(4'-Amino-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxoetil]tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo



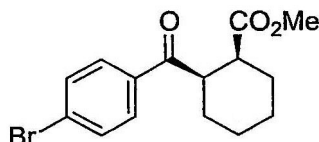
30 Etapa 7. A una disolución de 4-[2-(4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxoetil]tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (1,24 g, 3,25 mmol) en etanol al 85% (50 ml) se le añadió polvo de hierro (1,81 g), seguido por HCl acuoso 2 N (1,62 ml) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2,5 horas. A continuación, se filtró la mezcla a través de una almohadilla de Celite® y el filtrado se extrajo con diclorometano. A continuación, se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró en vacío dando 4-[2-(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxoetil]tetrahydro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (1,05 g, 91%). CL-EM tiempo de retención 2,20; m/z 354,0 (MH^+); RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,57-1,66 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,64-3,71 (m, 4H), 6,76 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,88 (d, 2H).

Intermedio G

cis-2-[(4'-Amino-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclohexanocarboxilato de metilo

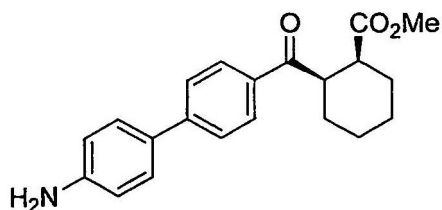


cis-2-(4-Bromobenzoyl)ciclohexanocarboxilato de metilo



Etapa 1. A una disolución de ácido *cis*-2-(4-bromobenzoyl)-1-ciclohexanocarboxílico (4,0 g, 12,85 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió 2,2-dimetoxipropano (2,01 g, 19,28 mmol) y HCl (4,0 M en dioxano, 1,20 ml). La disolución resultante se agitó a 40 °C durante 3 días y a continuación se evaporó hasta sequedad. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (Biotage Flash 40M) utilizando acetato de etilo del 3% al 6% en hexanos para dar *cis*-2-(4-bromobenzoyl)ciclohexanocarboxilato de metilo (1,76 g, 42%). CL-EM tiempo de retención 3,40; *m/z* 326 (MH⁺); RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 1,35-1,51 (m, 3H), 1,72-1,86 (m, 2H), 1,91-2,05 (m, 2H), 2,11-2,20 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,82 (q, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,73 (m, 2H).

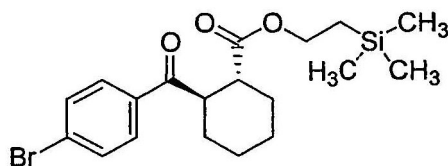
cis-2-[(4'-Amino-1,1'-bifenil-4-il)carbonyl]ciclohexanocarboxilato de metilo



Etapa 2. Se añadió *cis*-2-(4-bromobenzoyl)ciclohexanocarboxilato de metilo (1,76 g, 5,41 mmol) y ácido 4-amino fenil borónico (1,13 g, 6,49 mmol) a un matraz seco y limpio bajo argón. Se añadió tolueno (50 ml), EtOH (20 ml) y Na₂CO₃ acuoso 3 M (14 ml, 43 mmol) y la disolución resultante se desgaseó durante 30 minutos utilizando un flujo de argón. A continuación, se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro paladio(II), complejo 1:1 con diclorometano (442 mg, 0,54 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se diluyó con EtOAc y se hizo pasar a través de una almohadilla de Celite®. El disolvente se eliminó por medio de evaporación rotativa. Se añadieron agua y EtOAc y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (Biotage Flash 40M) utilizando acetato de etilo del 33% al 40% en hexano para dar *cis*-2-[(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)carbonyl]ciclohexanocarboxilato de metilo (1,54 g, 84%). CL-EM tiempo de retención 3,99; *m/z* 338 (MH⁺); RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 1,37-1,53 (m, 3H), 1,74-1,88 (m, 2H), 1,90-1,99 (m, 1H), 2,04-2,22 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,90 (q, 1H), 6,79 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,89 (m, 2H).

Intermedio H

2-(4-Bromobenzoyl)ciclohexanocarboxilato *trans*-(trimetilsilil)etilo

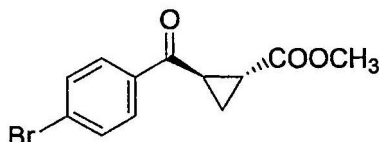


A una disolución de ácido *trans*-2-(4-bromobenzoyl)ciclohexanocarboxílico (5,0 g, 16,07 mmol) en DCM (80 ml) se le añadió 2-(trimetilsilil)etanol (2,1 g, 17,68 mmol), NN'-dimetilaminopiridina (98 mg, 0,80 mmol) y EDCI (4,0 g, 20,89 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió agua y la mezcla se diluyó con DCM. La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La

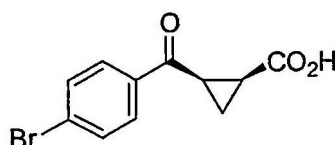
cromatografía en gel de sílice (cartucho Biotage), eluyendo con EtOAc al 10% en hexano dio 2-(4-bromobenzil)ciclohexanocarboxilato de *trans*-(trimetilsilil)etilo (2,44 g, 37%). RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ -0,01 (s, 9H), 0,85 (m, 2H), 1,45 (m, 3H), 1,73 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,70 (d, 2H).

5 Intermedio I

trans-2-(4-Bromobenzil)ciclopropanocarboxilato de metilo

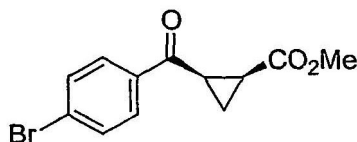


Ácido *cis*-2-(4-Bromobenzil)ciclopropanocarboxílico



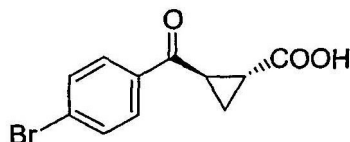
- 10 Etapa 1. A una disolución agitada y fría (0 °C) de bromobenceno (9,09 g, 57,89 mmol) y AlCl_3 (18,36 g, 137,84 mmol) en DCM seco (150 ml) se le añadió 3-oxabicyclo[3,1,0]hexano-2,4-diona (5,40 g, 48,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A continuación, la disolución de color rojo oscuro se vertió en agua helada (120 ml) y se añadió HCl conc. (10 ml). La disolución se agitó durante unos minutos y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se
- 15 secó sobre Na_2SO_4 y se concentró dando ácido *cis*-2-(4-bromobenzil)ciclopropanocarboxílico (9,69 g, 65%). CL-EM tiempo de retención 2,50; m/z 270 (MH^+); RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 1,54 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,90 (m, 2H).

cis-2-(4-Bromobenzil)ciclopropanocarboxilato de metilo



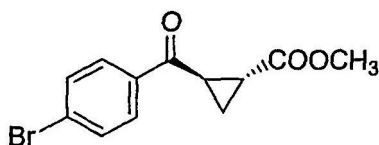
- 20 Etapa 2. A una disolución de ácido *cis*-2-(4-bromobenzil)ciclopropanocarboxílico (10,6 g, 36,63 mmol) en MeOH (250 ml) se le añadió 2,2-dimetoxipropano (9,54 g, 91,59 mmol) y HCl (4,0 M en dioxano, 3,50 ml). La disolución resultante se agitó a 40 °C durante 3 días y a continuación se evaporó hasta sequedad. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (Biotage Flash 40M) utilizando acetato de etilo del 15% al 25% en hexanos para dar *cis*-2-(4-bromobenzil)-ciclopropanocarboxilato de metilo (10,34 g, 99%). RMN de ^1H (400
- 25 MHz, CD_2Cl_2) δ 1,39 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 7,65 (m, 2H), 7,89 (m, 2H).

Ácido *trans*-2-(4-bromobenzil)ciclopropanocarboxílico



- Etapa 3. Se disolvió *cis*-2-(4-bromobenzil)ciclopropanocarboxilato de metilo (10,34 g, 36,52 mmol) en MeOH (100 ml) y a continuación se añadieron 15 ml de disolución acuosa de NaOH al 50%. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3 días. Se eliminó el disolvente por medio de evaporación rotativa y el residuo se disolvió en agua. Se
- 30 añadió HCl concentrado para ajustar la acidez hasta pH 1. El precipitado formado se recogió por filtración y se secó en un horno en vacío durante la noche dando ácido *trans*-2-(4-bromobenzil)ciclopropanocarboxílico (9,43 g, 95%). CL-EM tiempo de retención 2,51, m/z 270 (MH^+); RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 1,68 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,90 (m, 2H).

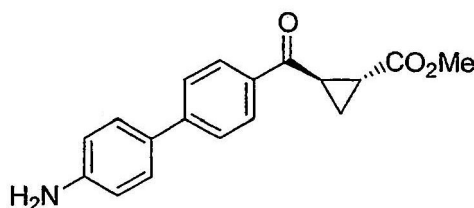
- 35 *trans*-2-(4-Bromobenzil)ciclopropanocarboxilato de metilo



Etapa 4. A una disolución de ácido *trans*-2-(4-bromobenzoyl)ciclopropanocarboxílico (9,43 g, 32,59 mmol) en MeOH (200 ml) se le añadió 2,2-dimetoxipropano (10,18 g, 97,77 mmol) y HCl (4,0 M en dioxano, 4,0 ml). La disolución resultante se agitó a 40 °C durante la noche y a continuación se evaporó hasta sequedad. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (Biotage Flash 40M) utilizando acetato de etilo del 15 al 25% en hexanos para dar *trans*-2-(4-bromobenzoyl) ciclopropanocarboxilato de metilo (7,7 g, 83%). RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 1,68 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 7,68 (m, 2H), 7,90 (m, 2H).

Intermedio J

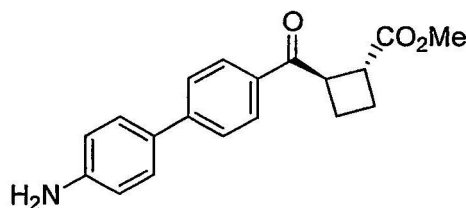
trans-2-[(4'-Amino-1,1'-bifenil-4-il) carbonil]ciclopropanocarboxilato de metilo



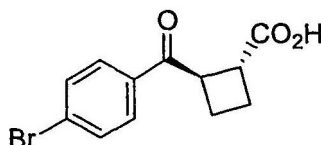
Se combinaron *trans*-2-(4-bromobenzoyl)ciclopropanocarboxilato de metilo (1,33 g, 4,70 mmol) y ácido 4-aminofenilo borónico (0,98 g, 5,64 mmol) en un matraz seco bajo argón. Se añadió tolueno (25 ml), EtOH (10 ml) y Na₂CO₃ acuoso 3 M (7 ml, 20 mmol) y la disolución resultante se desgaseó durante 30 minutos utilizando un flujo de argón. A continuación, se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro paladio(II), complejo 1:1 con diclorometano (383 mg, 0,47 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, a continuación se diluyó con EtOAc y se hizo pasar a través de una almohadilla de Celite®. El disolvente se eliminó por medio de evaporación rotativa. Se añadió agua y EtOAc y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en *vacío*. El residuo se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (Biotage Flash 40M) utilizando acetato de etilo del 33% al 40% en hexano para dar *trans*-2-[(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-ciclopropanocarboxilato de metilo (0,92 g, 66%). RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 1,60 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 6,80 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 8,05 (m, 2H).

Intermedio K

trans-2-[(4'-Amino-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclobutanocarboxilato de metilo



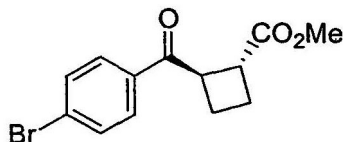
Ácido *trans*-2-(4-bromobenzoyl)ciclobutanocarboxílico



A una disolución agitada y fría (0 °C) de bromobenceno (10,98 g, 69,94 mmol) y AlCl₃ (19,41 g, 145,71 mmol) en DCM seco (150 ml) se le añadió anhídrido ciclobutano dicarboxílico (7,35 g, 58,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A continuación, la disolución de color rojo oscuro se vertió en agua helada (120 ml) y se añadió HCl conc. (10 ml). La disolución se agitó durante unos minutos, la fase acuosa se extrajo con DCM y a continuación las fases orgánicas combinadas se extrajeron con NaOH acuoso 1 N. La fase acuosa se agitó a ta durante la noche. La disolución se acidificó mediante la adición de HCl conc. hasta pH 1,5, se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se

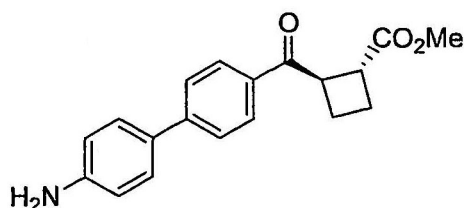
concentró dando ácido *trans*-2-(4-bromobenzoyl)ciclobutanocarboxílico (8,20 g, 49). RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 2,20-2,44 (m, 4H), 3,67 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,80 (m, 2H).

trans-2-(4-Bromobenzoyl)ciclobutanocarboxilato de metilo



- 5 Etapa 2. A una disolución de ácido *trans*-2-(4-bromobenzoyl)ciclobutanocarboxílico (8,2 g, 28,94 mmol) en MeOH (250 ml) se le añadió 2,2-dimetoxipropano (3,65 g, 35,02 mmol) y HCl (4,0 M en dioxano) (2,0 ml). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y a continuación se evaporó hasta sequedad. El residuo resultante se purificó con cromatografía de resolución rápida (Biotage Flash 40M) utilizando acetato de etilo del 4% al 11% en hexanos para dar *trans*-2-(4-bromobenzoyl)ciclobutanocarboxilato de metilo (6,21 g, 78%). RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 2,14-2,39 (m, 4H), 3,62 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 4,24 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,80 (m, 2H).

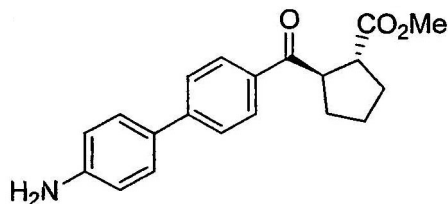
trans-2-[(4'-Amino-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclobutanocarboxilato de metilo



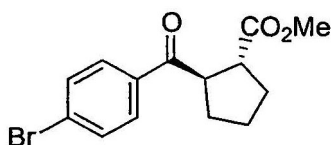
- 15 Etapa 3. Se combinaron *trans*-2-[(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclobutanocarboxilato de metilo (1,25 g, 4,21 mmol) y ácido 4-aminofenil borónico (0,88 g, 5,05 mmol) en un matraz seco bajo argón. Se añadió tolueno (25 ml), EtOH (10 ml) y Na_2CO_3 acuoso 3 M (5,0 ml, 15 mmol) y la disolución resultante se desgaseó durante 30 minutos utilizando un flujo de argón. A continuación, se añadió [1,1'-bis(difenilfosfina)-ferroceno]dicloro paladio(II), complejo 1:1 con diclorometano (343 mg, 0,42 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se hizo pasar a través de una almohadilla de Celite®. Se eliminó el disolvente por medio de evaporación rotativa. Se añadieron agua y EtOAc y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (Biotage Flash 40M) utilizando acetato de etilo del 29% al 37% en hexano para dar *trans*-2-[(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclobutanocarboxilato de metilo (0,91 g, 70%). CL-EM tiempo de retención 2,24; m/z 310,4 (MH^+); RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 2,13-2,36 (m, 4H), 3,60 (m, 1H), 3,64 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 6,73 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 7,88 (m, 2H).

Intermedio L

trans-2-[(4'-Amino-1,1'-bifenil-4-il) carbonil]ciclopentanocarboxilato de metilo



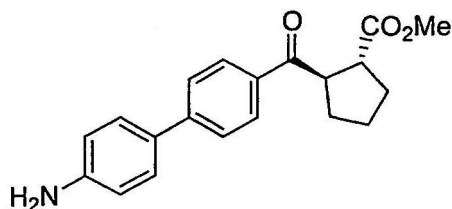
trans-2-(4-Bromobenzoyl)ciclopentanocarboxilato de metilo



- 30 Etapa 1. A una disolución de ácido *trans*-2-(4-bromobenzoyl)ciclopentanocarboxílico (2,0 g, 6,26 mmol) en MeOH (70 ml) se le añadió 2,2-dimetoxipropano (1,63 g, 15,65 mmol) y HCl (4,0 M en dioxano) (1,0 ml). La disolución resultante se agitó a 40 °C durante la noche y a continuación se evaporó hasta sequedad. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (Biotage Flash 40M) utilizando acetato de etilo del 7% al

11% en hexanos para dar *trans*-2-(4-bromobenzoil)ciclopentanocarboxilato de metilo (1,62 g, 83%). RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 1,70-1,95 (m, 4H), 2,08-2,21 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 4,04 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,86 (m, 2H).

trans-2-[(4'-Amino-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclopentanocarboxilato de metilo



5

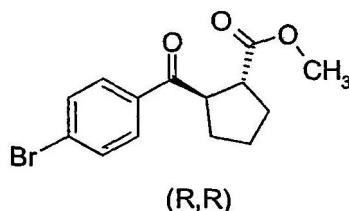
Etapa 2. Se combinaron *trans*-2-(4-bromobenzoil)ciclopentanocarboxilato de metilo (1,60 g, 5,14 mmol) y ácido 4-aminofenilo borónico (1,07 g, 6,17 mmol) en un matraz seco bajo argón. Se añadió tolueno (25 ml), EtOH (10 ml) y Na_2CO_3 acuoso 3 M (8,50 ml, 25 mmol) y la disolución resultante se desgaseó durante 30 minutos utilizando un flujo de argón. A continuación, se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro paladio(II), complejo 1:1 con diclorometano (419,9 mg, 0,51 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se hizo pasar a través de una almohadilla de Celite®. Se eliminó el disolvente por medio de evaporación rotativa. Se añadió agua y EtOAc y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (Biotage Flash 40M) utilizando acetato de etilo del 29% al 33% en hexano para dar *trans*-2-[(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclopentanocarboxilato de metilo (1,12 g, 67%). RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 1,71-1,97 (m, 4H), 2,17 (m, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 4,12 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 8,00 (m, 2H).

10

15

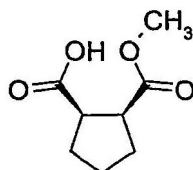
Intermedio M

Metiléster del ácido (*R,R*)-2-(4-bromo-benzoil)-ciclopentanocarboxílico



20

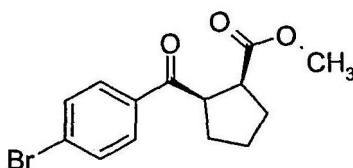
Monometiléster del ácido ($\pm$)-ciclopentano-1,2-dicarboxílico



25

Etapa 1. Se disolvió el anhídrido tetrahidro-ciclopenta[c]furan-1,3-diona (50,0 g, 356,8 mmol, preparado como se describe por Wilkening y col., Syn Comm. 14(3): 227, 1984) en metanol (250 ml) y a continuación la mezcla se calentó a 50-55 °C bajo N_2 durante 5 horas. El análisis de RMN mostró que no quedaba más material de partida. Se eliminó el metanol por medio de evaporación rotativa y el residuo se secó en vacío dando el producto deseado como un aceite incoloro (60,0 g, 98%). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 3,65 (s, 3H), 3,08 (m, 2H), 2,04 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 1,65 (m, 1H).

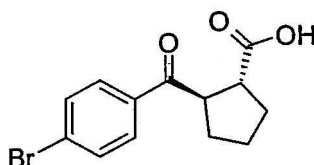
Metiléster del ácido ($\pm$)-*cis*-2-(4-Bromo-benzoil)-ciclopentanocarboxílico



30

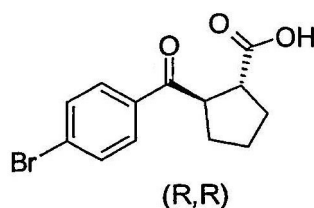
Etapa 2. Se agitó una disolución del éster de monometilo (92,0 g, 534,3 mmol), SOCl_2 (116,3 ml, 1,60 mol) y DMF (1 ml) en 850 ml de CH_2Cl_2 a ta durante la noche bajo N_2 . El análisis de RMN mostró que quedaba poco material de partida. El disolvente se eliminó por medio de evaporación rotativa a temperatura inferior a 40 °C y el residuo se secó en *vacío* durante 1 hora. Este residuo seco se disolvió en bromobenceno (337,6 ml, 3,2 mol) y a continuación se añadió AlCl_3 (142,5 g, 1,07 mol) en porciones a temperatura inferior a 5 °C. La mezcla de reacción se volvió marrón oscura y se agitó a temperatura inferior a 5 °C durante 4 horas bajo N_2 . El análisis de RMN mostró a continuación que quedaba poco material de partida. La mezcla de reacción se vertió a continuación lentamente en 2 l de agua helada y posteriormente se añadió 1 l de EtOAc. Tras agitar la mezcla durante 10 minutos, la fase acuosa (superior) se separó y se extrajo con 500 ml EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 1 l) y disolución saturada de NaHCO_3 (200 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . La eliminación del disolvente y el secado en *vacío* dio 175,0 g (>95%) del producto deseado: RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,80 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,00 (m, 4H), 1,70 (m, 1H).

Ácido ($\pm$)-*trans*-2-(4-bromo-benzoyl)-ciclopentanocarboxílico



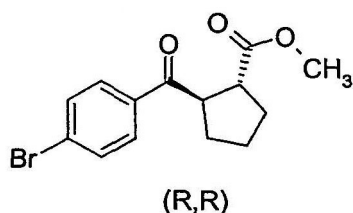
Etapa 3. Se añadió una disolución de NaOH (128,2 g, 3,2 mol) en 700 ml de agua a una disolución de metiléster del ácido *cis*-2-(4-bromobenzoyl)-ciclopentanocarboxílico (166,3 g, 534,3 mmol) en MeOH (700 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. El análisis de RMN mostró que quedaba poco material de partida. Después de eliminar aproximadamente 1 l de disolvente por medio de evaporación rotativa, la mezcla se diluyó con 1 l de agua. Se añadió lentamente HCl conc. con agitación a temperatura inferior a 15 °C, para ajustar la acidez hasta pH <6. Se formó un precipitado y se continuó con la agitación durante 1 hora. El precipitado sólido se filtró y se aclaró con agua. La torta del filtro seca se disolvió en 1 l de EtOAc y se secó sobre Na_2SO_4 . La eliminación del disolvente y el secado en *vacío* dio el producto deseado (131 g, 83%). RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,83 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,20 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,78 (m, 3H).

Ácido (*R,R*)-*trans*-2-(4-bromo-benzoyl)-ciclopentanocarboxílico



Etapa 4. Se calentó una mezcla de ácido ($\pm$)-*trans*-2-(4-bromo-benzoyl)-ciclopentanocarboxílico (114,3 g, 384,7 mmol) y (*R*)-(+)-alfa-metil-bencilamina (23,3 g, 192,3 mmol) en CH_3CN (1125 ml) a 90-95 °C bajo N_2 para proporcionar una disolución. La disolución caliente se dejó enfriar lentamente con agitación lenta durante la noche. El sólido cristalizado se filtró y se aclaró con CH_3CN (50 ml). El secado en *vacío* hasta peso constante dio 64,5 g de un sólido blanco (con un ee del 56%, por medio de HPLC quiral). Este sólido, a continuación se disolvió en una mezcla de disolventes (EtOH 258 ml y agua 516 ml) calentando a 90-95 °C bajo N_2 . La disolución caliente se dejó enfriar lentamente con agitación lenta durante la noche. El sólido formado se filtró y se aclaró con 60 ml de EtOH/agua 1:2. Tras el secado en *vacío* hasta peso constante, este sólido blanco se agitó con HCl 1 N (500 ml) y EtOAc (500 ml) durante 10 minutos. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua (2 x 200 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . La eliminación del disolvente y el secado en *vacío* proporcionó un sólido blancuzco (30,5 g, 26,7%, con un ee >99% en base a la HPLC quiral). Procedimiento de HPLC quiral: Columna analítica ChiralPAK AD, iPrOH/hexanos 5:95 (ambos conteniendo TFA al 0,1%), caudal 1,0 ml/min, los tiempos de retención fueron de 21,08 min y 23,40 min para los isómeros (*S,S*) y (*R,R*), respectivamente. Los espectros de la RMN de ^1H (CDCl_3) fueron idénticos a los del ácido ($\pm$)-*trans*-2-(4-bromo-benzoyl)-ciclopentanocarboxílico racémico.

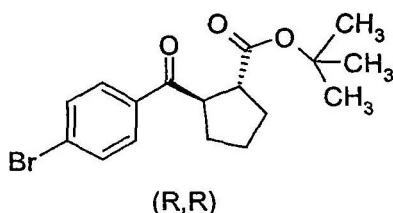
Metiléster del ácido (*R,R*)-*trans*-2-(4-bromo-benzoyl)-ciclopentanocarboxílico



Etapa 5. Se agitó una suspensión de ácido (R,R)-*trans*-2-(4-bromo-benzoyl)-ciclopentanocarboxílico (30,5 g, 102,6 mmol), MeI (9,6 ml, 154,0 mmol) y NaHCO₃ (25,9 g, 307,9 mmol) en 360 ml de DMF a ta bajo argón durante la noche. El análisis de RMN mostró que quedaba poco material de partida. Se añadió agua (1 l) a la mezcla de reacción y a continuación se añadió lentamente HCl concentrado con agitación a temperatura inferior a 15 °C para ajustar la acidez hasta pH <7, y se formó un precipitado. Después de agitar la mezcla durante 1 hora, el sólido se filtró y se aclaró con agua (200 ml). El sólido se secó en *vacío* hasta peso constante, dando el producto deseado como un sólido amarillo claro (29,5 g, 92,5%, con ee del 94,5% en base a HPLC quiral). Procedimiento de HPLC: Columna analítica ChiralPAK AD, iPrOH/hexanos 5:95 (ambos conteniendo TFA al 0,1%), caudal 1,0 ml/min, los tiempos de retención fueron de 10,64 min y 12,98 min para los isómeros (S,S) y (R,R), respectivamente. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,82 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,80 (m, 3H).

Intermedio N

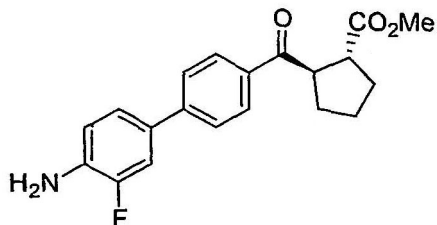
terc-Butiléster del ácido (R,R)-2-(4-bromo-benzoyl)-ciclopentanocarboxílico



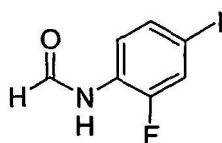
Se disolvió ácido (R,R)-*trans*-2-(4-bromo-benzoyl)-ciclopentanocarboxílico (2,0 g, 6,73 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml) a ta, seguido por la adición de unas pocas gotas de ácido sulfúrico concentrado. A continuación se introdujo isobutileno (ca. 2,0 g) por medio de un burbujeo suave mientras se enfrió la mezcla de reacción en un baño de agua helada. A continuación, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas y se extinguió por adición de 40 ml de disolución acuosa saturada de Na₂CO₃. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La eliminación del disolvente bajo presión reducida dio el terc-butiléster deseado como un aceite transparente que solidificó tras estar en reposo (1,9 g, rendimiento del 80%). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,90 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 4,00 (q, 1H), 3,10 (q, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,50-1,80 (m, 4H), 1,30 (s, 9H).

Intermedio O

(1R,2R)-2-[(4'-Amino-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclopentanocarboxilato de metilo



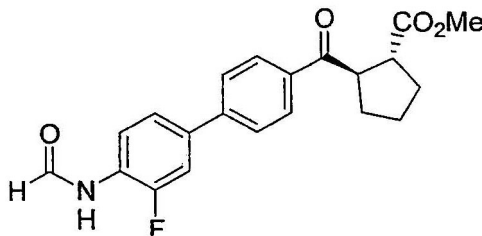
2-Fluoro-4-yodofenilformamida



Etapa 1. A una disolución fría (0 °C) de 4-yodo-2-fluoroanilina (3,05 g, 12,9 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) y tolueno (15 ml), se le añadió lentamente una mezcla de anhídrido acético (1,39 ml, 14,7 mmol) y ácido fórmico (0,83 ml, 22,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche, a continuación se diluyó con acetato de etilo

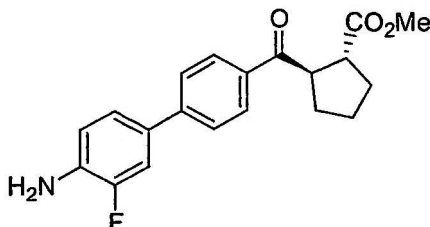
(100 ml) y HCl acuoso 1N (100 ml). Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua y disolución saturada de carbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida dando 2-fluoro-4-yodofenilformamida como un sólido blancuzco (3,32 g, 97%). CG-EM tiempo de retención 2,27 min, *m/z* 265 (M^+); RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,37-7,51 (m, 3H), 8,13 (t, 1H), 8,46 (s, 1H).

- 5 (1*R*,2*R*)-2-[[3'-Fluoro-4'-(formilamino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil]ciclopentanocarboxilato de metilo



10 Etapa 2. Se hizo burbujear una suspensión de 2-fluoro-4-yodofenilformamida (5,11 g, 19,28 mmol) bis(pinacolato) de diboro (4,89 g, 19,28 mmol), acetato de potasio (5,67 g, 57,84 mmol) y acetato de paladio (129 mg, 0,58 mmol) en N,N-dimetilformamida (125 ml) a través de argón durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. Tras enfriar la mezcla hasta ta, se añadió (*R,R*)-2-(4-bromobenzoyl)ciclopentanocarboxilato de metilo (2,2 g, 7,35 mmol, con ee del 97%), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (668 mg, 0,58 mmol) y carbonato de cesio (9,43 g, 28,92 mmol) y a continuación la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. A continuación, la mezcla se enfrió hasta ta, se extinguió con agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. A continuación, se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (Biotage 75) utilizando acetato de etilo/hexano 1:1 para dar 2-[[3'-fluoro-4'-(formilamino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil]ciclopentanocarboxilato de metilo (4,6 g, 65%). CL-EM tiempo de retención 3,15 min, *m/z* 342,0 (MH^+); RMN de 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1,52-1,94 (m, 1H), 1,92-2,07 (m, 1H), 2,10-2,21 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 4,12 (q, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,87 (d, 2H), 8,09 (d, 2H), 8,25 (t, 1H), 8,34 (s, 1H), 10,62 (s, 1H).

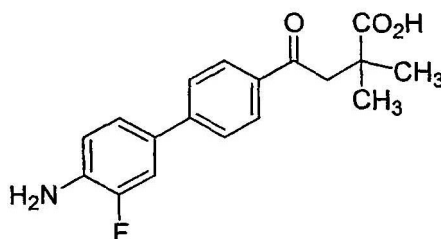
- 20 (1*R*,2*R*)-2-[(4'-Amino-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclopentanocarboxilato de metilo



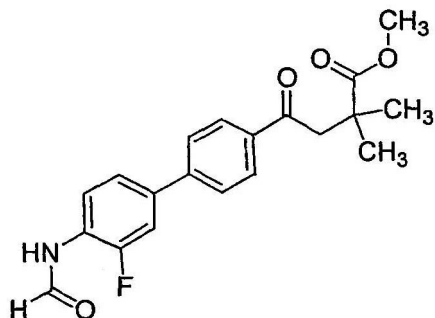
25 Etapa 3. A una disolución de 2-[[3'-fluoro-4'-(formilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-carbonil]ciclopentanocarboxilato de metilo (4,24 g, 11,48 mmol) en metanol (34 ml) se le añadió HCl conc. (11,4 ml) y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se eliminó el disolvente, la mezcla residual se disolvió en agua y la acidez de la mezcla se ajustó hasta aproximadamente pH 7 por medio de la adición lenta de disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. A continuación, la mezcla se extrajo con diclorometano y se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en *vacío*. A continuación, se trituró la mezcla bruta con acetato de etilo/hexano dando 2-[(4'-amino-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclopentanocarboxilato de metilo (3,5 g, 89%, ee del 80%). CL-EM tiempo de retención 3,00 min, *m/z* 370,0 (MH^+); RMN de 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1,52-1,84 (m, 4H), 1,97-2,02 (m, 1H), 2,14-2,18 (m, 1H), 3,24-3,33 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 4,08 (q, 1H), 5,47 (s a, 2H), 6,84 (t, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,99 (d, 2H).

Intermedio P

4-(4'-Amino-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo

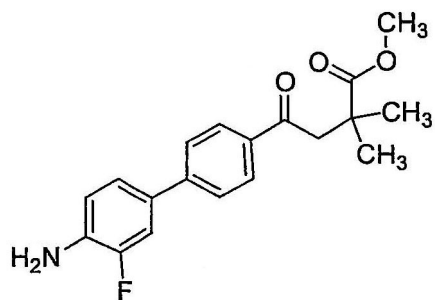


4-[3'-Fluoro-4'-(formilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo



Etapa 1. Se desgaseó una suspensión de 2-fluoro-4-yodofenilformamida (1,94 g, 7,35 mmol, preparada como se describió anteriormente), bis(pinacolato) de diboro (1,86 g, 7,35 mmol), acetato de potasio (2,16 g, 22,1 mmol) y acetato de paladio (49,4 mg, 0,22 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (50 ml) por medio del burbujeo de un flujo de argón a través de la mezcla durante 30 minutos. A continuación la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 horas. Una vez enfriada la mezcla hasta ta, se añadió 4-(4-bromofenil)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo (2,2 g, 7,4 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (254,8 mg, 0,22 mmol) y carbonato de cesio (3,59 g, 11,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. A continuación, se enfrió la mezcla hasta ta y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio. Se concentró la mezcla bajo presión reducida y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (Biotage Flash 40M, acetato de etilo/hexano 1:1) dando 4-[3'-fluoro-4'-(formilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo (1,2 g, 46%). CL-EM tiempo de retención 2,80 min, *m/z* 358,1 (MH^+); RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,19 (s, 6H), 3,36 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 7,56 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,99 (d, 3H), 8,21 (t), 10,25 (s, 1H).

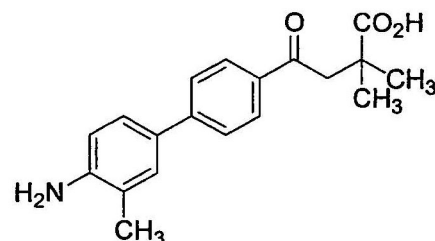
4-(4'-Amino-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo



Etapa 2. A una disolución de 4-[3'-fluoro-4'-(formilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo (1,21 g, 3,39 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió HCl conc. (3,5 ml) y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, la mezcla se concentró, se diluyó con agua y se ajustó hasta aproximadamente pH 7 por medio de la adición lenta de disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. A continuación, la mezcla se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. A continuación, se trituro el residuo con acetato de etilo/hexano dando 4-(4'-amino-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo (998 mg, 89%). CL-EM tiempo de retención 3,11 min, *m/z* 329,9 (MH^+); RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,31 (s, 6H), 3,28 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 6,84 (t, 1H), 7,21-7,35 (m, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,93 (d, 2H).

Intermedio Q

4-(4'-Amino-3'-metil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo

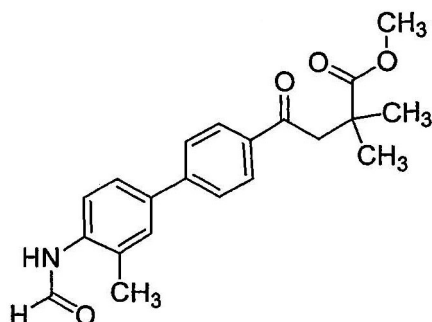


4-Yodo-2-metilfenilformamida



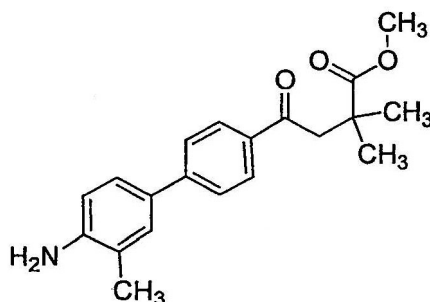
5 Etapa 1. Este intermedio se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito anteriormente para 2-fluoro-4-yodofenilformamida. CL-EM tiempo de retención 2,43 min, m/z 262,0 (MH^+); RMN de 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 2,14 (s, 3H), 7,49 (dd, 1H), 7,52-7,59 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 9,56 (s, 1H).

4-[4'-(Formilamino)-3'-metil-1,1'-bifenil-4-il]-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo



10 Etapa 2. Este intermedio se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito anteriormente para metil 4-[3'-fluoro-4'-(formilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2-dimetil-4-oxobutanoato. CL-EM tiempo de retención 2,78 min, m/z 354,1 (MH^+); RMN de 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1,02 y 1,13 (s, 6H), 2,22 y 2,28 (s, 3H), 3,36 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 7,29 (d) y 7,40 (s) (2H), 7,78 (d, 2H), 7,90 y 7,96 (d, 3H), 8,46 (d) (1H), 9,82 (d) (1H).

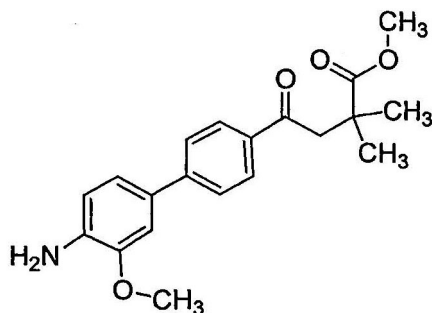
4-(4'-Amino-3'-metil-1,1'-bifenil-4-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo



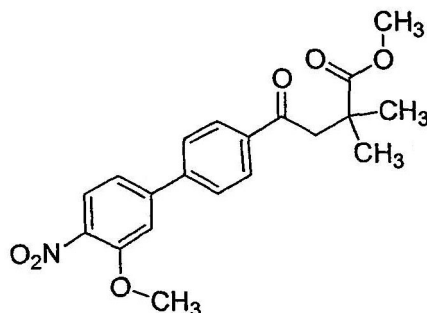
15 Etapa 3. Este intermedio se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito anteriormente para 4-(4'-amino-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo. CL-EM tiempo de retención 2,64 min, m/z 326,1 (MH^+); RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,31 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 6,80 (s, 1H), 7,35 (s, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,93 (d, 2H).

Intermedio R

4-(4'-Amino-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo

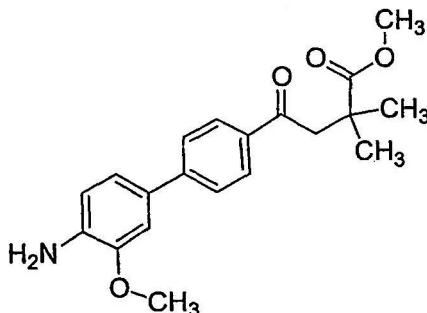


4-(3'-Metoxi-4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo



Etapa 1. Se desgaseó una suspensión de 4-(4-bromofenil)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo (200 mg, 0,67 mmol), bis (pinacolato) de diboro (170 mg, 0,67 mmol), acetato de potasio (197 mg, 2,01 mmol) y acetato de paladio (5 mg, 0,02 mmol) en N,N-dimetilformamida (4,0 ml) por medio del burbujeo de un flujo de argón durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. Tras enfriar la mezcla hasta ta, se añadió 5-cloro-2-nitroanisol (125 mg, 0,67 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (23 mg, 0,02 mmol) y carbonato de cesio (327 mg, 1,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. A continuación, se enfrió la mezcla hasta ta y se añadió agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (Biotage Flash 40M, acetato de etilo/hexano 1:3) dando 4-(3'-metoxi-4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo (120 mg, 48%). CL-EM tiempo de retención 3,38 min, *m/z* 371,8 (MH⁺); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (s, 6H), 3,36 (s, 2H), 3,51 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 7,21-7,24 (m, 2H), 7,64-7,69 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 8,00-8,04 (m, 2H).

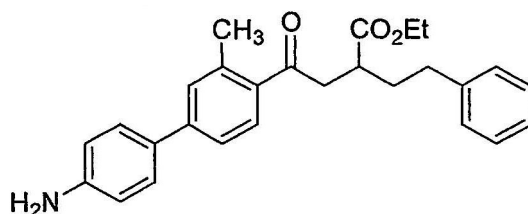
4-(4'-Amino-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo



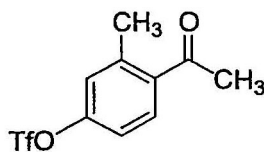
Etapa 2. A una disolución de 4-(3'-metoxi-4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo (670 mg, 1,80 mmol) en etanol acuoso al 85% (27 ml) se añadió polvo de hierro (1,01 g, 18,04 mmol) y HCl acuoso 2 N (0,9 ml, 1,8 mmol) y la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 2,5 horas. A continuación, se enfrió la mezcla hasta ta y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se trituró con acetato de etilo/hexano dando 4-(4'-amino-3'-metoxi-1,1'-bifenil-4-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo (410 mg, 67%). CL-EM tiempo de retención 2,58 min, *m/z* 342,1 (MH⁺); RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,31 (s, 6H), 3,28 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,75 (d, 1H), 7,02-7,09 (m, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,94 (d, 2H).

Intermedio S

4-(4'-Amino-3-metil-1,1'-bifenil-4-il)-4-oxo-2-(2-feniletil)butanoato de etilo

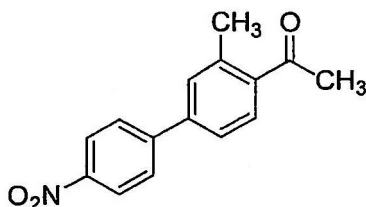


Trifluorometanosulfonato de 4-acetil-3-metilfenilo



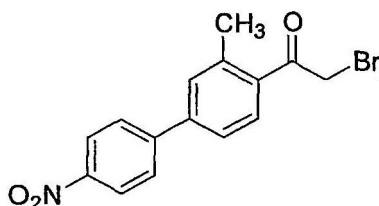
Etapa 1. A una disolución fría (0-5 °C) de 1-(4-hidroxi-2-metilfenil)etanona (22,1 g, 0,147 mol) y piridina (40,0 ml, 0,500 mol) en diclorometano (100 ml) se le añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (35,0 ml, 0,207 mol). Una vez completada la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió agua (50 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml) y HCl acuoso 0,5 N, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (Biotage flash 75, acetato de etilo/hexano 10/90) dando trifluorometanosulfonato de 4-acetil-3-metilfenilo como un aceite amarillo claro (40,83 g, rendimiento del 90%). CG-EM *m/z* 282 (M^+), tiempo de retención 8,20 min; RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 2,56 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 7,05-7,14 (m, 2H), 7,78 (d, 1H).

1-(3-Metil-4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)etanona



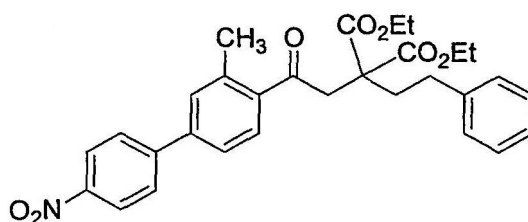
Etapa 2. Se purgó una mezcla de trifluorometanosulfonato de 4-acetil-3-metilfenilo (6,90 g, 24,0 mmol), ácido 4-nitrofenilborónico (3,80 g, 24 mmol), carbonato de sodio acuoso 2 N (88,0 ml), dioxano (88,0 ml) y tolueno (296 ml) con argón durante 30 minutos antes de añadir [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]dicloro paladio(II) (complejo 1:1 con diclorometano, 1,90 g, 2,30 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C y se agitó durante la noche. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida dando un aceite marrón oscuro. Este material se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (acetato de etilo de 7% al 20%/hexano) dando 1-(3-metil-4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)etanona como un sólido amarillo claro (6,12 g, rendimiento del 99%). CG-EM *m/z* 255 (M^+), tiempo de retención 9,89 minutos; RMN de 1H ($CDCl_3$) δ : 2,61 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 7,49-55 (m, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,81 (d, 1H), 8,32 (d, 2H).

2-Bromo-1-(3-metil-4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)etanona



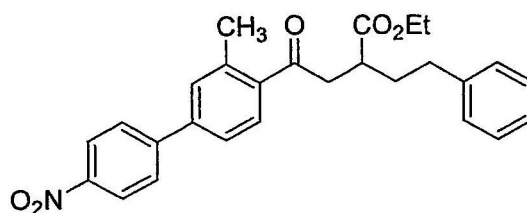
Etapa 3. Se agitó una mezcla de 1-(3-metil-4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)etanona (5,66 g, 22 mmol), tribromuro de piridinio (10,63 g, 33,0 mmol) y acético ácido glacial (60 ml) a 110 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0-5 °C y se recogió el producto precipitado por filtración y se lavó con pequeñas cantidades de agua, etanol y éter dietílico. El material bruto se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (acetato de etilo/hexano 5:95) dando 2-bromo-1-(3-metil-4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)etanona como un sólido amarillo claro (4,33 g, rendimiento del 59%). HPLC tiempo de retención 3,63 minutos; RMN de 1H ($CDCl_3$) δ : 2,63 (s, 3H), 2,25 (s, 2H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,72-7,83 (m, 3H), 8,32 (d, 2H).

2-[2-(3-Metil-4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxoetil]-2-(2-feniletil)malonato de dietilo



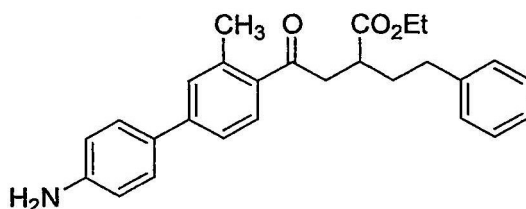
Etapa 4. A una suspensión fría (0-5 °C) de 95% hidruro de sodio (3,53 g, 13,0 mmol) en tetrahidrofurano seco (30 ml) se le añadió lentamente 2-feniletilmalonato de dietilo (3,53 g, 13 mmol). Se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió lentamente una disolución de 2-bromo-1-(3-metil-4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)etanona (4,06 g, 12,0 mmol) en tetrahidrofurano seco (50 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 70 horas. Se añadió acetato de etilo (80 ml) y agua (20 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 30 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida dando un aceite marrón oscuro. Este material se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (acetato de etilo/hexano 10:90) dando 2-[2-(3-metil-4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxoetil]-2-(2-feniletil) malonato de dietilo como un aceite amarillo claro (5,30 g, rendimiento del 82%). CL-EM tiempo de retención 4,01 min, m/z 517,9 (MH^+); RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 1,23-1,35 (m, 6H), 2,41-2,50 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,59-2,66 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 4,21-4,32 (m, 4H), 7,13-7,19 (m, 3H), 7,22-7,30 (m, 2H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,73-7,82 (m, 3H), 8,31 (d, 2H).

4-(3-Metil-4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)-4-oxo-2-(2-feniletil)butanoato de etilo



Etapa 5. Se agitó una mezcla de 2-[2-(3-metil-4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxoetil]-2-(2-feniletil) malonato de dietilo (4,87 g, 9,41 mmol), hidróxido de sodio acuoso 1 N (10,4 ml, 10,40 mmol), etanol (10 ml) y acetona (10 ml) a 50 °C durante la noche. Se concentró la mezcla y el residuo se disolvió en dimetoxietano (20 ml) y se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml). La disolución se lavó con agua (2 x 5 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El material obtenido se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (acetato de etilo/hexano 10:90) dando 4-(3-metil-4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)-4-oxo-2-(2-feniletil)butanoato de etilo como un aceite amarillo claro (3,53 g, rendimiento del 99%). CL-EM tiempo de retención 4,18 min, m/z 446,0 (MH^+); RMN de 1H ($CDCl_3$) δ : 1,33 (t, 3H), 1,83-2,17 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,67-2,78 (m, 2H), 3,00 (dd, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,49 (dd, 1H), 4,09 (q, 2H), 7,14-7,36 (m, 5H), 7,47-7,55 (m, 2H), 7,72-7,83 (m, 3H), 8,33 (d, 2H).

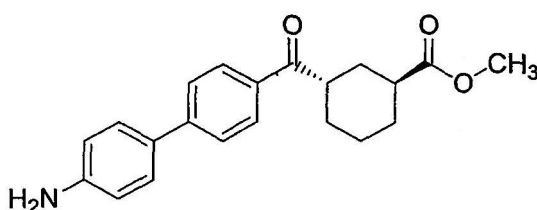
4-(4'-Amino-3-metil-1,1'-bifenil-4-il)-4-oxo-2-(2-feniletil)butanoato de etilo



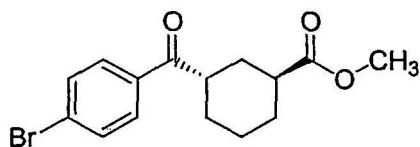
Etapa 6. Se agitó una mezcla de 4-(3-metil-4'-nitro-1,1'-bifenil-4-il)-4-oxo-2-(2-feniletil)butanoato de etilo (3,40 g, 7,60 mmol), polvo de hierro (4,20 g, 76,00 mmol), ácido clorhídrico acuoso 2 N (3,80 ml, 7,60 mmol) y etanol/agua 85/15 (100 ml) a reflujo durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite® y se concentró dando 4-(4'-amino-3-metil-1,1'-bifenil-4-il)-4-oxo-2-(2-feniletil)butanoato de etilo como un sólido marrón claro (2,94 g, rendimiento del 93%). CL-EM tiempo de retención 3,23 min, m/z 416,1 (MH^+); RMN de 1H ($CDCl_3$) δ 1,32 (t, 3H), 1,82-2,17 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,68-2,77 (m, 2H), 2,98-3,09 (m, 2H), 3,49 (dd, 1H), 3,74 (s a, 2H), 4,10 (q, 2H), 6,79 (d, 2H), 7,12-7,37 (m, 5H), 7,38-7,54 (m, 4H), 7,78 (d, 1H).

Intermedio T

Metiléster del ácido 3-(4'-amino-bifenil-4-carbonil)-ciclohexanocarboxílico

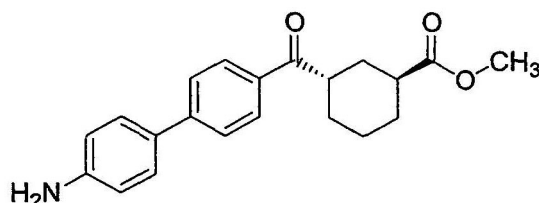


Metiléster del ácido 3-(4-bromo-benzoil)-ciclohexanocarboxílico



Etapa 1. A una disolución de ácido *trans*-3-(4-bromobenzoyl)ciclohexano-1-carboxílico (500 mg, 1,61 mmol, obtenida de Rieke Metals Inc., Lincoln, NE, EEUU) y 2,2-dimetoxipropano (669 mg, 6,43 mmol) en metanol (20 ml), se le añadieron 5 gotas de HCl 4 M en dioxano y esta mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante la noche. El disolvente se eliminó por medio de evaporación rotativa dando el producto metiléster del ácido 3-(4-bromo-benzoyl)-ciclohexanocarboxílico como un aceite marrón (500 mg, rendimiento del 95,7%). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,80 (d, 2 H), 7,60 (d, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,25 (m, 1 H), 2,50 (m, 1 H), 2,20-1,90 (m, 4 H), 1,70-1,50 (m, 4 H); CL-EM tiempo de retención 3,30 min, *m/z* 324,9 (MH⁺).

Metiléster del ácido 3-(4'-amino-bifenil-4-carbonil)-ciclohexanocarboxílico

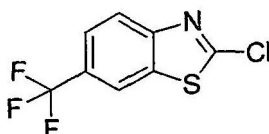


Etapa 2. A una disolución de metiléster del ácido 3-(4-bromo-benzoyl)-ciclohexanocarboxílico (500 mg, 1,54 mmol) y ácido 4-aminofenil borónico (252 mg, 1,85 mmol) en tolueno (40 ml) y dioxano (10 ml), se le añadió Na₂CO₃ acuoso 2 N (10 ml) y la mezcla se desgaseó haciendo burbujear con un flujo de argón durante 45 minutos. Se añadió (1,1-Bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaldio (63 mg, 0,08 mmol) a la mezcla, que a continuación se calentó a 80 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se filtró a través de una almohadilla de Celite®, aclarando con acetato de etilo. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se eliminó por medio de evaporación rotativa y el sólido residuo se purificó utilizando un sistema de cromatografía de resolución rápida QuadUV de Biotage (eluyente: hexano/EtOAc 3:1). El producto metiléster del ácido 3-(4'-amino-bifenil-4-carbonil)-ciclohexanocarboxílico se obtuvo como un sólido marrón (200 mg, rendimiento del 38,5%). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 7,90 (d, 2 H), 7,60 (d, 2 H), 7,45 (d, 2 H), 6,80 (d, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,25 (m, 1H), 2,50 (m, 1 H), 2,20 - 1,90 (m, 4 H), 1,70-1,50 (m, 4 H); CL-EM tiempo de retención 3,80 min (procedimiento 2), *m/z* 338,17 (MH⁺).

Preparación de Compuestos de Fórmula (VII)

Intermedio U

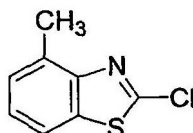
2-Cloro-6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol



En un matraz de tres bocas equipado con un condensador se trató una suspensión de cloruro de cobre II (370 mg, 2,75 mmol) en acetonitrilo (5 ml) con nitrito de terc-butilo (0,41 ml, 3,44 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadió una disolución de 2-amino-6-trifluorometilbenzotiazol (500 mg, 2,29 mmol) en acetonitrilo (1 ml) gota a gota. La mezcla se calentó a 65 °C durante 30 minutos, a continuación se enfrió y se diluyó con un exceso de disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. Se obtuvo un semisólido naranja (501 mg, 92%) que se usó sin otra purificación. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,10-8,05 (m; 2 H), 7,74 (d, 1 H); CL-EM *m/z* 238,2 (MH⁺), tiempo de retención 3,76 min, Fr de la CCF = 0,50 (hexanos/acetato de etilo 9:1).

Intermedio V

2-Cloro-4-metil-1,3-benzotiazol



A una disolución que contenía cloruro de cobre (II) (1,96 g, 14,61 mmol) y dimetiléter de tri(etilenglicol) (6 ml) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió nitrito de isoamilo (2,14 g, 18,27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta suspensión se le añadió gota a gota una disolución de 2-amino-4-metilbenzotiazol (2,0 g, 12,18 mmol) en dimetiléter de tri(etilenglicol) (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y a continuación se calentó a 50 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se vertió cuidadosamente en HCl 6 M acuoso frío (400 ml). La disolución se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl (1,0 M), agua, salmuera, se filtró y se concentró en *vacío*. El residuo se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (Biotage Flash 40M) utilizando acetato de etilo al 5% en hexano dando 2-cloro-4-metil-1,3-benzotiazol (1,6 g, 71%). RMN de ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 2,70 (s, 3H), 7,32 (m, 2H), 7,64 (m, 1H).

Intermedio W

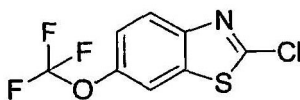
2-Cloro-4,6-difluoro-1,3-benzotiazol



A una disolución que contenía cloruro de cobre (II) (0,87 g, 6,45 mmol) y dimetiléter de tri(etilenglicol) (3 ml) en acetonitrilo (50 ml) se le añadió nitrito de isoamilo (0,94 g, 8,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta suspensión se le añadió gota a gota una disolución de 4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-amina (1,0 g, 5,37 mmol) en dimetiléter de tri(etilenglicol) (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y a continuación se calentó a 50 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se vertió cuidadosamente en HCl 6 M acuoso frío (200 ml). La disolución se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl (1,0 M), agua, salmuera, se filtró y se concentró dando 2-cloro-4,6-difluoro-1,3-benzotiazol (1,1 g, 99%). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 7,05 (m, 1H), 7,36 (m, 1H).

Intermedio X

2-Cloro-6-trifluorometoxi-1,3-benzotiazol



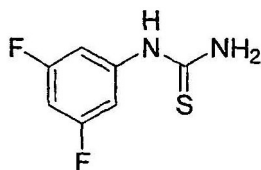
A una disolución que contenía cloruro de cobre (II) (3,44 g, 25,62 mmol) y dimetiléter de tri(etilenglicol) (10 g) en acetonitrilo (150 ml) se le añadió nitrito de isoamilo (4,5 ml, 32,02 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta suspensión se le añadió gota a gota una disolución que contenía 6-trifluorometoxi-1,3-benzotiazol-2-ilamina (5 g, 21,35 mmol) y dimetiléter de tri(etilenglicol) (10 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y a continuación se calentó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió cuidadosamente en HCl 6 M acuoso y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con HCl acuoso 1 N y salmuera y se concentró bajo presión reducida dando el compuesto deseado con un rendimiento casi cuantitativo, que se usó sin otra purificación en la siguiente etapa.

Intermedio Y

2-Cloro-5,7-difluoro-1,3-benzotiazol

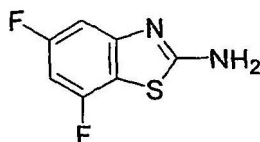


N-(3,5-Difluorofenil) tiourea



Etapa 1. Se añadió cloruro de benzoilo (5,44 g, 38,73 mmol) a una disolución agitada de tiocianato de amonio (3,83 g, 50,35 mmol) en acetona (80 ml) a 30 °C. La mezcla se agitó a reflujo durante 30 minutos, a continuación se enfrió hasta 50 °C y se añadió una disolución de 3,5-difluoroanilina (5,00 g, 38,73 mmol) en acetona (10 ml) en una porción. La mezcla se agitó a reflujo durante 30 minutos. Se añadió una disolución de NaOH (5,42 g, 135,54 mmol) en agua (65 ml) y la mezcla se agitó a reflujo durante 20 minutos y a continuación se enfrió hasta 20 °C. Se añadió HCl concentrado para ajustar la acidez hasta pH = 5 y a continuación la mezcla se ajustó hasta obtener un pH ligeramente alcalino por medio de la adición de hidróxido de amonio concentrado. Tras 30 minutos, la mezcla se enfrió hasta 10 °C y se extrajo con EtOAc y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se filtró y se concentró dando N-(3,5-difluorofenil) tiourea (3,52 g, 48%). Tiempo de retención 1,73; m/z 189,0 (MH^+); RMN de 1H (400 MHz, MeOH- d_4) δ 6,72 (m, 1H), 7,16 (m, 2H).

5,7-Difluoro-1,3-benzotiazol-2-amina



Etapa 2. A una suspensión de N-(3,5-difluorofenil) tiourea (3,40 g, 18,07 mmol) en DCE (95 ml) se le añadió una disolución de bromo en DCE (5 ml) a una temperatura inferior a 30 °C. La mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas, a continuación se enfrió hasta 10 °C y el precipitado formado se recogió por medio de filtración y se lavó con DCE. El sólido se agitó con agua (200 ml), se alcalinizó por medio de tratamiento con hidróxido de amonio concentrado, se filtró y se secó en un horno de vacío dando 5,7-difluoro-1,3-benzotiazol-2-amina (3,05 g, 90%). tiempo de retención 2,18; m/z 187,1 (MH^+); RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,92 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,92 (s, 2H).

2-Cloro-5,7-difluoro-1,3-benzotiazol



Etapa 3. A una disolución que contenía cloruro de cobre (II) (0,89 g, 6,64 mmol) y dimetiléter de tri(etilenglicol) (6 ml) en acetonitrilo (60 ml) se le añadió nitrato de isoamilo (0,97 g, 8,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A esta suspensión se le añadió gota a gota una disolución de 5,7-difluoro-1,3-benzotiazol-2-amina (1,03 g, 5,53 mmol) en dimetiléter de tri(etilenglicol) (20 ml) y acetonitrilo (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se calentó a 50 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se vertió cuidadosamente en HCl 6 M acuoso frío (400 ml). La disolución se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl (1,0 M), agua, salmuera, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (Biotage Flash 40M) utilizando acetato de etilo al 5% en hexano dando 2-cloro-5,7-difluoro-1,3-benzotiazol (0,55 g, 48%). RMN de 1H (400 MHz, CD_2Cl_2) 7,02 (m, 1H), 7,52 (m, 1H).

De manera similar a los procedimientos descritos anteriormente, se prepararon otros 2-cloro-1,3-benzotiazoles a partir de los 2-amino-1,3-benzotiazoles correspondientes, tales como:

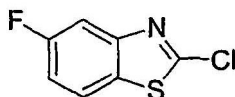
- (a) 2-cloro-6-etoxi-1,3-benzotiazol (CL-EM m/z 214,2 (MH^+), tiempo de retención 3,09 min);
- (b) 2-cloro-6-fluoro-1,3-benzotiazol (HPLC tiempo de retención 2,85 min);
- (c) 2-cloro-6-metil-1,3-benzotiazol (CL-EM m/z 184,2 (MH^+), tiempo de retención 3,09 min);
- (d) 2-cloro-5,7-dimetil-1,3-benzotiazol (CL-EM m/z 198,1 (MH^+), tiempo de retención 3,36 min);
- (e) 2-cloro-5,6-dimetil-1,3-benzotiazol (CL-EM m/z 198,2 (MH^+), tiempo de retención 3,34 min);
- (f) 2-cloro-6-metilsulfonyl-1,3-benzotiazol (HPLC tiempo de retención 2,18 min); y

(g) 2-cloro-5,7-difluoro-1,3-benzotiazol (Fr de la CCF 0,65, EtOAc al 40% en hexano).

En algunos casos el 2-amino-1,3-benzotiazol requerido se preparó a partir de la tiourea correspondiente como se describió anteriormente para la preparación de N-(3,5-difluorofenil) tiourea y 5,7-difluoro-1,3 benzotiazol-2-amina.

Intermedio Z

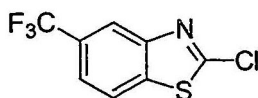
5 2-Cloro-5-fluoro-1,3-benzotiazol



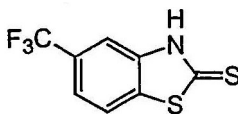
10 Se añadió cloruro de sulfurilo puro (50 μ l, 0,65 mmol) a 5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-tiol (100 mg, 0,54 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se calentó a 60 °C durante 30 minutos. La disolución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió sobre hielo. El compuesto del título se recogió por medio de filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío. El sólido obtenido se usó sin otra purificación; CL-EM m/z 188,1 (MH^+), tiempo de retención 3,27 min.

Intermedio AA

2-Cloro-5-(trifluorometil)benzotiazol

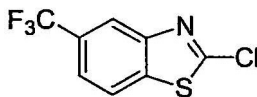


15 2-Mercapto-5-(trifluorometil)benzotiazol



20 Etapa 1. A una mezcla de hidruro de sodio (0,98 g, 40,91 mmol) y monoetiléter de dietilenglicol (25 ml) se le añadió 2-cloro-5-(trifluorometil)anilina (5,00 g, 25,57 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a continuación se añadió disulfuro de carbono (3,89 g, 51,13 mmol). A continuación, se calentó la mezcla de reacción a 140 °C durante 6 horas. Tras enfriar la disolución hasta ta, se hizo precipitar el producto por medio de la adición de HCl concentrado, se recogió por medio de filtración y se recrystalizó a partir de éter de isopropilo dando 2-mercapto-5-(trifluorometil)benzotiazol (2,65 g, 44%). RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,49 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,94 (d, 1H).

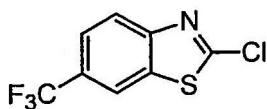
2-Cloro-5-(trifluorometil)benzotiazol



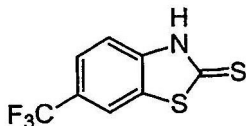
25 Etapa 2. Se añadió cloruro de sulfurilo (9,09 g, 67,33 mmol) con agitación a 2-mercapto-5-(trifluorometil)benzotiazol (2,64 g, 11,22 mmol) durante un período de 5 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se dejó en reposo durante aproximadamente 1 hora. Se añadió agua helada a la mezcla de reacción con agitación para descomponer el exceso de cloruro de sulfurilo, y a continuación el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua (3x) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró. El sólido resultante se disolvió en EtOAc y se filtró a través de una columna corta de gel de sílice, eluyendo con EtOAc, para dar 2-cloro-5-(trifluorometil)benzotiazol (2,50 g, 94%). CL-EM m/z 238,0 (MH^+), tiempo de retención 2,55 minutos; RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,81 (d, 1H), 8,38 (m, 2H).

Intermedio BB

35 2-Cloro-6-(trifluorometil)benzotiazol

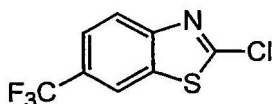


2-Mercapto-6-(trifluorometil)benzotiazol



5 Etapa 1. Se calentó una mezcla de 2-cloro-4-trifluorometilánilina (15,0 g, 76,7 mmol) y O-etil ditiocarbonato de potasio (29,5 g, 184,1 mmol) en 75 ml de DMF anhidro a 130 °C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y a continuación se añadió disolución de HCl 1 N (200 ml) con agitación para inducir formación de precipitados. Tras agitar la mezcla durante 30 minutos, el sólido precipitado se recogió por medio de filtración y se aclaró con agua. La torta del filtro se disolvió en 100 ml de EtOAc y la disolución se secó sobre Na₂SO₄. El EtOAc se eliminó por medio de evaporación rotativa y el residuo se secó en vacío dando el producto deseado como un sólido blanco (18,0 g, 99%). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 14,00 (s, 1H), 8,20 (s, 1 H), 7,70 (d, 1 H), 7,40 (d, 1 H); GC- EIMS *m/z* 235 (M⁺).

2-Cloro-6-(trifluorometil)benzotiazol

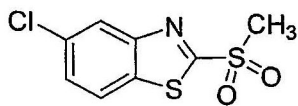


15 Etapa 2. Se añadió cloruro de sulfurilo (40 ml) con agitación a 2-mercapto-6-(trifluorometil)-benzotiazol (18,0 g, 76,7 mmol) a una temperatura inferior a 20 °C bajo una atmósfera de nitrógeno y a continuación se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua helada con agitación. Se formó un precipitado y se continuó con agitación durante 2 horas. El precipitado sólido se filtró y se aclaró con agua. La torta del filtro húmeda se disolvió en 100 ml de EtOAc y la disolución se lavó con 100 ml de agua y 50 ml de disolución acuosa saturada de NaHCO₃, a continuación se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el EtOAc por medio de evaporación rotativa y el residuo se secó en vacío dando el producto deseado como un sólido amarillo claro (16,5 g, 91%). GC-EIMS *m/z* 237 (M⁺); RMN de ¹H (CDCl₃) δ 8,10 (s, 1 H), 8,00 (d, 1 H), 7,70 (d, 1 H).

25 De manera similar a los procedimientos descritos anteriormente, se prepararon otros 2-cloro-1,3-benzotiazoles a partir de los 2-mercapto-1,3-benzotiazoles correspondientes, tales como 2-cloro-5-fluoro-1,3-benzotiazol (CL-EM*m/z* 188,1 (MH⁺), tiempo de retención 3,27 min). Otros 2-cloro-1,3-benzotiazoles estaban disponibles en el mercado, tales como 2-cloro-benzotiazol, 2,6-diclorobenzotiazol, 2,4-diclorobenzotiazol, 2-cloro-6-metoxi-1,3-benzotiazol, 2-cloro-5-metoxi-1,3-benzotiazol y 2-cloro-6-nitro-1,3-benzotiazol. Algunos 2-bromo-tiazoles estaban disponibles en el mercado, tales como 2-bromo-tiazol y 2-bromo-5-nitro-tiazol.

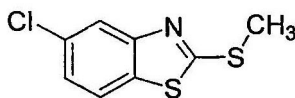
Intermedio CC

5-Cloro-2-metanosulfonilbenzotiazol



30

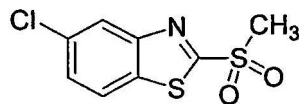
5-Cloro-2-metilsulfanil-benzotiazol



35 Etapa 1. A una disolución de 5-clorobenzotiazol-2-tiol (1,00 g, 4,96 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) se le añadió carbonato potasio en polvo (1,37 g, 9,92 mmol) como un sólido. A continuación se añadió yodometano puro (0,62 ml, 1,41 g, 9,92 mmol) a la mezcla, con agitación rápida. Tras agitar durante 18 horas, se eliminaron los sólidos por medio de filtración. El filtrado se concentró bajo vacío proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo ceroso (1,0 g, 93%). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,77 (s, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,21-7,17 (m, 1 H),

2,72 (s, 3 H); CL-EM m/z 216,2 (MH^+), tiempo de retención 3,20 minutos. Fr de la CCF 0,72 (hexanos/acetato de etilo 2:1).

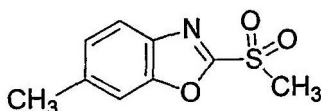
5-Cloro-2-metanosulfonilbenzotiazol



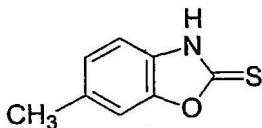
- 5 Etapa 2. A una disolución a 0 °C de 5-cloro-2-metilsulfanil-benzotiazol (1,00 g, 4,64 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (50%, 3,20 g, 9,27 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se añadió una disolución saturada acuosa de $Na_2S_2O_5$ para destruir cualquier perácido que hubiera quedado sin reaccionar. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera, a continuación se secó ($MgSO_4$) y se concentró bajo presión reducida hasta obtener un sólido amarillo. El sólido bruto se trituró con hexanos, se recogió por filtración y se secó con aire proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,96 g, 83%). RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,17 (s, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 7,41 (dd, 1 H), 3,40 (s, 3 H); CL-EM m/z 248,0 (MH^+), tiempo de retención 3,05 minutos. Fr de la CCF 0,36 (hexanos/acetato de etilo 2:1).
- 10

Intermedio DD

- 15 **6-Metil-2-(metilsulfonil)-1,3-benzoxazol**

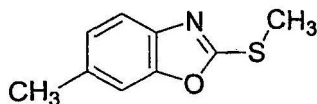


6-Metil-1,3 benzoxazol-2(3H)-tiona



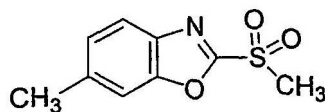
- 20 Etapa 1. Se agitó una mezcla de 6-amino-m-cresol (593,7 mg, 4,82 mmol) y O-etil xantato de potasio (850 mg, 5,30 mmol) en piridina (10 ml) y se calentó a reflujo durante 2 horas. Se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en una mezcla de agua helada (40 ml) y HCl concentrado (4 ml). El sólido se recogió, se lavó con agua y se secó bajo campana durante la noche y a continuación en un horno en vacío a 45 °C durante 3 horas. El producto 6-metil-1,3-benzoxazol-2(3H)-tiona se obtuvo como un polvo beis (735 mg, rendimiento del 92,3%). RMN de 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,10 (s, 1 H), 7,03 (d, 2 H), 2,42 (s, 3H); CL-EM tiempo de retención 2,37 min (procedimiento 2), m/z 166,0 (MH^+).
- 25

6-Metil-2-(metilsulfanil)-1,3-benzoxazol



- 30 Etapa 2. Se disolvió 6-metil-1,3-benzoxazol-2(3H)-tiona (375 mg, 2,27 mmol) en THF (2,0 ml) y se añadió yodometano (1610,8 mg, 11,35 mmol) y carbonato de potasio (627,36 mg, 4,54 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó vigorosamente a ta durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se aclaró con más THF. El filtrado se concentró en vacío hasta obtener un sólido amarillo. El sólido se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El sólido se secó durante 1 hora en un horno a 50 °C. El producto 6-metil-2-(metilsulfanil)-1,3-benzoxazol se obtuvo como un sólido amarillo (145 mg, 35,6%). RMN de 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,50 (d, 1H), 7,20 (s, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 2,78 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H); CL-EM tiempo de retención 2,90 min (procedimiento 2), m/z 180,1 (MH^+).
- 35

6-Metil-2-(metilsulfonil)-1,3-benzoxazol



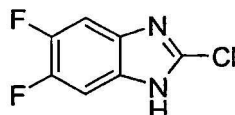
5 Etapa 3. Se añadió ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (1,37 g, 6,14 mmol) a una disolución de 6-metil-2-(metilsulfonil)-1,3-benzoxazol (500 mg, 2,79 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C. La reacción se calentó hasta ta y se agitó a temperatura ambiente durante un total de 48 horas. La reacción se transfirió a un embudo de separación, se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 5 ml) y salmuera (10 ml), se secó con MgSO₄ y se concentró sin calentar. El producto 6-metil-2-(metilsulfonil)-1,3-benzoxazol (200 mg, 33,9%) se obtuvo como un sólido amarillo pálido. CG-EM tiempo de retención 10,53 min, *m/z* 211 (MH⁺).

De manera similar al ejemplo anterior, se prepararon los siguientes 2-(metilsulfonil)-1,3-benzoxazoles:

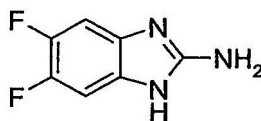
- (a) 6-cloro-2-(metilsulfonil)-1,3-benzoxazol;
- 10 (b) 6-metoxi-2-(metilsulfonil)-1,3-benzoxazol;
- (c) 5-metil-2-(metilsulfonil)-1,3-benzoxazol;
- (d) 4-metil-2-(metilsulfonil)-1,3-benzoxazol;
- (e) 2-(metilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidronafto[2,3-*d*][1,3]oxazol;
- (f) 5-fluoro-2-(metilsulfonil)-1,3-benzoxazol;
- 15 (g) 6-fluoro-2-(metilsulfonil)-1,3-benzoxazol;
- (h) 5-isopropil-2-(metilsulfonil)-1,3-benzoxazol;
- (i) 5-*n*-propil-2-(metilsulfonil)-1,3-benzoxazol; y
- (j) 5,6-dimetil-2-(metilsulfonil)-1,3-benzoxazol.

Intermedio EE

20 2-Cloro-5,6-difluoro-1H-bencimidazol

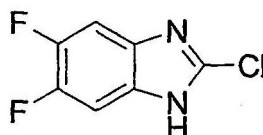


5,6-Difluoro-1H-benzimidazol-2-amina



25 Etapa 1. El procedimiento que se utilizó fue similar al informado en J. Med. Chem. 40: 811-818, 1997. Una disolución de 1,2-diamino-4,5-difluorobenceno (500 mg, 3,47 mmol) en agua (5 ml) se enfrió hasta 0 °C y a continuación se trató con una disolución de bromuro de cianógeno (0,83 ml, 4,16 mmol, 5 M en acetonitrilo) y bicarbonato de sodio sólido (583 mg, 6,94 mmol). La disolución se agitó a ta durante la noche y a continuación se concentró en *vacío*. El residuo oscuro se suspendió en etanol y se calentó a reflujo durante 15 minutos. La suspensión caliente se filtró, se aclaró con etanol caliente y el filtrado se concentró en *vacío* dando 5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-amina (580 mg, 59%), que se utilizó en la siguiente etapa sin otra purificación. CL-EM *m/z* 170,2 (MH⁺), tiempo de retención 0,85 minutos; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,30 (s a, 2H), 7,06 (dd, 2H), 10,79 (s a, 1H).

2-Cloro-5,6-difluoro-1H-benzimidazol



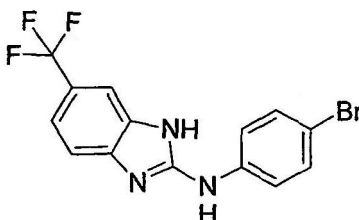
Etapa 2. El procedimiento que se utilizó fue similar al informado en J. Med. Chem. 40: 811-818, 1997. A una mezcla de cloruro de cobre(II) (795 mg, 5,91 mmol) en acetona (20 ml) se le añadió nitrito de terc-butilo (0,53 ml, 4,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, a continuación se añadió 5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-amina (500 mg, 2,96 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas (añadiendo porciones adicionales de nitrito de terc-butilo cada 0,5 horas). A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a ta, se trató con HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en *vacío* dando 2-cloro-5,6-difluoro-1H-benzimidazol (580 mg, 73%), que se usó sin otra purificación en la siguiente etapa. CL-EM *m/z* 189,2 (MH⁺), tiempo de retención 1,96 minutos; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,62 (t, 2H), 13,5 (s, 1H).

- 10 Algunos 2-clorobenzimidazoles que estaban disponibles en el mercado eran 2-clorobenzimidazol y 2-cloro-5-metoxibenzimidazol.

Preparación de Compuestos de Fórmula (IX)

Intermedio FF

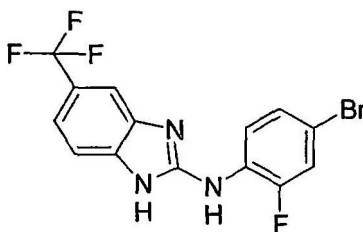
N-(4-Bromofenil)-6-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-amina



- 15 Se diluyó 1,2-diamino-5-trifluorometilbenceno (0,25 g, 1,42 mmol) en tolueno (5 ml) y se trató con 4-bromofenilisotiocianato (0,30 g, 1,42 mmol). La disolución oscura se agitó a 100 °C durante 15 minutos, a continuación se trató con 1,3-diciclohexilcarbodiimida (0,44 g, 2,13 mmol). La reacción se mantuvo a 100 °C durante 5 horas. La reacción se concentró y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. El aceite marrón oscuro se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexanos/acetato de etilo 9:1 hasta acetato de etilo al 100%. El compuesto del título se obtuvo como un sólido rosa claro (0,50 g, 30%). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,3 (d ancho, 1 H), 9,87 (d, 1H), 7,50 (d, 2 H), 7,61 (d, 1 H), 7,55-7,42 (m, 3 H), 7,35-7,30 (m, 1 H); LC/MS *m/z* 356,2 (MH⁺), tiempo de retención 2,33 minutos.

25 Intermedio GG

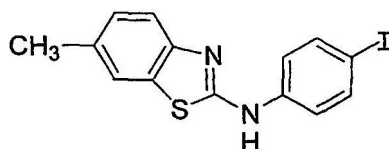
N-(4-Bromo-2-fluorofenil)-N-[5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]amina



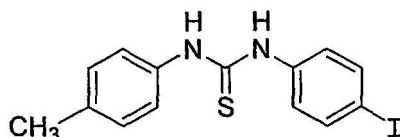
- 30 Se diluyó 1,2-diamino-5-trifluorometilbenceno (0,50 g, 2,84 mmol) en diclorometano (5 ml) y se trató con 4-bromo-2-fluoro-fenilisotiocianato (0,66 g, 2,84 mmol). La disolución oscura se agitó a 45 °C durante 15 minutos, a continuación se añadió 1,3-diciclohexilcarbodiimida (0,44 g, 2,13 mmol) de una vez. La reacción se calentó en un baño de aceite a 45 °C durante la noche, a continuación se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo oscuro se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró en *vacío*. El aceite marrón oscuro resultante se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida en gel de sílice se eluyó en un gradiente de hexanos/acetato de etilo 9:1 hasta acetato de etilo al 100%. El compuesto del título se recogió como un sólido rosa claro (0,60 g, 57%). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,3 (d ancho, 1H), 9,87 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,55-7,41 (m, 3H), 7,35-7,30 (m, 1H); LC/MS *m/z* 356,2 (MH⁺), tiempo de retención 2,33 minutos.

Intermedio HH

N-(4-Yodofenil)-6-metil-1,3-benzotiazol-2-amina

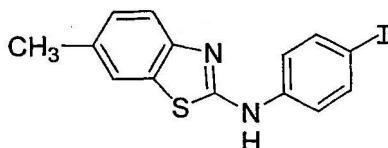


N-(4-Yodofenil)-N'-(4-metilfenil) tiourea

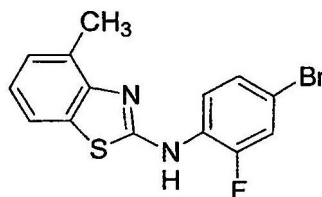


5 Etapa 1. Se calentó una disolución de tiocianato de p-tolilo (0,65 g, 4,35 mmol) y p-yodo-anilina (1,00 g, 4,57 mmol) en EtOH a reflujo durante 3 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOH y el precipitado se recogió por medio de filtración, se lavó con EtOH y éter y se secó en un horno de vacío dando N-(4-yodofenil)-N'-(4-metilfenil) tiourea (1,32 g, 90% de pureza, rendimiento del 74%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,78 (s, 3H), 7,12 (d, 2H), 7,29 (m, 4H), 7,63 (m, 2H), 9,72 (s, 1H), 9,76 (s, 1H).

N-(4-Yodofenil)-6-metil-1,3-benzotiazol-2-amina

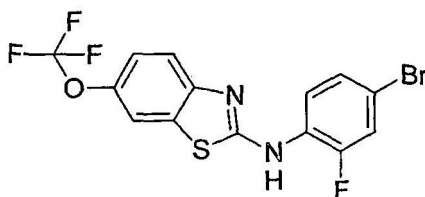


10 Etapa 2. Se trató una suspensión de N-(4-yodofenil)-N'-(4-metilfenil) tiourea (0,62 g, 4,68 mmol) en cloroformo (23 ml) con una disolución de bromo (2,65 g, 16,59 mmol) en cloroformo (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y a continuación, se calentó a 50 °C durante 5 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó enfriar y se trató con ácido sulfúrico hasta la desaparición del color naranja. La mezcla de reacción se neutralizó por medio del tratamiento con hidróxido de amonio concentrado. A continuación, se añadió más cloroformo para disolver el precipitado. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró dando N-(4-yodofenil)-6-metil-1,3-benzotiazol-2-amina (0,6 g, 97%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,36 (s, 3H), 7,12 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,60 (m, 3H), 7,65 (m, 2H), 10,50 (s, 1H).

Intermedio II**N-(4-Bromo-2-fluorofenil)-4-metil-1,3-benzotiazol-2-amina**

25 A una disolución de 2-cloro-4-metil-1,3 benzotiazol (0,25 g, 1,36 mmol) en n-BuOH (8 ml) se le añadió 4-bromo-2-fluoroanilina (0,52 g, 2,72 mmol) y HCl (4,0 M en dioxano, 0,5 ml). La reacción se calentó a 90 °C durante la noche. El disolvente se eliminó por medio de evaporación rotativa y se añadió HCl acuoso 1 N. La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl acuoso 1 N y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró en vacío. El residuo se retomó en MeOH y el precipitado se recogió por medio de filtración, se lavó con MeOH y se secó en un horno de vacío dando N-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-metil-1,3-benzotiazol-2-amina (0,41 g, 89%). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,62 (s, 3H), 7,07 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,51 (d, 1H), 8,72 (t, 1H).

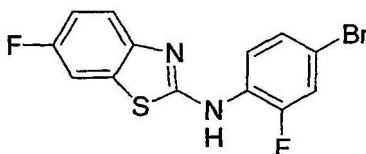
Intermedio JJ**N-(4-Bromo-2-fluorofenil)-N-(6-trifluorometoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amina**



En un matraz de base redonda de 250 ml, se combinaron 2-cloro-6-trifluorometoxi-1,3-benzotiazol (5,36 g, 21,14 mmol) y 4-bromo-2-fluoroanilina (4,82 g, 25,36 mmol) en 100 ml de n-butanol que contenía HCl 4,0 M al 1% en dioxano y se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y la mezcla se sometió a ultrasonido al suspender el matraz en un baño de ultrasonido durante 30 minutos. Se filtró la mezcla y el filtrado se concentró bajo presión reducida. Se añadió acetonitrilo (50 ml) a la mezcla, que a continuación se sometió a ultrasonido durante 30 minutos y posteriormente se filtró proporcionando el producto como un sólido blanco (5 g, 58%). CL-EM m/z 409,1 (MH^+), tiempo de retención 4,02 min.

10 Intermedio KK

***N*-(4-Bromo-2-fluorofenil)-*N*-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amina**



De manera similar a la descrita anteriormente para la preparación de *N*-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-metil-1,3-benzotiazol-2-amina y *N*-(4-bromo-2-fluorofenil)-*N*-(6-trifluorometoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amina, utilizando 2-cloro-6-fluoro-1,3-benzotiazol y 2-fluoro-4-bromoanilina, se preparó el producto deseado como un sólido blanco (rendimiento del 78%). RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,50 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,20 (m, 1H).

De manera similar a los procedimientos descritos anteriormente, las siguientes *N*-(4-bromofenil)-*N*-(1,3-benzotiazol-2-il)aminas se prepararon a partir de las 4-bromoanilinas y los 2-cloro-1,3-benzotiazoles adecuados:

- 20 (a) *N*-(4-bromofenil)-*N*-(5-trifluorometil-1,3-benzotiazol-2-il)amina
(CL-EM m/z 373,0 (MH^+), tiempo de retención 3,92 min);
- (b) *N*-(4-bromo-2-fluorofenil)-*N*-(5-trifluorometil-1,3-benzotiazol-2-il)amina
(CL-EM m/z 391,0 (MH^+), tiempo de retención 4,04 min (procedimiento 2));
- (c) *N*-(4-bromo-2-fluorofenil)-*N*-(6-trifluorometil-1,3-benzotiazol-2-il)amina
25 (CL-EM m/z 391,0 (MH^+), tiempo de retención 3,95 min);
- (d) *N*-(4-bromo-2-fluorofenil)-*N*-(5,7-dimetil-1,3-benzotiazol-2-il)amina
(CL-EM m/z 353,1 (MH^+), tiempo de retención 4,09 min);
- (e) *N*-(4-bromo-2-fluorofenil)-*N*-(5,7-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amina
(CL-EM m/z 359,1 (MH^+), tiempo de retención 3,86 min);
- 30 (f) *N*-(4-bromo-2-fluorofenil)-*N*-(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amina
(CL-EM m/z 353,2 (MH^+), tiempo de retención 3,55 min);
- (g) *N*-(4-bromo-2-fluorofenil)-*N*-(1,3-benzotiazol-2-il)amina
(CL-EM m/z 323,1 (MH^+), tiempo de retención 3,55 min);
- (h) *N*-(4-bromofenil)-*N*-(6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-il)amina
35 (CL-EM m/z 347,2 (MH^+), tiempo de retención 4,44 min); y

(i) *N*-(4-bromo-2-fluorofenil)-*N*-(6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-il)amina

(CL-EM m/z 365,2 (MH^+), tiempo de retención 4,57 min).

Intermedio LL

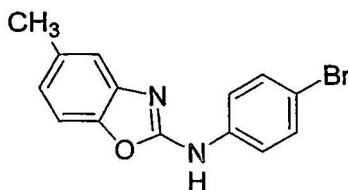
N-(4-Yodo-2-fluorofenil)-6-cloro-1,3-benzotiazol-2-amina



Se agitó una mezcla de 2,6-diclorobenzotiazol (1,0 g, 4,9 mmol) y 2-fluoro-4-yodoanilina (2,32 g, 9,8 mmol) en 20 ml BuOH a 90 °C y a continuación se le añadió HCl (4 M en dioxano, 1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó con calor a 90 °C durante la noche, bajo argón. A continuación, el análisis de RMN mostró que quedaba poco 2,6-diclorobenzotiazol. Tras eliminar el BuOH por medio de evaporación rotativa, se añadió EtOAc (100 ml) y HCl acuoso 1 N (100 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con HCl acuoso 1 N (100 ml), disolución saturada de $Na_2O_2S_3$ (50 ml), agua (100 ml) y a continuación se secó sobre Na_2SO_4 . La eliminación del disolvente bajo presión reducida dio un residuo, que se trituró con EtOAc (10 ml) y hexanos (40 ml). El sólido se filtró y se secó en vacío hasta peso constante, dando el producto deseado como un sólido púrpura claro (0,75 g, 38%). RMN de 1H (DMSO- d_6) δ 10,45 (s, 1H), 8,35 (t, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,30 (d, 1H).

Intermedio MM

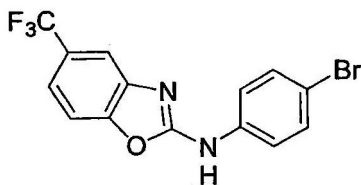
N-(4-Bromofenil)-*N*-5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amina



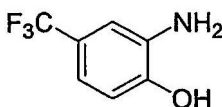
En un matraz de base redonda de 250 ml, se agitó 1-bromo-4-isotiocianatobenceno (4,28 g, 20 mmol) y 2-amino-4-metilfenol (2,46 g, 20 mmol) en 120 ml etanol a ta durante la noche. La formación de *N*-(4-bromofenil)-*N'*-(2-hidroxi-5-metilfenil)tiourea se confirmó por medio de CL-EM. A la mezcla, se le añadió 1,5 eq. de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 2 horas. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El sólido se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl acuoso 2 N y H_2O . La fase orgánica se secó ($MgSO_4$) y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El sólido obtenido se sometió a ultrasonido en 30 ml de éter y se filtró dando el compuesto deseado (3,64 g, 60%). RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,70 (s, 1 H), 7,70 (m, 2 H), 7,55 (m, 2 H), 7,35 (d, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 2,40 (s, 3 H). CL-EM m/z 303,3 (MH^+), tiempo de retención 3,46 min.

Intermedio NN

N-(4-Bromofenil)-5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-amina

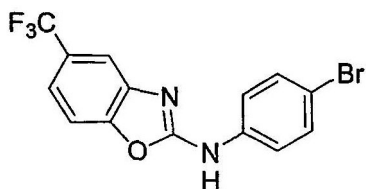


2-Amino-4-(trifluorometil)fenol



Etapa 1. A una suspensión de hidróxido de paladio (3,05 g, 21,7 mmol) en metanol se le añadió una disolución en metanol de 2-nitro-4-(trifluorometil)fenol (1,00 g, 4,8 mmol) seguido por formiato de amonio sólido (3,04 g, 48,3 mmol). La mezcla se calentó a 85 °C y se controló por medio de CCF. La reacción completada se dejó enfriar a ta y se filtró a través de una almohadilla de Celite®, lavando con acetato de etilo. El filtrado se concentró bajo presión reducida proporcionando el compuesto del título (0,58 g, 67%). CL-EM m/z 178,1 (MH^+), tiempo de retención 0,55 minutos.

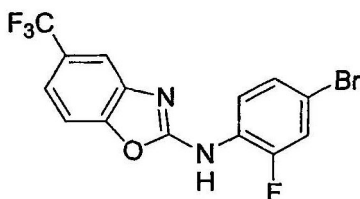
N-(4-Bromofenil)-5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-amina



Etapa 2. Se agitó 2-amino-4-(trifluorometil)fenol (250 mg, 1,41 mmol) y 1-bromo-4-isotio-cianatobenceno (302 mg, 1,41 mmol) en alcohol etílico a temperatura ambiente durante 18 horas. Se cargó el matraz con clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI) (405 mg, 2,12 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas antes de calentarla a reflujo durante la noche. La reacción se dejó enfriar a ta y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 N y agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró en vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida en gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo 85:15 para proporcionar el compuesto del título (315 mg, 62%). CL-EM m/z 357,1 (MH^+), tiempo de retención 4,20 minutos.

Intermedio OO

N-(4-Bromo-2-fluorofenil)-5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-amina



Se agitó 2-amino-4-(trifluorometil)fenol (580 mg, 3,25 mmol) y 4-bromo-2-fluoro-1-isotio-cianatobenceno (750 mg, 3,25 mmol) en alcohol etílico a temperatura ambiente durante 18 horas. Se cargó el matraz con clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDCI) (405 mg, 2,12 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas antes de calentarla a reflujo durante la noche. La reacción se dejó enfriar a ta y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 N y agua, se secó (Na_2SO_4) y se concentró en vacío. El material bruto se suspendió en éter, se sometió a ultrasonido y se recogió el sólido resultante por medio de filtración proporcionando el compuesto del título (214 mg, 18%). CL-EM m/z 375,1 (MH^+), tiempo de retención 3,70 minutos.

De manera similar a los procedimientos descritos anteriormente, se prepararon las siguientes N-(4-bromofenil)-N-(1,3-benzoxazol-2-il)aminas a partir del 4-bromo-1-isotiocianatobenceno y del 2-aminofenol adecuado:

(a) N-(4-bromo-2-fluorofenil)-N-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amina

(CL-EM m/z 321,2 (MH^+), tiempo de retención 3,69 min);

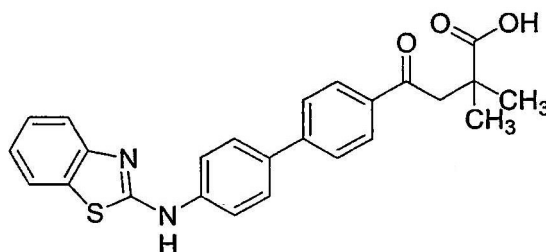
(b) N-(4-bromofenil)-N-(6-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amina

(CL-EM m/z 303,2 (MH^+), tiempo de retención 3,49 min).

Preparación de Compuestos de Fórmula (I)

Ejemplo 1

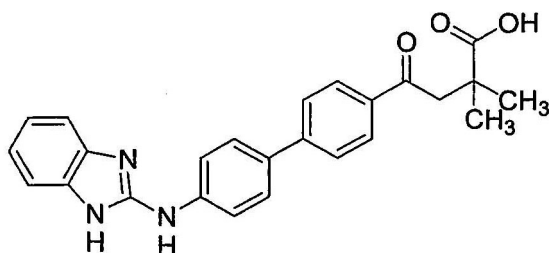
Ácido 4-[4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2-dimetil-4-oxobutanoico



En un vial de 8 ml con tapa de rosca, se calentó una mezcla de 4-(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo (60 mg, 0,19 mmol) y 2-cloro-1,3-benzotiazol (40 mg, 0,23 mmol) en 3 ml de n-butanol a 90 °C durante la noche. La formación de 4-[4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo se controló por medio de CL-EM. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 2 ml de tetrahidrofurano/dioxano (1:1) y se añadieron 3 equivalentes de hidróxido de sodio acuoso 1 N a la disolución. La mezcla se agitó a ta durante la noche y a continuación a 50 °C durante 2 horas. El progreso de la reacción de hidrólisis se controló por medio de CL-EM. A continuación se añadió una disolución de HCl acuoso 1 N (3,1 equivalentes) a la mezcla y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se redisolvió en 2 ml de metanol y una cantidad mínima de DMF y el producto se aisló y se purificó por medio de HPLC preparativa de fase inversa (gradiente de agua/acetonitrilo, que contenía TFA al 0,1%) dando 40 mg del ácido 4-[4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2-dimetil-4-oxobutanoico (Rendimiento: 45%). RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,90 (s a, 1 H), 10,65 (s, 1 H), 8,00 (d, 2 H), 7,90 (d, 2 H), 7,80 (m, 5 H), 7,60 (d, 1 H), 7,35 (t, 1H), 7,20 (t, 1 H), 3,30 (s, 2 H), 1,10 (s, 6 H); CL-EM m/z 431,2 (MH^+), tiempo de retención 3,40 min.

Ejemplo 2

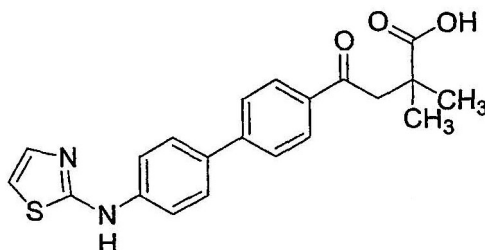
Ácido 4-[4'-(1H-bencimidazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2-dimetil-4-oxobutanoico



Este compuesto se preparó a partir de 4-(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo (64 mg, 0,21 mmol) y 2-cloro-1H-benzimidazol (37,6 mg, 0,25 mmol) de manera similar al procedimiento descrito para el ácido 4-[4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2-dimetil-4-oxobutanoico, dando 40,7 mg (48%) del producto deseado. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,00 (s a, 1H), 11,05 (s a, 1 H), 8,05 (d, 2 H), 7,85 (m, 4 H), 7,65 (d, 2H), 7,40 (m, 2 H), 7,10 (m, 2 H), 3,35 (s, 2 H), 1,25 (s, 6 H). CL-EM m/z 414,3 (MH^+), tiempo de retención 2,27 min.

Ejemplo 3

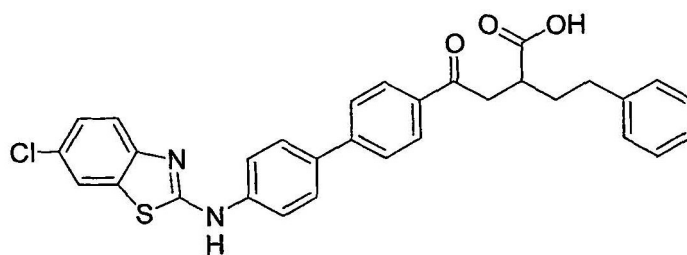
Ácido 2,2-dimetil-4-oxo-4-[41-(1,3-tiazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]butanoico



Este compuesto se preparó a partir de 4-(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo (64 mg, 0,21 mmol) y 2-bromotiazol (41 mg, 0,25 mmol) de manera similar al procedimiento descrito para el ácido 4-[4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2-dimetil-4-oxobutanoico, dando 18,6 mg (24%) del producto deseado. CL-EM m/z 381,4 (MH^+), tiempo de retención 2,53 min.

Ejemplo 4

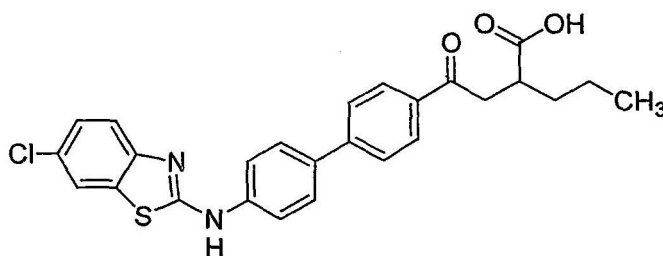
Ácido 4-[4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]-4-oxo-2-(2-feniletil)butanoico



Este compuesto se preparó a partir de 4-(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)-4-oxo-2-(2-feniletil)butanoato de metilo (78 mg, 0,20 mmol), 2,6-dicloro-1,3-benzotiazol (61,6 mg, 0,30 mmol) de manera similar al procedimiento descrito para el ácido 4-[4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2-dimetil-4-oxobutanoico, dando 26,7 mg (25%) del producto deseado. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,80 (s a, 1 H), 7,75-8,05 (m, 9 H), 7,60 (d, 1 H), 7,10-7,40 (m, 6 H), 3,50 (q, 1 H), 3,10 (m, 1 H), 2,85 (m, 1 H), 2,65 (m, 2 H), 1,80 (m, 2 H). CL-EM m/z 541,3 (MH^+), tiempo de retención 4,07 min.

Ejemplo 5

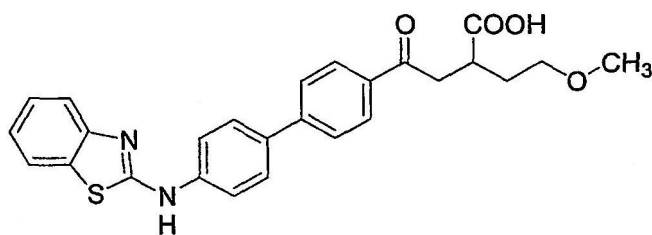
Ácido 2-[2-(4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxoetil]pentanoico



Este compuesto se preparó a partir de 2-[2-(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)-2-oxoetil]-pentanoato de metilo (68 mg, 0,20 mmol) y 2,6-dicloro-1,3 benzotiazol (61,3 mg, 0,30 mmol) de manera similar al procedimiento descrito para el ácido 4-[4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2-dimetil-4-oxobutanoico, dando 17,2 mg (18%) del producto deseado. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,10 (s a, 1 H), 10,75 (s a, 1 H), 7,75-8,05 (m, 9 H), 7,60 (d, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 3,40 (q, 1 H), 3,10 (m, 1 H), 1,55 (m, 2 H), 1,35 (m, 2 H), 0,85 (t, 3 H). CL-EM m/z 479,3 (MH^+), tiempo de retención 3,88 min.

Ejemplo 6

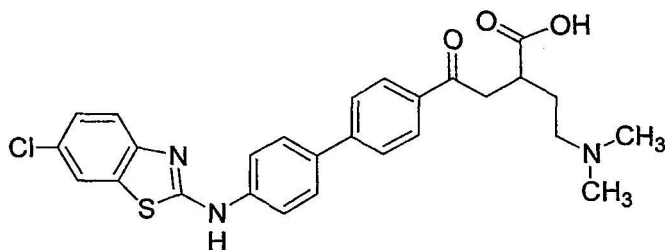
Ácido 4-[4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-2-(2-metoxietil)-4-oxobutanoico



A una disolución de 4-(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)-2-(2-metoxietil)-4-oxobutanoato de etilo (75 mg, 0,21 mmol) en butanol (4 ml), se le añadió 2-cloro-benzotiazol (43 mg, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante la noche. El disolvente se eliminó por medio de evaporación rotativa, el residuo se redisolvió en DMF (1 ml), se añadió una disolución de NaOH acuoso 1 N (0,63 ml, 0,63 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante la noche. Se añadió una disolución de HCl acuoso 1 N (0,3 ml, 0,3 mmol) y metanol (5 ml) a la mezcla de reacción y el producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa de fase inversa (gradiente de agua/acetonitrilo, que contenía TFA al 0,1%) para dar ácido 4-[4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-2-(2-metoxietil)-4-oxobutanoico como un sólido blanco (30 mg, 31%). RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,05 (d, 2 H), 7,95 (d, 2 H), 7,70 (m, 5 H), 7,60 (d, 1 H), 7,30 (t, 1 H), 7,15 (t, 2 H), 3,35 (m, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 3,20 (m, 2 H), 2,90 (m, 1 H), 1,95-1,75 (m, 2 H); CL-EM tiempo de retención 3,29 min (procedimiento 2), m/z 461,15 (MH^+).

Ejemplo 7

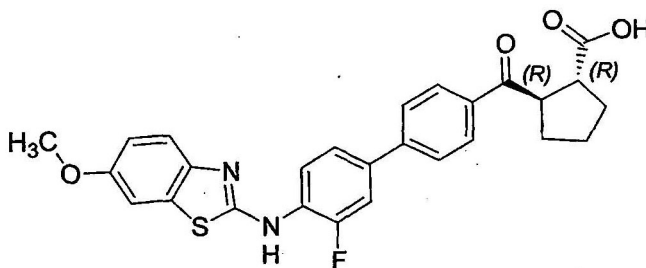
Ácido 4-[4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]-2-[2-(dimetilamino)etil]-4-oxobutanoico



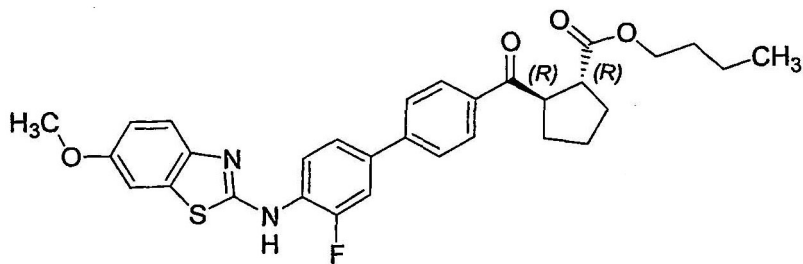
Este compuesto se preparó a partir de 4-(4'-amino-1,1'-bifenil-4-yl)-2-[2-(dimetil-amino)etil]-4-oxobutanoato de metilo (60 mg, 0,17 mmol) y 2,6-dicloro-1,3-benzotiazol (51,8 mg, 0,25 mmol) de manera similar al procedimiento descrito para el ácido 4-[4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-yl]-2,2-dimetil-4-oxobutanoico, dando 14,1 mg (13%) del producto deseado como la sal trifluoroacetato. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (d, 2 H), 7,70-8,10 (m, 8 H), 7,30 (m, 1 H), 3,60 (m, 1 H), 3,30-3,40 (m, 3 H), 3,10 (m, 1 H), 2,95 (s, 6 H), 2,20 (m, 1 H), 2,00 (m, 1 H). CL-EM m/z 508,1 (MH^+), tiempo de retención 2,66 min.

Ejemplo 8

Ácido (1R,2R)-2-({3'-fluoro-4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentanocarboxílico

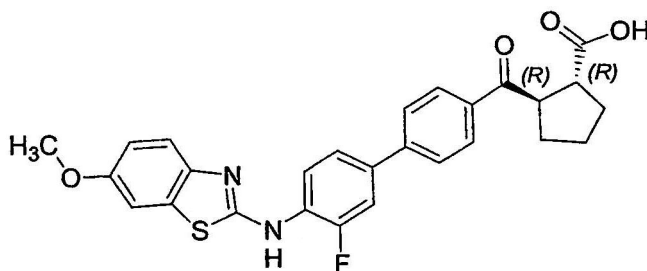


(1R,2R)-2-({3'-Fluoro-4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentanocarboxilato de butilo



Etapa 1. Se disolvió (1R,2R)-2-[(4'-amino-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-yl)carbonil]ciclo-pentanocarboxilato de metilo (462 mg, 1,35 mmol) en n-butanol (15 ml) y se añadió 6-metoxi-2-(metilsulfonil)-1,3-benzotiazol (162 mg, 0,8 mmol) y HCl acuoso 4 M (1,5 ml). La mezcla se calentó a 90 °C durante 5 horas. Se añadió otra porción de 6-metoxi-2-(metilsulfonil)-1,3-benzotiazol (162 mg, 0,8 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a 90 °C. A continuación, se eliminó el disolvente por medio de evaporación rotativa y el residuo se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (Biotage Flash 40 M, hexano/EtOAc 3:1) dando (1R,2R)-2-({3'-fluoro-4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentanocarboxilato de butilo (480 mg, 65%). CL-EM tiempo de retención 4,36 min, m/z 547,3 (MH^+); RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,85 (t, 3H), 1,25-1,35 (m, 2H), 1,40-1,58 (m, 2H), 1,74-1,84 (m, 3H), 1,91-1,96 (m, 1H), 2,11-2,20 (m, 2H), 3,40-3,46 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,03 (t, 2H), 6,81-6,87 (m, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,1,8 (d, 1H), 7,40-7,52 (m, 2H), 7,64 (d, 2H), 8,14 (d, 2H), 8,42 (t, 1H).

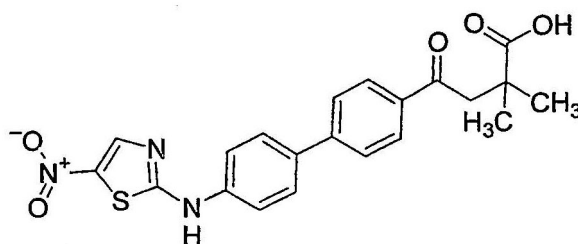
Ácido (1R,2R)-2-({3'-fluoro-4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-carbonil) ciclopentano-carboxílico



Etapa 2. A una disolución de (1*R*,2*R*)-2-((3'-fluoro-4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonyl)ciclopentanocarboxilato de butilo en metanol (8 ml) se le añadió hidróxido de sodio acuoso 1 N (6,15 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. A continuación, se eliminó el disolvente por medio de evaporación rotativa. Se añadió agua (5 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se trató a continuación con HCl acuoso 1 N para ajustar la acidez hasta pH 2 y a continuación se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (Biotage Flash 40S, EtOAc/hexano 6:1) dando ácido (1*R*,2*R*)-2-((3'-fluoro-4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonyl)ciclopentanocarboxílico (129 mg, 30%, con ee del 89%). CL-EM tiempo de retención 3,56 min, *m/z* 491,3 (*MH*⁺); RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,58-1,84 (m, 4H), 1,96-2,01 (m, 1H), 2,14-2,17 (m, 1H), 3,22 (q, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,02-4,10 (q, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,65-7,76 (m, 2H), 7,86 (d, 2H), 8,04 (d, 2H), 8,72 (t, 1H), 10,33 (s a, 1H).

Ejemplo 9

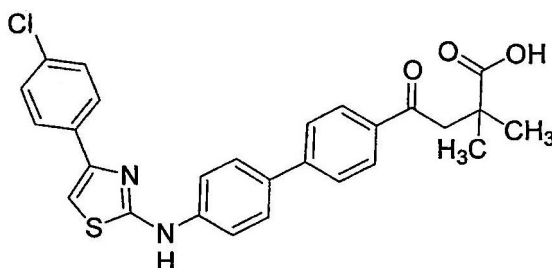
Ácido 2,2-dimetil-4-{4'-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)aminol-1,1'-bifenil-4-il]-4-oxobutanoico



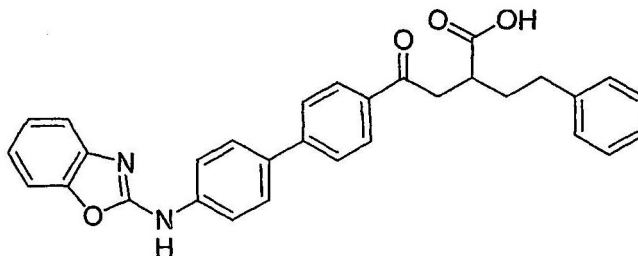
En un vial de 8 ml con tapa de rosca, se calentó una mezcla de ácido 4-(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico (60 mg, 0,20 mmol) y 2-bromo-5-nitro-1,3-tiazol (63,3 mg, 0,30 mmol) en 4 ml de *n*-butanol a 90 °C durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. La mezcla se disolvió en 5 ml de MeOH/DMF 1:4 y se purificó por medio de HPLC de fase inversa para proporcionar 8,9 mg (10%) del producto deseado. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,55 (s a, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 7,70-8,05 (m, 8 H), 3,15 (d, 1 H), 1,25 (s, 6 H); CL-EM *m/z* 426,2 (*MH*⁺), tiempo de retención 3,12 min.

Ejemplo 10

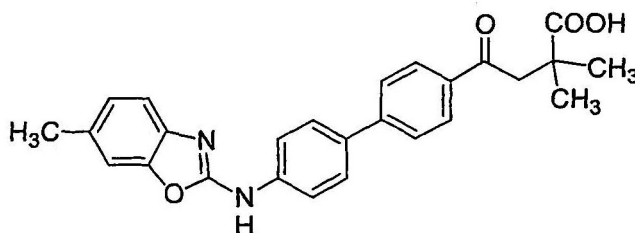
Ácido 4-(4'-[[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]amino]-1,1'-bifenil-4-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico



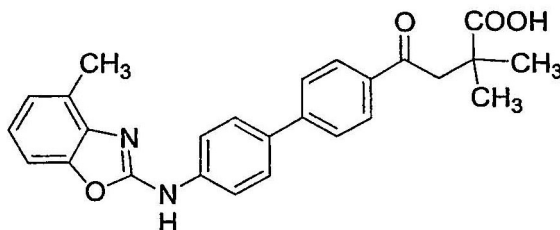
En un vial de 8 ml con tapa de rosca, se calentó una mezcla de ácido 4-(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico (60 mg, 0,20 mmol) y tiocianato de 2-(4-clorofenil)-2-oxoetilo (64 mg, 0,30 mmol) en 4 ml de *n*-butanol a 90 °C durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. La mezcla se disolvió en 5 ml de MeOH/DMF 1:4 y se purificó por medio de HPLC de fase inversa para proporcionar 6,8 mg (7%) del producto deseado. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,90 (s a, 1 H), 10,50 (s, 1 H), 7,75-8,00 (m, 10 H), 7,50 (m, 3 H), 3,30 (m, 2 H), 1,05 (s, 6 H); CL-EM *m/z* 491,2 (*MH*⁺), tiempo de retención 3,83 min.

Ejemplo 11**Ácido 4-[4'-(1,3-benzoxazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-4-oxo-2(2-feniletíl)butanoico**

Se calentó una disolución de 4-(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)-4-oxo-2-(2-feniletíl)butanoato de etilo (100 mg, 0,26 mmol) y 2-clorobenzoxazol (38,3 mg, 0,25 mmol) en tolueno (1,0 ml) a reflujo durante 16 horas. Se eliminó el disolvente bajo presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano. La disolución se lavó con agua, nuevamente el disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en metanol (1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml). Se añadió una disolución acuosa de sodio hidróxido 1 N (0,77 ml, 0,77 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y a continuación se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa de fase inversa (gradiente de agua/acetonitrilo, que contenía TFA al 0,1%) dando ácido 4-[4'-(1,3-benzoxazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-4-oxo-2-(2-feniletíl)butanoico (40 mg, rendimiento del 33%). CL-EM tiempo de retención 4,14 min, m/z 519,5 (MH^+); RMN de 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 1,82-1,90 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,80-2,85 (m, 1H), 3,16 (dd, 1H), 3,41 (m, 1H), 7,10-7,30 (m, 8H), 7,48 (t, 2H), 7,78-7,86 (m, 4H), 7,89 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 10,83 (s a, 1H).

Ejemplo 12**Ácido 2,2-dimetil-4-[4'-[(6-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]-4-oxobutanoico**

A una disolución de 4-(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo (74 mg, 0,24 mmol) en dicloroetano (3 ml), se le añadió 6-metil-2-(metilsulfonil)-1,3-benzoxazol (50 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante la noche. El disolvente se eliminó por medio de evaporación rotativa y el residuo se redisolvió en DMF (5 ml). Se añadió una disolución de NaOH acuoso 1 N (0,72 ml, 0,72 mmol) y la mezcla se calentó a 65 °C durante la noche. Se añadió una disolución de HCl acuoso 1 N (0,24 ml, 0,24 mmol) y metanol (5 ml) a la mezcla de reacción y el producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa de fase inversa (gradiente de agua/acetonitrilo, que contenía TFA al 0,1%) dando ácido 2,2-dimetil-4-[4'-[(6-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]-4-oxobutanoico como un sólido blanco (32,6 mg, 32,1 %). RMN de 1H (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,00-7,50 (m, 8 H), 7,30 (d, 2 H), 7,05 (d, 1 H), 3,30 (s, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 1,10 (s, 6 H); CL-EM tiempo de retención 3,53 min (procedimiento 2), m/z 429,17 (MH^+).

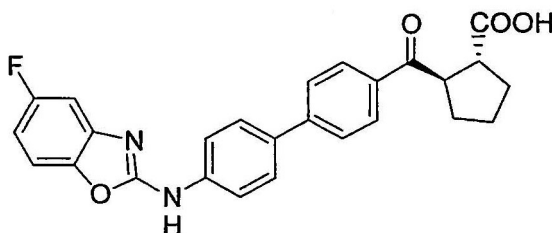
Ejemplo 13**Ácido 2,2-dimetil-4-[4'-[(4-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]-4-oxobutanoico**

A una disolución de 4-(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoato de metilo (74 mg, 0,24 mmol) en dicloroetano (3 ml), se le añadió 4-metil-2-(metilsulfonil)-1,3-benzoxazol (50 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se calentó a

85 °C durante la noche. El disolvente se eliminó por medio de evaporación rotativa y el residuo se redisolvió en DMF (5 ml). Se añadió una disolución de NaOH acuoso 1 N (0,72 ml, 0,72 mmol) y la mezcla se calentó a 65 °C durante la noche. Se añadió una disolución de HCl acuoso 1 N (0,24 ml, 0,24 mmol) y metanol (5 ml) a la mezcla de reacción y el producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa de fase inversa (gradiente de agua/acetonitrilo, que contenía TFA al 0,1%) dando ácido 2,2-dimetil-4-14'-[(4-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]-4-oxobutanoico como un sólido blanco (32,6 mg, 32,1%). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,00-7,80 (m, 8 H), 7,30 (d, 1 H), 7,05 (d, 2 H), 3,30 (s, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 1,10 (s, 6 H); CL-EM tiempo de retención 3,77 min (procedimiento 2), m/z 429,2 (MH^+).

Ejemplo 14

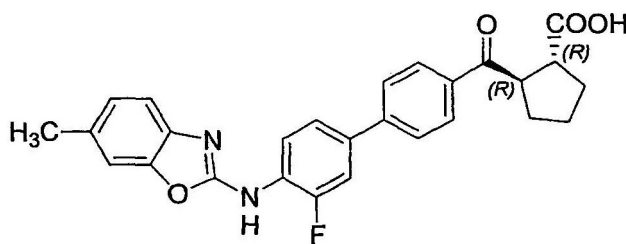
Ácido *trans*-2-[(4'-[(5-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclopentano-carboxílico



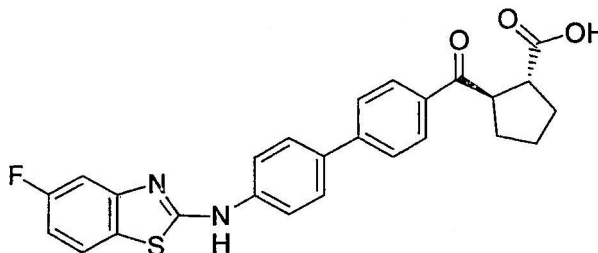
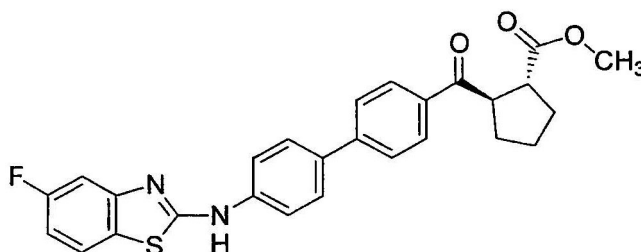
A una disolución de *trans*-2-[(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclopentanocarboxilato de metilo (100 mg, 0,31 mmol) en dicloroetano (3 ml), se le añadió 5-fluoro-2-(metilsulfonyl)-1,3-benzoxazol (80 mg, 0,37 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante la noche. El disolvente se eliminó por medio de evaporación rotativa y el residuo se redisolvió en DMF (5 ml). Se añadió una disolución de NaOH acuoso 1 N (0,93 ml, 0,93 mmol) y la mezcla se calentó a 65 °C durante la noche. Se añadió una disolución de HCl acuoso 1 N (0,31 ml, 0,31 mmol) y metanol (5 ml) a la mezcla de reacción y el producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa de fase inversa (gradiente de agua/acetonitrilo, que contenía TFA al 0,1%) dando ácido 2-[(4'-[(5-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclopentanocarboxílico como un sólido blanco (43,7 mg, 31,4%). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,05 (d, 2 H), 7,90-7,80 (m, 6 H), 7,50 (m, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 6,95 (m, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 3,20 (m, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 1,95 (m, 1 H), 1,80-1,60 (m, 4 H); CL-EM tiempo de retención 3,66 min (procedimiento 2), m/z 445,1 (MH^+).

Ejemplo 15

Ácido (1*R*,2*R*)-2-[(3'-fluoro-4'-[(6-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclopentanocarboxílico



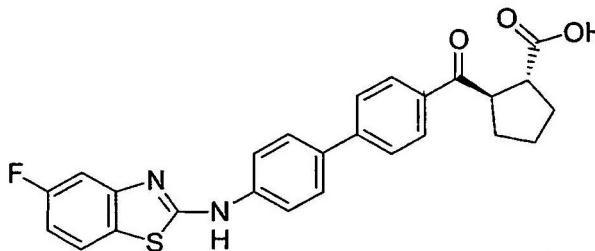
A una disolución de (1*R*,2*R*)-2-[(4'-amino-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclopentanocarboxilato de metilo (800 mg, 2,34 mmol, con ee del 78%) en dicloroetano (15 ml), se le añadió 6-metil-2-(metilsulfonyl)-1,3-benzoxazol (891 mg, 4,22 mmol) y la mezcla se calentó a 85 °C durante la noche. El disolvente se eliminó por medio de evaporación rotativa y el residuo se purificó utilizando un sistema QuadUV de cromatografía de resolución rápida de Biotage (eluyente: hexano/EtOAc 80:20) dando (1*R*,2*R*)-2-[(3'-fluoro-4'-[(6-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclopentanocarboxilato de metilo (472 mg). Se redisolvió este éster intermedio en dioxano/THF 1:1 (20 ml), se añadió una disolución de NaOH acuoso 1 N (7,02 ml, 7,02 mol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante la noche. El disolvente se eliminó por medio de evaporación rotativa y se añadió agua (20 ml) y EtOAc (40 ml) al residuo. Se separó la fase acuosa, se acidificó hasta pH 5 por medio de la adición de HCl acuoso 1 N y a continuación se extrajo con EtOAc (2 x 60 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl saturada y se secó (Na_2SO_4). El disolvente se eliminó por medio de evaporación rotativa y el residuo se redisolvió en DMF (10 ml) y metanol (20 ml). El producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa de fase inversa (gradiente de agua/acetonitrilo, que contenía TFA al 0,1%) dando ácido (1*R*,2*R*)-2-[(3'-fluoro-4'-[(6-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclopentanocarboxílico como un sólido blancuzco (161 mg, rendimiento del 15%, ee del 80%). RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,40 (m, 1 H), 8,00-7,60 (m, 6 H), 7,30 (d, 2 H), 7,00 (d, 1 H), 4,05 (m, 1 H), 3,20 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,20 (m, 1 H), 1,95 (m, 1 H), 1,80-1,60 (m, 4 H); CL-EM tiempo de retención 3,57 min, m/z 459,3 (MH^+).

Ejemplo 16**Ácido *trans*-2-({4'-[(5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentano carboxílico***trans*-2-({4'-[(5-Fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-ciclopentanocarboxilato de metilo

5

Etapa 1. Se combinaron 2-cloro-5-fluoro-1,3-benzotiazol (29 mg, 0,16 mmol) y *trans*-2-[(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclopentanocarboxilato de metilo (50 mg, 0,16 mmol) en 1-butanol. La disolución se trató con HCl 4 M en dioxano (4 µl, 0,016 mmol) y se calentó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en metanol y el sólido resultante se recogió por medio de filtración y se secó en *vacío*. El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo pálido (55 mg, 77 %); CL-EM *m/z* 475,3 (MH⁺), tiempo de retención 3,97 minutos.

10

Ácido *trans*-2-({4'-[(5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-ciclopentanocarboxílico

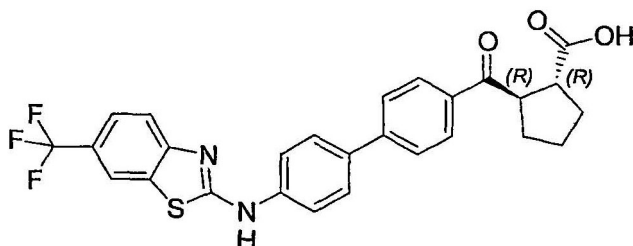
15

Etapa 2. Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (1 ml) a 2-({4'-[(5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentano-carboxilato de transmetilo (55 mg, 0,12 mmol) en THF (2 ml). Se añadió metanol hasta que homogeneizar la mezcla y la disolución resultante se calentó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se concentró bajo presión reducida para eliminar los disolventes en exceso y el residuo se repartió entre agua y cloroformo/isopropanol (4:1). La fase acuosa se ajustó hasta pH 2 por la adición de disolución de ácido fosfórico acuoso, con agitación. A continuación, se separó la fase orgánica, se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en acetona y el sólido resultante se recogió por medio de filtración y se secó en *vacío* proporcionando el compuesto del título (45 mg, 84%). RMN de ¹H (300 MHz, acetona-*d*₆) δ 10,40-10,10 (s a, 1 H), 8,15 (d, 2 H), 8,01 (d, 2 H), 7,87-7,82 (m, 5 H), 7,41 (dd, 1 H), 7,05-6,95 (m, 1 H), 4,26-4,17 (m, 1 H), 3,43-3,34 (m, 1 H), 2,31-2,23 (m, 1 H), 1,98-1,70, (m, 5 H); CL-EM *m/z* 461,3 (MH⁺), tiempo de retención 3,56 minutos.

20

Ejemplo 17**Ácido *(1R,2R)*-2-[(4'-{6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il}amino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil]ciclopentano carboxílico**

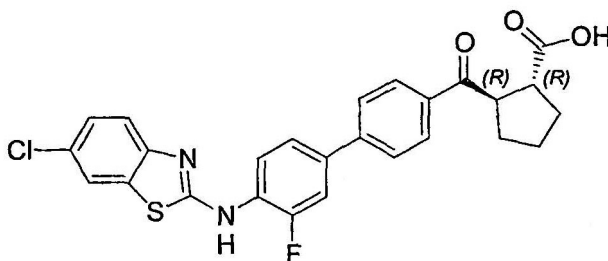
25



Se diluyó una mezcla de (1*R*,2*R*)-2-[(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclopentanocarboxilato de metilo (150 mg, 0,464 mmol) y 2-cloro-6-(hfluorometil)-1,3-benzotiazol(132 mg, 0,557 mmol) con *n*-butanol (3 ml) y se trató con una cantidad catalítica de HCl 4 M en dioxano. La suspensión se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexanos/acetato de etilo de 9:1 hasta 3:2. El producto obtenido se suspendió en éter dietílico y el sólido resultante se recogió por medio de filtración y se lavó con más éter dietílico y hexanos. CL-EM para el éster de *n*-butilo: CLEM *m/z* 567,3 (MH⁺), 4,67 minutos; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,14-8,10 (m, 3 H), 7,80-7,71 (m, 6 H), 7,62 (d, 2 H), 4,17-4,13 (m, 1 H), 4,09-4,04 (m, 2 H), 3,51-3,41 (m, 1 H), 2,21-2,13 (m, 2 H), 1,97-1,90 (m, 1 H), 1,81-1,78 (m, 3 H), 1,58-1,51 (m, 2 H), 1,35-1,28 (m, 2 H), 1,23-1,18 (t, 3 H), 0,88 (t, 2 H). El sólido blancuzco se diluyó con metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) y se trató con disolución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (2 ml). La disolución se agitó durante la noche a ta. La mezcla se acidificó por la adición de un exceso de disolución acuosa de ácido clorhídrico 2 M. La disolución ácida se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secó (MgSO₄) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en metanol y los sólidos resultantes se eliminaron por medio de filtración. El filtrado, que contenía el producto, se concentró bajo presión reducida proporcionando el compuesto del título como un sólido naranja pálido (30 mg, rendimiento total del 13%). RMN de ¹H (tetrahidrofurano-*d*₈) δ 10,85 (s, 1 H), 8,11-8,07 (m, 3 H), 7,96-7,91 (m, 2 H), 7,79-7,71 (m, 5 H), 7,63-7,59 (dd, 1 H), 4,18 (q, 1 H), 3,37 (q, 1 H), 2,2-1,77 (m, 6 H); CL-EM *m/z* 511,3 (MH⁺), tiempo de retención 4,27 minutos.

Ejemplo 18

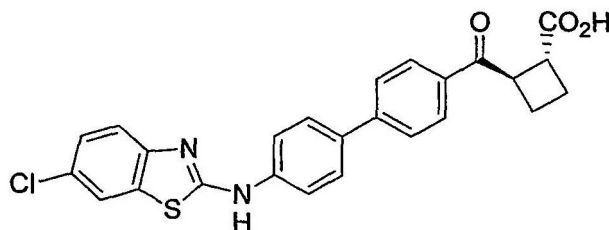
Ácido (1*R*,2*R*)-2-[(4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclopentano carboxílico



Se desgaseó una suspensión de *N*-(4-yodo-2-fluorofenil)-6-cloro-1,3-benzotiazol-2-amina (200 mg, 0,49 mmol), bis(pinacolato) de diboro (130 mg, 0,52 mmol), KOAc (150 mg, 1,48 mmol) y PdCl₂(dppf) (30 mg, 0,04 mmol) en DMF (5,0 ml) por medio del burbujeo de un flujo de nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 85 °C durante 3 horas. Tras enfriar la mezcla hasta ta, se añadió ácido (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoil)ciclopentanocarboxílico (140 mg, 0,49 mmol, con ee >99%), Cs₂CO₃ (400 mg, 1,23 mmol) y PdCl₂(dppf) (30 mg, 0,04 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 85 °C bajo nitrógeno durante 3 horas. El análisis de CCF mostró que quedaba poco material de partida. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml). Tras filtrar la mezcla a través de una almohadilla de Celite®, se añadió HCl 1 N al filtrado para ajustar la acidez hasta pH<3. El sólido formado se recogió por medio de filtración, a continuación se disolvió en EtOAc (50 ml) y la disolución resultante se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente y el secado en vacío proporcionó el producto deseado (120 mg, 60%, con ee >99%). CL-EM *m/z* 495,3 (MH⁺), tiempo de retención 4,01 min.

Ejemplo 19

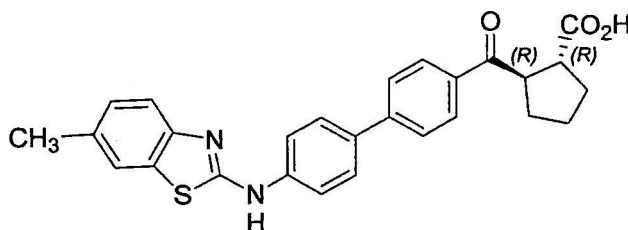
Ácido *trans*-2-[(4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-y)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclobutanocarboxílico



A una disolución de *trans*-2-[(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il) carbonil]ciclobutano-carboxilato de metilo (100 mg, 0,32 mmol) en n-butanol (15 ml) se le añadió 2,6-dicloro-1,3-benzotiazol (396 mg, 1,94 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se retomó en MeOH. A continuación, se añadió NaOH acuoso 1 N (1,0 ml, 1,0 mmol) a la suspensión y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se suspendió en agua. Se añadió HCl concentrado para ajustar la acidez hasta pH 1 y el precipitado que se formó se recogió por medio de filtración, se lavó con agua y MeOH y se secó en un horno de vacío dando ácido *trans*-2-[(4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclobutanocarboxílico (16 mg, 10%). CL-EM tiempo de retención 3,69; *m/z* 463,1 (MH⁺); ¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,01-2,23 (m, 3H), 2,32 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,81 (m, 4H), 7,90 (d, 2H), 7,98 (m, 3H), 10,77 (s, 1H), 12,29 (s, 1H).

Ejemplo 20

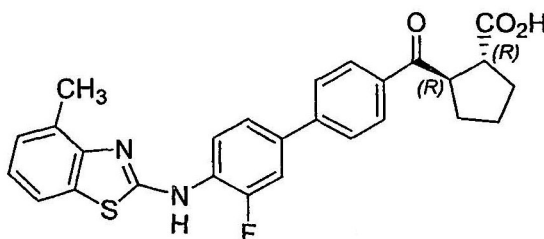
Ácido *trans*-2-[(4'-[(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclopentanocarboxílico



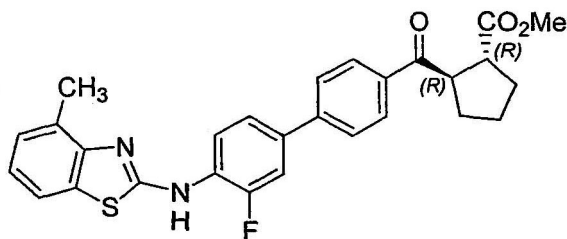
Se combinaron N-(4-yodofenil)-6-metil-1,3-benzotiazol-2-amina (0,28 g, 0,78 mmol) y *trans*-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoil]ciclopentanocarboxilato de metilo (0,25 g, 0,71 mmol) en un matraz seco bajo argón. A continuación, se añadió tolueno (15 ml), EtOH (6 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (2 ml) y la disolución resultante se desgaseó por medio del burbujeo de un flujo de argón durante 30 minutos. A continuación, se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (1:1) (57 mg, 0,07 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó a continuación con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite®. El disolvente se eliminó por medio de evaporación rotativa y el residuo se retomó en MeOH. Posteriormente, se añadió NaOH acuoso 1 N (2,0 ml, 2,0 mmol) a la suspensión y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se suspendió en agua. Se añadió HCl concentrado para ajustar la acidez hasta pH 1 y la suspensión se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se hizo pasar a través de una almohadilla de gel de sílice y se concentró en vacío. El residuo se retomó en EtOAc y el precipitado se recogió por medio de filtración, se lavó con EtOAc, MeOH y DCM y se secó en un horno de vacío para dar ácido *trans*-2-[(4'-[(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]-ciclopentanocarboxílico (0,24 g, 19%). CL-EM tiempo de retención 3,57; *m/z* 457,3 (MH⁺); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,57-1,86 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 3,22 (q, 1H), 4,08 (q, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,89 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 10,58 (s, 1H), 12,19 (s, 1H).

Ejemplo 21

Ácido (1*R*,2*R*)-2-[(3'-fluoro4'-[(4-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclopentano carboxílico

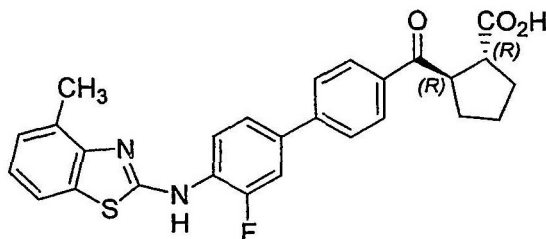


(R,R)-*trans*-2-({3'-Fluoro-4'-[(4-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentanocarboxilato de metilo



Etapa 1. Se combinaron N-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-metil-1,3-benzotiazol-2-amina (0,10 g, 0,30 mmol) y (R, R)-*trans*-2-[4-(4,4,5,5 tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoil]ciclopentanocarboxilato de metilo (0,19 g, 0,54 mmol, ee del 94%) en un matraz seco bajo argón. Se añadió tolueno (25 ml), EtOH (8 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y la suspensión resultante se desgaseó haciendo burbujear con un flujo de argón durante 30 minutos. A continuación, se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio(II), complejo con diclorometano (1:1) (40 mg, 0,05 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con HCl acuoso (1,0 M), agua y salmuera, se filtró y se concentró en *vacío*. El residuo se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida (Biotage Flash 25S) utilizando acetato de etilo al 10% hasta el 15% en hexano dando (R,R)-*trans*-2-({3'-fluoro-4'-[(4-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentanocarboxilato de metilo (0,09 g, 37%). RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 1,75-1,86 (m, 3H), 1,93 (m, 1H), 2,12-2,26 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 3,45 (q, 1H), 3,66 (s, 3H), 4,12 (q, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,56 (t, 2H), 7,73 (d, 2H), 8,07 (d, 2H), 8,72 (t, 1H).

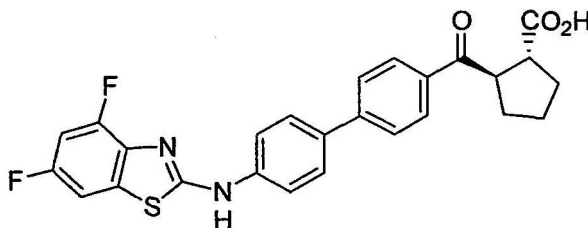
Ácido (R,R)-*trans*-2-({3'-fluoro-4'-[(4-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-carbonil)ciclopentano carboxílico



Etapa 2. Se retomó (R,R)-*trans*-2-({3'-fluoro-4'-[(4-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentanocarboxilato de metilo (90 mg, 0,18 mmol) en MeOH. A continuación, se añadió NaOH acuoso 1 N (1,0 ml, 1,0 mmol) a la suspensión y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se suspendió en agua. Se añadió HCl conc. para ajustar la acidez hasta pH 1 y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio se filtró y se concentró dando ácido (R,R)-*trans*-2-({3'-fluoro-4'-[(4-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentanocarboxílico (32 mg, 36%). CL-EM tiempo de retención 3,97; *m/z* 475,3 (MH⁺); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,56-1,83 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 3,22 (q, 1H), 4,09 (q, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,88 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 8,84 (t, 1H), 10,47 (s, 1H).

Ejemplo 22

Ácido *trans*-2-({4'-1(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)aminol-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentano carboxílico

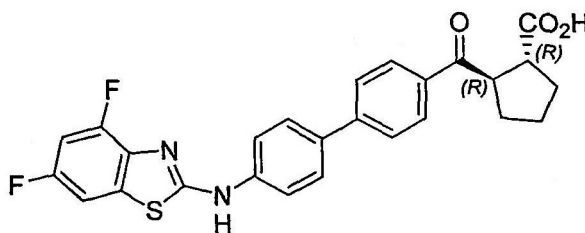


A una disolución de *trans*-2-[(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclobutano-carboxilato de metilo racémico (250 mg, 0,77 mmol) en *n*-butanol (15 ml) se le añadió 2-cloro-4,6-difluoro-1,3-benzotiazol (318 mg, 1,55 mmol) y la disolución resultante se calentó a 90 °C durante la noche. A continuación, la mezcla se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida y el residuo se retomó en MeOH. A continuación, se añadió NaOH acuoso 1 N (8,0 ml, 8,0 mmol) a la suspensión y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo

presión reducida y el residuo se suspendió en agua. Se añadió HCl conc. para ajustar la acidez hasta pH 1 y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se retomó en MeOH y el precipitado se recogió por medio de filtración, se lavó con MeOH, EtOAc y DCM y se secó en un horno de vacío dando ácido *trans*-2-({4'-[(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-carbonil)ciclopentano carboxílico racémico (160 mg, 43%). CL-EM tiempo de retención 4,12; *m/z* 479,3 (MH^+); RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,55-1,86 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 3,22 (q, 1H), 4,01 (q, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,82 (m, 4H), 7,88 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 10,83 (s, 1H), 12,23 (s, 1H).

Ejemplo 23

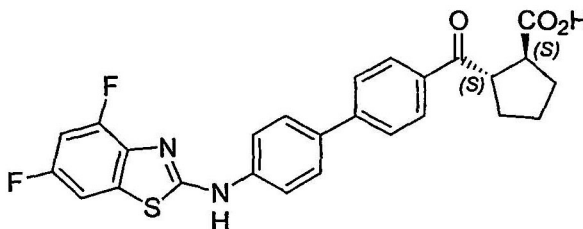
- 10 **Ácido (1*R*,2*R*)-2-({4'-[(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentano carboxílico**



- 15 Se separó el ácido *trans*-2-({4'-[(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-carbonil)ciclopentano carboxílico racémico (140 mg, 0,29 mmol) por medio de HPLC quiral dando el ácido (1*R*,2*R*)-2-({4'-[(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-ciclopentanocarboxílico como el primer enantiómero en eluir (13,2 mg, 9%, ee del 99%). CL-EM tiempo de retención 3,64; *m/z* 479,2 (MH^+); RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,58-1,86 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 3,21 (q, 1H), 4,10 (q, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,82 (m, 4H), 7,88 (d, 2H), 8,06 (d, 2H), 10,83 (s, 1H), 12,23 (s, 1H).

Ejemplo 24

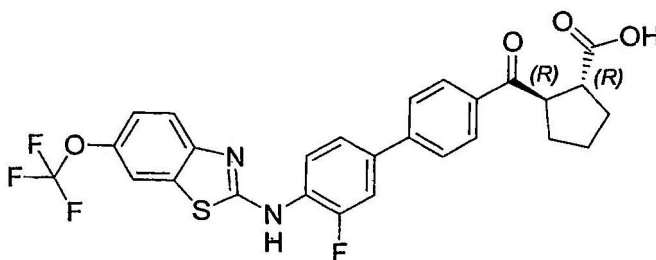
- 20 **Ácido (1*S*,2*S*)-2-({4'-[(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentano carboxílico**



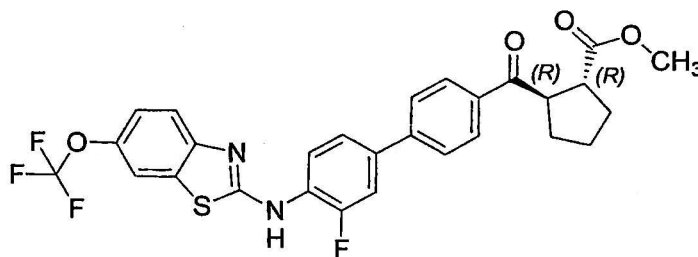
- 25 Se separó el ácido *trans*-2-({4'-[(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-carbonil)ciclopentano carboxílico (140 mg, 0,29 mmol) por medio de HPLC quiral dando ácido (1*S*,2*S*)-2-({4'-[(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-ciclopentanocarboxílico como el segundo enantiómero en eluir (23,8 mg, 17%, ee del 74%). CL-EM tiempo de retención 3,65; *m/z* 479,2 (MH^+); RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,56-1,87 (m, 4H), 2,01 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 3,22 (q, 1H), 4,09 (q, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,82 (m, 4H), 7,89 (d, 2H), 8,06 (d, 2H), 10,83 (s, 1H), 12,22 (s, 1H).

Ejemplo 25

- 30 **Ácido (1*R*,2*R*)-2-({3'-fluoro-4'-[(6-trifluorometoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentanocarboxílico**

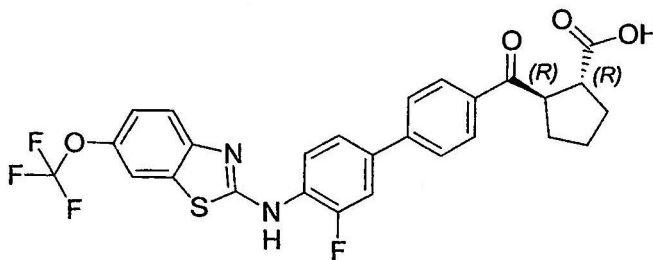


(1*R*,2*R*)-2-[(3'-Fluoro-4'-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]amino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil]ciclopentano carboxilato de metilo



Etapa 1. En un matraz de 100 ml de base redonda, de tres bocas, se desgaseó una mezcla de (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoil)ciclopentanocarboxilato de metilo (3,11 g, 10 mmol, ee del 94,5%), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano (2,54 g, 10 mmol) y acetato de potasio (2,94 g, 30 mmol) en 50 ml de *N,N*-dimetilformamida por medio del burbujeo de un flujo de gas nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió acetato de paladio (II) (0,07 g, 0,30 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó a 85 °C durante 3 horas. La transformación de (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoil)ciclopentanocarboxilato de metilo a (1*R*,2*R*)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoil]ciclopentanocarboxilato de metilo se confirmó por medio del análisis de CCF. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en un embudo de separación. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y H₂O (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml) y se trató con Na₂SO₄ y carbón activado. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y el filtrado se concentró bajo presión reducida proporcionando (1*R*,2*R*)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoil]ciclopentanocarboxilato de metilo como un aceite. Este aceite se transfirió a un matraz de 250 ml de base redonda, de 3 bocas. Al mismo matraz se le añadió *N*-(4-bromo-2-fluorofenil)-*N*-(6-trifluorometoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amina (3,66 g, 9 mmol), 150 ml de tolueno, 60 ml de etanol y 20 ml de NaHCO₃ acuoso saturado. La mezcla se desgaseó por medio de burbujeo de gas nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió complejo de 1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno dicloropaldio(II) diclorometano (0,82 g, 1,0 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó a 85 °C durante la noche. A continuación, la ejecución del procedimiento se llevó a cabo de manera similar a la descrita anteriormente. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el sólido residuo se sometió a ultrasonido en 100 ml de acetonitrilo durante 30 minutos y se filtró dando el compuesto deseado como un sólido blanco (2,59 g, 52%). CL-EM *m/z* 559,3 (MH⁺), tiempo de retención 4,75 min.

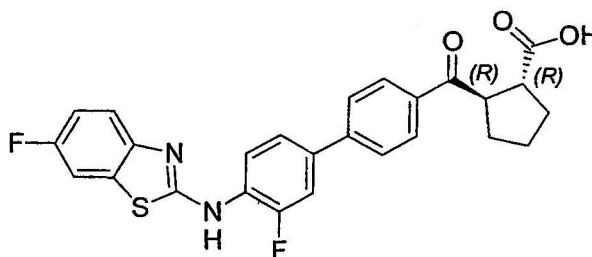
Ácido (1*R*,2*R*)-2-[(3'-fluoro-4'-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]amino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil]ciclopentanocarboxílico



Etapa 2. En un matraz de 250 ml de base redonda, se disolvió (1*R*,2*R*)-2-[(3'-fluoro-4'-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]amino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil]ciclopentanocarboxilato de metilo (2,53 g, 4,53 mmol) en 100 ml de THF/dioxano 1:1 que contenía 5,0 equivalentes molares de NaOH acuoso 1 N. La mezcla se agitó a ta durante la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 20 ml. Se añadieron a la mezcla acetato de etilo (100 ml), agua (30 ml) y 5,1 equivalentes molares de HCl acuoso 1 N. La mezcla se transfirió a un embudo de separación. La fase orgánica se lavó con agua (1 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró bajo presión reducida. El sólido se sometió a ultrasonido en 30 ml de acetonitrilo y se filtró dando el compuesto deseado como un sólido blanco (1,96 g, 80%, ee del 94,5%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,20 (s a, 1 H), 10,60 (s a, 1 H), 8,70 (t, 1 H), 7,60-8,20 (m, 8 H), 7,30 (d, 1 H), 4,70 (q, 1 H), 3,20 (q, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 2,00 (m, 1 H), 1,50-1,90 (m, 4 H); CL-EM *m/z* 545,3 (MH⁺), tiempo de retención 3,93 min.

Ejemplo 26

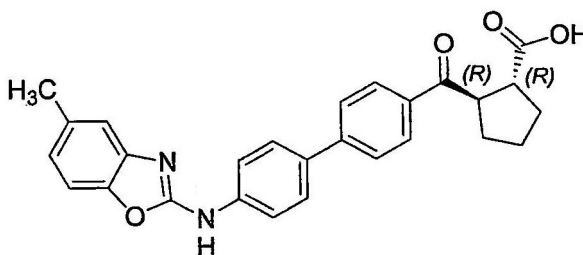
Ácido (1*R*,2*R*)-2-[(3'-fluoro-4'-[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]amino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil]ciclopentanocarboxílico



Se preparó (1*R*,2*R*)-2-((3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil)ciclopentano carboxilato de *terc*-butilo a partir de (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoil)-ciclopentanocarboxilato de *terc*-butilo y *N*-(4-bromo-2-fluorofenil)-*N*-(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amina de manera similar a la descrita anteriormente para (1*R*,2*R*)-2-((3'-fluoro-4'-[[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il) carbonil)ciclopentano- carboxilato de metilo. Se agitó una disolución del éster *terc*-butilico (1,5 g, 2,81 mmol) en 2,0 ml de TFA y 10 ml de CH₂Cl₂ a ta durante la noche. Tras eliminar el disolvente por medio de evaporación rotativa, se añadieron 50 ml de EtOAc y 50 ml de agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con 50 ml de agua y a continuación se secó sobre Na₂SO₄. Tras eliminar el disolvente por medio de evaporación rotativa, se añadieron 5 ml de EtOAc al residuo, seguido por 5 ml de hexanos. El precipitado que se formó, se recogió por medio de filtración dando el producto deseado como un sólido amarillo claro (1,0 g, 77%, ee del 95,2%). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,20 (s a, 1 H), 10,50 (s a, 1 H), 8,70 (t, 1 H), 7,60-8,10 (m, 8 H), 7,20 (t, 1 H), 4,10 (m, 1H), 3,20 (m, 1 H), 2,20 (m, 1 H), 2,00 (m, 1 H), 1,50-1,90 (m, 4 H); CL-EM *m/z* 479,3 (MH⁺), tiempo de retención 3,64 min.

Ejemplo 27

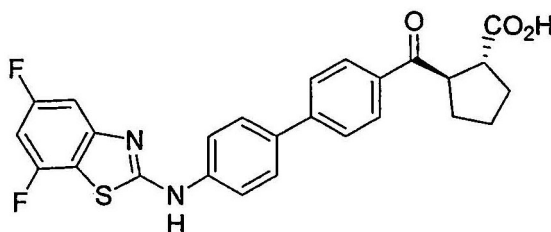
Ácido (1*R*,2*R*)-2-((4'-[(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil)ciclopentano carboxílico



Este compuesto se preparó a partir de *N*-(4-bromofenil)-*N*-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amina (0,50 g, 1,65 mmol), metil (1*R*,2*R*)-2-(4-bromobenzoil) ciclopentanocarboxilato (0,57 g, 1,83 mmol, 94,5% ee) de manera similar al procedimiento descrito para el ácido (1*R*,2*R*)-2-((3'-fluoro-4'-[(6-trifluorometoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil)ciclopentanocarboxílico. Rendimiento: 17%. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,80 (s, 1H), 8,05 (d, 2 H), 7,75-7,90 (m, 6 H), 7,35 (d, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 4,05 (q, 1 H), 3,20 (s, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,15 (m, 1 H), 2,00 (m, 1 H), 1,55-1,80 (m, 4 H). CL-EM *m/z* 441,3 (MH⁺), tiempo de retención 3,48 min.

Ejemplo 28

Ácido *trans*-2-((4'-[(5,7-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil)ciclopentano carboxílico

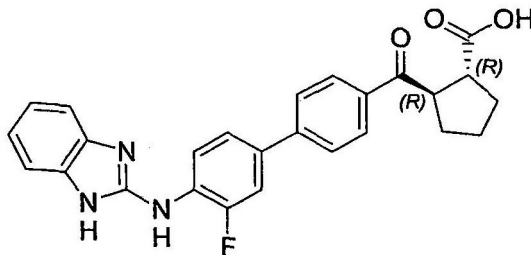


A una disolución de *trans*-2-((4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)carbonil)ciclobutanocarboxilato de metilo (80 mg, 0,25 mmol) en *n*-butanol (8 ml) se le añadió 2-cloro-5,7-difluoro-1,3-benzotiazol (102 mg, 0,49 mmol) y HCl (4,0 M en dioxano, 0,2 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se retomó en MeOH. A continuación, se añadió NaOH acuoso 1 N (2,0 ml, 2,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción y el residuo se suspendió en agua. Se añadió HCl conc. para ajustar la acidez hasta pH 1 y la suspensión se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se retomó en MeOH y se recogió el precipitado por medio de filtración y se secó bajo un horno de vacío dando ácido

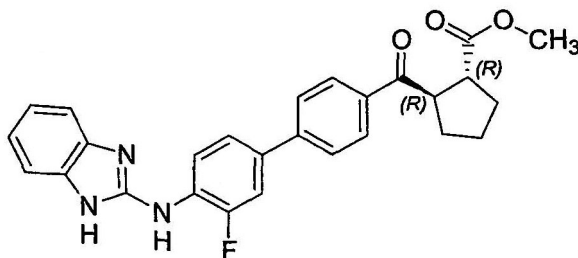
trans-2-({4'-[(5,7-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentanocarboxílico (65 mg, 58%). CL-EM tiempo de retención 3,75; *m/z* 479,2 (MH^+). RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,55-1,84 (m, 4H), 2,01 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 3,22 (q, 1H), 4,09 (q, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,83 (m, 4H), 7,87 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 11,00 (s, 1H), 12,12 (s, 1H).

5 Ejemplo 29

Ácido (1*R*,2*R*)-2-[[4'-(1*H*-bencimidazol-2-ilamino)-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il]carbonil]ciclopentano carboxílico

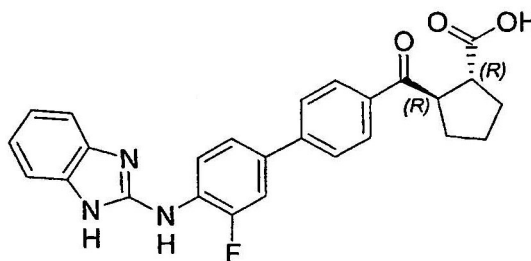


(1*R*,2*R*)-2-[[4'-(1*H*-Bencimidazol-2-ilamino)-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il]carbonil]-ciclopentanocarboxilato de metilo

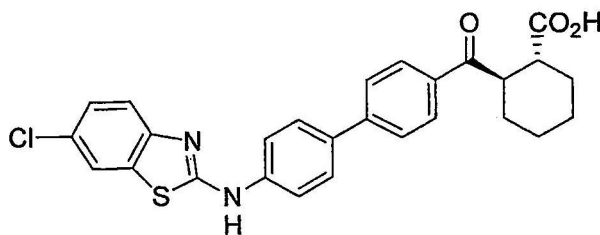


- 10 Etapa 1. Se combinaron (1*R*,2*R*)-2-[[4'-amino-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il]carbonil]ciclopentanocarboxilato de metilo (100 mg, 0,29 mmol, ee del 80%) y 2-clorobencimidazol (49 mg, 0,32 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y se trató con un equivalente molar de HCl 4 M en dioxano (73 μ l). La mezcla se calentó a 90 °C durante 18 horas, a continuación se enfrió a ta y se concentró bajo presión reducida hasta obtener un aceite naranja. El residuo se purificó por medio de cromatografía de resolución rápida en gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo 2:1 seguido de metanol
- 15 para proporcionar el compuesto del título como un aceite oscuro (0,12 g, 90%). RMN de 1H (300 MHz, MeOD- d_4) δ 8,09 (d, 2 H), 7,81 (d, 2 H), 7,75-7,67 (m, 3 H), 7,46-7,40 (m, 2 H), 7,32-7,28 (m, 2 H), 4,17-4,09 (m, 1 H), 3,26-3,23 (m, 1 H), 2,24-2,16 (m, 1 H), 2,10-2,02 (m, 1 H), 1,91-1,68 (m, 4 H); CL-EM *m/z* 458,4 (MH^+), tiempo de retención 2,48 minutos; Fr de CCF: 0,28 (hexanos/acetato de etilo 2:1).

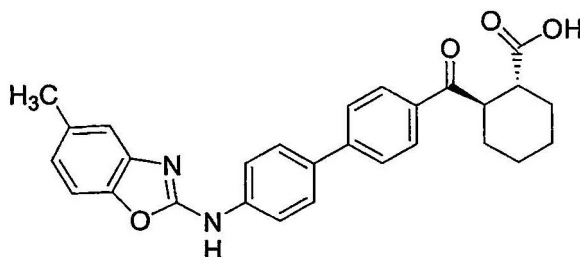
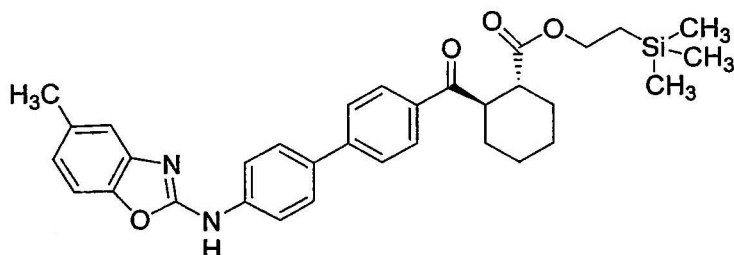
Ácido (1*R*,2*R*)-2-{ [4'-(1*H*-bencimidazol-2-ilamino)-3'- fluoro- 1,1'-bifenil-4yl]carbonil}-ciclopentanocarboxílico



- 20 Etapa 2. Se disolvió (1*R*,2*R*)-2-[[4'-(1*H*-bencimidazol-2-ilamino)-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il]-carbonil]ciclopentano carboxilato de metilo (100 mg, 0,22 mmol) en metanol y se trató con un exceso de disolución de hidróxido de sodio acuosa 1 N (2,19 ml, 2,19 mmol). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se concentró bajo presión reducida. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo y la fase acuosa se ajustó hasta
- 25 pH 2 mediante la adición de HCl acuoso 1N. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró bajo presión reducida proporcionando un aceite naranja. El aceite se suspendió en THF y se agitó hasta que se formó un precipitado. El precipitado se recogió por medio de filtración y se lavó con más THF proporcionando el compuesto del título como un sólido amarillo (30 mg, 31%, con ee del 80%). RMN de 1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,12 (s a, 1 H), 11,30 (s a, 1 H), 8,12 (d, 2 H), 7,96-7,76 (m, 5 H), 7,46-7,42 (m, 2 H), 7,30-7,26 (m, 2 H), 4,15-4,07 (m, 1 H), 3,27-3,19 (m, 1 H), 2,21-2,12 (m, 1 H), 2,05-1,96 (m, 1 H), 1,86-1,55 (m, 4 H); CL-EM *m/z* 444,4 (MH^+), tiempo de retención 2,79 minutos.
- 30

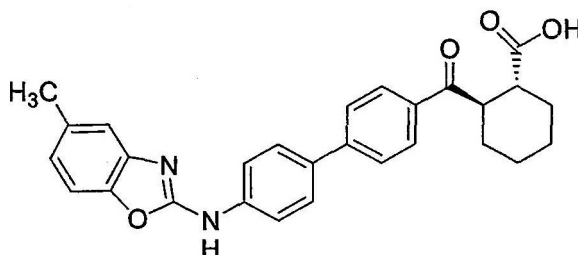
Ejemplo 30**Ácido *trans*-2-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil) ciclohexanocarboxílico**

A una disolución de 2-[(4'-amino-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclohexanocarboxilato de *cis*-metilo (200 mg, 0,59 mmol) en n-butanol (8 ml) se le añadió 2,6-dicloro-1,3-benzotiazol (241 mg, 1,19 mmol) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90 °C durante la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad y el residuo se combinó con MeOH. A continuación, se añadió NaOH 1 N (6,0 ml, 6,0 mmol) a la suspensión y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se suspendió en agua. Se añadió HCl acuoso concentrado para ajustar la acidez hasta pH 1 y el precipitado se recogió por medio de filtración, se lavó con agua y MeOH y se secó en un horno de vacío dando ácido *trans*-2-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclohexanocarboxílico (45 mg, 15%). CL-EM *m/z* 491,1 (MH⁺), tiempo de retención 3,90 minutos; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,13 (m, 1H), 1,28 ~1,51 (m, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,90 (d, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,05 (d, 2H), 10,75 (s, 1H).

Ejemplo 31**Ácido *trans*-2-({4'-[(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil) ciclohexanocarboxílico***trans*-2-(Trimetilsilil)etil-2-({4'-[(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]bifenil-4-il}-carbonil)ciclohexanocarboxilato

Etapa 1. Se combinaron *N*-(4-bromofenil)-5-metil-1,3-benzoxazol-2-amina (76,70 mg, 0,25 mmol) y *trans*-2-(trimetilsilil)etil-2-(4-bromobenzoil)ciclohexanocarboxilato (105,45 mg, 0,23 mmol) en un matraz seco y limpio bajo argón. Se añadió tolueno (25 ml), EtOH (8 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y la disolución resultante se desgasó mediante burbujeo con argón durante 30 minutos. A continuación, se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloro paladio (II), complejo 1:1 con diclorometano (18,78 mg, 0,02 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 16 horas. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se hizo pasar a través de una almohadilla de Celite® y el disolvente se eliminó por medio de evaporación rotativa. La cromatografía en gel de sílice (cartucho de Biotage), eluyendo con EtOAc al 25% en hexano dio *trans*-2-(trimetilsilil)etil-2-({4'-[(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)ciclohexano carboxilato (64 mg, 50%). RMN de ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ -0,013 (s, 9H), 0,88 (m, 2H), 1,41 (m, 3H), 1,71 ~ 2,15 (m, 5H), 2,44 (s, 3H), 2,73 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,73 (m, 2H), 7,89 (m, 1H), 7,91 (m, 1H).

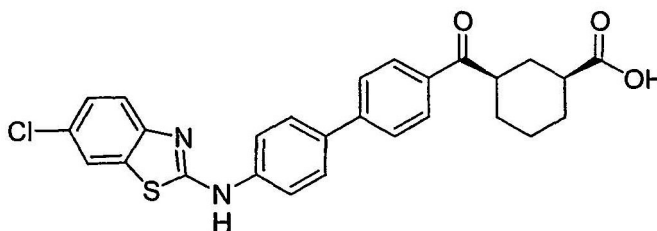
Ácido *trans*-2-({4'-[(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonil)ciclohexano carboxílico



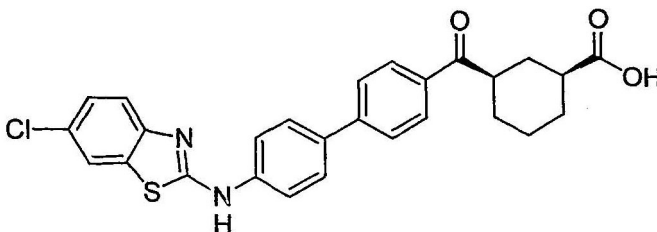
Etapa 2. A una disolución de *trans*-2-(trimetilsilil)etil-2-({4'-[(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonyl)ciclohexanocarboxilato (64 mg, 0,12mmol) en THF (2 ml) se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 0,70 ml) y a continuación la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se trató con MeOH y el precipitado se recogió por medio de filtración y se secó en un horno de vacío dando ácido *trans*-2-({4'-[(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonyl)ciclohexanocarboxílico (44,3 mg, 84%). CL-EM *m/z* 455,3 (MH⁺), tiempo de retención 3,57 min. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,21 (m, 1H), 1,37 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,85 (m, 3H), 2,05 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,69 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,76 (m, 4H), 7,85 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 10,73 (s, 1H).

Ejemplo 32

Ácido *cis*-3-(4'-(6-cloro-benzotiazol-2-ilamino)-bifenil-4-carbonyl)-ciclohexanocarboxílico



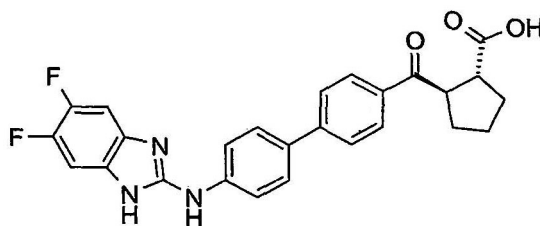
Ácido *cis*-3-[4'-(6-cloro-benzotiazol-2-ilamino)-bifenil-4-carbonyl]-ciclohexanocarboxílico



A una disolución de metiléster del ácido 3-(4'-amino-bifenil-4-carbonyl)-ciclohexanocarboxílico (100 mg, 0,3 mmol) en butanol (5 ml), se le añadió 2,6-dicloro-benzotiazol (60 mg, 0,3 mmol) y 5 gotas de HCl 4 M en dioxano y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 5 horas. A continuación se añadió otra porción de 2,6-diclorobenzotiazol (60 mg, 0,3 mmol) y 5 gotas de HCl 4 M en dioxano y la mezcla de reacción se calentó durante la noche a 90 °C. El disolvente se eliminó por medio de evaporación rotativa, el residuo se disolvió en DMF (2 ml), se añadió NaOH acuoso 1 N (0,3 ml, 0,3 mmol) y la mezcla se calentó a 75 °C durante la noche. Se añadió una disolución acuosa de HCl 1 N (0,3 ml, 0,3 mmol) y metanol (5 ml) a la mezcla de reacción y el producto bruto se purificó por medio de HPLC preparativa de fase inversa (gradiente de agua/acetonitrilo, que contenía TFA al 0,1%) dando ácido *cis*-3-[4'-(6-cloro-benzotiazol-2-ilamino)-bifenil-4-carbonyl]-ciclohexano carboxílico como un sólido blanco (12,6 mg, rendimiento del 23,4%). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ 8,05 (d, 2 H), 7,75-8,00 (m, 7 H), 7,50 (d, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 3,25 (m, 1 H), 2,50 (m, 1 H), 2,20-1,90 (m, 4 H), 1,70-1,50 (m, 4 H); CL-EM tiempo de retención 3,99 min (procedimiento 2), *m/z* 491,11 (MH⁺).

Ejemplo 33

Ácido *trans*-2-({4'-[(5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)amino]bifenil-4-il}carbonyl)ciclopentano carboxílico

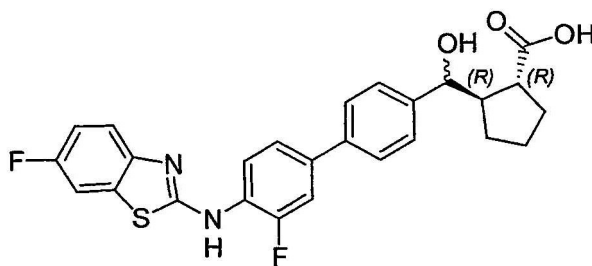


Se disolvió 2-[(4'-aminobifenil-4-il)carbonil]ciclopentanocarboxilato de metilo (264 mg, 0,02 mmol) en n-butanol (8 ml), a continuación se añadió 2-cloro-5,6-difluoro-1H-benzimidazol (185 mg, 0,98 mmol) y HCl 4 N (0,2 ml) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 5 horas. A continuación la mezcla se enfrió hasta ta y disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) y a continuación se trató con hidróxido sodio acuoso 1 N (2,45 ml, 2,45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y a continuación se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa de fase inversa (gradiente de agua/acetonitrilo, que contenía TFA al 0,1%) dando ácido *trans*-2-((4'-[5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)amino]bifenil-4-il)carbonil)ciclopentano carboxílico (9,1 mg, 3 %). CL-EM *m/z* 462,3 (MH⁺), tiempo de retención 3,23 minutos; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,69- 1,81 (m, 4H), 1,98-2,18 (m, 2H), 3,14-3,22 (m, 1H), 4,04-4,09 (m, 1H), 7,38 (t, 2H), 7,77-7,84 (m, 6H), 8,05 (d, 2H).

Preparación de Compuestos de Fórmula (Ia)

Ejemplo 34

Ácido (1*R*,2*R*)-2-[(3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il)(hidroxi)metil]ciclopentanocarboxílico



A una disolución de ácido (1*R*,2*R*)-2-[(3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il)carbonil]ciclopentanocarboxílico (300 mg, 0,63 mmol) en THF (6 ml), se le añadió una disolución de borohidruro de sodio (23,82 mg, 0,63 mmol) en agua (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se eliminó el disolvente, a continuación el residuo se disolvió en metanol (2 ml) y se aisló el producto deseado por medio de HPLC preparativa de fase inversa (gradiente de agua/acetonitrilo, que contenía TFA al 0,1%). Se obtuvieron dos diastereómeros de ácido (1*R*,2*R*)-2-[(3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-il)(hidroxi)metil]ciclopentanocarboxílico: un isómero más polar (15 mg, rendimiento del 5%). CL-EM *m/z* 481,3 (MH⁺), tiempo de retención 3,33 minutos; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (t, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,50 (m, 5 H), 7,35 (d, 2 H), 7,15 (t, 1 H), 4,60 (d, 1 H), 2,65 (m, 1 H), 2,45 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,70-1,40 (m, 5 H); y un isómero menos polar (10 mg, rendimiento del 3%); CL-EM *m/z* 481,3 (MH⁺), tiempo de retención 3,46 minutos; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (t, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,50 (m, 5 H), 7,35 (d, 2 H), 7,15 (t, 1 H), 4,60 (d, 1 H), 2,65 (m, 1 H), 2,45 (m, 1 H), 1,85 (m, 1 H), 1,65 (m, 1 H), 1,50 (m, 3 H), 1,25 (m, 1 H).

Preparación de Compuestos de Fórmula (Ib)

Los expertos en la técnica reconocerán que los compuestos de Fórmula (Ia) pueden ser convertidos en y aislados como el correspondiente éster cíclico (lactona) que tienen la Fórmula (Ib), por ejemplo por deshidratación espontánea del compuesto de Fórmula (Ia), o por deshidratación del compuesto de Fórmula (Ib) inducida por medio de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, tales procedimientos para la formación de compuestos de Fórmula (Ib) a partir de compuestos de Fórmula (Ia) incluyen el calentamiento bajo condiciones secas, tal como en un horno de vacío; el tratamiento con una cantidad catalítica de ácido tal como ácido acético, ácido 4-toluenosulfónico o ácido trifluoroacético en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, cloruro de metileno o tolueno; y el tratamiento con un reactivo de deshidratación tal como diciclohexilcarbodiimida en presencia de 4-dimetilaminopiridina en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, cloruro de metileno o tolueno.

Utilizando materiales de partida adecuados y los procedimientos experimentales descritos anteriormente, se prepararon los compuestos de Fórmula (I) como se presentan en la Tabla 1. Pueden prepararse otros compuestos de Fórmula (Ia) utilizando materiales de partida adecuados y procedimientos experimentales similares a los descritos anteriormente para el ácido (1*R*,2*R*)-2-[(3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]bifenil-4-

il)(hidroxi)metil]ciclopentanocarboxílico. Los compuestos de Fórmula (Ib) pueden prepararse utilizando compuestos adecuados de Fórmula (Ia) como materiales de partida y aplicando procedimientos tales como los descritos anteriormente. Pueden prepararse otros compuestos de Fórmula (I), Fórmula (Ia) y Fórmula (Ib) tales como los compuestos que se presentan en la Tabla 2, por medio de los procedimientos descritos en el presente documento.

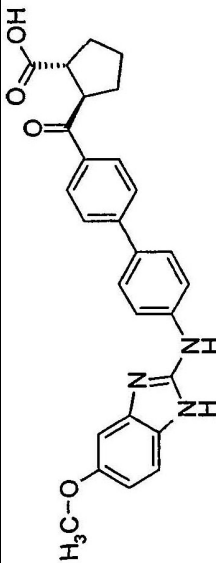
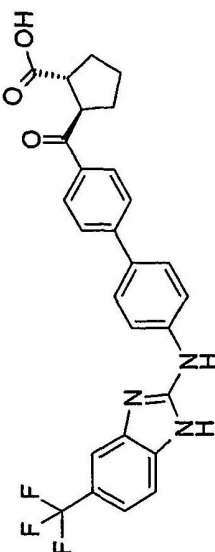
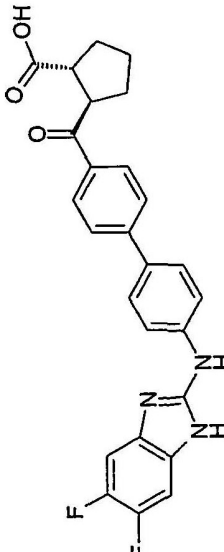
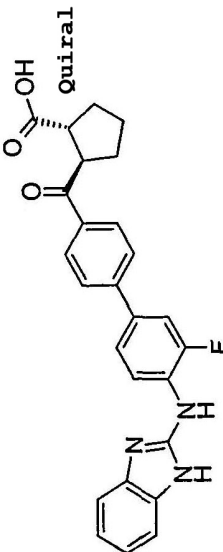
5 Los expertos en la técnica entenderán que podrían haberse realizado algunas modificaciones menores a los procedimientos descritos, pero tales modificaciones no afectan de manera significativa los resultados de la preparación. La caracterización por CL-EM de los compuestos, como se presentan en la tabla, se llevó a cabo utilizando la instrumentación y los procedimientos expuestos anteriormente.

10 Utilizando los procedimientos descritos anteriormente y mediante la sustitución del (los) material(es) de partida adecuado(s), se produjeron y caracterizaron otros compuestos de la invención. Estos compuestos, junto con los Ejemplos 1 a 34, se resumen a continuación en la Tabla 1.

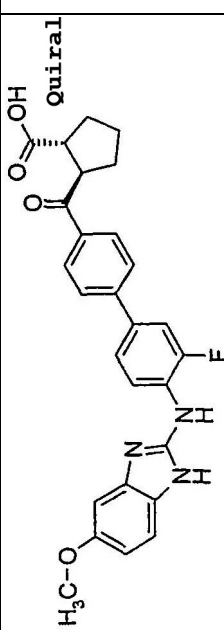
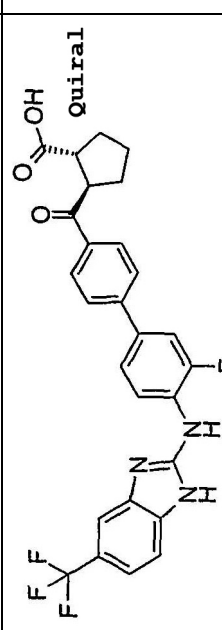
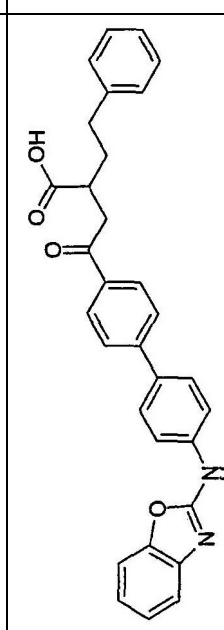
Tabla 1

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
1		ácido 4-{4'-(1H-benzimidazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il}2,2-dimetil-4-oxobutanoico	414,3	2,27	1	B	no quiral		2
2		ácido 4-{4'-[[5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il]amino]-1,1'-bifenil-4-il}-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	444,4	2,37	1	B	no quiral		
3		ácido 2-{[4'-(1H-benzimidazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}ciclopentanocarboxílico	426,4	2,82	1	B	mezcla racémica trans		

(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
4		ácido 2-({4'-[5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il]amino}-1,1'-bifenil-4-il)carbonil)ciclopentano-carboxílico	456,3	2,31	1	B	mezcla racémica trans		
5		ácido 2-({4'-[5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]amino}-1,1'-bifenil-4-il)carbonil)ciclopentano-carboxílico	494,3	2,56	1	A	mezcla racémica trans		
6		ácido 2-({4'-[5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il]amino}-1,1'-bifenil-4-il)carbonil)ciclopentano-carboxílico	462,3	3,23	1	B	mezcla racémica trans		33
7		ácido (1R,2R)-2-{{4'-[1H-benzimidazol-2-il]amino}-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentano-carboxílico	444,4	2,80	1	B	R,R-trans (del intermedi o quiral)	80	29

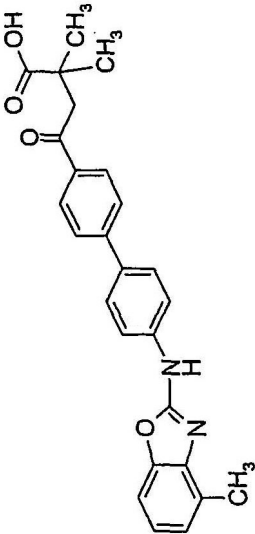
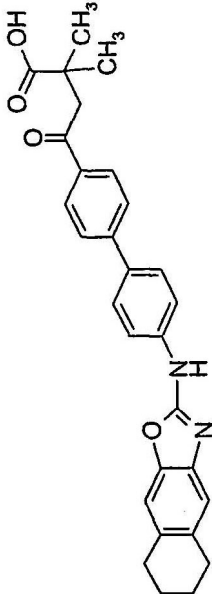
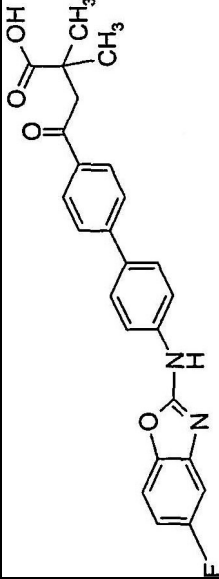
(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
8		ácido (1R,2R)-2-[(3'-fluoro-4'-[5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il]amino]-1,1'-bifenil-4-2-il)carbonil]ciclopentanocarboxílico	474,3	2,29	1	B	R,R-trans (del intermedio quiral)	74	
9		ácido (1R,2R)-2-[(3'-fluoro-4'-[(5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]amino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil]ciclopentanocarboxílico	512,3	2,69	1	A	R,R-trans (del intermedio quiral)	78	
10		ácido 4-[4'-(1,3-benzoxazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il] 4-oxo-2-(2-feniletil)butanoico	491,2	3,68	1	B	mezcla racémica		11

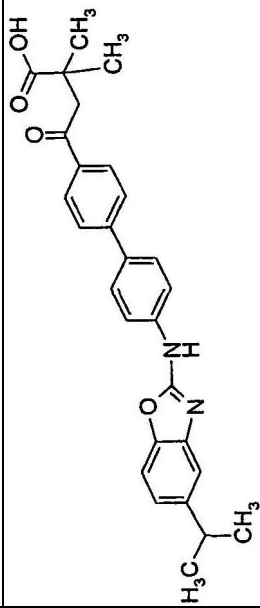
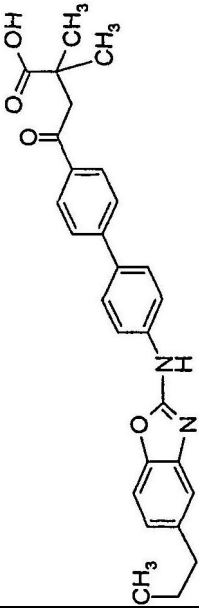
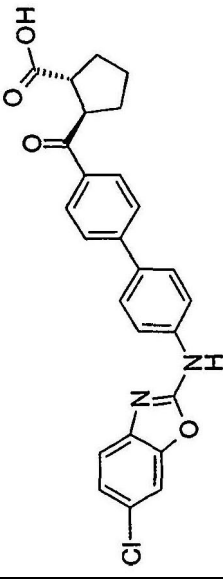
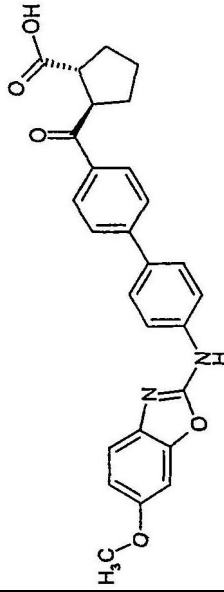
(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
11		ácido 2,2-dimetil-4-{4'-[(6-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-4-oxobutanoico	429,2	3,51	2	B	no quiral		12
12		ácido 4-{4'-[(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	449,1	3,99	2	B	no quiral		
13		ácido -{4'-[(6-metoxi-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	445,2	3,47	2	B	no quiral		
14		ácido 2,2-dimetil-4-{4'-[(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-4-oxobutanoico	429,2	3,77	2	B	no quiral		

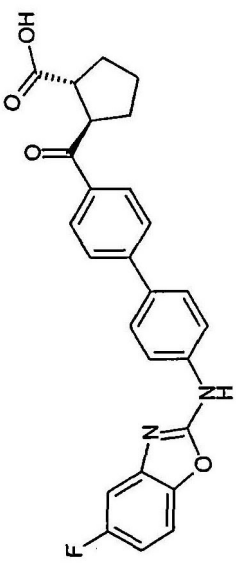
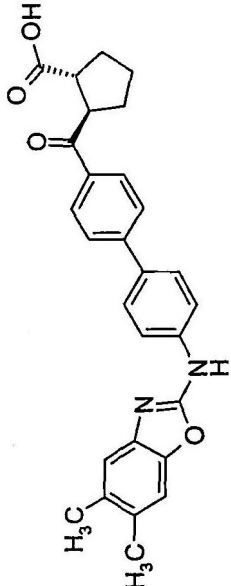
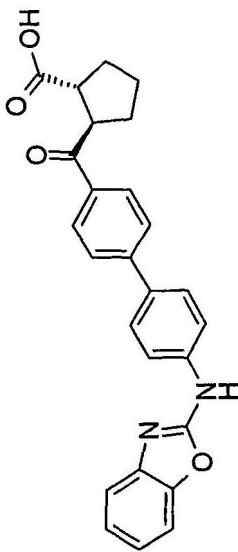
(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
15		ácido 2,2-dimetil-4-{4'-[(4-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-4-oxobutanoico	433,2	3,80	2	B	no quiral		13
16		ácido 2,2-dimetil-4-oxo-4-{4'-(5,6,7,8-tetrahidronafto[2,3-d][1,3]oxazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il}butanoico	469,2	3,99	2	B	no quiral		
17		ácido 4-{4'-[(5-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	433,2	3,80	2	B	no quiral		

(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH ⁺)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
18		ácido 4-{4'-[(5-isopropil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	457,2	3,88	2	B	no quiral		
19		ácido 2,2-dimetil-4-oxo-4-{4'-[(5-propil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}butanoico	457,2	3,95	2	B	no quiral		
20		ácido 2-{4'-[(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentano-carboxílico	461,1	3,84	2	B	mezcla racémica a trans		
21		ácido 2-{4'-[(6-metoxi-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentano-carboxílico	457,2	3,55	2	B	mezcla racémica a trans		

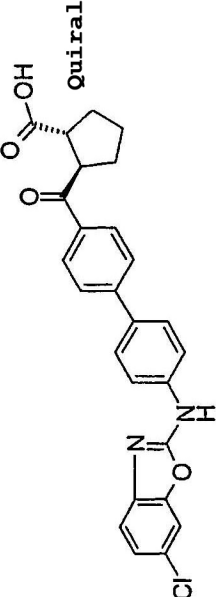
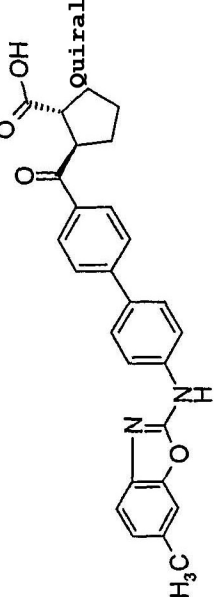
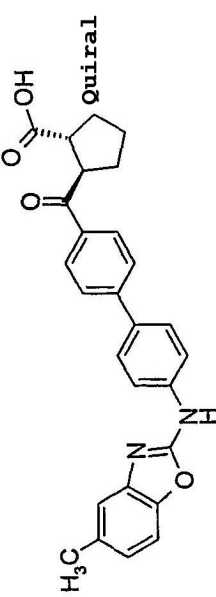
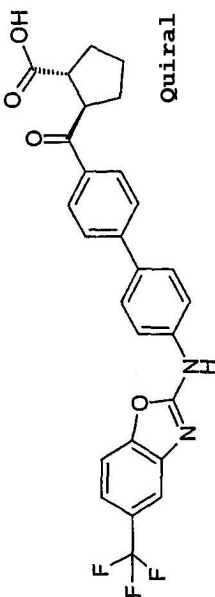
(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH ⁺)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
22		ácido 2-((4'-(5-fluoro-1,3-benzoxazol-2-yl)amino)-1,1'-bifenil-4-yl)carboxílico	445,2	3,66	2	B	mezcla racémica trans		14
23		ácido 2-((4'-(5,6-dimetil-1,3-benzoxazol-2-yl)amino)-1,1'-bifenil-4-yl)carboxílico	455,4	3,58	1	B	mezcla racémica trans		
24		ácido 2-([4'-(1,3-benzoxazol-2-ylamino)-1,1'-bifenil-4-yl]carboxílico	427,3	3,31	1	B	mezcla racémica trans		

(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
25		ácido 2-((4'-(6-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino)-1,1'-bifenil-4-il)carbonil)ciclopentano-carboxílico	441,2	3,88	2	B	mezcla racémica trans		
26		ácido 2-((4'-(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino)-1,1'-bifenil-4-il)carbonil)ciclopentano-carboxílico	441,2	3,84	2	B	mezcla racémica trans		
27		ácido (1R,2R)-2-((4'-(5-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)amino)-1,1'-bifenil-4-il)carbonil)ciclopentano-carboxílico	445,3	3,41	1	B	R,R-trans (del intermedio quiral)	94	

(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH ⁺)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
28		ácido (1R,2R)-2-[(4'-[(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclopentano-carboxílico	461,4	3,67	1	B	R,R-trans (del intermedi o quiral)	97	
29		ácido (1R,2R)-2-[(4'-[(6-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclopentano-carboxílico	441,3	3,47	1	B	R,R-trans (del intermedi o quiral)	80	
30		ácido (1R,2R)-2-[(4'-[(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclopentano-carboxílico	441,3	3,48	1	A	R,R-trans (de la HPLC preparativ a quiral)	96	27
31		ácido (1R,2R)-2-[(4'-[[5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-il]amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclopentano-carboxílico	495,3	4,15	1	A	R,R-trans (del intermedi o quiral)	98	

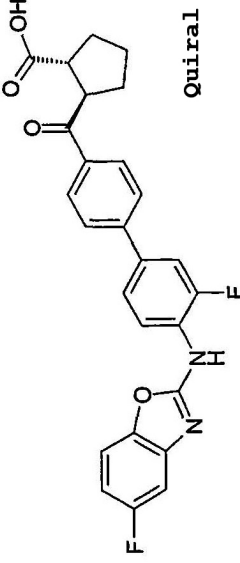
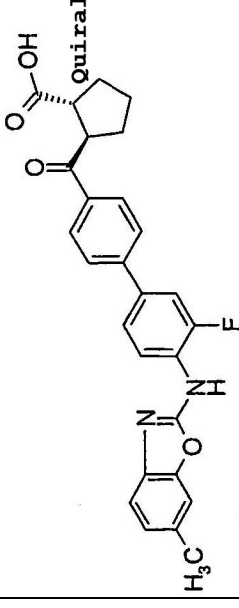
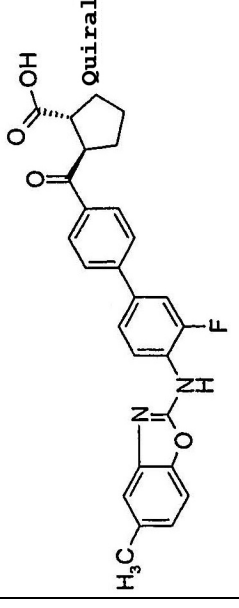
(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH ⁺)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
32		ácido 2-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonyl)ciclopentano-carboxílico	445,2	3,39	1	B	R,R-trans (de la HPLC preparativ a quiral)	>99	
33		ácido 2-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonyl)ciclopentano-carboxílico	445,2	3,39	1	B	S,S-trans (de la HPLC preparativ a quiral)	>99	
34		ácido 2-({4'-[(6-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonyl)ciclohexanocarboxílico	455,3	3,57	1	A	mezcla racémica trans		
35		ácido 2-({4'-[(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonyl)ciclohexanocarboxílico	455,3	3,57	1	A	mezcla racémica trans		31

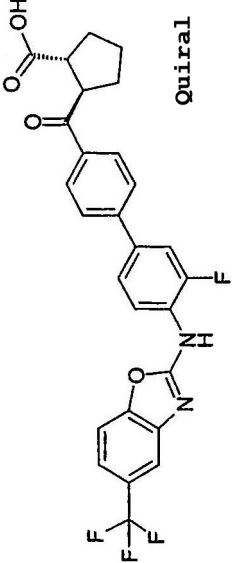
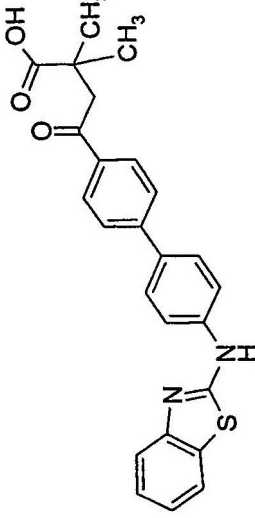
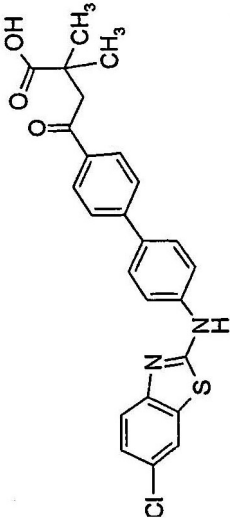
(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH ⁺)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
36		ácido 4-((4'-[(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)-4-oxo-2-(2-feniletil)butanoico	505,3	3,74	1	A	mezcla racémica		
37		ácido 2-((3'-fluoro-4'-[(6-metoxi-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil)ciclopentano-carboxílico	475,2	3,9	2	B	mezcla racémica trans		
38		ácido 2-((4'-[(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)carbonil)ciclopentano-carboxílico	479,	3,77	2	B	mezcla racémica trans		
39		ácido (1R,2R)-2-((3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil)ciclopentano-carboxílico	463,3	3,44	1	B	R,R-trans (de la HPLC preparativa quiral)	80	

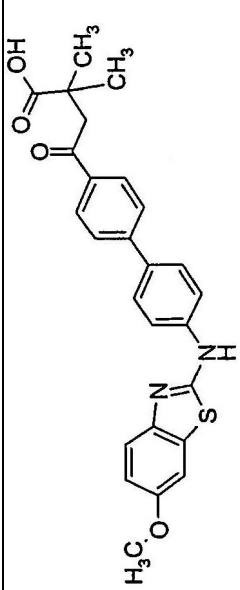
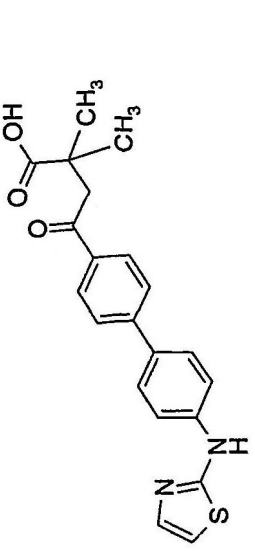
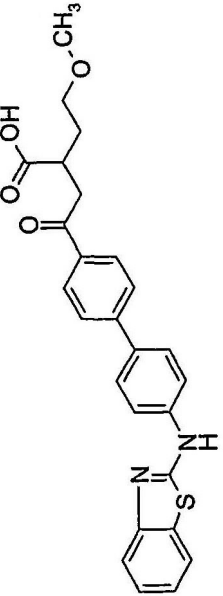
(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
40		ácido (1R,2R)-2-({3'-fluoro-4'-[(5-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentanocarbo xílico	436,3	3,42	1	B	R,R-trans (de la HPLC preparativ a quiral)	82	
41		ácido (1R,2R)-2-({3'-fluoro-4'-[(6-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentanocarbo xílico	459,3	3,57	1	B	R,R-trans (del intermedi o quiral)	80	15
42		ácido (1R,2R)-2-({3'-fluoro-4'-[(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentanocarbo xílico	459,3	3,54	1	A	R,R-trans (del intermedi o quiral)	94	

(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
43		ácido 4-{4'-[(3'-fluoro-4'-[[5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-il]amino]-1,1'-bifenil-4-il]carbonyl]ciclopentano-carboxílico	513,3	4,53	1	A	R,R-trans (del intermedi o quiral)	96	
44		ácido 4-{4'-[(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]2,2-dimetil-4-oxobutanoico	431,2	3,40	1	B	no quiral		1
45		ácido 4-{4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	465,2	3,76	1	B	no quiral		

(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
46		ácido 4-{4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	461,2	3,40	1	B	no quiral		
47		ácido 2,2-dimetil-4-oxo-4-[4'-(1,3-thiazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]butanoico	381,4	2,53	1	B	no quiral		3
48		ácido 4-[4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-2-(2-metoxietil)-4-oxobutanoico	461,2	3,29	2	B	mezcla racémica		6

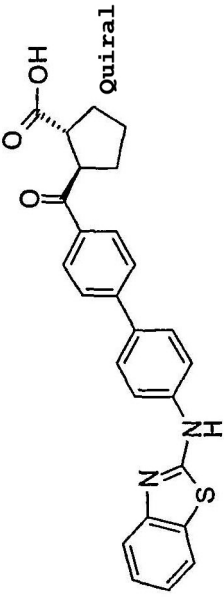
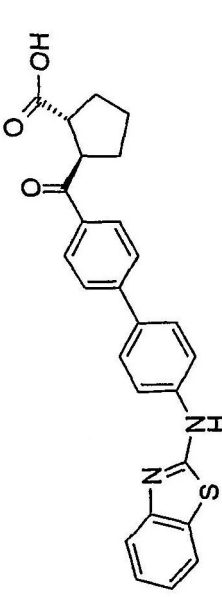
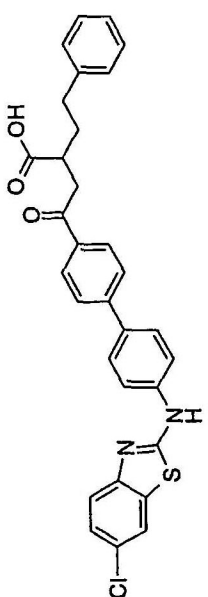
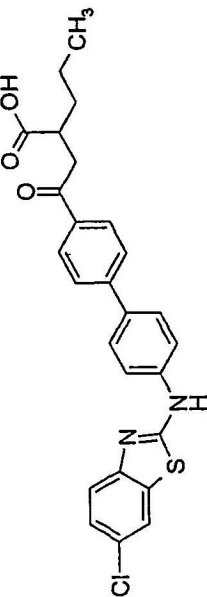
(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
49		ácido 4-{4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-2-(2-metoxietil)-4-oxobutanoico	495,1	3,66	2	B	mezcla racémica		
50		ácido 4-{4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-2-(2-metoxietil)-4-oxobutanoico	491,2	3,25	2	B	mezcla racémica		
51		ácido 2-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonyl)ciclobutano-carboxílico	463,1	3,69	1	B	mezcla racémica trans		19
52		ácido 2-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonyl)ciclopentano-carboxílico	477,4	3,81	1	B	mezcla racémica trans		

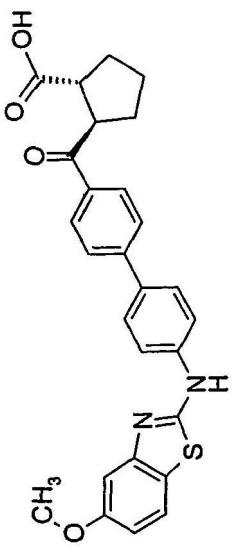
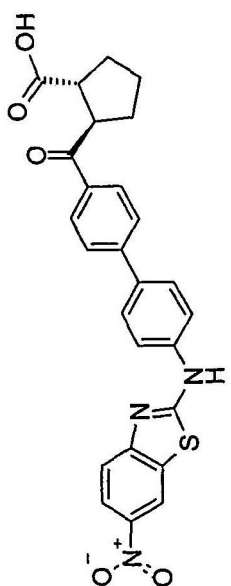
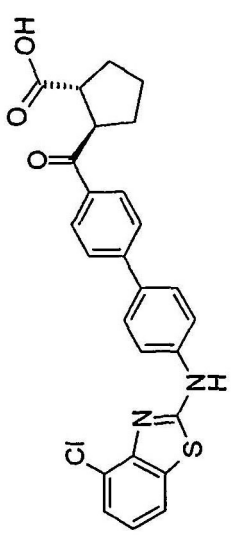
(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
53		ácido 4-{4'-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	461,4	3,33	1	B	no quiral		
54		ácido 2,2-dimetil-4-{4'-[(6-nitro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-4-oxobutanoico	476,2	3,49	1	B	no quiral		
55		ácido 4-{4'-[(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	465,4	3,62	1	B	no quiral		

(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
56		ácido (1R,2R)-2-[[4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonyl]ciclopentano-carboxílico	443,3	3,43	1	B	R,R-trans (del intermedi o quiral)	97	
57		ácido 2-[[4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonyl]ciclopentanocarboxílico	443,4	3,48	1	B	mezcla racémica trans		
58		ácido 4-{4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-4-oxo-2-(2-feniletíl)butanoico	541,3	4,07	1	B	mezcla racémica trans		4
59		ácido 2-(2-{4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-2-oxoetil)pentanoico	479,3	3,88	1	B	mezcla racémica trans		5

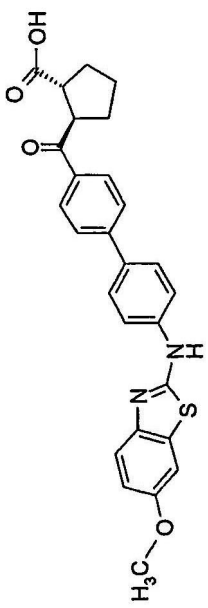
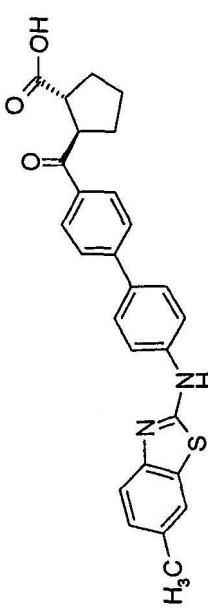
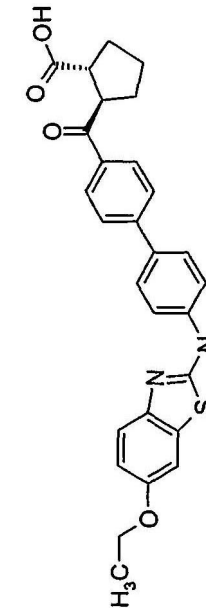
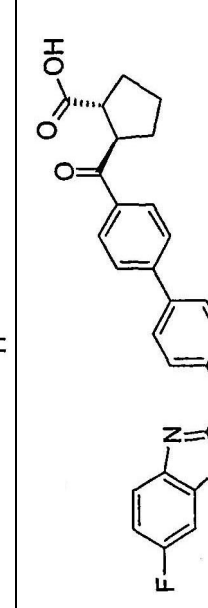
(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
60		ácido 2-({4'-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonyl)ciclopentano-carboxílico	473,3	3,42	1	B	mezcla racémica trans		
61		ácido 2-({4'-[(6-nitro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonyl)ciclopentano-carboxílico	488,2	3,59	1	B	mezcla racémica trans		
62		ácido 2-({4'-[(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonyl)ciclopentano-carboxílico	477,3	3,72	1	B	mezcla racémica trans		

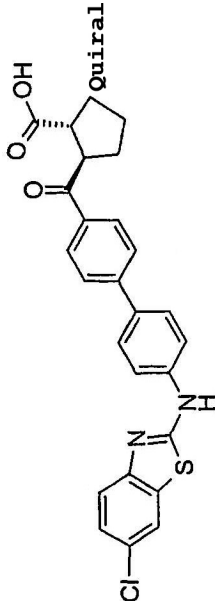
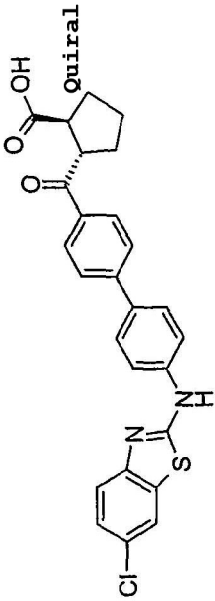
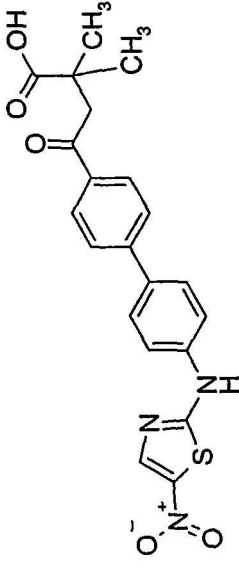
(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH ⁺)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
63		ácido 4-{4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-2-[2-(dimetilamino)etil]-4-oxobutanoico (sal trifluoroacetato)	508,1	2,66	1	B	mezcla racémica trans		7
64		ácido 2-[2-(dimetilamino)etil]-4-{4'-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-4-oxobutanoico (sal trifluoroacetato)	504,2	2,42	1	B	mezcla racémica		
65		ácido 2-[2-(dimetilamino)etil]-4-{4'-[(6-nitro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-4-oxobutanoico (sal trifluoroacetato)	519,2	2,52	1	B	mezcla racémica		

(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
66		ácido 2-({4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonyl)ciclopentano-carboxílico	473,3	3,41	1	B	mezcla racémica trans		
67		ácido 2-({4'-[(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonyl)ciclopentano-carboxílico	457,3	3,57	1	A	mezcla racémica trans		20
68		ácido 2-({4'-[(6-etoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonyl)ciclopentano-carboxílico	487,4	3,64	1	B	mezcla racémica trans		
69		ácido 2-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonyl)ciclopentano-carboxílico	461,4	3,63	1	B	mezcla racémica trans		

(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
70		ácido (1R,2R)-2-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonyl)ciclopentano-carboxílico	477,4	3,85	1	B	R,R-trans (de la HPLC preparativa quiral)	99	
71		ácido (1S,2S)-2-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonyl)ciclopentano-carboxílico	477,4	3,85	1	B	S,S-trans (de la HPLC preparativa quiral)	92	
72		ácido 2,2-dimetil-4-{4'-[(5-nitro-1,3-thiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-4-oxobutanoico	426,2	3,14	1	B	no quiral		9

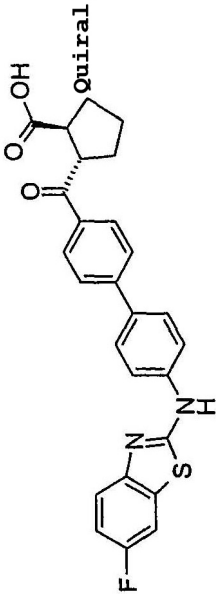
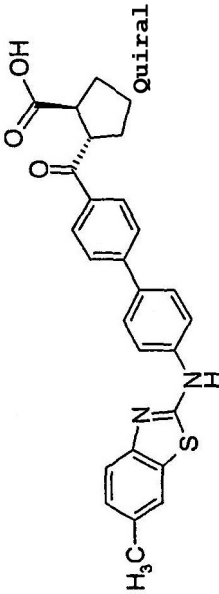
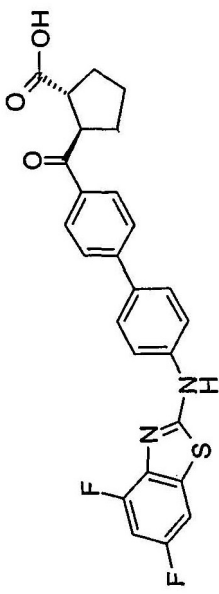
(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
73		ácido 4-(4'-[4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il]amino)-1,1-bifenil-4-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	491,2	3,83	1	B	no quiral		10
74		ácido (1R,2R)-2-([4'-[(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]carbonil)ciclopentano-carboxílico	479,2	3,64	1	B	R,R-trans (de la HPLC preparativ a quiral)	99	23
75		ácido (1S,2S)-2-([4'-[(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]carbonil)ciclopentano-carboxílico	479,2	3,65	1	B	S,S-trans (de la HPLC preparativ a quiral)	74	24
76		ácido 3-([4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]carbonil)ciclohexano-carboxílico	491,1	3,99	2	B	mezcla cis racémica		32

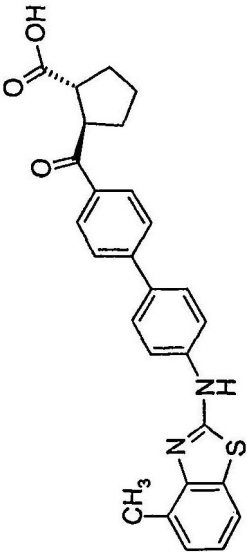
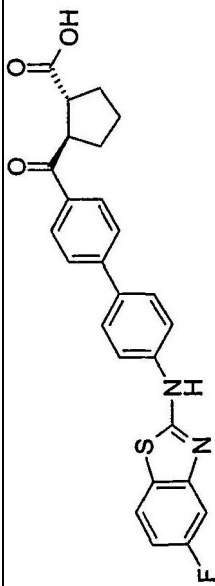
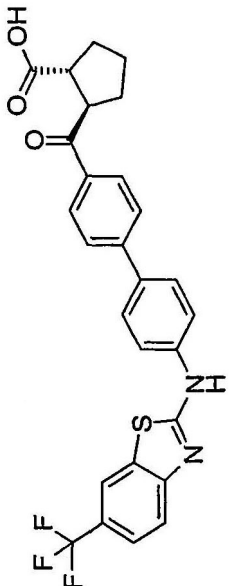
(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
77		ácido 3-((4'-((6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino)-1,1'-bifenil-4-il)carbonyl)ciclohexano-carboxílico	487,2	3,11	2	B	mezcla cis racémica		
78		ácido 2-((4'-((6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il)amino)-1,1'-bifenil-4-il)carbonyl)ciclopentano-carboxílico	527,3	3,87	1	B	mezcla racémica trans		
79		ácido (1R,2R)-2-((4'-((6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino)-1,1'-bifenil-4-il)carbonyl)ciclopentano-carboxílico	461,1	3,63	1	B	R,R-trans (de la HPLC preparativa quiral)	99	
80		ácido (1R,2R)-2-((4'-((6-metil-1,3-benzotiazol-2-yl)amino)-1,1'-bifenil-4-il)carbonyl)ciclopentano-carboxílico	457,4	3,57	1	B	R,R-trans (de la HPLC preparativa quiral)	99	

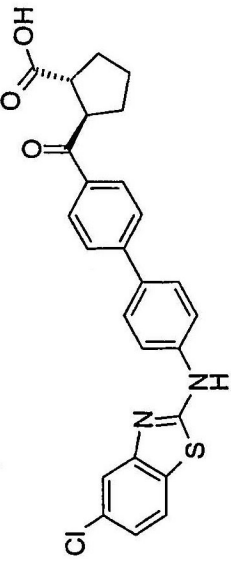
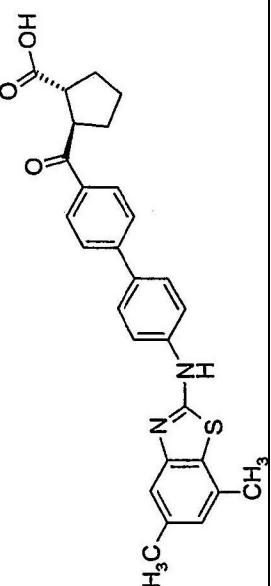
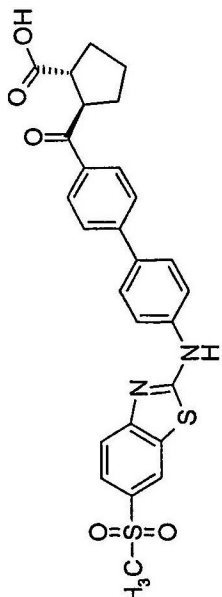
(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
81		ácido (1S,2S)-2-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-yl)amino]-1,1'-bifenil-4-yl}carbonyl)ciclopentano-carboxílico	461,3	3,55	1	B	S,S-trans (de la HPLC preparativa quiral)	99	
82		ácido (1S,2S)-2-({4'-[(6-metil-1,3-benzotiazol-2-yl)amino]-1,1'-bifenil-4-yl}carbonyl)ciclopentano-carboxílico	457,4	3,57	1	B	S,S-trans (de la HPLC preparativa quiral)	99	
83		ácido 2-({4'-[(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-yl)amino]-1,1'-bifenil-4-yl}carbonyl)ciclopentano-carboxílico	479,3	4,12	1	B	mezcla racémica trans		22

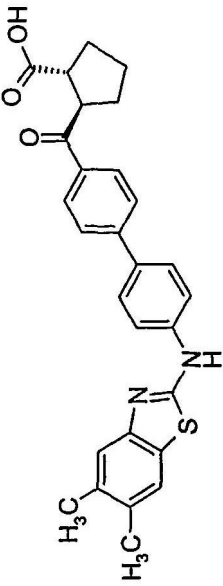
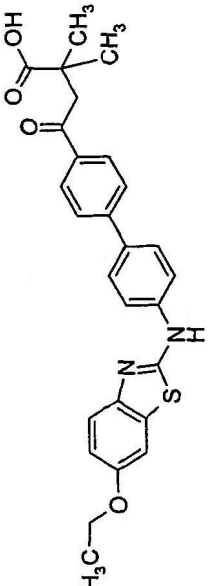
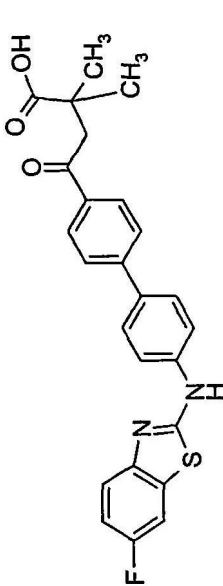
(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
84		ácido 2-({4'-[(4-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbónil)ciclopentano-carboxílico	457,3	3,71	1	B	mezcla racémica trans		
85		ácido 2-({4'-[(5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbónil)ciclopentano-carboxílico	461,3	3,56	1	B	mezcla racémica trans		16
86		ácido 2-({4'-[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino}-1,1'-bifenil-4-il}carbónil)ciclopentano-carboxílico	511,3	4,27	1	B	mezcla racémica trans		17

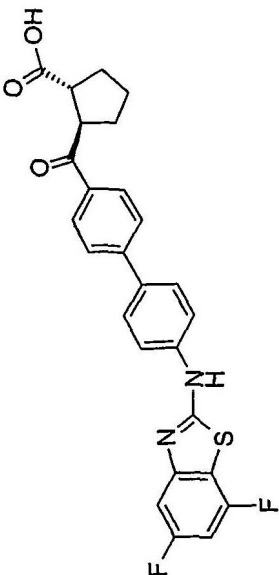
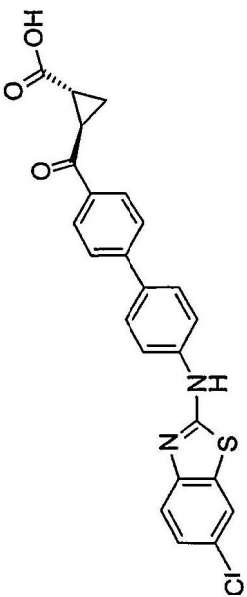
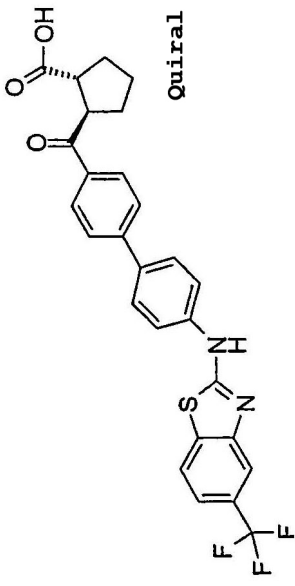
(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
87		ácido 2-({4'-[(5-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentano-carboxílico	477,2	3,78	1	B	mezcla racémica trans		
88		ácido 2-({4'-[(5,7-dimetil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentano-carboxílico	471,3	3,70	1	B	mezcla racémica trans		
89		ácido 2-[(4'-{6-(metilsulfonyl)-1,3-benzotiazol-2-il}amino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil]ciclopentano-carboxílico	521,2	3,60	1	B	mezcla racémica trans		

(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
90		ácido 2-({4'-[(5,6-dimetil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentano-carboxílico	471,3	3,65	1	B	mezcla racémica trans		
91		ácido 4-{4'-[(6-etoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	475,2	3,47	1	B	no quiral		
92		ácido 4-{4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-2,2-dimetil-4-oxobutanoico	449,2	3,46	1	B	no quiral		

(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
93		ácido 2-((4'-(5,7-difluoro-1,3-benzotiazol-2-yl)amino)-1,1'-bifenil-4-yl)carboxílico	479,2	3,75	1	B	mezcla racémica trans		28
94		ácido 2-((4'-(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-yl)amino)-1,1'-bifenil-4-yl)carboxílico	449,2	3,70	1	B	mezcla racémica trans		
95		ácido (1R,2R)-2-[(4'-(5-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-yl)amino)-1,1'-bifenil-4-yl]carboxílico	511,2	3,82	1	A	R,R-trans (del intermedio quiral)	90	

(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
96		ácido 2-((4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il)carbonil)ciclopropanocarboxílico	415,2	3,21	1	B	mezcla racémica trans		
97		ácido 2-((4'-((6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino)-1,1'-bifenil-4-il)carbonil)ciclohexanocarboxílico	491,2	3,90	1	B	mezcla racémica trans		
98		ácido 2-((4'-((4-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino)-1,1'-bifenil-4-il)carbonil)ciclopropanocarboxílico	429,2	3,49	1	B	mezcla racémica trans		

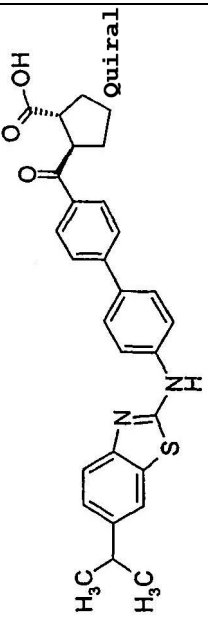
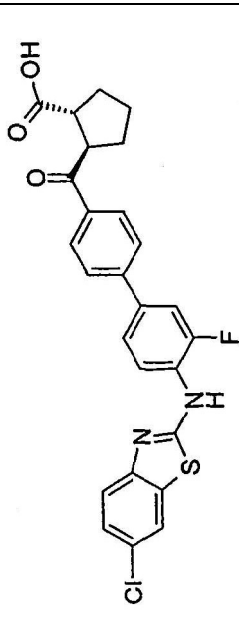
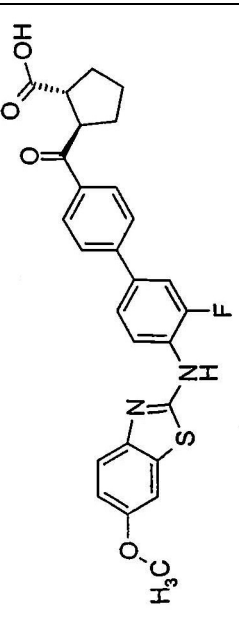
(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
99		ácido 2-((4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil)ciclopropano-carboxílico	445,2	3,17	1	B	mezcla racémica trans		
100		ácido 2-((4'-[(5,7-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil)ciclopropano-carboxílico	451,1	3,53	1	B	mezcla racémica trans		
101		ácido 2-((4'-[(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil)ciclopropano-carboxílico	451,1	3,41	1	B	mezcla racémica trans		

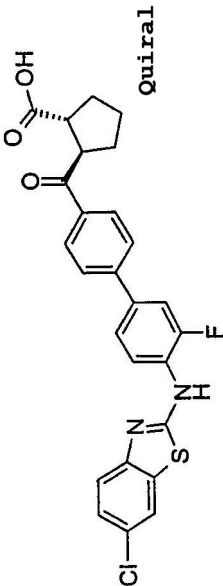
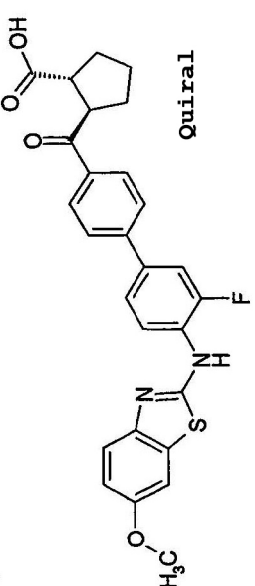
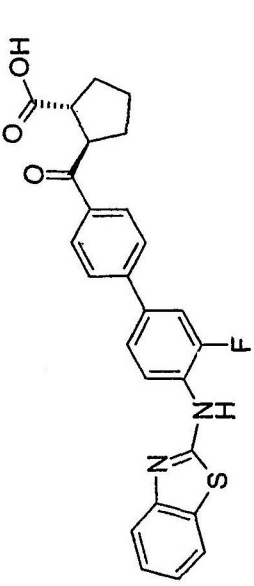
(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
102		ácido 2-({4'-([1,3-benzotiazol-2-ilamino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil}ciclobutanocarboxílico)	429,1	3,27	1	B	mezcla racémica trans		
103		ácido 2-({4'-([6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil}ciclobutanocarboxílico)	459,2	3,42	1	B	mezcla racémica trans		
104		ácido 2-({4'-([4-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil}ciclobutanocarboxílico)	443,2	3,73	1	B	mezcla racémica trans		

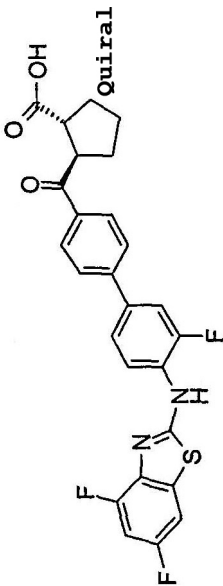
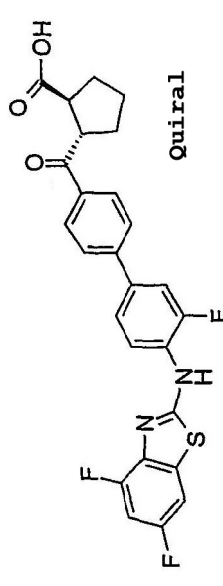
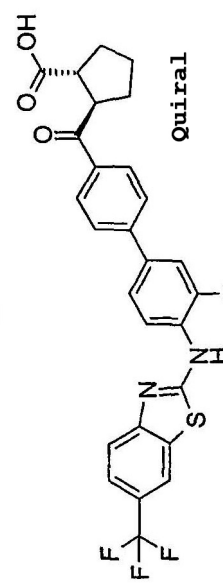
(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
105		ácido 2-((4'-((6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-il)amino)-1,1'-bifenil-4-il)carbonyl)ciclopentano-carboxílico	485,3	4,31	1	A	R,R-trans (del intermedio quiral)	90	
106		ácido 2-((4'-((6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino)-3'fluoro-1,1'-bifenil-4-il)carbonyl)ciclopentanocarboxílico	495,1	3,91	2	B	mezcla racémica trans		
107		ácido 2-((3'-fluoro-4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonyl)ciclopentano-carboxílico	491,1	3,77	2	B	mezcla racémica trans		

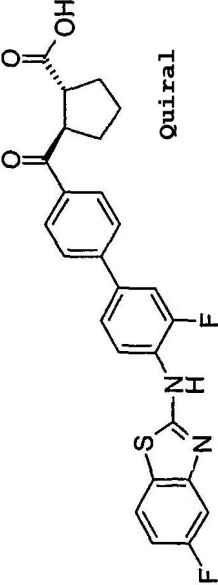
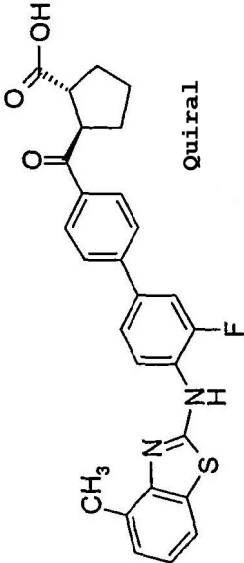
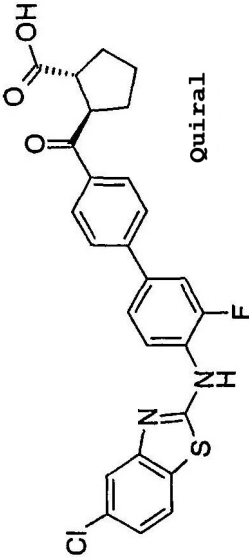
(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
108		ácido (1R,2R)-2-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il}carbonyl)ciclopentanocarboxílico	495,3	4,01	1	A	R,R-trans (del intermedio quiral)	> 99	18
109		ácido (1R,2R)-2-({3'-fluoro-4'-[[6metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonyl)ciclopentanocarboxílico	491,3	3,56	1	B	R,R-trans (del intermedio quiral)	89	8
110		ácido 2-{{4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il}carbonyl)ciclopentanocarboxílico	461,4	3,60	1	B	mezcla racémica trans		

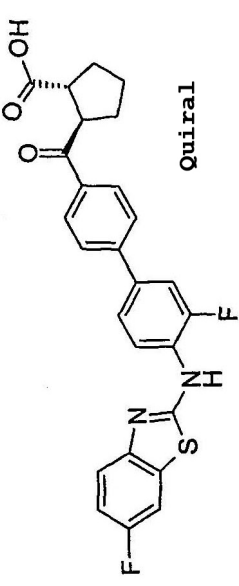
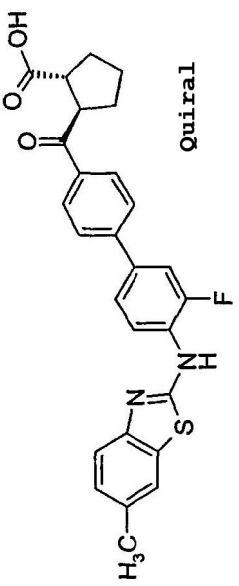
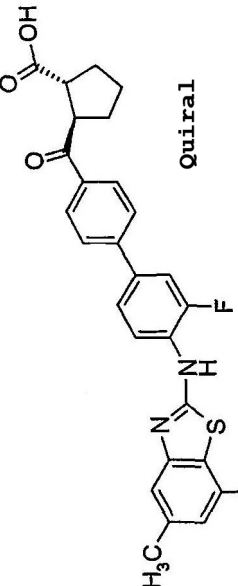
(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
111		ácido (1R,2R)-2-({4'-[4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il]amino}-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)carbonil)ciclopentanocarboxílico	497,2	3,71	1	B	R,R-trans (de la HPLC preparativa quiral)	> 99	
112		ácido (1S,2S)-2-({4'-[4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il]amino}-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)carbonil)ciclopentanocarboxílico	497,2	3,71	1	B	S,S-trans (de la HPLC preparativa quiral)	95	
113		ácido (1R,2R)-2-[(3'-fluoro-4'-[[6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclopentanocarboxílico	529,3	4,33	1	B	R,R-trans (del intermedio quiral)	97	

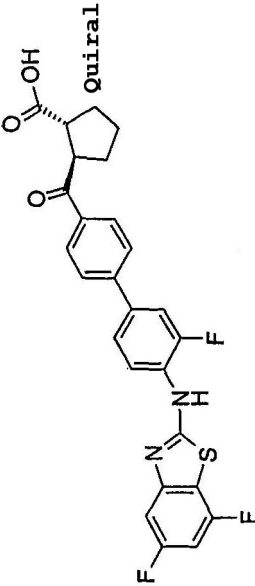
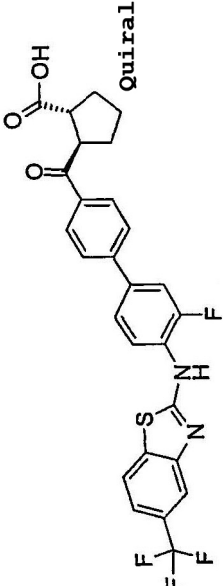
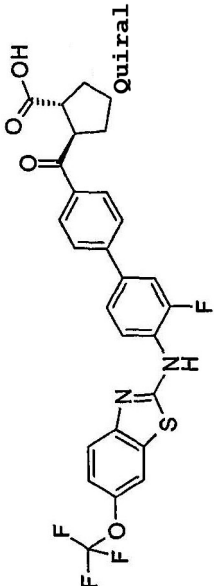
(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
114		ácido (1R,2R)-2-({3'-fluoro-4'-[(5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentanocarbo xílico	479,3	4,10	1	B	R,R-trans (del intermedio quiral)	90	
115		ácido (1R,2R)-2-({3'-fluoro-4'-[[4metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-11'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentanocarbo xílico	475,3	3,97	1	A	R,R-trans (del intermedio quiral)	83	21
116		ácido (1R,2R)-2-({4'-[(5-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentanocarbo xílico	495,2	3,85	1	B	R,R-trans (del intermedio quiral)	96	

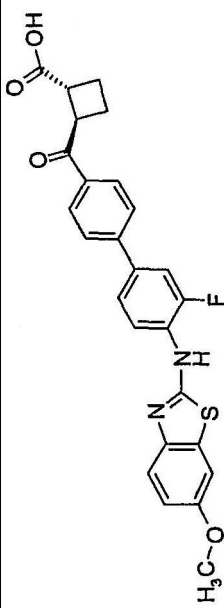
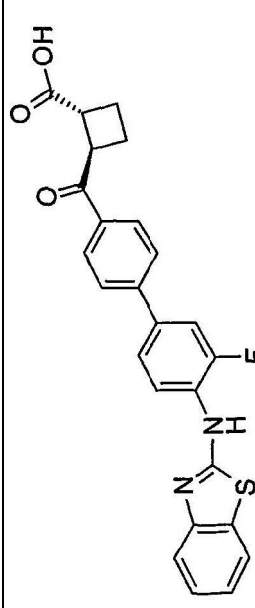
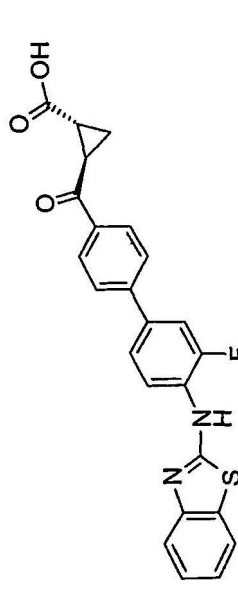
(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
117	 Quiral	ácido (1R,2R)-2-({3'-fluoro-4'-[(6fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentanocarbo xílico	479,3	3,64	1	A	R,R-trans (del intermedio quiral)	96	26
118	 Quiral	ácido (1R,2R)-2-({3'-fluoro-4'-[(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentanocarbo xílico	475,3	3,71	1	B	R,R-trans (de la HPLC preparativa quiral)	90	
119	 Quiral	ácido (1R,2R)-2-({4'-[(5,7-dimetil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentanocarbo xílico	489,3	3,85	1	A	R,R-trans (del intermedio quiral)	66	

(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
120		ácido (1R,2R)-2-[(4'-[5,7-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il]amino]-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclopentanocarboxílico	497,2	3,84	1	A	R,R-trans (del intermedio quiral)	80	
121		ácido (1R,2R)-2-[(3'-fluoro-4'-[[5-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclopentanocarboxílico	529,1	3,90	1	A	R,R-trans (del intermedio quiral)	90	
122		ácido (1R,2R)-2-[(3'-fluoro-4'-[[6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il]amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil]ciclopentanocarboxílico	545,3	3,93	1	A	R,R-trans (del intermedio quiral)	95	25

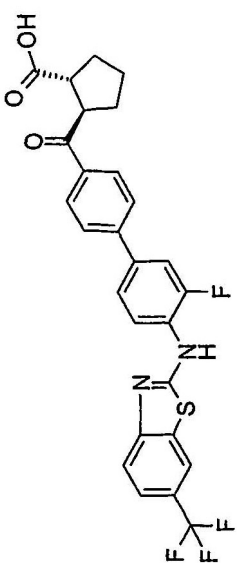
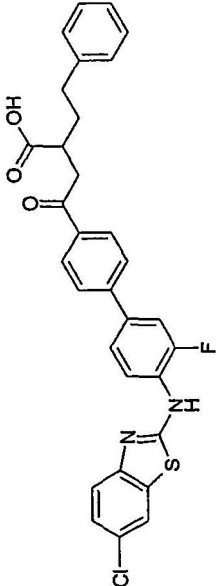
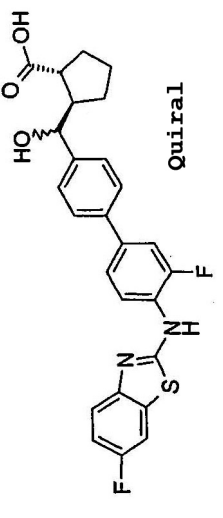
(continuación)

Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
123		ácido 2-({3'-fluoro-4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonyl)ciclobutano-carboxílico	477,2	3,54	1	A	mezcla racémica trans		
124		ácido 2-{{[4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il]carbonyl}ciclobutano-carboxílico	447,1	3,56	1	A	mezcla racémica trans		
125		ácido 2-{{[4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il]carbonyl}ciclopropano-carboxílico	433,2	3,31	1	A	mezcla racémica trans		

(continuación)

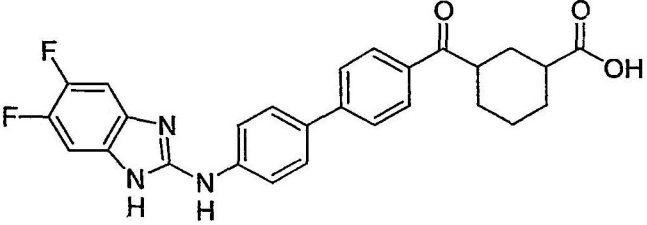
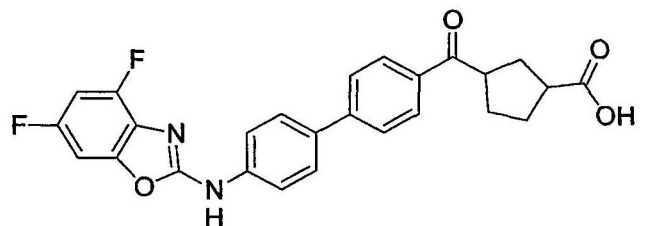
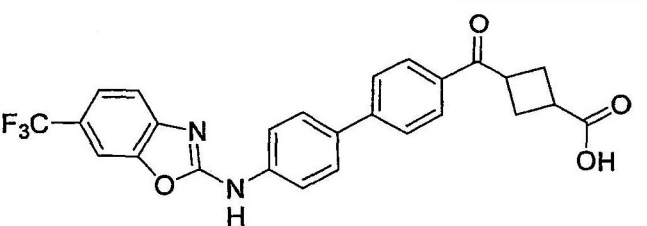
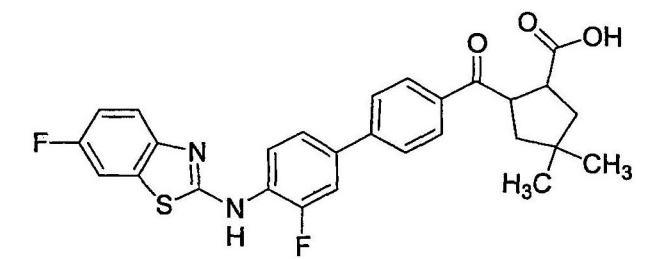
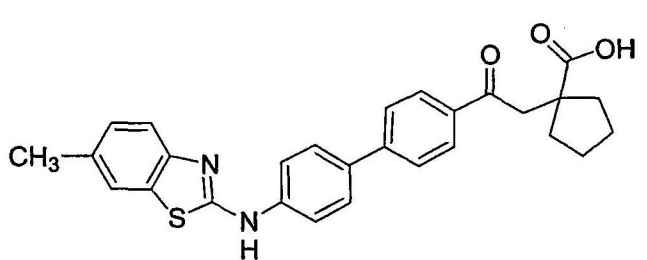
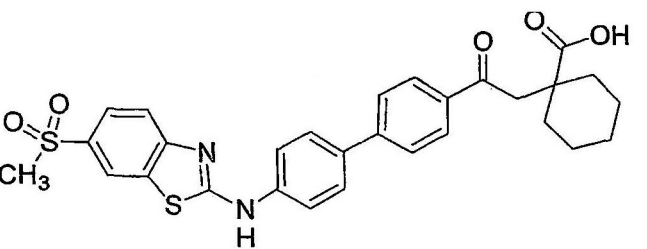
Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
126		ácido 2-({3'-fluoro-4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopropano-carboxílico	463,2	3,47	1	A	mezcla racémica trans		
127		ácido 2-({3'-fluoro-4'-[(6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentanocarboxílico	503,3	4,46	1	A	R,R-trans (del intermedio quiral)	90	
128		ácido 2-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentanocarboxílico	479,3	3,65	1	B	mezcla racémica trans		

(continuación)

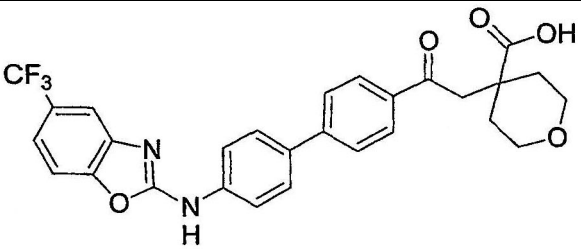
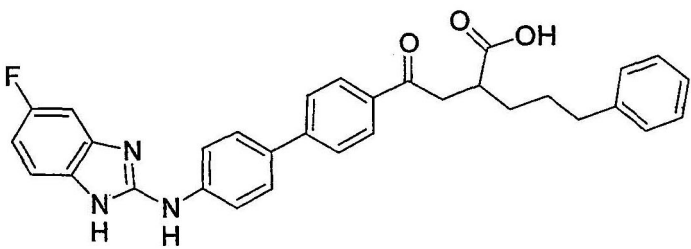
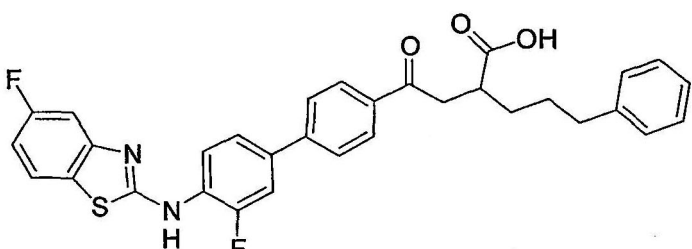
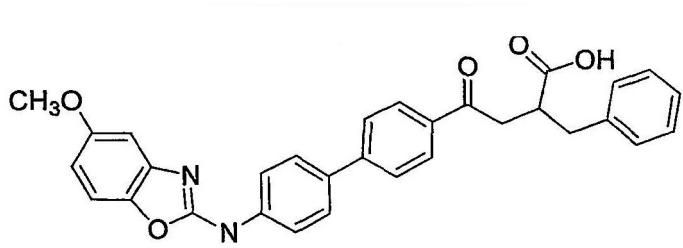
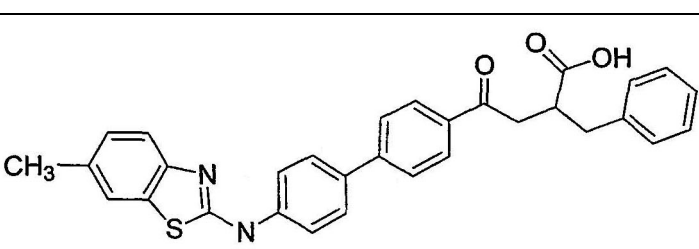
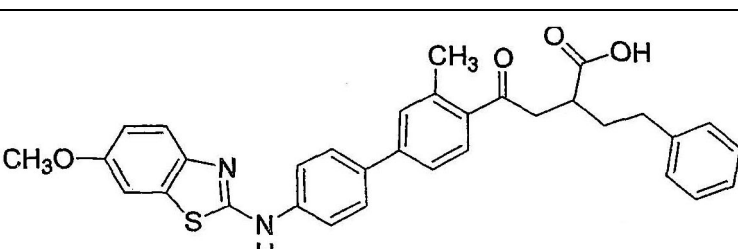
Nº de entrada	Estructura	Nombre IUPAC	CL-EM m/z (MH+)	CL-EM tiempo de ret. (min)	Procedimiento CL-EM	Vía sintética	quiralidad y vía	ee %	Nº de ejemplo descrito en el texto
129		ácido 2-[(3'-fluoro-4'-{6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il]amino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil]ciclopentano-carboxílico	529,3	3,89	1	A	mezcla racémica trans		
130		ácido 4-{4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il]amino)-3'fluoro-1,1'-bifenil-4-il]-4-oxo-2-(2-feniletil)butanoico	559,2	4,13	1	A	mezcla racémica		
131		ácido (1R,2R)-2-[(3'-fluoro-4'-{6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il]amino)-bifenil-4-il](hidroxi)-metil]-ciclopentano-carboxílico	481,3	dos isómeros: 3,33 y 3,46	1	N/D	R,R-trans-ciclo-pentilo (del intermedio quiral)		

Utilizando los procedimientos descritos anteriormente y seleccionando los materiales de partida adecuados, pueden prepararse otros compuestos de la invención y se ilustran a continuación en la Tabla 2.

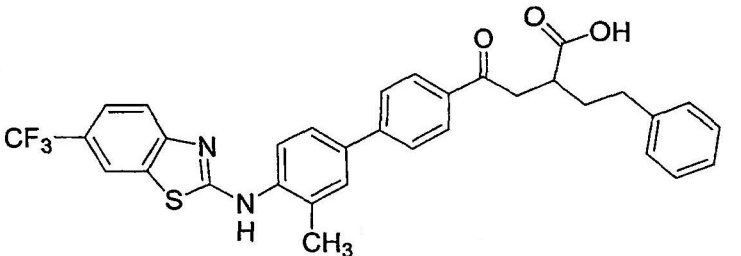
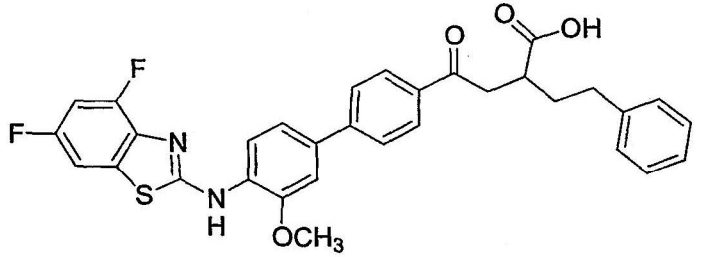
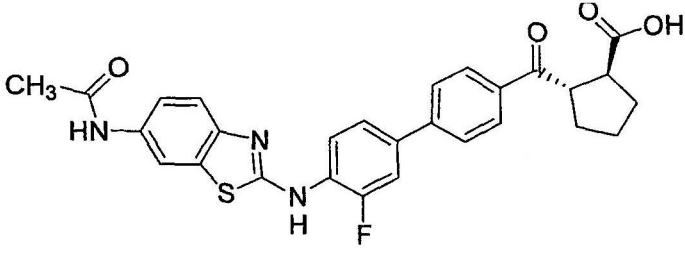
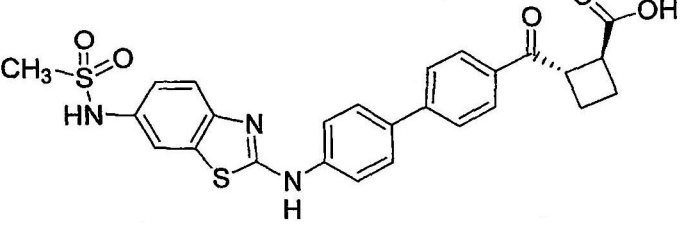
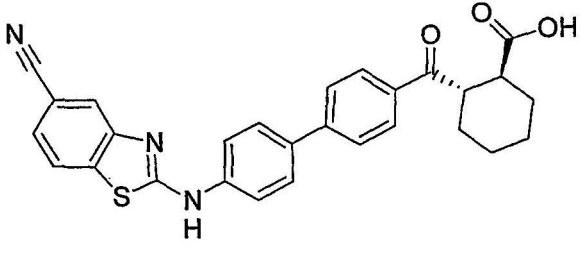
Tabla 2

N° de entrada	Estructura
132	
133	
134	
135	
136	
137	

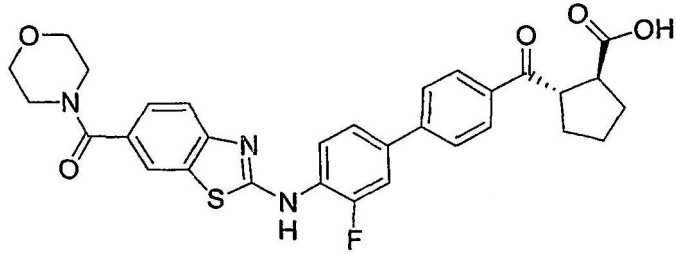
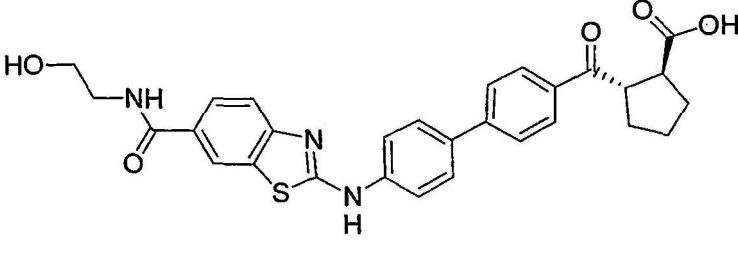
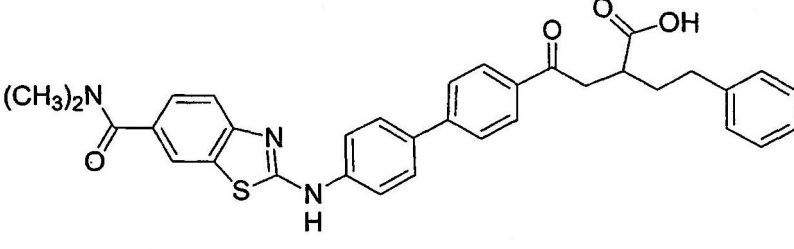
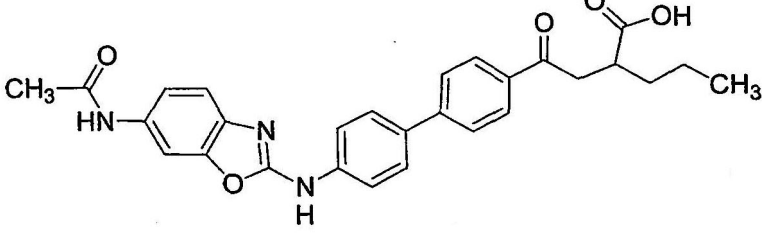
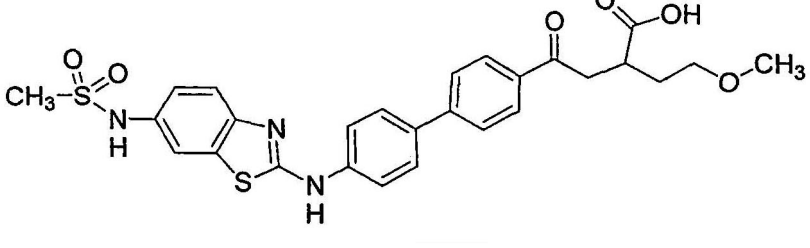
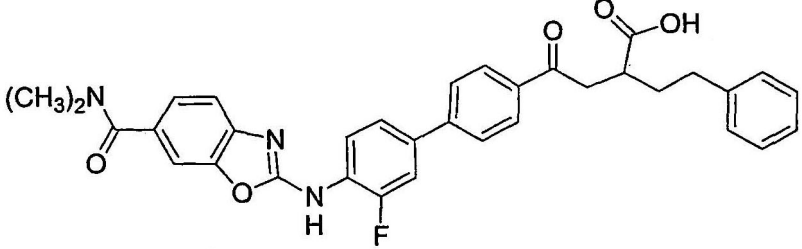
(continuación)

Nº de entrada	Estructura
138	
139	
140	
141	
142	
143	

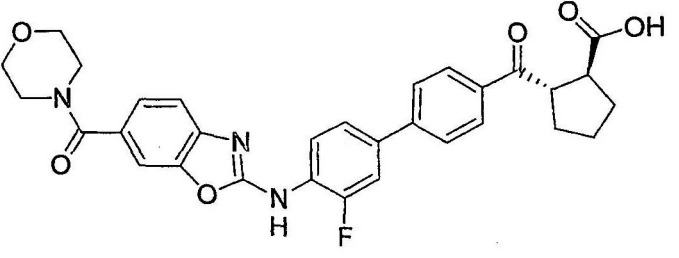
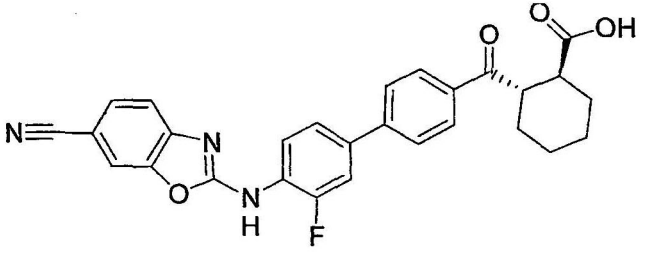
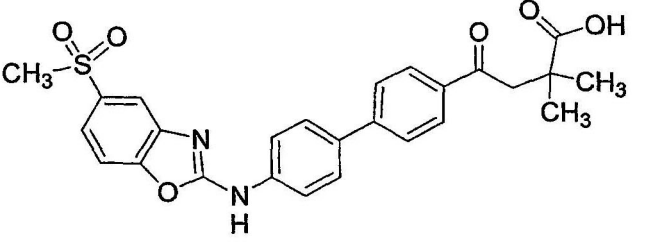
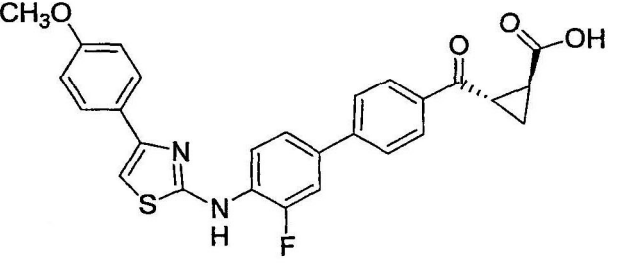
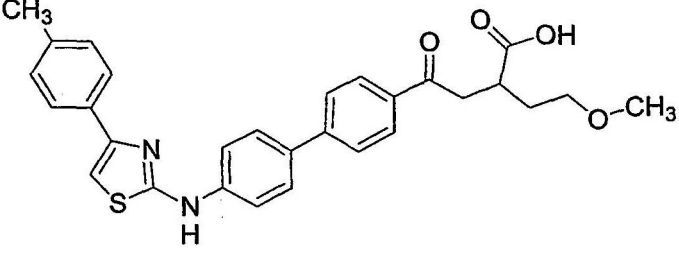
(continuación)

Nº de entrada	Estructura
144	
145	
146	
147	
148	

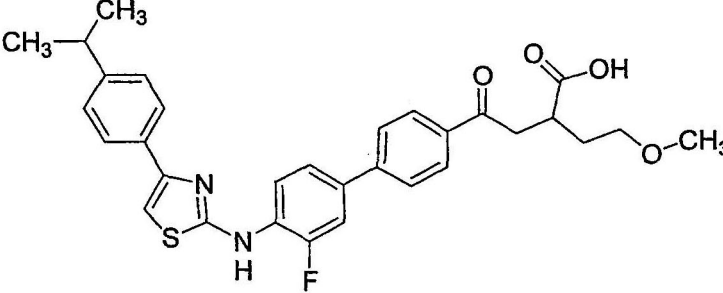
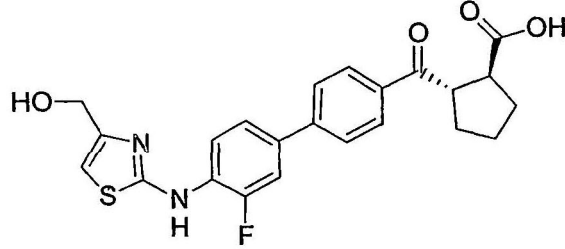
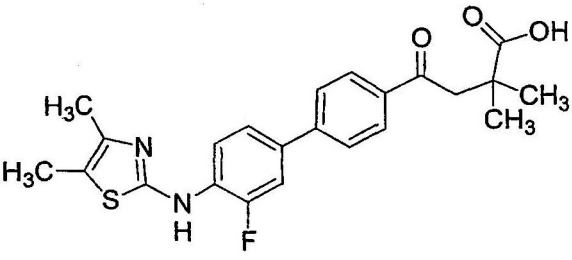
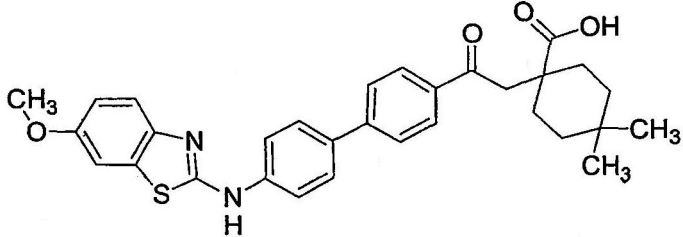
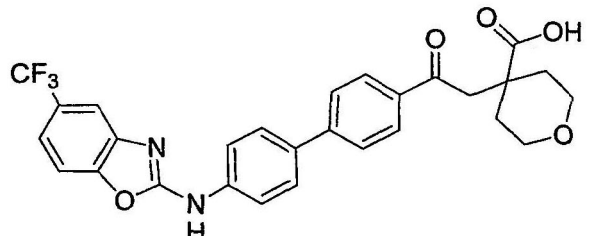
(continuación)

N° de entrada	Estructura
149	
150	
151	
152	
153	
154	

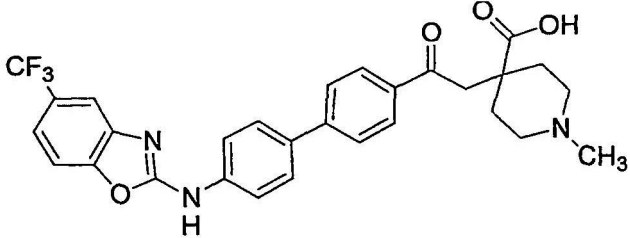
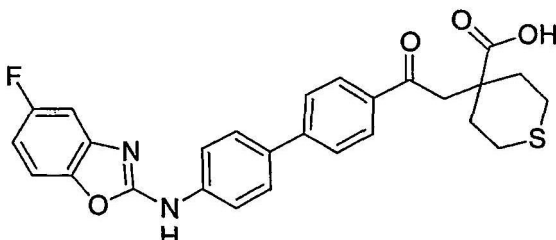
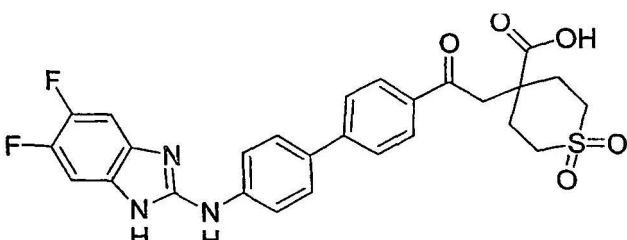
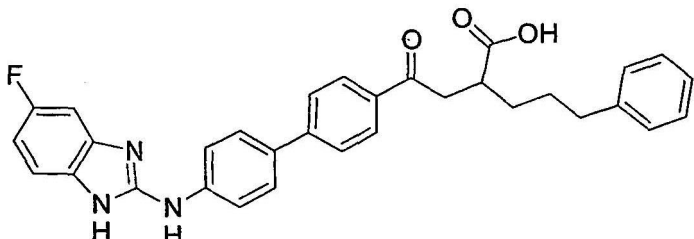
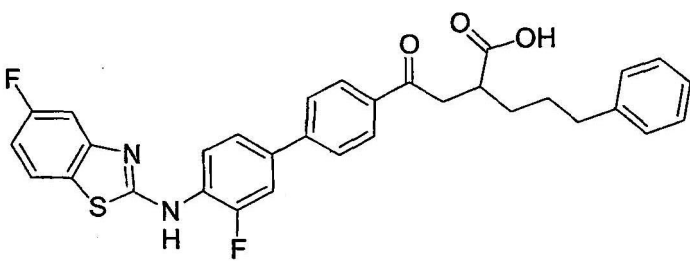
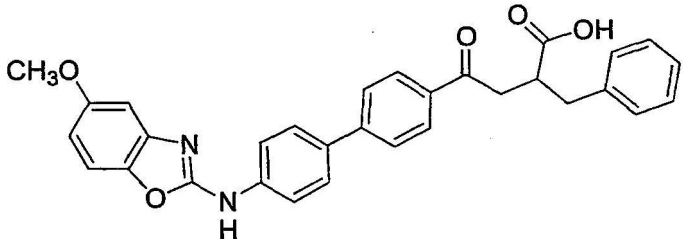
(continuación)

Nº de entrada	Estructura
155	
156	
157	
158	
159	

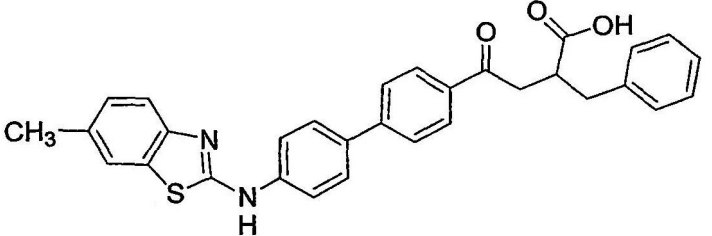
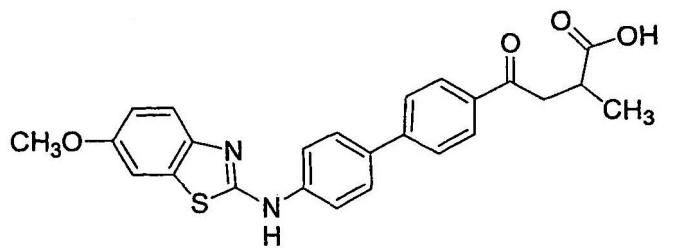
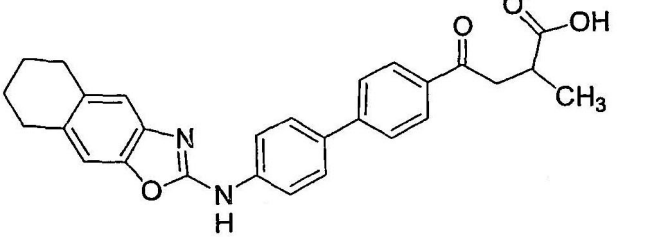
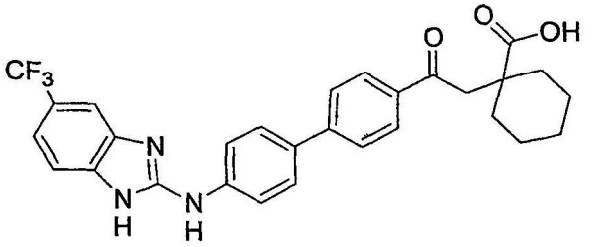
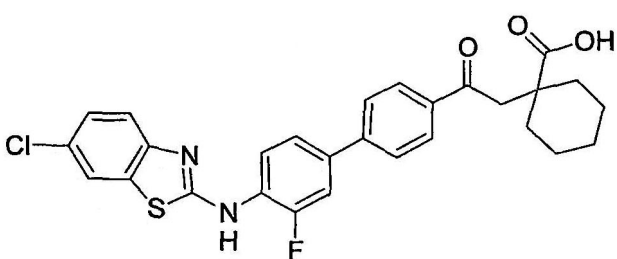
(continuación)

Nº de entrada	Estructura
160	
161	
162	
163	
164	

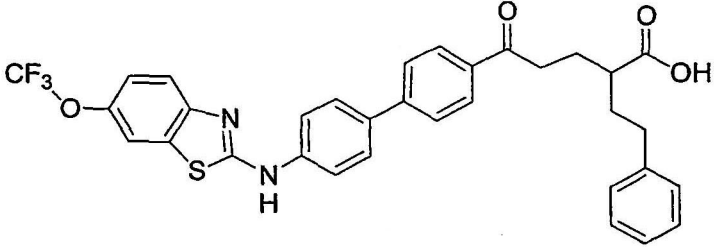
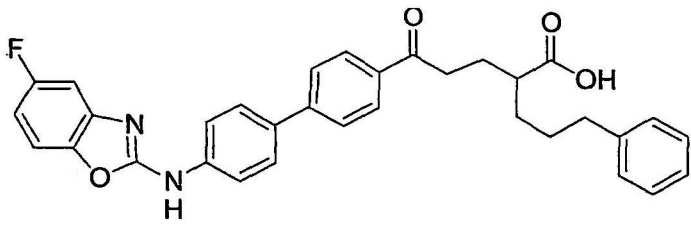
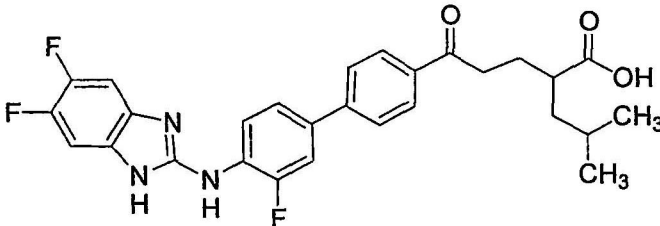
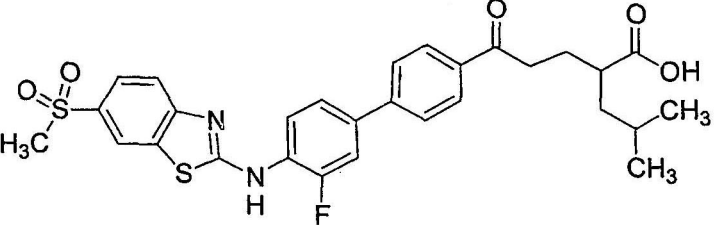
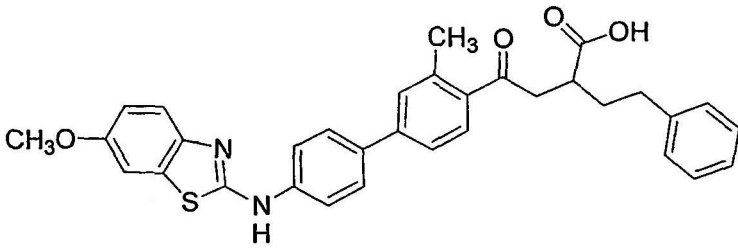
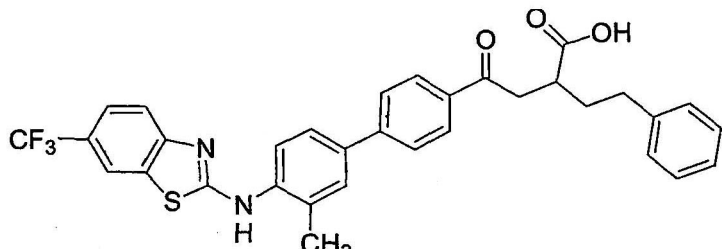
(continuación)

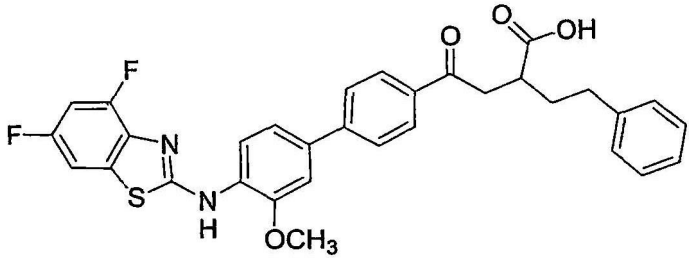
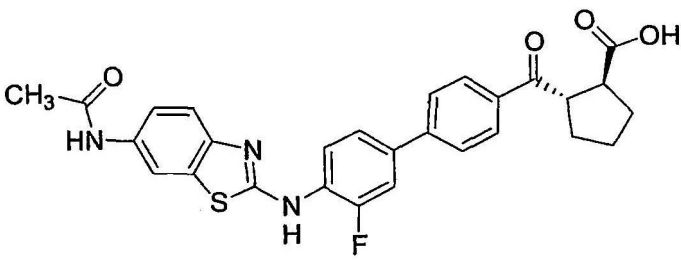
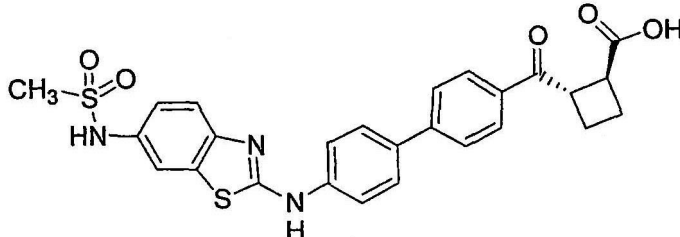
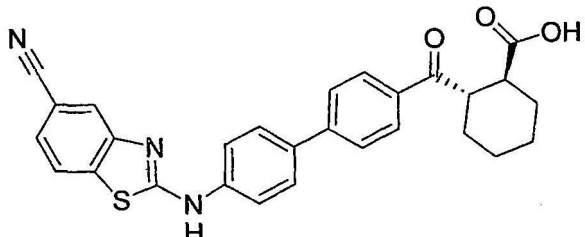
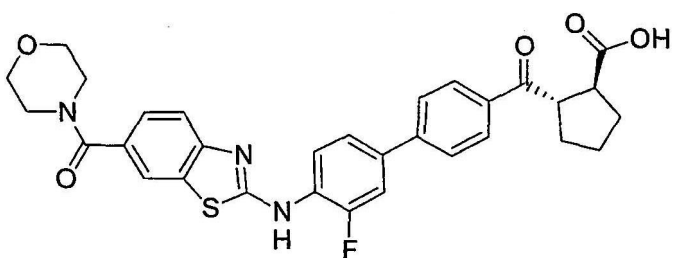
Nº de entrada	Estructura
165	
166	
167	
168	
169	
170	

(continuación)

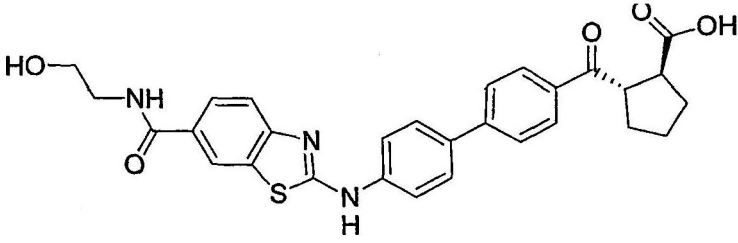
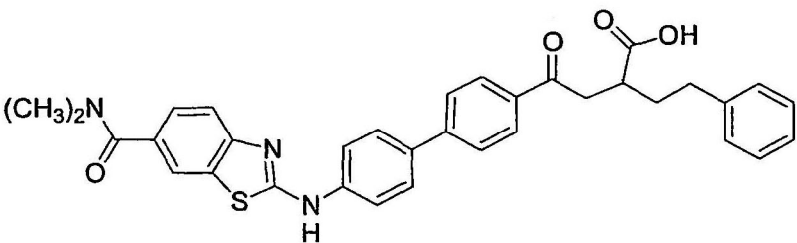
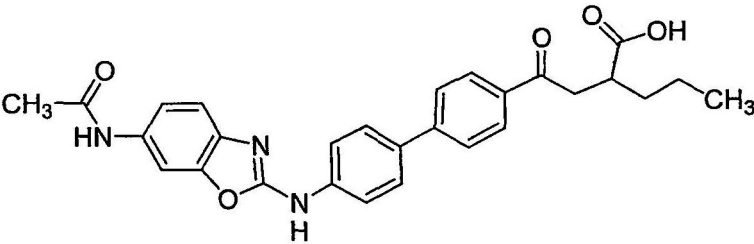
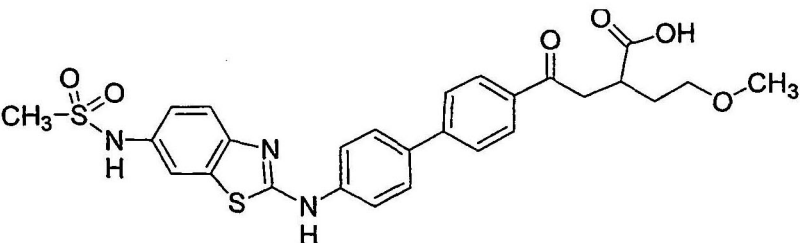
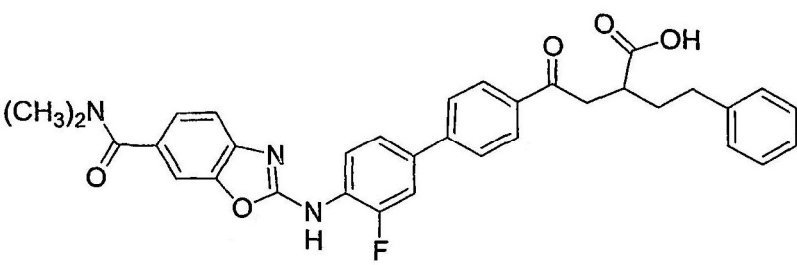
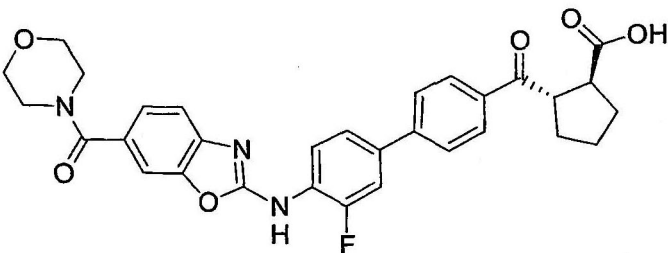
Nº de entrada	Estructura
171	
172	
173	
174	
175	

(continuación)

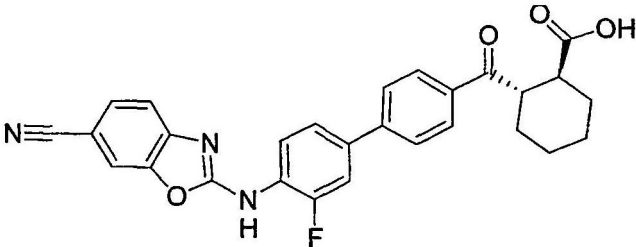
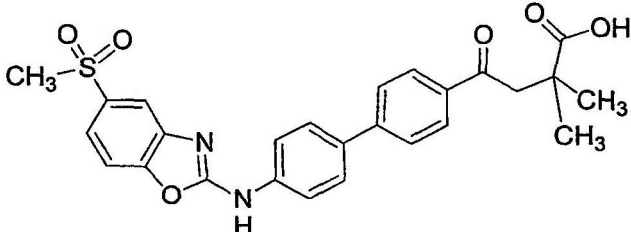
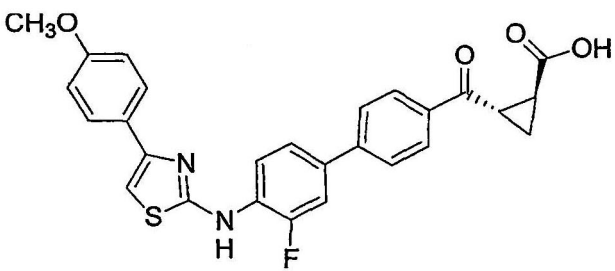
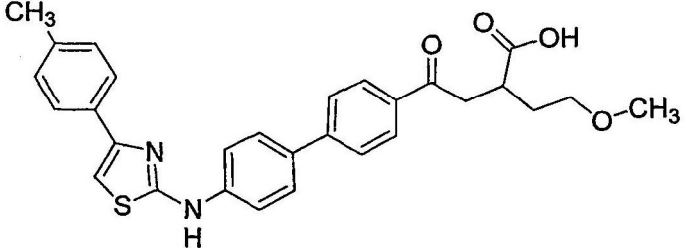
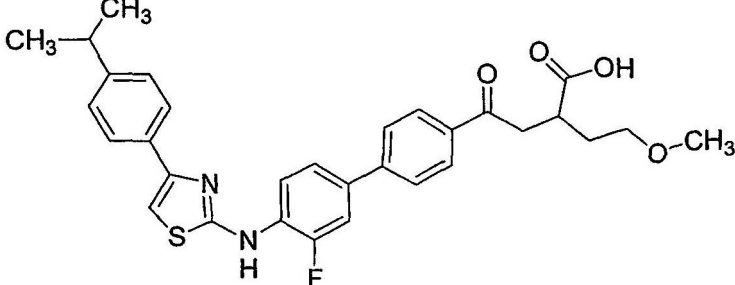
Nº de entrada	Estructura
176	
177	
178	
179	
180	
181	

Nº de entrada	(continuación) Estructura
182	
183	
184	
185	
186	

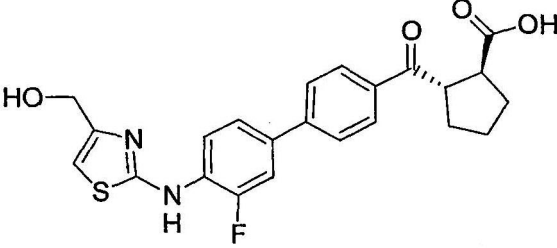
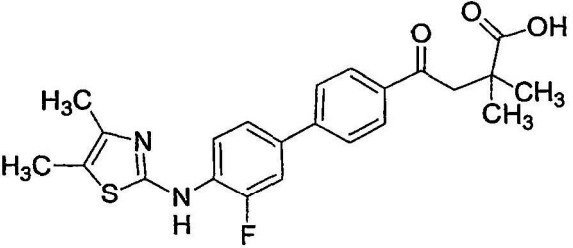
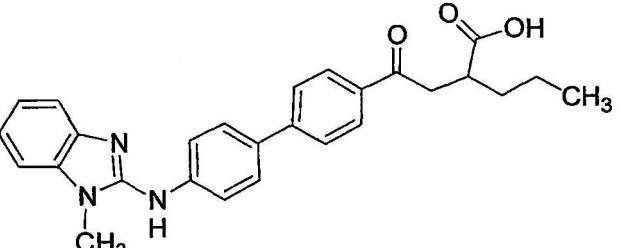
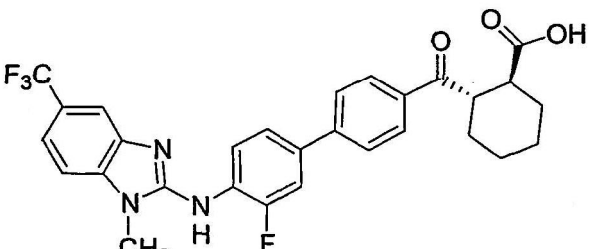
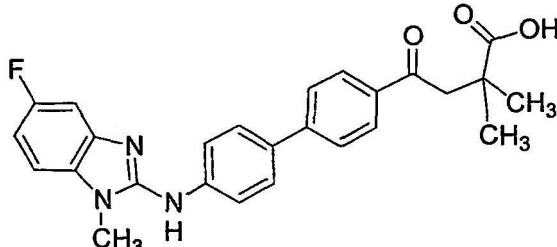
(continuación)

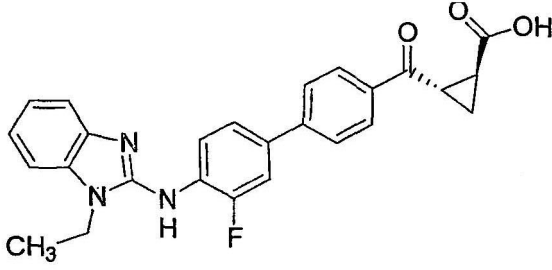
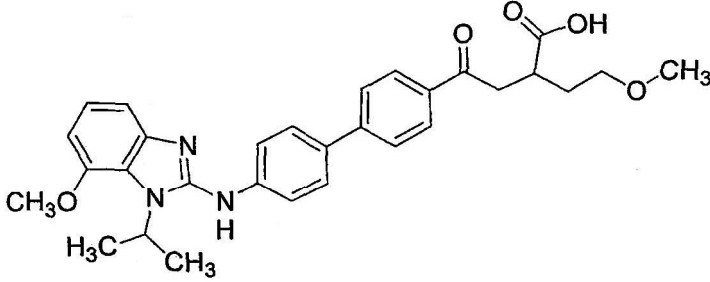
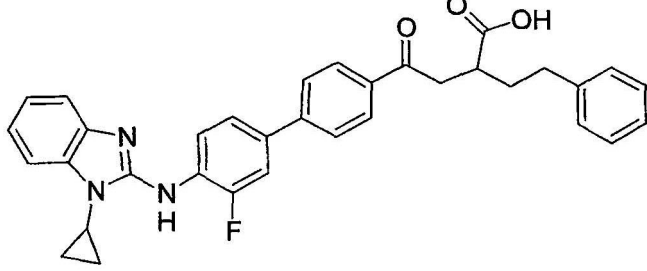
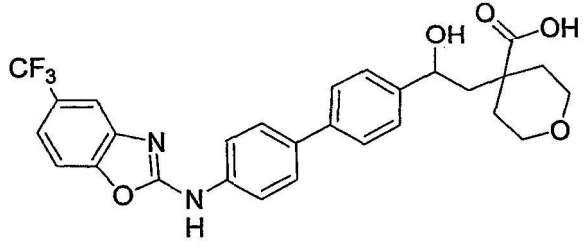
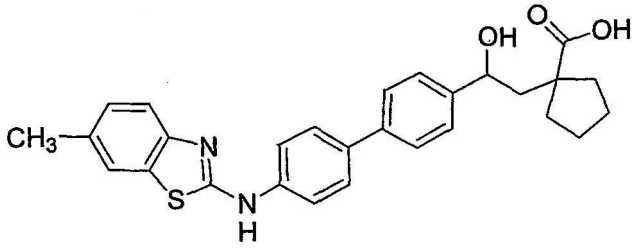
Nº de entrada	Estructura
187	
188	
189	
190	
191	
192	

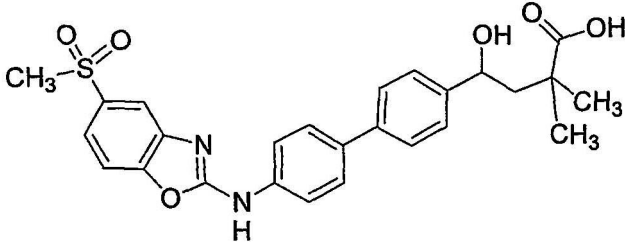
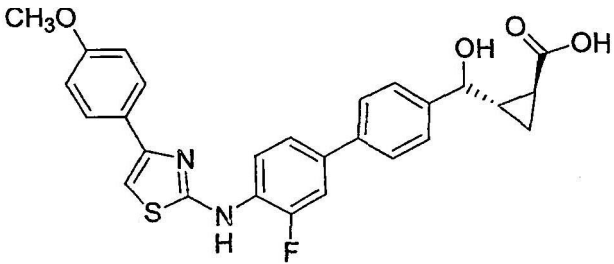
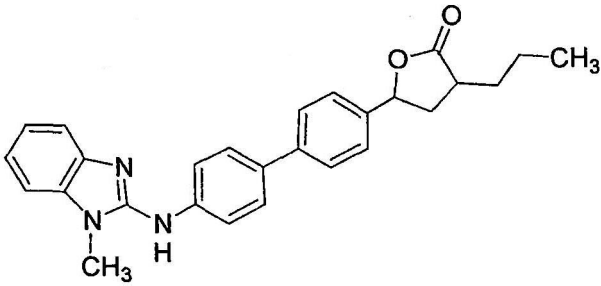
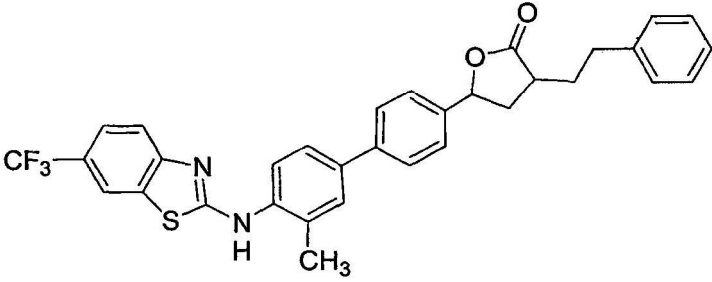
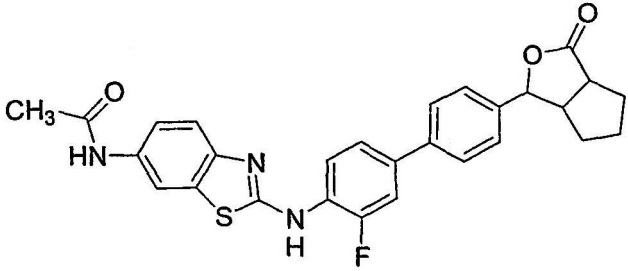
(continuación)

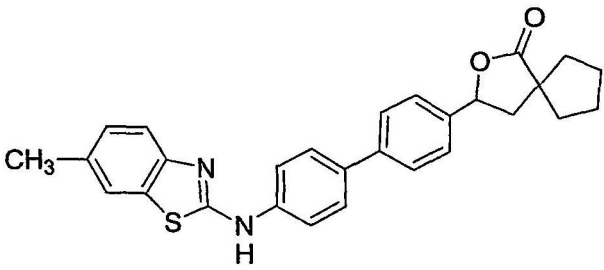
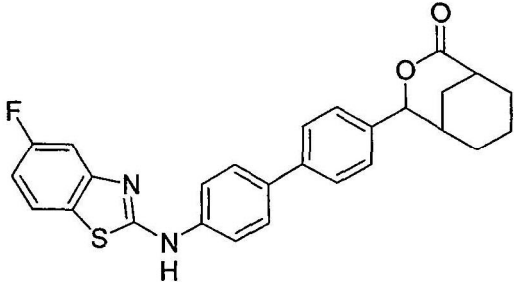
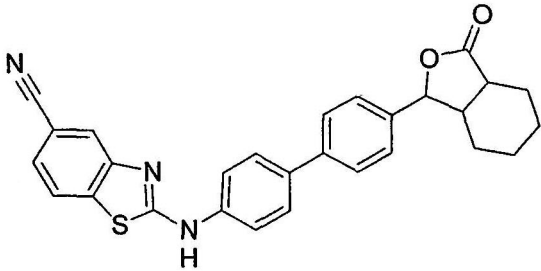
Nº de entrada	Estructura
193	
194	
195	
196	
197	

(continuación)

Nº de entrada	Estructura
198	
199	
200	
201	
202	

Nº de entrada	(continuación) Estructura
203	
204	
205	
206	
207	

Nº de entrada	(continuación) Estructura
208	
209	
210	
211	
212	

(continuación)	
Nº de entrada	Estructura
213	
214	
215	

Procedimientos de uso

Como se utilizan en el presente documento, a continuación se definen diversos términos.

- 5 Cuando se introducen elementos de la presente invención o sus formas de realización de preferencia, los artículos “un/una”, “el/la” y los adjetivos “dicho/dicha” pretenden significar que hay uno o más de los elementos. Los términos “comprende”, “incluye” y “tiene” pretenden ser inclusivos y significan que puede haber otros elementos además de los elementos listados.
- 10 El término “sujeto”, tal como se utiliza en el presente documento, incluye mamíferos (por ejemplo, seres humanos y animales).
- El término “tratamiento” incluye cualquier proceso, acción, aplicación, terapia o similares, en los que a un sujeto, incluyendo un ser humano, se le proporciona ayuda médica con el objeto de mejorar la afección del sujeto, de modo directo o indirecto, o frenar el avance de un trastorno o afección en el sujeto.
- 15 La expresión “terapia de combinación” o “coterapia” significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar una afección y/o trastorno. Tal administración incluye la coadministración de dos o más agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tenga una proporción fija de ingredientes activos o en múltiples cápsulas separadas para cada agente inhibidor. Además, tal administración incluye el uso de cada tipo de agente terapéutico de una manera secuencial.
- 20 La expresión “terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de cada agente administrado que logre el objetivo de una mejora en gravedad de un trastorno o afección de obesidad, mientras que se evitan o minimizan los efectos secundarios adversos asociados con el tratamiento terapéutico administrado.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” significa que el presente elemento es apropiado para su uso en un producto farmacéutico.

Se espera que los compuestos de Fórmula (I), Fórmula (Ia) y Fórmula (Ib) de la presente invención sean valiosos como agentes terapéuticos.

- 5 La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de la presente invención para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la obesidad que incluyen dislipidemia asociada y otras complicaciones relacionadas con la obesidad y el sobrepeso tales como, por ejemplo, cálculos biliares de colesterol, enfermedad de la vesícula biliar, gota, anomalías menstruales, infertilidad, ovarios poliquísticos, osteoartritis y apnea del sueño, así como para una serie de otros usos farmacéuticos asociados con ello, tales como la regulación del apetito y de la ingesta de alimentos, dislipidemia, hipertrigliceridemia, síndrome X, diabetes tipo 2 (diabetes no dependiente de insulina), enfermedades ateroscleróticas, tales como insuficiencia cardíaca, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de HDL, hipertensión, enfermedad cardiovascular (que incluye aterosclerosis, enfermedad cardíaca coronaria, arteriopatía coronaria e hipertensión), enfermedad cerebrovascular, tal como ictus, y enfermedad de vasos periféricos. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para fabricar un medicamento para tratar trastornos fisiológicos relacionados, por ejemplo, con la regulación de la sensibilidad a la insulina, la respuesta inflamatoria, los triglicéridos plasmáticos, los niveles de HDL, LDL y colesterol y similares.

- 20 Los compuestos de Fórmula (I), Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) pueden administrarse por sí solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. La terapia de combinación incluye la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) y uno o más agentes terapéuticos adicionales, así como la administración del compuesto de Fórmula (I), Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) y cada agente terapéutico adicional en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) y un agente terapéutico pueden administrarse al paciente juntos en una única composición de dosificación oral, tal como un comprimido o una cápsula, o cada agente puede administrarse en formulaciones de dosificación oral separadas.

- 25 Cuando se utilizan formulaciones de dosificación separadas, un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) y uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse fundamentalmente al mismo tiempo (por ejemplo, simultáneamente) o por separado en momentos escalonados en el tiempo (por ejemplo, secuencialmente) al paciente juntos en una única composición de dosificación oral, tal como un comprimido o una cápsula, o cada agente puede administrarse en formulaciones de dosificación oral separadas.

- 30 Cuando se utilizan formulaciones de dosificación separadas, un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) y uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden administrarse fundamentalmente al mismo tiempo (por ejemplo, simultáneamente) o por separado en momentos escalonados en el tiempo (por ejemplo, secuencialmente).

- 35 Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (I), Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) pueden utilizarse en combinación con otros tratamientos y fármacos útiles para el tratamiento de la obesidad. Por ejemplo, los fármacos antiobesidad incluyen agonistas del receptor β -3, tales como CL316.243; antagonistas de CB-1; inhibidores del neuropéptido Y5; supresores del apetito, tal como, por ejemplo, sibutramina (Meridia); e inhibidores de lipasa, tales como, por ejemplo, orlistat (Xenical). Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en combinación con un compuesto fármaco que module la digestión y/o el metabolismo, tales como fármacos que modulan la termogénesis, la lipólisis, la motilidad del intestino, la absorción de grasas y la saciedad.

- 40 Además, los compuestos de Fórmula (I), Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) pueden administrarse en combinación con uno o más de los siguientes agentes para el tratamiento de la diabetes o de trastornos relacionados con la diabetes, incluyendo ligandos de PPAR (agonistas, antagonistas), secretagogos de la insulina, por ejemplo, fármacos de sulfonilurea y secretagogos que no son sulfonilureas, inhibidores de α -glucosidasa, sensibilizantes de la insulina, compuestos que disminuyen la liberación de glucosa hepática, e insulina y derivados de la insulina. Tales terapias pueden administrarse antes, al mismo tiempo o después de la administración de los compuestos de la invención. La insulina y los derivados de la insulina incluyen formulaciones y formas de actuación larga y corta de la insulina. Los ligandos de PPAR pueden incluir agonistas y/o antagonistas de cualquiera de los receptores PPAR o sus combinaciones. Por ejemplo, los ligandos de PPAR pueden incluir ligandos de PPAR- α , PPAR- γ , PPAR- δ o cualquier combinación de dos o tres de los receptores de PPAR. Los ligandos de PPAR incluyen, por ejemplo, rosiglitazona, troglitazona y pioglitazona. Los fármacos de sulfonilurea incluyen, por ejemplo, gliburida, glimepirida, clorpropamida, tolbutamida y glipizida. Los inhibidores de α -glucosidasa que pueden ser útiles para tratar la diabetes cuando se administran con un compuesto de la invención incluyen acarbosa, miglitol y voglibosa. Los sensibilizantes de la insulina que pueden ser útiles para tratar la diabetes incluyen agonistas de PPAR- γ , tales como las glitazonas (por ejemplo, troglitazona, pioglitazona, englitazona, MCC-555, rosiglitazona, y similares) y otros compuestos de tiazolidindiona y no tiazolidindiona; biguanidas, tales como metformina y fenformina; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B); inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV), e inhibidores de 11beta-HSD. Los compuestos que disminuyen la liberación de glucosa hepática que pueden ser útiles para tratar la diabetes cuando se administran con un compuesto de la invención incluyen antagonistas del glucagón y metformina, tales como Glucofago y Glucofago XR. Los secretagogos de la insulina que pueden ser útiles para tratar la diabetes cuando se administran con un compuesto de la invención incluyen fármacos de sulfonilurea y no sulfonilurea: GLP-1, GIP,

PACAP, secretina, y sus derivados; nateglinida, meglitinida, repaglinida, glibenclamida, glimepirida, clorpropamida, glipizida. GLP-1 incluye derivados de GLP-1 con semividas más largas que GLP-1 nativo, tales como, por ejemplo, GLP-1 derivado con ácidos grasos, y exendina.

- Los compuestos de la invención también pueden utilizarse en procedimientos de la invención en combinación con fármacos que se utilizan habitualmente para tratar trastornos lipídicos en pacientes. Tales fármacos incluyen, pero no se limitan a inhibidores de la HMG-CoA reductasa, ácido nicotínico, compuestos que disminuyen los ácidos grasos (por ejemplo, acipimox); fármacos que disminuyen los lípidos (por ejemplo, ésteres de estanol, glicósidos de estanol, tales como tiquesida, y azetidinonas, tales como ezetimiba), inhibidores de ACAT (tales como avasimiba), secuestrantes de ácidos biliares, inhibidores de la recaptación de ácidos biliares, inhibidores del transporte de triglicéridos microsómicos, y derivados del ácido fibríco. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa incluyen, por ejemplo, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rivastatina, itavastatin, cerivastatina, y ZD-4522. Los derivados del ácido fibríco incluyen, por ejemplo, clofibrato, fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato, beclofibrato, etofibrato y gemfibrozil. Los secuestrantes incluyen, por ejemplo, colestiramina, colestipol, y derivados de dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado.
- Los compuestos de la invención también pueden utilizarse en combinación con fármacos antihipertensores, tales como, por ejemplo, β -bloqueadores e inhibidores de ACE. Los ejemplos de otros agentes antihipertensores para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen bloqueadores del canal de calcio (de tipo L y de tipo T; por ejemplo, diltiazem, verapamilo, nifedipina, amlodipina y mobefradilo), diuréticos (por ejemplo, clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclormetiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, tricináfeno, clortalidona, furosemida, musolimina, bumetanida, triamtreno, amilorida, espironolactona), inhibidores de renina, inhibidores de ACE (por ejemplo, captoprilo, zofenopril, fosinopril, enalapril, ceranopril, cilazopril, delapril, pentopril, quinapril, ramipril, lisinopril), antagonistas del receptor AT-1 (por ejemplo, losartano, irbesartano, valsartano), antagonistas del receptor ET (por ejemplo, sitaxsentano, atrsentano), inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de la vasopeptidasa (inhibidores de NEP-ACE duales) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat), y nitratos.

- Los compuestos de Fórmula (I), Fórmula (Ia) y Fórmula (Ib) también pueden utilizarse en la forma de base libre o en composiciones, así como en investigación y diagnóstico o como patrones de referencia analíticos y similares, que son muy conocidos en la técnica. Por tanto, la presente invención incluye composiciones que están formadas por un vehículo inerte y una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (Ia) o Fórmula (Ib) o su sal o éster.
- Un vehículo inerte es cualquier material que no interacciona con el compuesto que está portando y que presta soporte, un medio de transporte, masa, un material que puede trazarse y similares, al compuesto que se está portando. Una cantidad eficaz del compuesto es la cantidad que produce un resultado o que ejerce una influencia sobre el procedimiento particular que se está realizando.

- Se prevé que las formas de profármacos de los compuestos de la presente invención serán útiles en ciertas circunstancias, y también se pretende que dichos compuestos se encuentren dentro del alcance de la invención. Las formas de profármacos pueden tener ventajas frente a los compuestos de origen ejemplificados en la presente invención, porque pueden absorberse mejor, distribuirse mejor, pueden penetrar con más facilidad en el sistema nervioso central, se metabolizan o eliminan con más lentitud, etc. Las formas de profármacos también pueden tener ventajas de formulación en términos de cristalinidad o solubilidad acuosa. Por ejemplo, los compuestos de la invención que tengan uno o más grupos hidroxilo pueden convertirse en ésteres o carbonatos que porten uno o más grupos carboxilo, hidroxilo o amino, que se hidrolicen a valores de pH fisiológico, o que sean escindidos por lipasas o esterasas endógenas *in vivo* (véanse, por ejemplo, las patentes de EEUU N° 4.942.184; 4.960.790; 5.817.840 y 5.824.701, todas las cuales se incorporan en la presente memoria por referencia en su totalidad y sus referencias).

Composiciones farmacéuticas

- Basándose en los pruebas anteriores u otros ensayos muy conocidos utilizados para determinar la eficacia en el tratamiento de los trastornos identificados anteriormente en mamíferos, y comparando estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se utilizan para tratar estas afecciones, puede determinarse con facilidad la dosificación eficaz de los compuestos de la presente invención para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad de ingrediente activo a administrar para el tratamiento de uno de estos afecciones puede variar en gran medida, según consideraciones tales como el compuesto y la unidad de dosificación concretos que se utilicen, la vía de administración, el periodo de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado, y la naturaleza y el grado de la afección tratada.

- La cantidad total de ingrediente activo a administrar puede variar en general desde aproximadamente 0,001 mg/kg hasta aproximadamente 200 mg/kg y de preferencia desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día. Una dosificación unitaria puede contener, desde aproximadamente 0,05 mg hasta aproximadamente 1500 mg del ingrediente activo, y puede administrarse una o más veces al día. La dosificación diaria para la administración mediante inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y parenterales, y en el uso de técnicas de infusión puede ser desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día. El régimen de dosificación rectal diario puede ser desde 0,01

hasta 200 mg/kg de peso corporal total. La concentración transdérmica puede ser la requerida para mantener una dosis diaria desde 0,01 hasta 200 mg/kg.

Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y continuado específico para cada paciente puede variar según la naturaleza y gravedad de la afección, según lo determine el médico encargado, la actividad del compuesto específico utilizado, la edad del paciente, la dieta del paciente, el momento de la administración, la vía de administración, la tasa de excreción del fármaco, las combinaciones de fármacos y similares. El modo de tratamiento deseado y la cantidad de dosis de un compuesto de la presente invención o su sal farmacéuticamente aceptable pueden ser determinados por los expertos en la técnica utilizando pruebas de tratamiento convencionales.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para lograr el efecto farmacológico deseado mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una composición farmacéutica formulada de modo apropiado. Un sujeto, por ejemplo, puede ser un mamífero, incluyendo un ser humano, que necesite tratamiento para una afección o enfermedad particular. Por tanto, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que están comprendidas por un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto identificado mediante los procedimientos descritos en la presente invención, o su sal o éster farmacéuticamente aceptable. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es cualquier vehículo que sea relativamente no tóxico e inócuo para un paciente a concentraciones consecuentes con la actividad eficaz del ingrediente activo, de modo que cualquier efecto secundario atribuible al vehículo no vicie los efectos beneficiosos del ingrediente activo. Una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto es la cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia en la afección concreta que se esté tratando. Los compuestos identificados mediante los procedimientos descritos en el presente documento pueden administrarse con un vehículo farmacéuticamente aceptable utilizando cualquier forma farmacéutica unitaria convencional eficaz incluyendo, por ejemplo, preparaciones de liberación inmediata y retardada, por vía oral, parenteral, tópica o similares.

Para la administración oral, los compuestos pueden formularse en preparaciones sólidas o líquidas tales como, por ejemplo, cápsulas, píldoras, comprimidos, trociscos, pastillas, fundidos, polvos, disoluciones, suspensiones o emulsiones, y pueden prepararse según procedimientos conocidos en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas farmacéuticas unitaria sólidas pueden ser una cápsula que puede ser del tipo de gelatina con cubierta de laca dura o blanda normales que contenga, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

En otra forma de realización, los compuestos de la presente invención pueden formarse en comprimidos con bases de comprimidos convencionales, tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, en combinación con ligantes, tales como goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; agentes disgregantes destinados a ayudar a la degradación y la disolución del comprimido tras su administración, tales como almidón de patata, ácido algínico, almidón de maíz, y goma de guar; lubricantes destinados a mejorar el flujo de la granulación del comprimido y a evitar la adhesión del material del comprimido a las superficies de los troqueles y perforadores para comprimidos, por ejemplo, talco, ácido esteárico, o estearato de magnesio, calcio o cinc; colorantes; y agentes aromatizantes destinados a potenciar las cualidades estéticas de los comprimidos y hacerlos que sean más aceptables para el paciente. Los excipientes adecuados para uso en las formas farmacéuticas líquidas orales incluyen diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo etanol, alcohol bencílico, y alcoholes de polietileno, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, agente de suspensión, o agente emulsivo. Pueden estar presentes otros materiales como revestimientos o para modificar de otra manera la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, las píldoras, o las cápsulas pueden estar revestidos con laca, azúcar o ambos.

Los polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión, y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante los que ya se han mencionado anteriormente. También pueden estar presentes otros excipientes, por ejemplo, los agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes descritos anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsivos adecuados pueden ser (1) gomas naturales, tales como goma arábiga y goma de tragacanto; (2) fosfatidas naturales, tales como soja y lecitina; (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán; y (4) productos de la condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco; o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante tal como, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes aromatizantes; y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulsivo, y agentes conservantes, aromatizantes y colorantes.

5 Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intraperitoneal, como dosificaciones inyectables del compuesto en un diluyente fisiológicamente aceptable con un vehículo farmacéutico que pueden ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos, tales como agua, disolución salina, dextrosa acuosa y disoluciones de azúcares relacionados; un alcohol; tal como etanol, isopropanol o alcohol de hexadecilo; glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol; glicerol cetales tales como 2,2-dimetil-1,1,-dioxolano-4-metanol; éteres tales como poli(etilenglicol) 400; un aceite; un ácido

10 graso; un glicérido o éster de ácido graso; o un glicérido de ácido graso acetilado con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable tal como un jabón o un detergente; un agente de suspensión tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa; o un agente emulsivo y otros adyuvantes farmacéuticos.

15 Aceites ilustrativos que pueden utilizarse en las formulaciones parenterales de la presente invención son los de origen animal, vegetal, del petróleo o sintéticos, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico. Los ésteres de ácidos grasos adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen metales alcalinos grasos, sales de amonio y de trietanolamina y los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo,

20 haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, alquil, aril y olefin sulfonatos, sulfatos y sulfosuccinatos de alquilo, olefina, éter y monoglicéridos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos y copolímeros de polioxietilenpropileno; detergentes anfóteros, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como sus mezclas.

25 Las composiciones parenterales de la presente invención pueden contener, de forma típica, desde aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 25% en peso del ingrediente activo en la disolución. También pueden utilizarse conservantes y tampones de modo ventajoso. Para minimizar o eliminar la irritación en el sitio de la inyección, tales composiciones pueden contener un tensioactivo no iónico que tenga un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) desde aproximadamente 12 hasta aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en esta formulación varía

30 desde aproximadamente 5% hasta aproximadamente 15% en peso. El tensioactivo puede ser un único componente que tenga el anterior HLB o puede ser una mezcla de dos o más componentes que tenga el HLB deseado.

Los tensioactivos ilustrativos utilizados en las formulaciones parenterales son la clase de ésteres de ácidos grasos de polietilensorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán y aductos de elevado peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formado por la condensación del óxido de propileno con propilenglicol.

35 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensiones acuosas inyectables estériles. Tales suspensiones pueden formularse según procedimientos conocidos utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes que pueden ser una fosfatida natural tal como la lecitina, un producto de la condensación de un óxido de alquilo con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de la condensación del óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxietanol, un producto de la condensación del óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilensorbitol o un producto de la condensación de un óxido de etileno con un éster

40 parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitol.

45 La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico. Los diluyentes y disolventes que pueden utilizarse son, por ejemplo, agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se utilizan aceites no volátiles estériles de modo convencional como disolventes o medio de suspensión. Para este fin, puede utilizarse cualquier aceite no volátil y suave, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, pueden utilizarse ácidos grasos, tales

50 como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

Una composición de la invención también puede administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura normal y líquido a la temperatura rectal y, por tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

55 Otra formulación utilizada en los procedimientos de la presente invención utiliza dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos pueden utilizarse para proporcionar una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es muy conocida en la técnica (véase, por

ejemplo, la patente de EEUU N° 5.023.252, incorporada en la presente memoria por referencia). Tales parches pueden construirse para una administración de los agentes farmacéuticos continua, pulsátil o según se requiera.

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el paciente a través de un dispositivo de administración mecánico. La construcción y el uso de dispositivos de administración mecánicos para la administración de agentes farmacéuticos son muy conocidos en la técnica. Por ejemplo, las técnicas directas para administrar un fármaco directamente al cerebro normalmente implican la colocación de un catéter de administración del fármaco en el sistema ventricular del paciente para circunvalar la barrera hematoencefálica. Uno de tales sistemas de administración implantables, utilizado para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la patente de EEUU N° 5.011.472, incorporada en el presente documento por referencia.

- 10 Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes de composición farmacéuticamente aceptables convencionales, denominados en general vehículos o diluyentes, según sea necesario o deseado. Cualquiera de las composiciones de la presente invención puede conservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico o cualquier otro conservante adecuado. Pueden utilizarse procedimientos convencionales para preparar estas composiciones en formas farmacéuticas apropiadas.
- 15 Los ingredientes farmacéuticos comúnmente usados que pueden utilizarse adecuadamente para formular la composición para su vía de administración prevista incluyen: agentes acidificantes, por ejemplo, son, pero sin limitarse a, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico; y agentes alcalinizantes tales como, pero sin limitarse a, disolución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina.
- 20 Otros ingredientes farmacéuticos incluyen, por ejemplo, pero sin limitarse a, adsorbentes (por ejemplo, celulosa en polvo y carbón activado); propulsores de aerosol (por ejemplo, dióxido de carbono, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{ClC-CClF}_2$ y CClF_3); agentes de desplazamiento de aire (por ejemplo, nitrógeno y argón); conservantes antimicrobianos (por ejemplo, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio); conservantes antimicrobianos (por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal); antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monoglicérol, propil galato, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio); materiales ligantes (por ejemplo, polímeros de bloque, goma sintético y natural, poliácridatos, poliuretanos, siliconas y copolímeros de estireno-butadieno); agentes tamponadores (por ejemplo, metafosfato de potasio, fosfato de potasio monobásico, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y citrato de sodio dihidratado); agentes vehículo (por ejemplo, jarabe de acacia, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, inyección de cloruro de sodio bacteriostático y agua bacteriostática para inyección); agentes quelantes (por ejemplo, edetato disódico y ácido edético); colorantes (por ejemplo, FD & C rojo N° 3, FD & C rojo N° 20, FD & C amarillo N° 6, FD & C azul N° 2, D & C verde N° 5, D & C naranja N° 5, D & C rojo N° 8, caramelo y óxido férrico rojo); agentes clarificantes (por ejemplo, bentonita); agentes emulsivos (pero no se limitan a, acacia, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitán, estearato de polietileno 50); agentes de encapsulamiento (por ejemplo, gelatina y acetato ftalato de celulosa); aromatizantes (por ejemplo, aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de pepermint y vainillina); humectantes (por ejemplo, glicerina, propilen glicol y sorbitol); agentes de levigación (por ejemplo, aceite mineral y glicerina); aceites (por ejemplo, aceite de Arachis, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y aceite vegetal); bases de pomada (por ejemplo, lanolina, pomada hidrófila, pomada de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrófila, pomada blanca, pomada amarilla y pomada de agua de rosas); potenciadores de penetración (administración transdérmica) (por ejemplo, monohidroxi o polihidroxi alcoholes, alcoholes grasos saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas); plastificantes (por ejemplo, ftalato de dietilo y glicerina); disolventes (por ejemplo, alcohol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerina, alcohol isopropílico, aceite mineral, ácido oleico, aceite de cacahuete, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación); agentes de fluencia (por ejemplo, alcohol cetílico, cera de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla); bases de supositorio (por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas)); tensioactivos (por ejemplo, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, lauril sulfato de sodio y monopalmitato de sorbitán); agentes de suspensión (por ejemplo, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y veegum); edulcorantes, por ejemplo, aspartamo, dextrosa, glicerina, manitol, propilenglicol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa); anti-adherentes de comprimidos (por ejemplo, estearato de magnesio y talco); ligantes de comprimidos (por ejemplo, goma arábica, ácido alginico, carboximetilcelulosa sódica, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, povidona y almidón pregelatinizado); diluyentes de comprimidos y cápsulas (por ejemplo, fosfato de calcio dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón); agentes de recubrimiento de comprimidos (por ejemplo, glucosa líquida, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato ftalato de celulosa y laca); excipientes de compresión directa de comprimidos (por ejemplo, fosfato de calcio dibásico); disgregantes de comprimidos (por ejemplo, ácido alginico, carboximetilcelulosa cálcica, celulosa microcristalina, polacrillina potásica, alginato de sodio, glicolato sódico y almidón); glidantes de
- 60

comprimidos (por ejemplo, sílice coloidal, almidón de maíz y talco); lubricantes de comprimidos (por ejemplo, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de zinc); opacificadores de comprimidos/cápsula (por ejemplo, dióxido de titanio); agentes de pulido de comprimidos (por ejemplo, cera carnauba y cera blanca); agentes espesantes (por ejemplo, cera de abejas, alcohol cetílico y parafina); agentes de tonicidad (por ejemplo, dextrosa y cloruro de sodio); agentes potenciadores de viscosidad (por ejemplo, el ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, povidona, alginato de sodio y tragacanto); y agentes humectantes (por ejemplo, heptadecaetilen oxietanol, lecitinas, monooleato de polietilen sorbitol, monooleato de polioxietilen sorbitol y estearato de polioxietileno).

Los compuestos identificados mediante los procedimientos descritos en el presente documento pueden administrarse como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos cuando la combinación no provoque efectos adversos inaceptables. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con agentes antiobesidad conocidos, o con agentes antidiabéticos o agentes para otra indicación conocidos, y similares, así como con sus mezclas y combinaciones.

Los compuestos identificados mediante los procedimientos descritos en la presente invención también pueden utilizarse en la forma de base libre o en composiciones, en investigación y diagnóstico, o como patrón de referencia analítico y similares. Por tanto, la presente invención incluye composiciones que están formadas por un vehículo inerte y una cantidad eficaz de un compuesto identificado mediante los procedimientos descritos en el presente documento, o su sal o éster. Un vehículo inerte es cualquier material que no interacciona con el compuesto que está portando y que presta soporte, un medio de transporte, masa, un material que se puede trazar y similares, al compuesto que se está portando. Una cantidad eficaz del compuesto es la cantidad que produce un resultado o que ejerce una influencia sobre el procedimiento particular que se está realizando.

Las formulaciones adecuadas para la administración subcutánea, intravenosa, intramuscular y similares, los vehículos farmacéuticos adecuados; y las técnicas para la formulación y la administración pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos muy conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 20ª edición, 2000).

Actividad biológica de los compuestos

Para que la presente invención se entienda mejor, se ofrecen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son sólo ilustrativos y no deben considerarse limitantes del alcance de la invención de ninguna manera. Todas las publicaciones mencionadas en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad.

La demostración de la actividad de los compuestos de la presente invención puede realizarse mediante ensayos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* que son muy conocidos en la técnica. Por ejemplo, para demostrar la eficacia de un agente farmacéutico para el tratamiento de la obesidad y de trastornos relacionados, pueden utilizarse los siguientes ensayos.

Evaluación del efecto del compuesto sobre la inhibición de la actividad enzimática de DGAT-1

El gen de DGAT-1 humano (véase, por ejemplo, la Patente de EEUU N° 6.100.077) se aisló a partir de una biblioteca de ADNc humano mediante PCR. Se construyó un baculovirus AcNPV recombinante en el que el gen para la proteína polihedrina formadora de cuerpos de oclusión se reemplazó por el gen DGAT-1. La secuencia del gen DGAT-1 se insertó en el genoma de AcNPV 3' a la secuencia del promotor de polihedrina, colocando a DGAT-1 bajo el control transcripcional del promotor de polihedrina. Se infectaron células de insecto Sf9 derivadas de *Spodoptera frugiperda* con baculovirus recombinantes que contenían DGAT-1 a una multiplicidad de infección de 5, y se recogieron 48 horas después de la infección. Las células de insecto que expresan DGAT-1 se homogeneizaron con Tris 10 mM, sacarosa 250 mM, pH 7,5, a una concentración de 100 mg por biomasa de células húmeda por ml. El homogeneizado se centrifugó a 25.000 g durante 30 minutos. El sedimento de 25.000 g se descartó y el sobrenadante se centrifugó a 100.000 g durante 1 hora. El sobrenadante de 100.000 g se descartó y el sedimento de membranas que contenía DGAT-1 de 100.000 g se resuspendió en Tris 10 mM, glicerol al 50% (en v/v), pH 7,5.

Se determinó la actividad enzimática de DGAT-1 mediante un protocolo de reparto de fases. De modo específico, las membranas que contenían DGAT-1 se incubaron en tampón didecanoilglicerol 20 mM, ¹⁴C-decanoil-CoA 5 mM, MgCl₂ 2 mM, BSA al 0,04%, HEPES 20 mM, pH 7,5, en presencia de diversas concentraciones de inhibidores. Los ensayos se llevaron a cabo en volúmenes de 100 µl en placas de microvaloración de 96 pocillos con 0,5 µg de proteínas de membrana totales por pocillo. El ensayo se inició con el sustrato y mezclando suavemente durante 1 hora a temperatura ambiente. La actividad se extinguió mediante la adición de 25 µl de una disolución de ácido fosfórico al 0,1%. Se realizó una extracción selectiva del producto de tridecanoilglicerol hidrófobo mediante la adición de 150 µl de fluido de centelleo de reparto de fases Microscint® (Packard, Inc.) y un mezclado vigoroso durante 30 minutos. La cuantificación del producto se llevó a cabo mediante un contador de centelleo MicroBeta® (Wallac, Inc.) después de dejar en reposo durante aproximadamente 16 horas a temperatura ambiente.

Evaluación del efecto del compuesto sobre la inhibición del depósito de triglicéridos celulares

Se llevó a cabo el ensayo basado en células para la DGAT-1 con células de adenocarcinoma colorrectal humano HT-29 (HTB-38, ATCC). Las células HT-29 se cultivaron en placas de 75 cm² hasta una confluencia de aproximadamente 90% en medio DMEM con FBS al 10%, PSF, glutamina y acetato 10 mM. A continuación, las células se volvieron a colocar en placas de 24 pocillos para producir una dilución 1:1,2, y se cultivaron durante aproximadamente 16 horas. Se estimuló la formación de triacilglicéridos mediante la adición de ácido láurico hasta una concentración final del 0,01% en presencia de diversas concentraciones de inhibidores. Tras 6 horas, se liberaron las células de la placa con tripsina, se recogieron mediante centrifugación, se resuspendieron en agua, se trasladaron a vasos de vidrio de HPLC, se congelaron a -70 °C y se liofilizaron. Los sedimentos celulares liofilizados se resuspendieron en 150 µl de tetrahidrofurano de calidad HPLC y se sellaron en viales. Los viales se sometieron a ultrasonido durante 30 minutos con calentamiento en un baño de agua de ultrasonido (Fisher, Inc.). Se cuantificaron los triglicéridos celulares mediante HPLC (HP1100, Agilent, Inc.) utilizando detección de dispersión de luz evaporativa (PL-ELS 1000, Polymer Labs, Inc.). La separación cromatográfica se llevó a cabo con tampón B al 30% hasta el 100% en 4 minutos, seguido de 3 minutos con tampón B al 100% utilizando una columna PLRP S 100 (5 micrómetros, 150 x 4,6 mm, Polymer Labs, Inc.) a 50 °C (A: acetonitrilo al 50%, metanol al 2,5%; B: tetrahidrofurano al 100%). Las inyecciones de muestra fueron de 20 µl, y el detector se ajustó a SLM 0,4, nebulizador a 40 °C y evaporador a 80 °C. Se identificaron y cuantificaron los ácidos grasos no polares y los lípidos de glicerol utilizando patrones disponibles en el mercado.

Evaluación de la eficacia del compuesto sobre la reducción del peso corporal en ratones con obesidad inducida por la dieta

El objetivo de este protocolo fue determinar el efecto de la administración crónica de un compuesto sobre el peso corporal de ratones que se han hecho obesos mediante la exposición a una dieta de 45% kcal/g con alto contenido en grasas durante más de 10 semanas. El peso corporal de los ratones seleccionados para estos estudios era mayor que tres desviaciones estándar del peso de un grupo control de ratones alimentados con pienso para ratones bajo en grasas convencional (5-6% de grasas). Los animales con obesidad inducida por la dieta (DIO) se han utilizado con frecuencia para la determinación de la eficacia de compuestos para reducir el peso corporal (véase, por ejemplo, Brown, y col., Brit. J. Pharmacol. 132: 1898-1904, 2001; Guerre-Millo, y col., J. Biol. Chem., 275(22): 16638-16642, 2000; Han, y col., Intl. J. Obesity and Related Metabolic Disorders, 23(2): 174-179, 1999; Surwit, y col., Endocrinol., 141(10): 3630-3637, 2000).

Este modelo animal se ha utilizado con éxito para la identificación y caracterización del perfil de eficacia de compuestos que se utilizan o se han utilizado para la gestión del peso corporal en seres humanos obesos (véase, por ejemplo, Brown, y col., 2001; Guerre-Millo, y col., 2000; Han, y col., 1999).

Un estudio típico incluyó 60-80 ratones C57b1/J6 macho (n = 10/grupo de tratamiento) con un peso corporal medio de aproximadamente 45 g. Los ratones se mantuvieron en alojamientos para animales convencionales bajo temperatura y humedad controladas y un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas/12 horas. El agua y el alimento estuvieron continuamente a disposición. Los ratones se alojaron individualmente. Los animales recibieron una dosis de simulación con vehículo del estudio durante al menos cuatro días antes de registrar las mediciones de la línea de base de dos días del peso corporal y el consumo de agua y alimento durante 24 horas. Los animales se asignaron a uno de los 6-8 grupos de tratamiento basándose en su peso corporal sobre la línea de base. Los grupos se formaron de manera que la media y el error estándar de la media del peso corporal fueran similares.

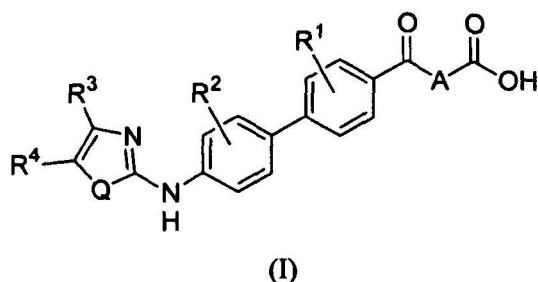
Los animales recibieron con sonda oral (5 ml/kg) diariamente antes de la fase de oscuridad del ciclo de luz/oscuridad durante un número predeterminado de días (de forma típica 8-14 días) con su dosis/compuesto asignado. Se midió el peso corporal, y el consumo de alimento y agua. Los datos se analizaron utilizando la estadística apropiada para el diseño de la investigación. El último día, los animales se sometieron a eutanasia utilizando inhalación de CO₂.

Los compuestos se dosificaron de manera típica a 5 o 10 mg/kg p.o. q.d. como una formulación en suspensión en PEG/agua 50:50, o p.o. b.i.d. como una formulación en suspensión en metilcelulosa al 0,5% y se consideró que los compuestos eran activos si se observaba una reducción estadísticamente significativa en el peso corporal para los animales tratados tras un período de tratamiento de al menos siete días, con relación a los animales de control tratados con vehículo.

Las estructuras, materiales, composiciones y procedimientos descritos en el presente documento intentan ser ejemplos representativos de la invención, se entenderá que el alcance de la invención no está limitado al alcance de los ejemplos. Los expertos en la técnica reconocerán que la invención puede llevarse a cabo con variaciones en las estructuras, materiales, composiciones y procedimientos dados a conocer y tales variaciones se consideraron dentro del ámbito de la invención.

REIVINDICACIONES

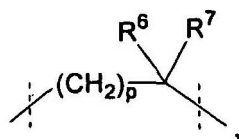
1. Un compuesto de Fórmula (I)



en la que

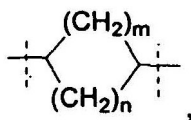
5 Q es O, S, o NR⁵;

A es un conector seleccionado de



en la que p es 1 o 2

y



10

en la que m es 0 y n es 1, 2, 3 o 4,

o

m es 1 y n es 1, 2 o 3,

y

15

en la que dicho conector está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R⁸;

R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆);

R³ se selecciona de hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido por hidroxilo, y fenilo opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o halo;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, nitro y alquilo (C₁-C₆);

20

o

R³ y R⁴ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo de benceno opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), nitro, ciano, haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), aminocarbonilo, alquil (C₁-C₆) aminocarbonilo, bis [alquil (C₁-C₆)] aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil (C₁-C₆) aminosulfonilo, bis [alquil (C₁-C₆)] aminosulfonilo, alquil (C₁-C₆) carbonilamino, alquil (C₁-C₆) sulfonilamino, hidroxilo-alquil (C₂-C₆) aminocarbonilo, 1-morfolinilcarbonilo y 1-piperidinilcarbonilo, y cuando dos de dichos sustituyentes del anillo de benceno son alquilo (C₁-C₆) y están unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo de benceno, pueden estar unidos juntos formando un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros;

25

R⁵ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

30

R⁶ es hidrógeno;

R^7 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con alcoxi (C_1-C_6), bis [alquil (C_1-C_3)] amino o fenilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) o ciano; o

R^6 y R^7 son ambos alquilo (C_1-C_6); o

- 5 R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico de 3 a 5 miembros o un anillo de 6 miembros representado por



en la que W es CH_2 , $C(CH_3)_2$, O, NR^9 , S o SO_2 ;

R^8 es alquilo (C_1-C_6); y

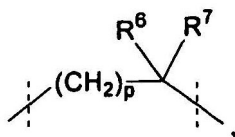
R^9 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);

- 10 o sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables, en el que los derivados éster de compuestos de Fórmula (I) que contienen hidroxí están preparados con un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, benzoico, mandélico, esteárico, láctico, salicílico, hidroxinaftoico, glucoheptónico y glucónico, y en el que los derivados éster de compuestos de Fórmula (I) están preparados con un alcohol seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, butanol, 2-metilpropanol, 2-metoxietanol, 2-(dimetilamino) etanol, 2-(dietilamino) etanol, 2-(1-piperidinil) etanol, 2-(1-morfolinil) etanol, ácido hidroxiacético, N,N-dimetilglicolamida e hidroxiacetona.
- 15

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

Q es NR^5 ;

A es



- 20 en la que p es 1 o 2,

y

en la que dicho conector está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^8 ;

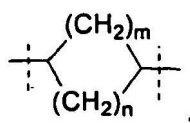
- 25 R^3 y R^4 tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo de benceno opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), nitro, ciano, haloalquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6), aminocarbonilo, alquil (C_1-C_6) aminocarbonilo, bis [alquil (C_1-C_6)] aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil (C_1-C_6) aminosulfonilo, bis [alquil (C_1-C_6)] aminosulfonilo, alquil (C_1-C_6) carbonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfonilamino, hidroxí-alquil (C_2-C_6) aminocarbonilo, 1-morfolinilcarbonilo y 1-piperidinilcarbonilo; y

R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y W son como se definen en la reivindicación 1.

- 30 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

Q es NR^5 ;

A es



en la que m es 0 y n es 1, 2, 3 o 4,

- 35 o

m es 1 y n es 1, 2 o 3,

y

en la que dicho conector está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^8 ;

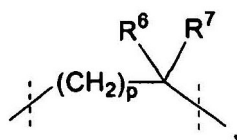
5 R^3 y R^4 tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo de benceno opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), nitro, ciano, haloalquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6), aminocarbonilo, alquil (C_1-C_6) aminocarbonilo, bis [alquil (C_1-C_6)] aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil (C_1-C_6) aminosulfonilo, bis [alquil (C_1-C_6)] aminosulfonilo, alquil (C_1-C_6) carbonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfonilamino, hidroxí-alquil (C_2-C_6) aminocarbonilo, 1-morfolinilcarbonilo y 1-piperidinilcarbonilo; y

10 R^1 , R^2 , R^5 y R^8 son como se definen en la reivindicación 1.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

Q es O;

A es



15 en la que p es 1 o 2,

y

en la que dicho conector está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^8 ;

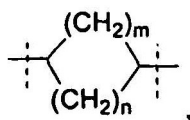
20 R^3 y R^4 tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo de benceno opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), nitro, ciano, haloalquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6), aminocarbonilo, alquil (C_1-C_6) aminocarbonilo, bis [alquil (C_1-C_6)] aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil (C_1-C_6) aminosulfonilo, bis [alquil (C_1-C_6)] aminosulfonilo, alquil (C_1-C_6) carbonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfonilamino, hidroxí-alquil (C_2-C_6) aminocarbonilo, 1-morfolinilcarbonilo y 1-piperidinilcarbonilo; y

R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y W son como se definen en la reivindicación 1.

25 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

Q es O;

A es



en la que m es 0 y n es 1, 2, 3 o 4,

30 o

m es 1 y n es 1, 2 o 3,

y

en la que dicho conector está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^8 ;

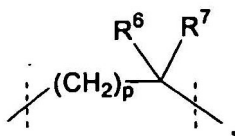
35 R^3 y R^4 tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo de benceno opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), nitro, ciano, haloalquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6), aminocarbonilo, alquil (C_1-C_6) aminocarbonilo, bis [alquil (C_1-C_6)] aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil (C_1-C_6) aminosulfonilo, bis [alquil (C_1-C_6)] aminosulfonilo, alquil (C_1-C_6) carbonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfonilamino, hidroxí-alquil (C_2-C_6) aminocarbonilo, 1-morfolinilcarbonilo y 1-piperidinilcarbonilo; y

R^1 , R^2 y R^8 son como se definen en la reivindicación 1.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

Q es S;

A es



5

en la que p es 1 o 2,

y

en la que dicho conector está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^8 ;

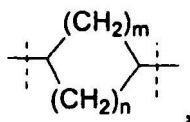
10 R^3 y R^4 tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo de benceno opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), nitro, ciano, haloalquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6), aminocarbonilo, alquil (C_1-C_6) aminocarbonilo, bis [alquil (C_1-C_6)] aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil (C_1-C_6) aminosulfonilo, bis [alquil (C_1-C_6)] aminosulfonilo, alquil (C_1-C_6) carbonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfonilamino, hidroxí-alquil (C_2-C_6) aminocarbonilo, 1-morfolinilcarbonilo y 1-piperidinilcarbonilo; y

15 R^1 , R^2 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 y W son como se definen en la reivindicación 1.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

Q es S;

A es



20 en la que m es 0 y n es 1, 2, 3 o 4,

o

m es 1 y n es 1, 2 o 3,

y

en la que dicho conector está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^8 ;

25 R^3 y R^4 tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo de benceno opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), nitro, ciano, haloalquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6), aminocarbonilo, alquil (C_1-C_6) aminocarbonilo, bis [alquil (C_1-C_6)] aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil (C_1-C_6) aminosulfonilo, bis [alquil (C_1-C_6)] aminosulfonilo, alquil (C_1-C_6) carbonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfonilamino, hidroxí-alquil (C_2-C_6) aminocarbonilo, 1-morfolinilcarbonilo y 1-piperidinilcarbonilo; y

30

R^1 , R^2 y R^8 son como se definen en la reivindicación 1.

8. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 4-[4'-(1H-bencimidazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;

ácido 4-{4'-[(5-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;

35 ácido trans-2-{[4'-(1H-bencimidazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}ciclopentano-carboxílico;

ácido trans-2-{[4'-[(5-metoxi-1H-bencimidazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]carbonil}ciclopentano-carboxílico;

ácido trans-2-([4'-[5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil)ciclopentano-carboxílico;
 ácido trans-2-([4'-[5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il]amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil)ciclopentano-carboxílico;
 ácido trans-(1R,2R)-2-([4'-(1H-benzimidazol-2-ilamino)-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il]carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
 5 ácido trans-(1R,2R)-2-([3'-fluoro-4'-[5-metoxi-1H-benzimidazol-2-il]amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil) ciclopentano-carboxílico; y
 ácido trans-(1R,2R)-2-([3'-fluoro-4'-[5-(trifluorometil)-1H-benzimidazol-2-il]amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil) ciclopentano-carboxílico.

9. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

- 10 ácido 4-[4'-(1,3-benzoxazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-4-oxo-2-(2-feniletil)butanoico;
 ácido 2,2-dimetil-4-[4'-[(6-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]-4-oxobutanoico;
 ácido 4-[4'-[(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
 ácido 4-[4'-[(6-metoxi-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
 ácido 2,2-dimetil-4-[4'-[(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]-4-oxobutanoico;
 ácido 2,2-dimetil-4-[4'-[(4-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]-4-oxobutanoico;
 15 ácido 2,2-dimetil-4-oxo-4-[4'-(5,6,7,8-tetrahidronafto[2,3-d][1,3]oxazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]butanoico;
 ácido 4-[4'-[(5-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
 ácido 4-[4'-[(5-isopropil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
 ácido 2,2-dimetil-4-oxo-4-[4'-[(5-propil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]butanoico;
 ácido trans-2([4'-[(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]carbonil) ciclopentano-carboxílico;
 20 ácido trans-2([4'-[(6-metoxi-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]carbonil) ciclopentano-carboxílico;
 ácido trans-2([4'-[(5-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]carbonil) ciclopentano-carboxílico;
 ácido trans-2([4'-[(5,6-dimetil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]carbonil)ciclopentano-carboxílico;
 ácido trans-2([4'-(1,3-benzoxazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil)ciclopentano-carboxílico;
 ácido trans-2([4'-[(6-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]carbonil) ciclopentano-carboxílico;
 25 ácido trans-2([4'-[(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]carbonil) ciclopentano-carboxílico;
 ácido trans-(1R,2R)-2-([4'-[(5-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
 ácido trans-(1R,2R)-2-([4'-[(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
 ácido trans-(1R,2R)-2-([4'-[(6-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
 ácido trans-(1R,2R)-2-([4'-[(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
 30 ácido trans-(1R,2R)-2-([4'-[5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-il]amino]-1,1'-bifenil-4-il)carbonil) ciclopentano-carboxílico;
 ácido trans-(R,2R)-2-([4'-[(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]carbonil)-ciclopentano-carboxílico.
 ácido trans-(1S,2S)-2-([4'-[(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
 ácido trans-2([4'-[(6-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il] carbonil) ciclohexano-carboxílico;
 35 ácido trans-2([4'-[(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il] carbonil) ciclohexano-carboxílico;
 ácido 4-[4'-[(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]-4-oxo-2-(2-feniletil) butanoico;
 ácido trans-2-([3'-fluoro-4'-[(6-metoxi-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]carbonil)-ciclopentano-carboxílico;

- ácido trans-2-({4'-[(6-cloro-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-(1R,2R)-2-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-carbonil) ciclopentanecarboxílico;
- 5 ácido trans-(1R,2R)-2-({3'-fluoro-4'-[(5-fluoro-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-carbonil) ciclopentanecarboxílico;
- ácido trans-(11R,2R)-2-({3'-fluoro-4'-[(6-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il} carbonil)ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-(1R,2R)-2-({3'-fluoro-4'-[(5-metil-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il} carbonil)ciclopentano-carboxílico; y
- 10 ácido trans-(1R,2R)-2-({3'-fluoro-4'-[(5-(trifluorometil)-1,3-benzoxazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclopentano-carboxílico.
- 10.** El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:
- ácido 4-[4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
- ácido 4-[4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
- 15 ácido 4-[4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
- ácido 2,2-dimetil-4-oxo-4-[4'-(1,3-tiazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]butanoico;
- ácido 4-[4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-2-(2-metoxietil)-4-oxobutanoico;
- ácido 4-[4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]-2-(2-metoxietil)-4-oxobutanoico;
- ácido 4-[4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]-2-(2-metoxietil)-4-oxobutanoico;
- 20 ácido trans-2-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il} carbonil) ciclobutano-carboxílico;
- ácido trans-2-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il} carbonil) ciclopentano-carboxílico;
- ácido 4-[4'-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
- ácido 2,2-dimetil-4-[4'-[(6-nitro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]-4-oxobutanoico;
- ácido 4-[4'-[(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
- 25 ácido trans-(1R,2R)-2-([4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil) ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-2-([4'-(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]carbonil)ciclopentano-carboxílico;
- ácido 4-[4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]-4-oxo-2-(2-feniletil) butanoico;
- ácido 2-(2-[4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]-2-oxoetil)pentanoico;
- ácido trans-2-({4'-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclopentano-carboxílico;
- 30 ácido trans-2-({4'-[(6-nitro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-2-({4'-[(4-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclopentano-carboxílico;
- ácido 4-[4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]-2-[2-(dimetilamino) etil]-4-oxobutanoico;
- ácido 2-[2-(dimetilamino)etil]-4-[4'-[(5-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]-4-oxobutanoico;
- ácido 2-[2-(dimetilamino)etil]-4-[4'-[(6-nitro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il]-4-oxobutanoico;
- 35 ácido trans-2-({4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-2-({4'-[(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-2-({4'-[(6-etoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-2-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-(1R,2R)-2-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-ciclopentano-carboxílico;

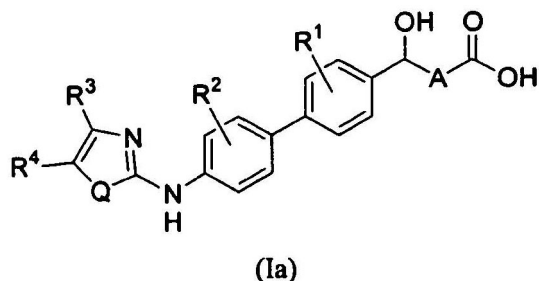
- ácido trans-(1S,2S)-2-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentano-carboxílico;
- ácido 2,2-dimetil-4-{4'-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-4-oxobutanoico;
- ácido 4-(4'-[(4-(4-clorofenil)-1,3-tiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
- 5 ácido trans-(1R,2R)-2-({4'-[(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-(1S,2S)-2-({4'-[(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentano-carboxílico;
- ácido cis-3-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il} carbonil)ciclohexano-carboxílico;
- ácido cis-3-({4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclohexano-carboxílico;
- 10 ácido trans-2-({4'-[(6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-(1R,2R)-2-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-(1R,2R)-2-({4'-[(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-(1S,2S)-2-({4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-(1S,2S)-2-({4'-[(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
- 15 ácido trans-2-({4'-[(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-2-({4'-[(4-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-2-({4'-[(5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-2-({4'-[(6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-2-({4'-[(5-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclopentano-carboxílico;
- 20 ácido trans-2-({4'-[(5,7-dimetil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-2-({4'-[(5,6-dimetil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclopentano-carboxílico;
- ácido 4-(4'-[(6-etoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il)-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
- ácido 4-{4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-2,2-dimetil-4-oxobutanoico;
- ácido trans-2-({4'-[(5,7-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclopentano-carboxílico;
- 25 ácido trans-2-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopropano-carboxílico;
- ácido trans-(1R,2R)-2-({4'-[(5-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}-carbonil) ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-2-({4'-[(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopropano-carboxílico;
- ácido trans-2-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclohexano-carboxílico;
- 30 ácido trans-2-({4'-[(4-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclopropano-carboxílico;
- ácido trans-2-({4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopropano-carboxílico;
- ácido trans-2-({4'-[(5,7-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopropano-carboxílico;
- ácido trans-2-({4'-[(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopropano-carboxílico;
- ácido trans-2-({4'-[(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclobutano-carboxílico;
- 35 ácido trans-2-({4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclobutano-carboxílico;
- ácido trans-2-({4'-[(4-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il} carbonil) ciclobutano-carboxílico;
- ácido trans-(1R,2R)-2-({4'-[(6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentano-carboxílico;

- ácido trans-2-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-2-({3'-fluoro-4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-(1R,2R)-2-({4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclopentano-carboxílico;
- 5 ácido trans-(1R,2R)-2-({3'-fluoro-4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-2-({4'-[(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-(1R,2R)-2-({4'-[(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentano-carboxílico;
- 10 ácido trans-(1S,2S)-2-({4'-[(4,6-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-(1R,2R)-2-({3'-fluoro-4'-[(6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentano-carboxílico;
- 15 ácido trans-(1R,2R)-2-({3'-fluoro-4'-[(5-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-(1R,2R)-2-({3'-fluoro-4'-[(4-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-(1R,2R)-2-({4'-[(5-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclopentano-carboxílico;
- 20 ácido trans-(1R,2R)-2-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-(1R,2R)-2-({3'-fluoro-4'-[(6-metil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclopentano-carboxílico;
- 25 ácido trans-(1R,2R)-2-({4'-[(5,7-dimetil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-(1R,2R)-2-({4'-[(5,7-difluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-(1R,2R)-2-({3'-fluoro-4'-[(5-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentano-carboxílico;
- 30 ácido trans-(1R,2R)-2-({3'-fluoro-4'-[(6-(trifluorometoxi)-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-2-({3'-fluoro-4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclobutano-carboxílico;
- ácido trans-2-({4'-[(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclobutano-carboxílico;
- ácido trans-2-({4'-[(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclopropano-carboxílico;
- 35 ácido trans-2-({3'-fluoro-4'-[(6-metoxi-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)ciclopropano-carboxílico;
- ácido trans-(1R,2R)-2-({3'-fluoro-4'-[(6-isopropil-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclopentano-carboxílico;
- ácido trans-2-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-ciclopentano-carboxílico;
- 40 ácido trans-2-({3'-fluoro-4'-[(6-(trifluorometil)-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil) ciclopentano-carboxílico; y
- ácido 4-{4'-[(6-cloro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-3'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il}-4-oxo-2-(2-feniletil)butanoico;
- 11.** El compuesto de la reivindicación 1 que es
- ácido 4-{4'-[(1,3-benzotiazol-2-ilamino)-1,1'-bifenil-4-il]-2,2-dimetil-4-oxobutanoico.

12. El compuesto de la reivindicación 1 que es

ácido trans-(1R,2R)-2-({3'-fluoro-4'-[(6-fluoro-1,3-benzotiazol-2-il)amino]-1,1'-bifenil-4-il}carbonil)-ciclopentanocarboxílico;

13. Un compuesto de Fórmula (Ia)

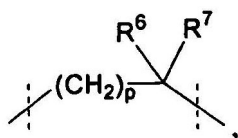


5

en la que

Q es O, S, o NR⁵;

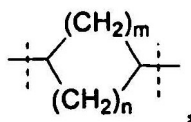
A es un conector seleccionado de



10

en la que p es 1 o 2

y



en la que m es 0 y n es 1, 2, 3 o 4,

o

15

m es 1 y n es 1, 2 o 3,

y

en la que dicho conector está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R⁸;

R¹ y R² se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆);

20

R³ se selecciona de hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido por hidroxilo, y fenilo opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆) o halo;

R⁴ se selecciona de hidrógeno, nitro y alquilo (C₁-C₆);

o

25

R³ y R⁴ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo de benceno opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo, alquilo (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), nitro, ciano, haloalquilo (C₁-C₆), haloalcoxi (C₁-C₆), aminocarbonilo, alquil (C₁-C₆) aminocarbonilo, bis [alquil (C₁-C₆)] aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil (C₁-C₆) aminosulfonilo, bis [alquil (C₁-C₆)] aminosulfonilo, alquil (C₁-C₆) carbonilamino, alquil (C₁-C₆) sulfonilamino, hidroxilo-alquil (C₂-C₆) aminocarbonilo, 1-morfolinilcarbonilo y 1-piperidinilcarbonilo, y cuando dos de dichos sustituyentes del anillo de benceno son alquilo (C₁-C₆) y están unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo de benceno, pueden estar unidos juntos formando un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros;

30

R⁵ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

R^6 es hidrógeno;

R^7 es hidrógeno

o

alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con alcoxi (C_1-C_6), bis [alquil (C_1-C_3)] amino

5 o

fenilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) o ciano;

o

R^6 y R^7 son ambos alquilo (C_1-C_6);

o

10 R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico de 3 a 5 miembros

o

un anillo de 6 miembros representado por



15 en la que W es CH_2 , $C(CH_3)_2$, O, NR^9 , S o SO_2 ;

R^8 es alquilo (C_1-C_6);

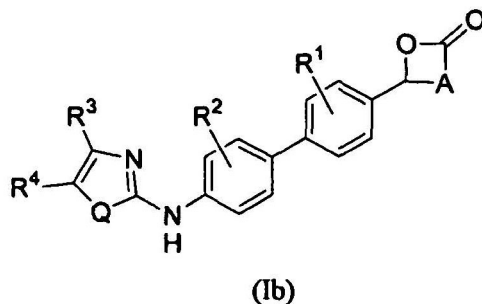
y

R^9 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);

20 o sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables, en el que los derivados éster de compuestos de Fórmula (Ia) que contienen hidroxilo están preparados con un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, benzoico, mandélico, esteárico, láctico, salicílico, hidroxinaftoico, glucoheptónico y glucónico, y en el que los derivados éster de compuestos de Fórmula (Ia) están preparados con un alcohol seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol, isopropanol, butanol, 2-metilpropanol, 2-metoxietanol, 2-(dimetilamino) etanol, 2-(dietilamino) etanol, 2-(1-piperidinil) etanol, 2-(1-morfolinil) etanol, ácido hidroxiacético, N,N-dimetilglicolamida e

25 hidroxiacetona.

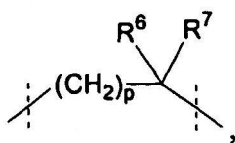
14. Un compuesto de Fórmula (Ib)



en la que

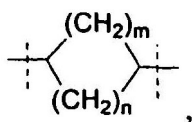
Q es O, S, o NR^5 ;

30 A es un conector seleccionado de



en la que p es 1 o 2

y



5 en la que m es 0 y n es 1, 2, 3 o 4,

o

m es 1 y n es 1, 2 o 3,

y

en la que dicho conector está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R^8 ;

10 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, alquilo (C_1-C_6) y alcoxi (C_1-C_6);

R^3 se selecciona de hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido por hidroxilo, y fenilo opcionalmente sustituido con alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) o halo;

R^4 se selecciona de hidrógeno, nitro y alquilo (C_1-C_6);

o

15 R^3 y R^4 tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un anillo de benceno opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados de halo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6), nitro, ciano, haloalquilo (C_1-C_6), haloalcoxi (C_1-C_6), aminocarbonilo, alquil (C_1-C_6) aminocarbonilo, bis [alquil (C_1-C_6)] aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil (C_1-C_6) aminosulfonilo, bis [alquil (C_1-C_6)] aminosulfonilo, alquil (C_1-C_6) carbonilamino, alquil (C_1-C_6) sulfonilamino, hidroxilo-alquil (C_2-C_6) aminocarbonilo, 1-morfolinilcarbonilo y 1-piperidinilcarbonilo, y cuando dos de dichos sustituyentes del anillo de benceno son alquilo (C_1-C_6) y están unidos a átomos de carbono adyacentes del anillo de benceno, pueden estar unidos juntos formando un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros;

R^5 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);

R^6 es hidrógeno;

25 R^7 es hidrógeno

o

alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con alcoxi (C_1-C_6), bis [alquil (C_1-C_3)] amino

o

fenilo opcionalmente sustituido con halo, alquilo (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_6) o ciano;

30 o

R^6 y R^7 son ambos alquilo (C_1-C_6);

o

R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al que están unidos, pueden formar un anillo carbocíclico de 3 a 5 miembros

35 o

un anillo de 6 miembros representado por



en la que W es CH₂, C(CH₃)₂, O, NR⁹, S o SO₂;

R⁸ es alquilo (C₁-C₆);

y

5 R⁹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

o sus ésteres y sales farmacéuticamente aceptables, en el que los derivados éster de compuestos de Fórmula (Ib) que contienen hidroxilo están preparados con un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido acético, benzoico, mandélico, esteárico, láctico, salicílico, hidroxinaftoico, glucoheptónico y glucónico.

10 **15.** Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes farmacéuticos.

15 **17.** La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en la que dicho agente farmacéutico es un agente anti-obesidad seleccionado del grupo que consiste en agonistas de β-3, antagonistas de CB-1, inhibidores del neuropéptido Y5, supresores del apetito e inhibidores de lipasa.

20 **18.** La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en la que dicho agente farmacéutico es un agente para el tratamiento de la diabetes seleccionado del grupo que consiste en insulina, derivados de la insulina, ligandos de PPAR, fármacos de sulfonilurea, inhibidores de α-glucosidasa, biguanidas, inhibidores de PTP-1B, inhibidores de DPP-IV, inhibidores de 11-beta-HSD, GLP-1 y derivados de GLP-1, GIP y derivados de GIP, PACAP y derivados de PACAP, y secretina y derivados de secretina.

25 **19.** La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en la que dicho agente farmacéutico es un agente para el tratamiento de trastornos lipídicos seleccionado del grupo que consiste en inhibidores de la HMG-CoA, ácido nicotónico, compuestos que disminuyen los ácidos grasos, fármacos que disminuyen los lípidos, inhibidores de la ACAT, secuestrantes biliares, inhibidores de la recaptación de ácidos biliares, inhibidores del transporte de triglicéridos microsómicos, y derivados del ácido fíbrico.

30 **20.** La composición farmacéutica de la reivindicación 16, en la que dicho agente farmacéutico es un agente antihipertensor seleccionado del grupo que consiste en β-bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, diuréticos, inhibidores de renina, inhibidores de la ACE, antagonistas del receptor AT-1, antagonistas del receptor ET y nitratos.

21. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 **22.** Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes farmacéuticos.

23. Compuestos según la reivindicación 1 para el tratamiento y/o la profilaxis de la obesidad y de trastornos relacionados con la obesidad.

40 **24.** Medicamento que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1 en combinación con al menos un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, farmacéuticamente seguro.

25. Uso de compuestos según la reivindicación 1 para fabricar un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la obesidad y de trastornos relacionados con la obesidad.

45 **26.** Uso de compuestos según la reivindicación 1 para fabricar un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos relacionados con la obesidad, en el que dichos trastornos relacionados con la obesidad se seleccionan del grupo que consiste en dislipidemia, cálculos biliares de colesterol, enfermedad de la vesícula biliar, gota, anomalías menstruales, infertilidad, ovarios poliquísticos, osteoartritis, apnea del sueño, hipertrigliceridemia, síndrome X, diabetes tipo 2, enfermedades ateroscleróticas, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, bajos niveles de

HDL, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad cardíaca coronaria, arteriopatía coronaria, enfermedad cerebrovascular, ictus y enfermedad de vasos periféricos.

27. Uso de compuestos según la reivindicación 1 para fabricar un medicamento para inducir la pérdida de peso.

28. Uso de compuestos según la reivindicación 1 para fabricar un medicamento para prevenir el aumento de peso.

5 29. Uso de la composición según las reivindicaciones 15, 16, 17, 18 o 19 para fabricar un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la obesidad y de trastornos relacionados con la obesidad.

30. Medicamento que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1 en combinación con uno o más agentes farmacéuticos.

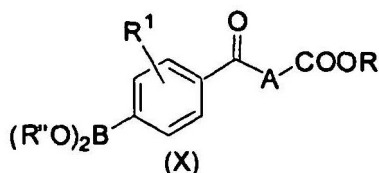
31. Medicamento según la reivindicación 24 para el tratamiento y/o la profilaxis de la obesidad.

10 32. Un procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula (VIII) que comprende las etapas de:

hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II)

en la que

R es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);



15 X es Cl, Br o I; y

R¹ y A son como se definen en el reivindicación 1;

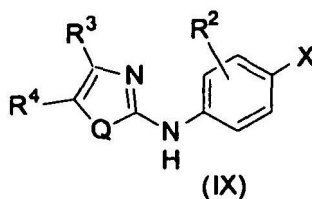
con un reactivo éster borónico para dar un compuesto de Fórmula (X)

en la que

R es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆); y

20 R¹ y A son como se definen en el reivindicación 1;

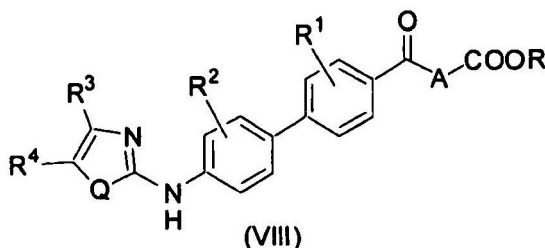
y acoplando el compuesto de Fórmula (X) con un compuesto de Fórmula (IX)



en la que

R², R³, R⁴ y Q son como se definen en el reivindicación 1;

25 en presencia de un catalizador de paladio, y opcionalmente en presencia de una base, para dar el compuesto de Fórmula (VIII)



en la que

R es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆),

R¹, R², R³, R⁴, A y Q son como se definen en el reivindicación 1.

- 5 **33.** El procedimiento de la reivindicación 32, en el que el reactivo éster borónico es pinacol borano y la base es carbonato de potasio.