

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 543**

51 Int. Cl.:

C07C 211/29	(2006.01)	C07C 233/66	(2006.01)
C07C 215/08	(2006.01)	C07C 233/73	(2006.01)
C07C 217/58	(2006.01)	C07C 233/78	(2006.01)
C07C 229/36	(2006.01)	C07C 235/20	(2006.01)
C07C 229/38	(2006.01)	C07C 235/34	(2006.01)
C07C 233/09	(2006.01)		
C07C 233/13	(2006.01)		
C07C 233/18	(2006.01)		
C07C 233/56	(2006.01)		
C07C 233/60	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06839913 .8**
96 Fecha de presentación: **16.11.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1954668**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **13.08.2008**

54 Título: **COMPUESTOS HOMO- Y HETEROCÍCLICOS ADECUADOS COMO INHIBIDORES DE LA PTEC.**

30 Prioridad:
23.11.2005 US 739374 P
13.11.2006 US 558979

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.01.2012

73 Titular/es:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD
PRINCETON NJ 08543-4000, US

72 Inventor/es:
SALVATI, Mark E.;
FINLAY, Heather;
CHEN, Bang-chi;
HARIKRISHNAN, Lalgudi S.;
JIANG, Ji;
JOHNSON, James A.;
KAMAU, Muthoni G.;
LAWRENCE, Michael R.;
LI, Jianqing;
LLOYD, John;
MILLER, Michael Matthew;
PI, Zulan;
QIAO, Jennifer X.;
RAMPULLA, Richard;
WANG, Tammy C.;
WANG, Yufeng;
YANG, Wu y
ROBERGE, Jacques Y.

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 2 372 543 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos homo- y heterocíclicos adecuados como inhibidores de la PTEC

Campo de la invención

La presente invención proporciona inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesiterilo (PTEC), composiciones farmacéuticas que contienen dichos inhibidores y el uso de dichos inhibidores para elevar determinados niveles de lípidos en plasma, incluyendo colesterol relacionado con lipoproteínas de alta densidad (HDL) y para disminuir otros niveles de lípidos en plasma determinados, tales como colesterol relacionado con lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos y por consiguiente para tratar enfermedades influenciadas por niveles bajos de colesterol HDL y/o niveles altos de colesterol LDL y triglicéridos, tales como aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares en determinados mamíferos (es decir, los que en su plasma existe la PTEC), incluyendo seres humanos.

Antecedentes de la invención

La aterosclerosis y su enfermedad arterial coronaria (EAC) asociada es la principal causa de mortalidad en el mundo industrializado. A pesar de los intentos realizados para modificar los factores de riesgo secundarios (tabaquismo, obesidad, sedentarismo) y el tratamiento de la dislipidemia con modificación de la dieta y farmacoterapia, la enfermedad cardíaca coronaria (ECC) sigue siendo la causa más común de muerte en los Estados Unidos, donde las enfermedades cardiovasculares representan el 44 % de todas las muertes, asociándose el 53 % de estas muertes con enfermedad cardíaca coronaria aterosclerótica.

Se ha demostrado que el riesgo de desarrollar aterosclerosis está fuertemente correlacionado con determinados niveles de lípidos en plasma. Aunque el nivel elevado del C-LDL puede ser la forma de dislipidemia más reconocida, este no es el único autor significativo asociado a lípidos para desarrollar la ECC. El nivel bajo del C-HDL es también un factor de riesgo conocido para desarrollar la ECC (Gordon, D J. y col., "High-density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease", *Circulation*, (1989), 79:8-15).

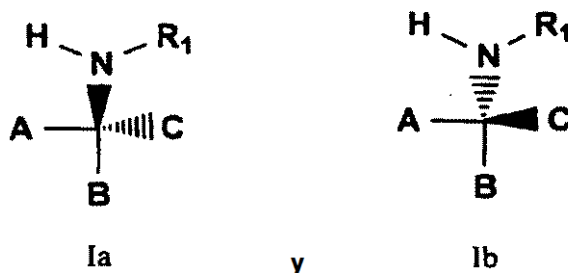
Los niveles altos de colesterol-LDL y de triglicéridos se correlacionan positivamente con el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, mientras que los niveles altos de colesterol-HDL se correlacionan negativamente. Por tanto, la dislipidemia no es un perfil de riesgo unitario para desarrollar la ECC sino que puede comprender una o más de tres anomalías lipídicas. La función de esta glucoproteína plasmática de 70.000 daltons, encontrada en varias especies animales, incluyendo seres humanos, es transferir ésteres de colesiterilo y triglicéridos entre partículas de lipoproteínas, incluyendo lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y quilomicrones. El resultado neto de la actividad de la PTEC es una disminución del colesterol HDL y un aumento del colesterol LDL. Se piensa que este efecto sobre el perfil de las lipoproteínas es pro-aterogénico, especialmente en sujetos cuyo perfil lipídico constituye un riesgo aumentado para desarrollar la ECC.

No existen terapias completamente satisfactorias que eleven la HDL. La niacina puede aumentar significativamente la HDL pero tiene graves inconvenientes de tolerancia que reducen el cumplimiento. Los fibratos y los inhibidores de la HMG CoA reductasa aumentan el C-HDL solo moderadamente (aprox. un 10-12 %). Como resultado, existe una necesidad médica significativa insatisfecha de un agente que se tolere bien que pueda elevar significativamente niveles de HDL en plasma, invirtiendo o disminuyendo por tanto la progresión de la aterosclerosis. El documento WO 2005/037796 describe compuestos de tetrahidrobenzazepina que son útiles para el tratamiento, prevención o mejora de enfermedades mediadas por la proteína de transferencia de ésteres de colesiterilo. El documento US 2002/0177708 describe compuestos de aminoalcohol sustituidos en posición 1, halogenados, (R)-quirales sustituidos por arilo y eteroarilo que son útiles como inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesiterilo y por lo tanto para el tratamiento de la aterosclerosis y otras enfermedades arteriales coronarias.

Por lo tanto, aunque existe una diversidad de terapias contra la aterosclerosis, existe una necesidad continua y una búsqueda continua en este campo de la técnica para terapias alternativas.

Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos heterocíclicos y compuestos relacionados que tienen las siguientes estructuras generales:



en las que A, B, C y R_1 se definen más adelante.

Mediante el uso de una cantidad efectiva respectiva de al menos un compuesto descrito en el presente documento, se proporcionan procedimientos para tratar, prevenir o ralentizar el avance de una enfermedad que requiera la inhibición de proteína de transferencia de colesterol éster o que inhibe la proteína de transferencia de colesterol éster.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto descrito en el presente documento y un transportador o vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo. Dichas composiciones pueden comprender adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Definiciones

- Los términos "alq" o "alquilo" se refieren a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o de 1 a 8 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo o cualquier subconjunto de los anteriores. La expresión "alquilo sustituido" se refiere a grupos alquilo sustituidos con uno o más grupos (tales como con los grupos descritos anteriormente en la definición de R^{10}), tales como los seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), éster de alquilo (opcionalmente sustituido), éster de arilo (opcionalmente sustituido), alcanilo (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores.

- El término "alqueno" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono o de 2 a 4 átomos de carbono, y al menos un doble enlace carbono-carbono (tanto cis como trans), tales como etenilo. La expresión "alqueno sustituido" se refiere a grupos alqueno sustituidos con uno o más grupos (tales como con los grupos descritos anteriormente en la definición de R^{10}), tales como los seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), éster de alquilo (opcionalmente sustituido), éster de arilo (opcionalmente sustituido), alcanilo (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores.

- El término "alquino" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 12 átomos de carbono o de 2 a 4 átomos de carbono, y al menos un triple enlace carbono-carbono, tal como etinilo. El término "alquino sustituido" se refiere a grupos alquino sustituidos con uno o más grupos (tales como con los grupos descritos anteriormente en la definición de R^{10}), tales como los seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), éster de alquilo (opcionalmente sustituido), éster de arilo (opcionalmente sustituido), alcanilo (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores.

- El término "arilo" se refiere a grupos que contienen anillos mono-, bi- o tricíclicos, aromáticos homocíclicos (es decir, de hidrocarburo), tales como los que tienen de 6 a 12 miembros, tales como fenilo, naftilo y bifenilo. Fenilo es un ejemplo de un grupo arilo. El término "arilo sustituido" se refiere a grupos arilo sustituidos con uno o más grupos (tales como con los grupos descritos anteriormente en la definición de R^{10}), tales como los seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, alqueno (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), heterociclo (opcionalmente sustituido), halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alcanilo (opcionalmente sustituido), aroilo (opcionalmente sustituido), éster de alquilo (opcionalmente sustituido), éster de arilo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores, donde, opcionalmente, uno o más pares de sustituyentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros.

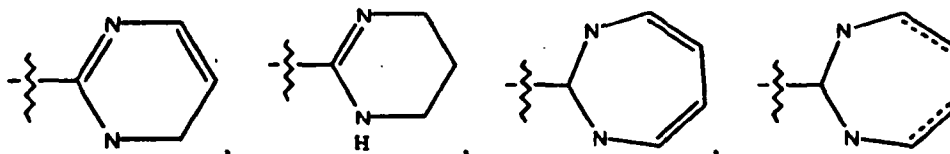
- El término "cicloalquilo" se refiere a grupos de anillo mono-, bi- o tricíclicos homocíclicos de 3 a 15 átomos de carbono que están, respectivamente, totalmente saturados y parcialmente insaturados. Los anillos de los grupos cicloalquilo de anillo múltiple pueden estar condensados, puenteados y/o unirse a través de una o más uniones espiro. El término "cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo sustituido con uno o más grupos (tales

como con los grupos descritos anteriormente en la definición de R¹⁰), tales como los seleccionados entre arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo, carbociclo sustituido, halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), éster de alquilo (opcionalmente sustituido), éster de arilo (opcionalmente sustituido), alcanilo (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano y sulfonilo, o cualquier subconjunto de los anteriores.

Los términos "halógeno" "halo" se refieren a flúor, cloro, bromo y yodo.

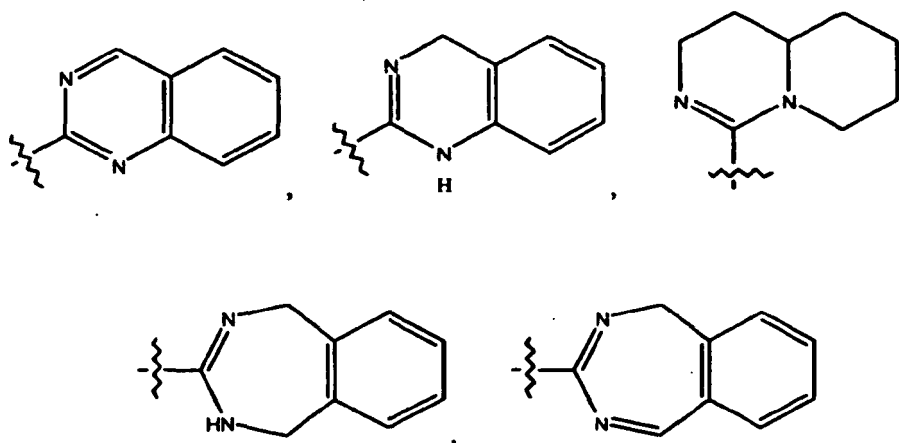
Los términos o expresiones "heterociclo", "heterocíclico", "grupo heterocíclico" o "heterociclilo" se refiere a grupos cíclicos totalmente saturados o parcial o completamente insaturados, incluyendo aromáticos ("heteroarilo") o a grupos cíclicos no aromáticos (por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de 3 a 13 miembros en el anillo, bicíclicos de 7 a 17 miembros en el anillo o tricíclicos de 10 a 20 miembros en el anillo, tales como, en ciertas realizaciones, un anillo monocíclico o bicíclico que contiene un total de 3 a 10 átomos en el anillo), que tiene al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene al menos un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno pueden cuaternizarse opcionalmente. El grupo heterocíclico puede estar unido en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillos. Los anillos de los heterociclos de múltiples anillos pueden ser condensados, puenteados y/o unirse a través de una o más uniones espiro.

Los grupos heterocíclicos monocíclicos ejemplares incluyen azetidino, pirrolidino, pirrolilo, pirazolilo, oxetano, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrahidropirranilo, tetrazolilo, triazolilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, tiamorfolinil sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo,



y similares.

Los grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotienilo, quinoclidinilo, quinolinilo, tetra-hidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzopirranilo, indolizínilo, benzofurilo, benzofuranilo, dihydrobenzofuranilo, cromonilo, coumarinilo, benzodioxolilo, dihydrobenzodioxolilo, benzodioxinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo (tales como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo o furo[2,3-b]piridinilo), dihydroisoindolilo, dihydroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), tetrahydroquinolinilo, azabicycloalquilo (tales como 6-azabicyclo[3,2,1]octano), azaespiroalquilo (tales como 1,4 dioxo-8-azaespiro[4,5]decano), imidazopiridinilo (tal como imidazo[1,5-a]piridin-3-ilo), triazolopiridinilo (tal como 1,2,4-triazolo[4,3-a]piridin-3-ilo) y hexahidroimidazopiridinilo (tal como 1,5,6,7,8a-hexahidroimidazo[1,5-a]piridin-3-ilo),



y similares.

Los grupos heterocíclicos tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, benzidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

Las expresiones "heterociclo sustituido", "heterocíclico sustituido", "grupo heterocíclicos sustituido" y "heterociclilo sustituido" se refieren a heterociclilo, heterocíclico y grupos heterociclilo sustituidos con uno o más grupos (tales como con los grupos descritos anteriormente en la definición de R¹⁰), tales como los seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, alquenoilo, oxo, arilo, arilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, carbociclo (opcionalmente sustituido), halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alcanóilo (opcionalmente sustituido), aroílo (opcionalmente sustituido), éster de alquilo (opcionalmente sustituido), éster de arilo (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amido, amino, amino sustituido, lactama, urea, uretano, sulfonilo o cualquier subconjunto de los anteriores, donde opcionalmente uno o más pares de sustituyentes junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de 3 a 7 miembros.

A lo largo de la memoria descriptiva, pueden escogerse grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar compuestos y restos estables.

Los compuestos de fórmulas Ia y Ib forman sales o solvatos que también están dentro del alcance de la presente invención. La referencia a un compuesto de la fórmula Ia o Ib en el presente documento, se entiende que incluye referencia a sales del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término "sal" o "sales", como se emplea en el presente documento, representa sales ácidas o básicas formadas con ácidos y bases orgánicos y/o inorgánicos. Además, cuando un compuesto de fórmula Ia o Ib contiene tanto un resto ácido como un resto básico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal" o "sales" como se usa en el presente documento. Se prefieren sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también pueden ser útiles otras sales, por ejemplo, en las etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación. Pueden formarse sales de los compuestos de la fórmula Ia y Ib, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula Ia o Ib con una cantidad de un ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio, tal como uno en el que la sal se precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Los compuestos de fórmula Ia y Ib que contienen un resto básico pueden formar sales con una diversidad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales de adición de ácidos ejemplares incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con bromuro de hidrógeno), yodhidratos, 2-hidroxietanosulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los que se forman con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los que se han mencionado anteriormente en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos, tales como tosilatos, undecanoatos y similares.

Los compuestos de fórmula Ia y Ib que contienen un resto ácido pueden formar sales con una diversidad de bases orgánicas e inorgánicas. Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, dicitohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(dehidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butilaminas y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina y similares.

Pueden cuaternizarse grupos que contiene nitrógeno básico con agentes, tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Cualquier compuesto que puede convertirse *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula Ia o Ib) es un profármaco.

El término "profármacos" como se emplea en el presente documento incluye ésteres y carbonatos formados haciendo reaccionar uno o más hidroxilos de compuestos de fórmula Ia y Ib con agentes de acilación sustituidos con alquilo, alcoxi o arilo, empleando procedimientos conocidos por los expertos en la materia para general acetatos, pivalatos, metilcarbonatos, benzoatos y similares.

Diversas formas de profármacos se conocen bien en la técnica y se describe en:

- a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth y col., cap. 31 (Academic Press, 1996);
- b) Design of Prodrugs, editado por H. Bundgaard (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds., cap. 5, págs. 113-191 (Harwood Academic Publishers, 1991); y
- d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa y Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

Además, compuestos de la presente invención, después de su preparación, se aíslan y purifican preferentemente para obtener una composición que contenga un

En la medida en que compuestos de la fórmula Ia y Ib, y sales de los mismos, puedan existir en sus formas tautoméricas, todas esas formas tautoméricas se contemplan en el presente documento como parte de la presente invención.

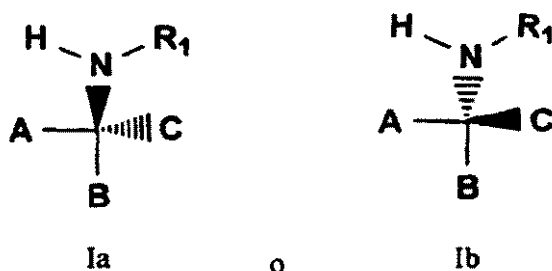
Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en los diversos sustituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos) y formas diastereoméricas, se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar mezclados, por ejemplo, en forma de racematos o con todos los demás estereoisómeros u otros estereoisómeros seleccionados.

Las expresiones "incluyendo", "tal como", "por ejemplo" y similares pretenden referirse a realizaciones ejemplares y no limitan el alcance de la presente invención.

Descripción detallada de la invención

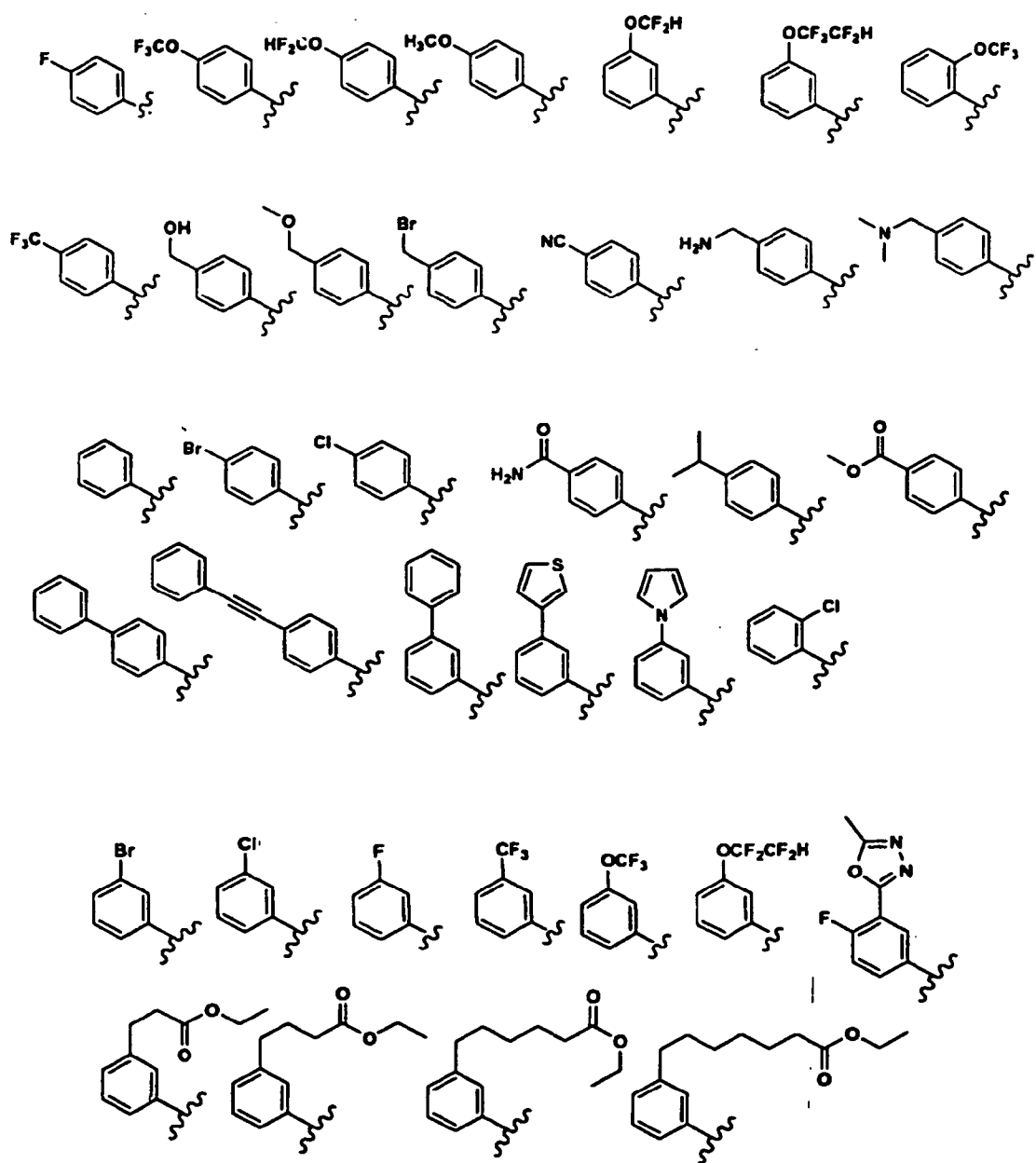
Se entenderá que cualquier realización ejemplar dada puede combinarse con una o más realizaciones ejemplares adicionales.

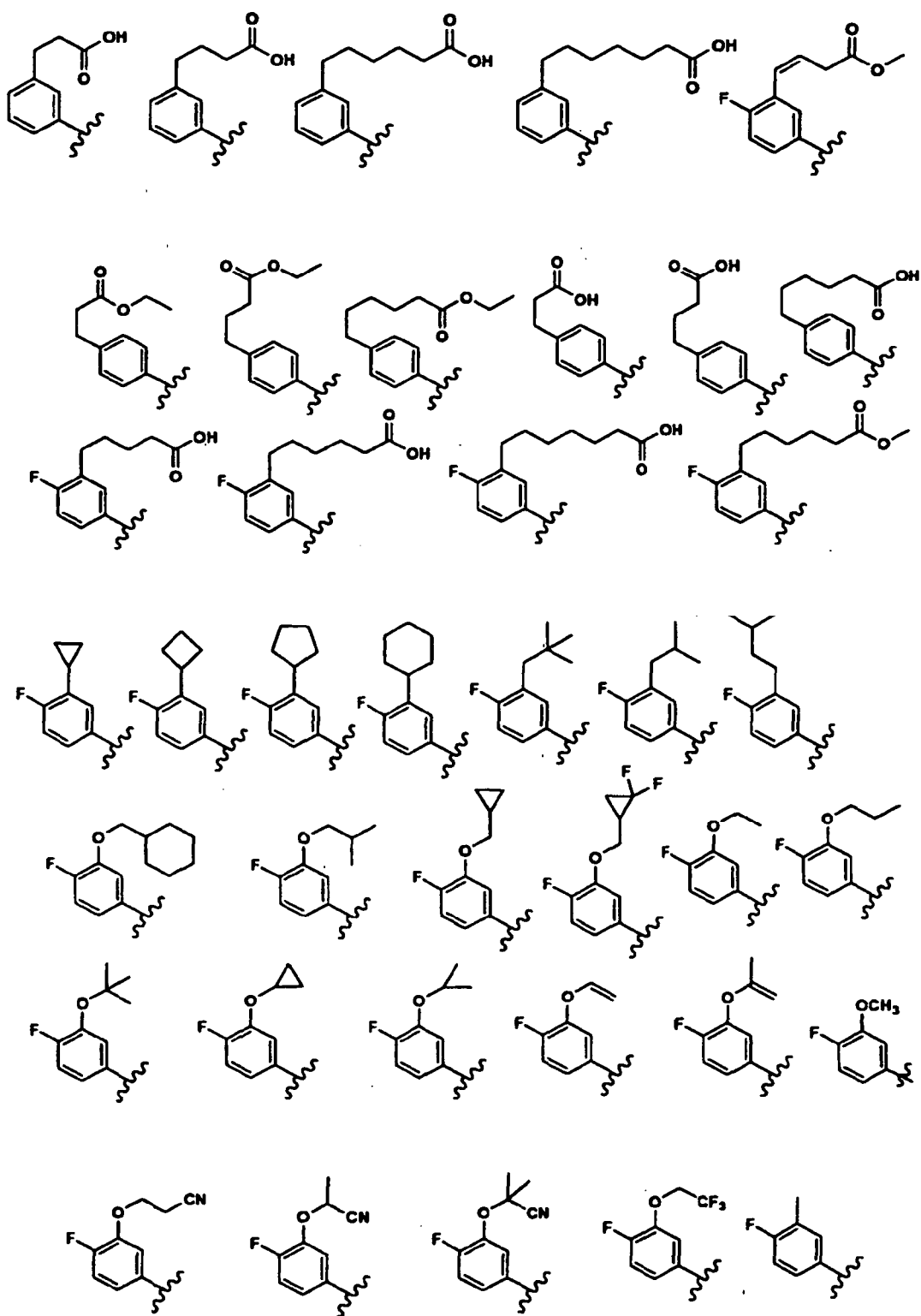
De acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos de fórmula Ia y Ib

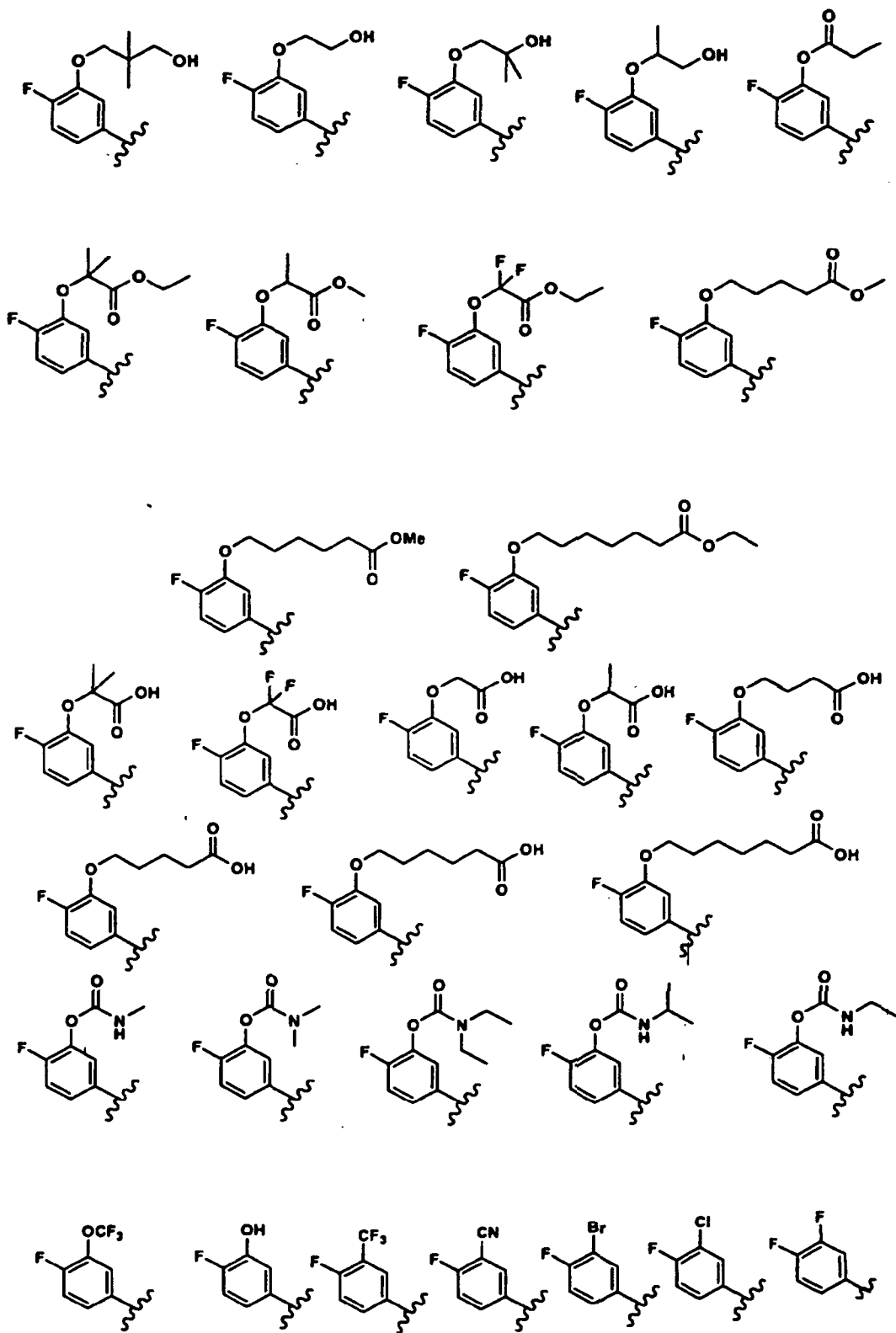


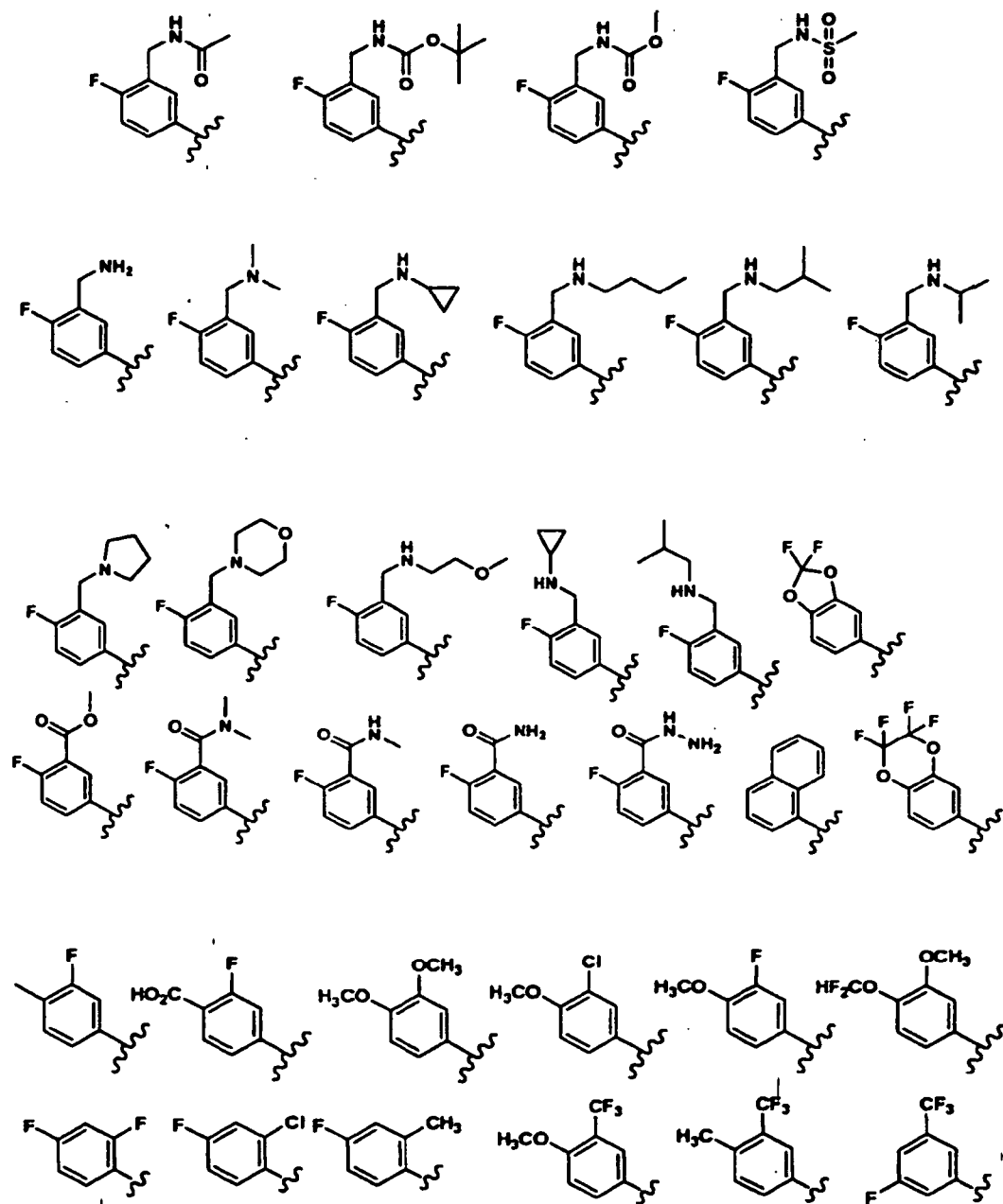
o estereoisómeros o formas salinas farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

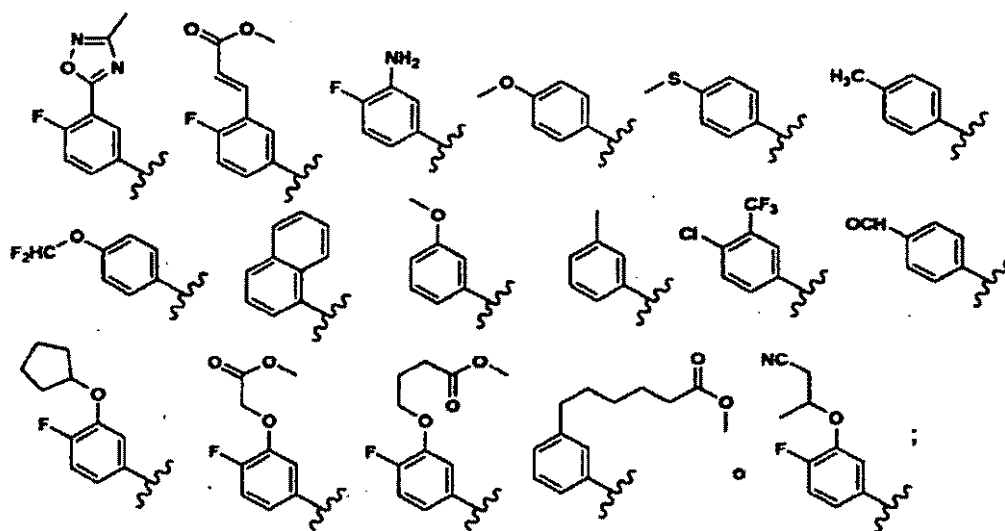
A es:



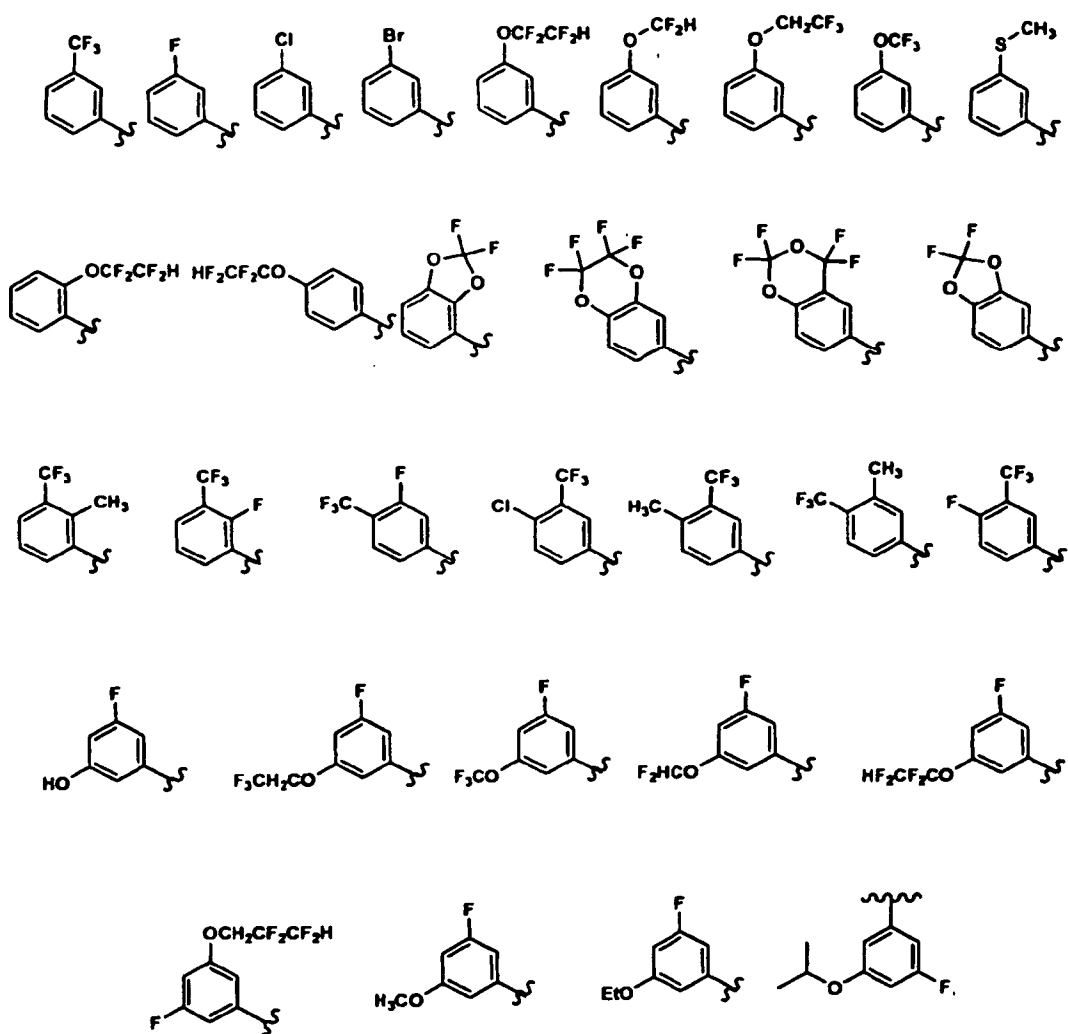


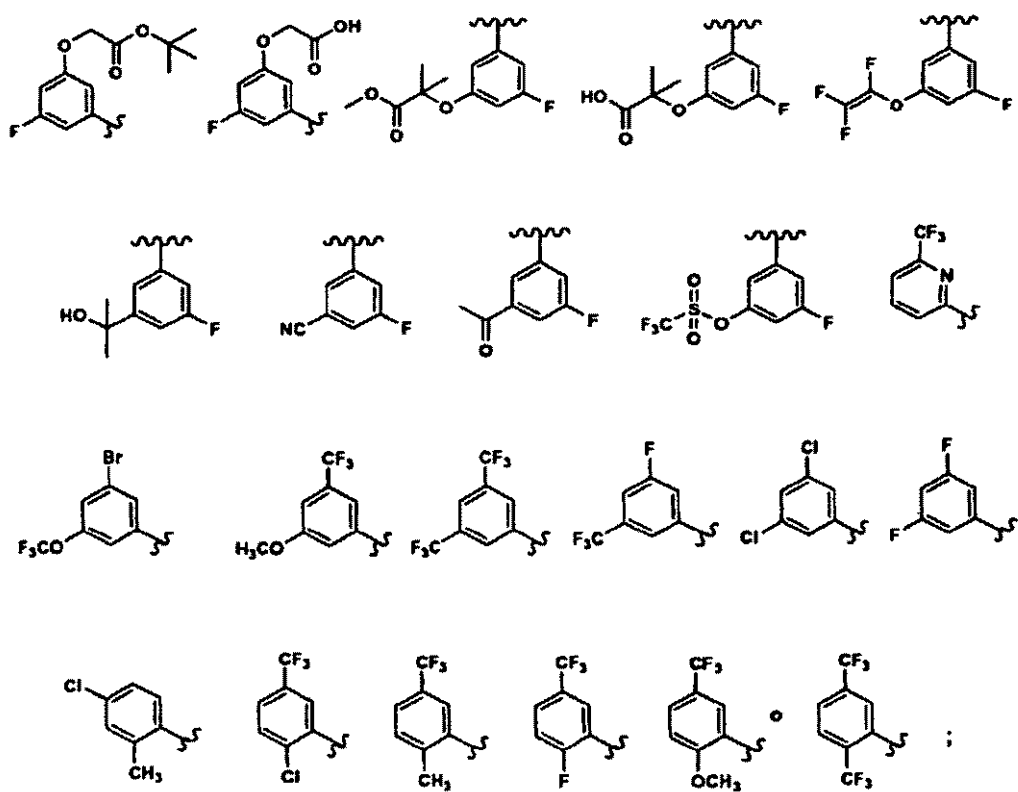




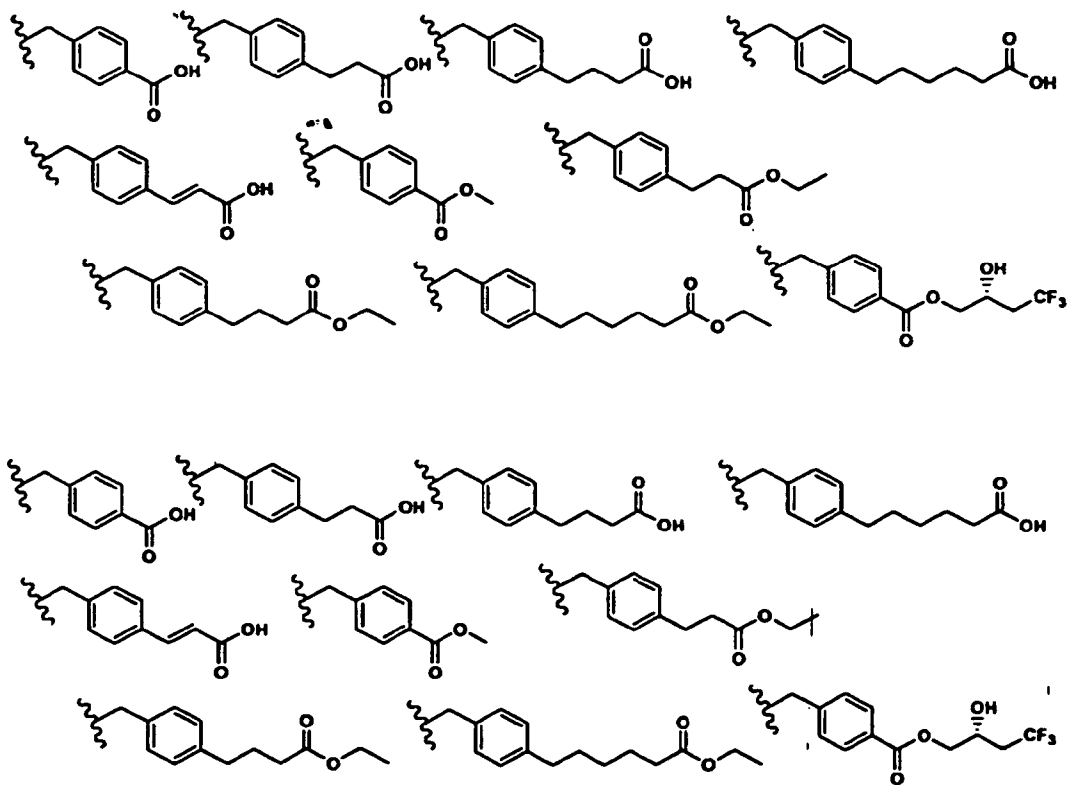


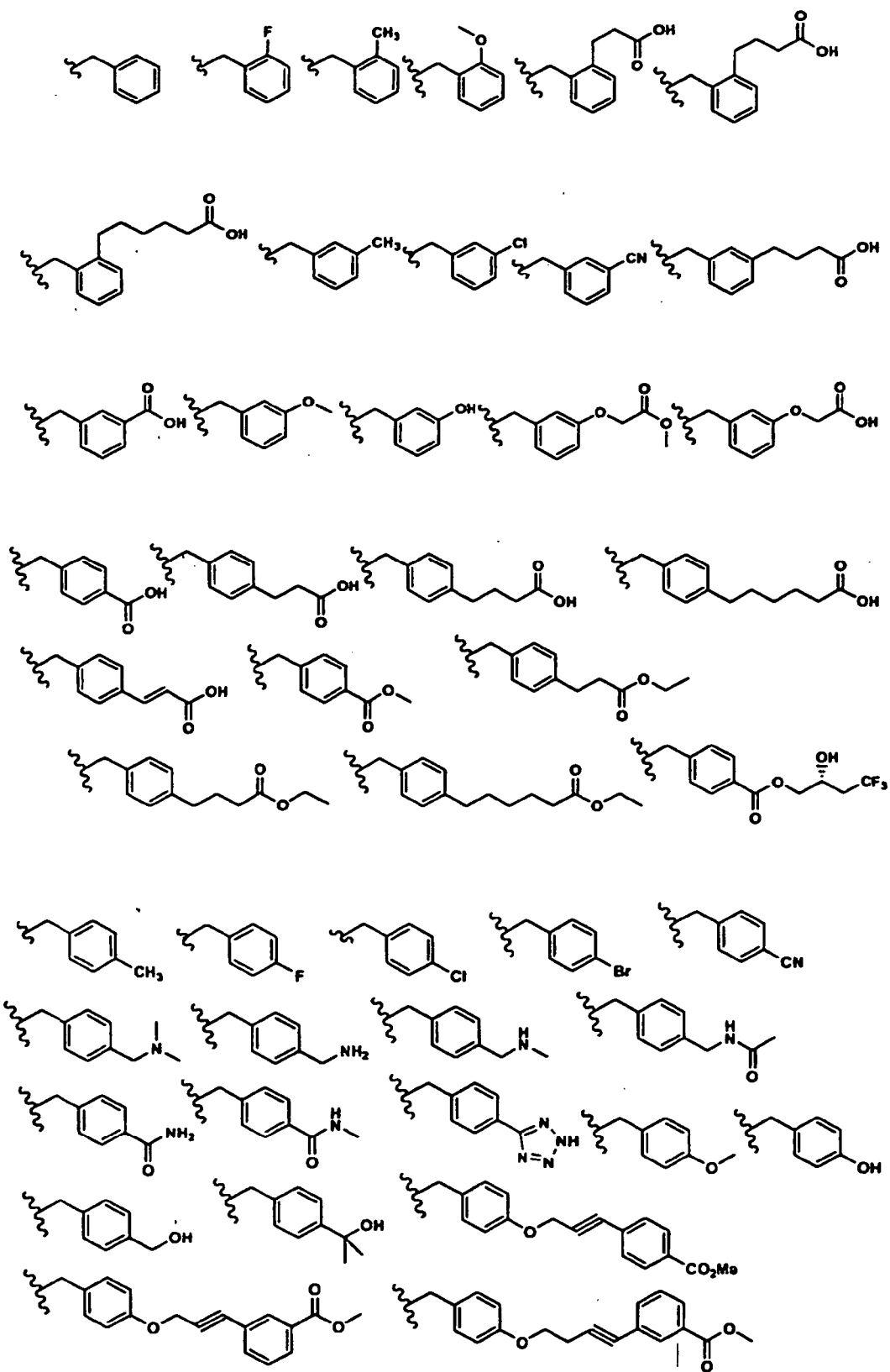
B es:

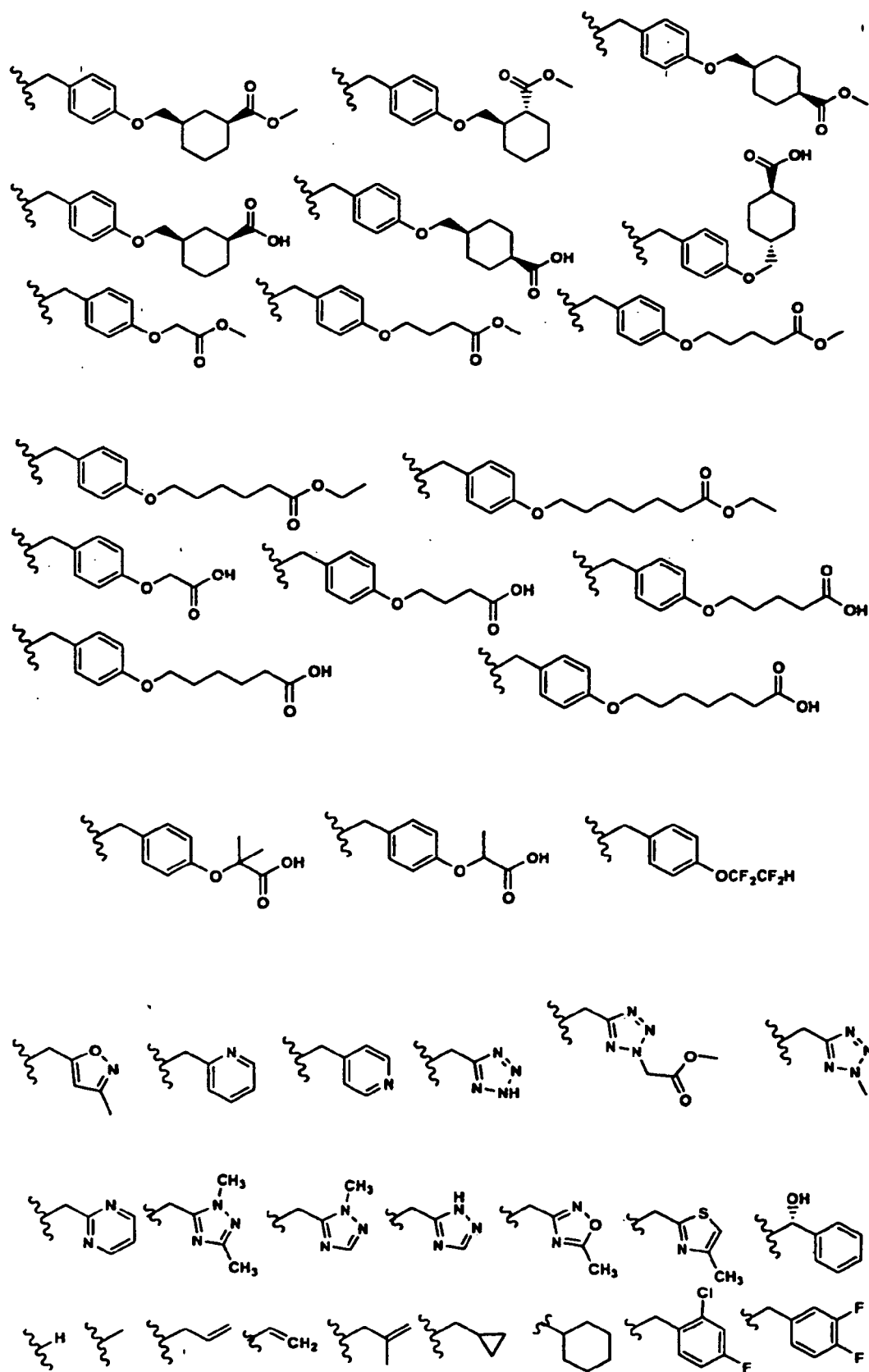


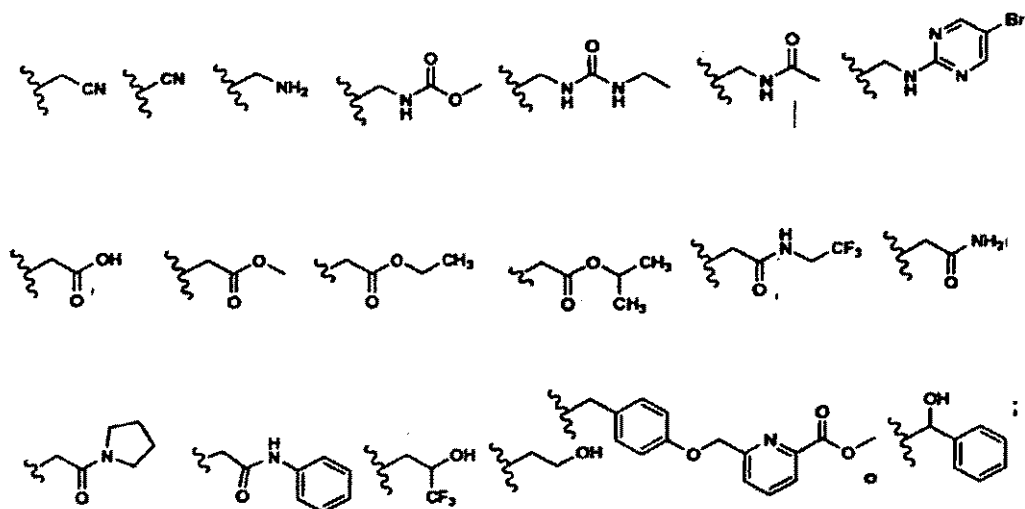


Ces:



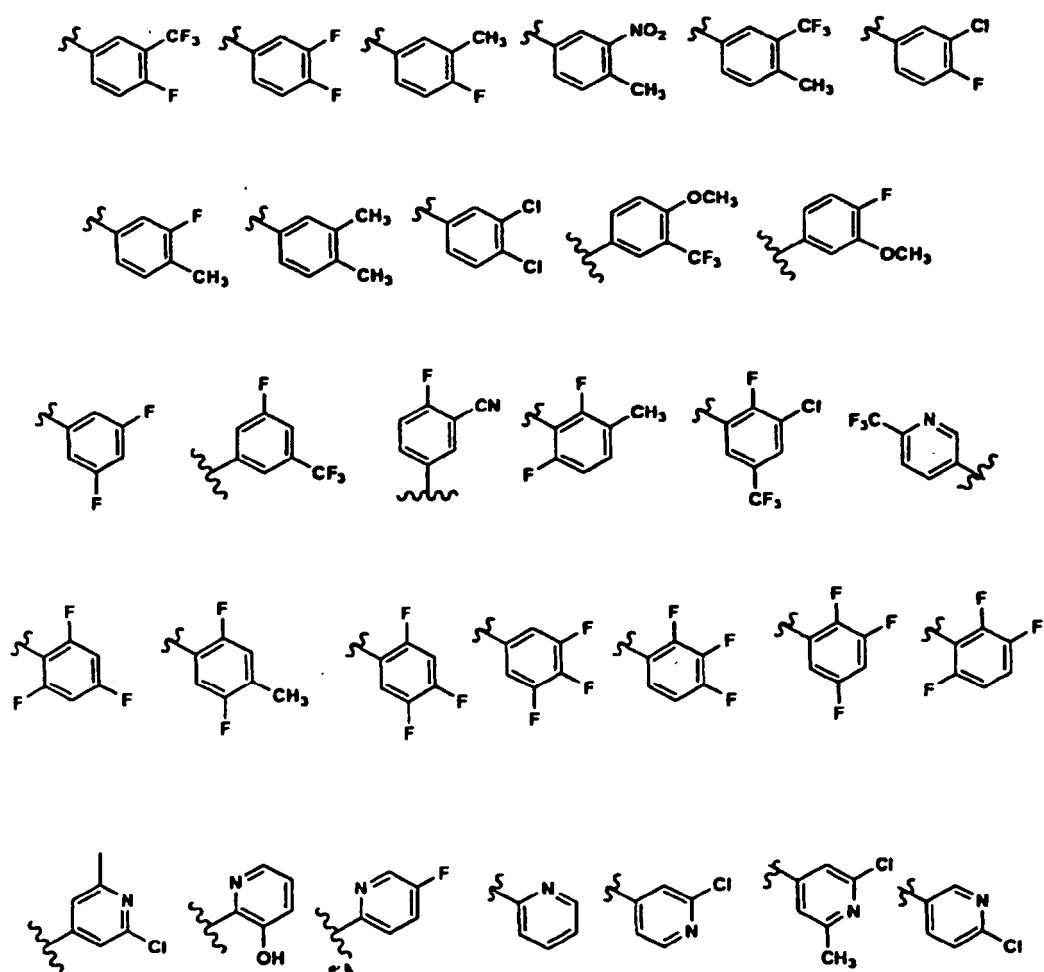


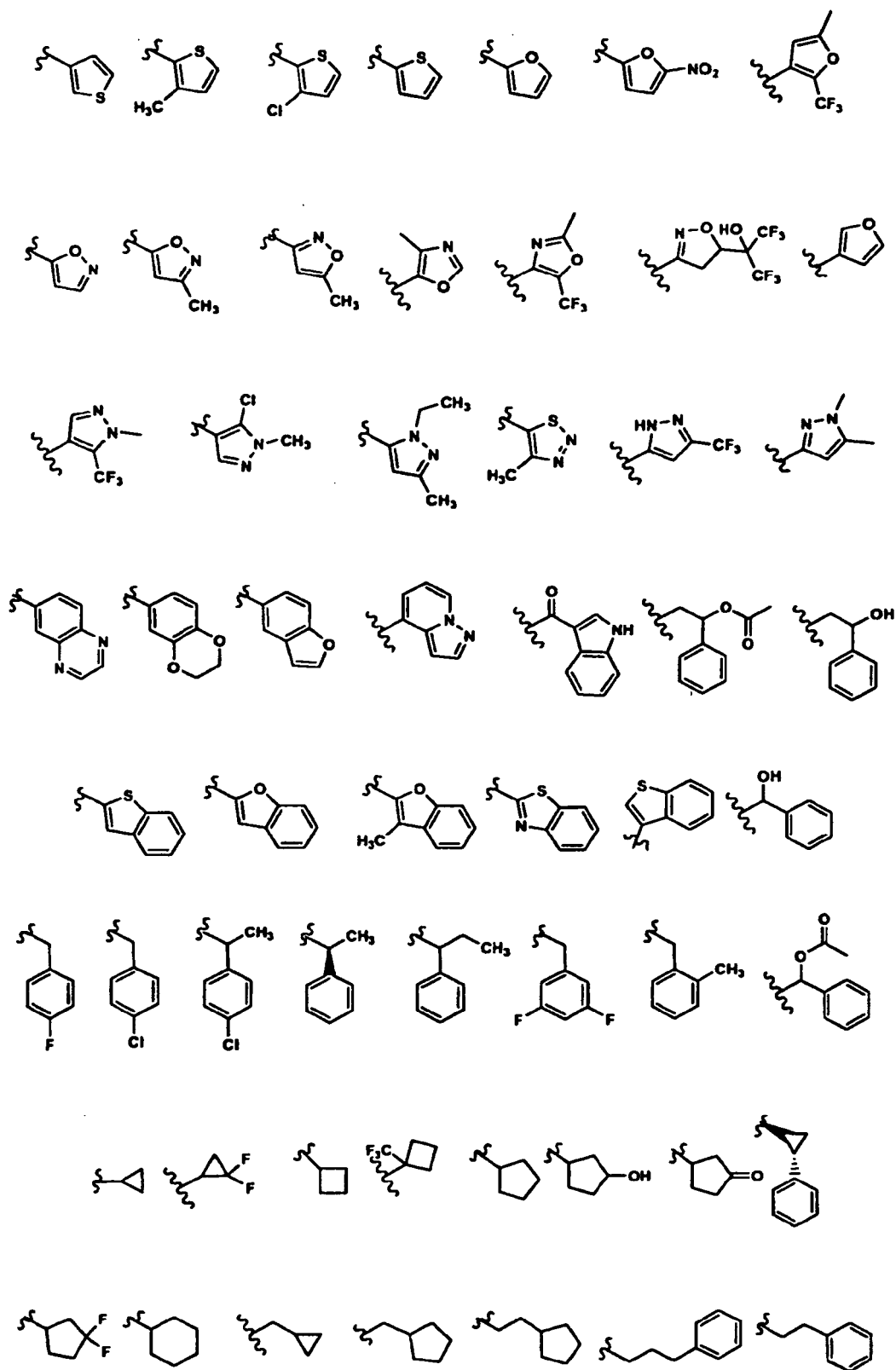


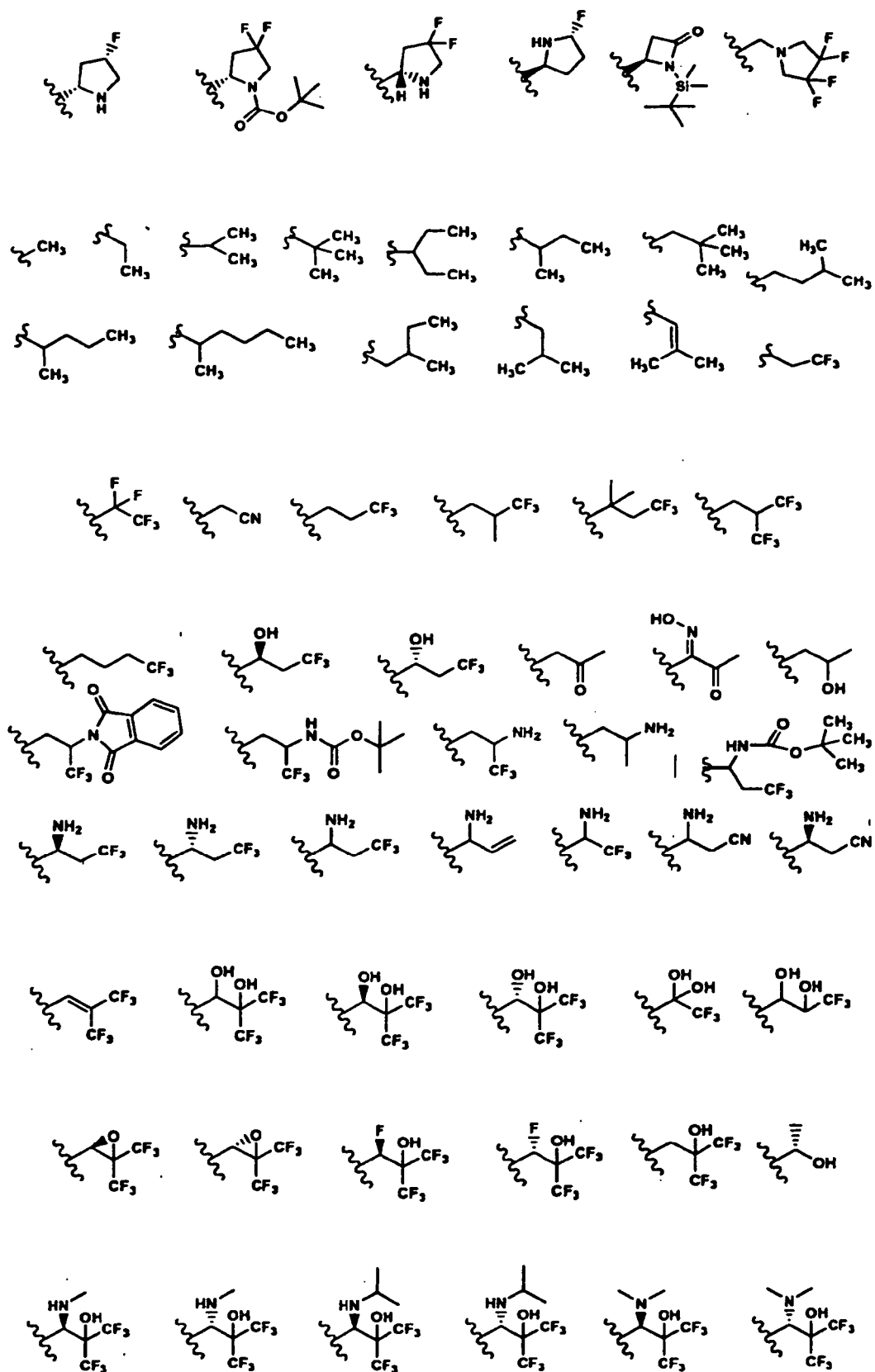


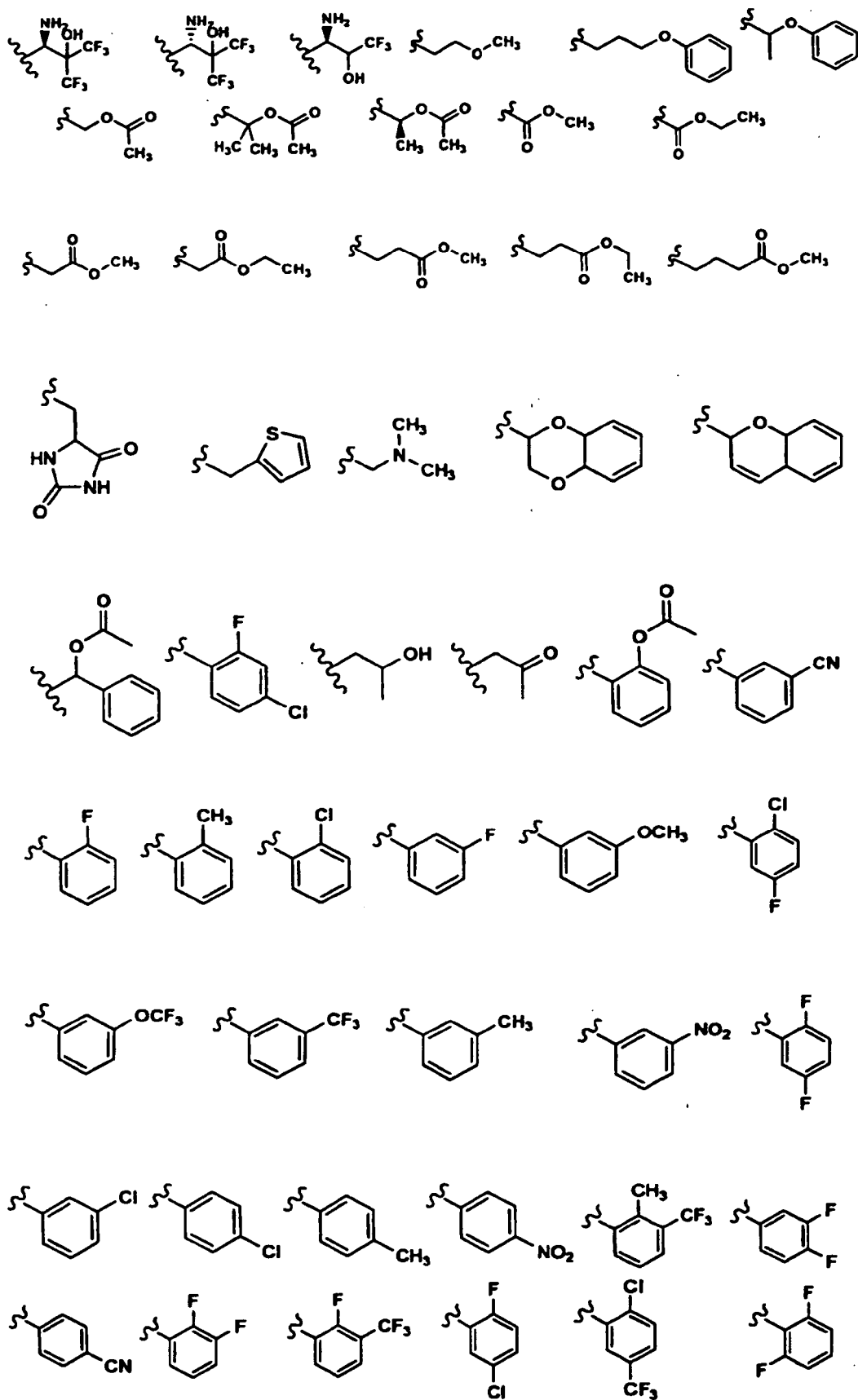
R₁ es:

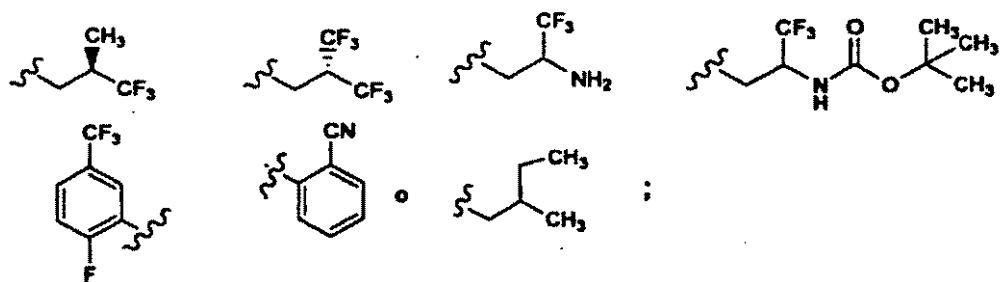
(a) $-\text{C}(\text{O})\text{R}_3$, en el que R_3 :



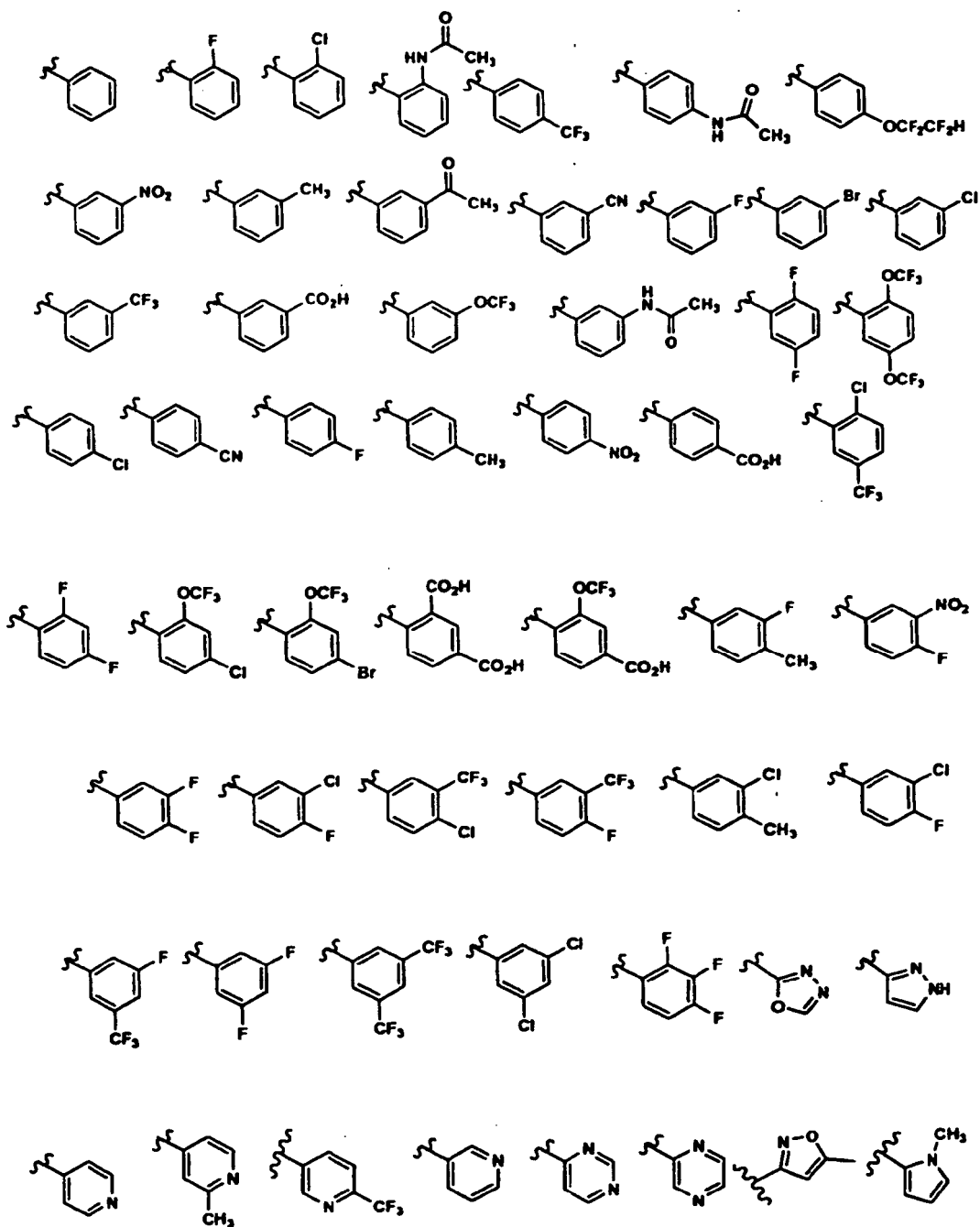


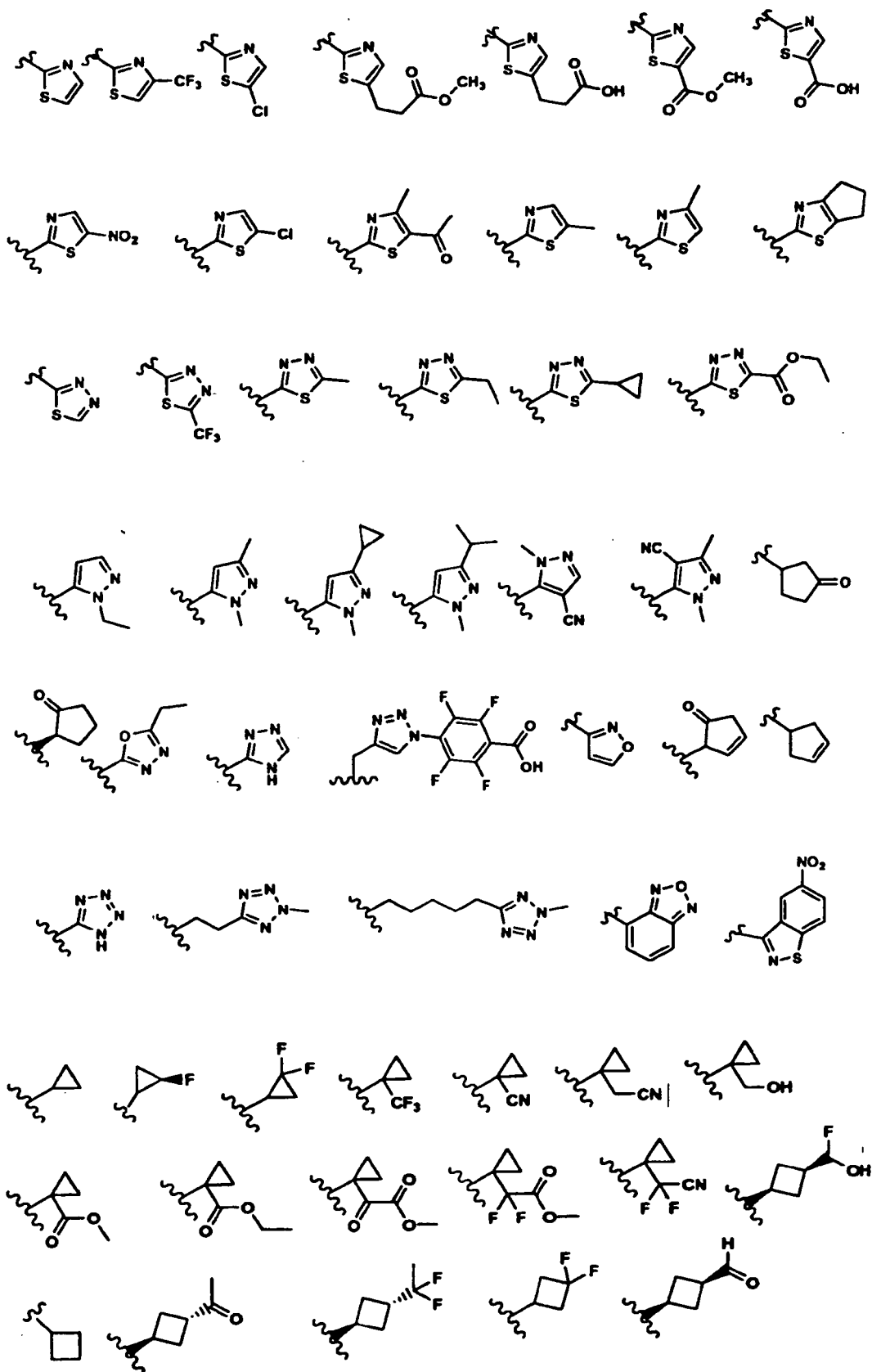


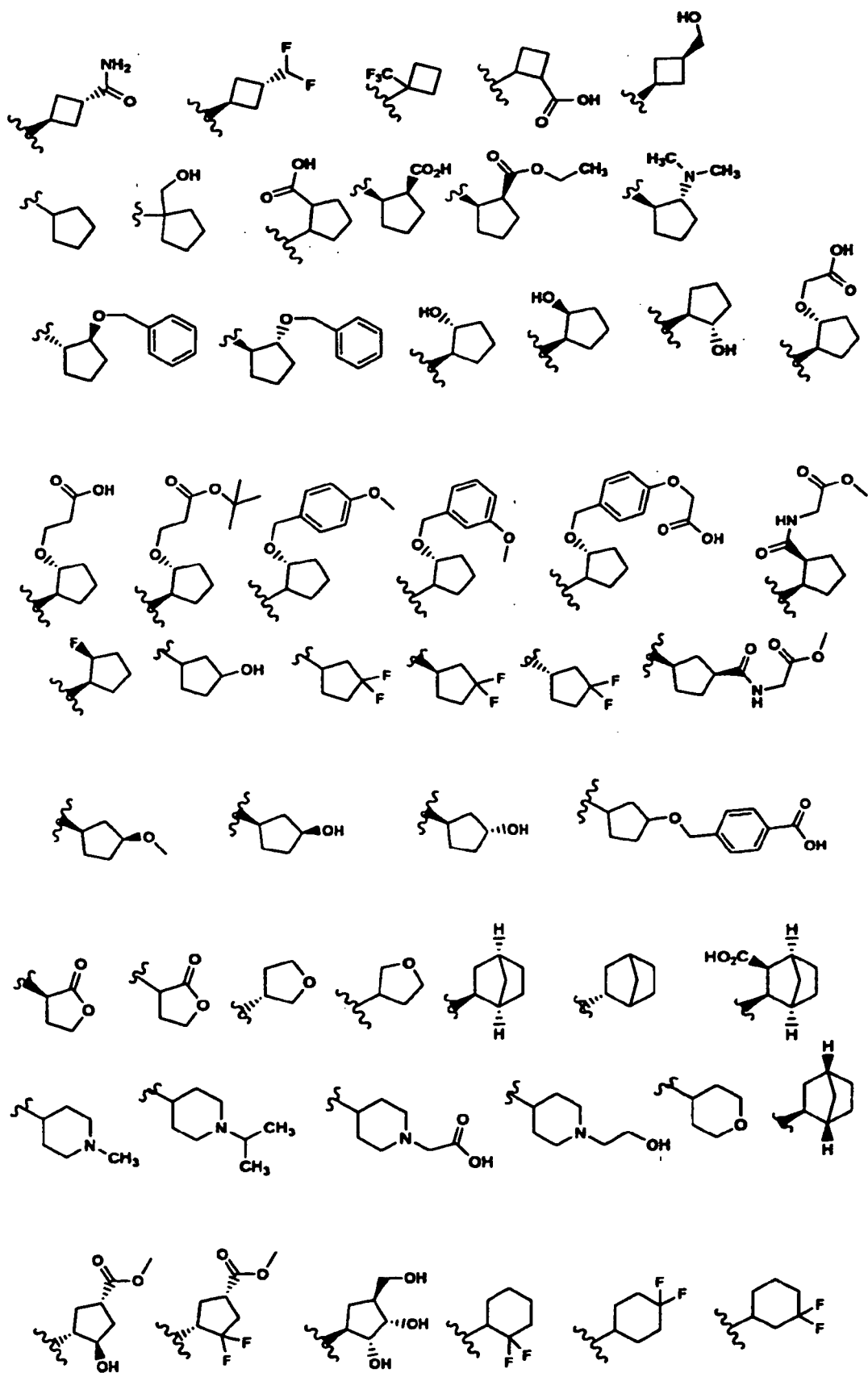


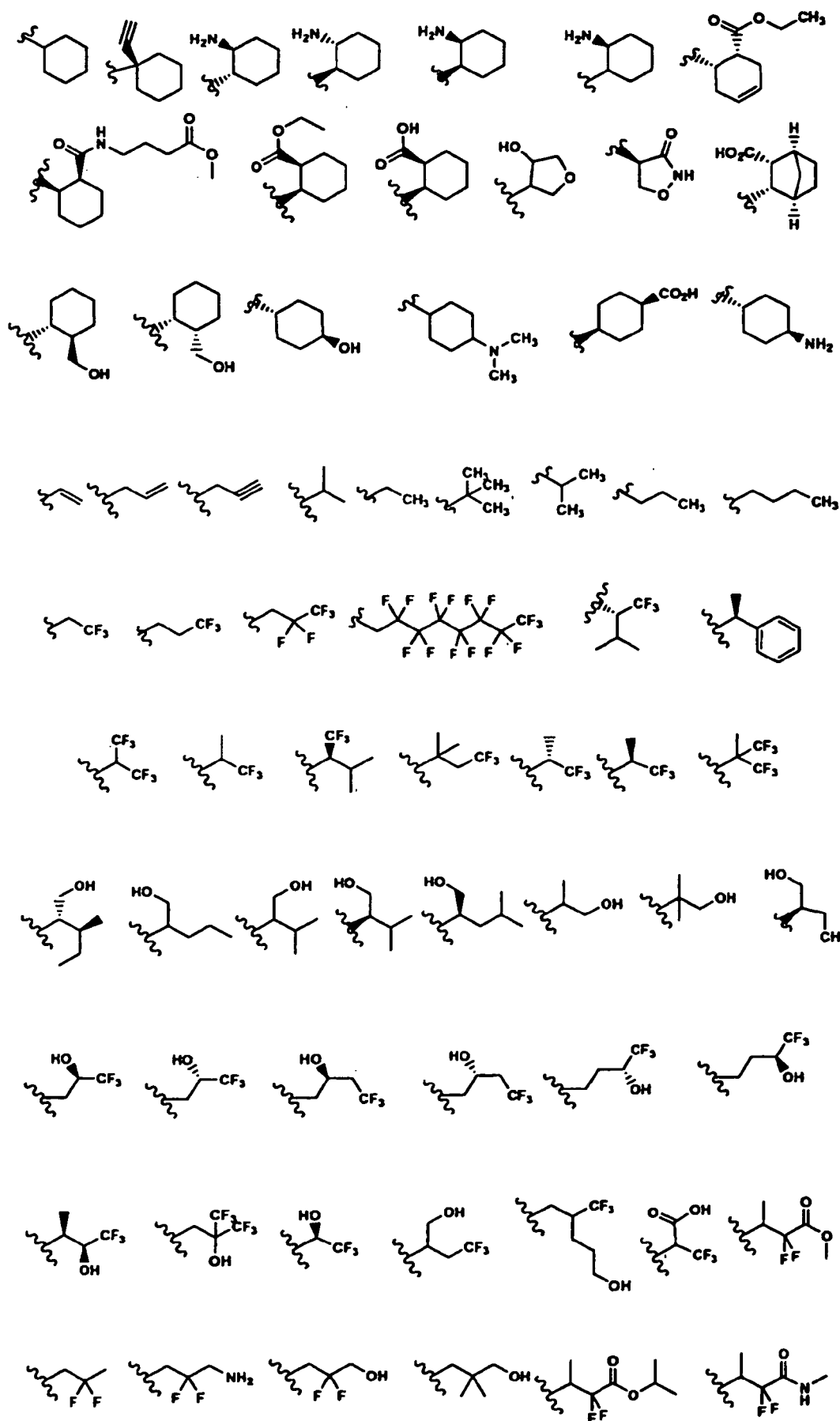


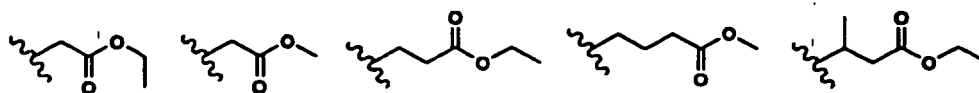
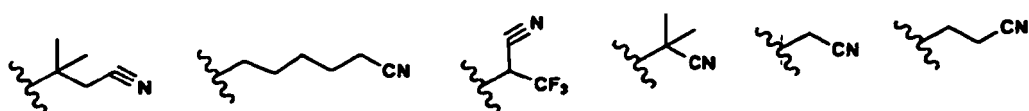
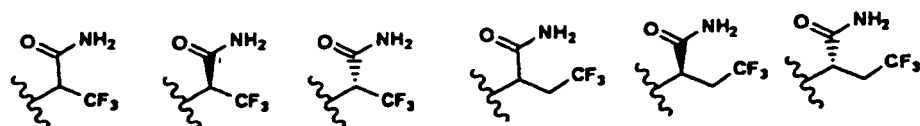
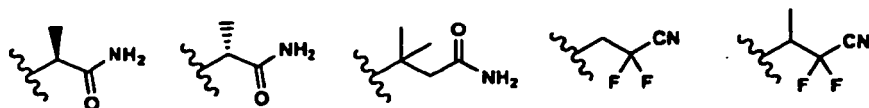
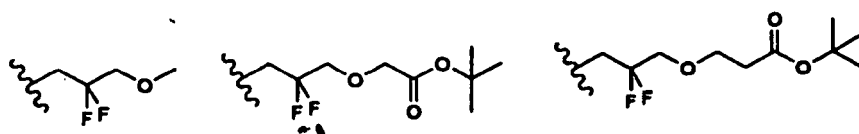
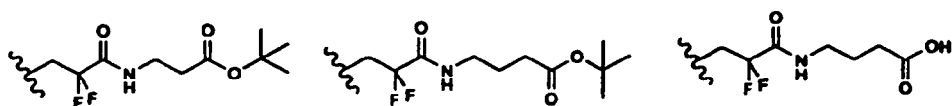
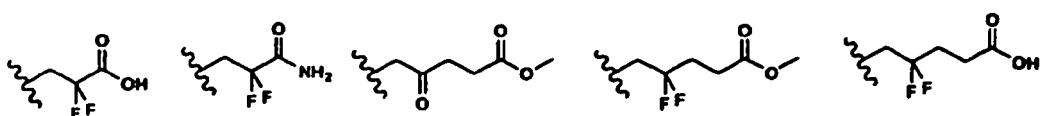
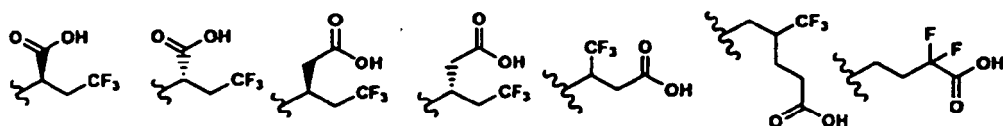
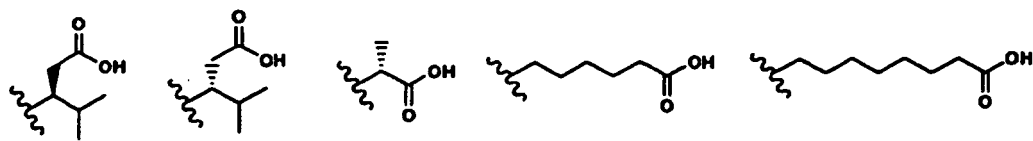
(b) $-C(O)NHR_3$, en la que el R_3 es:

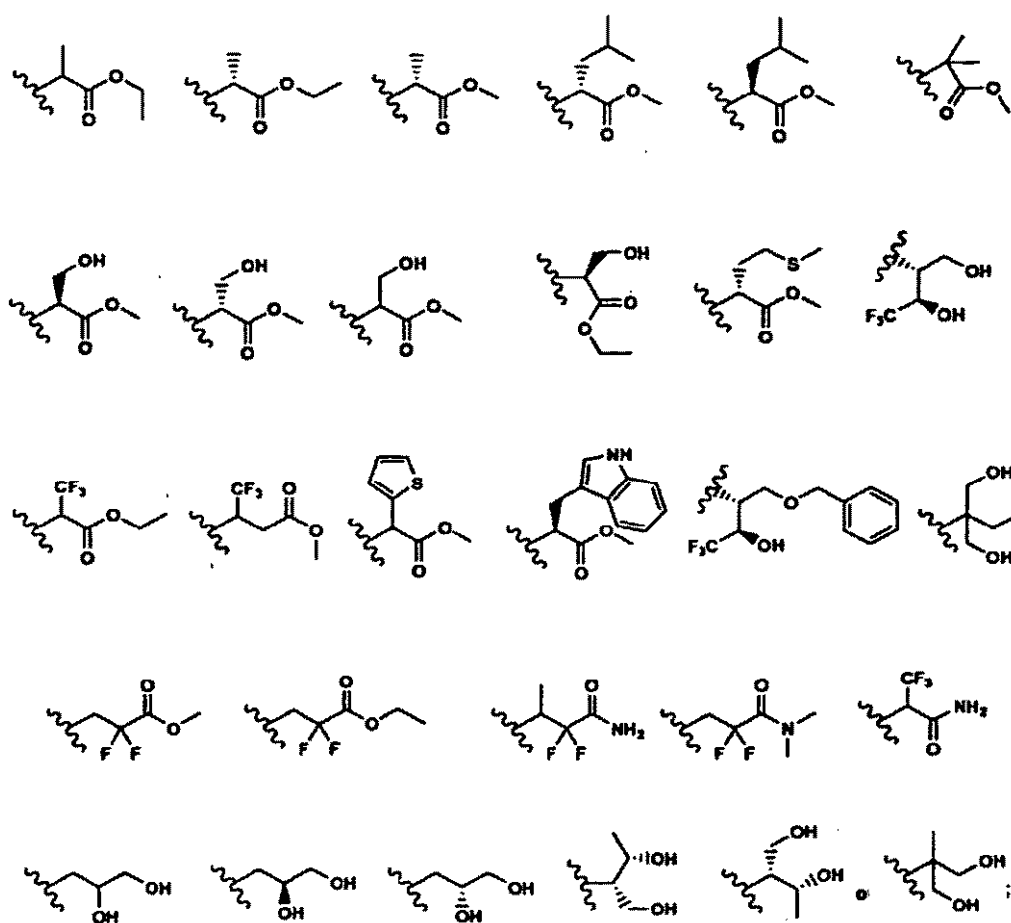




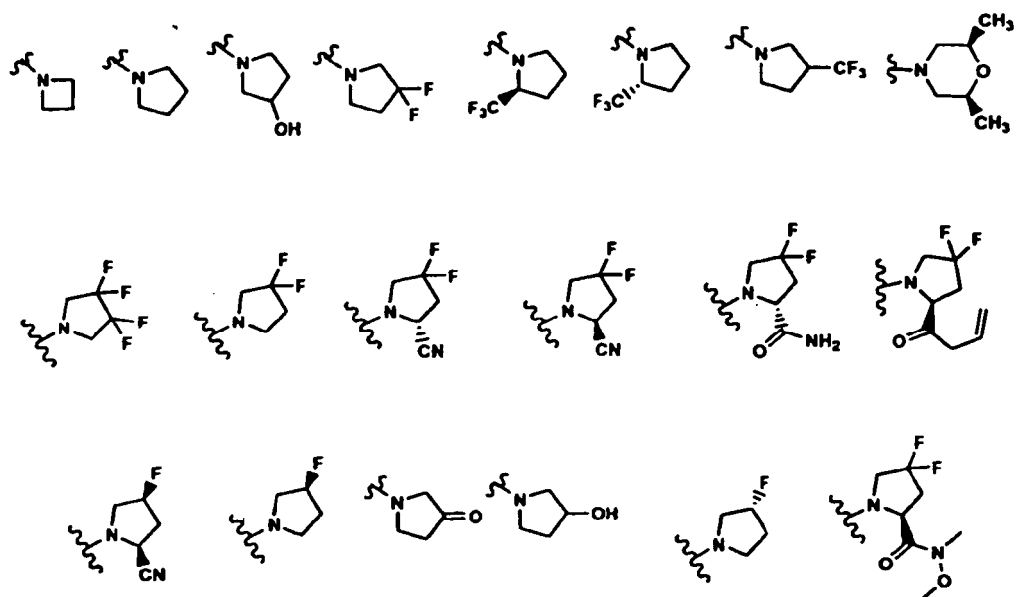


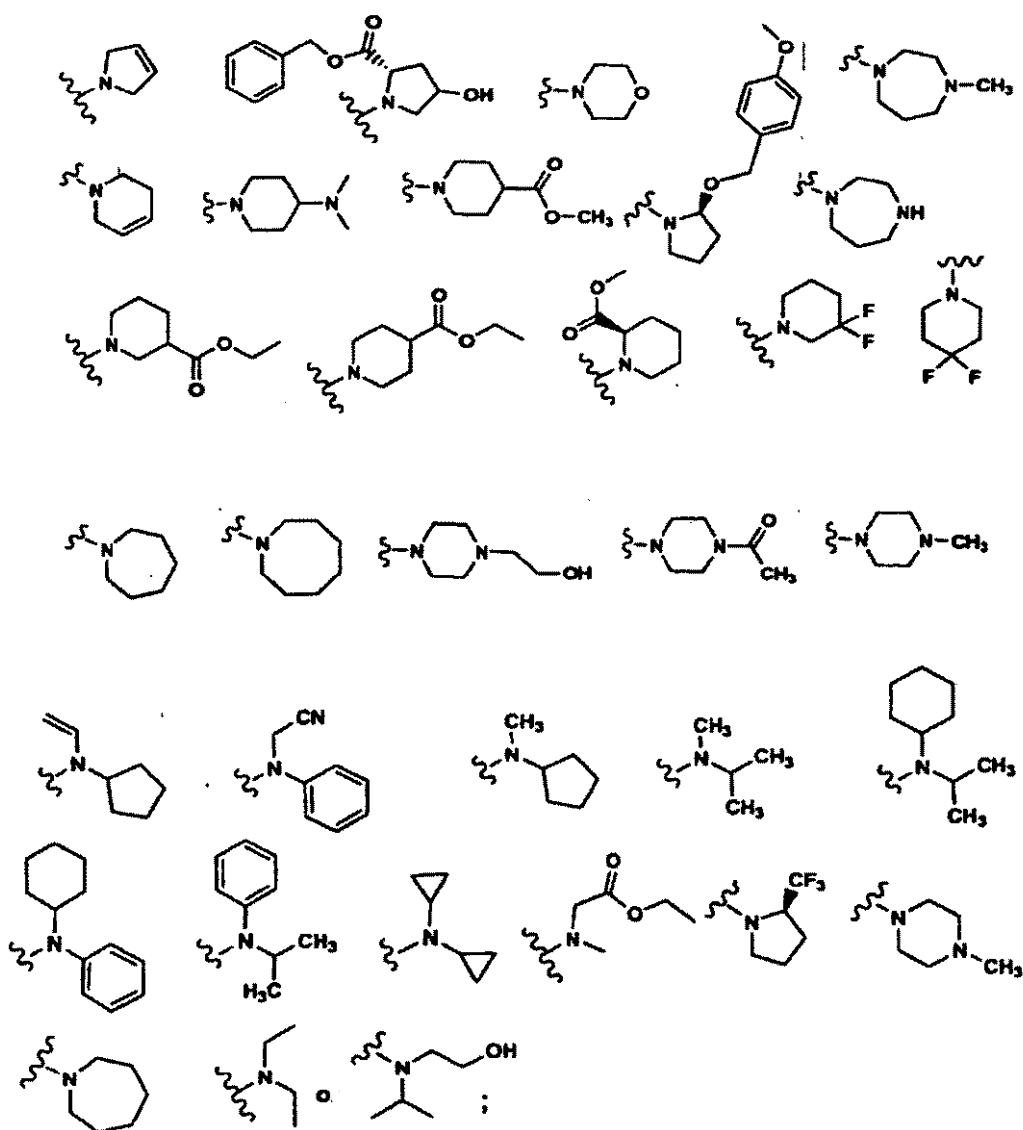




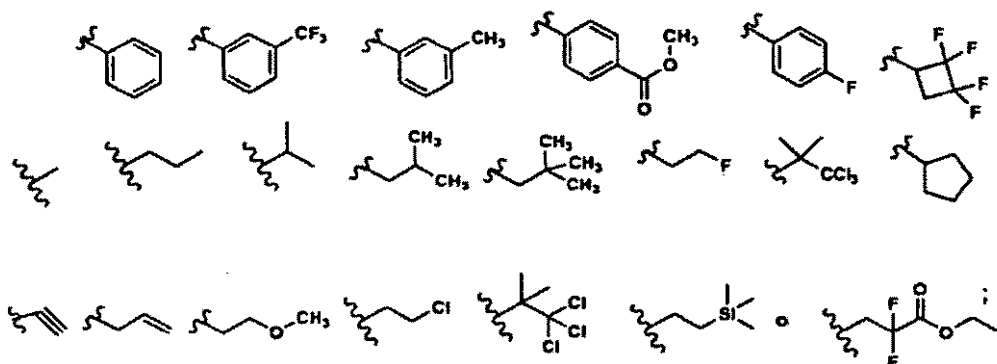


(c) $-C(O)NR_2R_3$, en la que el NR_2R_3 es:

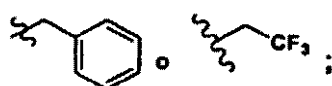




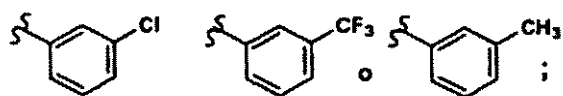
(d) -C(O)OR₄, en la que el R₄ es:



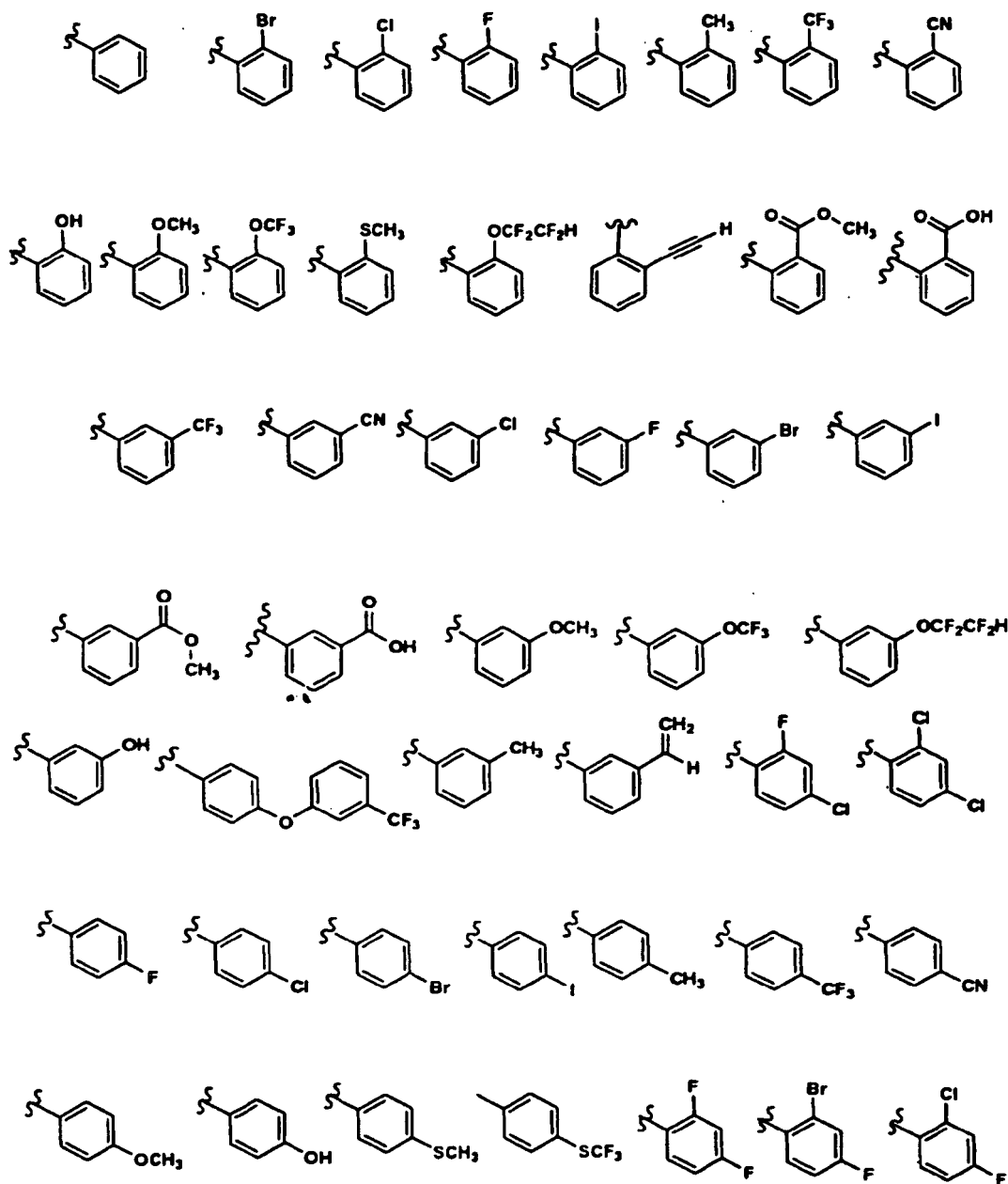
(e) -SO₂R₅, en la que el R₅ es:

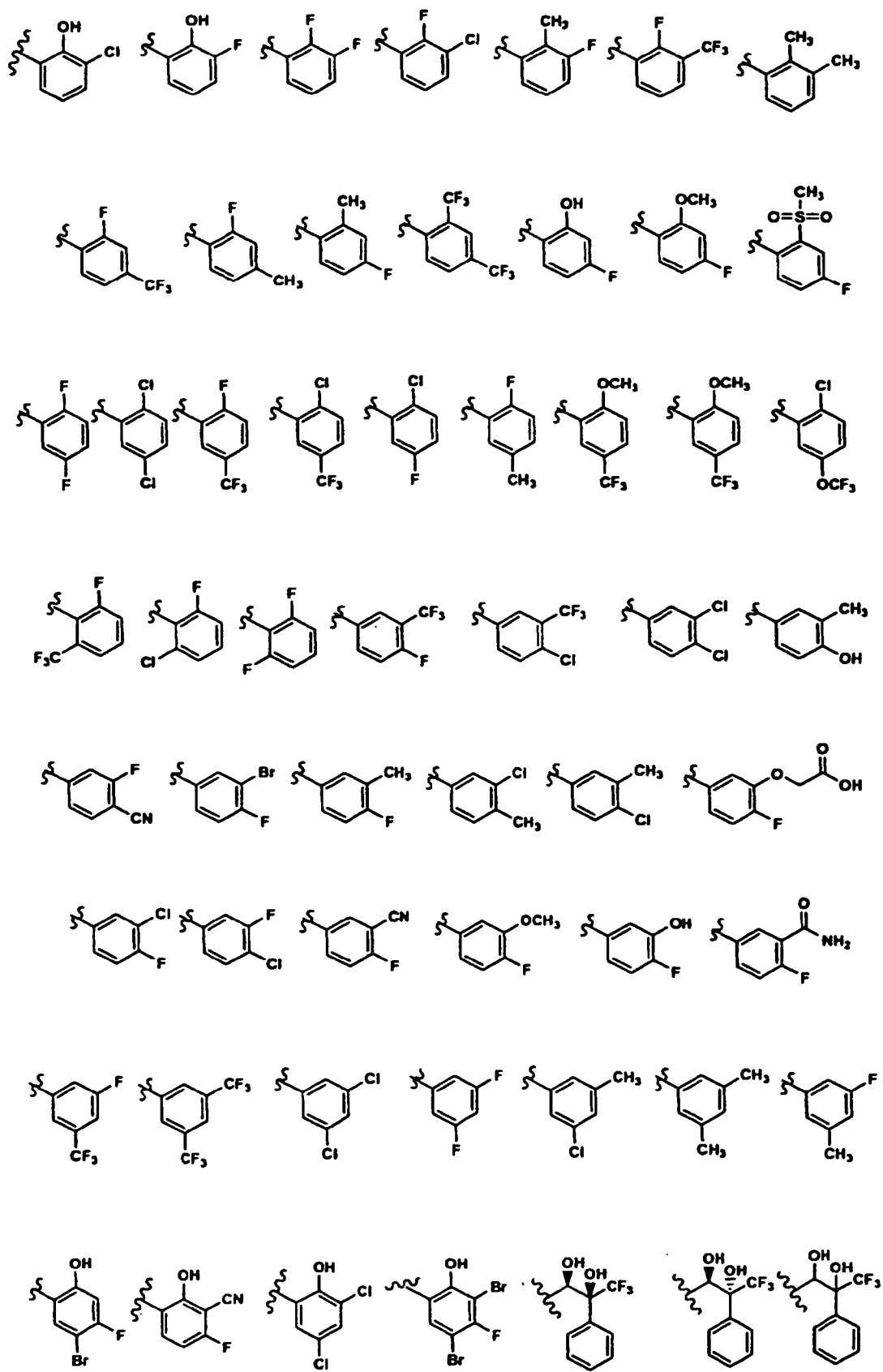


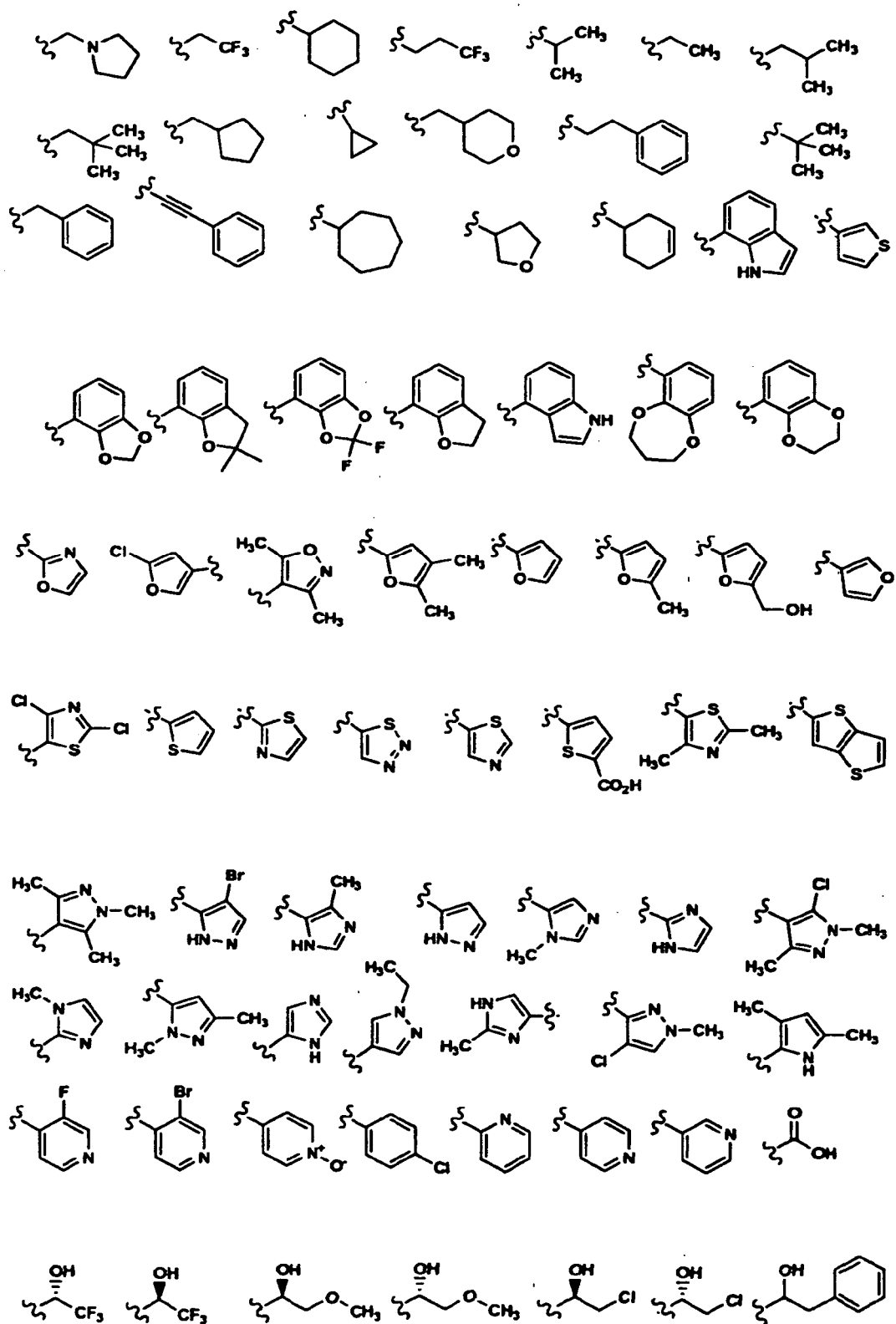
(f) -CSNHR₇, en la que el R₇ es:

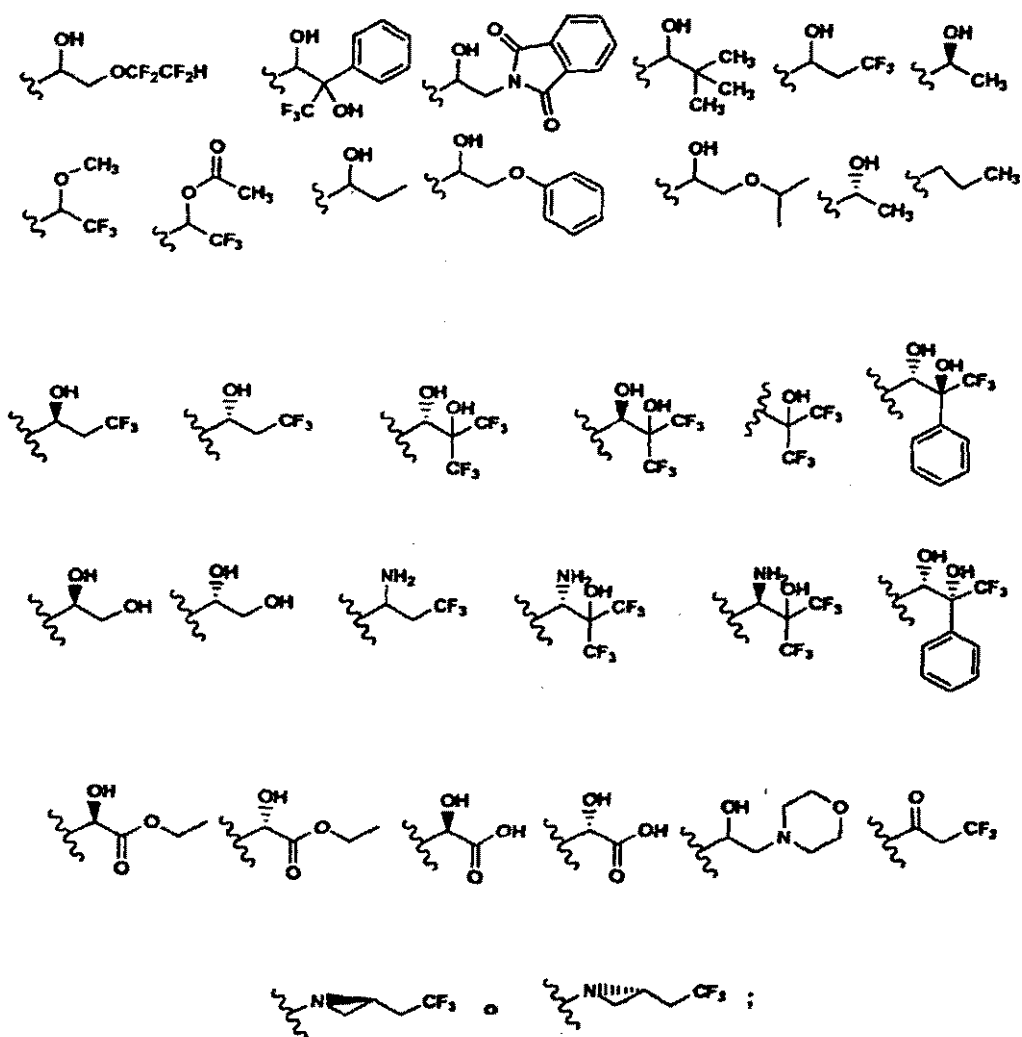


(g) -CH₂R₈, en la que el R₈ es:

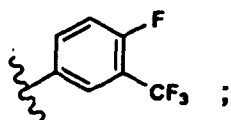




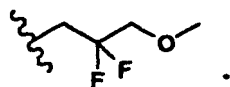




(h) $-C(S)R_3$, en la que el R_3 es:



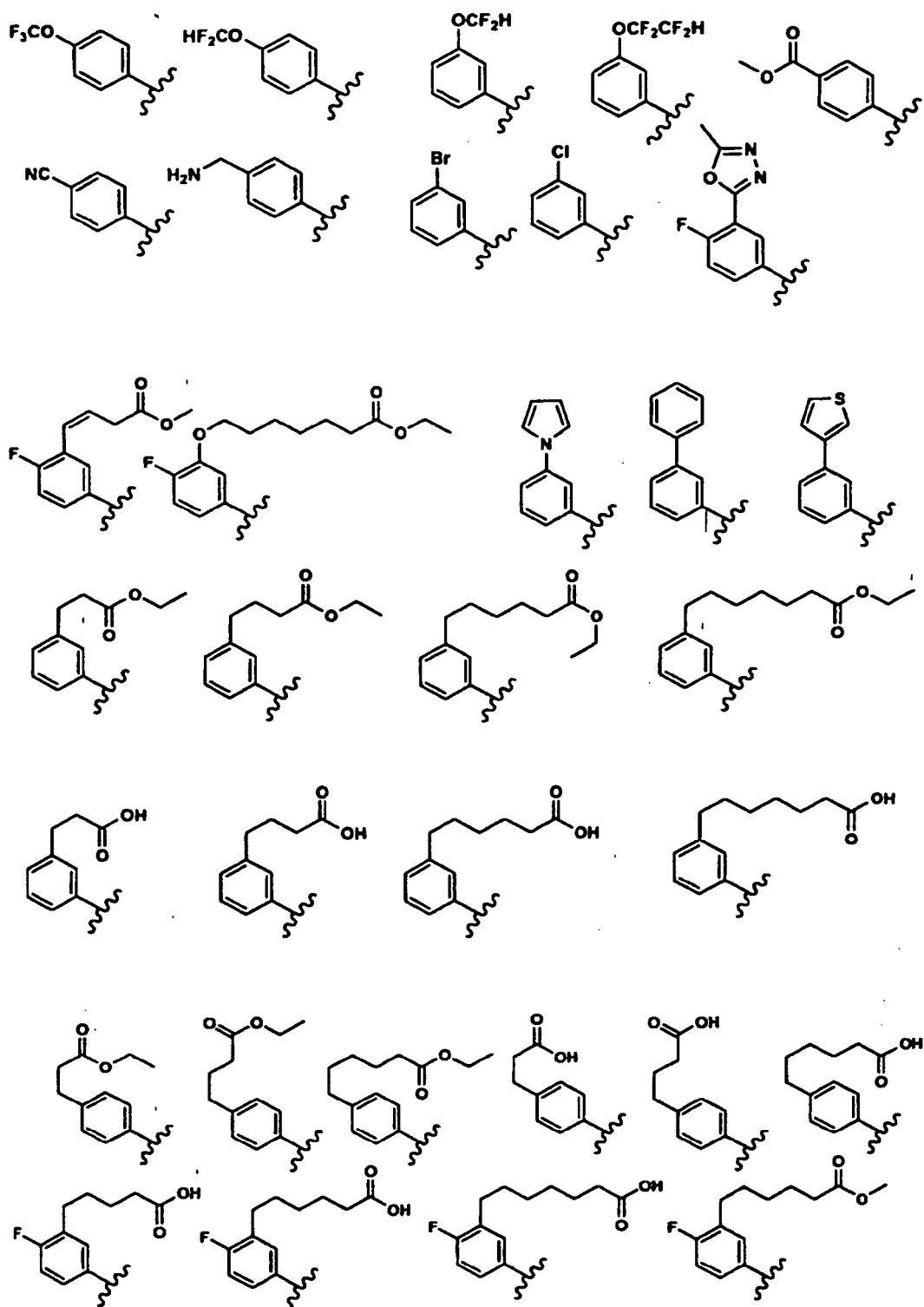
(i) $-C(=NR_3)$ Oalquilo, en la que el R_3 es:

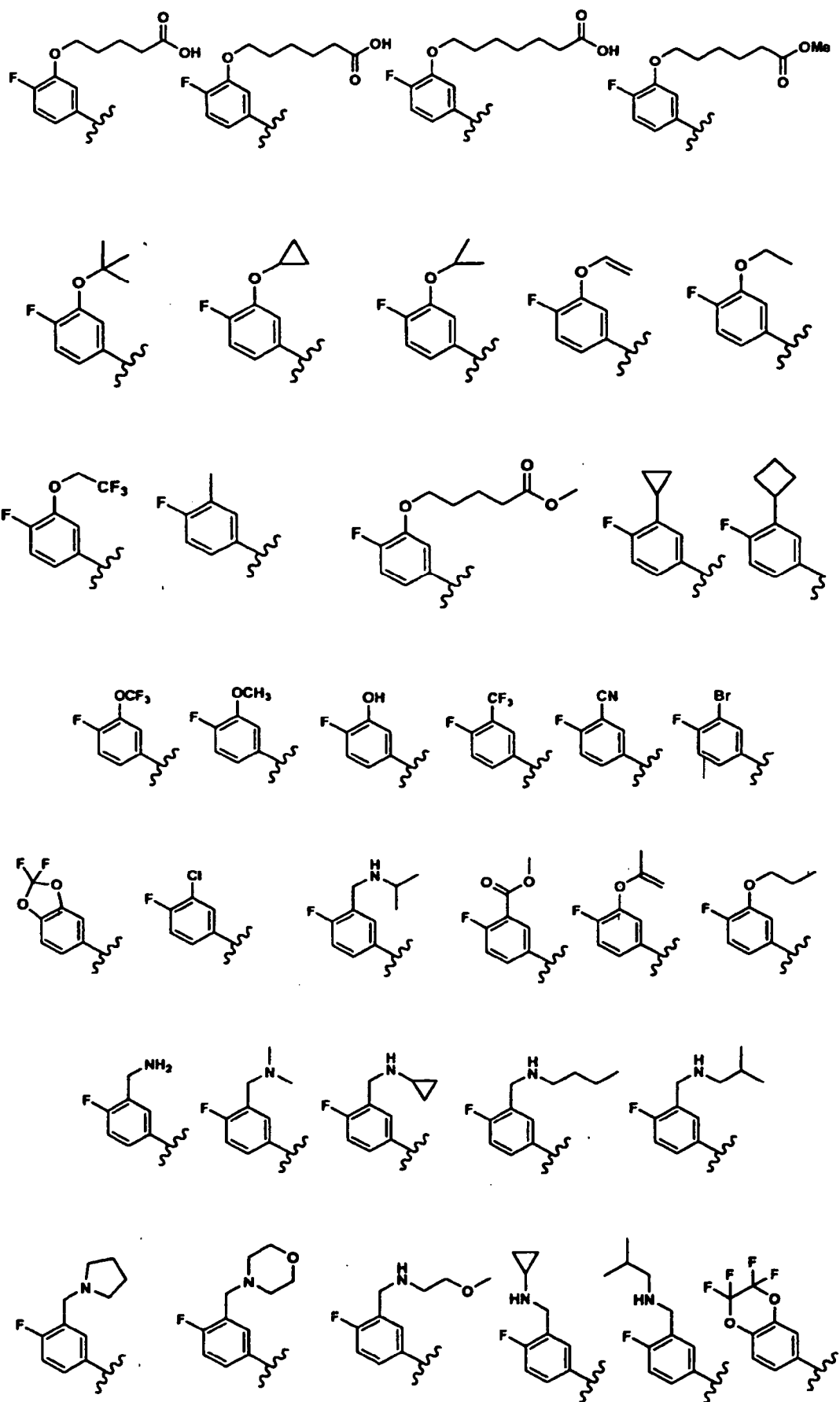


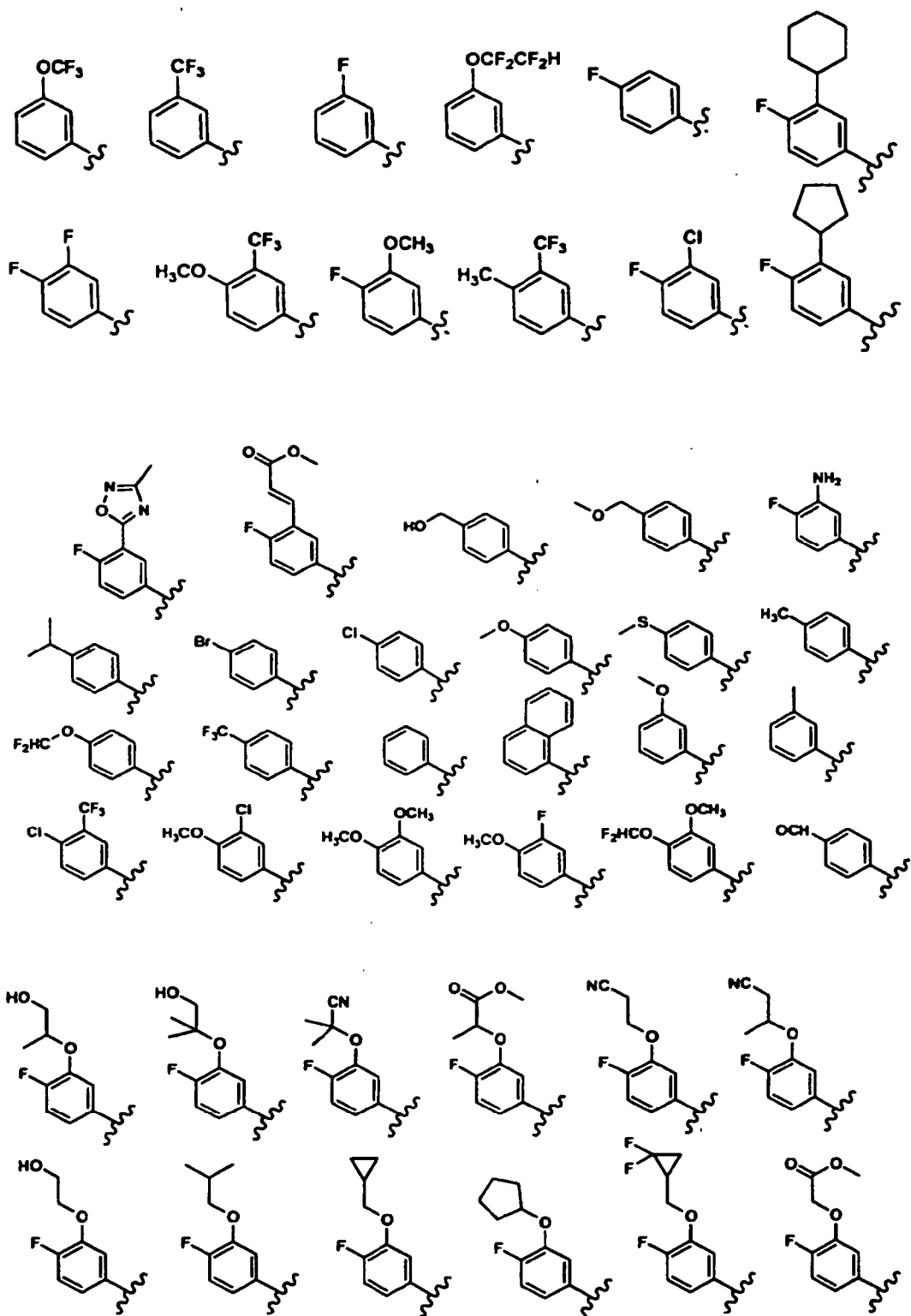
5

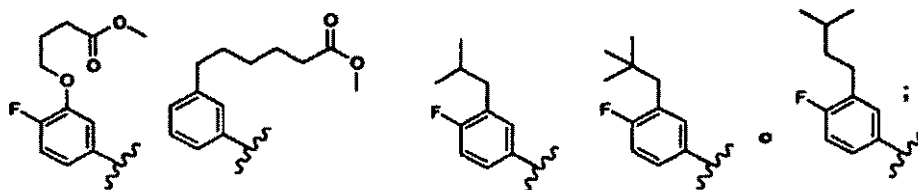
También de acuerdo con la presente invención, son compuestos de la presente invención aquellos en los que:

A es:

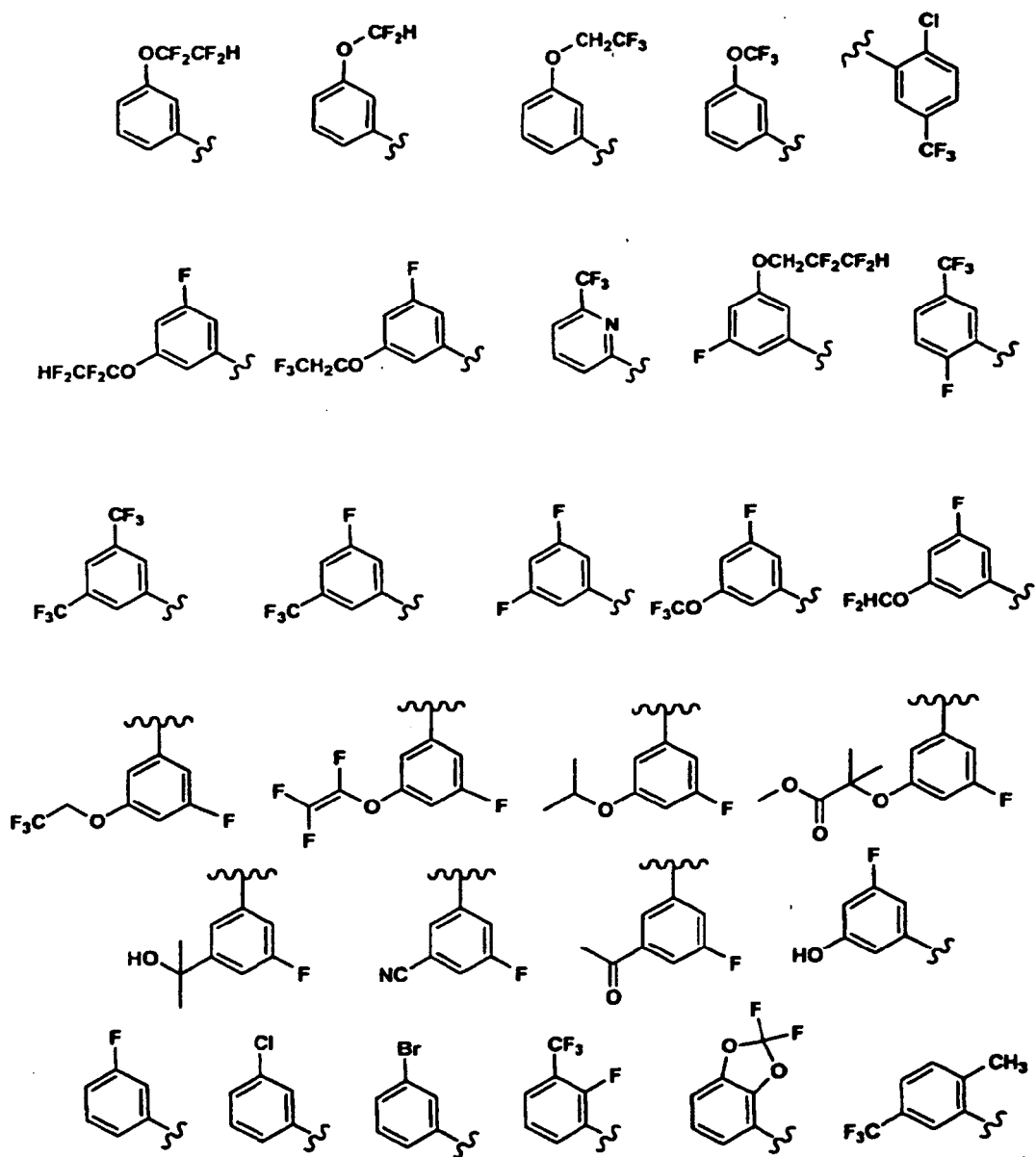


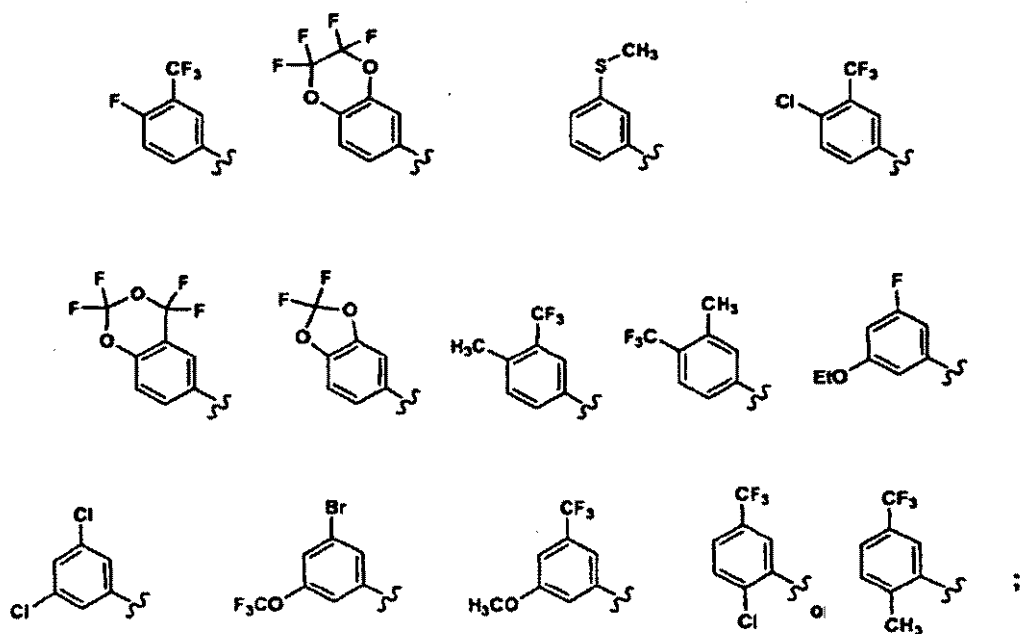




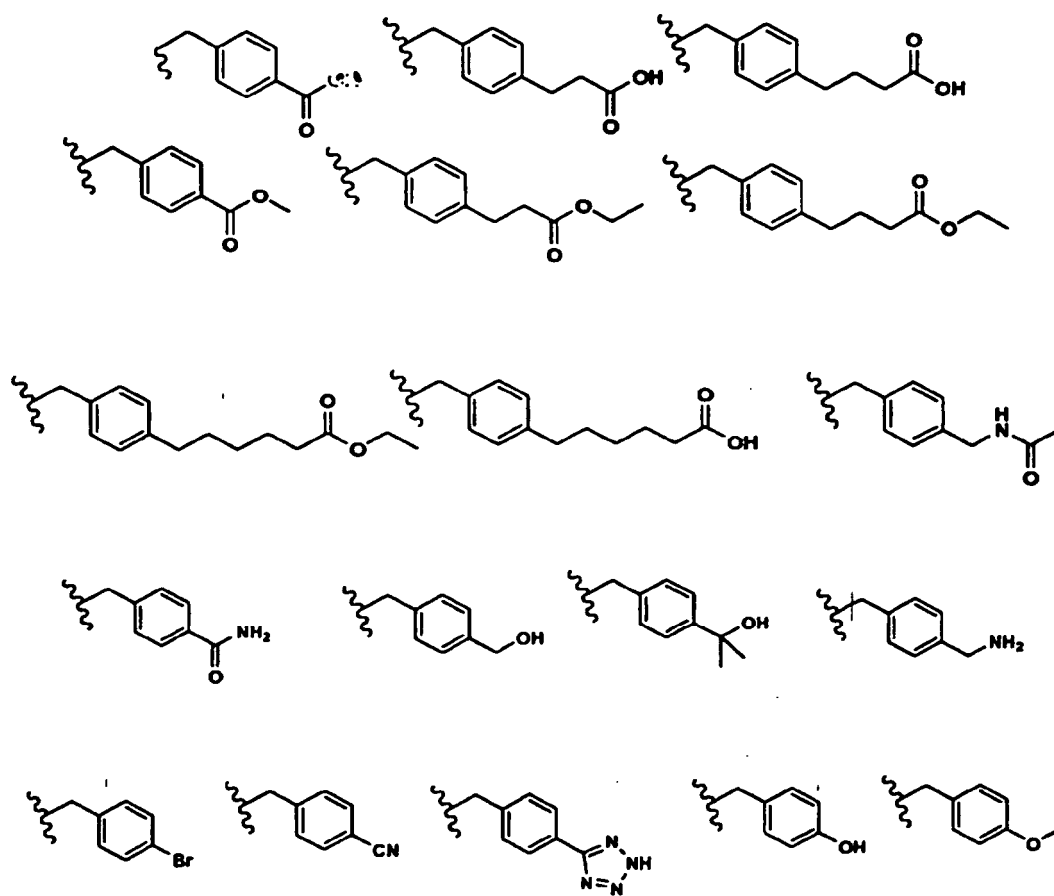


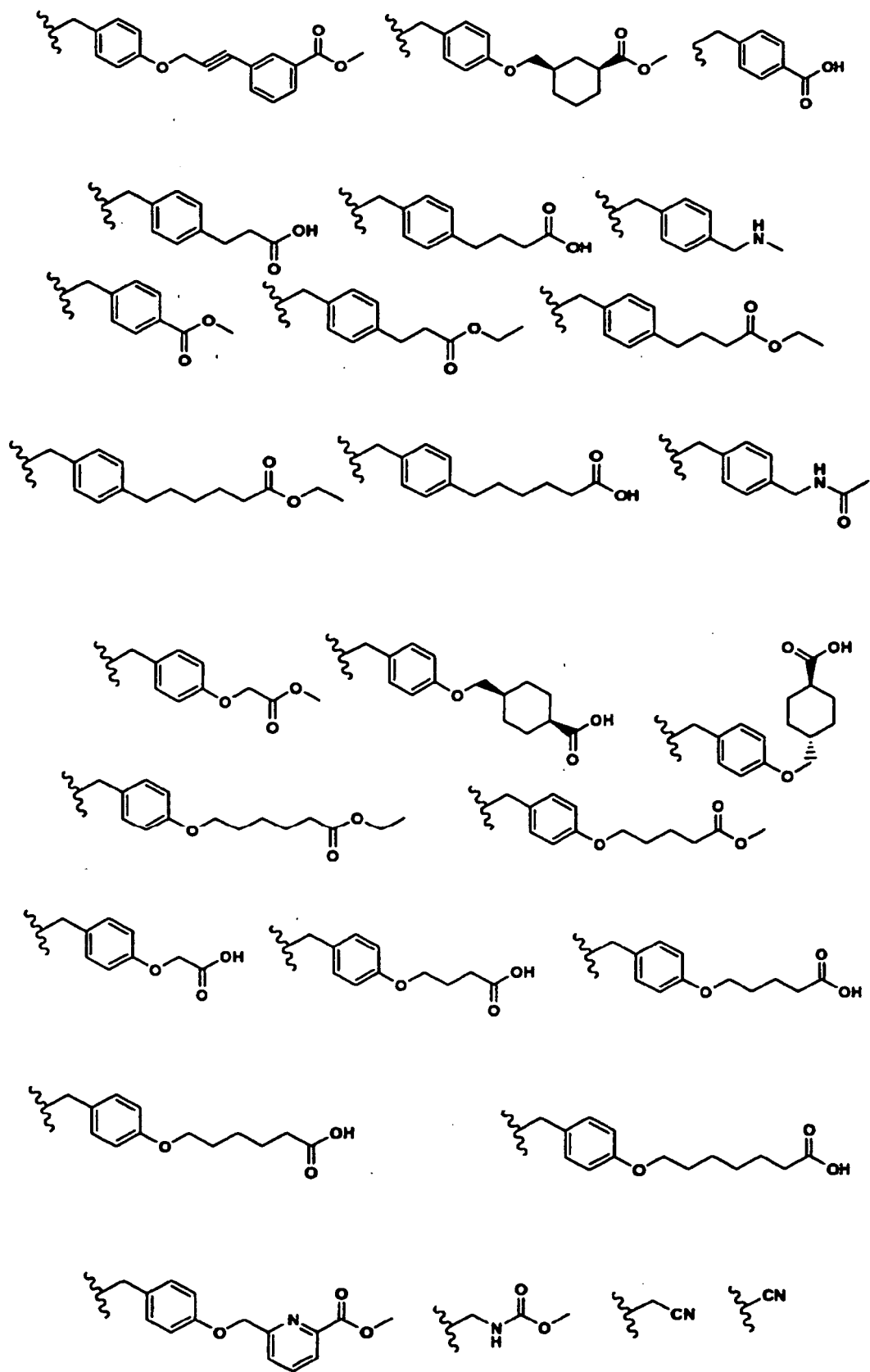
B es:

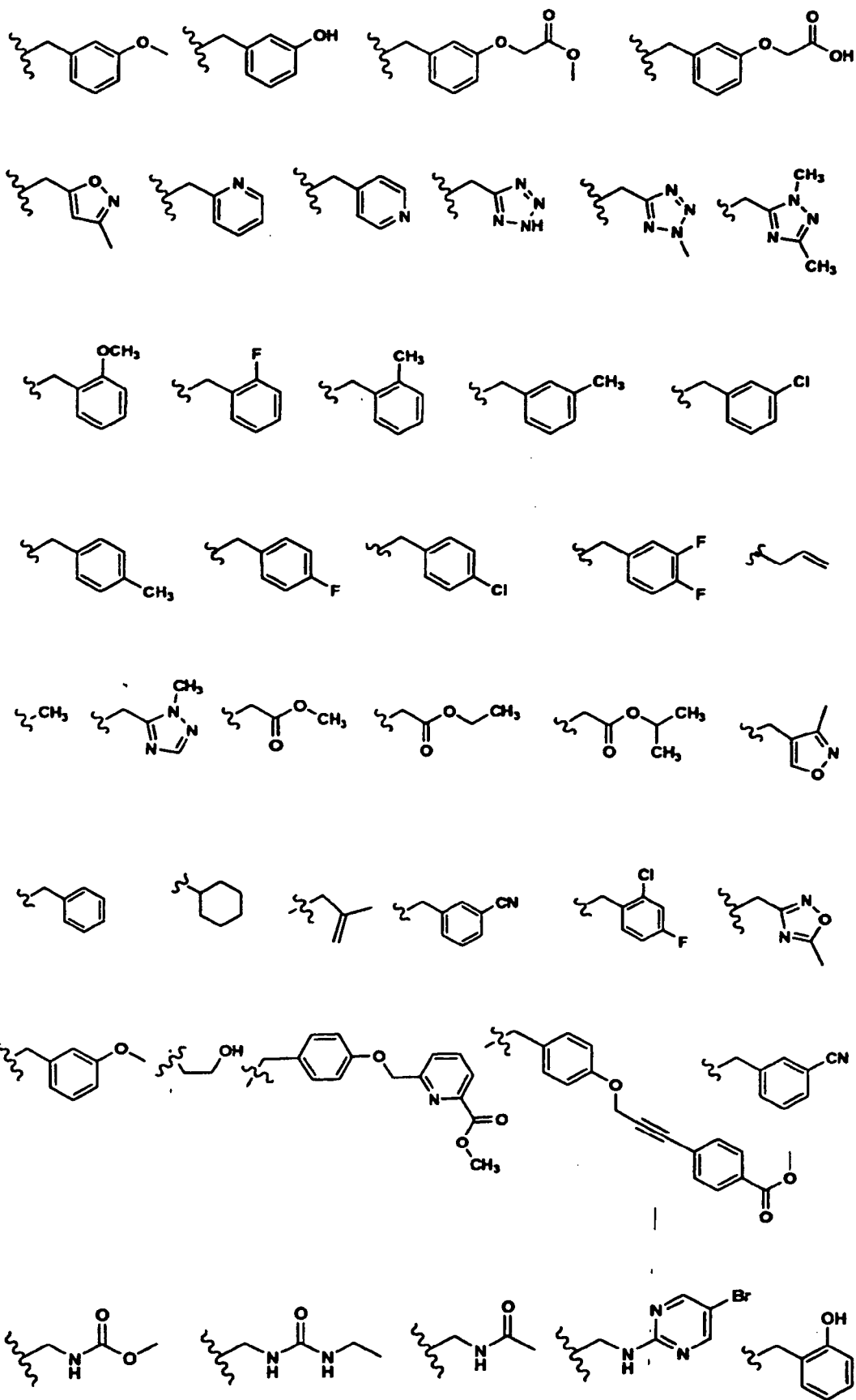


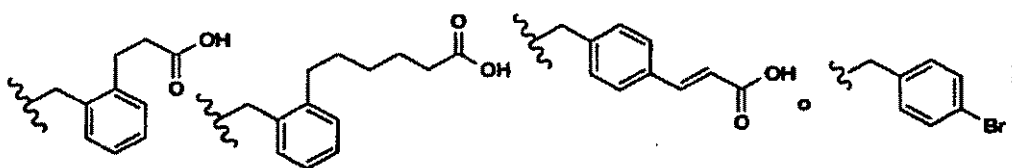


C es:



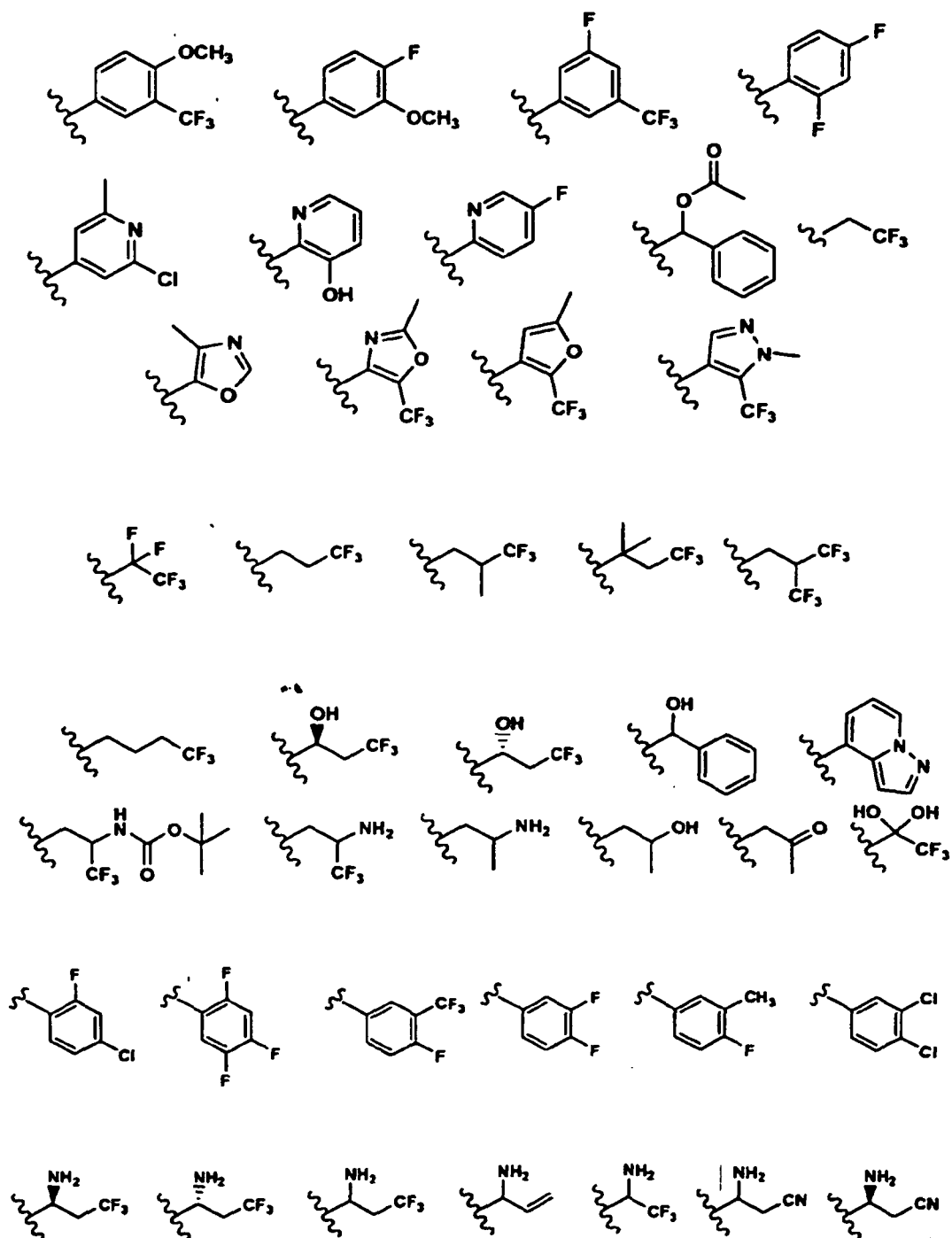


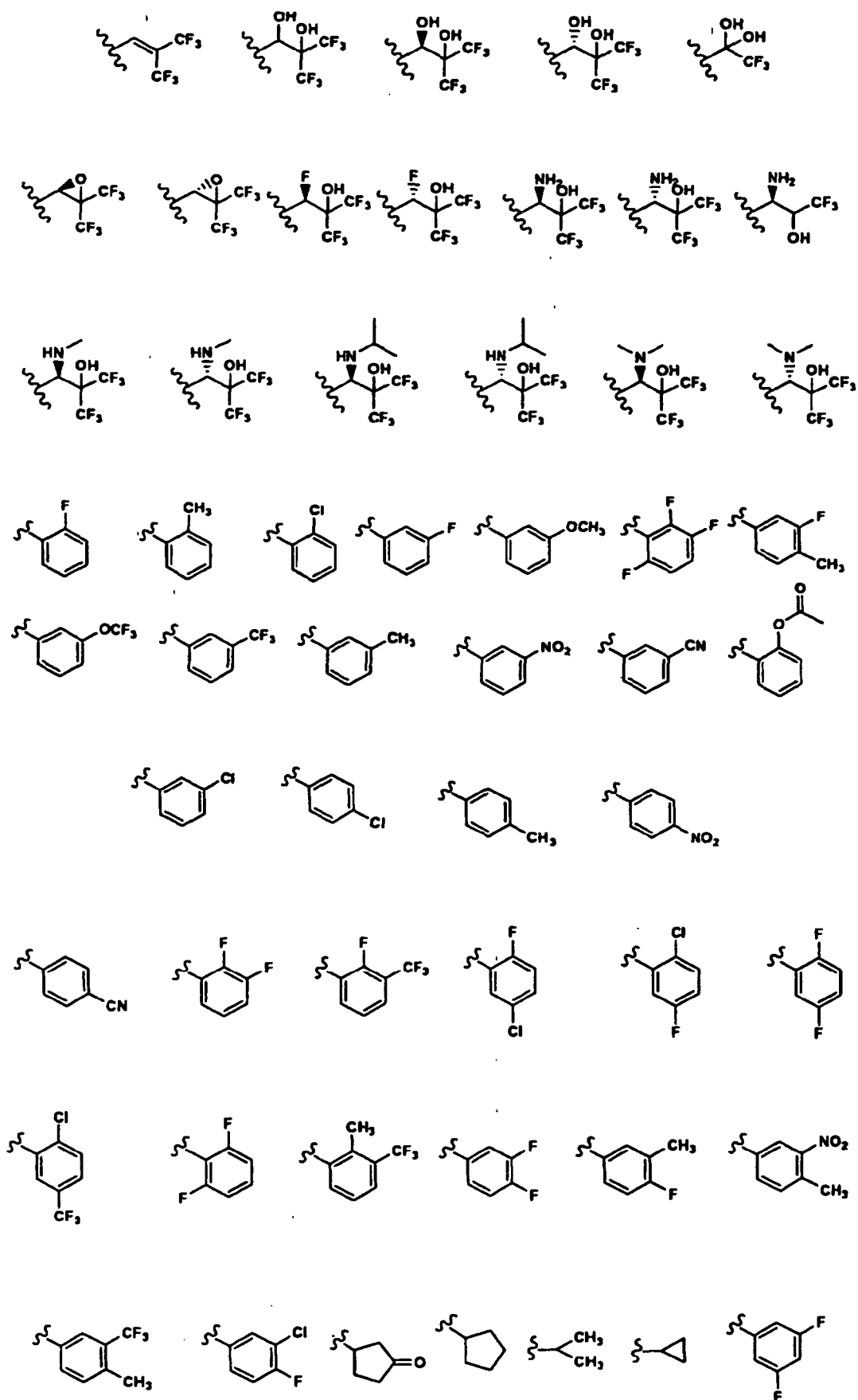


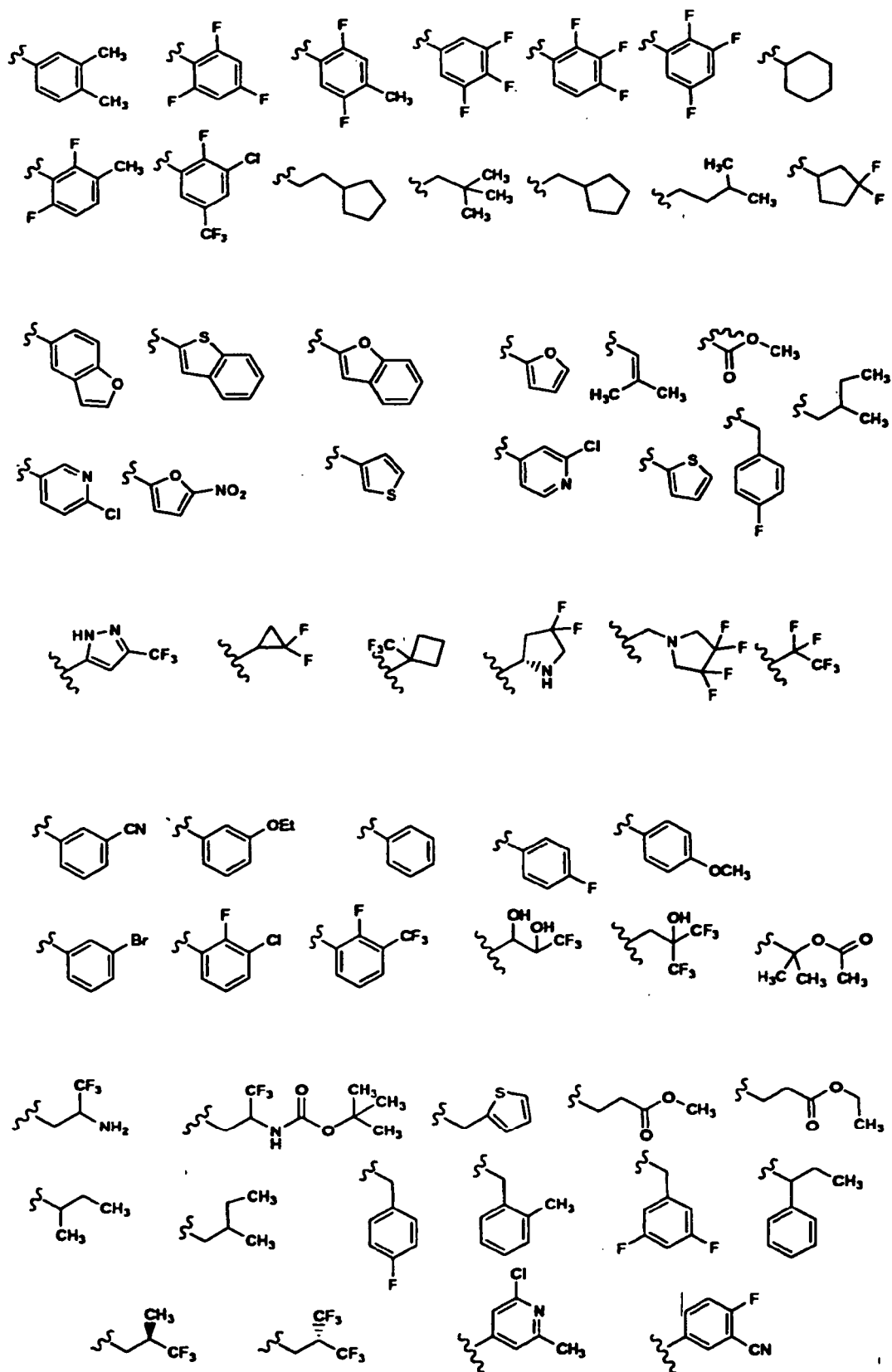


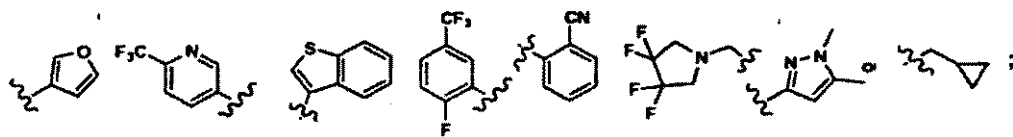
R₁ es H o:

(a) -C(O)R₃, en la que R₃:

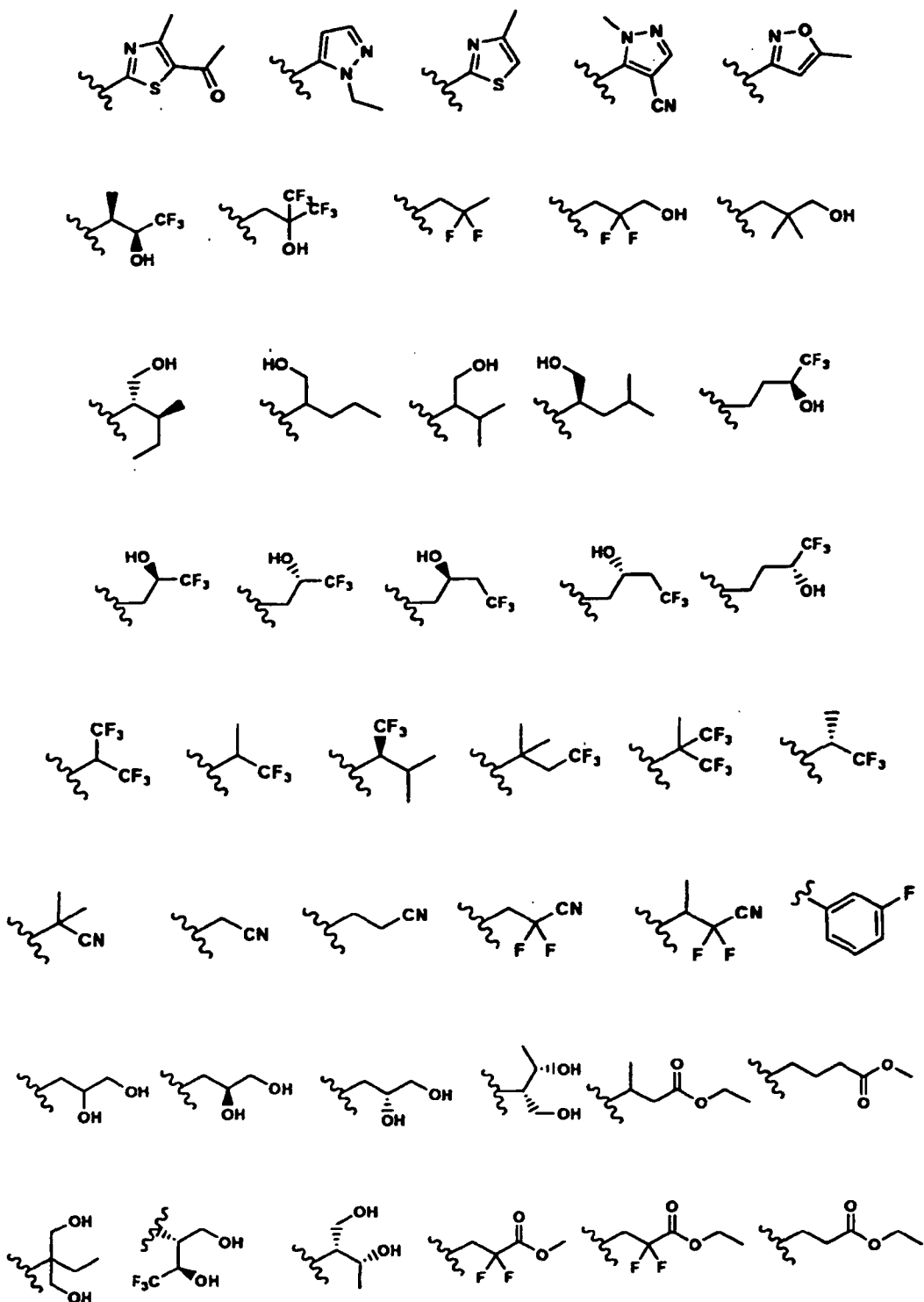


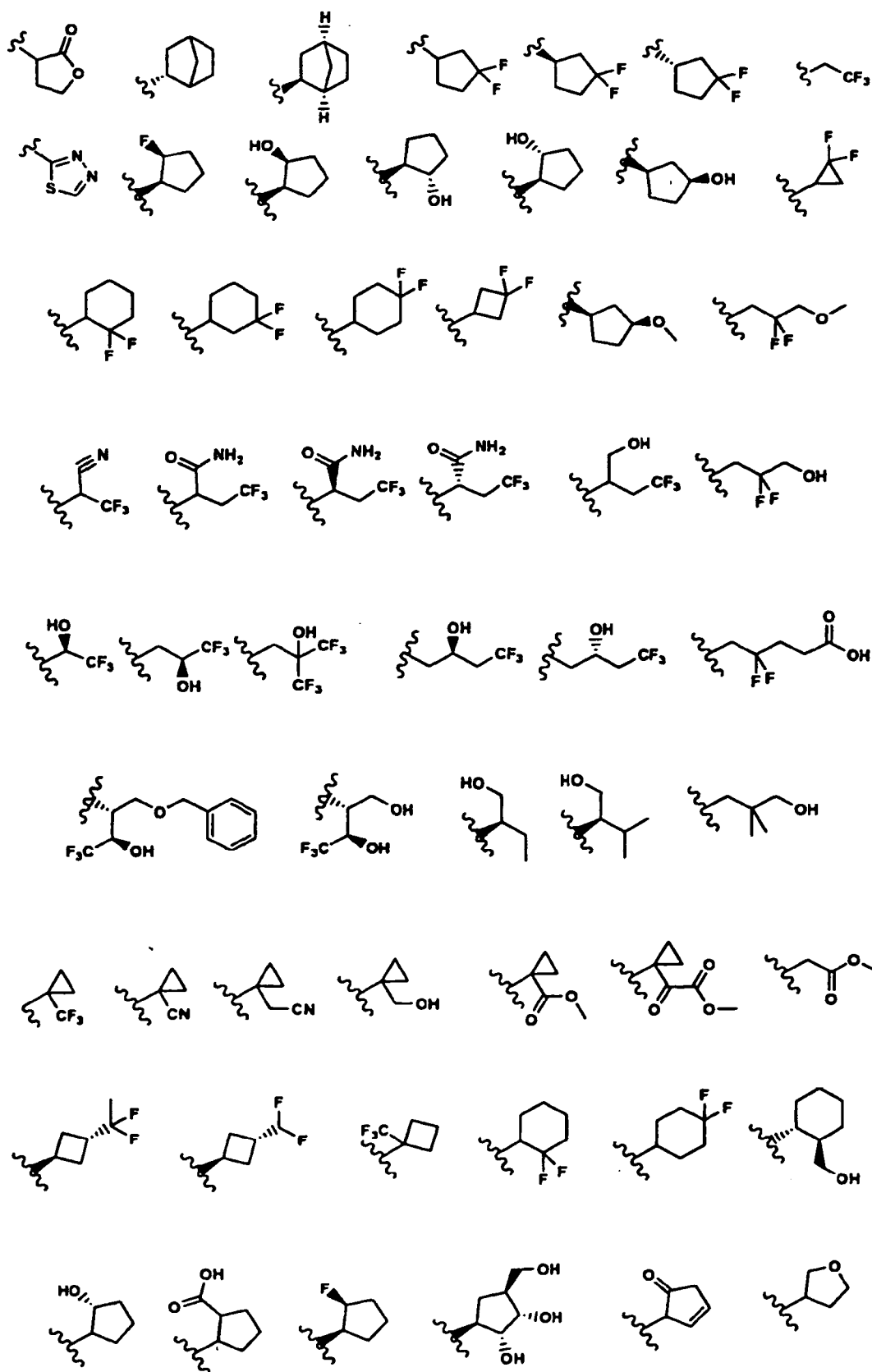


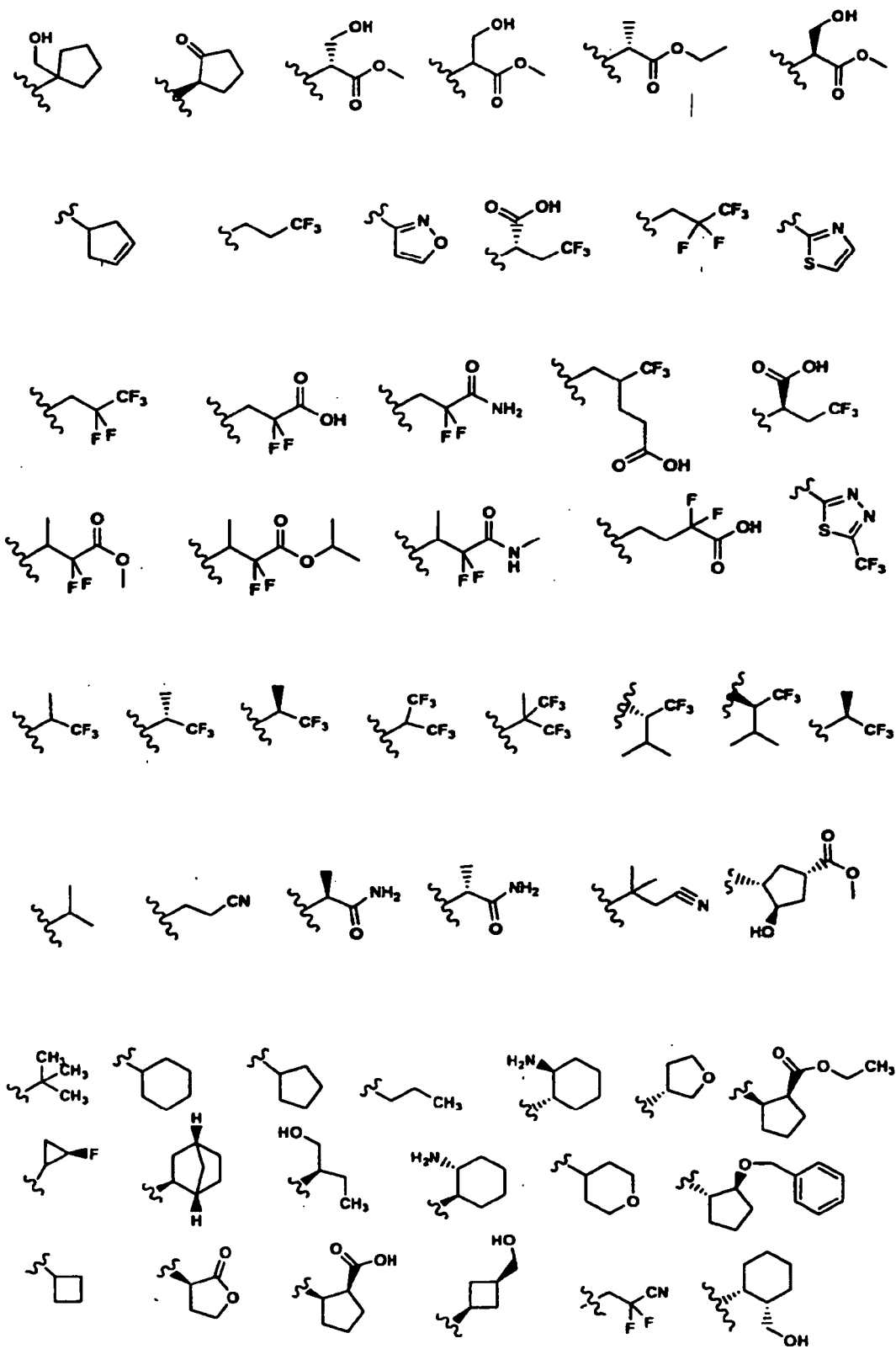


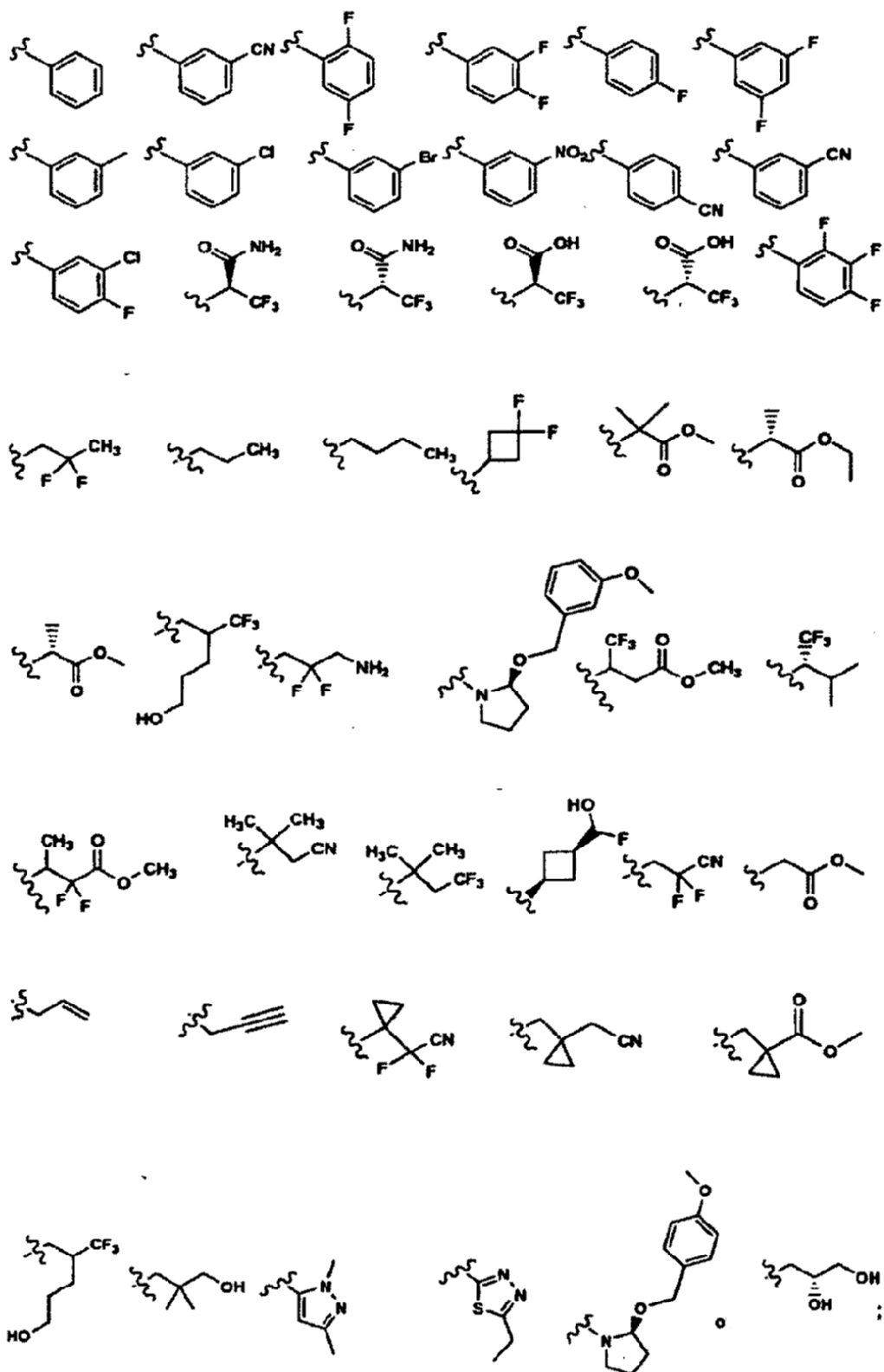


(b) $-C(O)NHR_3$, en la que el R_3 es:

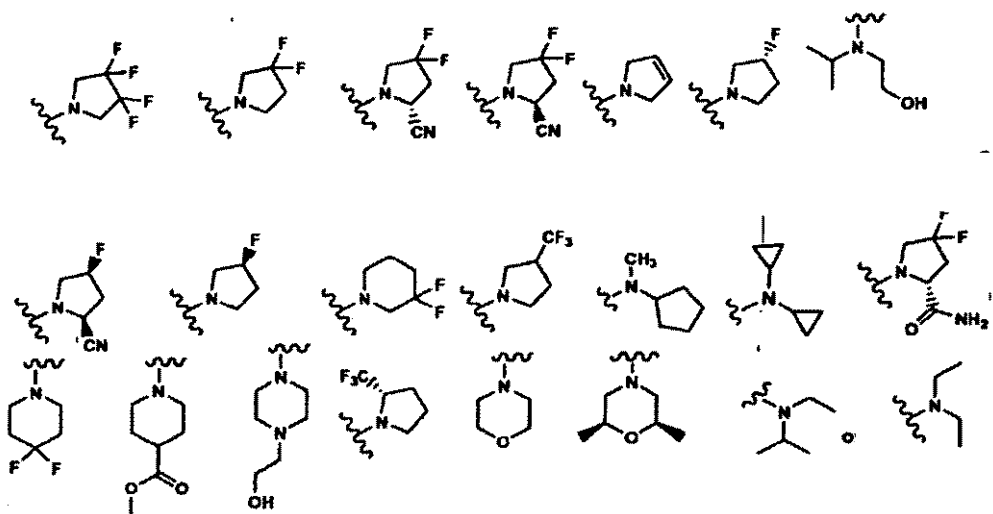




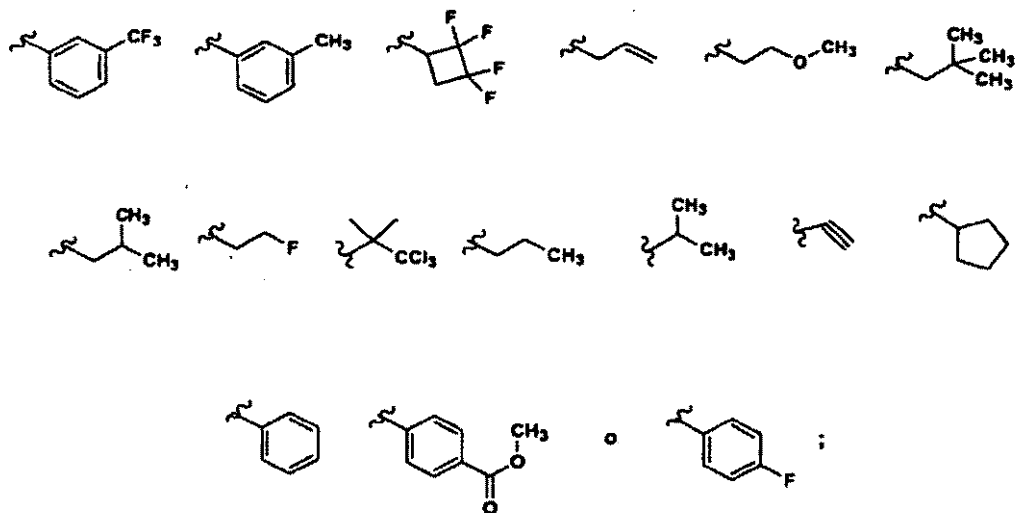




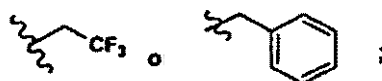
(c) -C(O)NR₂R₃, en la que el NR₂R₃ es:



(d) $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_4$, en la que el R_4 es:

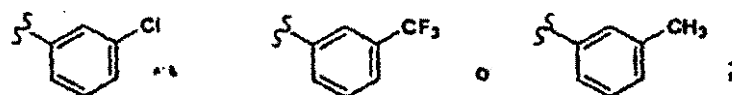


(e) $-\text{SO}_2\text{R}_5$, en la que el R_5 es:

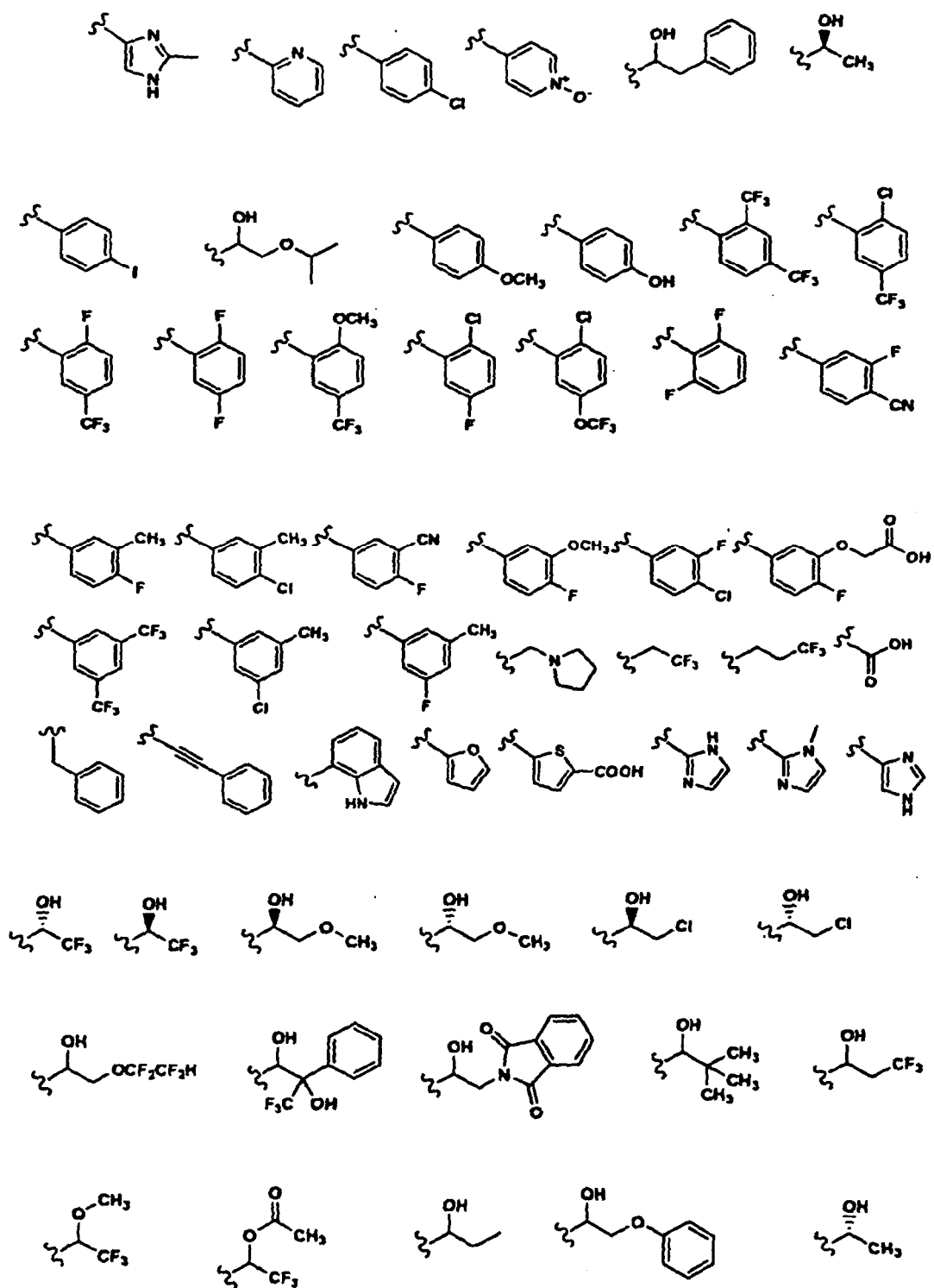


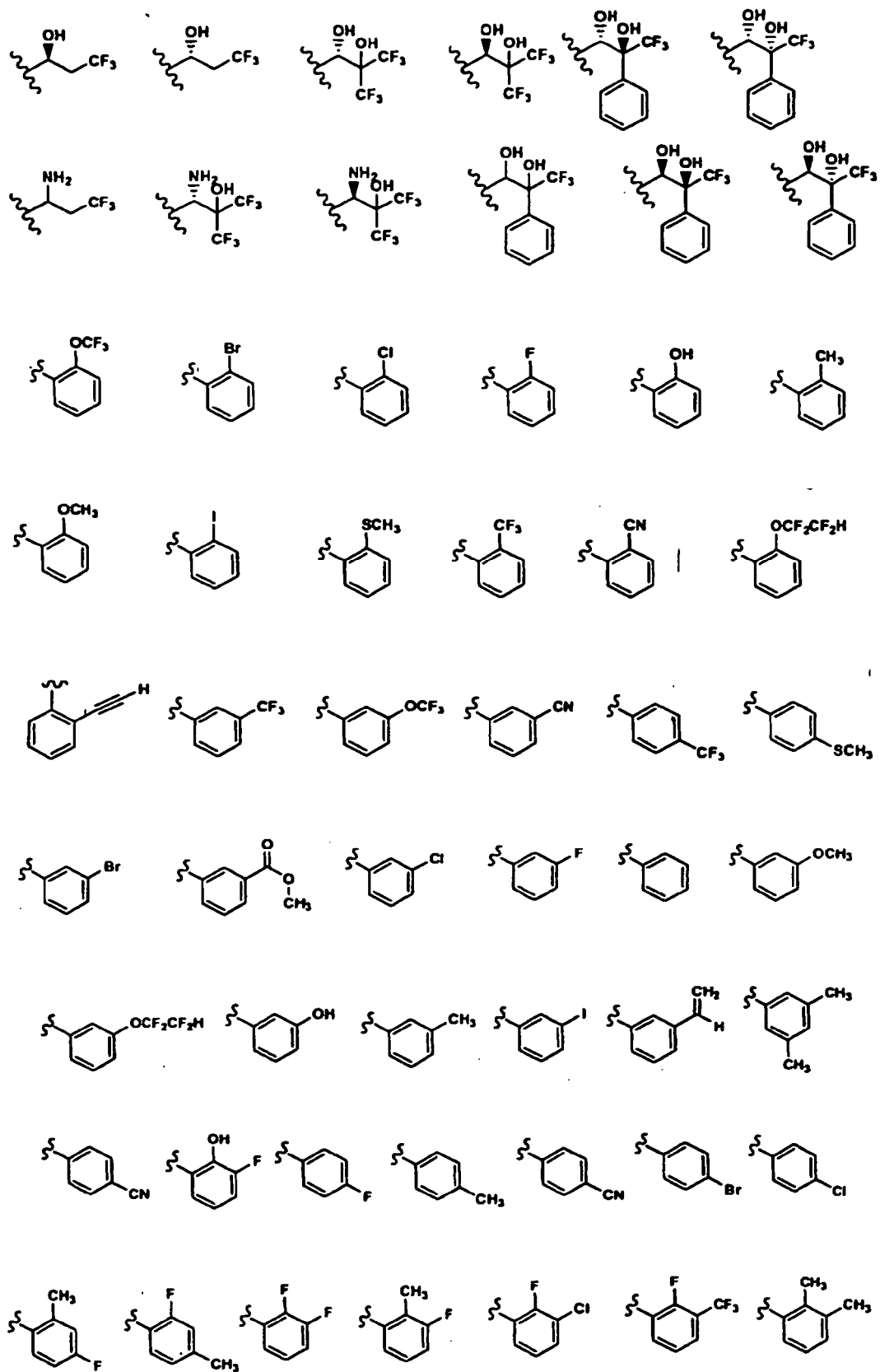
5

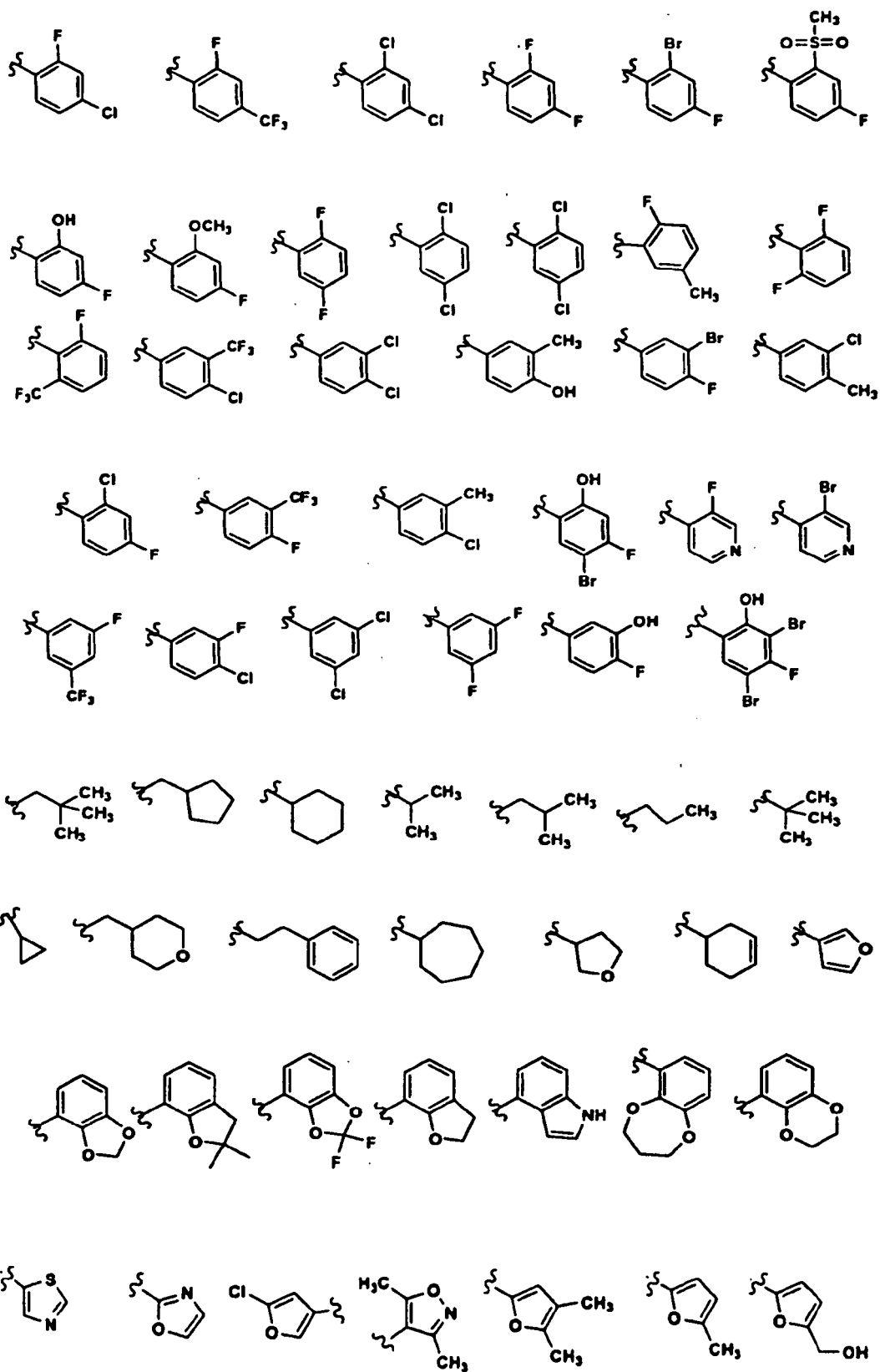
(f) $-\text{CSNHR}_7$, en la que el R_7 es:

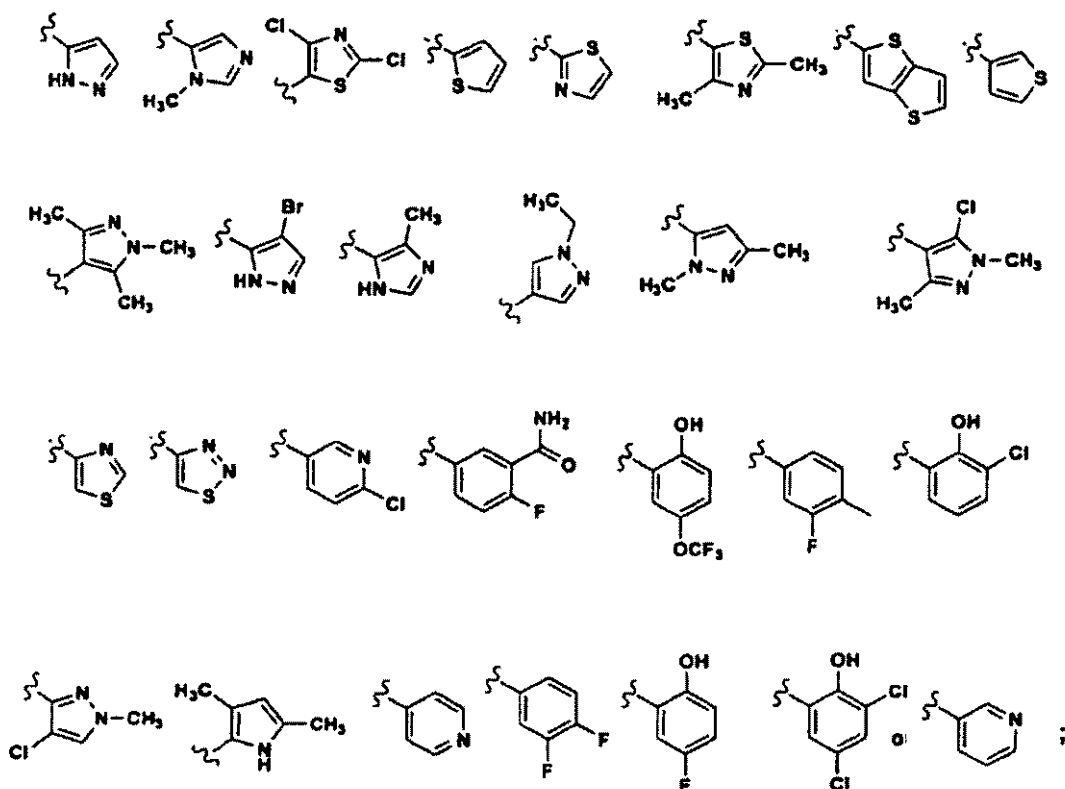


(g) $-\text{CH}_2\text{R}_8$, en la que el R_8 es:

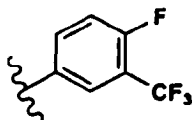








(h) -C(S)R₃, en la que R₃:



5 En otra realización, los compuestos de la presente invención se seleccionan de los compuestos ilustrados en los ejemplos, por ejemplo, Ejemplos 273, 293, 305 y 337.

En otra realización adicional, las composiciones farmacéuticas comprenden los compuestos de la presente invención en solitario o en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o al menos un agente terapéutico adicional.

10 Aún en otra realización adicional, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos de inhibición de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol, que comprenden la administración, a un mamífero en necesidad de tratamiento, de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

15 En una realización, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o retrasar la progresión de enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, trombosis venosa, enfermedad arterial coronaria, enfermedad cardíaca coronaria, enfermedad vascular coronaria, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina de pecho, isquemia, isquemia cardíaca, ictus, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, reestenosis por angioplastia, hipertensión, complicaciones vasculares de diabetes, obesidad o endotoxemia en un mamífero (incluyendo un ser humano de ambos sexos) administrando a un mamífero que necesita dicho tratamiento una cantidad de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención para tratar, prevenir o retrasar aterosclerosis, enfermedad periférica vascular, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipercolesterolemia familiar, trastornos cardiovasculares, angina de pecho, isquemia, isquemia cardíaca, ictus, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, reestenosis por angioplastia, hipertensión, complicaciones vasculares de diabetes, obesidad o endotoxemia.

25 En otra realización se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o retrasar la progresión de aterosclerosis en un mamífero administrando, a un mamífero que necesita dicho tratamiento, una cantidad de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención para tratar, prevenir o retrasar la aterosclerosis.

En otra realización, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o retrasar la progresión de enfermedad vascular periférica en un mamífero administrando, a un mamífero que necesita dicho tratamiento, una cantidad de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención para tratar, prevenir o retrasar la enfermedad vascular periférica.

- 5 En otra realización adicional, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o retrasar la progresión de dislipidemia en un mamífero administrando, a un mamífero que necesita dicho tratamiento, una cantidad de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención para tratar, prevenir o retrasar la dislipidemia.

- 10 Aún en otra realización adicional, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o retrasar la progresión de hiperbetalipoproteinemia en un mamífero administrando, a un mamífero que necesita dicho tratamiento, una cantidad de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención para tratar, prevenir o retrasar la hiperbetalipoproteinemia.

- 15 En una realización, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o retrasar la progresión de hipoalfalipoproteinemia en un mamífero administrando, a un mamífero que necesita dicho tratamiento, una cantidad de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención para tratar, prevenir o retrasar la hipoalfalipoproteinemia.

- 20 En una realización, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o retrasar la progresión de hipercolesterolemia en un mamífero administrando, a un mamífero que necesita dicho tratamiento, una cantidad de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención para tratar, prevenir o retrasar la hipercolesterolemia.

En otra realización adicional, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o retrasar la progresión de hipertrigliceridemia en un mamífero administrando, a un mamífero que necesita dicho tratamiento, una cantidad de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención para tratar, prevenir o retrasar la hipertrigliceridemia.

- 25 En otra realización adicional más, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o retrasar la progresión de hipercolesterolemia familiar en un mamífero administrando, a un mamífero que necesita dicho tratamiento, una cantidad de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención para tratar, prevenir o retrasar la hipercolesterolemia familiar.

- 30 En una realización, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o retrasar la progresión de enfermedades cardiovasculares en un mamífero administrando, a un mamífero que necesita dicho tratamiento, una cantidad de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención para tratar, prevenir o retrasar enfermedades cardiovasculares.

- 35 En otra realización, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o retrasar la progresión de angina de pecho en un mamífero administrando, a un mamífero que necesita dicho tratamiento, una cantidad de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención para tratar, prevenir o retrasar la angina de pecho.

- 40 En otra realización adicional, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o retrasar la progresión de isquemia en un mamífero administrando, a un mamífero que necesita dicho tratamiento, una cantidad de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención para tratar, prevenir o retrasar la enfermedad isquémica.

En otra realización adicional más, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o retrasar de la progresión de isquemia cardiaca en un mamífero administrando, a un mamífero que necesita dicho tratamiento, una cantidad de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención para tratar, prevenir o retrasar la isquemia cardiaca.

- 45 En una realización, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o retrasar la progresión de ictus en un mamífero administrando, a un mamífero que necesita dicho tratamiento, una cantidad de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención para tratar, prevenir o retrasar el ictus.

- 50 En una realización, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o retrasar la progresión de un infarto de miocardio en un mamífero administrando, a un mamífero que necesita dicho tratamiento, una cantidad de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención tratar, prevenir o retrasar el infarto de miocardio.

En otra realización, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para el tratar, prevenir o retrasar la progresión de lesión por reperfusión en un mamífero administrando, a un mamífero que

necesita dicho tratamiento, una cantidad de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención para tratar, prevenir o retrasar la lesión por reperusión.

En otra realización, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o retrasar la progresión de reestenosis después de angioplastia en un mamífero administrando, a un mamífero que necesita dicho tratamiento, una cantidad de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención para tratar, prevenir o retrasar la reestenosis después de angioplastia.

En otra realización adicional, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o retrasar la progresión de hipertensión en un mamífero administrando, a un mamífero que necesita dicho tratamiento, una cantidad de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención para tratar, prevenir o retrasar la hipertensión.

En otra realización adicional, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o retrasar la progresión de complicaciones vasculares de diabetes en un mamífero administrando, a un mamífero que necesita dicho tratamiento, una cantidad de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención para tratar, prevenir o retrasar complicaciones vasculares de diabetes.

En otra realización más, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o retrasar la progresión de obesidad en un mamífero administrando, a un mamífero que necesita dicho tratamiento, una cantidad de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención para tratar, prevenir o retrasar la obesidad..

En una realización, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o retrasar la progresión de endotoxemia en un mamífero administrando, a un mamífero que necesita dicho tratamiento, una cantidad de un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención para tratar, prevenir o retrasar la endotoxemia.

En otra realización, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para tratar, prevenir o retrasar la progresión de una enfermedad que requiere terapia inhibidora de la proteína de transferencia de ésteres de colesterilo que comprende administrar, simultánea o secuencialmente, a un mamífero que necesita dicho tratamiento, prevención o disminución, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención y al menos un agente terapéutico adicional.

En otra realización adicional, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para inhibir la producción de lipoproteína sobrante que comprende administrar a un mamífero un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

En otra realización adicional, se proporcionan compuestos de la invención para su uso en procedimientos para aumentar el colesterol HDL en un mamífero que comprende administrar a un mamífero, que necesite dicho tratamiento, un compuesto y/o composición farmacéutica de la presente invención.

Los fenoles monofluorados se han usado ampliamente como bloques sintéticos para muchos compuestos bioactivos. Hasta ahora, para la síntesis dichos fenoles, ha habido diversos procedimientos descritos en la bibliografía. Por ejemplo, dichos fenoles puede prepararse por: (i) fluoración electrófila de fenoles usando diversos reactivos F^+ ; (ii) hidrólisis de bromofluorobenceno o clorofluorobenceno catalizada por un reactivo de cobre; (iii) diazotización de una fluoroanilina correspondiente; (iv) sustitución hidroxil selectiva de ácido difluorobenzoico con hidróxido de sodio en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (véase, Journal of Fluorine Chemistry, 121:97-99 (2003) and Bioorganic & Medicinal Chemistry, 12:5661-5675 (2004)); y (v) el reemplazo del fluoroátomo de arilfluoruros activados tales como fluoro antraceno-9,10-dionas, fluorobenz[g] isoquinolina-5,10-dionas y fluoro nitrobenzenos con trimetilsilanoato de sodio en THF como disolvente específico (véase Synthetic Communications, 28(18):3415-3422). Sin embargo, la mayoría de estos procedimientos usan reactivos que no son seguros, son muy peligrosos y/o no se encuentran fácilmente disponibles. Además, estos procedimientos sólo pueden ser adecuados para la síntesis de 2- ó 4-fluoro fenoles y/o producen los compuestos deseados con rendimientos bajos.

Por tanto, aunque existen diversos procedimientos usados para producir fenoles monofluorados, existe una necesidad continua y una búsqueda continua en este campo de la técnica para procedimientos alternativos para producir fenoles monofluorados en condiciones seguras y con rendimientos mayores.

En una realización, se proporcionan procedimientos para la preparación de, principalmente, un compuesto de fórmula **WW**, $B-OCF_2CF_2H$, que comprende reducir una mezcla comprendida de un compuesto de fórmula **WW** y un compuesto de fórmula **YY**, $B-OCF_2CF_2Br$, polvo de cinc en condiciones ácidas, en el que B es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo-(C_1-C_6), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 3) $-OR_6$, 4) alquiltio-(C_1-C_6), 5) ciano, 6) nitro, 7) $-NR_9R_{10}$, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R_{20} , 13) heterociclilalquilo, que

puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, y 14) haloalquilo (C₁-C₆), 15) -COR₆, 16) -S(O)_pR₆, 17) -SO₂NHR₆, 18) -COOR₆, 19) -NHC(CN)NHR₆ y 20) -CONR₆R₆, y R₆, R₉ y R₁₀ se definen como se han expuesto anteriormente.

5 En una realización, se proporcionan procedimientos para la preparación de una mezcla comprendida de un compuesto de fórmula **WW** y un compuesto de fórmula **YY**, B-OCF₂CF₂Br, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula **ZZ**, B-OH con 1,2-dibromotetrafluoroetano en condiciones básicas, en la que B es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo-(C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio-(C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 9) arilalquilo, 10 que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀'s, 13) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀ y 14) haloalquilo (C₁-C₆), 15) -COR₆, 16) -S(O)_pR₆, 17) -SO₂NHR₆, 18) -COOR₆, 19) NHC(CN)NHR₆ y 20) -CONR₆R₆ y R₆, R₉ y R₁₀ se definen como se han expuesto anteriormente.

En otra realización, se proporcionan procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula **ZZ** que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula **AAA**, B-F, con trimetilsilanoato potásico, en un disolvente distinto de THF, en el que B es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo-(C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 3) -OR₆, 4) alquiltio-(C₁-C₆), 5) ciano, 6) nitro, 7) -NR₉R₁₀, 8) arilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 9) arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 10) heteroarilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 11) heteroarilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 12) heterociclilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 13) heterociclilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀ y 14) haloalquilo-(C₁-C₆), 15) -COR₆, 16) -S(O)_pR₆, 17) -SO₂NHR₆, 18) -COOR₆, 19) -NHC(CN)NHR₆ y 20) -CONR₆R₆, y R₆, R₉ y R₁₀ se definen como se han expuesto anteriormente.

En otra realización, se proporcionan procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula **WW**, en la que B es fenilo, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en: 1) halo, 2) alquilo-(C₁-C₆), que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de R₂₀, 3) -Oalquilo y 4) ciano. Las presentes invenciones proporcionan dichos procedimientos.

En una realización, se proporcionan procedimientos para la preparación de principalmente un compuesto de fórmula **WW**, en la que el ácido es ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido fórmico y otros disolventes ácidos conocidos en la técnica, preferentemente ácido acético.

En otra realización, se proporcionan procedimientos para la preparación de principalmente un compuesto de fórmula **WW**, en la que la etapa de reducción de la mezcla de un compuesto de fórmula **WW** y un compuesto de fórmula **YY** para formar principalmente un compuesto de fórmula **WW** comprende calentar la mezcla de reacción a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente una a aproximadamente 15 horas, preferentemente durante aproximadamente cinco (5) horas.

En otra realización adicional más, se proporcionan procedimientos para la preparación de una mezcla de un compuesto de fórmula **WW** y un compuesto de fórmula **YY**, en la que la base es hidruro sódico, metóxido sódico, metóxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, carbonato de litio y carbonato de amonio, preferentemente carbonato de cesio.

En otra realización más, se proporcionan procedimientos para la preparación de una mezcla de un compuesto de fórmula **WW** y un compuesto de fórmula **YY**, en la que la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula **ZZ** con 1,2-dibromotetrafluoroetano se realiza en un disolvente.

En otra realización, se proporcionan procedimientos para la preparación de una mezcla de un compuesto de fórmula **WW** y un compuesto de fórmula **YY**, en la que el disolvente es diglima, DMSO, DMF o NMP, preferentemente, DMSO.

En una realización, se proporcionan procedimientos para la preparación de una mezcla de un compuesto de fórmula **WW** y un compuesto de fórmula **YY**, en la que la de hacer reaccionar un compuesto de fórmula **ZZ** con 1,2-dibromotetrafluoroetano comprende calentar la mezcla de reacción de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 140 °C, preferentemente a aproximadamente 50 °C, durante aproximadamente diez (10) minutos a aproximadamente 15 horas, preferentemente aproximadamente (5) horas.

En otra realización, se proporcionan procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula **ZZ**, en la que el disolvente es diglima, dioxano, DMF o dietoxietano, preferentemente diglima o dietoxietano.

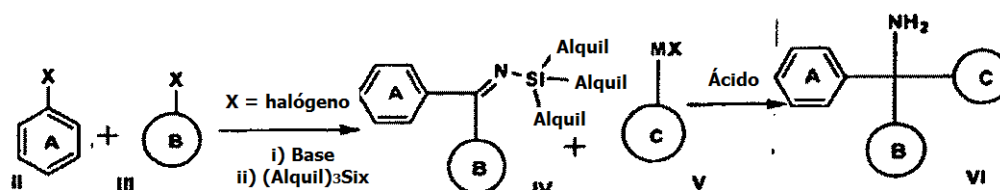
En otra realización más, se proporcionan procedimientos para la preparación de un compuesto de fórmula **ZZ**, en la que la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula **AAA** con trimetilsilanoato potásico en un disolvente

distinto de THF comprende calentar la mezcla de reacción de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 140 °C, preferentemente a aproximadamente 120 °C, durante aproximadamente tres (3) horas a aproximadamente tres (3) días, preferentemente, durante aproximadamente cinco (5) horas.

Síntesis

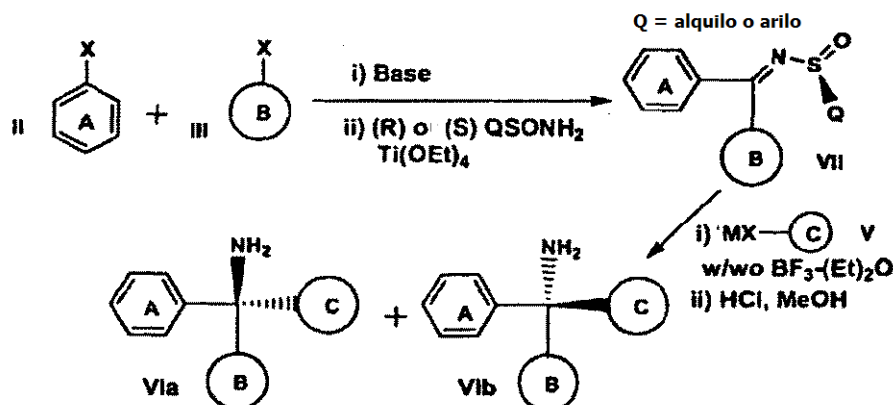
- 5 Generalmente, pueden prepararse compuestos de la presente invención por procedimientos, tales como los que se ilustran en los siguientes Esquemas A a W. Se prepararon compuestos ejemplares de la presente invención por los procedimientos ilustrados en los ejemplos expuestos a continuación. Pueden seleccionarse fácilmente disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción por un experto en la materia. Los materiales de partida están disponibles en el mercado o pueden prepararse fácilmente por un experto en la materia. Pueden emplearse técnicas combinatorias en la preparación de compuestos, por ejemplo, en los que los intermedios poseen grupos adecuados para estas técnicas.

Esquema A



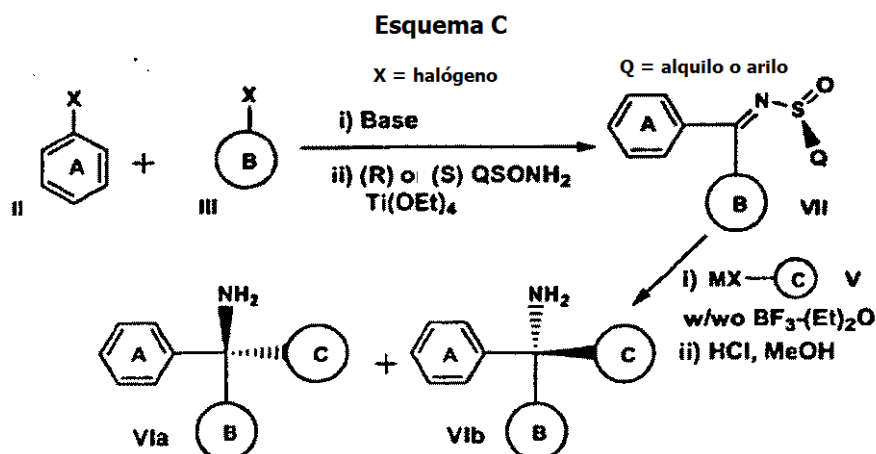
- Como se ilustra en el Esquema A, un reactivo de fenilo sustituido de Fórmula II, en el que la composición de **A** es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes (X) acoplados al reactivo de Fórmula II sea un grupo nitrilo o un grupo halógeno, tal como bromo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en el que la composición de **B** es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes (X) acoplados al reactivo de Fórmula III sea un grupo haluro, tal como bromo o un grupo nitrógeno, seguido de tratamiento con una base, tal como nBuLi. Como alternativa, un reactivo de fenilo sustituido de Fórmula II, en el que la composición de **A** es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes (X) acoplados al reactivo de Fórmula II sea un grupo aldehído o un grupo halógeno, tal como bromo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en el que la composición de **B** es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes (X) acoplados al reactivo de Fórmula III sea un grupo haluro, tal como bromo o un grupo aldehído, seguido de tratamiento con una base, tal como nBuLi, seguido de tratamiento con un agente de oxidación, tal como, MnO₄ o Reactivo de Jones. Después, la mezcla resultante puede tratarse con un reactivo de haluro de tri-alquil sililo, tal como cloruro de trimetilsililo, para producir un intermedio de imida de trimetilsililo de Fórmula IV. Al intermedio de imida de Fórmula IV puede añadirse un reactivo de haluro metálico (MX), tal como un complejo alquil litio, un complejo bromuro magnesio, un complejo cloruro magnesio, o un complejo cloruro cinc o bromuro cinc, de Fórmula V, en el que el complejo de haluro metálico está fabricado a partir de un reactivo, en el que la composición de **C** es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, seguido de tratamiento con ácido, tal como HCl, para retirar el grupo sililo, para producir el intermedio racémico de Fórmula VI. Como se describirá en los esquemas posteriores, el intermedio racémico de Fórmula VI permitirá la generación de compuestos de Fórmula Ia o Ib mediante las rutas que van a describirse.

Esquema B



- 35 Como se ilustra en el Esquema B, un reactivo de fenilo sustituido de Fórmula II, en el que la composición de **A** es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes (X)

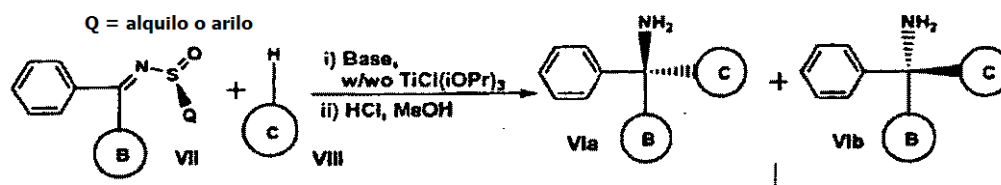
acoplados al reactivo de Fórmula II sea un grupo nitrilo o un grupo halógeno, tal como bromo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en el que la composición de B es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes (X) acoplados al reactivo de Fórmula III sea un grupo haluro, tal como bromo o un grupo nitrilo, seguido de tratamiento con una base, tal como nBuLi. Como alternativa, un reactivo de fenilo sustituido de Fórmula II, en el que la composición de A es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes (X) acoplados al reactivo de Fórmula II sea un grupo aldehído o un grupo halógeno, tal como bromo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en el que la composición de B es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes (X) acoplados al reactivo de Fórmula III sea un grupo haluro, tal como bromo o un aldehído grupo, seguido de tratamiento con una base, tal como nBuLi, seguido de tratamiento con un agente de oxidación, tal como MnO₄ o Reactivo de Jones. Después, la mezcla resultante puede tratarse con un reactivo de sulfonamida sustituida, tal como (R)-4-metilbencenosulfonamida, (R)-4-metilbencenosulfonamida, (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida o (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida, junto con Ti(OEt)₄, para producir un intermedio de la sulfonilimida de Fórmula VII. Al intermedio de sulfonilimida de Fórmula VII puede añadirse un reactivo de haluro metálico (MX), tal como un complejo bromuro magnesio, un complejo cloruro magnesio o un complejo cloruro cinc o bromuro cinc de Fórmula V, en el que el complejo de haluro metálico está fabricado a partir de un reactivo en el que la composición de C es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con o sin un ácido de Lewis, tal como BF₃·(Et)₂O, seguido de tratamiento con ácido, tal como HCl, para hidrolizar la sulfonamida, para producir los intermedios de Fórmulas VIa y VIb. Mediante la aplicación de un reactivo de sulfonamida sustituida, tal como (R)-4-metilbencenosulfonamida, (R)-4-metilbencenosulfonamida, (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida o (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida, un experto en la materia puede enriquecer la formación del antípodo (R) (Fórmula VIa) frente al antípodo (S) (Fórmula VIb) o el antípodo (S) (Fórmula VIb) frente al antípodo (R) (Fórmula VIa), respectivamente. Como se describirá en los esquemas posteriores, el intermedio de Fórmula VIa y VIb permitirá la generación de compuestos de Fórmula Ia o Ib mediante las rutas que van a describirse.



Como se ilustra en el Esquema C, un reactivo de fenilo sustituido de Fórmula II, en el que la composición de A es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes (X) acoplados al reactivo de Fórmula III sea un grupo alquil éster, tal como un éster de etilo o metilo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en el que la composición de B es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes (X) acoplados al reactivo de Fórmula III sea un grupo haluro, tal como bromo, seguido de tratamiento con una base, tal como nBuLi. Después, la mezcla resultante puede tratarse con un reactivo de sulfonamida sustituida, tal como (R)-4-metilbencenosulfonamida, (R)-4-metilbencenosulfonamida, (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida o (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida, junto con Ti(OEt)₄, para producir un intermedio de la sulfonilimida de Fórmula VII. Además, como se ilustra en el Esquema C, un reactivo de fenilo sustituido de Fórmula II, en el que la composición de A es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes (X) acoplados al reactivo de Fórmula II sea un grupo haluro, tal como bromo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en el que la composición de B es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes (X) acoplados al reactivo de Fórmula III sea un grupo alquil éster, tal como un éster de etilo o metilo, seguido de tratamiento con una base, tal como nBuLi. Después, la mezcla resultante puede tratarse con un reactivo de sulfonamida sustituida, tal como (R)-4-metilbencenosulfonamida, (R)-4-metilbencenosulfonamida, (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida o (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida, junto con Ti(OEt)₄, para producir un intermedio de la sulfonilimida de Fórmula VII. Al intermedio de sulfonilimida de Fórmula VII puede añadirse un reactivo de haluro metálico, tal como un complejo alquil litio, un complejo bromuro magnesio o cloruro magnesio o un complejo cloruro cinc o bromuro cinc, de Fórmula V, en la que el complejo de haluro metálico está fabricado a partir de un reactivo en el que la composición de C es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con o sin un ácido de Lewis, tal como BF₃·(Et)₂O, seguido de tratamiento con ácido, tal como HCl, para hidrolizar la sulfonamida, para producir los intermedios de Fórmulas VIa y VIb. Mediante la aplicación de un reactivo de sulfonamida sustituida, tal como (R)-4-metilbencenosulfonamida, (R)-4-

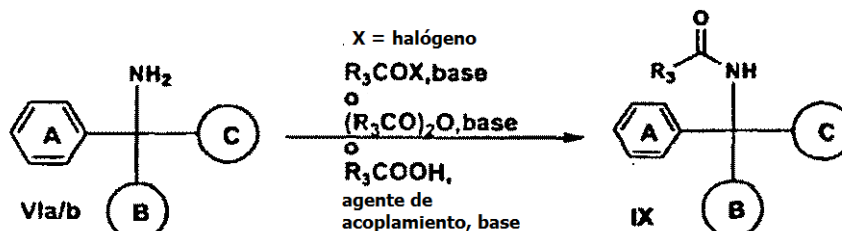
metilbencenosulfonamida, (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida o (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida, un experto en la materia puede enriquecer la formación del antípodo (R) (Fórmula VIa) frente al antípodo (S) (Fórmula VIb) o el antípodo (S) (Fórmula VIb) frente al antípodo (R) (Fórmula VIa), respectivamente. Como se describirá en los esquemas posteriores, el intermedio de Fórmula VIa y VIb permitirá la generación de compuestos de Fórmula Ia o Ib mediante las rutas que van a describirse.

Esquema D



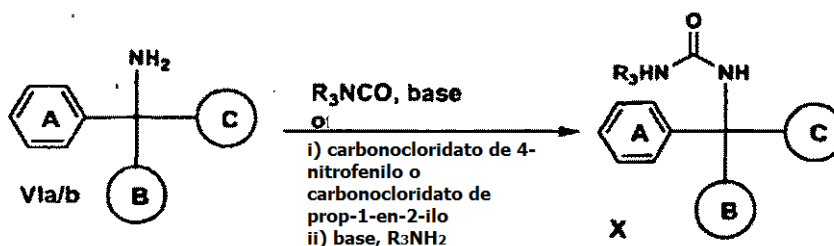
Como se ilustra en el Esquema D, al intermedio de sulfonilimida de Fórmula VII puede añadirse una base, tal como LDA o nBuLi, con o sin adición de TiCl(iOPr)₃ y un reactivo de Fórmula VIII, en el que la composición de C es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes acoplados al reactivo de Fórmula VIII sea un hidrógeno que pueda desprotonarse para producir una especie de anión reactiva, seguido de tratamiento con ácido, tal como HCl, para hidrolizar la sulfonamida, para producir los intermedios de Fórmulas VIa y VIb. Mediante la aplicación de un reactivo de sulfonamida sustituida, tal como (R)-4-metilbencenosulfonamida, (R)-4-metilbencenosulfonamida, (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida o (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida, un experto en la materia puede enriquecer la formación del antípodo (R) (Fórmula VIa) frente al antípodo (S) (Fórmula VIb) o el antípodo (S) (Fórmula VIb) frente al antípodo (R) (Fórmula VIa), respectivamente. Como se describirá en los esquemas posteriores, el intermedio de Fórmula VIa y VIb permitirá la generación de compuestos de Fórmula Ia o Ib mediante las rutas que van a describirse.

Esquema E



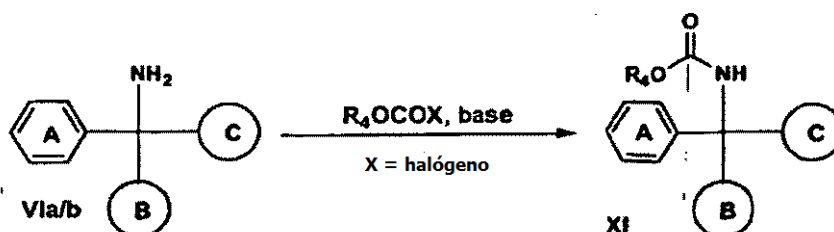
Como se ilustra en el Esquema E, un intermedio avanzado de Fórmula VIa/b puede tratarse con un agente de acilación, tal como un haluro de ácido de Fórmula R₃COX, en la que X = un halógeno, tal como cloro o bromo, o un anhídrido de Fórmula (R₃CO)₂O, con o sin la presencia de una base, tal como trietilamina, piridina o N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, para generar un derivado de amida de Fórmula IX, en la que R₃ se obtiene a partir del anhídrido o agente de acilación mencionado y es como se ha descrito para la Fórmula Ia y Ib. Como alternativa, uno puede tratar un intermedio avanzado de Fórmula VIa/b con un intermedio carboxilato de Fórmula R₃COOH, junto con un agente de acoplamiento, tal como EDCI, DCC u otros agentes conocidos para un experto en la materia, para facilitar la formación del enlace amida, junto con o sin una base, tal como trietilamina, piridina o N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, para generar un derivado de amida de Fórmula IX, que es un compuesto de Fórmula Ia y Ib, en las que R₃ es como se ha descrito para la Fórmula Ia y Ib.

Esquema F



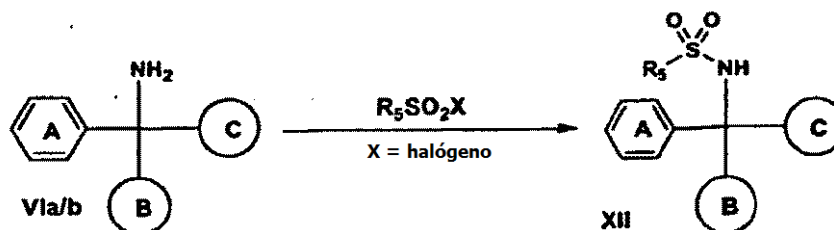
Como se ilustra en el Esquema F, un intermedio avanzado de Fórmula VIa/b puede tratarse con un isocianato de Fórmula R_3NCO , con o sin la presencia de una base, tal como trietilamina, piridina o N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, para generar un derivado de urea de Fórmula X, en la que R_3 se obtiene a partir de los reactivos isocianato mencionados anteriormente y es como se ha descrito para la Fórmula Ia y Ib. Como alternativa, uno puede hacer reaccionar un intermedio avanzado de Fórmula VIa/b con un agente, tal como carbonochloridato de 4-nitrofenilo o carbonochloridato prop-1-en-2-ilo, para crear un intermedio carbamato reactivo que después puede hacerse reaccionar con un intermedio de amina o sal de amina de Fórmula R_3NH_2 , con o sin la presencia de una base, tal como trietilamina, piridina o N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, para generar un derivado de urea de Fórmula X, que es un compuesto de Fórmula Ia y Ib, en la que R_3 es como se ha descrito para la Fórmula Ia y Ib.

Esquema G



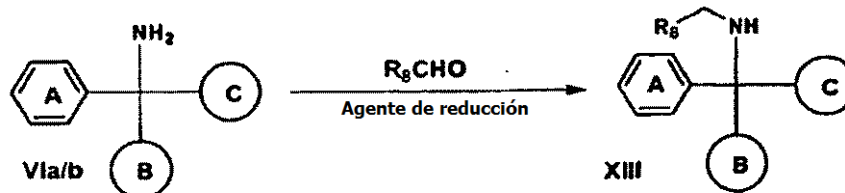
Como se ilustra en el Esquema G, un intermedio avanzado de Fórmula VIa/b puede tratarse con un carbonochloridato de Fórmula R_4OCOCl , en presencia de una base, tal como carbonato potásico, para generar un derivado carbamato de Fórmula XI, que es un compuesto de Fórmula Ia y Ib, en la que R_4 se obtiene a partir de los reactivos carbonochloridato mencionados anteriormente y es como se ha descrito para la Fórmula Ia y Ib.

Esquema H



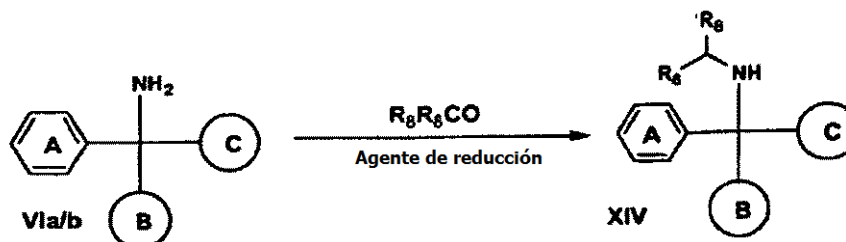
Como se ilustra en el Esquema H, un intermedio avanzado de Fórmula VIa/b puede tratarse con a cloruro de sulfonilo de Fórmula $\text{R}_5\text{SO}_2\text{Cl}$, en presencia de una base, tal como trietilamina, piridina o N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, para generar un derivado de sulfonamida de Fórmula XII, que es un compuesto de Fórmula Ia y Ib, en la que R_5 se obtiene a partir de los reactivos de cloruro de sulfonilo mencionados anteriormente y es como se ha descrito para la Fórmula Ia y Ib.

Esquema I



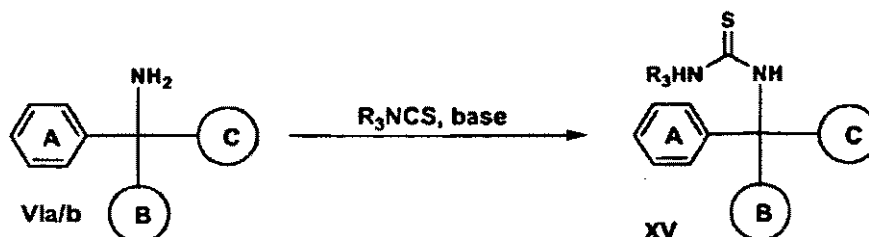
Como se ilustra en el Esquema I, un intermedio avanzado de Fórmula VIa/b puede tratarse con un aldehído de Fórmula R_8CHO , con o sin una cantidad catalítica de un ácido, tal como ácido acético, seguido de tratamiento con un agente reductor, tal como $NaBH(OAc)_3$, para generar un derivado de alquilamina de Fórmula XIII, que es un compuesto de Fórmula Ia y Ib, en la que R_8 se obtiene a partir de los reactivos aldehído mencionados anteriormente y es como se ha descrito para la Fórmula Ia y Ib.

Esquema J



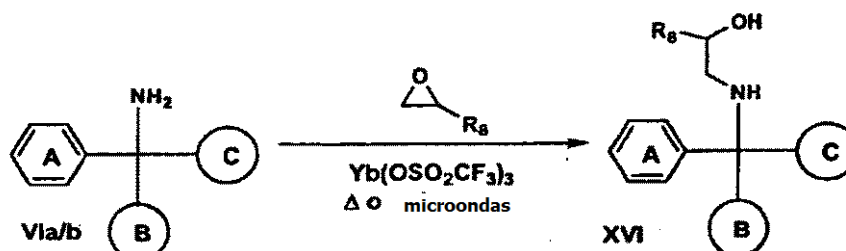
Como se ilustra en el Esquema J, un intermedio avanzado de Fórmula VIa/b puede tratarse con cetona de Fórmula R_8R_8CO , con o sin una cantidad catalítica de un ácido, tal como ácido acético, seguido de tratamiento con un agente reductor, tal como $NaBH(OAc)_3$, para generar un derivado de alquilamina de Fórmula XIV, que es un compuesto de Fórmula Ia y Ib, en la que R_8 se obtiene a partir de los reactivos cetona mencionados anteriormente y es como se ha descrito para la Fórmula Ia y Ib.

Esquema K



Como se ilustra en el Esquema K, un intermedio avanzado de Fórmula VIa/b puede tratarse con un isotiocianato de Fórmula R_3NCS , con o sin a base, tal como trietilamina, piridina o N-etil-N-isopropilpropan-2-amina, para generar un derivado de tiourea de Fórmula XV, que es un compuesto de Fórmula Ia y Ib, en la que R_3 se obtiene a partir de los reactivos isocianato mencionados anteriormente y es como se ha descrito para la Fórmula Ia y Ib.

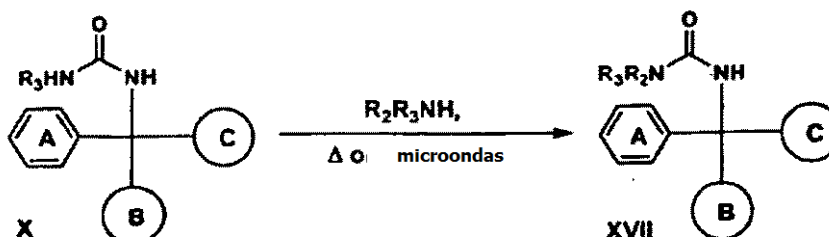
Esquema L



Como se ilustra en el Esquema L, un intermedio avanzado de Fórmula VIa/b puede tratarse con un reactivo oxirano, de Fórmula CH_2OCHR_8 , en presencia de un catalizador, tal como $\text{Sc}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_3$ o $\text{Yb}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_3$, con calentamiento convencional o mediante irradiación en un microondas, para generar un derivado alquil hidroxiamina de Fórmula XVI, que es un compuesto de Fórmula Ia y Ib, en la que R_8 se obtiene a partir de los reactivos oxirano mencionados anteriormente y es como se ha descrito para la Fórmula Ia y Ib.

5

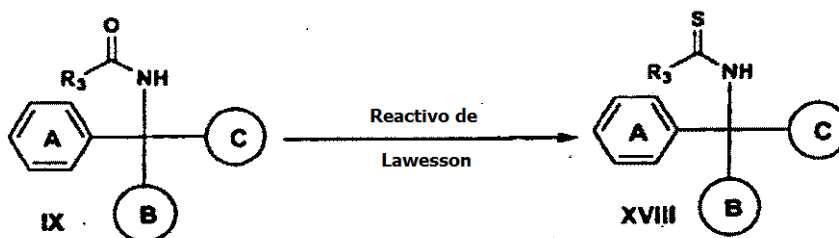
Esquema M



Como se ilustra en el Esquema M, un reactivo de Fórmula X, que es un compuesto de Fórmula Ia y Ib, puede tratarse con un reactivo de amina disustituida de Fórmula $\text{R}_2\text{R}_3\text{NH}$, con calentamiento o mediante irradiación en un microondas, para obtener un derivado de urea disustituida de Fórmula XVII, que es un compuesto de Fórmula Ia y Ib, en la que R_2 y R_3 se obtienen a partir del reactivo de amina disustituida mencionado anteriormente y es como se ha descrito para la Fórmula Ia y Ib.

10

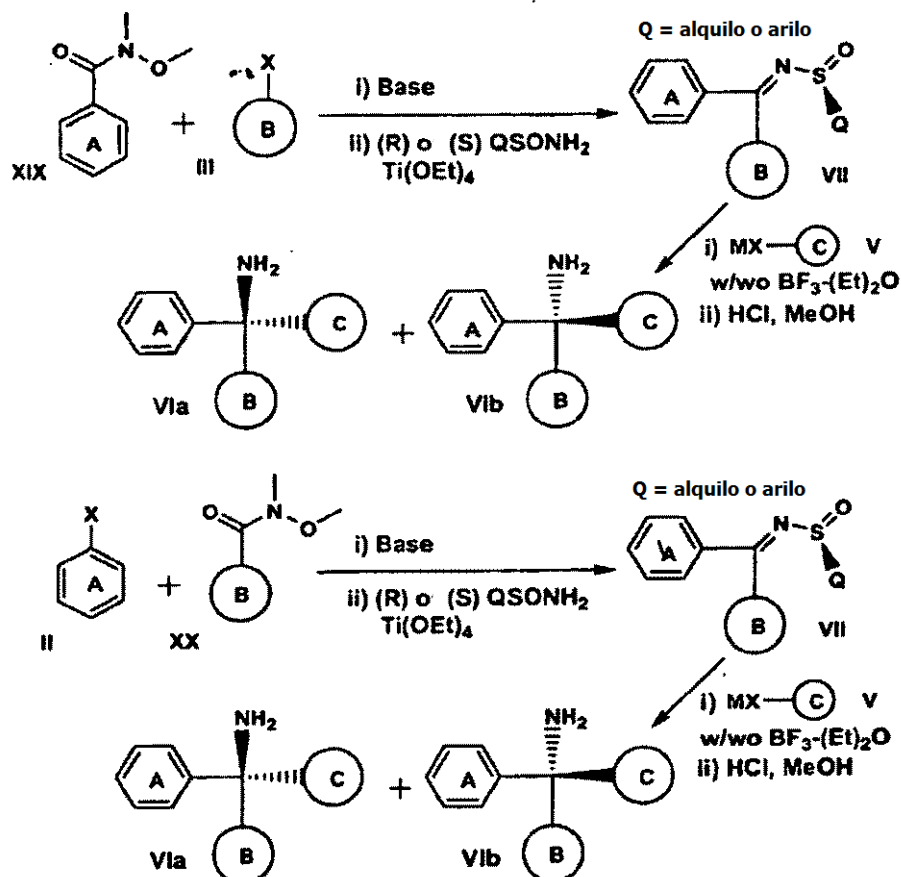
Esquema N



Como se ilustra en el Esquema N, un reactivo de Fórmula IX, que es un compuesto de Fórmula Ia y Ib, puede tratarse con un agente, tal como reactivo de Lawesson o cualquier otro reactivo conocido para el experto en la materia para la conversión de un grupo funcional amida en un grupo funcional tioamida, para obtener un derivado de tioamida de Fórmula XVIII, que es un compuesto de Fórmula Ia y Ib, en la que R_3 se obtiene como se ha descrito para la Fórmula Ia y Ib.

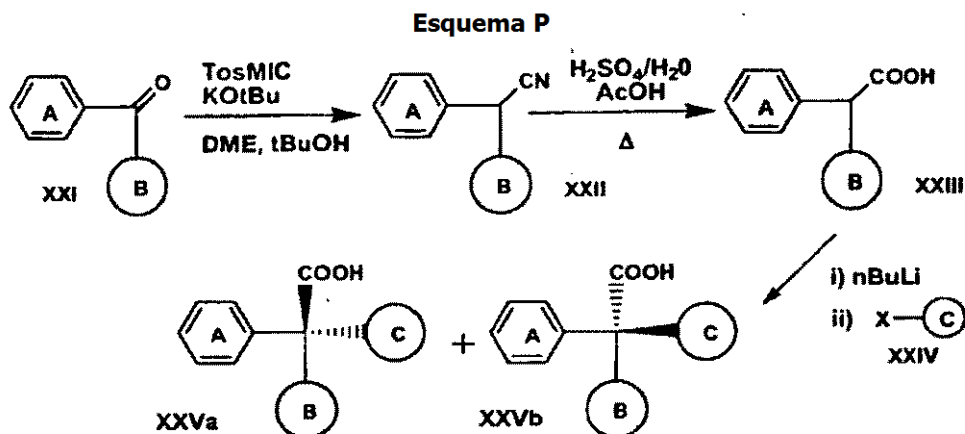
15

Esquema O



Como se ilustra en el Esquema O, un reactivo de fenilo sustituido de Fórmula XIX, en el que la composición de A es como se ha descrito bajo la Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes acoplados al reactivo de Fórmula XIX sea un grupo N-metoxi-N-metilacetamida, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en el que la composición de B es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes (X) acoplados al reactivo de Fórmula III sea un grupo haluro, tal como bromo, seguido de tratamiento con una base, tal como nBuLi. Después, la mezcla resultante puede tratarse con un reactivo de sulfinamida sustituida, tal como (R)-4-metilbencenosulfinamida, (R)-4-metilbencenosulfinamida, (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida o (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida, junto con Ti(OEt)_4 , para producir un intermedio de la sulfinilimida de Fórmula VII. Al intermedio de sulfinilimida de Fórmula VII puede añadirse un reactivo de haluro metálico (MX), tal como un complejo bromuro magnesio, un complejo cloruro magnesio o un complejo cloruro cinc o bromuro cinc, de Fórmula V, en el que el complejo de haluro metálico está fabricado a partir de un reactivo en el que la composición de C es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con o sin un ácido de Lewis, tal como $\text{BF}_3 \cdot (\text{Et})_2\text{O}$, seguido de tratamiento con ácido, tal como HCl, para hidrolizar la sulfinamida, para producir los intermedios penúltimos de Fórmula VIa y VIb. Además, un reactivo de fenilo sustituido de Fórmula II, en el que la composición de A es como se ha descrito bajo la Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes acoplados al reactivo de Fórmula II sea un grupo haluro, tal como bromo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula XX, en el que la composición de B es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes (X) acoplados al reactivo de Fórmula XX, sea un grupo N-metoxi-N-metilacetamida, seguido de tratamiento con una base, tal como nBuLi. Después, la mezcla resultante puede tratarse con un reactivo de sulfinamida sustituida, tal como (R)-4-metilbencenosulfinamida, (R)-4-metilbencenosulfinamida, (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida o (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida, junto con Ti(OEt)_4 , para producir un intermedio de la sulfinilimida de Fórmula VII. Al intermedio de sulfinilimida de Fórmula VII puede añadirse un reactivo de haluro metálico (MX), tal como un complejo bromuro magnesio, complejo cloruro magnesio o un complejo cloruro cinc o bromuro cinc, de Fórmula V, en el que el complejo de haluro metálico está fabricado a partir de un reactivo en el que la composición de C es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con o sin un ácido de Lewis, tal como $\text{BF}_3 \cdot (\text{Et})_2\text{O}$, seguido de tratamiento con ácido, tal como HCl, para hidrolizar la sulfinamida, para producir los penúltimos intermedios de Fórmula VIa y VIb. Mediante la aplicación de un reactivo de sulfinamida sustituida, tal como (R)-4-metilbencenosulfinamida, (R)-4-metilbencenosulfinamida, (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida o (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida un experto en la materia puede enriquecer la formación del antípodo (R) (Fórmula VIa) frente al antípodo (S) (Fórmula VIb) o el antípodo (S) (Fórmula VIb) frente al antípodo (R) (Fórmula VIa), respectivamente. Como se describirá en los esquemas posteriores, el penúltimo intermedio de Fórmula VIa y VIb permitirá la generación de

compuestos de Fórmula Ia o Ib mediante las rutas que van a describirse.

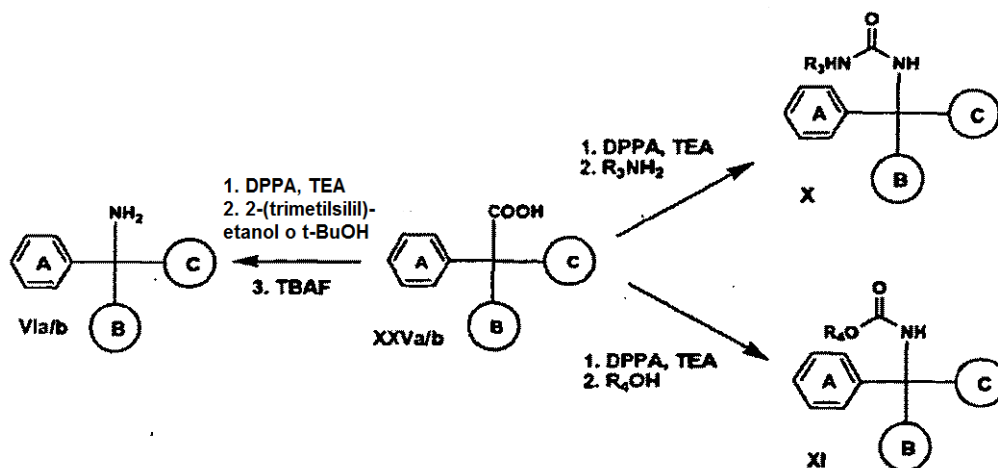


Como se ilustra en el Esquema A y Esquema P, un reactivo de fenilo sustituido de Fórmula II, en el que la composición de A es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes (X) acoplados al reactivo de Fórmula II sea un grupo nitrilo o un grupo halógeno, tal como bromo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en el que la composición de B es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes (X) acoplados al reactivo de Fórmula III sea un grupo haluro, tal como bromo, o un grupo nitrilo, seguido de tratamiento con una base, tal como nBuLi, seguido de tratamiento con un ácido acuoso, tal como HCl 1 N, para formar un intermedio de benzofenona de Fórmula XXI. Como alternativa, un reactivo de fenilo sustituido de Fórmula II, en el que la composición de A es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes (X) acoplados al reactivo de Fórmula II sea un grupo aldehído o un grupo halógeno, tal como bromo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en el que la composición de B es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes (X) acoplados al reactivo de Fórmula III sea un grupo haluro, tal como bromo, o un grupo aldehído, seguido de tratamiento con una base, tal como nBuLi, seguido de tratamiento con un ácido acuoso, tal como HCl 1 N, para formar un intermedio de benzofenona de Fórmula XXI. Como alternativa, como se ilustra en el Esquema C y Esquema P, un reactivo de fenilo sustituido de Fórmula II, en el que la composición de A es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes (X) acoplados al reactivo de Fórmula II sea un grupo alquiléster, tal como un éster de etilo o metilo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en el que la composición de B es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes (X) acoplados al reactivo de Fórmula III sea un grupo haluro, tal como bromo, seguido de tratamiento con una base, tal como nBuLi, seguido de tratamiento con un ácido acuoso, para producir un intermedio de benzofenona de Fórmula XXI. Además, como se ilustra en el Esquema C y Esquema P, un reactivo de fenilo sustituido de Fórmula II, en el que la composición de A es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes (X) acoplados al reactivo de Fórmula II sea un grupo haluro, tal como bromo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en el que la composición de B es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes (X) acoplados al reactivo de Fórmula III sea un grupo alquiléster, tal como un éster de etilo o metilo, seguido de tratamiento con una base, tal como nBuLi, seguido de tratamiento con un ácido acuoso, para producir un intermedio de benzofenona de Fórmula XXI. Como se ilustra en el Esquema O y Esquema P, un reactivo de fenilo sustituido de Fórmula XIX, en el que la composición de A es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes acoplados al reactivo de Fórmula XIX sea un grupo N-metoxi-N-metilacetamida, puede combinarse con un reactivo de Fórmula III, en el que la composición de B es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes (X) acoplados al reactivo de Fórmula III sea un grupo haluro, seguido de tratamiento con una base, tal como nBuLi, seguido de tratamiento con un ácido acuoso, para producir un intermedio de benzofenona de Fórmula XXI, o un reactivo de fenilo sustituido de Fórmula II, en el que la composición de A es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes acoplados al reactivo de Fórmula II sea un grupo haluro, tal como bromo, puede combinarse con un reactivo de Fórmula XX, en el que la composición de B es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, con la condición de que al menos uno de los sustituyentes (X) acoplados con el reactivo de Fórmula XX, sea un grupo N-metoxi-N-metilacetamida, seguido de tratamiento con una base, tal como nBuLi, seguido de tratamiento con un ácido acuoso, para producir un intermedio de benzofenona de Fórmula XXI. También pueden emplearse numerosas estrategias alternativas bien conocidas para un experto en la materia, para generar un intermedio de benzofenona de Fórmula XXI.

Como se ilustra en el Esquema P, un intermedio benzofenona de Fórmula XXI puede tratarse con un agente, tal como 1-(isocianometilsulfonyl)-4-metilbenceno (TosMIC) y una base, tal como terc-butoxido potásico, para producir un intermedio de Fórmula XXII. Puede realizarse hidrólisis de un intermedio de Fórmula XXII por tratamiento con un ácido, tal como H₂SO₄ acuoso y ácido acético, para producir un intermedio de Fórmula XXIII. Un intermedio de

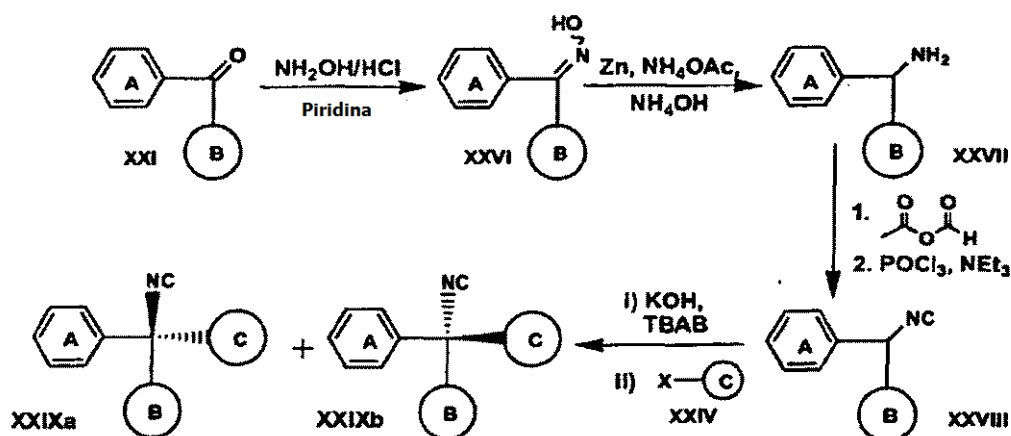
Fórmula XXIII puede tratarse con una base, tal como n-butil-litio, seguido de un reactivo de haluro de alquilo de Fórmula XXIV, en la que X es un haluro, tal como cloro, bromo o yodo y la composición de C es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, para producir un intermedio de Fórmula XXVa y XXVb, que son intermedio clave para la síntesis de compuestos de Fórmula Ia y Ib.

Esquema Q



Como se ilustra en el Esquema Q, un intermedio de Fórmula XXVa/b puede tratarse con un agente, tal como difenilfosforil azida (DPPA) en presencia de una base, tal como trietil amina (TEA), seguido de tratamiento con un agente, tal como 2-(trimetilsilil)etanol o terc-butil alcohol y escisión eventual del intermedio de carbamato resultante por tratamiento con agentes, tales como fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) o ácido trifluoroacético, para producir el intermedio avanzado de Fórmula VIa/b, que es un intermedio clave para la síntesis de compuestos de Fórmula Ia y Ib. Un intermedio de Fórmula XXVa/b puede tratarse con un agente, tal como difenilfosforil azida (DPPA) en presencia de una base, tal como trietil amina (TEA), seguido de tratamiento con un agente de fórmula R₃NH₂, en la que R₃ se define como se ha descrito bajo la Fórmula Ia y Ib, para dar compuestos de Fórmula X, que son compuestos de Fórmula Ia y Ib. Además, un intermedio de Fórmula XXVa/b puede tratarse con un agente, tal como difenilfosforil azida (DPPA) en presencia de una base, tal como trietil amina (TEA), seguido de tratamiento con un agente de fórmula R₄OH, en la que R₄ se define como se ha descrito bajo la Fórmula Ia y Ib, para dar compuestos de Fórmula XI, que son compuestos de Fórmula Ia y Ib.

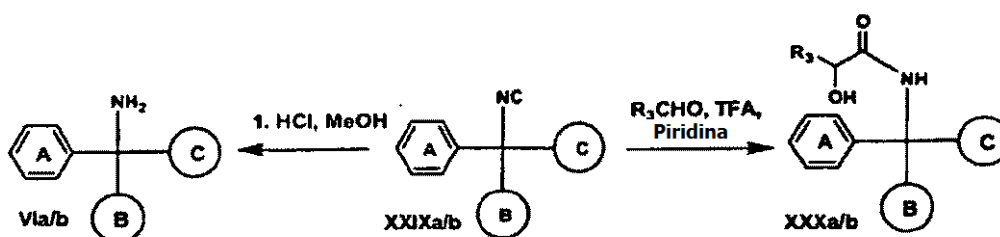
Esquema R



Como se ilustra en el Esquema R, un intermedio de Fórmula XXI, fabricado como se ha descrito en el Esquema P, puede tratarse con un reactivo, tal como NH₂OH, en presencia de un ácido tal como HCl, seguido de tratamiento con una base, tal como piridina, para producir un intermedio de Fórmula XXVI. Un intermedio de Fórmula XXVI puede tratarse con un agente reductor, tal como cinc, junto con NH₄OAc y NH₄OH, para producir un intermedio de Fórmula XXVII. Un intermedio de Fórmula XXVII puede tratarse con un agente de formulación, tal como anhídrido fórmico acético, seguido de deshidratación a través de tratamiento con un agente, tal como POCl₃, para producir el intermedio de isonitrilo de Fórmula XXVIII. El intermedio de isonitrilo de Fórmula XXVIII puede tratarse con una base, tal como KOH acuoso, junto con bromuro de tetrabutilamonio, seguido de un reactivo de haluro de alquilo de Fórmula XXIV, en la que la composición de C es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, y la X puede ser un

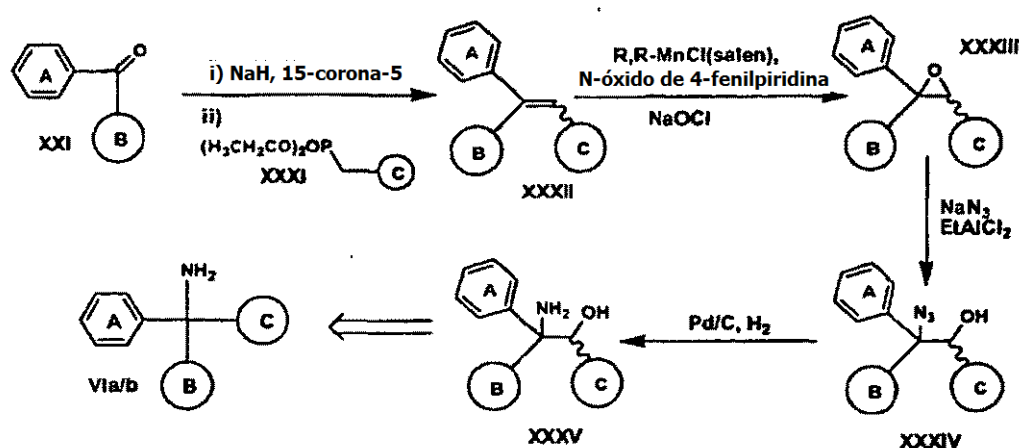
haluro, tal como cloro, bromo o yodo, para producir intermedio de Fórmula XXIXa y XXIXb, que son intermedios clave para la síntesis de compuestos de Fórmula Ia y Ib. La formación de un intermedio de Fórmula XXIXa o XXIXb a partir de un intermedio de Fórmula XXVIII, como se ha descrito anteriormente, también puede realizarse en presencia de un catalizador quiral, tal como, pero sin limitación, cloruro de N-bencilcinconina o cloruro de N-bencilcinconidina, para enriquecer la formación del intermedio de Fórmula XXIXa sobre el intermedio de Fórmula XXIXb o para enriquecer la formación del intermedio de Fórmula XXIXb sobre el intermedio de Fórmula XXIXa según se necesite para preparar compuestos de Fórmula Ia y Ib.

Esquema S



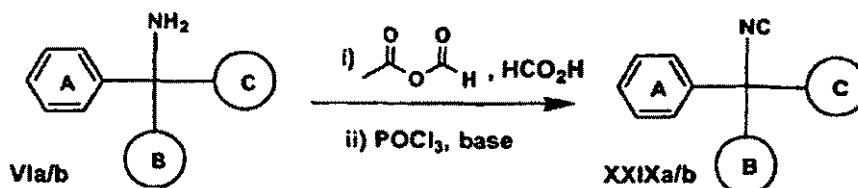
Como se ilustra en el Esquema S, un intermedio de Fórmula XXIXa/b puede convertirse en un intermedio de Fórmula VIa/b por tratamiento con un ácido, tal como HCl en metanol. Como se ha descrito en los esquemas anteriores, un intermedio de Fórmula VIa/b es un intermedio clave para la síntesis de compuestos de Fórmula Ia y Ib. Además, un intermedio de Fórmula XXIXa/b puede tratarse con un aldehído de Fórmula R_3CHO , en la que la definición de R_3 es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, y un ácido, tal como ácido trifluoroacético, en presencia de una base, tal como piridina, para producir compuestos de Fórmula XXXa/b, que son unos compuestos de Fórmula Ia y Ib.

Esquema T



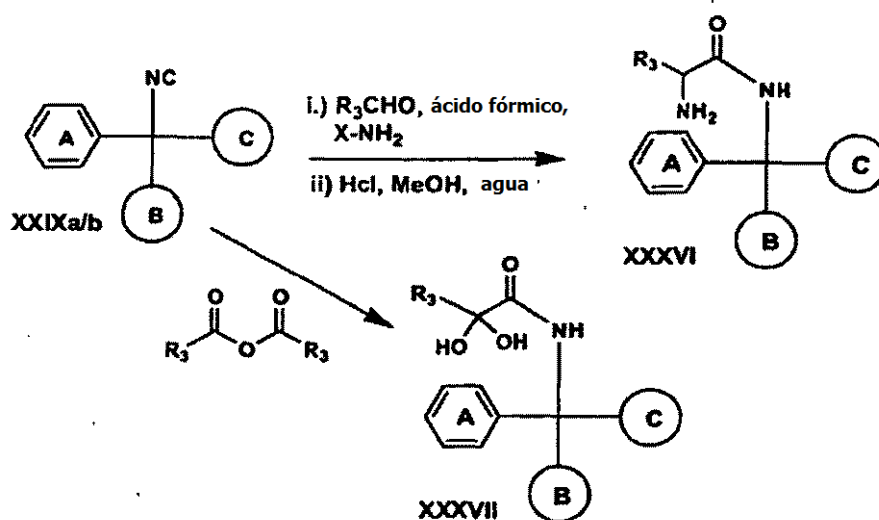
Como se ilustra en el Esquema T, un intermedio de Fórmula XXI, fabricado como se ha descrito en el Esquema P, puede hacerse reaccionar con un reactivo de Fórmula XXXI, en la que la composición de C es como se ha descrito bajo las Fórmulas Ia y Ib, para producir un intermedio de estireno de Fórmula XXXII. Un reactivo de Fórmula XXXII puede obtenerse a partir de una diversidad de intermedios disponibles en el mercado o puede prepararse fácilmente por un experto en la materia. Un intermedio de estireno de Fórmula XXXII puede tratarse con un agente de epoxidación, tal como clorito sódico, en presencia de N-óxido de 4-fenilpiridina, con o sin un catalizador quiral, tal como $(1R,2R)-(-)-[1,2\text{-ciclohexanodiamino-N,N'-bis(3,5-di-t-butil-salicilideno)]\text{manganeso (III)}$, ($R,R\text{-MnCl(salen)}$), para obtener un intermedio de oxirano de Fórmula XXXIII. El tratamiento del intermedio de oxirano de Fórmula XXXIII con un agente, tal como NaN_3 , en presencia de un ácido de Lewis, tal como dicloruro de etilaluminio, produce el intermedio de azida de Fórmula XXXIV. La reducción del intermedio de azida de Fórmula XXXIV puede conseguirse en paladio sobre carbón, en presencia de gas H_2 , para generar el intermedio avanzado de Fórmula XXXV. Un intermedio de Fórmula XXXV está contenido por el intermedio de Fórmula VIa/b que es un intermedio clave en la ruta para la síntesis de compuestos de Fórmula Ia y Ib.

Esquema U



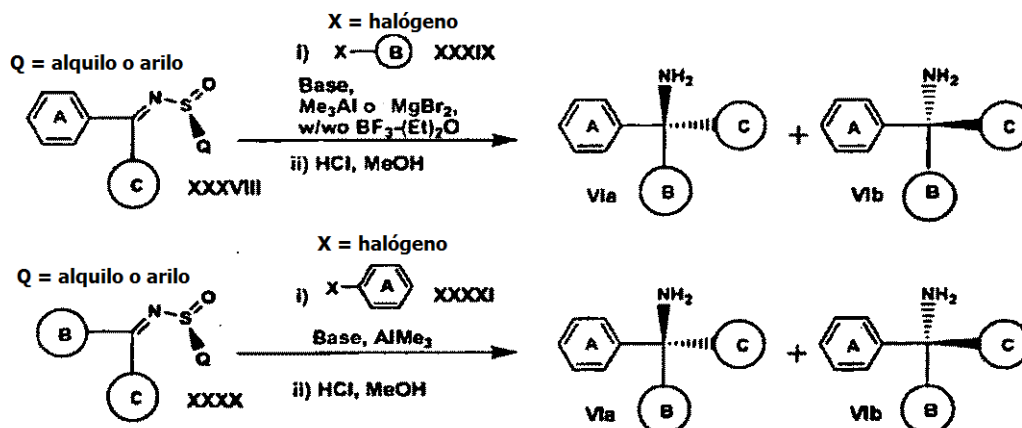
Como se ilustra en el Esquema U, un intermedio de Fórmula VIa/b, puede convertirse en un intermedio del compuesto XXXIIIa/b por tratamiento con un agente de formilación, tal como anhídrido fórmico acético, seguido de un agente de deshidratación, tal como oxiclورو de fósforo, junto con una base, tal como trietilamina. Como se describe en el Esquema S, un intermedio de Fórmula XXIXa/b puede usarse para preparar compuestos de Fórmula Ia y Ib.

Esquema V



Como se ilustra en el Esquema V, un intermedio de Fórmula XXIXa/b, puede tratarse con un reactivo aldehído de Fórmula R_3CHO , en la que R_3 es como se ha descrito para la Fórmula Ia y Ib, junto con un ácido, tal como ácido fórmico, y un reactivo amina, de fórmula general X-NH_2 , en la que X representa un grupo de protección escindible seleccionado fácilmente por un experto en la materia, seguido de tratamiento con un ácido, tal como HCl, en presencia de un alcohol y agua, para producir un compuesto de Fórmula XXXVI, que es un compuesto de Fórmula Ia y Ib. Como alternativa, un reactivo de Fórmula XXIXa/b puede tratarse con un reactivo anhídrido de Fórmula $(\text{R}_3\text{CO})_2\text{O}$, en la que R_3 es como se ha descrito para la Fórmula Ia y Ib, para producir un compuesto de Fórmula XXXVII, que es un compuesto de Fórmula Ia y Ib.

Esquema W



Como se ilustra en el Esquema W, mediante las aplicaciones de las rutas descritas en los Esquemas A, B, C y O para la síntesis de un intermedio de Fórmula VII, un experto en la materia podrá preparar intermedios de Fórmula XXXVII y XXXX, en las que la definiciones de A, B y C son como se ha definido para las Fórmulas Ia y Ib. Un intermedio de Fórmula XXXVIII puede hacerse reaccionar con un intermedio de Fórmula XXXIX, en la que X es un halógeno, tal como bromo, yodo o cloro, y la definición de C es como se ha descrito para la Fórmula Ia y Ib, en presencia de una base, tal como n-butil-litio o terc-butil-litio, junto con un agente de metalación, tal como CH_3Al o MgBr_2 , seguido de hidrólisis de la sulfonamida, para producir el intermedio de Fórmula VIa y VIb, que es un intermedio clave en la ruta para dar compuestos de Fórmula Ia y Ib. Un intermedio de Fórmula XXXX puede hacerse reaccionar con un intermedio de Fórmula XXXXI, en la que X es un halógeno, tal como bromo, yodo o cloro, y la definición de A es como se ha descrito para la Fórmula Ia y Ib, en presencia de una base, tal como n-butil-litio o terc-butil-litio, junto con un agente de metalación, tal como CH_3Al , seguido de hidrólisis de la sulfonamida, para producir el intermedio de Fórmula VIa y VIb, que es un intermedio clave en la ruta para dar compuestos de Fórmula Ia y Ib.

Los esquemas anteriores dan una visión global de muchos procedimientos generales para la síntesis de compuestos de Fórmula Ia y Ib. Pueden prepararse fácilmente compuestos adicionales de Fórmula Ia y Ib por un experto en la materia, por modificación adicional de grupos funcionales en las posiciones A, B, C o R_1 de compuestos de Fórmula Ia y Ib, fabricados por los procedimientos ilustrados en los esquemas incluidos. Los esquemas siguientes describen numerosas aplicaciones de las rutas descritas en los Esquemas A-W así como rutas adicionales para dar compuestos de Fórmula Ia y Ib, conseguidas a través de modificación de grupos funcionales en las posiciones A, B, C o R, de compuestos de Fórmula Ia y Ib.

Utilidad

Se ha demostrado que los compuestos de la presente invención inhiben la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (PTEC) en más del 30 % a dos concentraciones diferentes de menos de 100 μM , preferentemente con una fuerza menor de 5 μM , más preferentemente con una fuerza menor de 500 nM. También se ha descubierto que los compuestos de la invención inhiben la actividad de la transferencia de ésteres de colesterol usando ensayos *in vitro* que contienen hasta un 96 % de plasma e inhiben la actividad de la transferencia de ésteres de colesterol en plasma en animales. Por consiguiente, los compuestos dentro del ámbito de la presente invención inhiben la PTEC y como tal se espera que sean útiles en el tratamiento, prevención y/o retraso de la progresión de diversas enfermedades.

Por ejemplo, los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales de dichos compuestos y profármacos pueden adaptarse al uso terapéutico como agentes que inhiban la actividad de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol en mamíferos, particularmente en seres humanos. Por tanto, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles elevando el colesterol HDL en plasma, sus componentes asociados y las funciones realizadas por ellos en mamíferos, particularmente en seres humanos. En virtud de su actividad esperada, también se espera que estos agentes reduzcan el colesterol VLDL, colesterol LDL y sus componentes asociados en mamíferos, particularmente en seres humanos. Por tanto, se espera que estos compuestos sean útiles para el tratamiento y corrección de las diversas dislipidemias observadas que están asociadas con el desarrollo y frecuencia de aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares, que incluyen hipoalfalipoproteinemia, hiperbetalipoproteinemia, hipertriglicerinemias e hipercolesterolemia familiar (véase la Patente de Estados Unidos 6.489.478 incorporada, por referencia, en el presente documento).

Adicionalmente, la introducción de un gen funcional de la PTEC en un animal que carece de PTEC (ratón) da como resultado niveles reducidos de HDL (Agellon, L.B. y col., J. Biol. Chem., 266:10796-1080 (1991)) y una susceptibilidad a aterosclerosis aumentada. (Marotti, K. R. y col., Nature, 364:73-75 (1993)). Además, la inhibición

de la actividad de la PTEC con un anticuerpo inhibidor aumenta el colesterol HDL en el hámster (Evans, G.F. y col., J. Lipid Research, 35:1634-1645 (1994)) y en el conejo (Whitlock, M.E. y col., J. Clin. Invest., 84:129-137 (1989)). La supresión de la PTEC aumentada en plasma por inyección intravenosa con oligodesoxinucleótidos antisentido contra el ARNm de la PTEC reduce la aterosclerosis en conejos alimentados con colesterol (Sugano, M. y col., J. Biol. Chem., 273:5033-5036 (1998)). Cabe destacar, que sujetos humanos sin PTEC en plasma, debido a una mutación genética, poseen niveles de colesterol HDL en plasma notablemente elevados y apolipoproteína A-I, el componente principal de apolipoproteína de la HDL. Además, la mayoría demuestran una notable disminución del colesterol LDL en plasma y apolipoproteína B (el componente principal de apolipoproteína de la LDL. (Inazu, A. y col., N. Engl. J. Med., 323:1234-1238 (1990)).

Dada la correlación negativa entre los niveles de colesterol HDL y lipoproteínas asociadas a HDL y la correlación positiva entre triglicéridos, colesterol LDL y sus apolipoproteínas asociadas en sangre con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, vasculares cerebrales y vasculares periféricas, se espera que, en virtud de su acción farmacológica, los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales de dichos compuestos y profármacos, sean útiles para el tratamiento, prevención, detención y/o regresión de aterosclerosis y sus patologías asociadas. Esto incluye trastornos cardiovasculares (por ejemplo, angina de pecho, isquemia cardíaca e infarto de miocardio), complicaciones debidas a terapias de enfermedades cardiovasculares (por ejemplo lesión por reperfusión y reestenosis después de angioplastia), hipertensión, ictus y aterosclerosis asociada con trasplante de órganos.

Gracias a los efectos beneficiosos ampliamente asociados con niveles de HDL elevados, un agente que inhibe la actividad de la PTEC en seres humanos, en virtud de su capacidad para aumentar la HDL, también proporciona vías valiosas para terapia en diversas áreas de enfermedades también distintas.

Por consiguiente, dada la capacidad de los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales de dichos compuestos y profármacos, para modificar la composición de lipoproteínas por inhibición de la transferencia del ésteres de colesterol, se espera que sean útiles en el tratamiento, prevención y/o disminución de la progresión de complicaciones vasculares asociadas con diabetes. La hiperlipidemia está presente en la mayoría de los sujetos con diabetes mellitus (Howard, B.V., J. Lipid Res. 28:613 (1987)). Incluso en presencia de niveles lipídicos normales, los sujetos diabéticos padecen un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (Kannel, W.B. y col., Diabetes Care, 2:120 (1979)). Se sabe que la transferencia de ésteres de colesterol mediada por la PTEC está aumentada de manera anómala tanto en la diabetes de tipo insulino-dependiente (Bagdade, J.D. y col., Eur. J. Clin. Invest., 21:161 (1991)) como en la diabetes no insulino-dependiente (Bagdade, J.D. y col., Atherosclerosis, 104:69 (1993)). Se ha sugerido que el aumento anómalo en la transferencia del colesterol da como resultado cambios en la composición de lipoproteínas, particularmente para VLDL y LDL, que son más aterogénicas (Bagdade, J.D. y col., J. Lipid Res., 36:759 (1995)). Estos cambios no se observan necesariamente durante detección lipídica rutinaria. Por tanto, se espera que la presente invención sea útil reduciendo el riesgo de complicaciones vasculares como resultado de un estado diabético.

Además, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en el tratamiento de obesidad. Tanto en seres humanos (Radeau, T. y col., J. Lipid Res., 36(12):2552-2561 (1995)) como en primates no humanos (Quinet, E. y col., J. Clin. Invest., 87(5):1559-1566 (1991)) el ARNm para la PTEC se expresa a altos niveles en el tejido adiposo. El mensajero adiposo aumenta con la ingesta de grasas (Martin, L.J. y col., J. Lipid Res., 34(3):437-446 (1993)), y se traduce en proteínas de transferencia funcionales y a través de la secreción contribuye significativamente a niveles de PTEC en plasma. En adipocitos humanos el volumen del colesterol lo proporciona la LDL y la HDL en plasma (Fong, B.S. y col., Biochimica et Biophysica Acta, 1004(1):53-60 (1989)). La absorción de ésteres de colesterol de HDL depende en gran parte de la PTEC (Benoist, F. y col., J. Biol. Chem., 272(38):23572-23577 (1997)). Esta capacidad de la PTEC para estimular la absorción de colesterol de la HDL, junto con la unión potenciada de la HDL a adipocitos en sujetos obesos (Jimenez, J.G. y col., Int. J. Obesity, 13(5):699-709 (1989)), sugiere una función para la PTEC; no solamente generando el fenotipo HDL bajo para estos sujetos, sino en el desarrollo de la propia obesidad promoviendo la acumulación de colesterol. Por lo tanto, inhibidores de la actividad de la PTEC que bloqueen este proceso servirán como adyuvantes útiles en terapia de dieta ocasionando reducción de peso.

Los inhibidores de la PTEC son útiles en el tratamiento de inflamación debida a septicemia y a choque séptico por bacterias gramnegativas. Por ejemplo, la toxicidad sistémica de la septicemia por bacterias gramnegativas se debe en gran parte a la endotoxina, un lipopolisacárido (LPS) liberado de la superficie externa de la bacteria, lo que produce una fuerte respuesta inflamatoria. El lipopolisacárido puede formar complejos con lipoproteínas (Ulevitch, R.J. y col., J. Clin. Invest. 67:827-837 (1981)). Estudios realizados *in vitro* han demostrado que la unión del LPS a la HDL reduce sustancialmente la producción y liberación de mediadores de inflamación (Ulevitch, R.J. y col., J. Clin. Invest. 62:1313-1324 (1978)). Estudios realizados *in vitro* demuestran que ratones transgénicos que expresan apo-AI humana y niveles de HDL elevados están protegidos del choque séptico (Levine, D.M. y col., Proc. Natl. Acad. Sci., 90:12040-12044 (1993)). Cabe destacar que, la administración de HDL reconstituida a seres humanos expuestos a endotoxina produce una respuesta inflamatoria disminuida (Pajkrt, D. y col., J. Exp. Med., 184:1601-1608 (1996)). En virtud del hecho de que los inhibidores de la PTEC aumentan los niveles de la HDL, atenúan el desarrollo de inflamación y choque séptico.

Por tanto, la presente invención proporciona procedimientos para la prevención o tratamiento de uno o más de los trastornos anteriormente mencionados, que comprenden la etapa de administrar, a un sujeto que lo necesite, una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente invención, su profármaco y la sal de dicho compuesto y profármacos. Con los compuestos de la invención, en los procedimientos actuales, pueden emplearse otros agentes terapéuticos tales como los que se describen más adelante. En los procedimientos de la presente invención, dicho otro agente (o agentes) terapéutico puede administrarse antes, simultáneamente con o después de la administración del compuesto (o compuestos) de la presente invención.

Además, se espera que los compuestos de la presente invención sean útiles en la inhibición de la producción de lipoproteínas sobrantes (Okamoto y col., WO 2005/030185).

Ensayo de la PTEC

En cualquiera de los ensayos descritos en el presente documento, la inhibición de la PTEC puede determinarse a una concentración específica del compuesto de ensayo. Las fuerzas se calculan más generalmente determinando los valores de Cl_{50} usando estos ensayos.

Ensayo de proximidad por escintilación de la PTEC

Los compuestos de la presente invención inhiben la transferencia de los ésteres de colesterol dependiente de la PTEC desde la HDL a la LDL, como se desvela en el presente documento. A placas BD (N° 353232) se añaden diluciones de los compuestos en DMSO (1 μ l). A esto se le añaden 20 μ l de una mezcla que contiene 3H -CE/HDL (0,155 μ l), LDL biotinilada (concentración final ~ 5 μ g proteína/ml) y HDL no marcada (concentración final 16 μ g/ml) en un tampón que contiene HEPES 50 mM, pH 7,4, NaCl 150 mM y azida sódica al 0,05 % %. Las reacciones comienzan añadiendo 10 μ l de tampón que contiene PTEC recombinante humana purificada y se incuban a 37 °C. Al final de la reacción, se añaden 60 μ l de perlas LEADseeker (N° RPNQ0261, 2 mg/ml en tampón que contiene BSA 1 mg/ml y HDL 0,05 mg proteína/ml), las placas se cubren y posteriormente se leen. La actividad de fondo se determina en un conjunto de pocillos que reciben tampón pero no PTEC. El nivel de inhibición se determina comparando las lecturas en los pocillos que contienen compuesto con las lecturas en los pocillos de control que contienen DMSO.

Ensayo de transferencia de ésteres de colesterol en plasma

Los compuestos de la presente invención también se ensayaron para determinar la capacidad de inhibir la actividad de transferencia de ésteres de colesterol en plasma como se desvela en el presente documento. Se añadieron diluciones de los compuestos en DMSO (1 μ l) a placas de polipropileno de 384 pocillos. A cada pocillo se añadieron 29 μ l de plasma humano que contenía 3H -CE/HDL 0,15 μ l. La reacción se incubó a 37 °C y finalizó por la adición de 6 μ l de reactivo de precipitación (2:1:1 de agua: $MgCl_2$ 1 M: Dextralip 50 al 2 % %), para precipitar la LDL y la VLDL. Después de 10 minutos a temperatura ambiente, se transfirieron 15 μ l de la reacción a placas de filtro (Millipore, N° MHVBN45) pre-empapadas con solución salina tamponada con fosfato 100 μ l. Las placas se centrifugaron (1800 rpm) a temperatura ambiente durante 10 minutos y se añadieron 50 μ l de Microscint-20. Después, se precintaron y se leyeron las placas. La actividad de fondo se determinó con muestras de plasma incubadas a 4 °C. El nivel de inhibición se determinó comparando las lecturas en los pocillos que contenían el compuesto con las lecturas en los pocillos de control que contenían DMSO.

Actividad *in vivo* de la transferencia de ésteres de colesterol

Adicionalmente se ha demostrado que los compuestos de la presente invención inhiben la actividad de la transferencia de ésteres de colesterol en plasma en ratones que son doblemente transgénicos para la PTEC humana y la apoB-100 (hPTCE/apoB-100) como se desvela en el presente documento.

Se dejan ratones (disponibles en el mercado de Taconic) en ayunas durante dos horas y se obtiene plasma después de administrar la dosificación. Después los animales reciben una dosificación con vehículo o con compuesto (p.o.). El vehículo puede variar según sea necesario para disolver el compuesto, mientras que al mismo tiempo no hay, o es mínima, actividad de transferencia de ésteres de colesterol en plasma. Las muestras de plasma se recogen de nuevo a diversos momentos después de la dosificación y se ensayan para determinar la actividad de transferencia de ésteres de colesterol.

Para medir la actividad de la PTEC en plasma se obtuvieron muestras de animales tratados con los compuestos, empleándose la siguiente metodología. A una muestra de plasma (normalmente entre 9 y 30 μ l), se añade 1 μ l de 3H -CE/HDL diluido (3H -CE/HDL 0,15 μ l y tampón de ensayo 0,85 μ l) para marcar la HDL endógena. El tampón de ensayo contiene HEPES 50 mM, pH 7,4, y NaCl 150 mM. La reacción se incubó a 37 °C, y la LDL/VLDL se precipita con 3 μ l de reactivo de precipitación (4:1:1 de agua: $MgCl_2$ 0,5 M: Dextralip 50 al 1 % %). Los tubos se centrifugan durante 15-30 minutos a 10.000 x g (10 °C), el sobrenadante se aparta y el sedimento se disuelve en 140 μ l de SDS al 2 % %. La mitad de la solución de SDS (70 ml) se transfiere a tubos de escintilación, se añade fluido de escintilación y se mide la radiactividad en un contador de escintilación. La actividad de fondo se determina para cada muestra incubando una alícuota a 4 °C. La inhibición de la transferencia de ésteres de colesterol en plasma se

calcula comparando la actividad de transferencia en una muestra de plasma obtenida después de la dosificación, con la actividad transferasa en la muestra de plasma obtenida del mismo animal antes de la dosificación. Todos los datos se restan del fondo.

El ensayo *in vivo* descrito anteriormente (con modificaciones apropiadas dentro de la técnica en la materia) puede usarse para determinar la actividad de otros agentes de control de lípidos o triglicéridos así como los compuestos de la presente invención. Los ensayos expuestos anteriormente también proporcionan un medio mediante el cual las actividades de los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales de dichos compuestos y profármacos (o los otros agentes descritos en el presente documento) pueden compararse entre sí y con las actividades de otros compuestos conocidos. Los resultados de estas comparaciones son útiles para determinar los niveles de dosificación en mamíferos, incluyendo seres humanos, para el tratamiento de la enfermedades/afecciones descritas anteriormente.

Protocolo del colesterol HDL

La capacidad de los inhibidores de la PTEC para aumentar el colesterol HDL (C-HDL) puede demostrarse en sujetos mamíferos mediante procedimientos conocidos por un experto habitual en la materia (véase Evans, G.F. y col., J. Lipid Research, 35:1634-1645 (1994)). Por ejemplo, los compuestos de la presente invención han demostrado ser eficaces en el aumento del C-HDL en hámsteres sirios dorados. Los hámsteres se alimentan con una dieta moderada en grasas que contiene cantidades variables de aceite de coco y colesterol para modificar sus niveles de C-HDL y C-LDL. Los hámsteres alimentados con dieta moderada en grasas se dejan en ayunas y se les extrae sangre para determinar niveles basales de C-HDL, después reciben una dosis por vía oral con el compuesto durante tres días en un vehículo apropiado. Los animales se dejan en ayunas y se les extrae de nuevo sangre al tercer día de recibir la dosificación y los resultados se comparan con los niveles basales de C-HDL. Los compuestos aumentan el C-HDL en este modelo de una manera dependiente de la dosis, demostrando su utilidad para modificar lípidos en plasma.

Protocolo antiobesidad

La capacidad de los inhibidores de la PTEC para producir pérdida de peso puede evaluarse en sujetos humanos obesos con un índice de masa corporal (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Se administran dosis suficientes del inhibidor para producir un aumento $\geq 25\%$ en niveles de HDL colesterol. El IMC y la distribución de grasa corporal, definida como relación (RCC) de la cintura (C) con respecto a la cadera (C), se controlan durante el transcurso de los 3-6 meses de estudio, y los resultados para los grupos de tratamiento se comparan con aquellos que reciben placebo.

Los expertos en la materia, pueden, por supuesto, modificar los ensayos anteriores.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de la presente invención, sus profármacos y las sales de dichos compuestos y profármacos capaces de prevenir, tratar y/o retrasar la progresión de uno o más de los trastornos anteriormente mencionados en una cantidad eficaz para esto y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones de la presente invención pueden contener otros agentes terapéuticos como se desvela a continuación y pueden formularse, por ejemplo, empleando vehículos sólidos o líquidos o diluyentes convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo apropiado con el modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, saporíferos, etc) de acuerdo con técnicas bien conocidas, tales como las de la técnica de formulación farmacéutica.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos o polvos; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como por inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas estériles inyectables); por vía nasal tal como por pulverización por inhalación, por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; o por vía rectal tal como en forma de supositorios; en formulaciones unitarias de dosificación que contienen vehículos o diluyentes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Los presentes compuestos pueden, por ejemplo, administrarse en una forma adecuada para la liberación inmediata o la liberación prolongada. La liberación inmediata o prolongada puede conseguirse mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden los compuestos de la presente invención o particularmente en el caso de liberación prolongada, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Para la administración oral, las composiciones ejemplares incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para conferir volumen, ácido alginico o alginato de sodio como un agente de suspensión, metilcelulosa como un potenciador de viscosidad y edulcorantes o agentes saporíferos tales como los conocidos en la técnica y comprimidos de liberación inmediata que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, diluyentes, disgregantes, y lubricantes tales como los conocidos en la materia. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse a través de la cavidad oral por administración sublingual y/o bucal. Los comprimidos moldeados, comprimidos comprimidos, o comprimidos liofilizados son formas ejemplares que pueden usarse. Las composiciones

- ejemplares incluyen las que formulan el presente compuesto (o compuestos) con diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. También se incluyen en dichas formulaciones excipientes de elevado peso molecular tal como celulosas (avicel) o polietilenglicoles (PEG). Dichas formulaciones también pueden incluir un excipiente para ayudar a la adhesión de la mucosa tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa de sodio (CMCS), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez) y agentes que controlan la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). También pueden añadirse lubricantes, emolientes, saporíferos, agentes colorantes y estabilizantes para facilitar la fabricación y el uso.
- Para la administración nasal por inhalación o por aerosol, las composiciones ejemplares incluyen soluciones en solución salina que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la materia.
- Para la administración parenteral, las composiciones ejemplares incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes adecuados no tóxicos, parenteralmente aceptables, tal como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución de cloruro de sodio isotónica u otros agente de dispersión o humectación y suspensión adecuados, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.
- Para administración rectal, las composiciones ejemplares incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas normales pero se derriten y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.
- Para la administración tópica, las composiciones ejemplares incluyen una barrera tópica tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).
- Un experto habitual en la materia puede determinar la cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención e incluye cantidades de dosificación ejemplares para un ser humano adulto desde aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal del compuesto activo al día, que puede administrarse en una sola dosis o en forma de dosis individuales divididas, tales como de 1 a 4 veces al día. Deberá entenderse que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier sujeto particular puede variarse y dependerá de diversos factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción del compuesto, la especie, la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del sujeto, el modo y tiempo de administración, la velocidad de excreción, combinación del fármaco y gravedad de la afección particular. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, más preferentemente especies de mamíferos tales como seres humanos y animales domésticos tales como perros, gatos y similares, que son objeto de los síntomas anteriormente mencionados.
- Los compuestos de la presente invención pueden emplearse en solitario o en combinación entre sí y/o con otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados u otros trastornos
- Pueden usarse, por ejemplo, en combinación con un inhibidor de HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la síntesis de colesterol, un inhibidor de la absorción del colesterol, otro inhibidor de la PTEC, un inhibidor de la secreción de PTM/Apo B, un modulador de PPAR y otros agentes hipocolesterolémicos tales como un fibrato, niacina, una resina de intercambio iónico, un antioxidante, un inhibidor de ACAT y un secuestrante de ácidos biliares. También podrían usarse otros agentes farmacéuticos: un inhibidor de la reabsorción de ácidos biliares, un inhibidor del transporte de ácidos biliares en el íleon, un inhibidor de ACC, un antihipertensivo (tal como NORVASC®), un modulador selectivo de receptores de estrógenos, un modulador selectivo de receptores de andrógenos, un antibiótico, un antidiabético (tal como metformina, un activador de PPAR γ , una sulfonilurea, insulina, un inhibidor de aldosa reductasa (IAR) y un inhibidor de sorbitol deshidrogenasa (ISD)), aspirina (ácido acetilsalicílico) y niacina y combinaciones de los mismos.
- En el aspecto de combinación de la presente invención puede usarse cualquier inhibidor de HMG-CoA reductasa. La expresión inhibidor de HMG-CoA reductasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de la hidroximetilglutaril-coenzima A en ácido mevalónico catalizada por la enzima HMG-CoA reductasa. Dicha inhibición se determina fácilmente por los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Meth. Enzymol., 71:455-509 (1981) y referencias indicadas en su interior). A continuación se describen y se indican referencias de una diversidad de estos compuestos, sin embargo, los expertos en la materia conocerán otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. La Patente de Estados Unidos N° 4.231.938 desvela determinados compuestos aislados después del cultivo de un microorganismo perteneciente al género *Aspergillus*, tales como lovastatina. Asimismo, la Patente de Estados Unidos N° 4.444.784 desvela derivados sintéticos de los compuestos anteriormente mencionados, tales como simvastatina. También, la Patente de Estados Unidos N° 4.739.073 desvela determinados indoles sustituidos tales como fluvastatina. Además, la Patente de Estados Unidos N° 4.346.227 desvela derivados de ML-236B, tales como pravastatina. También, el documento EP-491226A desvela determinados ácidos piridilhidroxiheptenoicos tales como cerivastatina. Adicionalmente, la Patente de Estados Unidos N°

5.273.995 desvela determinadas 6-[2-(sustituido-pirrol-1-il)alquil]piran-2-onas tales como atorvastatina y cualquier forma farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, LIPITOR®). Otros inhibidores de HMG-CoA reductasa incluyen rosuvastatina y pitavastatina. Las estatinas también incluyen compuestos tales como rosuvastatina desvelada en el documento U.S. RE37.314 E, pitavastatina desvelada en los documentos EP 304063 B1 y U.S. 5.011.930; mevastatina, desvelada en el documento U.S. 3.983.140; velostatina desvelada en los documentos U.S. 4.448.784 y U.S. 4.450.171; compactina, desvelada en el documento U.S. 4.804.770; dalvastatina, desvelada en la Solicitud de Patente Europea Publicación N° 738510 A2; fluindostatina, desvelada en la Publicación de solicitud de Patente Europea N° 363934 A1; y dihidrocompactina, desvelada en el documento U.S. 4.450.171.

En el aspecto de combinación de la presente invención puede usarse cualquier modulador de PPAR. La expresión modulador de PPAR se refiere a compuestos que modulan la actividad de los receptores activadores de proliferadores de peroxisomas (PPAR) en mamíferos, particularmente en seres humanos. Dicha modulación la determina fácilmente los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales conocidos en la bibliografía. Se cree que, modulando el receptor PPAR, dichos compuestos regulan la transcripción de genes clave implicados en el metabolismo de lípidos y glucosa tales como los de la oxidación de ácidos grasos y los implicados también en el ensamblaje de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (por ejemplo, la transcripción del gen de la apolipoproteína AI), por consiguiente reduciendo toda la grasa corporal y aumentando el colesterol HDL. En virtud de su actividad, estos compuestos también reducen niveles de triglicéridos en plasma, colesterol VLDL, colesterol LDL y sus componentes asociados tales como apolipoproteína B en mamíferos, particularmente en seres humanos, aumentando también el colesterol HDL y apolipoproteína AI. Por tanto, estos compuestos son útiles para el tratamiento y corrección de las diversas dislipidemias observadas asociadas con el desarrollo y frecuencia de aterosclerosis y enfermedad cardiovascular, incluyendo hipoalfalipoproteinemia e hipertrigliceridemia. A continuación, se describe y se indica una diversidad de estos compuestos, sin embargo, los expertos en la materia conocerán otros. Las Publicaciones Internacionales Nos WO 02/064549 y WO 02/064130, la Solicitud de Patente de Estados Unidos 10/720.942 y la Solicitud de Patente de Estados Unidos 60/552.114 describe determinados compuestos que son activadores de PPAR α .

En el aspecto de combinación de la presente invención puede usarse otro modulador de PPAR. En particular, moduladores de PPAR β y/o PPAR γ pueden ser útiles en combinación con los compuestos de la presente invención. Un ejemplo de inhibidor de PPAR se describe en el documento US 2003/0225158 como ácido {5-metoxi-2-metil-4-[4-(4-trifluorometilbencil)oxi]-bencilsulfanil]-fenoxi}-acético.

En el aspecto de combinación de la presente invención puede usarse cualquier inhibidor de la secreción de MTP/Apo B (proteína microsomal de transferencia de triglicéridos y/o apolipoproteína B). La expresión inhibidor de la secreción de MTP/Apo B se refiere a compuestos que inhiben la secreción de triglicéridos, ésteres de colesterol y fosfolípidos. Dicha inhibición la determina fácilmente los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Wetterau, J.R., Science, 258:999 (1992)). A continuación, se describe y se indica una diversidad de estos compuestos, sin embargo, los expertos en la materia conocerán otros inhibidores de secreción de MTP/Apo B, incluyendo implitapride (Bayer) y compuestos adicionales tales como los descritos en los documentos WO 96/40640 y WO 98/23593, (dos publicaciones ejemplares). Por ejemplo, son particularmente útiles los siguientes inhibidores de secreción de MTP/Apo B: ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico [2-(1H-[1,2,4,] triazol-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-amida; ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico [2-(2-acetilamino-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-amida; ácido (2-{6-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil-amino]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-etil(carbámico) metil éster; ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico [2(1H-imidazol-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-amida, ácido 4'-trifluorometil-bifenil-2-carboxílico[2-(2,2-bifenil-etil)-1,2,3-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-amida; ácido 4'-trifluorometil bifenil-2-carboxamido [2-(2-etoxi-etil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-amida; (S)-N-(2-[bencil (metil) amino]-2-oxo-1-feniletil)-1- metil-5-[4'-(trifluorometil) [1,1'-bifenil]-2-carboxamido-1H-indol-2-carboxamida; ácido (S)-2-[(4'-trifluorometil-bifenil-2-carbonil)-amino]-quinolina-6-carboxílico (pentilcarbamoil-fenil-metil)-amida; 1H-indol-2-carboxamida,1-metil-N-[(1S)-2-[metil(fenilmetil)amino]-2-oxo-1-feniletil]-5-[[[4'-(trifluorometil) [1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino] y N-[(1S)-2- (bencilmetilamino)-2-oxo-1-feniletil]-1-metil-5-[[[4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]carbonil]amino]-1H-indol-2-carboxamida.

En el aspecto de combinación de la presente invención puede usarse cualquier inhibidor de HMG-CoA sintasa. La expresión inhibidor de HMG-CoA sintasa se refiere a compuestos que inhiben la biosíntesis de hidroximetilglutaril-coenzima A a partir de acetil-coenzima A y acetoacetil-coenzima A, catalizada por la enzima HMG-CoA sintasa. Dicha inhibición la determina fácilmente los expertos habituales en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (Meth. Enzymol., 35:155-160 (1975); Meth. Enzymol., 110:19-26 (1985) y referencias citadas en su interior). A continuación se describe y se indica una diversidad de estos compuestos, sin embargo, los expertos en la materia conocerán otros inhibidores de HMG-CoA sintasa. La Patente de Estados Unidos N° 5.120.729 describe determinados derivados beta-lactama. La Patente de Estados Unidos N° 5.064.856 describe determinados derivados espiro-lactona preparados cultivando un microorganismo (MF5253). La Patente de Estados Unidos N° 4.847.271 describe determinados compuestos de oxetano tales como derivados del ácido 11-(3-hidroximetil-4-oxo-2-oxetail)-3,5,7-trimetil-2,4-undecadienoico.

En el aspecto de combinación de la presente invención puede usarse cualquier compuesto que disminuya la expresión del gen de HMG-CoA reductasa. Estos agentes pueden ser inhibidores de la transcripción de la HMG-CoA reductasa que bloquean la transcripción del ADN o inhibidores de la traducción que impiden o disminuyen la

traducción del ARNm que codifica la HMG-CoA reductasa en proteínas. Dichos compuestos pueden influenciar en la transcripción o traducción directamente o pueden biotransformarse en compuestos que tengan las actividades mencionadas anteriormente por una o más enzimas en la cascada biosintética del colesterol o pueden conducir a la acumulación de un metabolito de isopreno que tenga las actividades mencionadas anteriormente. Dichos compuestos pueden producir este efecto disminuyendo niveles de SREBP (proteína de unión al receptor de esterol) mediante la inhibición de la actividad de la proteasa sitio 1 (SIP) o agonizando el receptor oxisterol o SCAP. Dicha regulación la determina fácilmente los expertos en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (Meth. Enzymol., L 10:9-19 (1985)). A continuación se describen e indican diversos compuestos, sin embargo, los expertos en la materia conocerán otros inhibidores de la expresión del gen de HMG-CoA reductasa. La Patente de Estados Unidos N° 5.041.432 desvela determinados derivados de lanosterol sustituidos en la posición 15. Otros esteroides oxigenados que suprimen la síntesis de la HMG-CoA los describe E.I. Mercer (Prog. Lip. Res., 32:357-416 (1993)).

Cualquier compuesto que tenga actividad como un inhibidor de la PTEC puede servir como el segundo compuesto en el aspecto de la terapia combinación de la presente invención. La expresión inhibidor de la PTEC se refiere a compuestos que inhiben el transporte, de diversos ésteres de colesterol y triglicéridos desde la HDL a la LDL y a la VLDL, mediado por la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (PTEC). Los expertos en la materia determinan fácilmente dicha actividad en la inhibición de la PTEC de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 6.140.343). Los expertos en la materia conocerán diversos inhibidores de la PTEC, por ejemplo, los descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 140.343 y 6.197.786. Los inhibidores de la PTEC descritos en estas patentes incluyen compuestos, tales como éster etílico del ácido [2R, 4S]-[3,5-bis-trifluorometilbencil)metoxycarbonilamino]-2-etil-6-trifluorometil-3,4-dihidro-2H-quinolin-carboxílico (torcetrapib). En la Patente de Estados Unidos N° 6.723.752 también se describe inhibidores de la PTEC que incluyen varios inhibidores de la PTEC incluyendo (2R)-3-[[3-(4-cloro-3-etil-fenoxi)-fenil]-[[3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi) fenil]metil] amino]-1,1,1-trifluoro-2-propanol. Además, los inhibidores de la PTEC incluidos en el presente documento también se describen en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 10/807.838 y en la Publicación PCT WO 2006/090250. La Patente de Estados Unidos N° 5.512.548 desvela determinados derivados polipeptídicos que tienen actividad como inhibidores de la PTEC, mientras que determinados derivados de rosenonolactona, inhibidores de la PTEC y análogos de ésteres de colesterol que contienen fosfato, se describen en J. Antibiot., 49 (8) :815-816 (1996), y Bioorg. Medicina Chem. Lett., 6:1951-1954 (1996), respectivamente.

En el aspecto de combinación de la presente invención puede usarse cualquier inhibidor de la escualeno sintetasa. La expresión inhibidor de la escualeno sintetasa se refiere a compuestos que inhiben la condensación de 2 moléculas de farnesilpifosfato para formar escualeno, catalizada por la enzima escualeno sintetasa. Los expertos en la materia determinan fácilmente dicha inhibición de acuerdo con procedimientos convencionales (Meth. Enzymol., 15:393-454 (1969) y Meth. Enzymol., 110:359-373 (1985) y referencias incluidas en su interior). A continuación se describe e indica una diversidad de estos compuestos, sin embargo, los expertos en la materia conocerán otros inhibidores de la escualeno sintetasa. La Patente de Estados Unidos N° 5.026.554 desvela productos de fermentación del microorganismo MF5465 (ATCC 74011), que incluye el ácido zaragóxico. Se ha recopilado un resumen de otros inhibidores patentados de la escualeno sintetasa (Curr. Op. Ther Patents, 861-864 (1993)).

En el aspecto de combinación de la presente invención puede usarse cualquier inhibidor de la escualeno epoxidasa. La expresión inhibidor de la escualeno epoxidasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de escualeno y oxígeno molecular en escualen-2,3-epóxido, catalizada por la enzima escualeno epoxidasa. Los expertos en la materia determinan fácilmente dicha inhibición de acuerdo con procedimientos convencionales (Biochim. Biophys. Acta, 794:466-471 (1984)). A continuación se describe e indica una diversidad de estos compuestos, sin embargo, los expertos en la materia conocerán otros inhibidores de la escualeno epoxidasa. Las Patentes de Estados Unidos Nos 5.011.859 y 5.064.864 describen determinados análogos de flúor de escualeno. La Publicación EP 395.768 A desvela determinados derivados de alilamina sustituidos. La Publicación PCT WO 93/12069 desvela determinados derivados de amino alcoholes. La Patente de Estados Unidos N° 5.051.534 desvela determinados derivados de ciclopropiloxi-escualeno.

En el aspecto de combinación de la presente invención, puede usarse cualquier inhibidor de la escualeno ciclaza como el segundo componente. La expresión inhibidor de la escualeno ciclaza se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de escualen-2,3-epóxido en lanosterol, catalizada por la enzima escualeno ciclaza. Los expertos en la materia determinan fácilmente dicha inhibición de acuerdo con procedimientos convencionales (FEBS Lett., 244:347-350 (1989)). Además, los compuestos descritos e indicados a continuación son inhibidores de la escualeno ciclaza, sin embargo, los expertos en la materia también conocerán otros inhibidores de la escualeno ciclaza. La publicación PCT WO 94/10150 se desvela determinados derivados de 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidro-5,5,8(beta)-trimetil-6-isoquinolinamina, tales como N-trifluoroacetil-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahidro-2-alil-5,5,8(beta)-trimetil-6(beta)-isoquinolinamina. La publicación de patente francesa N° 2697250 desvela determinados derivados de beta, beta-dimetil-4-piperidina etanol, tales como 1-(1,5,9-trimetildecil)-beta,beta-dimetil-4-piperidinetanol.

En el aspecto de combinación de la presente invención, puede usarse cualquier inhibidor combinado de la escualeno ciclaza /escualeno epoxidasa como el segundo componente. La expresión inhibidor combinado de la escualeno ciclaza/escualeno epoxidasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión del escualeno a lanosterol mediante un intermedio de escualeno-2,3-epóxido. En algunos ensayos no es posible diferenciar entre inhibidores de

escualeno epoxidasa e inhibidores de escualeno ciclasa, sin embargo, los expertos en la materia reconocen estos ensayos. Por lo tanto, los expertos en la materia determinan fácilmente la inhibición, mediante inhibidores combinados, de escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa de acuerdo con los ensayos convencionales anteriormente mencionados para inhibidores de escualeno ciclasa o escualeno epoxidasa. A continuación se describe e indica una diversidad de estos compuestos, sin embargo, los expertos en la materia conocerán otros inhibidores de escualeno epoxidasa/escualeno ciclasa. Las patentes de Estados Unidos N° 5.084.461 y 5.278.171 describen determinados derivados de azadecalina. La Publicación EP 468.434 desvela determinados derivados de piperidil éter y tioéter, tales como 2-(1-piperidil)pentil isopentil sulfóxido y 2-(1-piperidil)etil etil sulfido. La publicación PCT WO94/01404 describe determinadas acil-piperidinas tales como 1-(1-oxopentil-5-feniltio)-4-(2-hidroxi-1-metil)-etil piperidina. La Patente de Estados Unidos N° 5.102.915 describe determinados derivados de ciclopropiloxi-escualeno.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en combinación con compuestos de origen natural que actúan disminuyendo niveles de colesterol LDL en plasma o aumentando niveles de HDL en plasma mediante una ruta distinta a la de los inhibidores de la PTEC. Estos compuestos de origen natural se denominan comúnmente nutracéuticos e incluyen, por ejemplo, extracto de ajo y niacina. La niacina es un agente secundario particularmente atractivo para la combinación con un inhibidor de la PTEC ya que también aumenta niveles de colesterol HDL. Adicionalmente, la niacina disminuye el colesterol LDL y los triglicéridos. Por lo tanto, una combinación de niacina y un inhibidor de la PTEC no solo podría proporcionar la posibilidad de aumentar la eficacia del aumento de LDL, podría producir un cambio muy favorable en el perfil de riesgo cardiovascular total disminuyendo el colesterol LDL y los triglicéridos. La niacina está disponible en el mercado en diferentes formas de dosificación. La niacina de liberación inmediata puede adquirirse sin receta médica en farmacias o en tiendas de alimentos naturales. Una forma de liberación lenta de niacina está disponible y se conoce como Niaspan. La niacina también puede combinarse con otros agentes terapéuticos tales como lovastatina, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Esta terapia de combinación con lovastatina se conoce como Advicor™ (Kos Pharmaceuticals Inc.). En estudios clínicos a largo plazo, se ha demostrado que la niacina, bien como monoterapia o bien en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa, reduce episodios cardiovasculares, muertes cardiovasculares y todas las causas de mortalidad.

Como componente adicional en el aspecto de combinación de la presente invención puede usarse cualquier inhibidor de la absorción de colesterol. La expresión inhibición de la absorción de colesterol se refiere a la capacidad de un compuesto para impedir que el colesterol contenido en el lumen intestinal entre en las células intestinales y/o pase desde el interior de las células intestinales al sistema linfático y/o a la corriente sanguínea. Los expertos en la materia determinan fácilmente dicha actividad de inhibición de la absorción de colesterol de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, J. Lipid Res., 34:377-395 (1993)). Los expertos en la materia conocen inhibidores de la absorción de colesterol y se describen, por ejemplo, en el documento PCT WO 94/00480. Un ejemplo de un inhibidor de absorción de colesterol recientemente autorizado es ZETIA™ (ezetimibe) (Schering-Plough/Merck).

En el aspecto de la terapia de combinación de la presente invención puede usarse cualquier inhibidor de ACAT. La expresión inhibidor de ACAT se refiere a compuestos que inhiben la esterificación intracelular del colesterol de la dieta mediante la enzima acil CoA: colesterol aciltransferasa. Un experto en la materia puede determinar fácilmente dicha inhibición de acuerdo con ensayos convencionales, tales como el procedimiento de Eider y col, descrito en J. Lipid Res., 24:1127 (1983). Los expertos en la materia conocen una diversidad de estos compuestos, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 5.510.379 describe determinados carboxisulfonatos, mientras que los documentos WO 96/26948 y WO 96/10559 describen derivados de urea que tienen actividad inhibidora ACAT. Los ejemplos de inhibidores ACAT incluyen compuestos tales como Avasimibe (Pfizer), CS-505 (Sankyo) y Eflucimibe (Eli Lilly y Pierre Fabre).

En el aspecto de la terapia de combinación de la presente invención puede usarse un inhibidor de lipasa. Un inhibidor de la lipasa es un compuesto que inhibe la escisión metabólica de triglicéridos de la dieta o fosfolípidos en plasma en ácidos grasos libres y los correspondientes glicéridos (por ejemplo, EL, HL, etc.) En condiciones fisiológicas normales, la lipólisis se produce mediante un proceso en dos etapas que implica la acilación de un resto de serina activado de la enzima lipasa. Esto conduce a la producción de un intermedio hemiacetal de ácido graso - lipasa que después se escinde para liberar un diglicérido. Después de otra desacilación, el intermedio de ácido graso - lipasa se escinde, dando como resultado lipasa libre, un glicérido y ácido graso. En el intestino, los ácidos grasos libres y los monoglicéridos resultantes se incorporan en micelas fosfolipídicas - ácidos biliares, que posteriormente se absorben a nivel del borde en cepillo del intestino delgado. Las micelas eventualmente entran en la circulación periférica como quilomicrones. Los expertos en la materia determinan fácilmente dicha actividad de inhibición de lipasa de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Meth. Enzymol. 286:190-231). La lipasa pancreática media la escisión metabólica de ácidos grasos a partir de triglicéridos en las posiciones 1 y 3 de carbono. El sitio principal del metabolismo de las grasas ingeridas es en el duodeno y en el yeyuno próximo por la lipasa pancreática que normalmente se secreta en gran exceso de las cantidades necesarias para la degradación de grasas en el intestino delgado superior. Como la lipasa pancreática es la enzima principal necesaria para la absorción de los triglicéridos de la dieta, los inhibidores tienen utilidad en el tratamiento de obesidad y otras afecciones relacionadas. Los expertos habituales en la materia determinan fácilmente dicha actividad de inhibición de lipasa pancreática de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Meth. Enzymol. 286:190-231).

La lipasa gástrica es una lipasa inmunológicamente diferente que es responsable aproximadamente del 10 al 40 % de la digestión de las grasas de la dieta. La lipasa gástrica se secreta como respuesta a una estimulación mecánica, ingesta de alimento, presencia de alimento graso o por agentes simpáticos. La liposilisis gástrica de las grasas ingeridas tiene importancia fisiológica en el suministro de ácidos grasos necesarios para desencadenar la actividad de la lipasa pancreática en el intestino y también tiene importancia para la absorción de grasas en una diversidad de afecciones fisiológicas y patológicas asociadas con insuficiencia pancreática. Véase, por ejemplo, Abrams, C.K. y col., *Gastroenterology*, 92:125 (1987). Los expertos en la materia determinan fácilmente dicha actividad de inhibición de la lipasa gástrica de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo *Meth. Enzymol.*, 286:190-231).

Un experto habitual en la materia conoce una diversidad de inhibidores de lipasa pancreática y/o gástrica. Los inhibidores de lipasa preferidos son aquellos inhibidores que se seleccionan del grupo que consiste en lipstatina, tetrahidrolipstatina (orlistat), valilactona, esterastina, ebelactona A, y ebelactona B. Se prefiere especialmente el compuesto tetrahidrolipstatina. En la Patente de Estados Unidos N° 4.405.644 se describe el inhibidor de lipasa, N-3-trifluorometilfenil-N'-3-cloro-4'-trifluorometilfenilurea y los diversos derivados de urea relacionados con este. El inhibidor de lipasa, esteracina, se describe en las Patentes de Estados Unidos N° 4.189.438 y 4.242.453. El inhibidor de lipasa, ciclo-O,O'-[(1,6-hexanedil)-bis-(iminocarbonil)]dioxima y las diversas bis(iminocarbonil)dioximas relacionadas con este pueden prepararse como se desvela en Petersen y col., *Liebig's Annalen*, 562: 205-229 (1949).

Más adelante, en el presente documento, se describe una diversidad de inhibidores de lipasa pancreática. En la Patente de Estados Unidos N° 4.598.089 se desvelan inhibidores de lipasa pancreática, lipstatina, lactona del ácido ((2S, 3S, 5S, 7Z, 10Z)-5-[(S)-2-formamido-4-metil-valeriloxi]-2-hexil-3-hidroxi-7,10-hexadecanoico y tetrahidrolipstatina (orlistat), lactona del ácido 1,3 (2S, 3S, 5S)-5-[(S)-2-formamido-4-metil-valeriloxi]-2-hexil-3-hidroxi-hexadecanoico y los derivados de N-formilleucina diversamente sustituidos y sus estereoisómeros. Por ejemplo, la tetrahidrolipstatina se prepara como se desvela, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos N° 5.274.143; 5.420.305; 5.540.917 y 5.643.874. En la Patente de Estados Unidos N° 4.452.813 se desvela el inhibidor de lipasa pancreática, FL-386, 1-[4-(2-metilpropil)ciclohexil]-2-[(fenilsulfonil)oxi]etanona y los derivados de sulfonato diversamente sustituidos relacionados con ellos. En las Patentes de Estados Unidos N° 5.512.565; 5.391.571 y 5.602.151 se desvela el inhibidor de lipasa pancreática, WAY-121898, 4-fenoxifenil-4-metilpiperidin-1-il-carboxilato y los diversos ésteres de carbamato y sales farmacéuticamente aceptables relacionadas con ellos. En Kitahara y col., *J. Antibiotics*, 40(11): 1647-1650 (1987) se desvela el inhibidor de lipasa pancreática, valilactona, y un proceso para su preparación mediante cultivo microbiano de la cepa MG147-CF2 de *Actinomyces*. En Umezawa y col., *J. Antibiotics*, 33: 1594-1596 (1980), se desvelan inhibidores de lipasa pancreática, ebelactona A y ebelactona B y un proceso para su preparación mediante cultivo microbiano de la cepa MG7-G1 de *Actinomyces*. En el documento Japanese Kokai 08-143457, publicado el 4 de junio de 1996, se desvela el uso de las ebelactonas A y B en la supresión de la formación de monoglicéridos.

Otros compuestos comercializados para la hiperlipidemia, incluyendo la hipercolesterolemia y que pretenden ayudar en la prevención o tratamiento de la aterosclerosis, incluyen secuestrantes de ácidos biliares, tales como Welchol®, Colestid®, LoCholest® y Questran®; y derivados del ácido fibríco, tales como Atromid® Lopid® y Tricot®.

La diabetes puede tratarse, administrando a un paciente que padece diabetes, especialmente de tipo I, resistente a insulina, tolerancia alterada a la glucosa, síndrome metabólico o similar, o cualquiera de las complicaciones diabéticas tales como neuropatía, nefropatía, retinopatía o cataratas, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención en combinación con otros agentes (por ejemplo insulina) que puedan usarse para tratar la diabetes. Esto incluye las clase de agentes antidiabéticos (y agentes específicos) descritos en el presente documento.

Como el segundo agente puede usarse cualquier inhibidor de la glucógeno fosforilasa en combinación con un compuesto de la presente invención. La expresión inhibidor de la glucógeno fosforilasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de glucógeno en glucosa-1-fosfato catalizada por la enzima glucógeno fosforilasa. Los expertos en la materia determinan fácilmente dicha actividad de inhibición de la glucógeno fosforilasa de acuerdo con procedimientos convencionales (por ejemplo, *J. Med. Chem.* 41:2934-2938 (1998)). Los expertos en la materia conocen diversos inhibidores de la glucógeno fosforilasa, incluyendo los descritos en los documentos WO 96/39384 y WO 96/39385.

En combinación con un compuesto de la presente invención puede usarse cualquier inhibidor de la aldosa reductasa. La expresión inhibidor de la aldosa reductasa se refiere a compuestos que inhiben la bioconversión de glucosa en sorbitol, catalizada por la enzima aldosa reductasa. Los expertos en la materia determinan fácilmente la inhibición de la aldosa reductasa de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, J. Malone, "Red Celt Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control", *Diabetes*, 29:861-864 (1980)). Los expertos en la materia conocen diversos inhibidores de la aldosa reductasa, tales como los descritos en la Patente de Estados Unidos N° 6.579.879, que incluye 6-(5-cloro-3-metilbenzofurano-2-sulfonil)-2H-piridazin-3-ona.

En combinación con un compuesto de la presente invención puede usarse cualquier inhibidor de la sorbitol deshidrogenasa. La expresión inhibidor de la sorbitol deshidrogenasa se refiere a compuestos que inhiben la

bioconversión de sorbitol en fructosa catalizada por la enzima sorbitol deshidrogenasa. Los expertos en la materia determinan fácilmente dicha actividad inhibidora de la sorbitol deshidrogenasa de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo *Analyt. Biochem.*, 280:329-331 (2000)). Se conocen diversos inhibidores de la sorbitol deshidrogenasa, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N° 5.728.704 y 5.866.578 desvelan compuestos y un procedimiento para el tratamiento o prevención de complicaciones diabéticas mediante la inhibición de la enzima sorbitol deshidrogenasa.

En combinación con un compuesto de la presente invención puede usarse cualquier inhibidor de glucosidasa. Un inhibidor de glucosidasa inhibe la hidrólisis enzimática de hidratos de carbono complejos por glucósido hidrolasas, por ejemplo amilasa o maltasa, en azúcares simples biodisponibles, por ejemplo, glucosa. La rápida acción metabólica de las glucosidasas, particularmente después de la entrada de altos niveles de hidratos de carbono, da como resultado un estado de hiperglucemia alimentaria que, en sujetos diabéticos o adiposos, conduce a una secreción de insulina mejorada, a una síntesis de grasas aumentada y a una reducción en la degradación de grasas. Después de dichas hiperglucemias, se produce frecuentemente la hipoglucemia, debido a los niveles de insulina presentes aumentados. Adicionalmente, se sabe que el quimo que queda en el estómago promueve la producción de jugo gástrico, lo que inicia o favorece el desarrollo de gastritis o úlceras duodenales. Por consiguiente, se sabe que los inhibidores de la glucosidasa tienen utilidad acelerando el paso de hidratos de carbono a través del estómago e inhibiendo la absorción de glucosa desde el intestino. Adicionalmente, como consecuencia la conversión de hidratos de carbono del tejido adiposo en lípidos y la posterior incorporación de grasa alimentaria en depósitos de tejido adiposo se reduce o disminuye, con el efecto simultáneo de reducir o prevenir anomalías perjudiciales resultantes de los mismos. Los expertos en la materia determinan fácilmente dicha actividad de inhibición de la glucosidasa de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo *Biochemistry*, 8: 4214 (1969)). Un inhibidor de glucosidasa generalmente preferido incluye un inhibidor de amilasa. Un inhibidor de amilasa es un inhibidor de glucosidasa que inhibe la degradación enzimática del almidón o del glucógeno en maltosa. Los expertos en la materia determinan fácilmente dicha actividad de inhibición de la amilasa de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, *Meth. Enzymol.*, 1:149 (1955)). La inhibición de dicha degradación enzimática es beneficiosa ya que reduce cantidades de azúcares biodisponibles, incluyendo glucosa y maltosa, y como consecuencia las condiciones perjudiciales resultantes de ello.

A continuación se proporciona una diversidad de inhibidores de glucosidasa, conocidos por los expertos en la materia, así como ejemplos.

Los inhibidores de glucosidasa preferidos son aquellos inhibidores que se seleccionan del grupo que consiste en acarbosa, adiposina, voglibosa, miglitol, emiglitalo, camiglibosa, tendamistato, trestatina, pradimicina-Q y salbostatina. El inhibidor de glucosidasa, acarbosa, y los diversos derivados aminoazúcares relacionados con el mismo se desvela en las Patentes de Estados Unidos N° 4.062.950 y 4.174.439. El inhibidor de glucosidasa, adiposina, se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.254.256. El inhibidor de glucosidasa, voglibosa, 3,4-didesoxi-4-[[2-hidroxi-1-(hidroximetil)etil]amino]-2-C-(hidroximetil)-D-epi-inositol y los diversos pseudo-aminoazúcares N-sustituidos relacionados con el mismo se desvelan en la Patente de Estados Unidos N° 4.701.559. El inhibidor de glucosidasa, miglitol, (2R,3R,4R,5S)-1-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-3,4,5-piperidinetriol y las diversas 3,4,5-trihidroxipiperidinas relacionadas con el mismo se desvelan en la Patente de Estados Unidos N° 4.639.436. El inhibidor de glucosidasa, emiglitalo, etil p-[2-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)piperidino]etoxi]-benzoato, los diversos derivados relacionados con el mismo y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se desvelan en la Patente de Estados Unidos N° 5.192.772. El inhibidor de glucosidasa, MDL-25637, 2,6-didesoxi-7-O-β-D-glucopiranosil-2,6-imino-D-glicerol-L-glucoheptitol, los diversos homodisacáridos relacionados con el mismo y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se desvelan en la Patente de Estados Unidos N° 4.634.765. El inhibidor de glucosidasa, camiglibosa, metil 6-desoxi-6-[(2R,3R,4R,5S)-3,4,5-trihidroxi-2-(hidroximetil)piperidino]-(α-D-glucopiranosido sesquihidrato), los derivados de desoxinijiramicina relacionados con el mismo, las diversas sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y procedimientos sintéticos para su preparación se desvelan en las Patentes de Estados Unidos N° 5.157.116 y 5.504.078. En la Patente de Estados Unidos N° 5.091.524 se desvela el inhibidor de glucosidasa, la salbostatina, y sus diversos pseudosacáridos relacionados.

Un experto habitual en la materia conoce una diversidad de inhibidores de amilasa. El inhibidor de amilasa, tendamistat, y los diversos péptidos cíclicos relacionados con este, se desvelan en la Patente de Estados Unidos N° 4.451.455. El inhibidor de amilasa, AI-3688, y los diversos polipéptidos cíclicos relacionados con este se desvelan en la Patente de Estados Unidos N° 4.623.714. En la Patente de Estados Unidos N° 4.273.765 se desvela el inhibidor de amilasa, la trestatina, que consiste en una mezcla de trestatina A, trestatina B y trestatina C y los diversos aminoazúcares, que contienen trehalosa, relacionados con la misma.

Otros compuestos antidiabéticos, que pueden usarse como el segundo agente en combinación con un compuesto de la presente invención, incluyen, por ejemplo, los siguientes: biguanidas (por ejemplo, metformina), secretagogos de insulina (por ejemplo, sulfonilureas y glinidas), agonistas de PPARγ glitazonas y no glitazonas, agonistas de PPARβ, inhibidores de DPP-IV, inhibidores de PDES, inhibidores de GSK-3, antagonistas de glucagón, inhibidores de f-1,6-BPasa(Metabasis/Sankyo), análogos de GLP-1/ (AC 2993, también conocidos como exendina-4), insulina y

miméticos de insulina (productos naturales Merck). Otros ejemplos incluirían inhibidores de PKC- β y destructores de AGE (productos de glucosilación avanzada, por *Advanced Glycosylation End-products*).

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con agentes antiobesidad. En dichas combinaciones, como el segundo agente, puede usarse cualquier agente antiobesidad y en el presente documento se proporcionan ejemplos. Los expertos en la materia determinan fácilmente dicha actividad antiobesidad de acuerdo con ensayos convencionales conocidos en el campo técnico.

Los agentes antiobesidad adecuados incluyen fenflpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, fentermina, agonistas de receptores β_3 adrenérgicos, inhibidores de la secreción de apolipoproteína-B/proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (apo-B/MTP), agonistas de MCR-4, agonistas de colecistoquinina-A (CCK-A), inhibidores de reabsorción de monoaminas (por ejemplo, sibutramina), agentes simpatomiméticos, agentes serotoninérgicos, agonistas de receptores canabinoideos (CB-1) (por ejemplo rimonabant descrito en la Patente de Estados Unidos N° 5.624.941 (SR-141,716A), compuestos de purina, tales como los descritos en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2004/0092520; compuestos de pirazolo[1,5-a][1,3,5]triazina, tales como los descritos en la Solicitud de Patente No Provisional de Estados Unidos N° 10/763.105 y compuestos pirazolil e imidazolil bicíclicos, tales como los descritos en la Solicitud Provisional de Estados Unidos N° 60/518.280, agonistas de dopamina (por ejemplo, bromocriptina), análogos de receptores de la hormona estimuladora de melanocitos, agonistas de 5HT_{2c}, antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptina (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas de receptores de leptina, agonistas de galanina, inhibidores de lipasa (por ejemplo, tetrahidrolipstatina, es decir orlistat), agonistas de bombesina, agentes anorécticos (por ejemplo, un agonista de bombesina), agonistas de Neuropéptido-Y, tiroxina, agentes tiromiméticos, deshideoepiandrosteronas o sus análogos, agonistas o antagonistas de receptores de glucocorticoides, antagonistas de receptores de orexina, antagonistas de proteínas de unión a urocortina, agonistas de receptores del péptido 1 similar a glucagón, factores neurotróficos ciliares (por ejemplo, Axokine™), proteínas relacionadas con la agouti humana (AGRP), antagonistas de receptores de ghrelin, antagonistas o agonistas inversos de receptores de histamina 3, agonistas de receptores de neuromedina U y similares. El rimonabant (SR-141,716A también conocido con el nombre comercial Acomplia™, disponible de Sanofi-Aventis) puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 5.624.941. Otros antagonistas de CB-1 adecuados incluyen los descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 5.747.524, 6.432.984 y 6.518.264; en las Publicaciones de Patente de Estados Unidos N° US2004/0092520, US2004/0157839, US2004/0214855 y US2004/0214838; en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° de Serie 10/971.599 y en las Publicaciones de Patente PCT N° WO 02/076949, WO 031075660, WO 04/048317, WO 04/013120 y WO 04/012671.

Los inhibidores preferidos de la secreción apolipoproteína-B/proteína microsomal de transferencia de triglicéridos (apo-B/MTP) para su uso como agentes antiobesidad son inhibidores selectivos intestinales de la MTP, tales como dirlotapida, descrita en la Patente de Estados Unidos N° 6.720.351; 4-(4-(4-(4-((2-((4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-iltio)metil)-2-(4-clorofenil)-1,3-dioxotán-4-il)metoxi)fenil)piperazin-1-il)fenil)-2-sec-butil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-ona (R103757) descrita en las Patentes de Estados Unidos N° 5.521.186 y 5.929.075 e implitapida (BAY 13-9952) descrita en la Patente de Estados Unidos N° 6.265.431. Como se usa en el presente documento, la expresión "selectivo intestinal" significa que el inhibidor de la MTP tiene una mayor exposición en los tejidos gastrointestinales frente a exposición sistémica.

Como el segundo agente en combinación con un compuesto de la presente invención puede usarse cualquier tiromimético.

Los expertos en la materia determinan fácilmente dicha actividad tiromimética de acuerdo con procedimientos convencionales (por ejemplo, *Atherosclerosis*, 126: 53-63 (1996)). Los expertos en la materia conocen diversos agentes tiromiméticos, por ejemplo los desvelados en las Patentes de Estados Unidos N° 4.766.121 ; 4.826.876; 4.910.305; 5.061.798; 5.284.971; 5.401.772; 5.654.468 y 5.569.674. Otros agentes antiobesidad incluyen sibutramina que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.929.629 y bromocriptina que puede prepararse como se desvela en las Patentes de Estados Unidos N° 3.752.814 y 3.752.888.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en combinación con otros agentes antihipertensivos. En dichas combinaciones puede usarse cualquier agente antihipertensivo como el segundo agente y en el presente documento se proporcionan ejemplos. Los expertos en la materia determinan fácilmente dicha actividad antihipertensiva de acuerdo con procedimientos convencionales (por ejemplo mediciones de presión sanguínea).

Los ejemplos de productos actualmente comercializados que contienen agentes antihipertensivos incluyen bloqueadores de canales de calcio, tales como Cardizem®, Adalat®, Calan®, Cardene®, Covera®, Dilacor®, DynaCirc®, Procardia XL®, vSular®, Tiazac®, Vasacor®, Verelan®, Isoptin®, Nimotop®, Norvasc® y Plendile; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) tales como Accupril®, Altace®, Captopril®, Lotensin®, Mavik®, Monopril®, Prinivil®, Univasc®, Vasotec® y Zestril®.

Los compuestos de amlodipina y de dihidropiridina relacionados se desvelan en la Patente de Estados Unidos N° 4.572.909 como fuertes agentes antiisquémicos y antihipertensivos. La Patente de Estados Unidos N° 4.879.303

desvela la sal de bencenosulfato de la amlodipina (denominada también besilato de amlodipina). La amlodipina y el besilato de amlodipina son bloqueadores fuertes y de larga duración de los canales de calcio. Como tal, la amlodipina, el besilato de amlodipina, el maleato de amlodipina y otras sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de amlodipina tienen utilidad como agentes antihipertensivos y como agentes antiisquémicos. El besilato de amlodipina se vende actualmente como Norvasc®.

Los bloqueadores de los canales de calcio que se encuentran dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero sin limitación: bepridil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.962.238 o en la Patente de Estados Unidos nuevamente expedida N° 30.577; clentiazem, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.567.175; diltiazem, fendilina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.262.977; gallopamil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.261.859; mibefradil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.808.605; prenilamina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.152.173; semotiadil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.786.635; terodilina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.371.014; verapamil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.261.859; aranipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.572.909; barnidipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.220.649; benidipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.672.068; efonidipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.885.284; elgodipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.952.592; felodipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.264.611; isradipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.466.972; lacidipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.801.599; lercanidipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.705.797; manidipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.892.875; nicardipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.985.758; nifedipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.485.847; nilvadipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.338.322; nimodipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.799.934; nisoldipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.154.839; nitrendipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.799.934; cinnarizina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 2.882.271; flunarizina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.773.939; lidoflazina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.267.104; lomerizina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.663.325; benciclano, que puede prepararse como se desvela en la Patente Húngara N° 151.865; etafenona, que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N° 1.265.758 y perhexilina, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N° 1.025.578.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (inhibidores de ACE) que se encuentran dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero sin limitación: alacepril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.248.883; benazepril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.410.520; captopril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.046.889 y 4.105.776; ceronapril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.462.790; delapril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.385.051; enalapril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.374.829; fosinopril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.337.201; imadapril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.508.727; lisinopril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.555.502; moveltopril, que puede prepararse como se desvela en la Patente Belga N° 893.553; perindopril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.508.729; quinapril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.344.949; ramipril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.587.258; spirapril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.470.972; temocapril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.699.905; y trandolapril, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.933.361.

Los antagonistas de receptores de angiotensina-II (antagonistas A-II) que se encuentran dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero sin limitación: candesartan, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 5.196.444; eprosartan, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 5.185.351; irbesartan, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 5.270.317; losartan, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 5.138.069; y valsartan, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 5.399.578.

Los bloqueadores de receptores beta-adrenérgicos (beta- o β -bloqueadores) que se encuentran dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero sin limitación: acebutolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.857.952; alprenolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.857.952; alprenolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.857.952; amosulalol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 6.605.692; amosulalol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 6.605.692.

4.217.305; arotinolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.932.400; atenolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.663.607 o 3.836.671; befunolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.853.923; betaxolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.252.984; bevantolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.857.981; bisoprolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.171.370; bopindolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.340.541; bucurinolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.663.570; bufetolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.723.476; bufuralol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.929.836; bunitrolol, que puede prepararse como se desvela en las Patentes de Estados Unidos N° 3.940.489 y 3.961.071; buprandolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.309.406; clorhidrato de butiridina, que puede prepararse como se desvela en la Patente Francesa N° 1.390.056; butofilolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.252.825; carazolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N° 2.240.599; carteolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.910.924; carvedilol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.503.067; celiprolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.034.009; cetamolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.059.622; cloranolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N° 2.213.044; dilevalol, que puede prepararse como se desvela en Clifton y col., J. Med. Chem., 25: 670 (1982); epanolol, que puede prepararse como se desvela en la Solicitud de Publicación de Patente Europea N° 41.491; indenolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.045.482; labetalol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.012.444; levobunolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.463.176; mepindolol, que puede prepararse como se desvela en Seeman y col., Heir. Chim. Acta, 54: 241 (1971); metipranolol, que puede prepararse como se desvela en la Solicitud de Patente Checoslovaca N° 128.471; metoprolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.873.600; moprolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.501.7691; nadolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.935.267; nadoxolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.819.702; nebivalol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.654.362; nipradilol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.394.382; oxprenolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N° 1.077.603; perbutolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.551.493; pindolol, que puede prepararse como se desvela en las Patente Helvéticas N° 469.002 y 472.404; practolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.408.387; pronethalol, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N° 909.357; propranolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos 3.337.628 y 3.520.919; sotalol, que puede prepararse como se desvela en Uloth y col., J. Med. Chem., 9: 88 (1966); sufinalol, que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N° 2.728.641; talindol, que puede prepararse como se desvela en las Patentes de Estados Unidos N° 3.935.259 y 4.038.313; tertatolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.960.891; tilisolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.129.565; timolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.655.663; toliprolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.432.545 y xibenolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.018.824.

Los bloqueadores de receptores alfa-adrenérgicos (alfa- o α - bloqueadores) que se encuentran dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero sin limitación: amosulalol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.217.307; arotinolol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.932.400; dapiprazol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.252.721; doxazosin, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.188.390; fenspirida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.399.192; indoramina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.527.761; labetalol; naftopidil, que pueden prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.997.666; nicergolina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.228.943; prazosina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.511.836; tamsulosina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.703.063; tolazolina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 2.161.938; trimazosina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.669.968 y yohimbina, que puede aislarse de fuentes naturales de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia.

Cuando en el presente documento se usa el término "vasodilatador", significa que incluye vasodilatadores cerebrales, vasodilatadores coronarios y vasodilatadores periféricos. Los vasodilatadores cerebrales dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero sin limitación: benciclano; cinnarizina; citicolina, que pueden aislarse de fuentes naturales como se desvela en Kennedy y col., J. Am. Chem. Soc., 77: 250 (1955) o sintetizarse como se desvela en Kennedy, J. Biol. Chem., 222: 185 (1956); cicandelato, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.663.597; ciclonicato, que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N° 1.910.481; dicloroacetato de diisopropilamina, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N° 862.248; eburnamonina, que puede prepararse como se desvela en Hermann y col., J. Am. Chem. Soc.,

- 101: 1540 (1979); fasudil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.678.783; fenoxedil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.818.021; flunarizina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.773.939; ibudilast, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.850.941; ifenprodil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.509.164; lomerizina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.663.325; nafronil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.334.096; nicametato, que puede prepararse como se desvela en Blicke y col., J. Am. Chem. Soc., 64: 1722 (1942); nicergolina, que puede prepararse como se ha desvelado anteriormente; nimodipina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.799.934; papaverina, que puede prepararse como se revisa en Goldberg, Chem. Prod. Chem. News, 17: 371 (1954); pentifillina, que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N° 860.217; tinofedrina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.563.997; vincamina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.770.724; vinpocetina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.035.750; y viquidil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 2.500.444.
- Los vasodilatadores coronarios, dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero sin limitación: amotrifeno que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.010.965; bendazol, que puede prepararse como se desvela en J. Chem. Soc., 2426 (1958); benfurodil hemisuccinato, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.355.463; benziodarona, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.012.042; cloracizina, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N° 740.932; cromonar, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.282.938; clobenfuril, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N° 1.160.925; clonitrato, que puede prepararse a partir de propanodiol de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia, véase, por ejemplo, Annalen, 1870, 155, 165; cloricromen, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.452.811; dilazep, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.532.685; dipiridamol, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N° 807.826; droprenilamina, que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N° 2.521.113; efloxato, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N° 803.372 y 824.547; tetranitrato de eritritol, que puede prepararse por nitración del eritritol de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia; etafenona, que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N° 1.265.758; fendilina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.262.977; floredil, que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N° 2.020.464; ganglefeno, que puede prepararse como se desvela en la Patente de la Unión Soviética N° 115.905; hexestrol, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 2.357.985; hexobendina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.267.103; tosílato de itramina, que puede prepararse como se desvela en la Patente Sueca N° 168.308; khelina, que puede prepararse como se desvela en Baxter y col., J. Chem. Soc., 1949, S 30; lidoflazina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.267.104; hexanitrato de manitol, que puede prepararse por la nitración de manitol de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia; medibazina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.119.826; nitroglicerina; tetranitrato de pentaeritritol, que pueden prepararse por la nitración de pentaeritritol de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia; pentrinitrol, que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N° 638.422-3; perhexilina, que puede prepararse como se ha desvelado anteriormente; pimefilina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.350.400; prenilamina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.152.173; propatil nitrato, que puede prepararse como se desvela en la Patente Francesa N° 1.103.113; trapidil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Alemania del Este N° 55.956; tricromil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 2.769.015; trimetazidina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.262.852; fosfato de trolnitrato, que puede prepararse por nitración de trietanolamina seguido de precipitación con ácido fosfórico de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia; visnadina, que puede prepararse como se desvela en las Patentes de Estados Unidos N° 2.816.118 y 2.980.699.
- Los vasodilatadores periféricos, dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero sin limitación: nicotinato de aluminio, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 2.970.082; bamethan, que puede prepararse como se desvela en Corrigan y col., J. Am. Chem. Soc., 67: 1894 (1945); benciclano, que puede prepararse como se ha desvelado anteriormente; betahistina, que puede prepararse como se desvela en Walter y col., J. Am. Chem. Soc., 63: 2771 (1941); bradiquinina, que puede prepararse como se desvela en Hamburg y col., Arch. Biochem. Biophys., 76: 252 (1958); brovincamina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.146.643; bufenioda, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.542.870; buflomedil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.895.030; butalamina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.338.899; cetiedil, que puede prepararse como se desvela en la Patente Francesa N° 1.460.571; ciclonicato, que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N° 1.910.481; cinepazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente Belga N° 730.345; cinnarizina, que puede prepararse como se ha desvelado anteriormente; ciclandelato, que puede prepararse como se ha desvelado anteriormente; dicloroacetato de diisopropilamina, que puede prepararse como se ha desvelado anteriormente; eledoisina, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N° 984.810; fenoxedil, que puede prepararse como se ha desvelado anteriormente; flunarizina, que puede prepararse como se

ha desvelado anteriormente; hepronicato, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.384.642; ifenprodil, que puede prepararse como se ha desvelado anteriormente; iloprost, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.692.464; niacinato de inositol, que puede prepararse como se desvela en Badgett y col., J. Am. Chem. Soc., 69: 2907 (1947); isoxsuprina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.056.836; callidina, que puede prepararse como se desvela en Biochem. Biophys. Res. Commun., 6: 210 (1961); calicreina, que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N° 1.102.973; moxisililo, que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N° 905.738; nafronil, que puede prepararse como se ha desvelado anteriormente; nicametato, que puede prepararse como se ha desvelado anteriormente; nicergolina, que puede prepararse como se ha desvelado anteriormente; nicofuranosa, que puede prepararse como se desvela en la Patente Helvética N° 366.523; nilidrina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 2.661.372 y 2.661.373; pentifilina, que puede prepararse como se ha desvelado anteriormente; pentoxifilina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.422.107; piribedil, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.299.067; prostaglandina E₁, que puede prepararse mediante cualquiera de los procedimientos indicados en The Merck Index, doceava edición, Budaveri, Ed., New Jersey, pág. 1353 (1996); suloctidil, que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N° 2.334.404; tolazolina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 2.161.938; y niacinato de xantanol que puede prepararse como se desvela en la Patente Alemana N° 1.102.750.

El término "diurético", dentro del ámbito de la presente invención, significa incluir derivados diuréticos de la benzotiadiazina, organomercurios diuréticos y purinas diuréticas, esteroides diuréticos, derivados diuréticos de sulfonamida, uracilos diuréticos y otros diuréticos tales como amanozina, que pueden prepararse como se desvela en la Patente Austriaca N° 168.063; amilorida, que puede prepararse como se desvela en la Patente Belga N° 639.386; arbutina, que puede prepararse como se desvela en Tschitschibabin, Annalen, 1930, 479, 303; clorazanil, que puede prepararse como se desvela en la Patente Austriaca N° 168.063; ácido etacrínico, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.255.241; etozolina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.072.653; hidracarbazina, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N° 856.409; isosorbida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.160.641; mannitol; metochalcona, que pueden prepararse como se desvela en Freudenberg y col., Ber., 1957, 90, 957; muzolimina, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.018.890; perhexilina, que puede prepararse como se ha desvelado anteriormente; ticinafeno, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.758.506; triamtereno que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.051.230; y urea.

Los derivados diuréticos de la benzotiadiazina dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero sin limitación: altiazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N° 902.658; bendroflumetiazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.265.573; benziazida, McManus y col., 136th Am. Soc. Meeting (Atlantic City, septiembre 1959), Abstract of papers, páginas 13-O; bencilhidroclorotiazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.108.097; butiazida, que puede prepararse como se desvela en las Patentes Británicas N° 861.367 y 885.078; clorotiazida, que puede prepararse como se desvela en las Patentes de Estados Unidos N° 2.809.194 y 2.937.169; clortalidona, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.055.904; ciclopentiazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente Belga N° 587.225; ciclotiazida, que puede prepararse como se desvela en Whitehead y col., J. Org. Chem., 26: 2814 (1961); epitiazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.009.911; etiazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N° 861.367; fenquizona, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.870.720; indapamida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.565.911; hidroclorotiazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.164.588; hidroflumetiazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.254.076; meticlotiazida, que puede prepararse como se desvela en Close y col, J. Am. Chem. Soc., 82: 1132 (1960); meticrano, que puede prepararse como se desvela en las Patentes Francesas N° M2790 y 1.365.504; metolazona, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.360.518; paraflutizida, que puede prepararse como se desvela en la Patente Belga N° 620.829; politiazida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.009.911; quinetazona, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 2.976.289; teclotiazida, que puede prepararse como se desvela en Close y col., J. Am. Chem. Soc., 82: 1132 (1960); y triclormetiazida, que puede prepararse como se desvela en Stevens y col., Experientia, 16: 113 (1960).

Los derivados diuréticos de la sulfonamida dentro del ámbito de la presente invención incluyen, pero sin limitación: acetazolamida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 2.980.679; ambuside, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.188.329; azosemide, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.665.002; bumetanida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.634.583; butazolamida, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N° 769.757; cloraminofoenamida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 2.809.194, 2.965.655 y 2.965.656; clofenamida, que puede prepararse como se desvela en Olivier, Rec. Trav. Chim., 1918, 37, 307; clopamida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.459.756; clorexolona, que puede prepararse como se desvela en la Patente de

Estados Unidos N° 3.183.243; disulfamida, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N° 851.287; etoxolamida, que puede prepararse como se desvela en la Patente Británica N° 795.174; furosemida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.058.882; mefrusida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.356.692; metazolamida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 2.783.241; piretanida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.010.273; torasemida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.018.929; tripamida, que puede prepararse como se desvela en la Patente Japonesa 73 05.585; y xipamida, que puede prepararse como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.567.777.

La osteoporosis es una enfermedad sistémica del esqueleto, caracterizada por disminución de la masa ósea y deterioro del tejido óseo con un aumento consecuente de la fragilidad ósea y susceptibilidad a fracturas, en los Estados Unidos la afección afecta a más de 25 millones de personas y cada año es motivo de más de 1,3 millones de fracturas, que incluye 500.000 fracturas de médula espinal, 25.000 de cadera y 240.000 de muñeca anualmente. Las fracturas de cadera son la consecuencia más grave de osteoporosis, con un 5-20 % de fallecimientos de pacientes en un año, y con más del 50 % de supervivientes que quedan incapacitados. Las personas mayores son las que presentan un mayor riesgo de osteoporosis y por lo tanto se pronostica que el problema aumenta significativamente con el envejecimiento de la población. Se vaticina que la frecuencia de fracturas en todo el mundo aumentará tres veces a lo largo de los próximos 60 años y un estudio realizado ha calculado que habrá 4,5 millones de fracturas de cadera en todo el mundo en el año 2050. Las mujeres presentan mayor riesgo de osteoporosis que los hombres. Las mujeres experimentan una marcada aceleración de pérdida ósea durante los cinco años posteriores a la menopausia. Otros factores que aumentan el riesgo incluyen el tabaquismo, el abuso del alcohol, un tipo de vida sedentario y la baja ingesta de calcio.

Los expertos en la materia reconocerán que junto con los compuestos de la presente invención pueden usarse agentes anti-reabsortivos (por ejemplo progestinas, polifosfonatos, bisfosfonato (o bisfosfonatos), agonistas/antagonistas de estrógeno, estrógeno, combinaciones de estrógeno/progestina, Premarin®, estrona, estriol o 17 α - o 17 β -etinil estradiol).

Las progestinas ejemplares están disponibles a partir de fuentes convencionales e incluyen: acetofénido de algestona, altrenogest, acetato de amadinona, acetato de anagestrona, acetato de clormadinona, cingestol, acetato de clogestona, acetato de clomegestona, acetato de delmadinona, desogestrel, dimetisterona, didrogestrona, etinerona, diacetato de etinodiol, etonogestrel, acetato de flurogestona, gestaclona, gestodene, caproato de gestonorona, gestrinona, haloprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, levonorgestrel, linestrenol, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de melengestrol, diacetato de metinodiol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, norgestimato, norgestomet, norgestrel, fenpropionato de oxogestona, progesterona, acetato de quingestanol, quingestrona y tigestol. Las progestinas preferidas son medroxiprogesterona, noretindrona y noretinedrel.

Los polifosfonatos ejemplares que inhiben la reabsorción ósea incluyen polifosfonatos del tipo descrito en la Patente de Estados Unidos N° 3.683.080. Los polifosfonatos preferidos son difosfonatos geminales (denominados también bis-fosfonatos). El tiludronato disódico es un polifosfonato especialmente preferido. El ácido ibandrónico es un polifosfonato especialmente preferido. El alendronato y el resindronato son polifosfonatos especialmente preferidos. El ácido zoledrónico es un polifosfonato especialmente preferido. Otros polifosfonatos preferidos son el ácido 6-amino-1-hidroxi-hexilideno-bisfosfónico y el ácido 1-hidroxi-3(metilpentilamino)-propilideno-bisfosfónico. Los polifosfonatos pueden administrarse en forma de ácido o de una sal metálica alcalina soluble o una sal metálica alcalinotérrica. Del mismo modo se incluyen ésteres hidrolizables de los polifosfonatos. Ejemplos específicos incluyen ácido etano-1-hidroxi 1,1-difosfónico, ácido metano difosfónico, ácido pentano-1-hidroxi-1,1-difosfónico, dicloro metano, ácido difosfónico, ácido metano hidroxi difosfónico, ácido etano-1-amino-1,1-difosfónico, ácido etano-2-amino-1,1-difosfónico, ácido propano-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido propano-N,N-dimetil-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido propano-3,3-dimetil-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido fenil amino metano difosfónico, ácido N,N-dimetilamino metano difosfónico, ácido N-(2-hidroxietyl) amino metano difosfónico, ácido butano-4-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido pentano-5-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico, ácido hexano-6-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico y ésteres y sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

En particular, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con un agonista/antagonista de estrógenos de mamíferos. En el aspecto de combinación de la presente invención puede usarse cualquier agonista/antagonistas de estrógenos. La expresión agonista/antagonista de estrógenos se refiere a compuestos que se unen con el receptor de estrógenos, inhiben la renovación ósea y/o impiden la pérdida ósea. En particular, los agonistas de estrógenos en el presente documento se definen como compuestos químicos que pueden unirse a los sitios del receptor de estrógenos en tejidos de mamíferos y que imitan las acciones del estrógeno en uno más tejidos. En el presente documento los antagonistas de estrógenos se definen como compuestos químicos que pueden unirse a los sitios del receptor de estrógenos en tejidos de mamíferos y bloquear las acciones del estrógeno en uno o más tejidos. Dichas actividades las determina fácilmente un experto en la materia de ensayos convencionales incluyendo ensayos de unión a receptores de estrógenos, procedimientos histomorfométricos óseos convencionales y densitometría (Eriksen E.F. y col., Bone Histomorphometry, Raven Press, Nueva York, págs. 1-74 (1994); Grier, S.J. y col., "The Use of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry In Animals", Inv. Radiol., 31(1): 50-62 (1996); Wahner H.W. y col., The Evaluation of Osteoporosis: Dual Energy X-Ray Absorptiometry in Clinical Practice.,

Martin Dunitz Ltd., Londres, págs. 1-296 (1994)). Más adelante se describen e indican diversos de estos compuestos. Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es el ácido 3-(4-{1,2-difenil-but-1-enil}-fenil)-acrílico, que se desvela en Willson y col., *Endocrinology*, 138: 3901-3911 (1997). Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es el tamoxifeno: (etanamina,2-(4-(1,2-difenil-1-butenil)fenoxi)-N,N-dimetil, (Z)-2-, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilato(1:1)) y compuestos relacionados que se desvelan en la Patente de Estados Unidos N° 4.536.516. Otro compuesto relacionado es el 4-hidroxi tamoxifeno, que se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.623.660. Un agonista/antagonista de estrógenos preferido es el raloxifeno: (metanona, (6-hidroxi-2-(4-hidroxyfenil)benzo[b]tien-3-il)(4-(2-(1-piperidinil)ethoxi)fenil)clorhidrato) que se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.418.068. Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es el toremifeno: (etanamina, 2-(4-(4-cloro-1,2-difenil-1-butenil)fenoxi)-N,N-dimetil-, (Z)-, 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxilato (1:1) que se desvela en Patente de Estados Unidos N° 4.996.225. Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es el centcroman: 1-(2-((4-(metoxi-2,2, dimetil-3-fenil-croman-4-il)-fenoxi)-etil)-pirrolidina, que se desvela en Patente de Estados Unidos N° 3.822.287. También se prefiere el levormeloxifeno.

Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es el idoxifeno: (E)-1-(2-(4-(1-(4-iodo-fenil)-2-fenil-but-1-enil)-fenoxi)-etil)-pirrolidinona, que se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.839.155. Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es 2-(4-metoxi-fenil)-3-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenoxi]-benzo[b]tiofen-6-ol que se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 5.488.058. Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es 6-(4-hidroxi-fenil)-5-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzil)-naftalen-2-ol, que se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 5.484.795. Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido es la (4-(2-(2-aza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-etoxi)-fenil)-(6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-benzo[b]tiofen-3-il)-metanona que se desvela, junto con procedimientos de preparación, en la Publicación PCT N° WO 95/10513. Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido incluye los compuestos, TSE-424 (Wyeth-Ayerst Laboratories) y arazoxifeno.

Otro agonista/antagonista de estrógenos preferido incluye los compuestos como se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 5.552.412. Los compuestos especialmente preferidos descritos en su interior son: cis-6-(4-fluoro-fenil)-5-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol; (-)-cis-6-fenil-5-(4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol (conocido también como lasofoxifeno); cis-6-fenil-5-(4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol; cis-1-(6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno; 1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4"-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4 tetrahidroisoquinolina; cis-6-(4-hidroxifenil)-5-(4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-2-ol; y 1-(4'-pirrolidinol-etoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

Otro agonista/antagonista de estrógenos se describe en la Patente de Estados Unidos N° 4.133.814, que describe derivados de 2-fenil-3-aroil-benzotiofeno y 2-fenil-3-aroilbenzotiofeno-1-óxido.

Otros agentes anti-osteoporosis, que pueden usarse como el segundo agente en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen, por ejemplo, los siguientes: hormona paratiroidea (HPT) (un agente anabólico óseo); secretagogos de la hormona paratiroidea (HPT) (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 6.132.774), particularmente agonistas de receptores de calcio; calcitonina; vitamina D y análogos de vitamina D.

En combinación con un compuesto de la presente invención puede usarse cualquier modulador de receptores de andrógenos selectivo (MRAS). Un modulador de receptores de andrógenos selectivo (MRAS) es un compuesto que posee actividad androgénica y que ejerce efectos selectivos tisulares. Los compuestos MRAS pueden actuar como agonistas de receptores de andrógenos, agonistas parciales, antagonistas parciales o antagonistas. Los ejemplos de SARM adecuados incluyen compuestos tales como acetato de ciproterona, clormadinona, flutamida, hidroxiflutamida, bicalutamida, nilutamida, espironolactona, derivados de 4-(trifluorometil)-2(1H)-pirrolidino [3,2-g] quinolina, derivados de 1,2-dihidropiridino [5,6-g]quinolina y derivados de piperidino[3,2-g]quinolinona.

La ciproterona, conocida también como (1b,2b)-6-cloro-1,2-dihidro-17-hidroxi-3'H-ciclopropa[1,2]pregna-1,4,6-trien-3,20-diona se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.234.093. La clormadinona, conocida también como 17-(acetiloxi)-6-cloropregna-4-,6-dien-3,20-diona, en su forma acetato, actúa como un anti-andrógeno y se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.485.852. La nilutamida, conocida también como 5,5-dimetil-3-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]-2,4-imidazolidinodiona y por la marca registrada Nilandron® se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 4.097.578. La flutamida, conocida también como 2-metil-N-[4-nitro-3-(trifluorometil)fenil]propanamida y la marca registrada Eulexin® se desvela en la Patente de Estados Unidos N° 3.847.988. La bicalutamida, conocida también como 4'-ciano-a',a',a'-trifluoro-3-(4-fluorofenilsulfonil)-2-hidroxi-2-metilpropiono-m-toluidida y la marca registrada Casodex® se desvela en el documento EP-100172. Tucker y col., *J. Med. Chem.*, 31: 885-887 (1988) analizan enantiómeros de la bicalutamida. Se ha sugerido que la hidroxiflutamida, un antagonista de receptores de andrógenos conocido en la mayoría de los tejidos, actúa como un MRAS para efectos sobre la producción de IL-6 por osteoblastos como se desvela en Hofbauer y col., *J. Bone Miner. Res.*, 14: 1330-1337 (1999). Otros MRAS se han desvelado en la Patente de Estados Unidos N° 6.017.924; en los documentos WO 01/16108, WO 01/16133, WO 01/16139, WO 02/00617, WO 02/16310, en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos N° US 2002/0099096, Publicación de Solicitud de Patente N° US 2003/0022868, documentos WO 03/011302 y WO 03/011824.

En el aspecto de la terapia de combinación de la presente invención, cualquier compuesto que tenga actividad como un modulador del RXH puede servir como el segundo compuesto. La expresión modulador del RXH se refiere a compuestos que modulan al receptor X del hígado, que se han identificado como un regulador del metabolismo del colesterol celular y de todo el cuerpo. Dicha actividad de modulación del RXH la determina fácilmente un experto en la materia de acuerdo con ensayos convencionales (por ejemplo, Patente de Estados Unidos N° 6.140.343). Los expertos en la materia conocerán una diversidad de moduladores del RXH, por ejemplo, los descritos en las Publicaciones de Solitud de Patentes de Estados Unidos N° 2003/01814206, 2005/0080111 y 2005/0245515.

Las combinaciones pueden formularse conjuntamente en forma de kits envasados para proporcionar dosificaciones apropiadas para la co-administración.

Cuando los distintos agentes terapéuticos indicados anteriormente se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en Physicians' Desk Reference (PDR) o por otro lado puede determinarlas un experto en la materia.

Adicionalmente los siguientes ejemplos ilustran la presente invención, pero por supuesto, de ninguna manera deben interpretarse como limitantes de su alcance.

Las siguientes abreviaturas se usan en el presente documento:

ee = exceso enantiomérico

DMF = dimetilformamida

EtOAc = acetato de etilo

LDA = litio diisopropilamida

Base de Hunig = DIEA = $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ = N,N-diisopropiletilamina

Me = metilo

Et = etilo

n-Bu = n-butilo

Bn = bencilo

iPr = isopropilo

Alilo = 1-propenilo

TR = tiempo de retención

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

TCL = cromatografía de capa fina

TMS = trimetilsililo

t-Bu = terc-butilo

Mel = yoduro de metilo

$(\text{BOC})_2\text{O}$ = dicarbonato de di-terc-butilo

Ac_2O = anhídrido acético

TEA = NEt_3 = Et_3N = trietilamina

n-BuLi = n-butil-litio

ta = temperatura ambiente

CL = cromatografía líquida

Ph = fenilo

EtOH = etanol

BuOH = butan-1-ol

DCE = dicloroetano

DMSO = dimetilsulfóxido

TM = tamices moleculares

EM(EN) = Espectrometría de masas (electronebulización)

sat = saturado

AcOH = ácido acético

MeOH = metanol

Et_2O = éter dietílico

Ac = acetilo

h = horas

EDCI = dicarbonil diimida soluble en agua, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida

HOBt = 1-hidroxi-benzotriazol

TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio

TBAF $3\text{H}_2\text{O}$ = fluoruro de tetrabutilamonio trihidrato

DMA = dimetilacetamida

DME = 1,2-dimetoxietano

EMAR = espectrometría de masas de alta resolución

TBME = MTBE = metil terc-butil éter (es decir, 2-metoxi-2-metil-propano)

PyBrOP = hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio

PyBOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio

	DEA = dietilamina
	IPA = isopropilamina
	TMSC1 = cloruro de trimetilsililo
	EM = espectro de masas
5	RMN = resonancia magnética nuclear
	TMSI = yoduro de trimetilsililo
	TMS = trimetilsililo
	PPA = ácido polifosfórico
	LDA = litio diisopropilamina
10	UV = ultravioleta
	DCM = diclorometano
	DMAC = N,N-dimetilacetamida
	DAST = trifluoruro de dietilaminoazufre
	HPCL = cromatografía líquida de alto rendimiento
15	CFS = cromatografía de fluidos supercríticos
	TBAB = bromuro de tetrabutilamonio
	ACN = acetonitrilo
	IIDQ = resina de poliestireno
	TosMIC = isocianuro de tosilmétilo
20	BINAP = 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo
	Pd ₂ (dba) ₃ = tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
	Pd(PPh ₃) ₄ = tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
	[Ir(COD)Cl] ₂ = dímero de cloro-1,5-ciclooctadieno iridio (I)
	Ar = argón
25	TBAB = bromuro de tetrabutilamonio
	9-BBN= 9-borabicyclo[3,3,1]nonano
	DEAD = azodicarboxilato de dietilo
	DPPA = difenil fosforil azida
	NBS = N-bromosuccinimida
30	DMAP = 4-di(metilamino)piridina
	LAH = hidruro de litio y aluminio
	NMP = 1-metil-2-pirrolidona
	NMM = 1-metil-2-morfolina
	Super-hidruro = trietilborohidruro de litio
35	DIBAL-H = hidruro de diisobutilaluminio
	Peryodinano de Dess-Martin = 1,1,1-tris(acetilo)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona
	Reactivo de Lawesson = 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3,2,4-ditiadifosfetano
	Reactivo de Jones[O] = CrO ₃ /H ₂ SO ₄ /H ₂ O/acetona
	PCy ₃ = triciclohexilfosfina
40	Tf ₂ O = anhídrido trifílico = anhídrido trifluorometanosulfónico
	Bu ₄ NBr= bromuro de tetrabutilamonio
	TBDMSCl = terc-butilclorodimetilsilano
	TFFH = hexafluorofosfato fluoro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio
	R,R-MnCl (Salen)= cloruro de (1R,2R)-(-)-[1,2-ciclohexanodiamino-N,N'-bis(3,5-di-t-butilsalicilideno)]manganeso
45	(III)
	LiOTf = trifluorometanosulfonato de litio
	Tf = trifluorometanosulfonato
	EtAlCl ₂ = dicloruro de etil aluminio
	ZnEt ₂ = dietil cinc
50	TsOH = ácido 4-metilbencenosulfónico
	Ts = bencenosulfonato de 4-metilo
	n-Bu ₂ SnO ₂ = óxido de dibutilestaño(IV)
	Boc = t-Boc = t-butoxicarbonilo
	Pd(OH) ₂ /C = hidróxido de paladio (II) sobre carbono
55	Pd/C = paladio sobre carbono
	Fmoc = 3,9-fluorenilmetoxycarbonilo
	Cbz = carbobenzoxi
	alilMgBr= bromuro de 1-propenil magnesio
	diglima = dimetil éter de dietilenglicol = 1-metoxi-2-(2-metoxietoxi)etano
60	TBME = terc-butil metil éter
	L-prolina = ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico
	P(t-Bu) ₃ = tri-t-butil fosfina
	trifosgeno = carbonato de bis(triclorometilo)

65 Se enumeran compuestos de Fórmula Ia y Ib ilustrados específicamente junto con estructura, nombre, tiempo de retención de HPLC, masa molecular y el procedimiento empleado para preparar dichos ejemplos, en el texto que

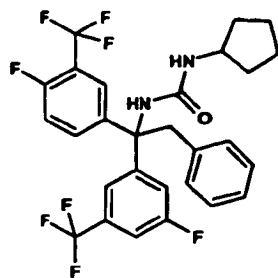
sigue y en las tablas expuestas más adelante. La configuración absoluta de los ejemplos quirales se asignó por comparación de RMN de las sulfinil amidas diastereoméricas intermedias, pero no se confirmó por asignamiento cristalográfico. Se obtuvieron aminas intermedias enantioméricamente puras por separación de las mezclas racémicas usando CFS o mediante la síntesis quiral descrita en los Procedimientos 4, 5 y 6.

5 Las técnicas de cromatografía usadas para determinar los tiempos de retención del compuesto en las tablas son como se indican a continuación:

- (1) CLEM = columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 % %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm;
- 10 (2) CLEM = columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % %/H₂O durante 2 minutos, que contenía 0,1 % % TFA; 5 ml/min, supervisando a 220 nm;
- (3) CLEM = columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % %/H₂O durante 4 minutos, que contenía NH₄OAc al 0,1 % %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm;
- (4) CLEM = columna Waters Sunfire C18, 4,6 x 50 mm x 5 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 % %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm;
- 15 (5) CLEM = columna YMC ODS 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 % %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm;
- (6) CL = columna Chromolith SpeedROD, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % %/H₂O durante 4 minutos, que contenía ácido fosfórico al 0,2 % %, 4 ml/min, supervisando a 220 nm;
- 20 (7) CL = columna Phenomenex Synergi 4u POLAR-RP, 21,2 x 100 mm, eluyendo con ACN 10-90 % %/H₂O durante 12 minutos, que contenía TFA al 0,1 % %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm;
- (8) CLEM = columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con ACN al 10-90 % %/H₂O durante 4 minutos, que contenía NH₄OAc al 0,1 % %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm;
- (9) CL = columna Chromolith SpeedROD, 4,6 x 50 mm, eluyendo con ACN al 10-90 % %/H₂O durante 2 minutos, que contenía ácido fosfórico 0,2 % %, 5 ml/min, supervisando a 220 nm;
- 25 (10) CLEM = columna Waters Sunfire C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con ACN al 10-90 % %/H₂O durante 4 minutos, que contenía NH₄OAc 10 mM; 4 ml/min, supervisando a 220 nm;
- (11) CL = columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % %/H₂O durante 4 minutos, que contenía ácido fosfórico al 0,2 % %, 4 ml/min, supervisando a 220 nm;
- 30 (12) CLEM = columna Chromolith Performance RP-18e, 4,6 x 100 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % %/H₂O durante 2 minutos, que contenía ácido trifluoroacético al 0,1 % %, 5 ml/min, supervisando a 220 nm;
- (13) CL = columna Chromolith Performance RP-18e, 4,6 x 100 mm, eluyendo con acetonitrilo al 10-90 % %/H₂O durante 2 minutos, que contenía ácido trifluoroacético al 0,1 % %, 4 ml/min, supervisando a 220 nm;
- (14) CLEM = columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con ACN al 10-90 % %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 % %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm;
- 35 (15) CLEM = columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con ACN al 10-90 % %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 % %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm;
- (16) CLEM = columna Waters Sunfire C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % %/H₂O durante 8 minutos, que contenía TFA al 0,1 % %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm.

40 Las masas moleculares de los compuestos enumerados en las tablas expuestas más adelante se determinaron por EM (EN) mediante la fórmula m/z.

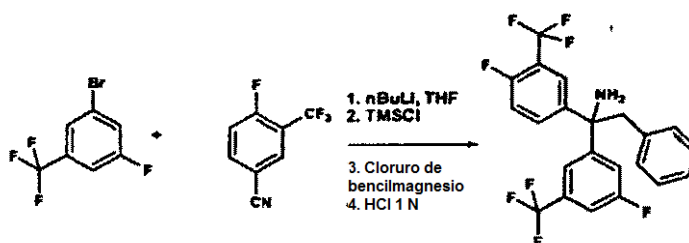
EJEMPLO 1



1-ciclopentil-3-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)urea

Procedimiento 1

1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)Phenyl)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletanamina



5

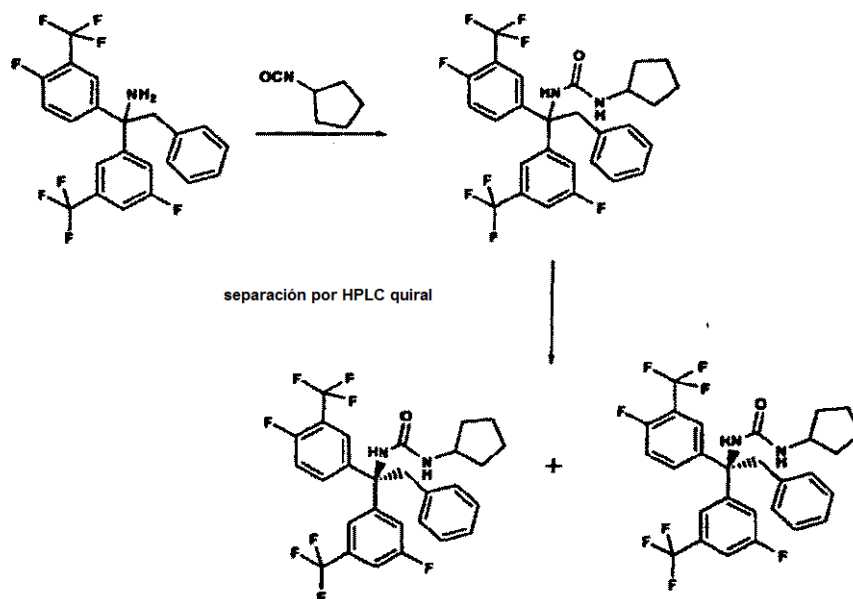
10

15

20

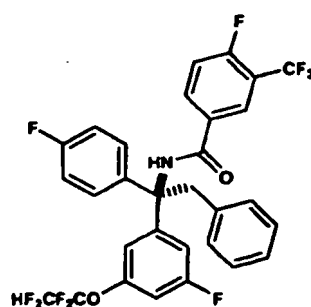
Una solución en éster (40 ml) de 1-bromo-3-fluoro-5-(trifluorometil)benceno (2,0 g, 8,23 mmol) se agitó en un matraz de fondo redondo secado al horno a -78 °C en una atmósfera de Ar. Se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexanos, 3,6 ml, 9,05 mmol, 1,1 equiv.). La solución resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. Una solución de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzonitrilo (1,55 g, 8,23 mmol), 1,0 equiv.) en Et₂O (5 ml) se añadió gota a gota. La mezcla rojiza resultante se agitó a -78 °C durante 2 h. Se añadió gota a gota TMSCl (pretratado con Et₃N (TMSCl:Et₃N = 10:1, v:v), 1,14 ml, 1,2 equiv.). El baño de hielo seco se retiró y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se enfrió a -78 °C y una solución de cloruro de bencilmagnesio en THF (2,0 M, 8,4 ml, 2 equiv.) se añadió gota a gota. La mezcla resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió HCl 1 N (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se extrajo con Et₂O (2 x), se lavó con NaOH 1 N, H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, hexanos:acetato de etilo) para dar 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletanamina (1,6 g, rendimiento: 44 %). CL-EM IEN 3,42 min, 429,2, (M-NH₃+H); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 7,66 (dd, J = 6,7, 2,3 Hz, 1 H), 7,49 - 7,59 (m, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,18 - 7,30 (m, 6 H), 6,74 (d, J = 6,9 Hz, 2 H), 3,57 (m, 2 H).

Procedimiento 2



Se agitaron 1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletanamina (300 mg, 0,67 mmol) e isocianato de ciclopentilo (0,4 ml, 5,3 equiv.) en 1,4-dioxano (2 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc) dando la mezcla racémica de 1-ciclopentil-3-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)urea (250 mg, rendimiento: 67 %). El racemato (250 mg) se disolvió en isopropanol al 10 % en heptano y se resolvió por HPLC prep. quiral usando una columna AD (isopropanol al 10 % /heptano al 10,1 %, DEA, isocrática), dando el enantiómero 1 de elusión rápida (110 mg) correspondiente con (S)-1-ciclopentil-3-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)urea, (HPLC quiral analítica (AD, isopropanol al 10 % /heptano/DEA al 0,1 %, isocrática), tiempo de retención = 4,85 min) y el anantiómero 2 de elusión lenta (105 mg) correspondiente a (R)-1-ciclopentil-3-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)urea, (HPLC quiral analítica (AD, isopropanol al 10 % /heptano/DEA al 0,1 %, isocrática), tiempo de retención = 14,11 min) CLEM (MeOH al 10-90 % en H₂O con TFA al 0,1 % en una operación de 4 min), tiempo de retención = 4,33 min, 557,32 (M+H); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,36- 7,44 (m, 2 H), 7,23 - 7,29 (m, 3H), 7,13-7,21 (m, 4 H), 6,68- 6,74 (m, 2 H), 4,84 (s, 1 H), 4,40 (s, a, 1 H), 3,84- 3,95 (m, 3 H), 1,88-1,98 (m, 2 H), 1,56 - 1,68 (m, 4 H), 1,34 (d, J = 6,36 Hz, 2 H).

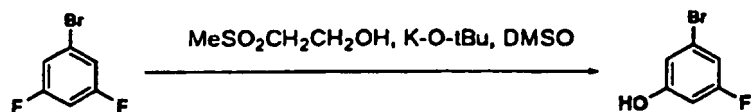
EJEMPLO 2



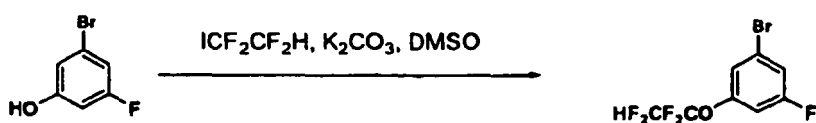
(R)-4-Fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida

Procedimiento 3

Preparación de 1-bromo-3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benceno



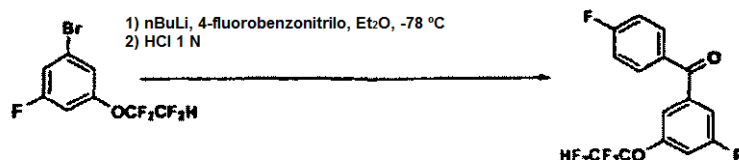
A una solución de 1-bromo-3,5-difluorobenceno (30,6 ml, 0,266 mol) y 2-(metilsulfonyl)etanol (66 g, 0,531 mol) en DMSO (240 ml) se le añadió terc-butóxido potásico (76,6 g, 0,682 mol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se inactivó lentamente con HCl 4 N a pH < 1. El producto deseado se extrajo con Et₂O (12 l) hasta que no se detectó producto en la fase acuosa. El Et₂O se evaporó a presión reducida a un tercio de la cantidad de disolvente y se lavó con NaOH 1 N (12 l). Después, la solución de NaOH se ajustó a pH = 3 y se extrajo con Et₂O hasta que no se detectó producto deseado en la fase acuosa. El Et₂O se evaporó a presión reducida y se pasó a través de una columna Al₂O₃ eluyendo con Et₂O para proporcionar 3-bromo-5-fluorofenol en forma de un aceite incoloro (48 g, rendimiento del 94 %). CL-EM 190,33 (M+H); HPCL analítica = 2,26 minutos (CH₃CN al 0-100 % en H₂O con TFA al 0,1 % en una operación de 4 min); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 6,88 - 6,64 (m, 2H), 6,58 - 6,30 (m, 1H), 4,99 (s, 1H).



A una solución de 3-bromo-5-fluorofenol (47 g, 0,249 mol) y 2,2,3,3-tetrafluoroetilyodo (68 g, 0,298 mol) en DMSO (260 ml) se le añadió carbonato potásico (137 g, 0,992 mol). La mezcla resultante se agitó, a 70 °C durante 16 h. La sal inorgánica se retiró por filtración y la torta de filtro se lavó con Et₂O (500 ml). El filtrado se diluyó con 500 ml de H₂O y se extrajo con exceso de Et₂O (1,5 l). La fase de Et₂O se lavó con NaOH 0,5 N (250 ml), H₂O y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a presión reducida y el producto en bruto se pasó a través de una columna de Al₂O₃ usando Et₂O como el disolvente de elución, proporcionando 1-bromo-3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzene (63 g, rendimiento: 87 %) en forma de un aceite amarillento. CL-EM (IEN): 290,21 (M+H), tiempo de retención = 3,66 minutos (MeOH al 0-100 % en H₂O con TFA al 0,1 % en una operación de 4 min); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm, 7,45-7,22 (m, 2 H), 7,10 (d, J = 9,23 Hz, 1 H), 6,59- 5,94 (m, 1 H).

Procedimiento 4

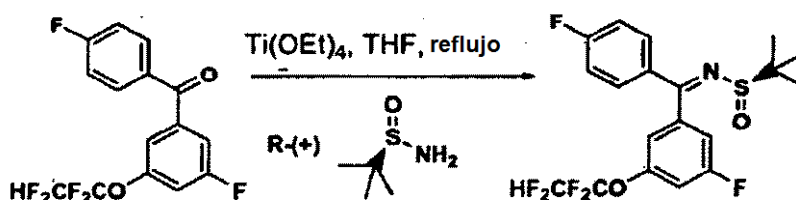
(3-Fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)(4-fluorofenil)metanona



En un matraz de fondo redondo secado al horno, enfriado a -78 °C, se añadió 1-bromo-3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzeno (7,20 g, 24,82 mmol) en éter anhidro (300 ml), en una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min. Se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexanos, 11,5 ml, 28,75 mmol, 1,16 equiv.) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 45 min. Una solución en Et₂O (20 ml) de 4-fluorobenzonitrilo (3,06 g, 25,29 mmol, 1,02 equiv.) se añadió gota a gota. La solución rojiza resultante se agitó a -78 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo HCl 1 N (200 ml) y el baño de hielo seco-acetona se retiró. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h seguido de la adición de Et₂O (100 ml). La fase orgánica se separó y después se lavó con NaHCO₃ sat., H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos = del 0 al 30 %), dando (3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)(4-fluorofenil)metanona en forma de un aceite ligeramente castaño (7,20 g, rendimiento: 86,9 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,85 - 7,80 (m, 2H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,20-7,14 (m, 3 H), 5,92 (tt, J = 52, 2,8 Hz, 1H); CL-EM (IEN) 335,31 (M+H), tiempo de retención = 3,81 min (MeOH al 10-90 % en H₂O con TFA al 0,1 % en una operación de 4 min).

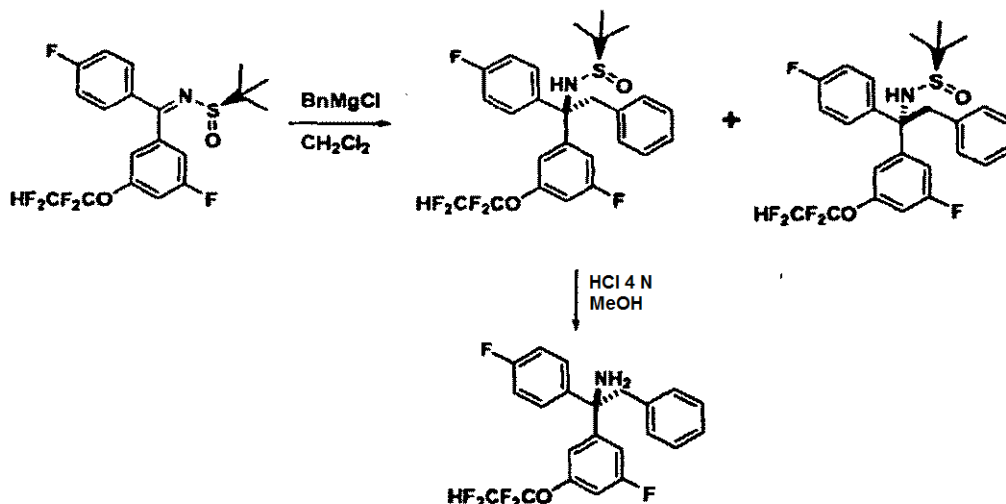
Procedimiento 5

(R,E/Z)-W-((3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)(4-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida



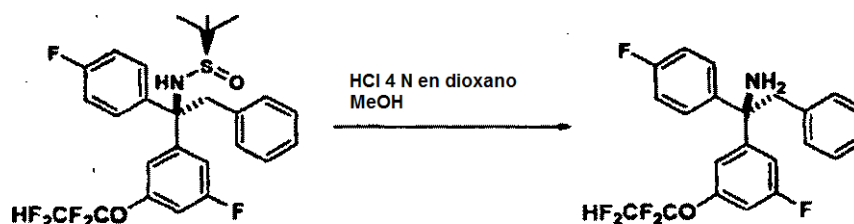
Se agitó (3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)(4-fluorofenil)metanona (3,3 g, 9,88 mmol) en THF anhidro (20 ml) a t.a. en una atmósfera de N₂. Se añadió (R)-(+)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,21 g, 10 mmol, 1,01 equiv.) en forma de una sola porción, seguido de la adición de Ti(OEt)₄ (3,09 ml, 14,91 mmol, 1,51 equiv.). La solución resultante se calentó a reflujo durante 48 horas. La mezcla enfriada se evaporó. Se añadió H₂O (100 ml), seguido de la adición de EtOAc (100 ml). La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc (200 ml). El filtrado se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice y se eluyó con hexanos y EtOAc (0-30 % EtOAc en hexanos), dando (R)-N-((3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)(4-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida en forma de un aceite viscoso de color amarillento que se solidificó después de secar al vacío en forma de sólidos de color amarillo brillante (3,50 g, rendimiento: 81,0 %). CL-EM IEN 437,88 (M+M, tiempo de retención = 3,83 min (MEOH 10-90 % en H₂O con TFA al 0,1 % en un gradiente de 4 minutos); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,82 - 6,99 (a, m, 7H), 5,90 (tt, J = 52, 4 Hz, 1H), 1,31 (s, 9H).

Procedimiento 6



Se agitó (R)-N-((3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)(4-fluorofenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (150 mg, 0,34 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (7 ml) a -78°C durante 5 min. en una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ (0,10 ml, 2,0 equiv.). La mezcla se agitó a -78°C durante 10 min. Se le añadió lentamente cloruro de bencilmagnesio (1,0 M en Et_2O , 1,4 ml, 3,0 equiv.) a -78°C y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1,5 h. La mezcla de reacción se inactivó con NH_4Cl sat. y después se extrajo con Et_2O (2 x). La porción orgánica combinada se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc /hexanos = 0-30 % %), dando la fracción de elusión rápida correspondiente a (R)-N-((S)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (29 mg): RMN^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,23 (s, 9 H) 3,63 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,94 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 4,21 (s, 1H), 6,90 (m, 1H), 5,90 (m, 1H), 6,94-7,09 (m, 4H), 7,16-7,20 (m, 4H), 7,31-7,39 (m, 2H); CL-EM (IEN) 530,36 (M+H), tiempo de retención = 4,11 min (MeOH al 10-90 % % en H_2O con TFA al 0,1 % % en una operación de 4 min); y la fracción de elusión lenta correspondiente a (R)-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (146 mg, rendimiento total: 96,4 % %): RMN^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,35-7,43 (m, 2 H), 7,13-7,20 (m, 3 H), 7,07 (t, $J = 8,72$ Hz, 2 H), 6,93 (dd, $J = 7,58$, 1,77 Hz, 2 H), 6,84 (d, $J = 8,59$ Hz, 1H), 6,70 (m, 2 H), 5,85 (tt, $J = 52$, 4 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,02 (d, $J = 12,63$ Hz, 1H), 3,58 (d, $J = 12,63$ Hz, 1 H), 1,20 (s, 9 H); RMN^{13}C (CDCl_3) δ ppm 23,02, 46,99, 56,53, 65,70, 104,55, 104,96, 105,37, 107,06, 107,47, 107,92, 108,17, 109,56, 109,97, 112,32, 112,55, 15,37, 115,58, 116,13, 116,41, 116,69, 119,12, 127,21, 128,14, 130,91, 130,99, 132,07, 134,34, 137,48, 137,51, 149,09, 149,21, 150,52, 150,45, 161,20, 163,67; CL-EM (IEN) 530,36 (M+H), tiempo de retención = 4,11 min (MeOH al 10-90 % % en H_2O con TFA al 0,1 % % en una operación de 4 min).

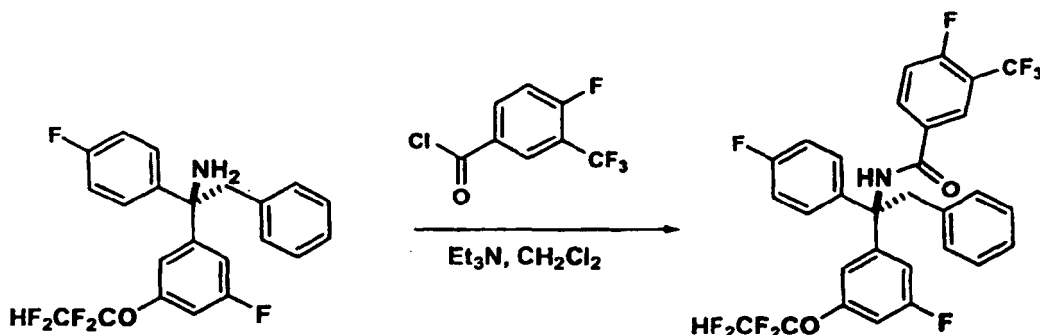
(R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletanamina



Se agitó (R)-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (234 mg, 0,442 mmol) en HCl 4 N en dioxano (1,5 ml) y MeOH (1,5 ml), a temperatura ambiente en una atmósfera de Ar durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró y después se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/ EtOAc), dando (R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletanamina (169 mg, 90 % %). CL-EM (IEN) 409,16 (M- NH_3 +H), tiempo de retención = 3,26 minutos (MeOH al 0-100 % % en H_2O con TFA al 0,1 % % en una operación de 4 min); HPLC analítica: 2,52 minutos (CH_3CN al 0-100 % % en H_2O con TFA al 0,1 % % en una operación de 4 min); RMN^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,29 - 7,50 (m, 2H), 6,87-7,22 (m, 8H), 6,77 (d, $J = 6,15$ Hz, 2H), 6,04 - 6,48 (m, 1 H), 3,57 (s, 2 H).

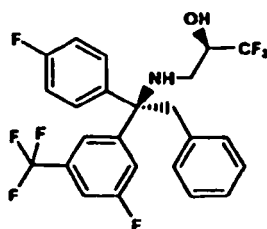
Procedimiento 7

(R)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida



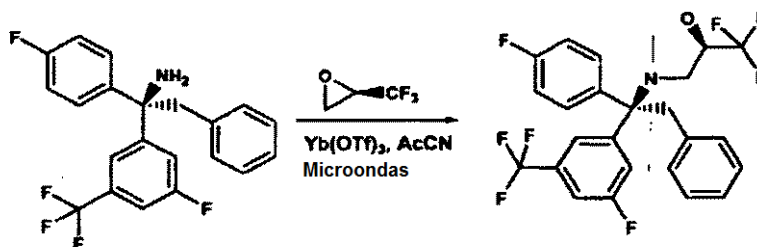
- 5 A una solución de (R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletanamina (30 mg, 0,079 mmol) en CH_2Cl_2 (0,2 ml) se le añadió cloruro de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoilo (0,048 ml, 0,158 mmol), seguido de Et_3N (0,04 ml, 0,158 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El producto en bruto se purificó en un tipo de columna de HPLC preparativa usando CH_3CN del 30 al 100 % en H_2O con TFA al 0,1 % durante 10 minutos como fase móvil. El disolvente se retiró a presión reducida, proporcionando (R)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletal)-3-(trifluorometil)benzamida (35 mg, rendimiento del 80 %) en forma de un polvo de color blanco. CL-EM (IEN) 568,30 (M+H), tiempo de retención = 4,27 min (MeOH al 0-100 % en H_2O con TFA al 0,1 % en una operación de 4 min); HPLC analítica: 3,95 min (CH_3CN al 0-100 % en H_2O con TFA al 0,1 % en una operación de 4 min, pureza 100 %); RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,88-4,01 (m, 1 H), 4,10 (d, J = 13,18 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 7,47 Hz, 2 H), 6,97 - 7,51 (m, 11 H), 7,99 (d, J = 5,71 Hz, 2 H), 8,90 (s, 1 H).

EJEMPLO 3



(R)-1,1,1-trifluoro-3-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletal)amino)propan-2-ol

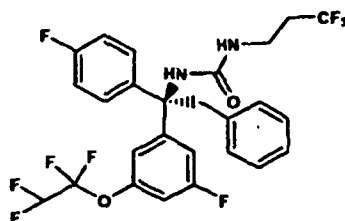
Procedimiento 8



- 20 Se preparó (R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletanamina como se ha descrito en los Procedimientos 4, 5 y 6. Se disolvió (R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletanamina (50 mg, 0,133 mmol) en acetonitrilo anhidro (0,26 ml). Se añadió (R)-2-(trifluorometil)oxirano (0,07 ml, 0,625 mmol), (una proporción aproximada 85:15 de R a S) a la solución en un vial para microondas, seguido de $\text{Yb}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_3$ (0,005 g, 0,008 mmol). El vial cerrado herméticamente se calentó a 160 °C durante 30 minutos en radiación de microondas. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa usando acetonitrilo al 30-100 % en H_2O con TFA al 0,1 % como fase móvil, dando (R)-1,1,1-trifluoro-3-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletal)amino)propan-2-ol en forma de un aceite incoloro (30 mg, rendimiento del 46 %). CL-EM (IEN): 361,15

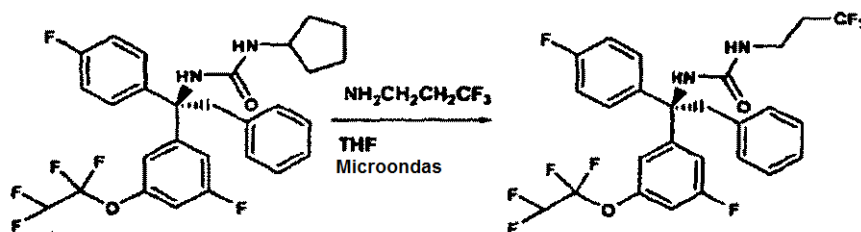
(M+H), tiempo de retención = 4,10 min (MeOH al 0-100 % % en H₂O con TFA al 0,1 % %); HPLC analítica: 3,49 min (CH₃CN en H₂O con TFA al 0,1 % % operación de 4 min, pureza del 100 % %); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,59 - 2,73 (m, 1 H), 2,72 - 2,84 (m, 1 H), 3,69 (m, 2 H), 4,09 (m, 1 H), 6,61 - 6,82 (m, 2 H), 7,00-7,19 (m, 5 H), 7,20-7,48 (m, 5 H).

5 EJEMPLO 4



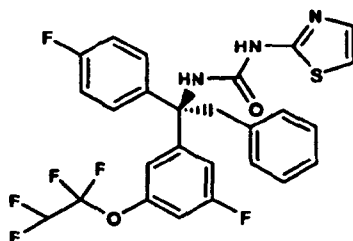
(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(3,3,3-trifluoropropil)urea

Procedimiento 9



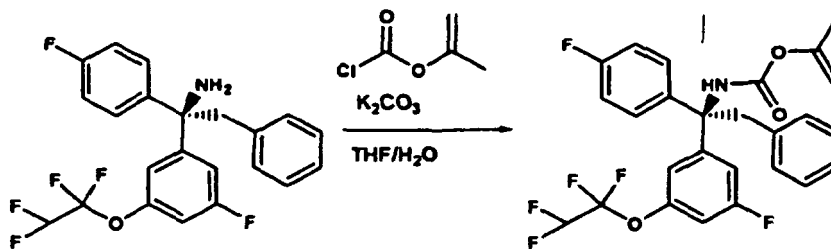
- 10 Se preparó (R)-1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea como se ha descrito en el Procedimiento 2. En un vial para microondas que contenía (R)-1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea (20 mg, 0,037 mmol) se añadió una solución premezclada de 3,3,3-trifluorometilpropitamina (25 mg, 0,224 mmol) y Et₃N (0,03 ml, 0,224 mmol) en THF (0,025 ml). El vial cerrado herméticamente se sometió a radiación de microondas a 150 °C durante 1500 s, seguido de disolución de MeOH. El
- 15 producto en bruto se aisló por columna de tipo HPLC preparativa, usando acetonitrilo al 30-100 % % en H₂O con TFA al 0,1 % % como fase móvil, proporcionando (R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(3,3,3-trifluoropropil)urea (76 % %) en forma de un polvo de color blanco. CLEM (ESI: 565,36 (M+H), tiempo de retención = 3,96 min (MeOH al 0-100 % % en H₂O, en una operación de 4 min); RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2,18-2,41 (m, 2 H), 3,34 (m, 2 H), 3,75 - 3,87 (m, 1 H), 3,88 - 4,00 (m, 1 H), 6,07 - 6,45 (m, 1 H), 6,71
- 20 (d, J = 7,03 Hz, 2 H), 6,85 - 7,05 (m, 5 H). 7,05 - 7,22 (m, 5 H).

EJEMPLO 5

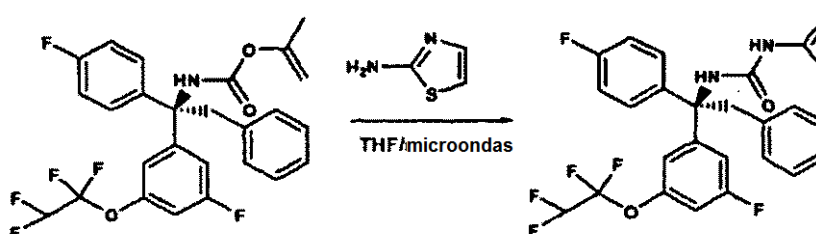


(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(tiazol-2-il)urea

Procedimiento 10



Se agitó (R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletanamina (48 mg, 0,11 mmol) en THF (0,5 ml) y H₂O (0,05 ml) a temperatura ambiente. Se añadió K₂CO₃ (100 mg, 0,72 mmol, 6,6 equiv.) seguido de la adición de cloroformato de isopropenilo (0,030 ml, 0,275 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad, dando 1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletilcarbamato de (R)-prop-1-en-2-ilo en bruto, en forma de una película incolora (60 mg, rendimiento: cuantitativo). CLEM: 4,18 min 409,27 (M-COOisopropenil-NH₃+H) (gradiente de 4 min, MeOH/H₂O, TFA al 0,1 % %).



Se agitaron 1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletilcarbamato de (R)-prop-1-en-2-ilo (15 mg, 0,029 mmol), 2-aminotiazol (8,2 mg, 0,082 mmol, 2,8 equiv.) y N-metilpirrolidina (0,9 ml, 0,3 equiv.) en THF (0,3 ml), en un vial para microondas. La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 20 min en radiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (CH₃CN al 20-90 % % en H₂O con TFA al 0,1 % %), dando (R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(tiazol-2-il)urea en bruto, en forma de un sólido de color blanco (6,5 mg, rendimiento: 40,6 % %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃-D) δ ppm 7,29 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 3H), 7,16 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,02 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,94-6,89 (m, 4H), 6,71 (d, J = 6,82 Hz, 2H), 5,86 (tt, J = 47,1, 2,9 Hz, 1H), 3,84-3,75 (m, 2H); CL-EM (IEN) 552,28 (M+H), tiempo de retención = 4,12 min (MeOH al 10-90 % % en H₂O con TFA al 0,1 % % en una operación de 4 min).

TABLA 1

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
6		1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea	3,61 CL 489,34 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
7		1-ciclopentil-3-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)urea	4,30 CL 557,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2

(cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
8		1-ciclopentil-3-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)urea	4,30 CL 557,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
9		(S)-1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea	3,60 CL 489,33 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 2
10		(R)-1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea	3,61 CL 489,33 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 2
11		1-(1,1-bis(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-ciclopentilurea	3,87 CL 557,34 [M+H] ⁺	Procedimientos 14 y 2
12		(R)-1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)urea	4,30 CL 539,38 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 2
13		(R)-1-ciclopentil-3-(1-(3,4-difluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)urea	3,64 CL 507,34 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 2
14		(S)-1-ciclopentil-3-(1-(3,4-difluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)urea	3,64 CL 507,14 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 2
15		Ácido (3-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)ureido)piperidin-1-il)acético	3,75 CL 612,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2

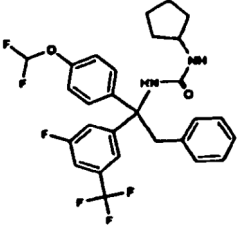
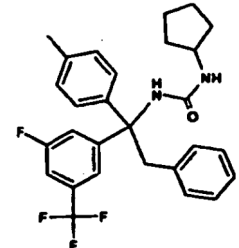
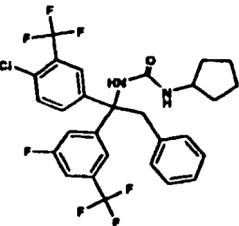
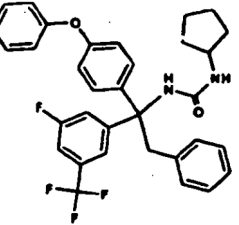
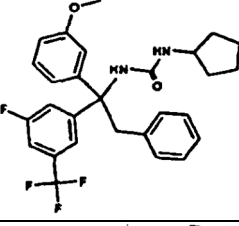
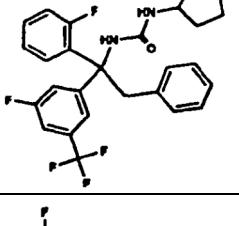
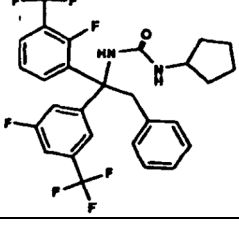
(cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
16		1-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)urea	3,72 CL 598,45 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
17		(R)-1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)urea	4,22 CL 569,39 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 2
18		(R)-1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)urea	4,42 CL 553,38 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 2
19		1-ciclopentil-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)urea	4,13 CL 617,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
20		(R)-1-ciclopentil-3-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)urea	3,74 CL 605,37 [M+H] ⁺	Procedimientos 1, 3 y 2
21		(R)-1-ciclopentil-3-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)urea	4,17 CL 519,37 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 2
22		(R)-1-ciclopentil-3-(1(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,30 CL 555,40 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 2

(cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
23		(R)-1-ciclobutil-3-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)urea	3,64 CL 591,39 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 9
24		(R)-1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(2-metilpiridin-4-il)urea	2,64 CL 648,49 [M+Na] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 9
25		1-((R)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(2-oxo-tetrahidrofurano-3-il)urea	3,30 CL 621,39 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 9
26		(R)-1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(3,3,3-trifluoropropil)urea	3,59 CL 633,32 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 9
27		(R)-1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-isopropilurea	3,62 CL 579,34 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 9
28		1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-metoxifenil)-2-feniletil)urea	4,13 CL 501,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
29		1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(metiltio)fenil)-2-feniletil)urea	4,24 CL 517,26 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2

(cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
30		1-ciclopentil-3-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)urea	4,12 CL 537,27 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
31		1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-p-toliletil)urea	4,24 CL 485,32 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
32		1-(1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-ciclopentilurea	4,30 CL 573,23 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
33		1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fenoxifenil)-2-feniletil)urea	4,38 CL 563,32 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
34		1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(3-metoxifenil)-2-feniletil)urea	4,14 CL 501,32 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
35		1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(2-fluorofenil)-2-feniletil)urea	4,12 CL 489,26 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
36		1-ciclopentil-3-(1-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)urea	4,17 CL 557,26 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2

(cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
37		1-(1-(4- <i>tert</i> -butilfenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-ciclopentilurea	4,47 CL 527,33 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
38		(R)-1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	3,32 CL 619,31 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 9
39		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	3,14 CL 551,21 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 9
40		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(3,3,3-trifluoropropil)urea	4,37 CL 580,98 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 2
41		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-isopropilurea	4,36 CL 527,08 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 2
42		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	4,32 CL 567,04 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 2

(cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
43		1-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)urea	4,40 CL 585,13 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 2
44		1-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-metil-3-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)urea	4,41 CL 585,13 [M-H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 2
45		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-isopropilurea	3,95 CL 511,39 [M+H] ⁺	Procedimientos 3 4, 5, 6 y 9
46		(R)-1,1-diciclopropil-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea	4,12 CL 549,32 [M+H] ⁺	Procedimientos 3 4, 5, 6 y 9
47		Ácido (1S)-2(3((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)ciclopentanocarboxílico	3,93 CL 581,04 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 9
48		(S)-1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-ciclopentilurea	3,72 CL 571,36 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 2
49		1-((R)-3,3-difluorociclopentil)-3-((R)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)urea	4,17 CL 641,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 12
50		(R)-1-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	3,94 CL 532,98 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 9

(cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
51		(R)-3-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-1-(2-hidroxietil)-1-isopropilurea	4,09 CL 623,02 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 9
52		(R)-1-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(3,3,3-trifluoropropil)urea	3,49 CL 547,00 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 9
53		(S)-1-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-ciclopentilurea	3,82 CL 539,03 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 2
54		(R)-1-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-ciclopentilurea	3,80 CL 539,03 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 2
55		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(3,3,3-trifluoropropil)urea	3,96 CL 565,36 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 9

TABLA 2

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
56		(R)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	3,95 CL 568,30 [M+H] ⁺	Procedimiento 4, 5, 6 y 7
57		(S)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	3,95 CL 568,24 [M+H] ⁺	Procedimiento 4, 5, 6 y 7

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
58		N-(1,1-bis(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-fluorobenzamida	3,83 CL 568,3 [M+H] ⁺	Procedimiento 1 y 7
59		(S)-N-(1-(3,4-difluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	3,95 CL 586,26 [M+H] ⁺	Procedimiento 4, 5, 6 y 7
60		(R)-N-(1-(3,4-difluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	3,93 CL 497,3 [M+H] ⁺	Procedimiento 4, 5, 6 y 7
61		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-metilbenzamida	3,79 CL 544,35 [M+H] ⁺	Procedimiento 4, 5, 6 y 7
62		(R)-3,4-difluoro-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)benzamida	3,73 CL 570,32 [M+Na] ⁺	Procedimiento 4, 5, 6 y 7
63		(R)-3-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)benzamida	3,67 CL 530,33 [M+H] ⁺	Procedimiento 4, 5, 6 y 7
64		(R)-3,5-difluoro-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)benzamida	3,75 CL 548,33 [M+H] ⁺	Procedimiento 4, 5, 6 y 7

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
65		(R)-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	3,86 CL 580,36 [M+H] ⁺	Procedimiento 4, 5, 6 y 7
66		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	3,90 CL 598,36 [M+H] ⁺	Procedimiento 4, 5, 6 y 7
67		(R)-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-6-(trifluorometil)nicotinamida	3,70 CL 581,34 [M+H] ⁺	Procedimiento 4, 5, 6 y 7
68		(R)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	3,95 CL 616,17 [M+H] ⁺	Procedimiento 4, 5, 6 y 7
69		(R)-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	3,83 CL 598,37 [M+H] ⁺	Procedimiento 4, 5, 6 y 7
70		(R)-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	3,89 CL 550,36 [M+H] ⁺	Procedimiento 4, 5, 6 y 7
71		(S)-N-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	3,95 CL 632,32 [M+H] ⁺	Procedimiento 4, 5, 6 y 7
72		(S)-N-(1-(2,4-difluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	3,86 CL 616,34 [M+H] ⁺	Procedimiento 4, 5, 6 y 7

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
73		(R)-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(3-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	3,81 CL no observado [M+H] ⁺	Procedimiento 4, 5, 6 y 7
74		(S)-N-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,03 CL 650,08 [M+H] ⁺	Procedimiento 4, 5, 6 y 7

TABLA 3

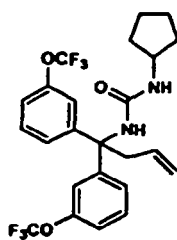
Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
75.		(R)-1-cloro-3-((R)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletilamino)propan-2-ol	3,24 CL 586,43 [M+H] ⁺	Procedimiento 3, 4, 5, 6 y 8
76		(S)-1-cloro-3-((R)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletilamino)propan-2-ol	3,24 CL 586,43 [M+H] ⁺	Procedimiento 3, 4, 5, 6 y 8
77		(R)-1,1,1-trifluoro-3-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletilamino)propan-2-ol	3,83 CL No obs [M+H] ⁺	Procedimiento 4, 5, 6 y 8
78		(R)-1,1,1-trifluoro-3-((S)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletilamino)propan-2-ol	3,48 CL No obs [M+H] ⁺	Procedimiento 4, 5, 6 y 8

(cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
79		(R)-3-(1,1-bis(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletilamino)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol	3,88 CL No obs. [M+H] ⁺	Procedimiento 4, 5, 6 y 8
80		(R)-3-((R)-1-(3,4-difluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletilamino)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol	3,63 CL No obs. [M+H] ⁺	Procedimiento 4, 5, 6 y 8
81		(R)-3-((S)-1-(3,4-difluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletilamino)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol	3,64 CL No obs. [M+H] ⁺	Procedimiento 4, 5, 6 y 8

Se prepararon compuestos adicionales de la presente invención por procedimientos análogos a los que se han descrito y a los procedimientos adicionales descritos más adelante.

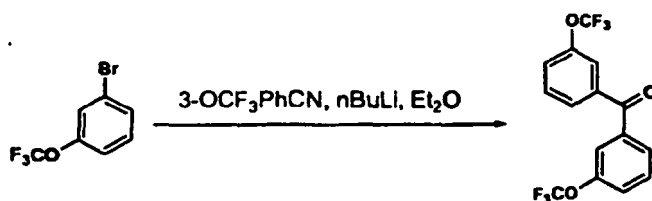
5 EJEMPLO 82



1-(1,1-bis(3-(trifluorometoxy)fenil)but-3-enil)-3-ciclopentilurea

Procedimiento 11

Bis(3-(trifluorometoxy)fenil)metanona

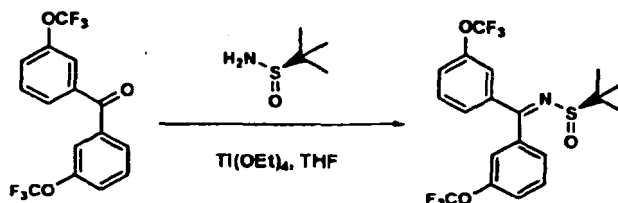


10

Usando el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 2, Procedimiento 4, se obtuvo bis(3-(trifluorometoxy)fenil)metanona. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,39 - 7,45 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,25 (d, J = 15,92 Hz, 1H), 7,15 - 7,20 (m, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm 193,27, 149,29, 138,66, 130,10, 128,27, 125,23, 124,26,

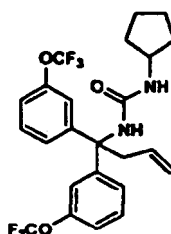
122,26, 121,69, 119,13, 116,56; CL-EM (IEN) 351,2 (M+H), tiempo de retención = 4,0 min (MeOH al 10-90 % % en H₂O con TFA al 0,1 % % en una operación de 4 min).

(R)-N-(bis(3-(trifluorometoxi)fenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida



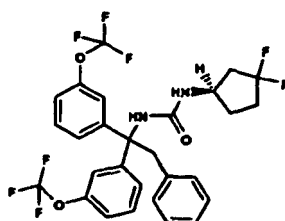
- 5 Usando el mismo procedimiento que el del Procedimiento 5, se obtuvo (R)-N-(bis(3-(trifluorometoxi)fenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,62- 7,28 (a, m, 8H,) 1,34 (s, 9H); CL-EM (IEN) 454,28 (M+H), tiempo de retención = 4,12 min (MeOH al 10-90 % % en H₂O con TFA al 0,1 % % en una operación de 4 min).

1-(1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)but-3-enil)-3-ciclopentilurea



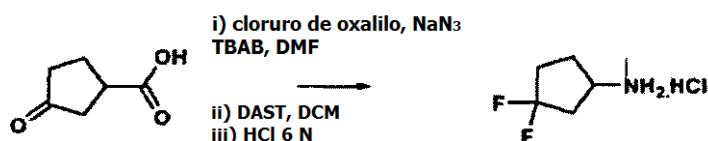
- 10 Usando procedimientos similares a los Procedimiento 6 y 2, se obtuvo 1-(1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)but-3-enil)-3-ciclopentilurea. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,41 (t, J = 7,96 Hz, 2 H), 7,37 - 7,31 (m, 2 H) 7,27 (m, 2 H), 7,18 (d, J = 8,08 Hz, 2 H), 5,48 - 5,36 (m, 1 H), 5,25 - 5,15 (m, 3 H), 4,10 (s, a, 1 H), 3,86 - 3,96 (m, 1 H), 3,17 (d, J = 6,82 Hz, 2 H), 1,86 - 1,76 (m, 2 H), 1,53 - 1,42, (m, 4 H) 1,18 - 1,07 (m, 2 H); CL-EM (IEN) 503,33 (M+H), tiempo de retención = 4,26 min (MeOH al 10-90 % % en H₂O con TFA al 0,1 % % en una operación de 4 min).
- 15

EJEMPLO 83



(R)-1-(3,3-difluorociclopentil)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea

Procedimiento 12

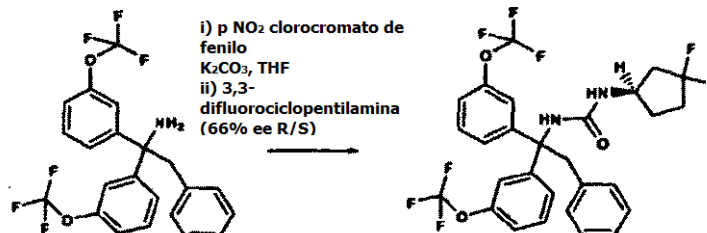


- 20 A la solución de ácido 3-oxociclopentanocarboxílico (2,85 g, 22,2 mmol) en CH₂Cl₂ seco (4 ml), se le añadió cloruro de oxalilo (2,0 M en diclorometano, 13 ml) a 0 °C durante 15 min, seguido de DMF (50 ml). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h (de 0 °C a ta). Después, se añadió bromuro de tetrabutilamonio (35 mg) seguido de una solución de azida sódica (2,17 g, 26,7 mmol, en la cantidad mínima de H₂O, 9 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción de color pardo resultante se agitó durante 1 h a ta. La reacción se supervisó y,
- 25

después de que se completara, se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 8 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se filtraron a través de un lecho de sílice de 2 cm. El lecho de gel de sílice se lavó con CH_2Cl_2 , seguido dos veces de EtOAc al 10 % en CH_2Cl_2 . El filtrado de color amarillo pálido resultante se concentró parcialmente. Se añadió alcohol bencílico (25 ml) y el resto de CH_2Cl_2 se retiró al vacío. La solución de color pardo claro se calentó a 100 °C durante 3 h. Después de que se enfriara a temperatura ambiente, la solución de color pardo se destiló al vacío. Se recogió alcohol bencílico y residuo de aceite viscoso de color pardo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 120 g, EtOAc al 0-40 % /hexano), proporcionando 3-oxociclopentilcarbamato de bencilo en forma de un sólido incoloro y de color amarillo pálido (2,39 g, rendimiento del 46 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 7,35 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,87 (a, 1H), 4,28 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,39-2,15 (m, 4H), 1,86 (m, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz): 215,7, 155,8, 136,2, 128,6, 128,3, 128,2, 66,9, 49,3, 45,2, 37,0, 29,9, CL/EM: $[\text{M}+\text{H}] = 234,1$.

A una solución de 3-oxociclopentilcarbamato de bencilo (2,32 g, 9,96 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se le añadió DAST (4,3 ml, 28,9 mmol) a ta. La mezcla de reacción se volvió de color pardo mientras se agitaba a ta durante una noche. Cuando la transformación estuvo completa según análisis por HPLC, se añadió lentamente salmuera a 0 °C para interrumpir la reacción [Precaución: reacciona violentamente]. Se añadió CH_2Cl_2 y la solución se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 40 g, EtOAc al 0-40 % /hexano) para formar 3,3-difluorociclopentilcarbamato de bencilo en forma de un sólido de color blanquecino (1,5 g, 59 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): 7,35 (m, 5H), 5,09 (s, 2H), 4,90 (a, 1H), 4,23 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,25-1,98 (m, 4H), 1,70 (m, 1H). RMN ^{13}C (CDCl_3 , 400 MHz): 155,6, 136,2, 128,6, 128,3, 128,2, 66,9, 50,86, 49,3, 42,6 (t), 34,2 (t), 30,6. RMN ^{19}F (CDCl_3 , con CFCl_3 como patrón, 400 MHz): -88,2 (m, 1F), -91,4 (m, 1F).

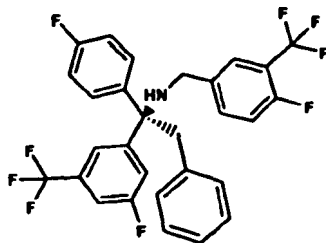
Se calentó 3,3-difluorociclopentilcarbamato de bencilo (1,5 g, 5,88 mmol) en HCl 6 N (6 ml) a 100 °C durante 20 h. Después de que la mezcla de reacción se enfriara a ta, la solución de color pardo se extrajo con Et_2O (2 x 2 ml) para retirar el tolueno y el material de partida sin reaccionar. La fase acuosa se secó al vacío a la velocidad anterior con calentamiento, dando clorhidrato de 3,3-difluorociclopentanamina en forma de un sólido de color pardo claro (0,79 g, rendimiento del 85 %). RMN ^1H ($\text{MeOD}-d_4$, 400 MHz): 4,79 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,87 (m, 1H). RMN ^{13}C ($\text{MeOD}-d_4$, 400 MHz): 131,4 (t), 41,0 (t), 34,8 (t), 28,9. RMN ^{19}F ($\text{MeOD}-d_4$, con CFCl_3 como patrón, 400 MHz): -93,0 (m, 2F). CL/EM: $[\text{M}+\text{H}] = 121,9$.



Se preparó 2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etanamina de acuerdo con lo que se ha descrito para el Procedimiento 6. A una solución de 2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etanamina (77 mg, 0,17 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml), se añadió K_2CO_3 (241 mg, 1,7 mmol) seguido de clorofornio de 4-nitrofenilo (70 mg, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta hasta que el material de partida se consumió. La solución se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con NaHCO_3 . Las fases orgánicas se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en CH_2Cl_2 anhidro (1,6 ml) y esta mezcla se usó como una solución concentrada del carbamato intermedio (0,11 M en CH_2Cl_2).

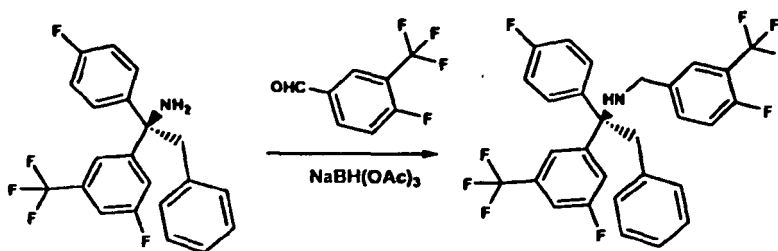
Se añadió 2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etilcarbamato de 4-nitrofenilo (400 μl de la solución concentrada anterior, 0,044 mmol) en un vial, seguido de clorhidrato de 3,3-difluorociclopentanamina (14 mg, 0,087 mmol, 66,4 % de ee R) y base de Hunig (15 μl , 0,087 mmol). La reacción se supervisó para la desaparición del carbamato. Después de que se completara, la mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con sucesivamente con NaHCO_3 y NaOH 1 N, y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo se realizó por HPLC preparativa (YMC Combiprep ODS-A 30 x 50 mm; fase móvil: MeOH al 10 % / H_2O al 90 % /TFA al 0,1 %), proporcionando la urea deseada (9,1 mg) en forma de una película. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3 , mezcla diastereomérica, aprox. 83:17) δ 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,22-7,10 (m, 7H), 7,06 (s, 2H), 6,65 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,33-4,24 (m, 1H), 4,23-4,14 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,42-2,30 (m, 1H), 2,13-1,93 (m, 3H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,48-1,41 (m, 1H); CL/EM (fase móvil MeOH/ H_2O / NH_4OAc) tr = 4,26 min; $[\text{M}+\text{H}] = 589,3$.

EJEMPLO 84



(R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletanamina

Procedimiento 13

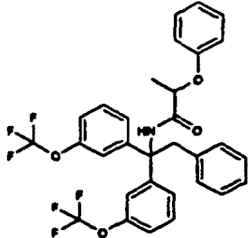
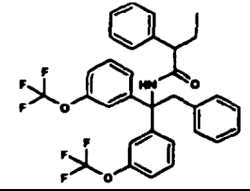
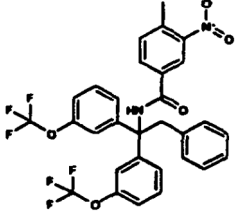
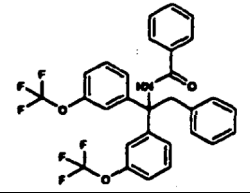
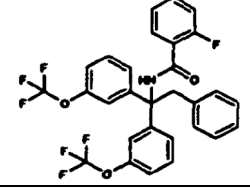
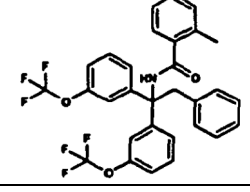
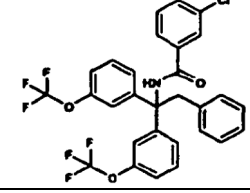


A (R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletanamina (21,5 mg, 0,057 mmol) en dicloroetano (0,5 ml) en un vial de dos bidones, se le añadió 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzaldehído (21,9 mg, 0,114 mmol) seguido de una gota de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente antes de añadir NaBH (OAc)₃ (36,3 mg, 0,171 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los disolventes se retiraron y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex C18, 21 x 100 mm, 5 p) usando MeOH/H₂O (con TFA al 0,1 % %), dando (R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletanamina en forma de un aceite incoloro (17,5 mg, rendimiento del 46 % %). CLEM: 4,32 min (gradiente de 4 min, MeOH/H₂O, TFA al 0,1 % %); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,78 - 3,91 (m, 4 H), 6,60 (d, J = 7,47 Hz, 2 H), 7,14 - 7,27 (m, 7 H), 7,35 - 7,48 (m, 6 H).

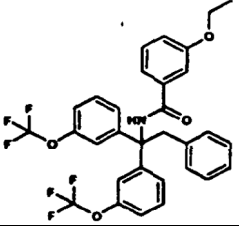
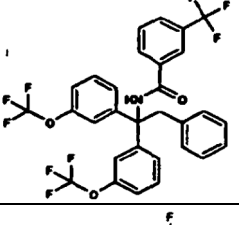
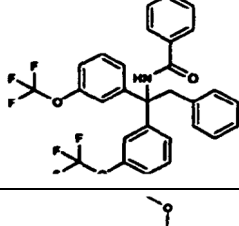
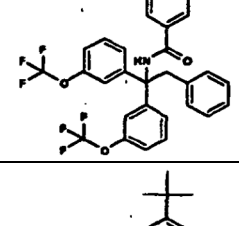
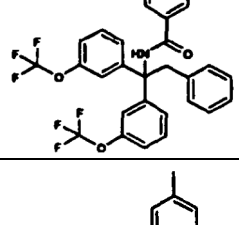
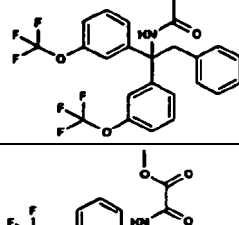
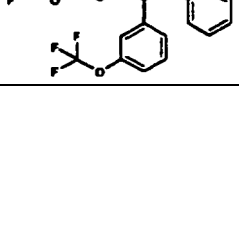
TABLA 4

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
85		1-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,30 CL 617,3 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 12
86		1-ciclopentil-3-(2-(2-metoxifenil)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	3,92 CL 583,03 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 2

TABLA 5

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
87		2-fenoxi-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propanamida	4,37 CL 590,16 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
88		2-fenil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)butanamida	4,39 CL 588,22 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
89		4-metil-3-nitro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)benzamida	4,31 CL 605,15 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
90		N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)benzamida	4,24 CL 546,14 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
91		2-fluoro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)benzamida	4,27 CL 564,09 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
92		2-metil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)benzamida	4,26 CL 560,14 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
93		3-cloro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)benzamida	4,36 CL 580,09 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7

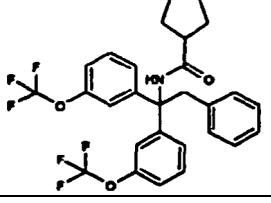
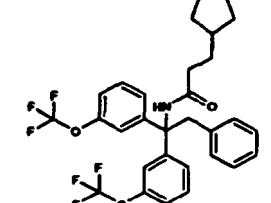
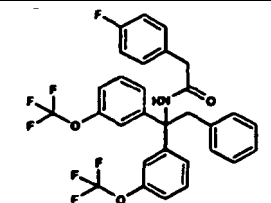
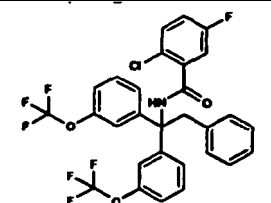
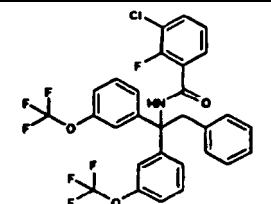
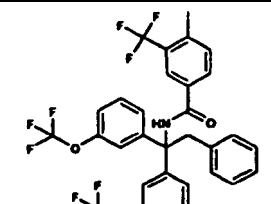
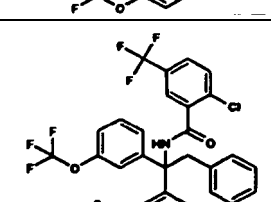
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
94		3-etoxi-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)benzamida	4,32 CL 590,16 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
95		N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,36 CL 614,1 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
96		4-fluoro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)benzamida	4,28 CL 564,12 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
97		4-metoxi-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)benzamida	4,26 CL 576,15 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
98		4-terc-butil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)benzamida	4,51 CL 602,16 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
99		4-metil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)benzamida	4,30 CL 560,14 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
100		2-oxo-2-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etilamino)acetato de metilo	4,13 CL 528,08 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
101		2-oxo-2-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etilamino)acetato de etilo	4,18 CL 542,14 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
102		Acetato de 2-metil-1-oxo-1-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etilamino)propan-2-ilo	4,19 CL 570,15 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
103		N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)isobutiramida	4,22 CL 512,14 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
104		2-etil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)hexanamida	4,45 CL 568,21 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
105		4-oxo-4-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etilamino)butanoato de metilo	4,17 CL 556,13 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
106		4-oxo-4-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etilamino)butanoato de etilo	4,21 CL 570,15 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
107		(1R,2R)-2-fenil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ciclopropanocarboxamida	4,37 CL 586,15 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
108		N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ciclobutanocarboxamida	4,27 CL 524,13 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7

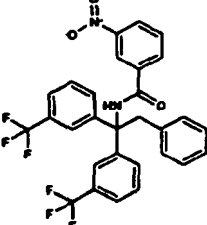
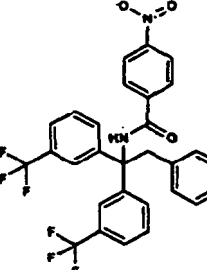
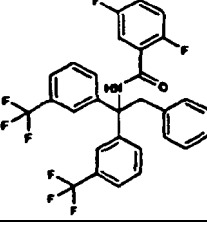
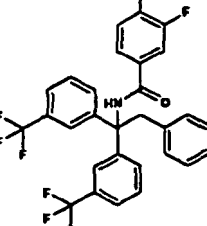
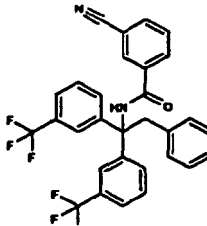
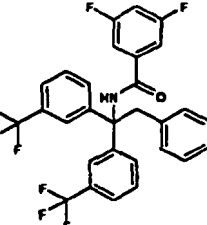
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
109		N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ciclopentanocarboxamida	4,32 CL 538,14 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
110		3-ciclopentil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propanamida	4,48 CL 566,17 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
111		2-(4-fluorofenil)-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)acetamida	4,29 CL 578,1 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
112		2-cloro-5-fluoro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)benzamida	4,27 CL 598,06 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
113		3-cloro-2-fluoro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)benzamida	4,35 CL 598,04 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
114		4-metil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,43 CL 628,11 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
115		2-cloro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-5-(trifluorometil)benzamida	4,36 CL 648,05 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7

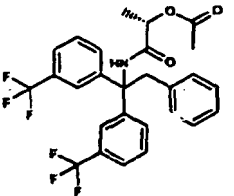
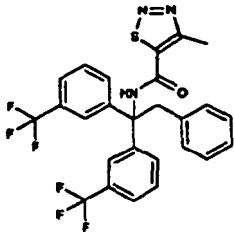
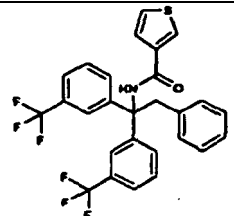
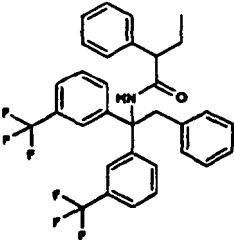
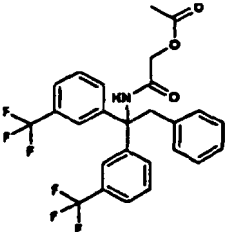
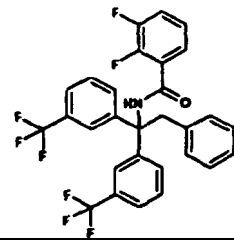
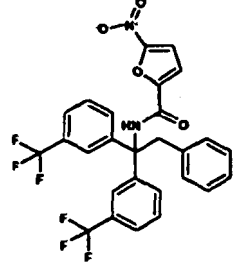
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
116		N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)benzofuran-2-carboxamida	4,39 CL 586,12 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
117		4-fenoxi-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)butanamida	4,39 CL 604,16 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
118		4-cloro-2-fluoro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)benzamida	4,39 CL 598,1 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
119		N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-o-tolilacetamida	4,35 CL 574,15 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
120		3-metil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)benzofuran-2-carboxamida	4,57 CL 600,14 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
121		2,5-difluoro-4-metil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)benzamida	4,40 CL 596,1 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
122		N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)furan-2-carboxamida	4,19 CL 536,13 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
127		3-nitro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,19 CL 559,22 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
128		4-nitro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,19 CL 559,21 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
129		2,5-difluoro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,19 CL 550,21 [M+] ⁺	Procedimiento 11 y 7
130		3,4-difluoro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,22 CL 550,2 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
131		3-ciano-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,10 CL 539,2 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
132		3,5-difluoro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,24 CL 550,21 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
133		(S)-1-oxo-1-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)propan-2-il acetato	4,04 CL 524,23 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
134		4-metil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida	4,14 CL 536,2 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
135		N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)tiofeno-3-carboxamida	4,10 CL 520,17 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
136		2-fenil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)butanamida	4,29 CL 556,26 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
137		2-oxo-2-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)acetato de etilo	4,00 CL 510,2 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
138		2,3-difluoro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,16 CL 550,14 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
139		5-nitro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)furan-2-carboxamida	4,11 CL 549,16 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7

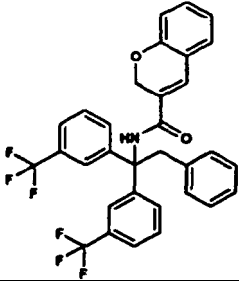
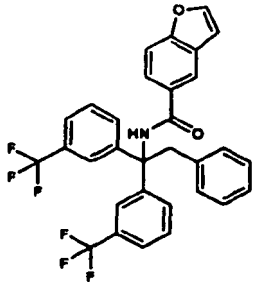
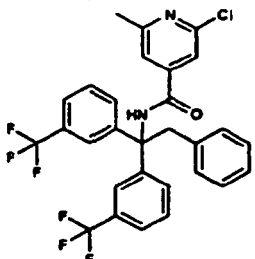
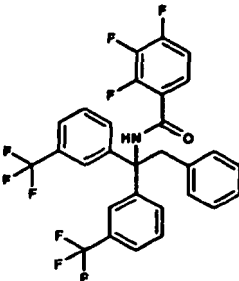
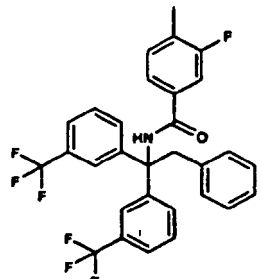
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
140		4-metil-3-nitro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,23 CL 573,21 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
141		N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzo[b]tiofeno-2-carboxamida	4,29 CL 570,17 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
142		6-cloro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)nicotinamida	4,15 CL 549,17 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
143		2,4,5-trifluoro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,24 CL 568,2 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
144		3-ciclohexil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)propanamida	4,44 CL 548,27 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
145		N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)isoxazol-5-carboxamida	4,00 CL 505,18 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7

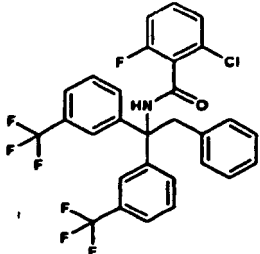
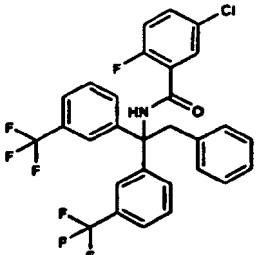
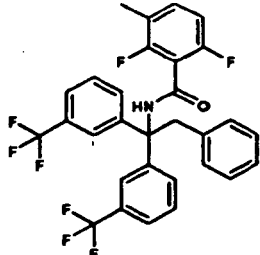
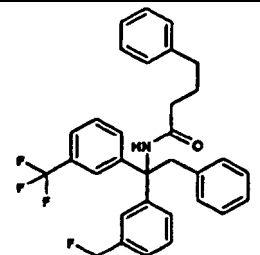
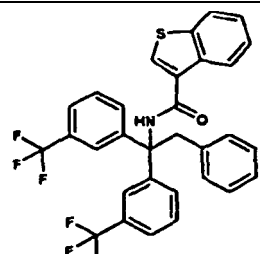
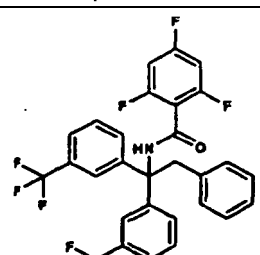
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
146		3-cloro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)tiofeno-2-carboxamida	4,22 CL 554,12 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
147		2-cloro-4-fluoro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,18 CL 566,15 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
148		3-metil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)tiofeno-2-carboxamida	4,15 CL 534,19 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
149		2-cloro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)isonicotinamida	4,17 CL 549,17 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
150		3-cloro-4-fluoro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,30 CL 566,15 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
151		3,4,5-trifluoro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,33 CL 568,15 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7

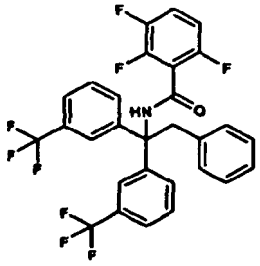
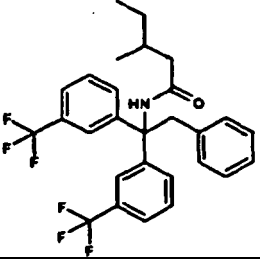
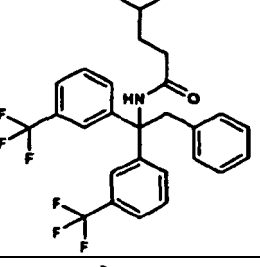
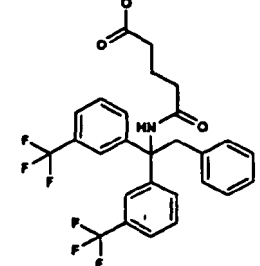
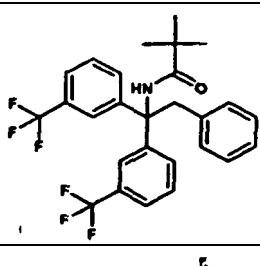
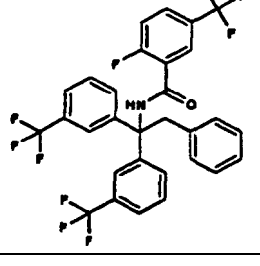
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
152		N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)-2H-cromeno-3-carboxamida	4,31 CL 568,17 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
153		N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzofuran-5-carboxamida	4,17 CL 554,16 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
154		2-cloro-6-metil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)isonicotinamida	4,23 CL 563,15 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
155		2,3,4-trifluoro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,23 CL 568,12 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
156		3-fluoro-4-metil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,24 CL 546,15 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7

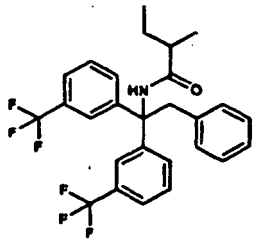
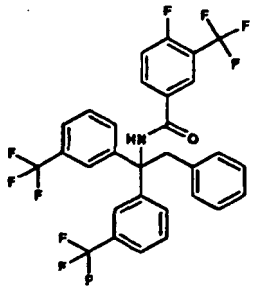
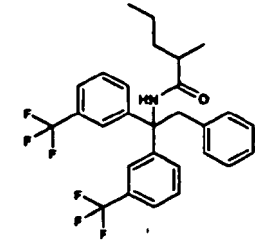
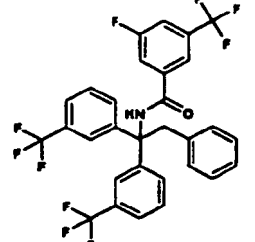
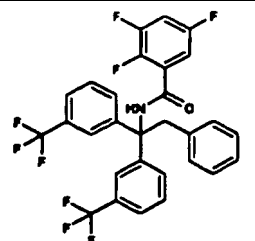
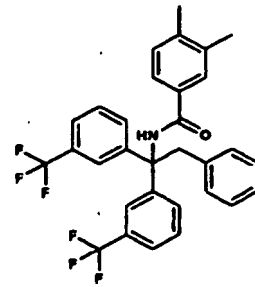
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
157		2-cloro-6-fluoro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,11 CL 566,13 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
158		5-cloro-2-fluoro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,27 CL 566,09 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
159		2,6-difluoro-3-metil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,13 CL 564,15 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
160		4-fenil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)butanamida	4,30 CL 556,21 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
161		N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzo[b]tiofeno-3-carboxamida	4,28 CL 570,12 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
162		2,4,6-trifluoro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,12 CL 568,11 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7

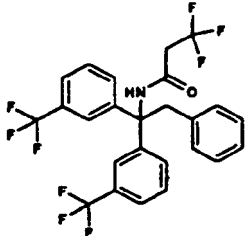
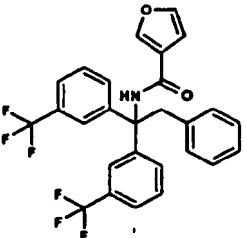
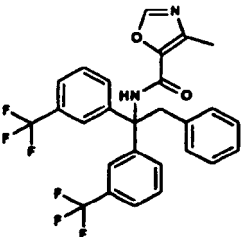
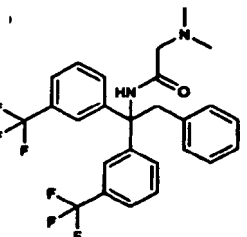
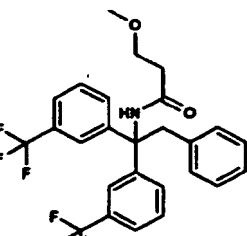
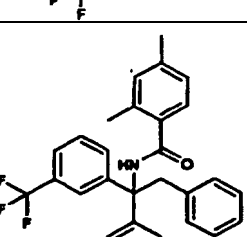
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
163		2,3,6-trifluoro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,11 CL 568,15 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
164		3-metil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)pentanamida	4,24 CL 508,26 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
165		4-metil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)pentanamida	4,25 CL 508,19 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
166		5-oxo-5-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)amino)pentanoato de metilo	4,06 CL 538,2 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
167		N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)pivalamida	4,18 CL 494,19 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
168		2-fluoro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)-5-(trifluorometil)benzamida	4,26 CL 600,1 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7

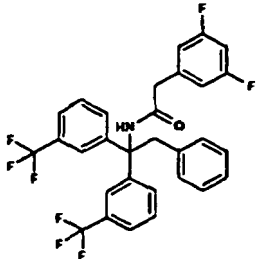
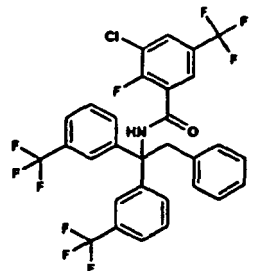
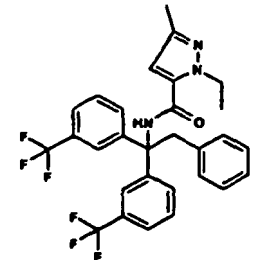
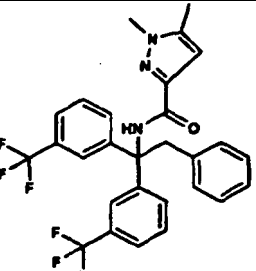
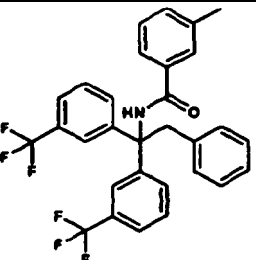
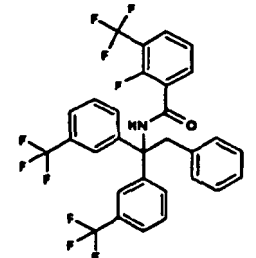
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
169		2-metil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)butanamida	4,16 CL 494,19 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
170		4-fluoro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,30 CL 600,12 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
171		2-metil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)pentanamida	4,22 CL 508,26 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
172		3-fluoro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)-5-(trifluorometil)benzamida	4,35 CL 600,2 [M+M] ⁺	Procedimiento 11 y 7
173		2,3,5-trifluoro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,22 CL 568,11 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
174		3,4-dimetil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,26 CL 542,2 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
175		3,3,3-trifluoro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)propanamida	4,07 CL 520,14 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
176		N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)furan-3-carboxamida	4,06 CL 504,15 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
177		4-metil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)oxazol-5-carboxamida	4,06 CL 504,15 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
178		2-(dimetilamino)-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida	3,50 CL 495,22 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
179		3-metoxi-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)propanamida	4,06 CL 496,19 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
180		2,4-dimetil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,23 CL 542,19 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7

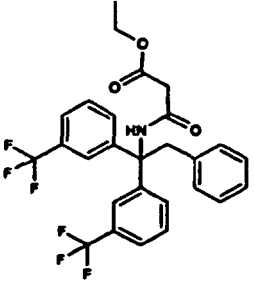
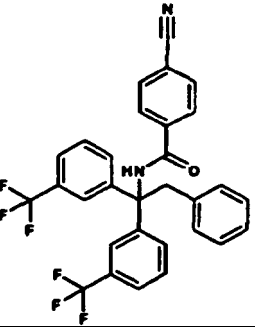
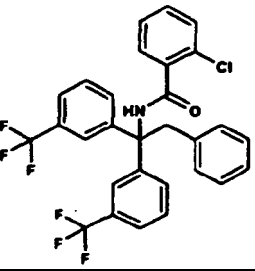
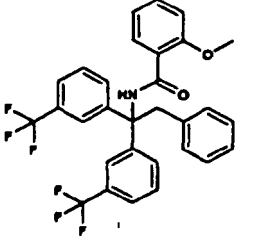
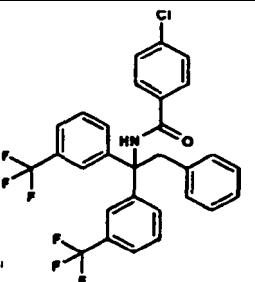
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
181		2-(3,5-difluorofenil)-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida	4,21 CL 564,15 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
182		3-cloro-2-fluoro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)-5-(trifluorometil)benzamida	4,38 CL 634,17 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
183		1-etil-3-metil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)-1H-pirazol-5-carboxamida	4,17 CL 546,27 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
184		1,5-dimetil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)-1H-pirazol-3-carboxamida	4,09 CL 532,27 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
185		3-metil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,20 CL 528,26 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
186		2-fluoro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,23 CL 600,17 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7

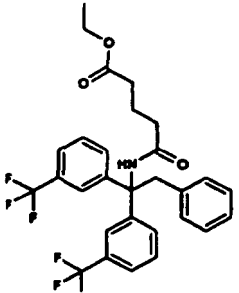
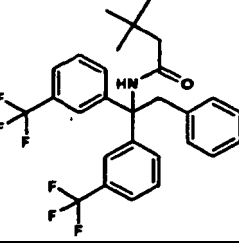
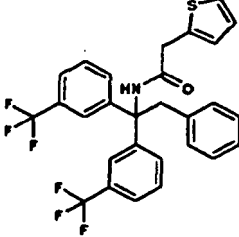
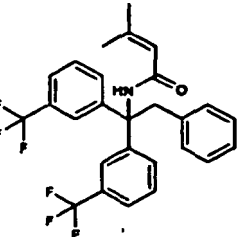
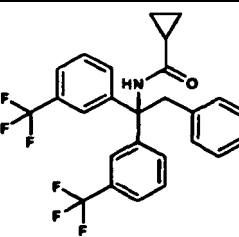
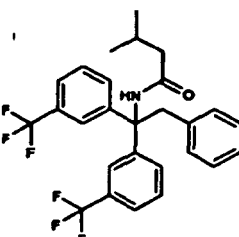
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
187		2,6-difluoro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,07 CL 550,17 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
188		3-fenil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)propanamida	4,25 CL 542,26 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
189		N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)propionamida	4,06 CL 466,25 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
190		N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)ciclohexanocarboxamida	4,26 CL 520,26 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
191		2-((2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)carbamoil) feniloacetato	4,07 CL 572,22 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
192		3-fluoro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,17 CL 532,21 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
193		3-oxo-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etilamino)propanoato de etilo	4,10 CL 539,2 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
194		4-ciano-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,10 CL 539,2 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
195		2-cloro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,13 CL 548,17 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
196		2-metoxi-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,21 CL 544,2 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
197		4-cloro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,25 CL 548,16 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
198		5-oxo-5-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etilamino)pentanoato de etilo	4,11 CL 552,26 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
199		3,3-dimetil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)butanamida	4,23 CL 508,26 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
200		N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)-2-(tiofen-2-il)acetamida	4,14 CL 534,18 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
201		3-metil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)but-2-enamida	4,14 CL 492,26 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
202		N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil) ciclopropanocarboxamida	4,07 CL 478,23 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
203		3-metil-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)butanamida	4,17 CL 494,26 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7

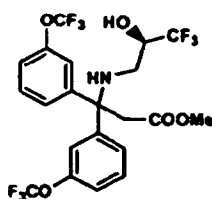
(Cont.)

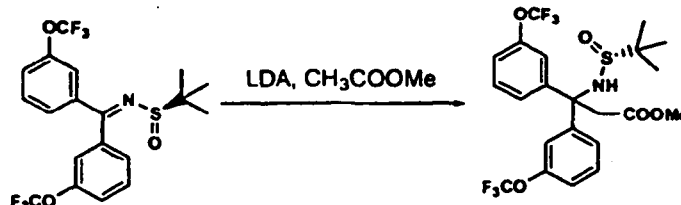
Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
204		2-metoxi-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)acetamida	4,03 CL 482,25 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
205		3-metoxi-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)benzamida	4,15 CL 544,27 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7
206		N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometil)fenil)etil)tiofeno-2-carboxamida	4,09 CL 520,2 [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 7

TABLA 6

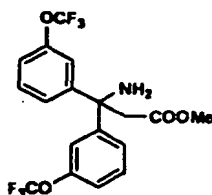
Nº de Ej.	Estructura del Compuesto	Nombre del Compuesto	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Procedimiento del Ej.
207		N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-2-phenyl)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etanamina	4,51 CL No obs. [M+H] ⁺	Procedimiento 11 y 13

5 Se prepararon compuestos adicionales de la invención mediante procedimientos generales análogos a los que se han descrito anteriormente y la los procedimientos generales adicionales que se describen más adelante.

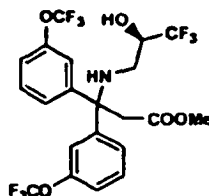
EJEMPLO 208

3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilamino)-3,3-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propanoato de (R)-metilo**Procedimiento 14****3-(2-metilpropan-2-ilsulfinamido)-3,3-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propanoato de (R)-metilo**

- 5 Se preparó (R)-N-(bis(3-(trifluorometoxi)fenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida como se ha descrito para el Procedimiento 11. En una atmósfera de argón, se agitó CH₃COOMe (0,70 ml, 8,83 mmol, 2,0 equiv.) en Et₂O anhidro (50 ml) en un matraz de fondo redondo secado al horno a -78 °C. Se añadió gota a gota LDA (2,0 M, 4,4 ml, 8,8 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota (R)-N-(bis(3-(trifluorometoxi)fenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,0 g, 4,42 mmol) en Et₂O (10 ml) a la solución en agitación anterior. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 h. Se añadió NH₄Cl saturado, seguido de la adición de EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/Hexanos = del 0 al 100 % %), dando N-(2-ciano-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)-etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida en forma de un aceite de color castaño claro (1,96 g, rendimiento: 84,1 % %). CL-EM (IEN) 528,34 (M+H), tiempo de retención = 4,00 min (MeOH al 10-90 % % en H₂O con TFA al 0,1 % % en una operación de 4 min); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm, 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 7,14 - 7,05 (m, 3H), 6,14 (s, 1H), 3,93 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,86 (m, 2 H), 3,49 (s, 3H), 1,26 (s, 9H). RMN ¹³C (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 22,71,43,84, 51,68, 56,41, 63,69, 118,63, 119,52, 120,49, 121,35, 124,27, 125,73, 129,81, 129,92, 143,83, 147,52, 149,33, 171,93.

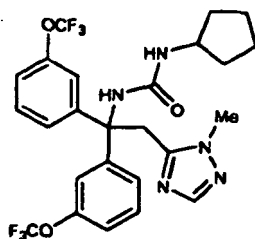
3-Amino-3,3-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propanoato de metilo

- Usando el mismo procedimiento que el del Procedimiento 6, se obtuvo 3-amino-3,3-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propanoato de metilo. CL-EM (IEN) 407,16 (M-NH₃+H), tiempo de retención = 3,18 min (MeOH al 10-90 % % en H₂O con TFA al 0,1 % % en una operación de 4 min); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,18 - 7,27 (m, 6 H), 7,02 (d, J = 8,07 Hz, 2 H), 3,47 (s, 3H), 3,17 (s, 2H).

3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilamino)-3,3-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propanoato de (R)-metilo

- Usando un procedimiento similar al que se ha descrito en el Procedimiento 8, se obtuvo 3-(3,3,3-trifluoro-2'-hidroxipropilamino)-3,3-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propanoato de (R)-metilo. CL-EM (IEN) 536,29 (M+H), tiempo de retención = 3,93 min (MeOH al 10-90 % % en H₂O con TFA al 0,1 % % en una operación de 4 min); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,38-7,35 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,13 (m, 4H), 3,44 (s, 3H), 3,22-3,35 (m, 2H), 2,57-2,74 (m, 2H).

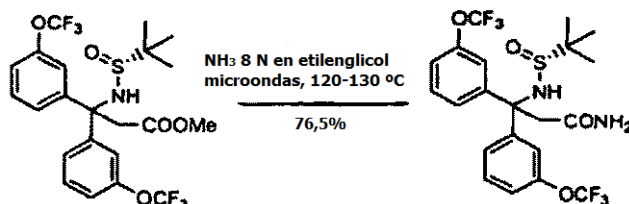
EJEMPLO 209



1-ciclopentil-3-(2-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea

Procedimiento 15

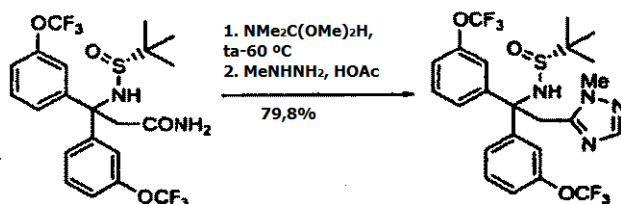
5 (R)-3-(2-metilpropan-2-ilsulfonamido)-3,3-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propanamida



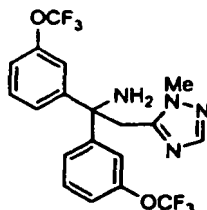
Se disolvió 3-(2-metilpropan-2-ilsulfonamido)-3,3-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propanoato de (R)-metilo (preparado como se ha descrito para el Procedimiento 11, 0,70 g, 1,33 mmol) en NH_3 8 N en etilenglicol (6 ml) a temperatura ambiente en un vial para microondas. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 1200 s, y después a 130 °C durante 1200 s. en radiación de microondas. Después de un periodo de refrigeración, se retiró el tapón y se añadió H_2O . La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x), se lavó con H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc, después MeOH al 10 % en EtOAc), dando 3-(2-metilpropan-2-ilsulfonamido)-3,3-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)-propanamida en forma de un sólido de color blanco (0,52 g, rendimiento: 76 %). CLEM: 3,88 min $[\text{M}+1]$ 513,28 (gradiente de 4 min, MeOH/ H_2O , TFA al 0,1 %); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,40 - 7,29 (m, 3 H), 7,22 - 7,12 (m, 3 H), 7,11 - 7,02 (m, 2 H), 6,29 (m, 2 H), 5,40 (s, a, 1 H), 3,78 (d, J = 14,50 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,35 (d, J = 14,50 Hz, 1H), 1,21-1,28 (m, 9H).

Procedimiento 16

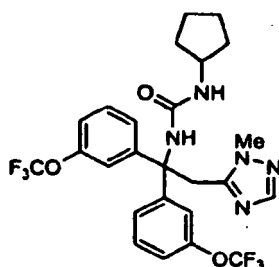
(R)-2-metil-N-(2-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propano-2-sulfonamida



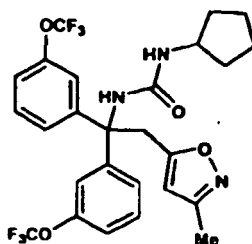
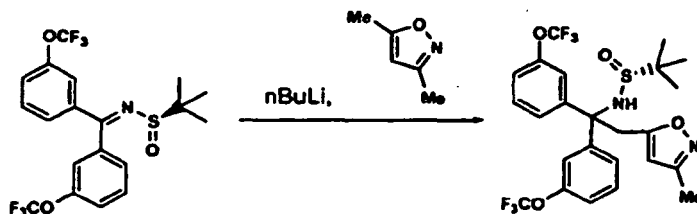
Se agitó (R)-3-(2-metilpropan-2-ilsulfonamido)-3,3-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propanamida (Procedimiento 15, 0,21 g, 0,41 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetilacetil (6 ml) a temperatura ambiente durante 1,5 h y después a 60 °C durante 20 min. El disolvente se evaporó para dar N-(5-(dimetilamino)-3-oxo-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)pent-4-enil)-2-metilpropano-2-sulfonamida en bruto. CL-EM (IEN) 568,4 (M+H), tiempo de retención = 3,60 min (MeOH al 10-90 % en H_2O con TFA al 0,1 % en una operación de 4 min). Este residuo de color parduzco se disolvió en HOAc (2 ml) y se añadió metil hidrazina (0,4 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C durante 1,5 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadió H_2O . Se extrajo con EtOAc (2 x), se lavó con NaHCO_3 sat., H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc), dando 2-metil-N-(2-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propano-2-sulfonamida (0,18 g, rendimiento: 79,8 %). CL-EM (IEN) 551,35 (M+H), tiempo de retención = 3,99 min (MeOH al 10-90 % en H_2O con TFA al 0,1 % en una operación de 4 min);

2-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)-etanamina

Usando el mismo procedimiento que el que se ha descrito en el Procedimiento 6, se obtuvo 2-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etanamina. CL-EM (IEN) 447,24 (M+H), tiempo de retención = 2,90 min (MeOH al 10-90 % % en H₂O con TFA al 0,1 % % en una operación de 4 min);

1-ciclopentil-3-(2-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea

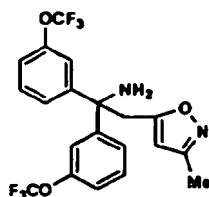
Usando el mismo procedimiento que el que se ha descrito para el Procedimiento 2, se obtuvo 1-ciclopentil-3-(2-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea. CL-EM (IEN) 558,43 (M+H), tiempo de retención = 3,81 min (MeOH al 10-90 % % en H₂O con TFA al 0,1 % % en una operación de 4 min); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,44 (s, 1H), 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,96 (s, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,61-1,49 (m, 4H), 1,29-1,22 (m, 2H).

EJEMPLO 210**1-ciclopentil-3-(2-(3-metilisoxazol-5-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea****Procedimiento 17****(R)-2-metil-N-(2-(3-metilisoxazol-5-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propano-2-sulfonamida**

Se preparó (R)-N-(bis(3-(trifluorometoxi)fenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida como se ha descrito para el Procedimiento 11. En una atmósfera de argón, se agitó 3,5-dimetilisoxazol (0,20 ml) en THF anhidro en un matraz de fondo redondo secado al horno a -78 °C. Se añadió gota a gota nBuLi (2,5 M en hexanos, 0,84 ml, 2,1 mmol). La solución de color amarillento resultante se agitó a -78 °C durante 2 h. Se añadió gota a gota N-(bis(3-

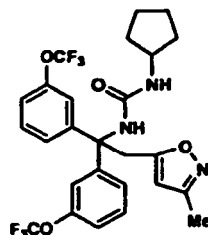
(trifluorometoxi)fenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (0,81 g, 1,8 mmol) en THF (2 ml) a la solución en agitación anterior. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 5 h y después se calentó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió NH₄Cl saturado, seguido de la adición de EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/Hexanos = del 0 al 100 % %, salió a EtOAc al 100 % %), dando 2-metil-N-(2-(3-metilisoxazol-5-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propano-2-sulfonamida en forma de un aceite viscoso de color castaño claro (0,14 g, rendimiento: 13,5 % % recuperados del material de partida). CL-EM (IEN) 551,38 (M+H), tiempo de retención = 3,98 min (MeOH al 10-90 % % en H₂O con TFA al 0,1 % % en una operación de 4 min); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,49 - 7,40 (m, 2H), 7,37 - 7,28(m, 1H), 7,19 (d, J = 6,57 Hz, 1H), 7,05 - 7,14 (m, 4 H), 5,70 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,14 (d, J = 14,40 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 14,40 Hz, 1H), 2,26 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,26 (s, 9H).

2-(3-metilisoxazol-5-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etanamina



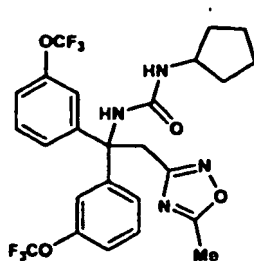
Usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el Procedimiento 6, se obtuvo el compuesto del título. CL-EM (IEN) 447,35 (M+H), tiempo de retención = 3,16 min (MeOH al 10-90 % % en H₂O con TFA al 0,1 % % en una operación de 4 min).

1-ciclopentil-3-(2-(3-metilisoxazol-5-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)-fenil)etil)urea



Usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el Procedimiento 2, se obtuvo el compuesto del título. CL-EM (IEN) 558,41 (M+H), tiempo de retención = 3,98 min (MeOH al 10-90 % % en H₂O con TFA al 0,1 % % en una operación de 4 min); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,39-7,35 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 2H), 7,15-7,13 (m, 4H), 5,57 (s, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,93 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,64-1,59 (m, 4H), 1,35- 1,26 (m, 2H).

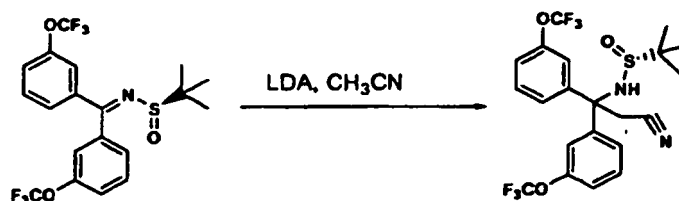
EJEMPLO 211



1-ciclopentil-3-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea

Procedimiento 18

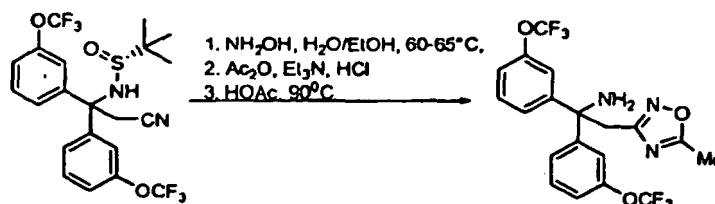
(R)-N-(2-ciano-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



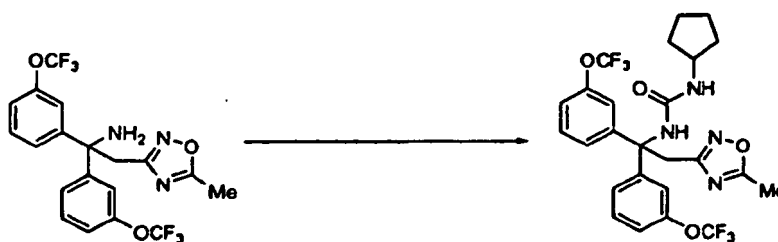
Se preparó (R)-N-(bis(3-(trifluorometoxi)fenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida como se ha descrito para el
 5 Procedimiento 11. En una atmósfera de argón, se agitó acetonitrilo (0,46 ml, 8,84 mmol, 2,0 equiv.) en Et₂O anhidro (40 ml), en un matraz de fondo redondo secado al horno a -78 °C. Se añadió gota a gota LDA (2,0 M, 4,42 ml, 8,84 mmol, 2,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota a (R)-N-(bis(3-(trifluorometoxi)fenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (2,0 g, 4,42 mmol) en Et₂O (10 ml) la solución en agitación anterior. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 4 h. Se añadió NH₄Cl sat., seguido de la adición
 10 de EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/Hexanos = del 0 al 100 %), dando (R)-N-(2-ciano-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida en forma de un aceite de color castaño claro (1,15 g, rendimiento: 52,7 % con recuperación de 0,85 g del material de partida). CL-EM (IEN) 495,26 (M+H), tiempo de retención = 3,84 min (MeOH al 10-90 % en H₂O con TFA al 0,1 % en un proceso de 4 min);
 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,40-7,35 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,21 - 7:16 (m, 4H), 7,08 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 3,75 (d, J = 16 Hz, 1H) 3,56 (d, J = 16 Hz, 1H), 1,21 (s, 9H).

Procedimiento 19

2-metil-N-(2-(3-metilisoxazol-5-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propano-2-sulfinamida

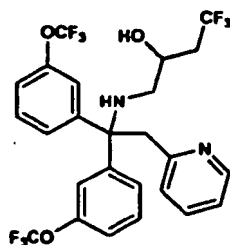


Se agitó (R)-N-(2-ciano-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (140 mg, 0,28 mmol) en EtOH (3 ml) y NH₂OH en H₂O (3 ml) en un vial para microondas tapado. La mezcla se calentó en un baño de aceite a 60-65 °C durante 2 h. CL-EM (IEN) 528,42 (M+H), tiempo de retención = 3,46 min (MeOH al 10-90 % en H₂O con TFA al 0,1 % en una operación de 4 min). La tapa se retiró y los disolventes se concentraron. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂, se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando N'-hidroxi-3-(2-metilpropan-2-ilsulfinamido)-3,3-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propanamida en bruto. Después de secar al vacío durante 2 h, el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml). Se añadió Et₃N (0,25 ml, mmol, equiv.) seguido de la adición de Ac₂O (0,1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. CL-EM (IEN) 570,49 (M+H), 592,49 (M+Na), tiempo de retención = 3,92 min (MeOH al 10-90 % en H₂O con TFA al 0,1 % en una operación de 4 min). Se añadió CH₂Cl₂ (5 ml). La fase orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad, dando una película incolora (0,255 g). Este residuo se disolvió en HOAc (5 ml) y se calentó a 90 °C durante 4 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadió H₂O. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x) y la porción orgánica combinada se lavó con NaHCO₃ sat. (2 x), H₂O y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/Hexanos = del 0 al 100 %), dando 2-metil-N-(2-(3-metilisoxazol-5-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propano-2-sulfinamida en forma de un aceite incoloro (52 mg, rendimiento total en 3 etapas: 41 %). CL-EM (IEN) 441,29 (M-NH₂), tiempo de retención = 3,14 min (MeOH al 10-90 % en H₂O con TFA al 0,1 % en una operación de 4 min); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,26 - 7,19 (m, 5H), 7,00 (m, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).



Usando el mismo procedimiento descrito para el Procedimiento 2, se obtuvo 1-ciclopentil-3-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea después de la purificación usando HPLC de fase inversa (30-90 % % MeOH en H₂O con TFA al 0,1 % % en un gradiente de 10 min, salió a los 17,53-18,00 min). CL-EM (IEN) 559,25 (M+H), tiempo de retención = 4,06 min (MeOH al 10-90 % % en H₂O con TFA al 0,1 % % en una operación de 4 min); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,36-7,28 (m, 4H), 7,20 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 3,93 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,56 (m, 4H), 1,28 (m, 2H).

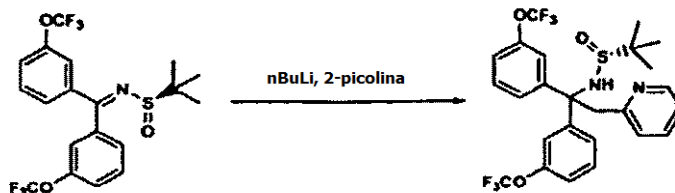
EJEMPLO 219



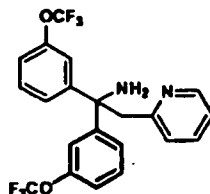
4,4,4-trifluoro-1-(2-(piridin-2-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etilamino)butan-2-ol

Procedimiento 20

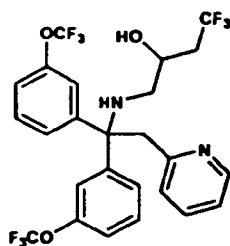
(R)-2-metil-N-(2-(piridin-2-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)propano-2-sulfinamida



Se agitó 2-picolina (0,20 ml, 2,0 mmol) en Et₂O anhidro (20 ml) a 0 °C en una atmósfera de Ar. Se añadió gota a gota nBuLi (2,5 M en hexanos, 0,84 ml, mmol). La mezcla de reacción se volvió de color pardo oscuro, se agitó a 0 °C durante 20 min y después a temperatura ambiente durante 1 h. Se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió gota a gota (R)-N-(bis(3-(trifluorometoxi)fenil)-metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (preparado como se ha descrito en el Ejemplo 82, Procedimiento 11) (0,906 g, 2,0 mmol) en Et₂O (4,0 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH₄Cl sat. Se añadió EtOAc; la fase orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/ Hexanos = del 0 al 100 % %), dando 2-metil-N-(2-(piridin-2-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)-etil)propano-2-sulfonamida en forma de sólidos de color castaño claro (0,19 g con recuperación de 0,59 g del material de partida, rendimiento: 48 % % basado en la recuperación del material de partida). CL-EM (IEN) 547,38 (M+H), tiempo de retención = 3,90 min (MeOH al 10-90 % % en H₂O con TFA al 0,1 % % en una operación de 4 min); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,36 - 8,44 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,51 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,37 (td, J = 7,83, 2,27 Hz, 2H), 7,19 - 7,24 (m, 2H), 7,11 - 7,17 (m, 3 H), 6,98 - 7,07 (m, 2H), 6,75 (d, J = 7,83 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 13,90 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 13,90 Hz, 1H), 1,25- 1,33 (m, 9H)

2-(piridin-2-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etanamina

Usando el mismo procedimiento que se ha descrito para el Procedimiento 6, se obtuvo 2-(piridin-2-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etanamina. CL-EM (IEN) 444,38 (M+H), tiempo de retención = 3,10 min (MeOH al 10-90 % % en H₂O con TFA al 0,1 % % en una operación de 4 min);

4,4,4-trifluoro-1-(2-(piridin-2-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etilamino)butan-2-ol

Usando el procedimiento que se ha descrito para el Procedimiento 8, se obtuvo 4,4,4-trifluoro-1-(2-(piridin-2-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etilamino)butan-2-ol después de la purificación por HPLC de fase inversa, dando (+/-)-4,4,4-trifluoro-1-(2-(piridin-2-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etilamino)butan-2-ol puro en forma de una sal TFA. CL-EM (IEN) 569,31 (M+H), tiempo de retención = 3,21 min (MeOH al 10-90 % % en H₂O con TFA al 0,1 % % en una operación de 4 min); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,65 (d, J = 4,39 Hz, 1H), 7,63 - 7,70 (m, 1H), 7,41 - 7,47 (m, 1H), 7,34 - 7,38 (m, 2H), 7,30-7,14 (m, 5H), 6,98 (m, 1H), 6,81 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 4,47-4,53 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 2,84 (dd, J = 12,08, 9,89 Hz, 1H), 2,67 (dd, J = 11,86, 2,64 Hz, 1H), 2,46 (m, 1H), 2,22 (m, 1H).

TABLA 7

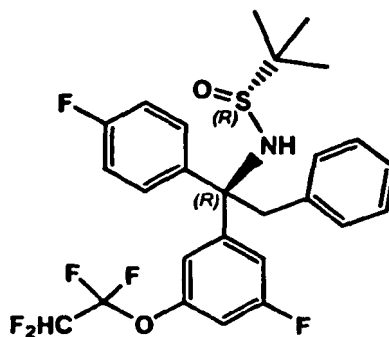
Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
220		3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-3,3-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propanoato de metilo	4,10 CL 614,36 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 14 y 7
221		3-(3-ciclopentilureidob3,3-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propanoato de metilo	4,02 CL 535,38 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 14 y 2
222		1-ciclopentil-3-(2-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	3,81 CL 558,43 [M+H] ⁺	Procedimientos 15, 16 y 2

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
223		N-(2-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ciclopropanocarboxamida	3,61 CL 515,33 [M+H] ⁺	Procedimientos 15, 16 y 7
224		(R)-1,1,1-trifluoro-3-(2-(2-metil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etilamino)propan-2-ol	3,73 CL 559,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 15, 16 y 8
225		1-ciclopentil-3-(2-(2,5-dimetil-2H-1,2,4-triazol-3-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	3,73 CL 572,48 [M+H] ⁺	Procedimientos 15, 16 y 2
226		3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxiopropilamino)-3,3-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propanoato de (R)-metilo	3,93 CL 536,29 [M+H] ⁺	Procedimientos 14 y 8
227		1-ciclopentil-3-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,06 CL 559,25 [M+H] ⁺	Procedimientos 18, 19 y 2
228		1-ciclopentil-3-(2-(piridin-2-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	3,43 CL 554,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 20 y 2
229		1-ciclopentil-3-(2-(3-metilisoxazol-5-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	3,98 CL 558,41 [M+H] ⁺	Procedimientos 17 y 2

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
230		1-(3-fluorofenil)-3-(2-(piridin-2-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	3,56 CL 580,33 [M+H] ⁺	Procedimientos 20 y 2
231		4,4,4-trifluoro-1-(2-(piridin-2-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etilamino)butan-2-ol	3,21 CL 569,31 [M+H] ⁺	Procedimientos 20 y 8
232		N-(1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)but-3-enil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	581,402	Procedimientos 11 y 7

EJEMPLO 233

(R)-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida

5 **Procedimiento 21**

Se preparó (R)-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida por procedimientos análogos a los que se ha descrito en los Procedimiento 3, 4 y 5. El material se cristalizó en CDCl₃ y se obtuvo una estructura de rayos X.

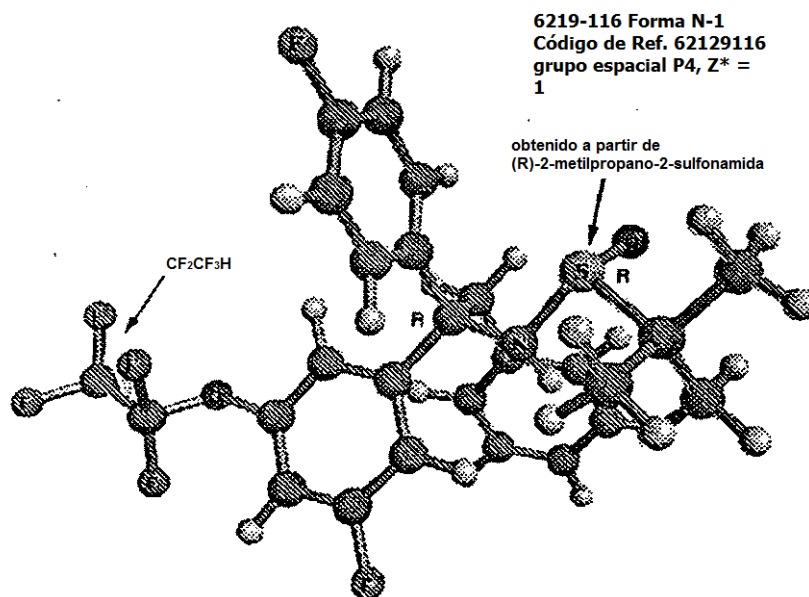
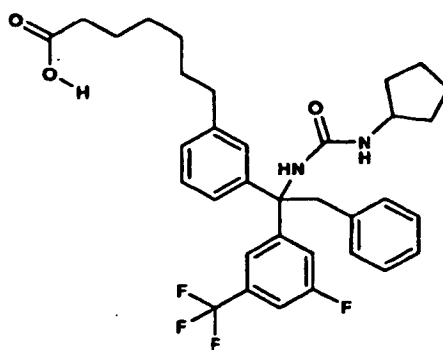


Tabla 1. Propiedades de las Formas Cristalinas

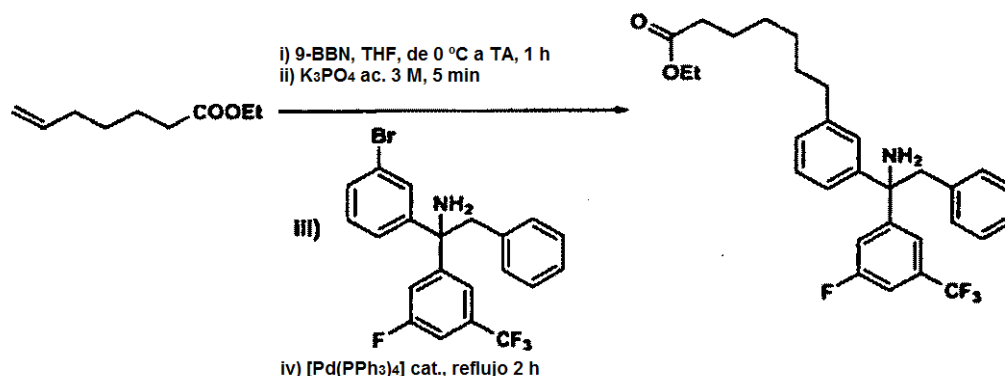
Código de Ref. CSD	FORMA	Sitios de Disolvente	% de Disolvente ideal (p/p)	Etapa en Caliente (°C)	D _{cate} (g/cc)	Z	V/Z	sg	T (°C)
62129116	N-1	Ninguno	-	127-31	1,384	4	635	P41	-50

EJEMPLO 234

5

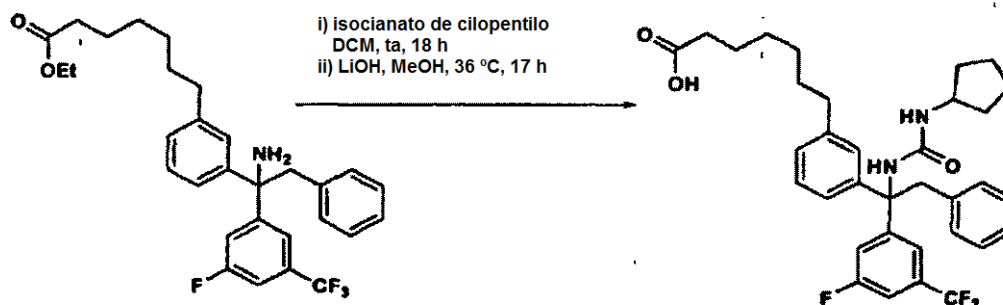
7-(3-(1-(3-ciclopentilureido)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)fenil)heptanoico

Procedimiento 22



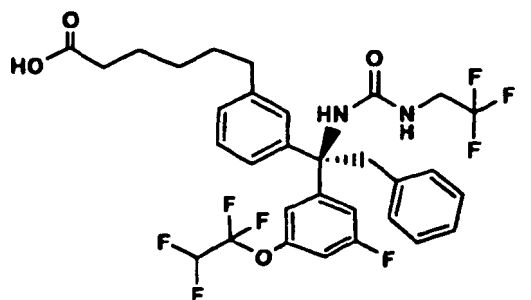
A una solución de hept-6-enoato de etilo (156 mg, 1 mmol) en THF seco (4 ml), enfriada en un baño de agua enfriada con hielo, se añadió una solución de 9-BBN (0,5 M en THF, 2,0 ml, 1 mmol). El baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de fosfato potásico (3 M, 0,66 ml, 2 mmol) y se agitó durante 5 min más. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de 1-(3-bromofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletanamina, preparada como se ha descrito en el Procedimiento 1, (0,2 M en THF, 3 ml, 0,6 mmol), seguido de tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (45 mg, 0,04 mmol). La solución de color amarillo resultante se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se extrajo entre agua (10 ml) y éter (10 ml). La fase de éter se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc del 2 % % al 10 % % en Heptano), produciendo 7-(3-(1-amino-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)fenil)heptanoato de etilo (169 mg, rendimiento del 54 % %). CLEM: TR = 3,61 min. Pureza 84 % % [M+H] 516,3 (columna Sunfire-5S-C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 % %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm).

Procedimiento 23



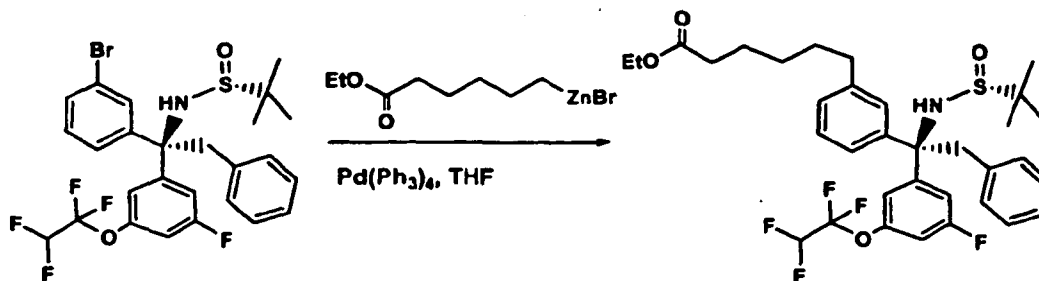
A una solución de 7-(3-(1-amino-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)fenil)heptanoato de etilo (169 mg, 0,33 mmol) en DCM anhidro (1 ml) se le añadió isocianato de ciclopentilo (22 mg, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. A la mezcla de reacción se le añadió THF anhidro (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h más. Los disolventes se evaporaron en un evaporador rotatorio y el residuo se disolvió en metanol y se purificó por HPLC preparativa (TR = 11,3 min, Waters Sunfire C18 OBD, 19 x 100 mm, eluyendo con MeCN al 26-90 % %/H₂O que contenía TFA al 0,1 % % durante 9 min y detención al 90 % % durante 7 minutos más; 40 ml/min, supervisando a 220 nm). El sólido resultante se disolvió en metanol (1 ml) seguido de la adición de hidróxido de litio acuoso (1 N, 0,25 ml, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 36 °C durante 18 h. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (TR = 10,7 min, Waters Sunfire C18 OBD, 19 x 100 mm, eluyendo con MeCN al 18-90 % %/H₂O durante 10 min y detención al 90 % % durante 6 minutos más, que contenía TFA al 0,1 % %; 40 ml/min, supervisando a 220 nm), produciendo ácido 7-(3-(1-(3-ciclopentilureido)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)fenil)heptanoico (Ejemplo 234, 32 mg, rendimiento del 53 % % en 2 etapas). CLEM: TR = 4,33 min, Pureza >95 % %, [M+H] 599,4 (columna Sunfire-S5-C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 % %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 7,36 ppm, 1H, s; 7,16-7,24 ppm, 4 H, m; 7,10-7,13 ppm, 3 H, m; 6,97 ppm, 1H, d, J = 7,7 Hz; 6,94 ppm, 1 H, s; 6,67 ppm, 2 H, d, J = 7,1 Hz; 5,58 ppm, 1 H, a, s; 3,87 ppm, 1 H, d, J = 12,6 Hz; 3,83 ppm, 1 H, m; 3,65 ppm, 1 H, d, J = 12,7 Hz; 2,54, 2 H, t, J = 7,5 Hz; 2,29 ppm, 2 H, t, J = 7,4 Hz; 1,73-1,84 ppm, 2 H, m; 1,50-1,60 ppm, 8 H, m; 1,15-1,36 ppm, 6H, m.

EJEMPLO 235

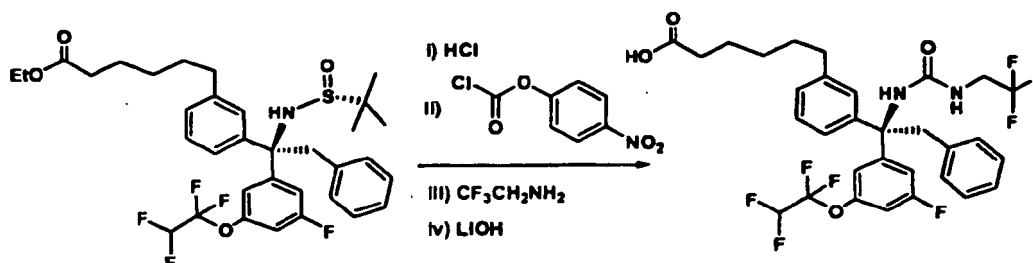


ácido (R)-6-(3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-fenil-1-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenil)hexanoico

5 Procedimiento 24



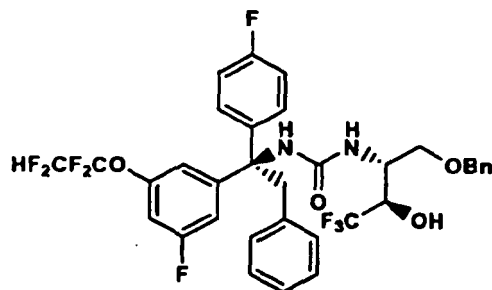
A una solución de (R)-N-((S)-1-(3-bromofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (236 mg, 0,4 mmol), preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 4, 5 y 6 (rendimiento del 67 % %), en THF anhidro (1 ml) se le añadió bromuro de (6-etoxi-6-oxohexil)cinc (II) (2,4 ml, 1,2 mmol) seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (23 mg, 0,02 mmol). En una atmósfera de Ar, la mezcla de reacción se calentó a 130 °C en irradiación por microondas durante 15 min. El residuo se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con sat. NH₄Cl (2 x 5 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en metanol y se purificó por HPLC preparativa (columna Waters Sunfire C18 19 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % %/H₂O durante 7 min; 20 ml/min, supervisando a 220 nm), dando 6-(3-((R)-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)fenil)hexanoato de etilo (60 mg, rendimiento del 23 % %). CLEM: TR = 3,97 min [M+H]⁺ 654,52 (columna 4 min YMC-ODS, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 % %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,24 - 7,33 (2 H, m), 7,11 - 7,19 (5 H, m), 6,89 - 6,94 (2 H, m), 6,82 (1 H, d, J = 8,52 Hz), 6,67 - 6,73 (2 H, m), 5,85 (1 H, m, J = 53,06, 2,61 Hz), 4,25 (1 H, s), 4,11 (2 H, c, J = 7,15 Hz), 4,03 (1 H, d, J = 12,65 Hz), 3,60 (1 H, d, J = 12,65 Hz), 2,59 (2 H, dd), 2,26 (2 H, t, J = 7,56 Hz), 1,61 (4 H, tt, J = 15,77, 7,87 Hz), 1,28- 1,34 (2 H, m), 1,22- 1,27 (3 H, m), 1,20 (9 H, s).



Se preparó ácido (R)-6-(3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-fenil-1-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenil)hexanoico (Ejemplo 235, 13 mg, rendimiento del 50 % %) como se ha descrito en los Procedimientos 6, 12 y 23, CLEM: TR = 4,10 min [M+H]⁺ 647,30 (columna Sunfire-S5-C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 % %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,17 - 1,26 (m, 2 H), 1,53 - 1,63 (m, 4 H), 2,23 - 2,32 (m, 2 H), 2,56 (t, J = 7,15 Hz, 2 H), 3,60 (ddd, J = 15,05, 9,14, 5,77 Hz, 1 H), 3,66 (d, J = 12,92 Hz, 1H), 3,83 (ddd, J = 15,67, 8,80, 7,15 Hz, 1 H), 3,93 (d, J = 12,92 Hz, 1 H), 5,09 (t, J = 5,91 Hz, 1H), 5,64 (s, 1 H), 5,86 (m, J = 53,06, 2,61 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 7,15 Hz, 2 H), 6,87 (d, J = 8,80 Hz, 1H), 6,90 (s, 1 H), 6,96 (d, J = 7,97 Hz, 1H), 6,99 - 7,02 (m, 2 H), 7,06 - 7,12 (m, 3 H), 7,16

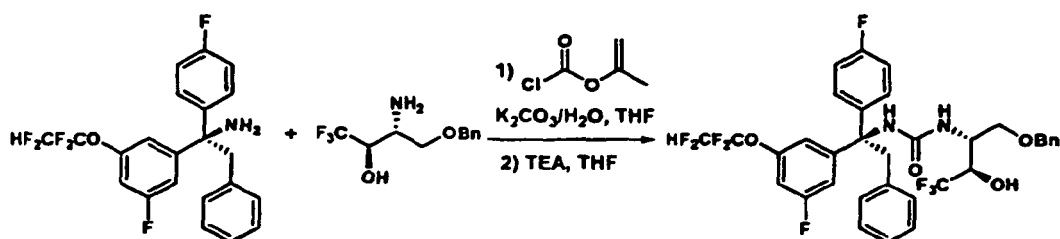
(t, J = 7,29 Hz, 1 H), 7,22 (t, J = 7,70 Hz, 1 H), 7,26 (s, 1 H).

EJEMPLO 236



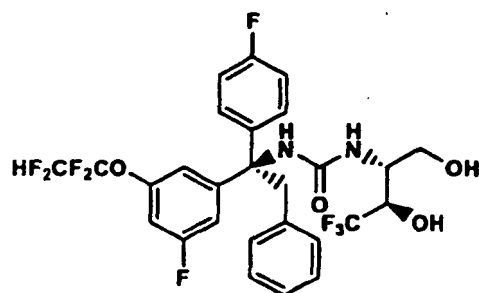
1-((2R,3R)-1-(benciloxi)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxiбутан-2-il)-3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea

Procedimiento 25



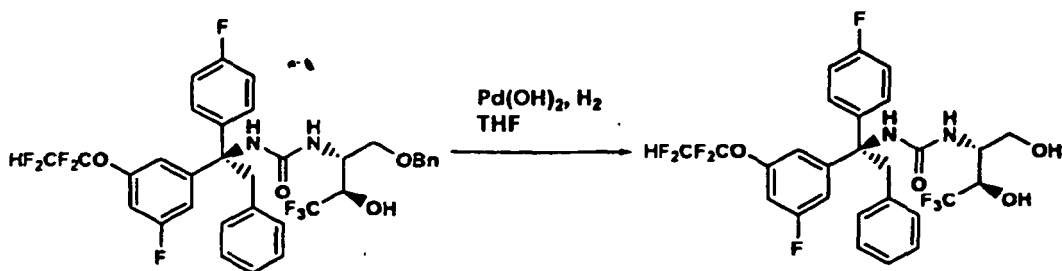
A una solución de (R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletanamina (20 mg, 0,047 mmol), preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 4, 5 y 6, en THF (0,5 ml) se le añadió K₂CO₃ en H₂O (10 mg, 2 M en H₂O, 0,071 mmol), seguido de la adición de carbonocloridato de prop-1-en-2-ilo (6 µl, 0,052 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, se diluyó con EtOAc (25 ml), se lavó con NaCl saturado (25 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió (2R,3R)-3-amino-4-(benciloxi)-1,1,1-trifluorobutan-2-ol (23 mg, 0,094 mmol), preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Org. Chem., 68(19): 7545 (2003), TEA (20 µl, 0,14 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 18 h. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ISCO (columna 12 g) usando hexano/EtOAc (0-30 % % durante 20 min) para dar 1-((2R,3R)-1-(benciloxi)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxiбутан-2-il)-3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea (Ejemplo 236) en forma de un sólido de color blanco, a un tiempo de retención de 17 min (19 mg, rendimiento del 59 % %). CLEM: TR = 2,138 min [M+H]⁺ 701,29 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 % %, 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 4,335 min, Pureza 94 % % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % %/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 % % ; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 7,37 ppm, 3 H, m; 7,25 ppm, 3 H, m; 7,20 ppm, 1H, t, J = 7,03 Hz; 7,13 ppm, 4 H, m; 6,97 ppm, 2 H, t, J = 8,35 Hz; 6,89 ppm, 3 H, m; 6,69 ppm, 2 H, d, J = 7,47 Hz; 5,86 ppm, 1 H, m; 5,18 ppm, 1H, d, J = 8,35 Hz; 5,13 ppm, 1 H, s; 4,44 ppm, 2 H, m; 4,26 ppm, 1 H, d, J = 9,67 Hz; 4,14 ppm, 1 H, dd, J = 8,13, 3,30 Hz; 3,99 ppm, 1 H, m; 3,81 ppm, 2 H, m; 3,71 ppm, 1 H, m; 3,59 ppm, 1 H, m.

EJEMPLO 237



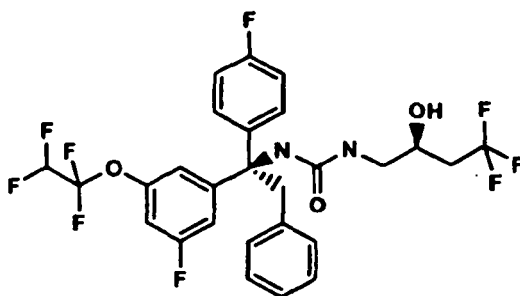
1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-((2R,3R)-4,4,4-trifluoro-1,3-dihidroxiбутан-2-il)urea

Procedimiento 26



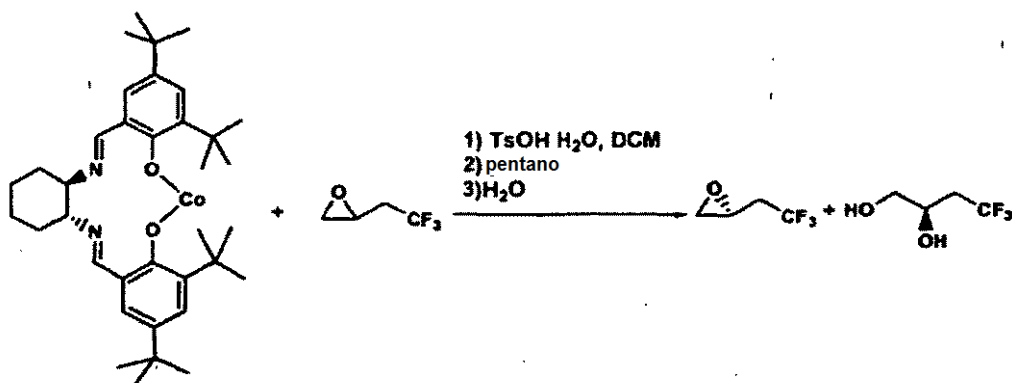
A una solución de 1-((2R,3R)-1-(benciloxi)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutan-2-il)-3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea (Ejemplo 236, 17 mg, 0,024 mmol) en THF (1 ml) se le añadió Pd al 20 % $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (8 mg) y la suspensión se sometió a hidrogenación en un globo durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró y se purificó por HPLC preparativa (columna Shimadzu-YMC-ODS-A 5 μ , 30 x 100 mm, eluyendo con MeOH al 30-100 % (90 % en H_2O , TFA al 0,1 %) gradiente durante 12 min con caudal de 40 ml/min y detección UV a 220 nm), produciendo 1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-((2R,3R)-4,4,4-trifluoro-1,3-dihidroxibutan-2-il)urea (Ejemplo 237) eluyendo a un tiempo de retención de 11,54 min en forma de un aceite transparente (11 mg, rendimiento del 78 %). CLEM: TR = 1,983 min [M+H] 611,26 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %, 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 4,081 min, Pureza 100 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %, 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: ^1H 400 MHz (CDCl_3) 7,20 ppm, 1 H, s; 7,16 ppm, 5 H, m; 6,99 ppm, 2 H, m; 6,91 ppm, 3 H, m; 6,70 ppm, 2 H, d, J = 7,47 Hz; 5,87 ppm, 1 H, m; 5,38 ppm, 1 H, d, J = 7,47 Hz; 5,35 ppm, 1 H, s; 4,28 ppm, 1 H, d, J = 5,71 Hz; 4,11 ppm, 2 H, m; 3,94 ppm, 2 H, d, J = 7,91 Hz; 3,82 ppm, 1 H, m; 3,73 ppm, 1 H, m; 3,67 ppm, 1 H, d, J = 8,35 Hz.

EJEMPLO 238



1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-((S)-4,4,4-trifluoro-2-hidroxibutil)urea

Procedimiento 27

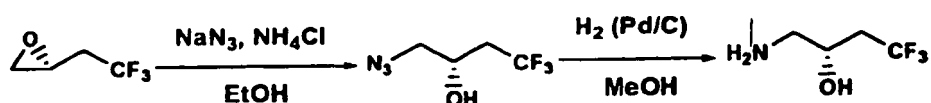


A una solución de (R,R)-(-)-NN'-bis(3,5-di-terc-butilsalicilideno)-1,2-ciclo-hexanodiamina (0,92 g, 1,53 mmol) en DCM (35 ml) se le añadió TsOH H_2O (308 mg, 1,62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente mientras se abría al aire durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió pentano al

residuo. El sólido resultante se filtró, se aclaró una vez con pentano, se diluyó con DCM y se transfirió al matraz de reacción. Después el DCM se retiró a presión reducida y se añadió 2-(2,2,2-trifluoroetil)oxirano (37 g, 294 mmol) al sólido resultante. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota H₂O (3,7 ml, 206 mmol). Después de que se finalizara la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Se aisló (S)-2-(2,2,2-trifluoroetil)oxirano en forma de un aceite transparente (10 g, 28 % %) por destilación al vacío de la mezcla de reacción en un matraz de recepción enfriado (-78 °C). RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 3,16 ppm, 1 H, m; 2,87 ppm, 1 H, t, J = 4,39 Hz; 2,59 ppm, 1 H, dd, J = 4,61, 2,42 Hz; 2,39 ppm, 1 H, m; 2,29 ppm, 1 H, m, J = 10,44, 10,44, 5,05, 4,83 Hz.

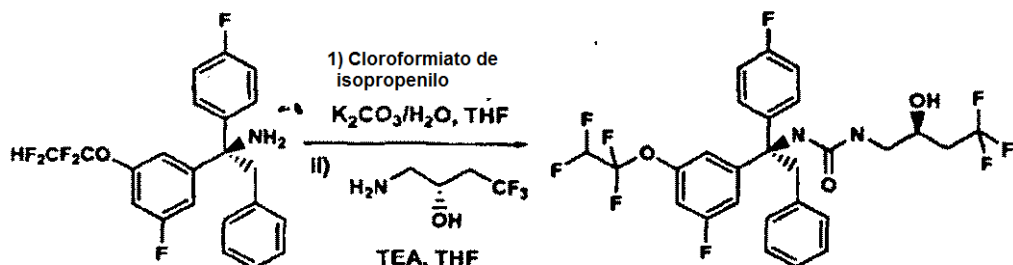
El epóxido recubierto se determinó que tenía >99 % ee de acuerdo con el procedimiento usado por Jacobsen (J. Am. Chem. Soc., 124(7):1307-1315 (2004)). (análisis por HPLC quiral del derivado de sulfuro de 2-naftilo (obtenido por apertura de anillo con 2-naftalenotiol en MeOH, usando 1 equiv de TEA y análisis directo del producto obtenido, Chiralcel® AD, 95:5 hexanos: i-PrOH, 1 ml/min, 254 nm, TR (menor) = 16,52 min, TR (mayor) = 19,28 min).

Procedimiento 28



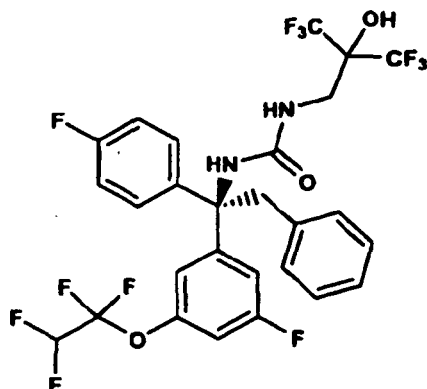
A una solución de (S)-2-(2,2,2-trifluoroetil)oxirano (2,00 g, 16,0 mmol) en una mezcla de EtOH (16 ml) y H₂O (4 ml) se le añadieron NaN₃ (2,06 g, 32,0 mmol) y NH₄Cl (1,70 g, 32,0 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O (50 ml), se extrajo con Et₂O (2 x 75 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando (S)-1-azido-4,4,4-trifluorobutan-2-ol en forma de un aceite (2,26 g, rendimiento del 83 % %). RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 4,17 ppm, 1H, ddd, J = 6,81, 3,74, 3,52 Hz; 3,48 ppm, 1H, m; 3,37 ppm, 1H, m; 2,35 ppm, 2H, m.

El (S)-1-azido-4,4,4-trifluorobutan-2-ol en bruto (2,26 g, 13,0 mmol) se sometió a hidrogenación en un globo durante 18 h. Después de la filtración, el filtrado se concentró, dando (S)-1-amino-4,4,4-trifluorobutan-2-ol (1,02 g, rendimiento del 45 % %). RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 3,88 ppm, 1 H, m, J = 7,85, 7,85, 3,84, 3,74 Hz; 2,93 ppm, 1 H, dd, J = 12,74, 3,52 Hz; 2,61 ppm, 1 H, dd, J = 12,52, 8,13 Hz; 2,34 ppm, 1 H, m; 2,21 ppm, 1 H, m; 1,91 ppm, 3 H, s.

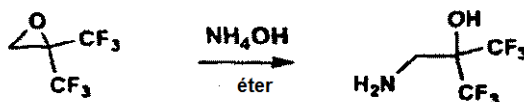


Se preparó 1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-((S)-4,4,4-trifluoro-2-hidroxibutil)urea (Ejemplo 238) como se ha descrito en el Procedimiento 25 (27 mg, rendimiento del 65 % %). CLEM: TR = 2,02 min [M+H] 595,28 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 % %, 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 4,165 min. Pureza 100 % % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % %/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 % %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,16 ppm, 5 H, m; 6,94 ppm, 5 H, m; 6,69 ppm, 2 H, d, J = 7,03 Hz; 5,73 ppm, 1 H, m; 4,10 ppm, 2 H, m; 3,93 ppm, 1 H, s; 3,84 ppm, 1 H, m; 3,73 ppm, 1 H, m; 3,52 ppm, 1 H, s; 3,29 ppm, 1 H, m; 3,04 ppm, 1 H, m; 2,17 ppm, 2 H, m.

EJEMPLO 239



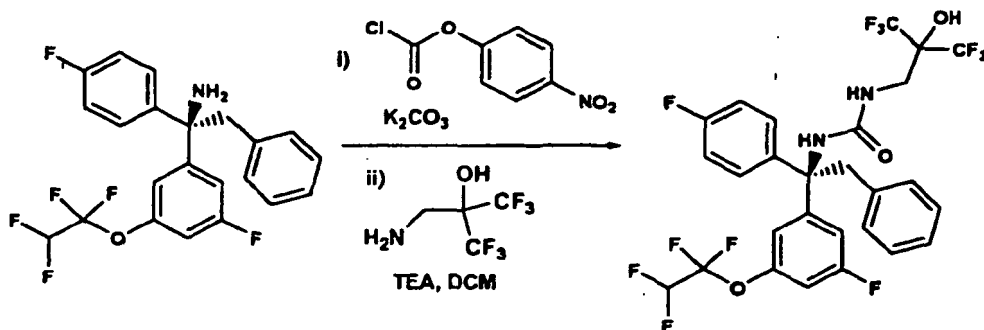
(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propil)urea



5

A una mezcla 1:1 de éter (1,85 ml) e hidróxido de amonio al 30 % (1,85 ml) se le añadió gota a gota 2,2-bis(trifluorometil)oxirano (1,00 g, 5,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a ta y después se diluyó con éter y H₂O. La fase acuosa se extrajo dos veces con éter y la fase de éter combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando 2-(aminometil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol en forma de un semisólido (0,87 g, rendimiento del 81 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 3,14 (s, 2 H), 3,25 (s, 1 H).

10

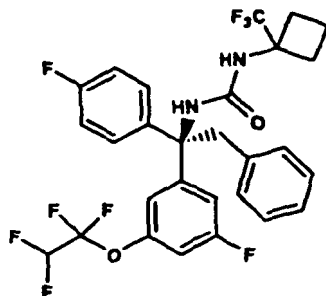


Se preparó (R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propil)urea como se ha descrito en el Procedimiento 12. El producto se purificó por cromatografía ISCO (columna de 4 g) usando hexano/EtOAc (0-20 % durante 12 min) para dar la (R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(3,3,3-trifluoro-2-hidroxi-2-(trifluorometil)propil)urea (Ejemplo 239) en forma de un aceite incoloro (24 mg, rendimiento del 65 %). CLEM: TR = 4,11 min [M+H]⁺ 649,10 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 3,60- 3,90 (m, 4 H), 5,13 (t, J = 5,81 Hz, 1H), 5,50 (s, 1 H), 5,69- 6,05 (t, J = 56 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 6,82 Hz, 2 H), 6,81 - 6,95 (m, 3 H), 6,96 - 7,05 (m, 3 H), 7,06 - 7,24 (m, 5 H).

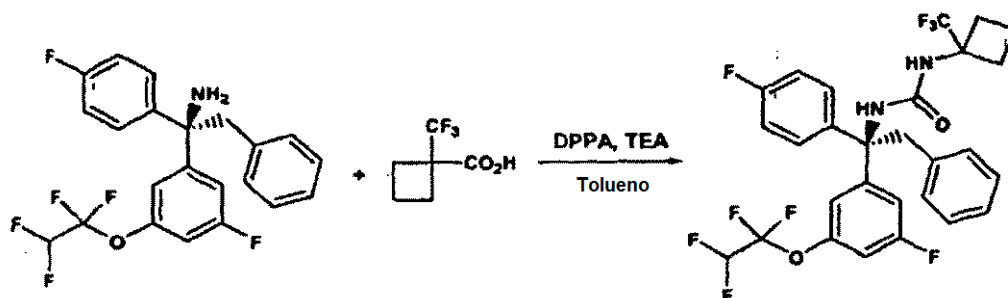
15

20

EJEMPLO 240

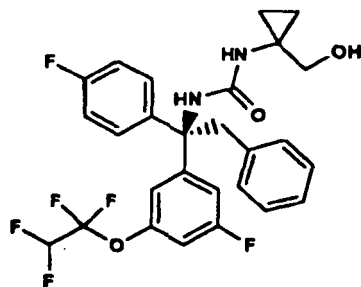


(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(1-(trifluorometil)ciclobutil)urea



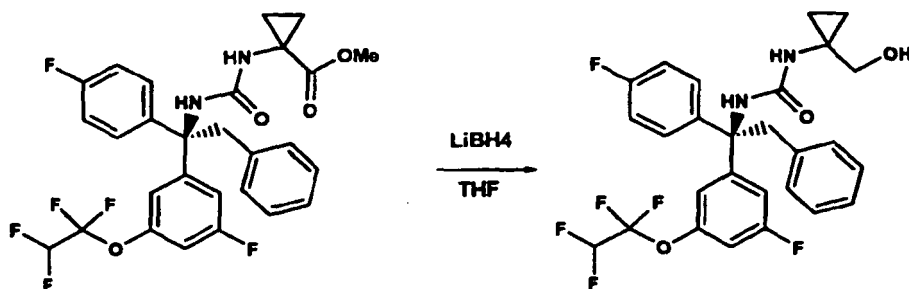
- 5 A una solución de ácido 1-(trifluorometil)ciclobutanocarboxílico (54 mg, 0,354 mmol) en tolueno (0,9 ml) se le añadió TEA (36 mg, 0,354 mmol), seguido de DPPA (76,4 μ l, 0,354 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 2 h y después se dejó enfriar a ta. Se añadió (R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletanamina (50 mg, 0,117 mmol), preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 4, 5 y 6, y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 4,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ISCO (columna de 12 g, eluyendo con hexano al 0-30 % %/EtOAc durante 18 min). El producto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (columna Phenomenex AXIA Luna, 30 x 100 mm, caudal 40 ml/min, eluyendo con ACN al 40-100 % %/H₂O/TFA al 0,1 % % durante 10 min) para producir (R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(1-(trifluorometil)ciclobutil)urea (Ejemplo 240) en forma de un sólido de color blanco (45 mg, rendimiento del 65 % %). CLEM: TR = 4,13 min [M+H] 519,18 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 % %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,83-2,06 (m, 2 H), 2,16-2,33 (m, 2 H), 2,33-2,51 (m, 2 H), 3,78 (ct, J = 13 Hz, 2 H), 4,71 (s, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 5,85 (t, J = 52 Hz, 1 H), 6,65 - 6,75 (m, 2 H), 6,83 - 7,06 (m, 5 H), 7,05- 7,23 (m, 5 H).

EJEMPLO 241



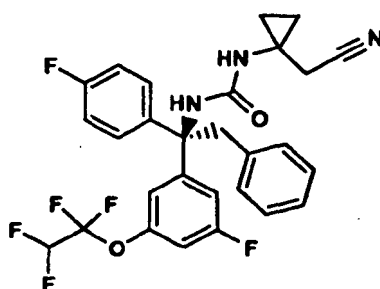
(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(1-(hidroximetil)ciclopropil)urea

Procedimiento 31



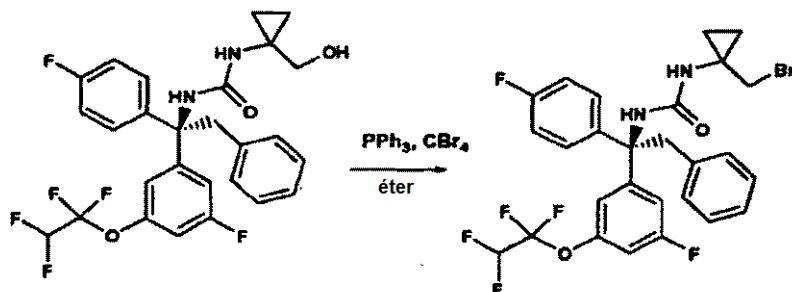
A una solución de 1-(3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)-ciclopropanocarboxilato de (R)-metilo (112 mg, 0,2 mmol), preparada por el procedimiento descrito en el Procedimiento 30, en THF (0,2 ml), se le añadió LiBH₄ (0,2 ml, 2 M en THF, 0,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 14 h, después se enfrió a 0 °C y se añadió HCl 1 N. La mezcla de reacción se diluyó con éter. La fase orgánica se lavó con H₂O y NaCl sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, dando un aceite incoloro. El aceite resultante se purificó por cromatografía ISCO (columna de 4 g, eluyendo con hexano al 0-100 % %/EtOAc durante 16 min) para producir (R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(1-(hidroximetil)ciclopropil)urea (Ejemplo 241) en forma de una espuma de color blanco (91 mg, rendimiento del 84 % %). CLEM: TR = 2,97 min [M+H]⁺ 539,2 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con CH₃CN al 10-90 % %/H₂O durante 4 minutos, que contenía NH₄OAc al 0,1 % %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, EDCI₃) ppm 0,61 - 0,81 (m, 4 H), 2,50 (s, 1 H), 3,31 - 3,50 (m, 2 H), 3,84 (ct, J = 12 Hz, 2 H), 4,93 (s, 1 H), 5,84 (t, J = 53 Hz, 1 H), 6,53 - 7,05 (m, 8 H), 7,05 - 7,24 (m, 5 H).

EJEMPLO 242



(R)-1-(1-(Cianometil)ciclopropil)-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea

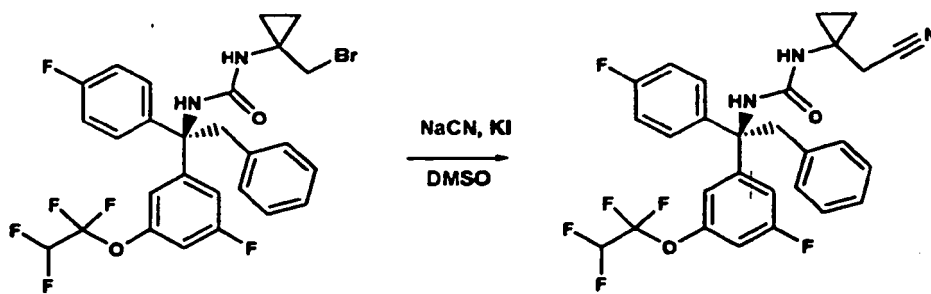
Procedimiento 32



A una solución de (R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(1-(hidroximetil)ciclopropil)urea (Ejemplo 241, 43 mg, 0,08 mmol) en éter (0,4 ml) se le añadió PPh₃ (48 mg, 0,18 mmol) y CBr₄ (58 mg, 0,18 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 14 h, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ISCO (columna de 4 g, eluyendo con hexano al 0-15 % %/EtOAc durante 14 min) para producir (R)-1-(1-(bromometil)ciclopropil)-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea en forma de un sólido de color blanco (8 mg, rendimiento del 17 % %). CLEM: TR = 4,06 min [M+H]⁺ 601,2 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 % %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 0,82 -

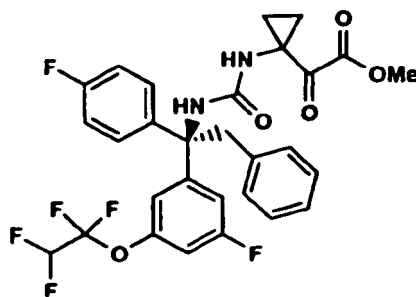
1,03 (m, 4 H), 3,47 (ct, J = 12 Hz, 2 H), 3,81 (AB ct, J = 12 Hz, 2 H), 5,01 (s, 1 H), 5,39 (s, 1 H), 5,86 (t, J = 53 Hz, 1 H), 6,61 - 6,78 (m, 2 H), 6,80 - 7,25 (m, 10 H).

Procedimiento 33



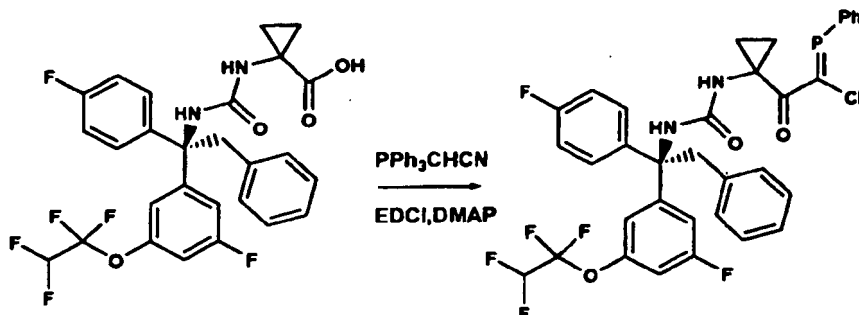
- 5 A una solución de (R)-1-(1-(bromometil)ciclopropil)-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea (8 mg, 0,013 mmol) en DMSO (0,3 ml) se le añadió NaCN (18 mg, 0,37 mmol) y KI (20 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex AXIA Luna, 30 x 100 mm, caudal 40 ml/min, ACN al 30-100 %
10 %/H₂O/TFA al 0,1 % % durante 12 min) para producir (R)-1-(1-(cianometil)ciclopropil)-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea (Ejemplo 242, 5 mg, rendimiento del 63 % %). CLEM: TR = 3,88 min [M+H]⁺ 548,3 (columna Phenomenex Luna C 18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 % %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 0,76-0,91 (m, 4 H), 2,58 (ct, J = 17 Hz, 2 H), 3,78 (ct, J = 12 Hz, 2 H), 5,49 (s, 1 H), 5,52 (s, 1 H), 5,87 (t, J = 53 Hz, 1 H), 6,66 (d, J = 6,6 Hz, 2 H), 6,84-6,95 (m, 3 H), 6,96 - 7,07 (m, 2 H), 7,07 - 7,26 (m, 5 H).

15 EJEMPLO 243



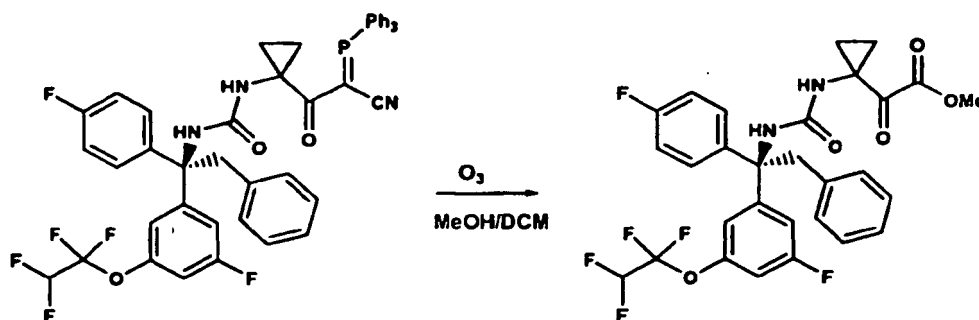
2-(1-(3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)ciclopropil)-2-oxoacetato de (R)-metilo

Procedimiento 34



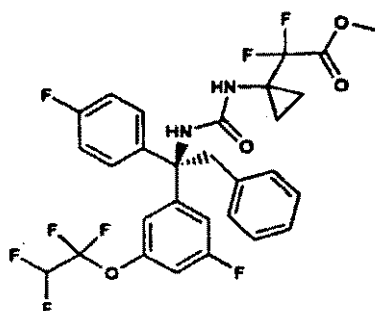
- 20 A una solución de ácido (R)-1-(3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)-ciclopropanocarboxílico (84 mg, 0,153 mmol), preparada por el procedimiento descrito en Procedimiento 30, en DCM (0,5 ml), se le añadió compuesto de 2-(fenilfosfinilideno)acetoniitrilo con bifenilo (1:1) (51 mg, 0,168 mmol), EDCI (32

mg, 0,168 mmol) y DMAP (3 mg, 0,024 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4,5 h, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ISCO (columna de 12 g, eluyendo con hexano al 0-100 % %/EtOAc) para producir compuesto de (R)-1-(1-(2-ciano-2-(fenilfosfinilidene)acetil)ciclopropil)-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea con bifenilo (1:1) en forma de un sólido de color blanco (53 mg, rendimiento del 42 %). CLEM: TR = 3,49 min [M+H]⁺ 836,4 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 50-100 % %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 % %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 0,78 - 1,00 (m, 2 H), 1,34 - 1,49 (m, 2 H), 3,79 - 3,95 (m, 2 H), 5,62 - 5,98 (m, 3 H), 6,67 - 6,94 (m, 7 H), 6,98 - 7,20 (m, 5 H), 7,37 - 7,66 (m, 15 H).



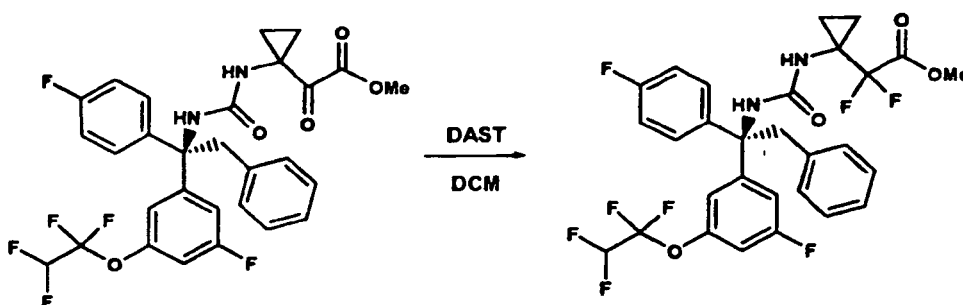
Una solución de (R)-1-(1-(2-ciano-2-(fenilfosfinilidene)acetil)ciclopropil)-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea con bifenilo (1:1) (53 mg, 0,063 mmol) en DCM/MeOH (0,7 ml/0,3 ml) se enfrió a -78 °C. Se burbujeó O₃ en la solución hasta que la solución se volvió de color azul claro. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ISCO (columna de 4 g) usando hexano/EtOAc (0-100 % %) para dar 2-(1-(3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)ciclopropil)-2-oxoacetato de (R)-metilo (Ejemplo 243) en forma de un sólido de color blanco (33 mg, rendimiento del 86 %). CLEM: TR = 2,99 min [M+H]⁺ 595,3 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 50-100 % %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 % %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 0,81 - 0,95 (m, 2 H), 1,04 - 1,18 (m, 2 H), 3,63 - 3,88 (m, 5 H), 5,48 (s, 2 H), 5,86 (t, J = 53 Hz, 1 H), 6,60 - 6,69 (m, 2 H), 6,80 - 7,02 (m, 5 H), 7,05 - 7,24 (m, 5 H).

EJEMPLO 244

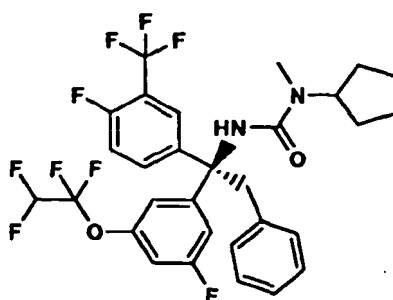


2,2-difluoro-2-(1-(3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)ciclopropil)acetato de (R)-metilo

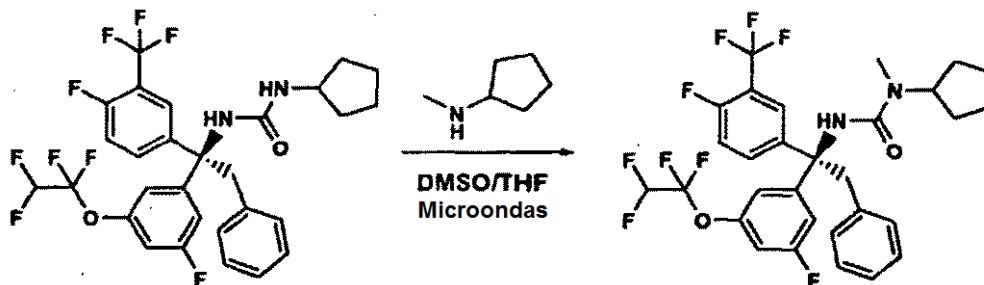
Procedimiento 35



A una solución de 2-(1-(3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)ciclopropil)-2-oxoacetato de (R)-metilo (Ejemplo 243, 24 mg, 0,040 mmol) en DCM (0,5 ml) a 0 °C, se le añadió DAST (40 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NaHCO_3 sat (0,5 ml), se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex Axia, 30 x 100 mm, caudal 40 ml/min, CH_3CN al 30-100 % H_2O /TFA al 0,1 % durante 13 min) para producir 2,2-difluoro-2-(1-(3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)ciclopropil)acetato de (R)-metilo (Ejemplo 244) en forma de un sólido de color blanco (3 mg, rendimiento del 12 %). CLEM: TR = 2,12 min $[\text{M}+\text{H}]$ 617,5 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % H_2O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) ppm 0,81 - 0,98 (m, 2 H), 1,21 - 1,35 (m, 2 H), 3,62 - 3,94 (m, 5 H), 4,96 (s, 1 H), 5,57 - 6,08 (m, 2 H), 6,61 - 6,72 (m, 2 H), 6,84 - 7,25 (m, 21 H).

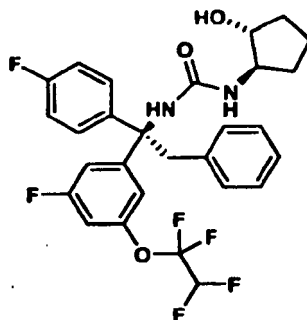
EJEMPLO 245

(R)-1-ciclopentil-3-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-1-metilurea,

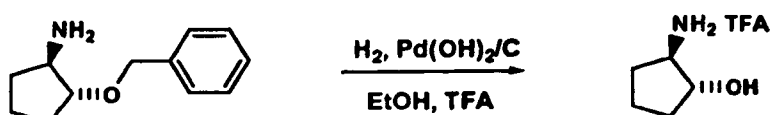
Procedimiento 36

A una solución de (R)-1-ciclopentil-3-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)urea (20 mg, 0,033 mmol), preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 2, en DMSO/THF (0,1 ml / 0,1 ml) se le añadió N-metilciclopentanamina (32 mg, 0,33 mmol). La solución resultante se agitó a 120 °C en irradiación por microondas durante 1800 s. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con EtOAc. Después, el filtrado se lavó con H_2O , NaCl sat. y se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por HPLC prep. (Phenomenex AXIA Luna 75 X 30 mm, columna de 5 μ , eluyendo con ACN al 10-90 % H_2O durante 10 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 40 ml/min, supervisando a 220 nm) para proporcionar (R)-1-ciclopentil-3-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-1-metilurea (Ejemplo 246) en forma de un liofilato de color blanco (13 mg, rendimiento del 65 %). CLEM: $[\text{M}+\text{H}]$ 619,2 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % H_2O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm).

EJEMPLO 246



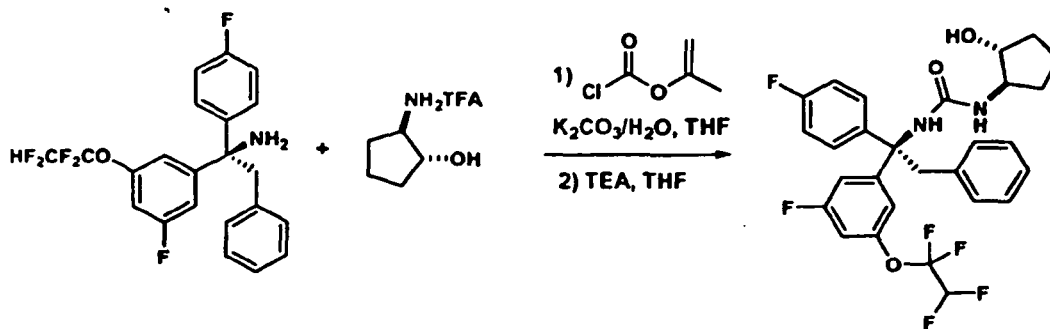
1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)urea



5

A una solución de (1R,2R)-2-(benciloxi)ciclopentanamina (3,5 g, 18,3 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió TFA (1,6 ml, 21,5 mmol), seguido de $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20 % en peso, 627 mg). La mezcla de reacción se desgasificó con Ar y se agitó a ta en una atmósfera de H_2 durante 3 días. El sólido resultante se filtró y se enjuagó con EtOH. El filtrado se concentró, produciendo sal TFA de (1R,2R)-2-aminociclopentanol (4,3 g, rendimiento del 100 % %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) ppm 1,00-1,13 (m, 1 H), 1,39- 1,57 (m, 2 H), 1,56- 1,76 (m, 2 H), 1,79- 1,94 (m, 1 H), 1,94-2,10 (m, 1 H), 3,06-3,23 (m, 1 H), 3,88 - 4,02 (m, 1 H), 7,84 - 8,07 (m, 2 H).

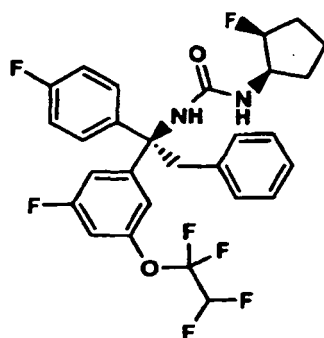
10



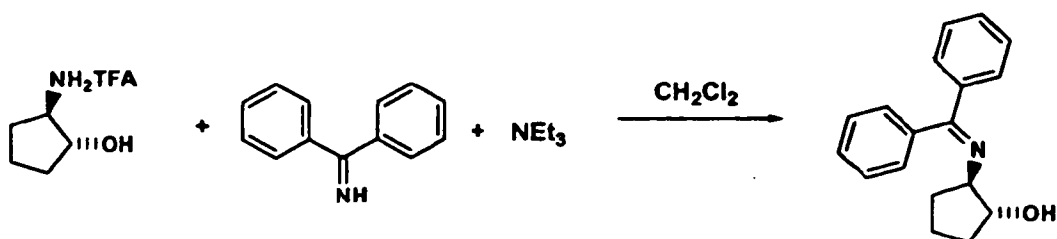
Se preparó 1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-((1R,2R)-2-hidroxiciclopentil)urea (Ejemplo 246) como se ha descrito en el Procedimiento 25. HPLC: TR = 3,94 min [M+H]⁺ 553,08 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % %/ H_2O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 % %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,07 - 1,35 (m, 1 H), 1,43 - 1,78 (m, 3 H), 1,80 - 1,98 (m, 2 H), 3,42 - 3,60 (m, 1 H), 3,61 - 3,73 (m, 1 H), 3,74 - 3,83 (m, 1 H), 3,83 - 3,96 (m, 1 H), 4,52 - 4,92 (m, 1 H), 5,66 - 6,03 (m, 2 H), 6,64 - 6,77 (m, 2 H), 6,80 - 6,89 (m, 1 H), 6,89 - 7,04 (m, 4 H), 7,04 - 7,22 (m, 4 H).

20

EJEMPLO 247



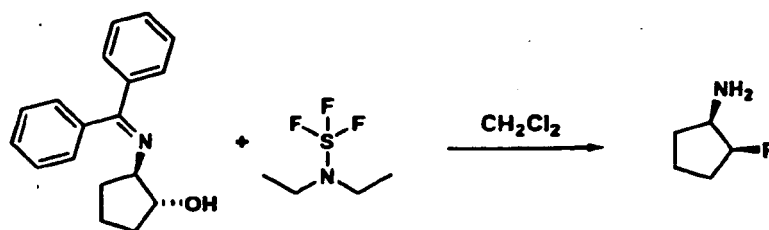
1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-((1R,2S)-2-fluorociclopentil)urea



5

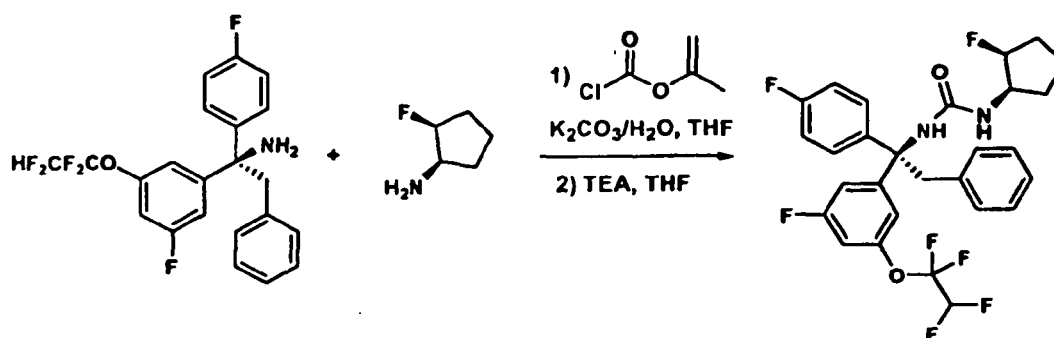
A una solución de sal TFA de (1R,2R)-2-aminociclopentanol (630 mg, 2,93 mmol) se le añadió difenilmetanimina (490 μ l, 2,93 mmol) y TEA (0,5 ml, 3,58 mmol) en CH_2Cl_2 (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO usando EtOAc y hexano como disolvente de elusión para producir (1R,2R)-2-(difenilmetilenoamino)ciclopentanol (697 mg, rendimiento del 90 % %) en forma de una goma incolora. HPLC: TR = 1,96 min [M+H]⁺ 266,13 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 % %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,49- 1,64 (m, 2 H), 1,66 - 1,91 (m, 3 H), 2,08-2,24 (m, 1 H), 3,55 - 3,71 (m, 1 H), 4,31 -4,47(m, 1 H), 7,15 - 7,25 (m, 2 H), 7,29 - 7,53 (m, 6 H), 7,61 - 7,67 (m, 2 H).

10

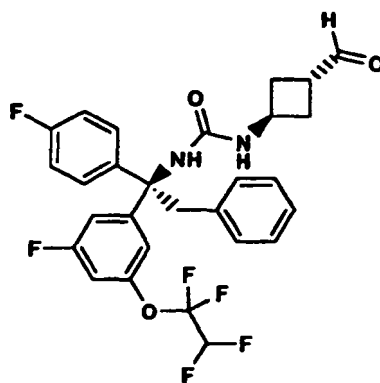


A una solución de (1R,2R)-2-(difenilmetilenoamino)ciclopentanol (112 mg, 0,42 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) a -20 °C se le añadió gota a gota DAST (67 μ l, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 16 h. La solución se concentró a presión reducida, produciendo (1R,2R)-2-fluorociclopentanamina en bruto (120 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15

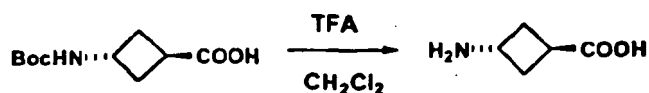


Se preparó 1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-((1R,2S)-2-fluorociclopentil)urea (Ejemplo 247) como se ha descrito en el Procedimiento 25, CLEM: TR = 4,07 min [M+H] 555,20 (columna Phenomenex Luna C 18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 % %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 % %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 1,02 - 1,12 (m, 6 H), 3,15 - 3,33 (m, 2 H), 3,89 (dd, 2 H), 5,10 - 5,24 (m, 1 H), 6,22 (t, 1 H), 6,71 - 6,82 (m, 2 H), 6,93 - 7,00 (m, 1 H), 7,01 - 7,33 (m, 9 H).

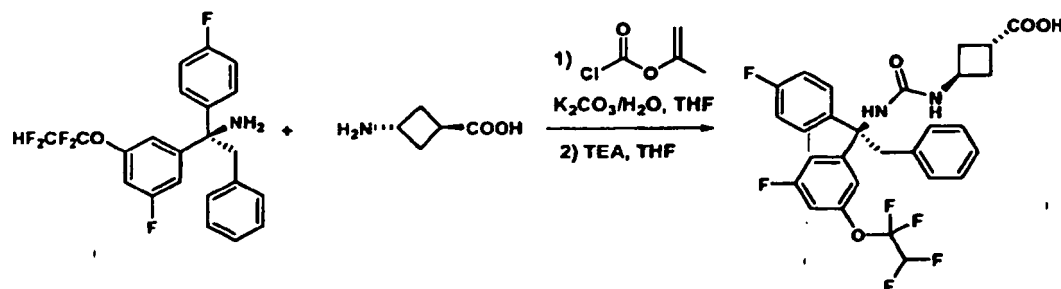


1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-((1r,3R)-3-formilciclobutil)urea

Procedimiento 39

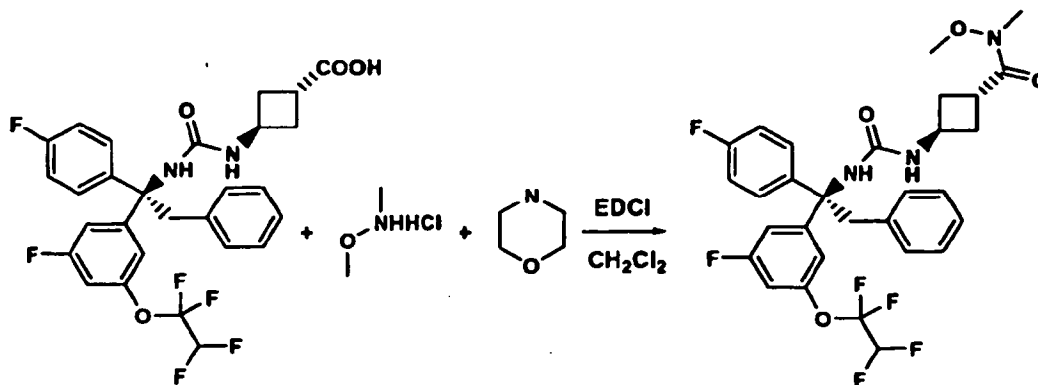


A una suspensión de ácido (1r,3r)-3-(terc-butoxycarbonilamino)ciclobutanocarboxílico (217 mg, 1 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) a temperatura ambiente, se le añadió en una porción TFA (0,37 ml, 2,7 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se concentró, produciendo ácido (1r,3r)-3-aminociclobutanocarboxílico (227 mg, rendimiento del 100 % %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,21 - 2,34 (m, 2 H), 2,35 - 2,46 (m, 2 H), 3,01 - 3,17 (m, 1 H), 3,65 - 3,85 (m, 1 H), 7,90 - 8,13 (m, 3 H).



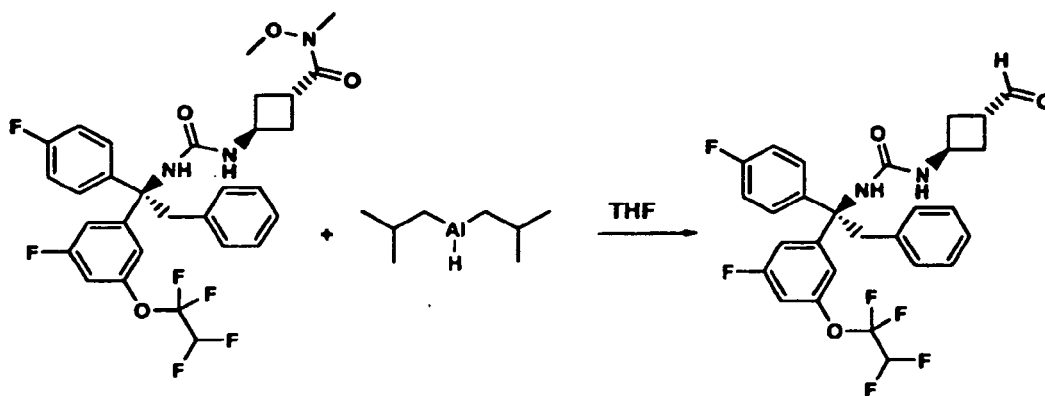
Usando el procedimiento descrito en el Procedimiento 25, se preparó ácido (1R,3r)-3-(3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)ciclobutanocarboxílico en forma de un sólido de color blanco (372 mg, rendimiento del 66 %). HPLC: TR = 3,90 min [M+H] 567,69 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm).

Procedimiento 40



A una solución de ácido (1R,3r)-3-(3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)ciclobutanocarboxílico (180 mg, 0,32 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml), se le añadió N,O-dimetilhidroxiamina HCl (31 mg, 0,32 mmol) y N-metilmorfolina (32 mg, 0,37 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -10 °C en una atmósfera de Ar. Después de 5 min, se añadió EDCI (61 mg, 0,39 mmol) y la mezcla de reacción se dejó que alcanzara ta y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO, produciendo (1R,3r)-3-(3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)-N-metoxi-N-metilciclobutanocarboxamida en forma de un sólido de color blanco (194 mg, rendimiento del 100 %). HPLC: TR = 3,94 min [M+H] 610,72 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, DMSO) ppm 2,55 - 2,63 (m, 2 H), 2,94 - 3,10 (m, 2 H), 3,61 - 3,71 (m, 3 H), 3,84 - 4,02 (m, 1 H), 4,13 - 4,21 (m, 3 H), 4,41 (dd, 2 H), 4,58 - 4,75 (m, 1 H), 5,92 - 6,05 (m, 2 H), 6,75 (t, 1 H), 7,24 - 7,33 (m, 2 H), 7,43 - 7,52 (m, 2 H), 7,54 - 7,64 (m, 3 H), 7,64 - 7,83 (m, 5 H).

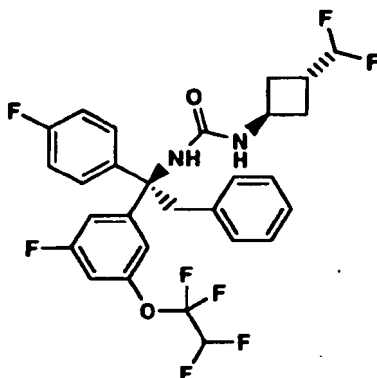
Procedimiento 41



A una solución de (1R,3r)-3-(3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)-N-metoxi-N-metilciclobutanocarboxamida (182 mg, 0,3 mmol) en THF (2 ml) a -78 °C, en una atmósfera de Ar, se le añadió gota a gota DIBAL-H (1,0 M en hexano, 0,75 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 20 min. Se añadió acetona (1 ml), seguido de tartrato de sodio y potasio acuoso saturado (5 ml) y éter (2 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 16 h. La fase acuosa se extrajo con éter (2 x 10 ml). Las fase orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO, usando EtOAc y hexano como disolvente de elusión para producir 1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-((1r,3R)-formilciclobutil)urea (Ejemplo 248), en forma de un sólido de color blanco (122 mg, rendimiento del 74 %). HPLC: TR = 3,89 min [M+H] 551,10 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,73 - 1,88 (m, 2 H), 2,35 - 2,49 (m, 2 H), 2,80 - 2,94 (m, 1 H), 3,64 (dd, 2 H), 3,81 - 3,98 (m, 1 H), 4,95 (d, 1 H), 5,20 - 5,29 (m, 1 H), 5,79

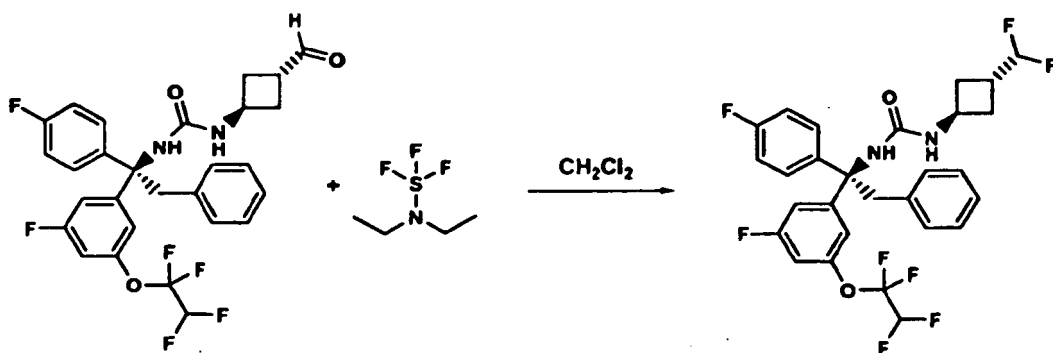
(t, 1 H), 6,56 (d, 2 H), 6,71 - 6,92 (m, 4 H), 6,92 - 7,16 (m, 5 H), 9,58 - 9,70 (m, 1 H).

EJEMPLO 249

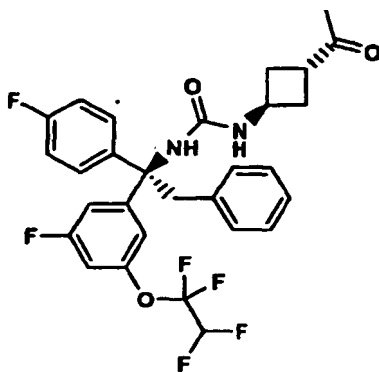


1-((1r,3R)-3-(difluorometil)ciclobutil)-3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea

5 Procedimiento 42

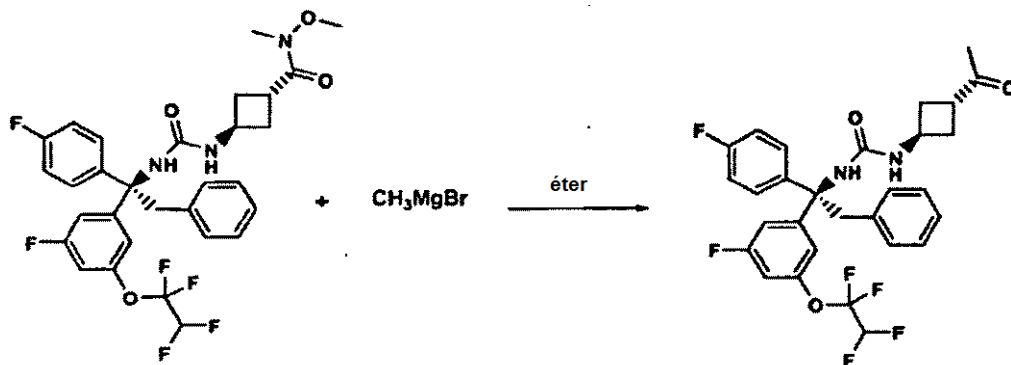


A una solución de 1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-((1r,3R)-formilciclobutil)urea (Ejemplo 248, 43 mg, 0,078 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) a ta se le añadió gota a gota DAST (30 µl, 0,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. (Phenomenex AXIA Luna 75 X 30 mm, columna 5 µ eluyendo con ACN al 10-90 %/H₂O durante 10 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 40 ml/min, supervisando a 220 nm). El producto se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida ISCO, produciendo 1-((1r,3R)-3-(difluorometil)ciclobutil)-3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea (Ejemplo 249) en forma de un sólido de color blanco (18 mg, rendimiento del 40 %). HPLC: TR = 4,03 min [M+H]⁺ 573,69 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ¹H (500 MHz, CD₃CN) δ ppm 1,98 - 2,08 (m, 2 H), 2,24 - 2,39 (m, 2 H), 2,46 - 2,65 (m, 1 H), 3,85 (dd, 2 H), 4,08 - 4,22 (m, 1 H), 5,45 - 5,56 (m, 1 H), 5,96 (t, 1 H), 6,19 (t, 1 H), 6,65 - 6,78 (m, 2 H), 6,88 - 6,97 (m, 2 H).



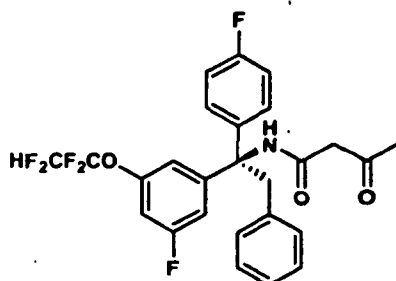
1-((1r,3R)-3-(difluorometil)ciclobutil)-3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea

Procedimiento 43



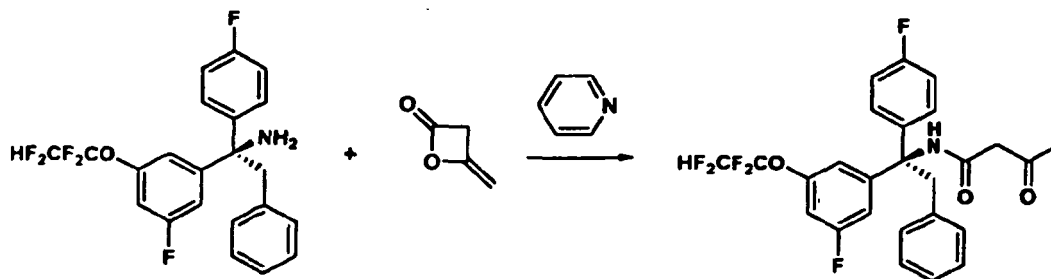
A una solución de 1(R,3/)-3-(3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)-N-metoxi-N-metilciclobutanocarboxamida, preparada como se ha descrito en el Procedimiento 40, (160 mg, 0,26 mmol) en éter (5 ml) a -40 °C, se le añadió gota a gota CH_3MgBr (3 M en éter, 0,2 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. La reacción se interrumpió con NaCl sat. y la fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO, usando EtOAc y hexano como disolvente de elución para producir 1-((1r,3R)-3-acetilciclobutil)-3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea (Ejemplo 250) en forma de un sólido de color blanco (32 mg, rendimiento del 22 %). HPLC: TR = 3,90 min [M+H]⁺ 565,3 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 2,03 - 2,09 (m, 2 H), 2,08 - 2,12 (m, 3 H), 2,41 - 2,54 (m, 2 H), 3,10 - 3,23 (m, 1 H), 3,88 (dd, 2 H), 3,98 - 4,07 (m, 1 H), 5,41 - 5,51 (m, 2 H), 6,21 (t, 1 H), 6,73 - 6,80 (m, 2 H), 6,93 - 7,00 (m, 2 H), 7,02 - 7,10 (m, 3 H), 7,12 - 7,30 (m, 6 H).

EJEMPLO 251



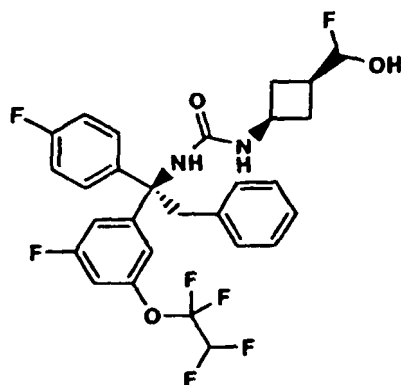
(R)-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-oxobutanamida

Procedimiento 44



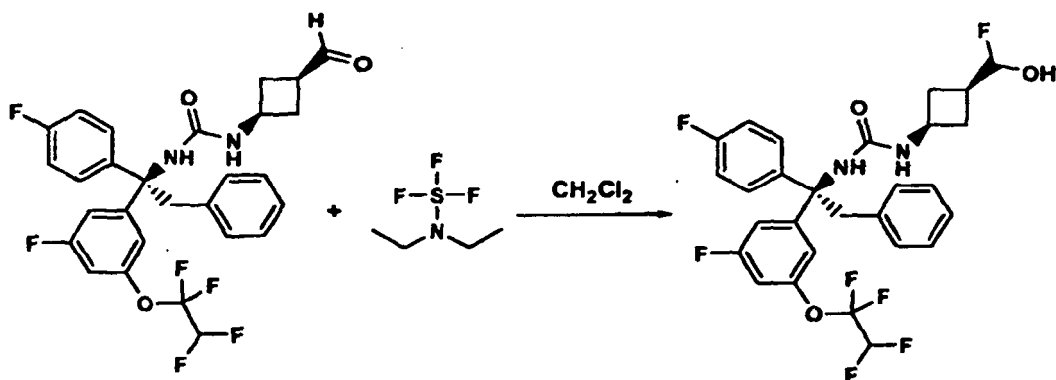
A una solución de (R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletanamina (28 mg, 0,07 mmol), preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 4, 5 y 6, en DCM (1 ml) se le añadió piridina (0,01 ml, 0,12 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C, seguido de la adición de 4-metilenooxetan-2-ona (0,01 ml, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Axia Luna, 30 x 75 mm, ACN al 40-100 %/ H_2O con TFA al 0,1 % durante 10 min, caudal 40 ml/min, supervisando a 220 nm), produciendo (R)-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-oxobutanamida (Ejemplo 251) en forma de un aceite incoloro (23 mg, rendimiento del 58 %). CLEM: TR = 3,71 min [M+H]⁺ 510,2 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 4

minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,23 (1 H, s), 7,04 - 7,20 (5 H, m), 6,96 - 7,02 (2 H, m), 6,87 - 6,92 (3 H, m), 6,61 (2 H, d, $J = 7,07$ Hz), 5,87 (1 H, t, $J = 2,78$ Hz), 3,94 (1 H, d, $J = 12,88$ Hz), 3,71 (1 H, d, $J = 12,88$ Hz), 3,43 (2 H, s), 2,24 (3 H, s).

EJEMPLO 252

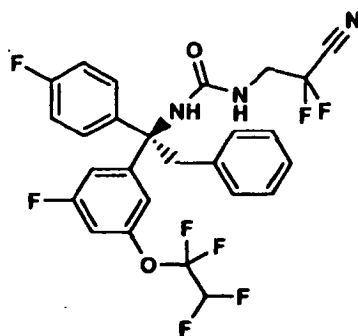
5

1-((1R,3S)-3-((S)-fluoro(hidroxi)metil)ciclobutil)-3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea

Procedimiento 45

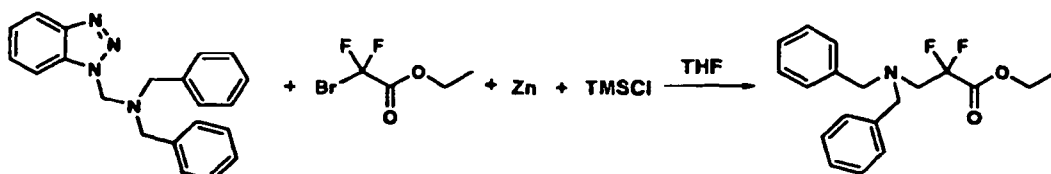
- 10 A una solución de 1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-((1S,3S)-3-formilciclobutil)urea (Ejemplo 248, 35 mg, 0,064 mmol) en CH_2Cl_2 (0,5 ml) se le añadió DAST (50 μl , 0,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 días, después se concentró y se purificó por HPLC prep., produciendo 1-((1R,3S)-3-((S)-fluoro(hidroxi)metil)ciclobutil)-3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea (Ejemplo 252) en forma de un sólido de color amarillo claro (20 mg, rendimiento del 56 %). CLEM: TR = 1,79 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 553,2 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,59 - 1,79 (m, 1 H), 1,95 - 2,15 (m, 1 H), 2,52 - 2,77 (m, 2 H), 2,90 - 3,07 (m, 1 H), 3,65 - 3,76 (m, 2 H), 3,99 - 4,16 (m, 1 H), 4,60-5,11 (m, 1 H), 5,56 - 6,07 (m, 2 H), 6,57 - 6,67 (m, 2 H), 6,78 - 7,32 (m, 12 H), 10,13 - 10,41 (m, 1 H).
- 15

EJEMPLO 253

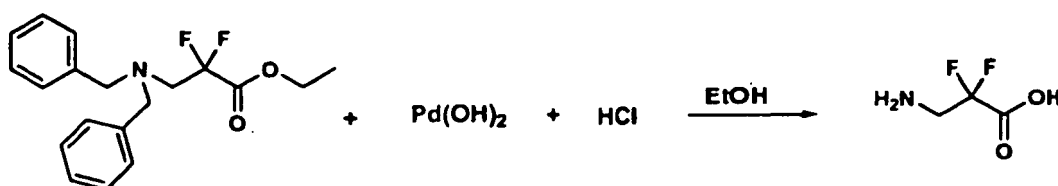


(R)-1-(2-ciano-2,2-difluoroetil)-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea

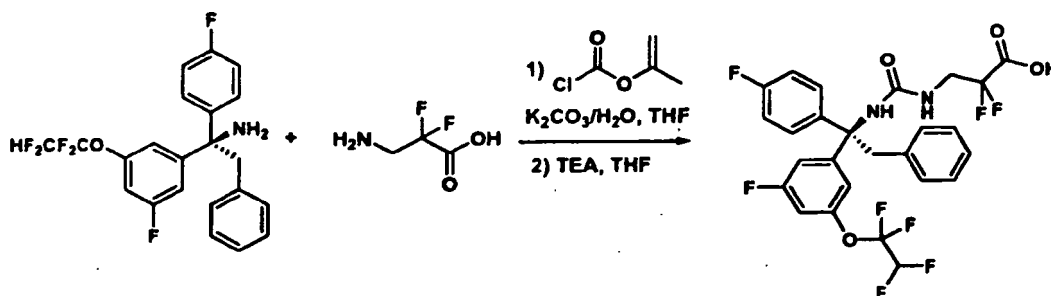
Procedimiento 46



A una suspensión de polvo de cinc (238 mg, 3,66 mmol) en THF (3 ml) en una atmósfera de Ar, se le añadió TMSCl (234 μ l, 1,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 min, seguido de la adición gota a gota de bromodifluoroacetato de etilo (260 μ l, 2,0 mmol). Después de 10 min, se añadió N-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)-N-bencil-1-fenilmetanamina (600 mg, 1,83 mmol) en THF (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 al 5 % en H_2O (10 ml). El sólido resultante se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se extrajo con EtOAc y las fase de EtOAc combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO, usando EtOAc y hexano como disolvente de elusión para producir 3-(dibencilamino)-2,2-difluoropropanoato de etilo en forma de un aceite incoloro (577 mg, rendimiento del 56 %). CLEM: TR = 4,09 min [M+H]⁺ 334,28 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm).

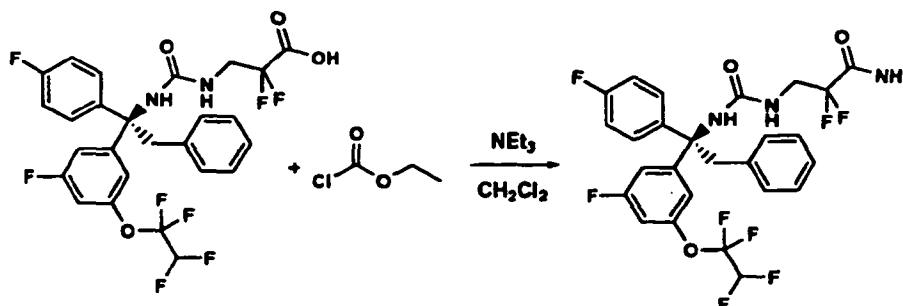


A una solución de 3-(dibencilamino)-2,2-difluoropropanoato de etilo (517 mg, 1,55 mmol) en EtOH (1 ml) se le añadió HCl 0,5 N (1 ml) y $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (20 %, 50 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2 durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró el sólido se aclaró con agua y éter. La fase acuosa se separó de la fase de éter y se liofilizó, produciendo ácido etil 3-amino-2,2-difluoropropanoico en forma de un sólido de color blanco (210 mg, rendimiento del 100 %). RMN ^1H (400 MHz, DMSO) ppm 3,27 - 3,46 (m, 2 H), 8,06 - 8,64 (m, 3 H).



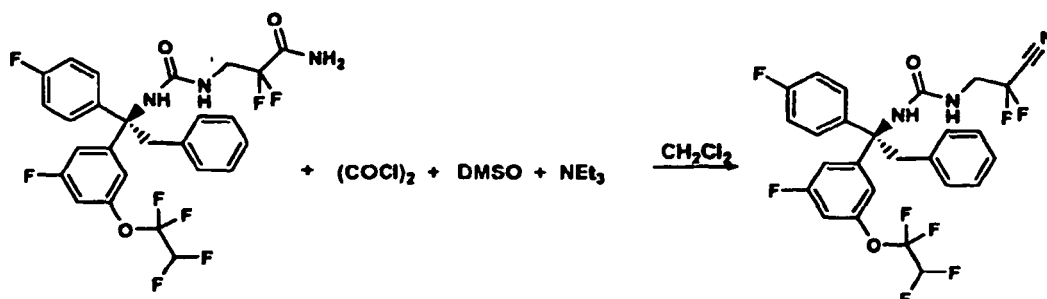
Usando el procedimiento descrito en el Procedimiento 25, se preparó ácido (R)-2,2-difluoro-3-(3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)propanoico (60 mg, 0,1 mmol) en forma de un sólido de color blanco (62 mg, rendimiento del 54 %). CLEM: TR= 1,97 min [M+H]⁺ 577,2 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm).

Procedimiento 47



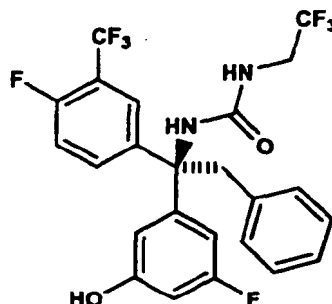
A una solución de ácido (R)-2,2-difluoro-3-(3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)propanoico (60 mg, 0,1 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) a 0 °C, se le añadió carbonocloridato de etilo (10 µl, 0,1 mmol), seguido de NEt₃ (0,021 ml, 0,15 mmol) y NH₃·H₂O (0,1 ml, 2,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min, después se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC prep. (Phenomenex AXIA Luna 75 X 30 mm, columna 5 µ, eluyendo con ACN al 10-90 %/H₂O durante 10 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 40 ml/min, supervisando a 220 nm) para producir (R)-2,2-difluoro-3-(3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)propanamida en forma de un sólido de color blanco (12 mg, rendimiento del 21 %). CLEM: TR = 3,85 min [M+H]⁺ 576,1 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm).

Procedimiento 48



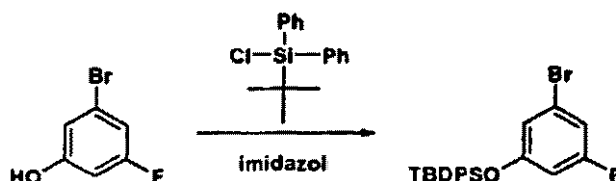
A una solución de (R)-2,2-difluoro-3-(3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)propanamida (12 mg, 0,02 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) a -78 °C, se le añadió DMSO (10 µl, 0,14 mmol), seguido de la adición de (COCl)₂ (2 M en CH₂Cl₂, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min y después se añadió gota a gota NEt₃ (0,03 ml, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep. (Phenomenex AXIA Luna 75 X 30 mm, columna 5 µ, eluyendo con ACN al 10-90 %/H₂O durante 10 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 40 ml/min, supervisando a 220 nm) para producir (R)-1-(2-ciano-2,2-difluoroetil)-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea (Ejemplo 253) en forma de un sólido de color blanco (7 mg, rendimiento del 62 %). CLEM: TR = 4,03 min [M+H]⁺ 558,2 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,71 (d, 2 H), 3,76 - 3,99 (m, 3 H), 4,75 - 4,84 (m, 1 H), 5,13 - 5,27 (m, 1 H), 5,86 (t, 1 H), 6,64 - 6,76 (m, 2 H), 6,86 - 6,96 (m, 3 H), 6,97 - 7,06 (m, 2 H), 7,07 - 7,23 (m, 5 H).

EJEMPLO 254

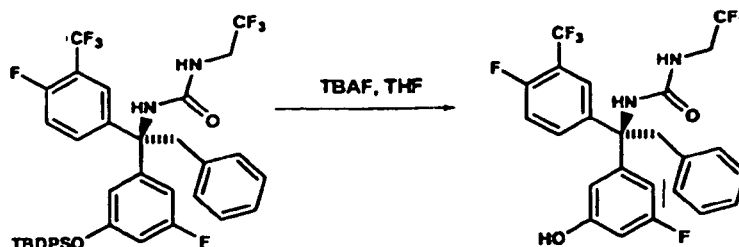


(R)-1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea

Procedimiento 49



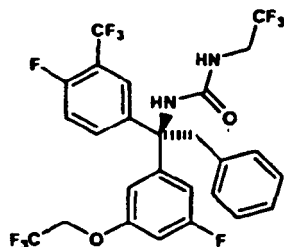
A una solución de 3-bromo-5-fluorofenol (5,7 g, 30 mmol), preparada como se ha descrito en el Procedimiento 3 e imidazol (4,0 g, 60 mmol, 2 equiv.) en THF anhidro (100 ml) a 0 °C, se le añadió cloruro de terc-butildifenil-sililo (9,6 ml, 1,3 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con hexano/EtOAc (1:1). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (2 x) y NaCl sat. (2 x), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc), dando (3-bromo-5-fluorofenoxi)(terc-butil)difenilsilano en forma de un aceite incoloro (7,5 g, rendimiento del 58 %).



Se preparó (R)-1-(1-(3-(terc-butildifenilsililo)-5-fluorofenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea como se ha descrito en los Procedimientos 4, 5, 6 y 10 (85 mg, rendimiento total del 37 %). CLEM: TR = 2,71 min [M+H] 757,3 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm).

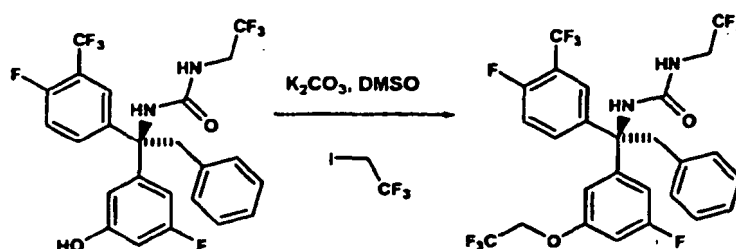
A una solución de (R)-1-(1-(3-(terc-butildifenilsililo)-5-fluorofenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea (85 mg, 0,11 mmol) en THF (1,5 ml), se le añadió TBAF (1,0 M en THF, 0,12 ml, 0,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se lavó con NH₄Cl sat., H₂O y NaCl sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc), dando (R)-1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea (Ejemplo 254, 45 mg, rendimiento del 77 %). CLEM: TR = 2,0 min [M+H] 519,1 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,20- 7,27 (3 H, m), 7,09-7,18 (3 H, m), 6,72 (1 H, d, J = 9,60 Hz), 6,66 (3 H, d, J = 7,07 Hz), 6,57 (1 H, s), 3,73 - 3,78 (1 H, m), 3,65 - 3,71 (1 H, m), 3,63 (1 H, d, J = 8,59 Hz), 3,47 - 3,58 (1 H, m).

EJEMPLO 255



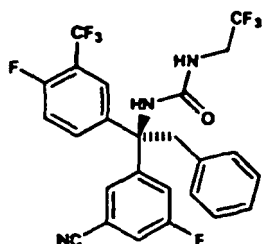
(R)-1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea

5 Procedimiento 50



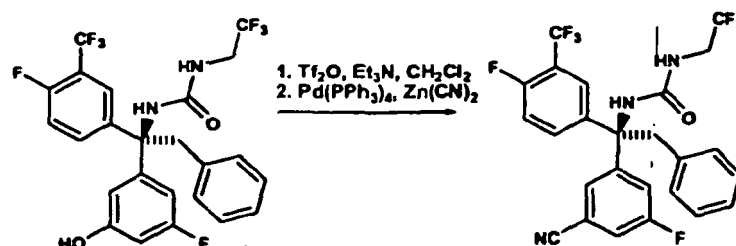
A una solución de (R)-1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea (Ejemplo 254, 15 mg, 0,03 mmol) en DMSO (0,15 ml), se le añadió ICH_2CF_3 (0,02 ml) y K_2CO_3 (20 mg, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante una noche. La reacción se enfrió a ta, se diluyó con CH_3CN , se filtró y se purificó por HPLC prep. (Phenomenex AXIA Luna 75 X 30 mm, columna 5 μ , eluyendo con ACN al 10-90 %/ H_2O durante 10 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 40 ml/min, supervisando a 220 nm) para dar (R)-1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea (Ejemplo 255) en forma de un sólido de color blanco (10 mg, rendimiento del 58 %). CLEM: TR = 2,18 min [M+H]⁺ 601,2 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,33 - 7,43 (2 H, m), 7,21 (1 H, d, J = 6,60 Hz), 7,12 - 7,19 (2 H, m), 6,68 (2 H, d, J = 7,70 Hz), 6,54 - 6,63 (3 H, m), 4,19 - 4,30 (2 H, m), 3,73 - 3,84 (4 H, m).

EJEMPLO 256



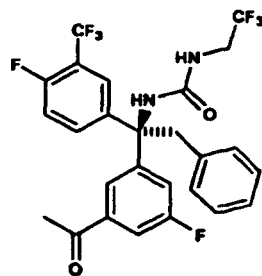
(R)-1-(1-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea

Procedimiento 51



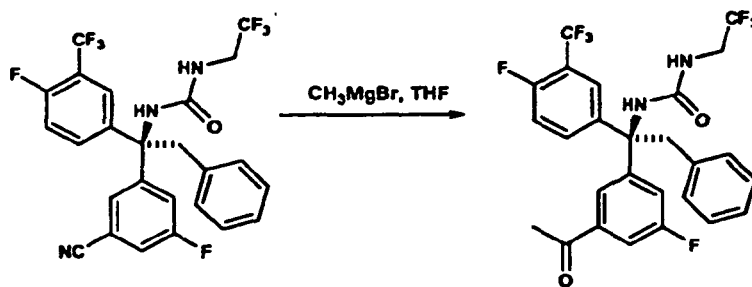
A una solución de (R)-1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea (Ejemplo 254, 0,12 g, 0,23 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (2 ml) a 0 °C, en una atmósfera de argón, se le añadió Et_3N (0,05 ml, 0,4 mmol), seguido de la adición gota a gota de anhídrido trifluoroacético (0,05 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después se diluyó con CH_2Cl_2 (10 ml). La fase orgánica se lavó con H_2O , NaCl sat., se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/ EtOAc), dando trifluorometanosulfonato de (R)-3-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenilo (65 mg). CLEM: TR = 2,34 min $[\text{M}+\text{H}]$ 651,4 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm). A una solución de trifluorometanosulfonato de (R)-3-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenilo (65 mg, 0,1 mmol) en DMF (0,4 ml) se le añadió $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (70 mg) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (cantidad catalítica). La mezcla de reacción se calentó a 105 °C en un vial cerrado herméticamente durante 2 h. Después de enfriar a ta, la solución de reacción se filtró y el sólido se aclaró con EtOAc . El filtrado se lavó con NaHCO_3 sat., H_2O y NaCl sat., se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/ EtOAc), dando (R)-1-(1-(3-ciano-5-fluorofenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea (Ejemplo 256, 37 mg, rendimiento del 30 % en 2 etapas). CLEM: TR = 3,88 min $[\text{M}+\text{H}]$ 528,2 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,31 (m, 2 H), 7,26-7,13 (m, 4 H), 7,02-6,93 (m, 3 H), 6,66 (d, J = 7,7 Hz, 2 H), 5,24 (s, a, 1H), 5,05 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,80 (AB, J = 12,6 Hz, 2 H), 3,74 (m, 2 H).

EJEMPLO 257



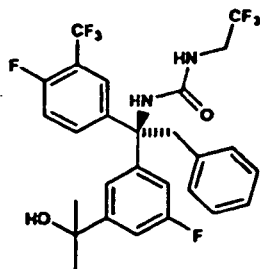
(R)-1-(1-(3-acetil-5-fluorofenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea

Procedimiento 52



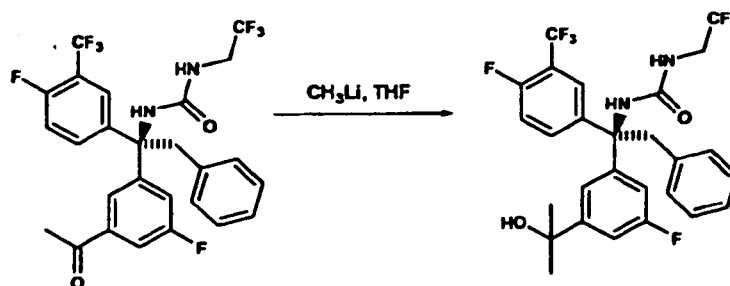
A una solución de (S)-1-(1-(3-cianofenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea (Ejemplo 256, 30 mg, 0,06 mmol) en THF (1 ml) a ta, se le añadió CH_3MgBr (3,0 M en Et_2O , 0,1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 48 °C - 55 °C durante 2,5 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadió HCl 1 N y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min a ta. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc , se lavó con H_2O , NaCl sat., se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/ EtOAc), dando (R)-1-(1-(3-acetil-5-fluorofenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea (Ejemplo 257, 26 mg, rendimiento: 84 %). CLEM: TR = 3,90 min $[\text{M}+\text{H}]$ 545,2 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,58 (m, 1 H), 7,53 (m, 1 H), 7,36 (m, 2 H), 7,23 (m, 1 H), 7,16 (m, 4 H), 6,68 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 5,43 (s, a, 1 H), 5,17 (m, 1 H), 3,88 (dd, J = 23,2, 12,9 Hz, 2 H), 3,78 (m, 2 H), 3,03 (s, 3 H).

EJEMPLO 258



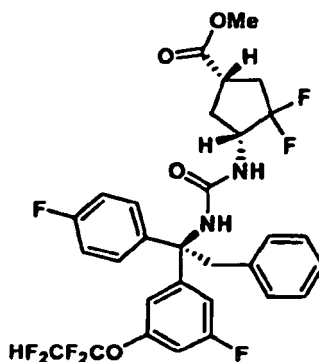
(R)-1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea

5 Procedimiento 53



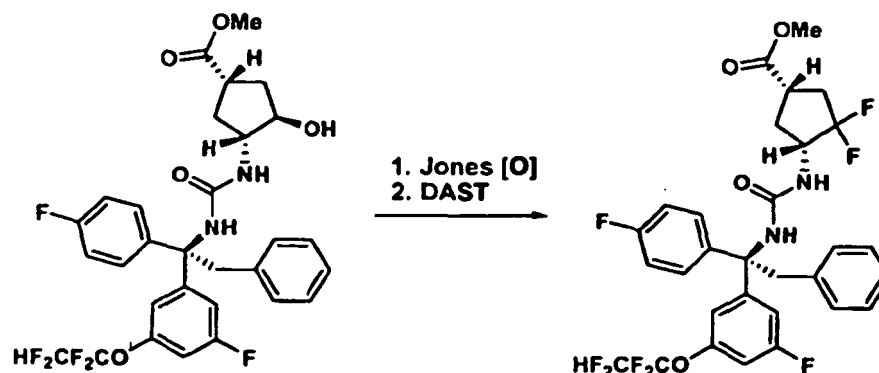
A una solución de (R)-1-(1-(3-acetil-5-fluorofenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea (Ejemplo 257, 20 mg, 0,037 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C, en una atmósfera de argón, se le añadió gota a gota CH_3Li (1,4 M en Et_2O , 0,04 ml), 0,056 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se inactivó con NH_4Cl sat. y HCl 0,5 N y la fase acuosa se extrajo con EtOAc . Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , NaCl sat., se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos / EtOAc), dando (R)-1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea (Ejemplo 258, 8 mg, rendimiento del 39 %). CLEM: TR = 3,89 min $[\text{M}+\text{H}]$ 559,4, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 4 minutos, que contenía 0,1 % NH_4Cl ; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) ppm 7,51-7,45 (m, 2 H), 7,21-6,96 (m, 6 H), 6,68 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 6,61 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 5,43 (s, a, 1 H), 5,17 (m, 1 H), 4,01 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 3,85-3,62 (m, 3 H), 1,46 (s, 3 H), 1,44 (s, 3 H).

EJEMPLO 259



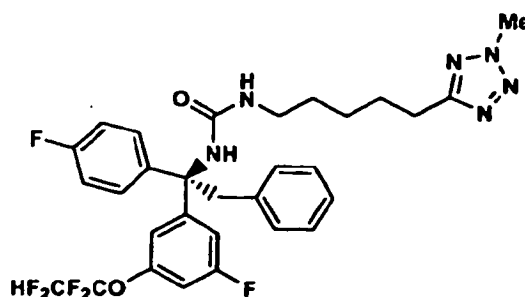
3,3-difluoro-4-(3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-ureido)ciclopentanocarboxilato de (1S,4R)-metilo

Procedimiento 54



A una solución de 3-(3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)-4-hidroxyciclopentanocarboxilato de (1S,3R,4R)-metilo, preparada como se ha descrito en el Procedimiento 12, (11 mg, 0,017 mmol) en acetona (430 μ l), se le añadió una solución de reactivo de Jones (17 μ l, solución 1 M). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h, después se filtró a través de una capa de celite. El lecho se lavó con acetona y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y la solución se lavó con H₂O. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (17 ml) y se añadió DAST (6,5 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, después se inactivó con NaCl sat. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Phenomenex Luna AXIA 10A, C18, eluyendo con MeCN /H₂O que contenía TFA al 0,1 %, supervisando a 220 nm) para proporcionar 3,3-difluoro-4-(3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)ciclopentanocarboxilato de (1S,4R)-metilo (Ejemplo 259, 9 mg, rendimiento del 85 %) en forma de una película. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,16-7,07 (m, 6 H), 7,00-6,83 (m, 6 H), 6,62 (d, J = 10 Hz, 2 H), 5,93-5,68 (m, 1 H), 5,37 (s, 1 H), 3,77 (d, J = 10 Hz, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 3,68-5,58 (m, 2 H), 2,90-2,84 (m, 1 H), 2,47-2,26 (m, 3 H), 1,60-1,53 (m, 1 H); CL/EM: TR = 3,97 min [M+H]⁺ 631,4 (columna Phenomenex Luna C 18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeCN al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía NH₄OAc al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm).

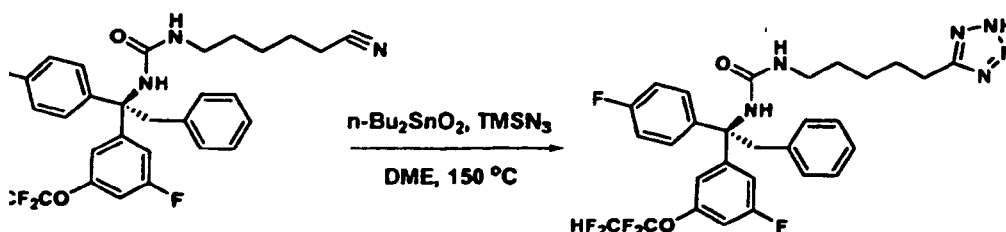
EJEMPLO 260



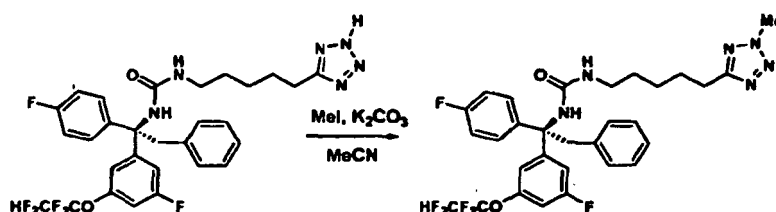
(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)pentil)urea

tetrazol-5-

Procedimiento 55

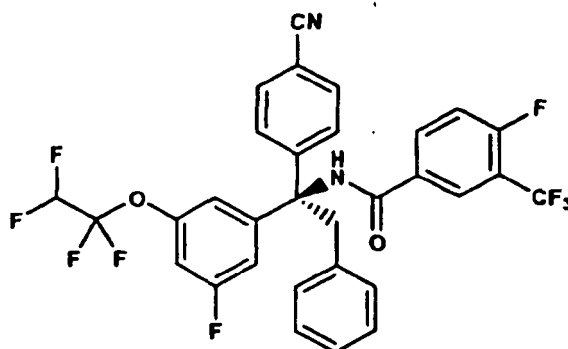


A una solución de (R)-1-(5-cianopentil)-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea, preparada por el procedimiento descrito en Procedimiento 12 (45 mg, 0,080 mmol) en DME (161 ml) a ta, se le añadió TMSN₃ (0,013 ml, 0,16 mmol), seguido de n-Bu₂SnO₂ (2 mg, 0,008 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 10 min en radiación de microondas. Se añadió una cantidad adicional de TMSN₃ (0,013 ml, 0,16 mmol) y n-Bu₂SnO₂ (2 mg, 0,008 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 150 °C durante 10 min más en radiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa (Phenomena Luna AXIA 10A, C18, eluyendo con MeCN/H₂O que contenía TFA al 0,1 %, supervisando a 220 nm) para proporcionar (R)-1-(5-(2H-tetrazol-5-il)pentil)-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea (23 mg, rendimiento del 47 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, MeOH-d₄) 8 7,18-6,89 (m, 11 H), 6,71 (d, J = 5 Hz, 2 H), 6,37-6,16 (m, 1 H), 3,93 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3,81 (d, J = 15,0 Hz, 1 H), 3,08 (t, J = 5 Hz, 2 H), 2,94 (t, J = 5 Hz, 2 H), 1,83-1,76 (m, 2 H), 1,55-1,48 (m, 2 H), 1,41-1,35 (m, 2 H); CL/EM: TR = 3,736 min [M+H]⁺ 607,3 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6X 50 mm, eluyendo con MeCN al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía 0,1 % NH₄OAc; 4 ml/min, supervisando a 220 nm).



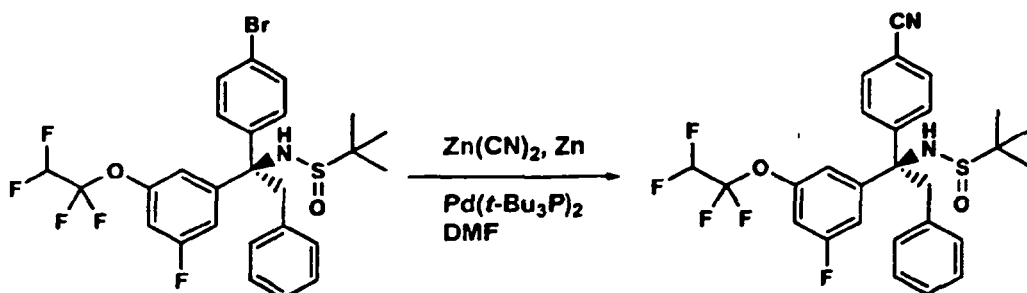
A una solución de (R)-1-(5-(2H-tetrazol-5-il)pentil)-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea (12 mg, 0,019 mmol) en MeCN (115 µl) a ta se añadió K₂CO₃ (3,2 mg, 0,023 mmol) seguido de MeI (1,5 µl, 0,023 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H₂O y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las fase orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa (Phenomena Luna AXIA 10A, C18, eluyendo con MeCN / H₂O que contenía TFA al 0,1 %, supervisando a 220 nm) para proporcionar (R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(5-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)pentil)urea (Ejemplo 260, 2 mg, rendimiento del 18 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) ppm 7,17-7,08 (m, 5 H), 6,99-6,85 (m, 5 H), 6,67 (d, J = 5 Hz, 2 H), 5,98-5,75 (m, 1 H), 4,23 (s, 3 H), 3,82 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3,68 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3,10-3,07 (m, 2 H), 2,85-2,82 (m, 2 H), 1,77-1,71 (m, 2 H), 1,46-1,40 (m, 2 H), 1,32-1,26 (m, 2 H); CL/EM: TR = 3,218 min [M+H]⁺ 621,2 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeCN al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía NH₄OAc al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm).

EJEMPLO 261

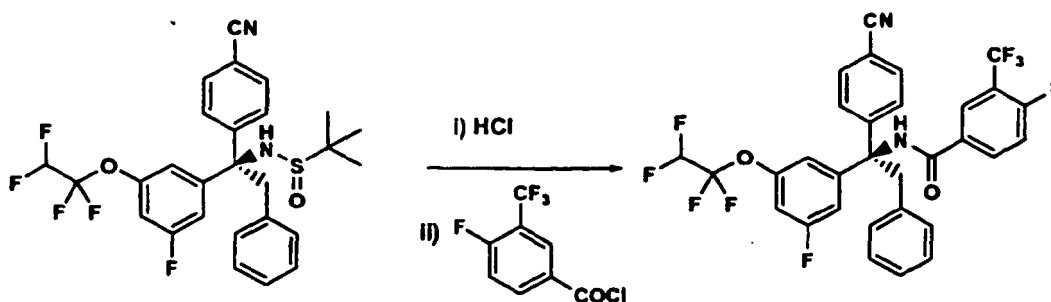


(R)-N-(1-(4-cianofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida

Procedimiento 56

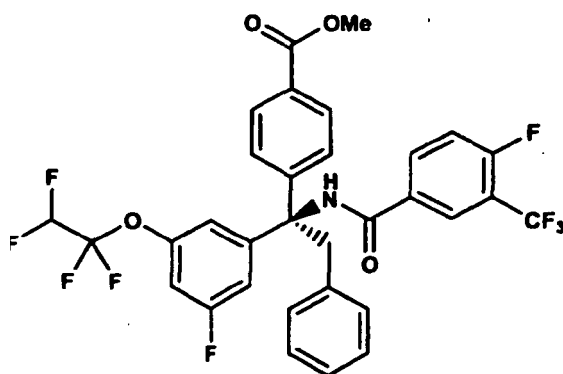


A una solución de (1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (2,44 g, 4,13 mmol), preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 4, 5 y 6, en DMF (20 ml), se le añadieron cianuro de cinc (970 mg, 8,27 mmol) y polvo de cinc (81 mg, 1,24 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con Ar y se puso en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió bis-tributilfosfina paladio (41 mg, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico sat. y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Mg₂SO₄, se filtraron y se concentraron, proporcionando N-((R)-1-(4-cianofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida en forma de un sólido de color blanco (2,08 g, rendimiento del 93 %). CL/EM: TR = 2,25 min [M+H]⁺ 537 (columna Chromolith Performance 18e, 4,6 x 100 mm, gradiente de CH₃OH al 10-90 %/H₂O con TFA al 0,1 % durante 2 min, 5 ml/min, supervisando a 220 nm).



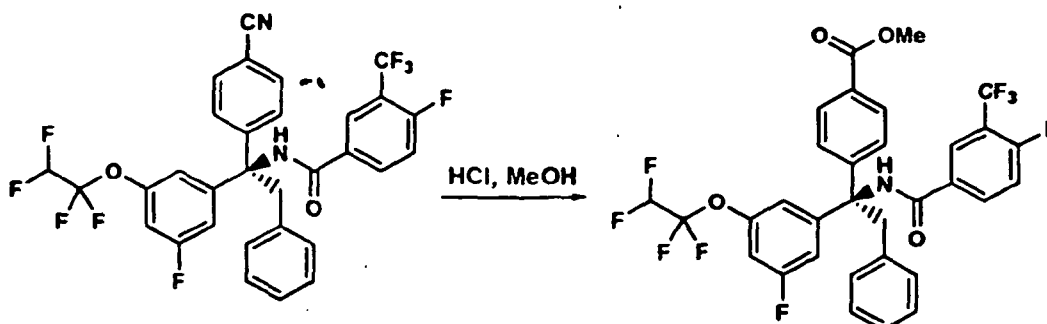
Siguiendo los Procedimientos 6 y 7, se preparó (R)-N-((1-(4-cianofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 261) en forma de un polvo de color blanco (380 mg, rendimiento del 89 %). CL/EM: TR = 2,33 min [M+H]⁺ 623 (columna Chromolith Performance 18e 4,6 x 100 mm, gradiente de CH₃OH al 10-90 %/H₂O con TFA al 0,1 % durante 2 min, 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 7,91 (1 H, d, J = 6,60 Hz), 7,81 - 7,86 (1 H, m), 7,67 (2 H, d, J = 8,24 Hz), 7,38 (2 H, d, J = 8,25 Hz), 7,24 (CHCl₃) 7,24 - 7,31 (2 H, m), 7,18 (2 H, t, J = 7,42 Hz), 7,05 (1 H, m), 6,90 (2 H, m), 6,64 - 6,75 (3 H, m), 5,88 (1 H, tt, J_{HH} = 2,75 Hz, J_{HF} = 53 Hz), 3,90 (2 H, s).

EJEMPLO 262



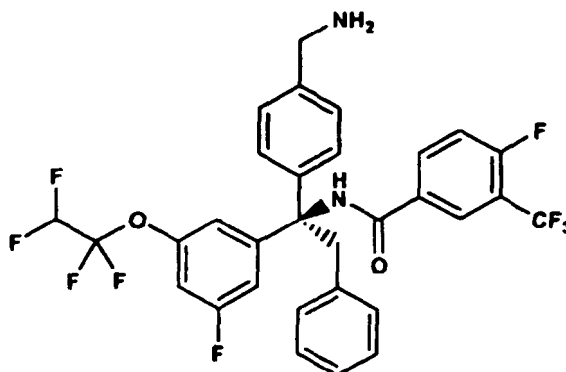
4-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletil)benzoato de (R)-metilo

Procedimiento 57



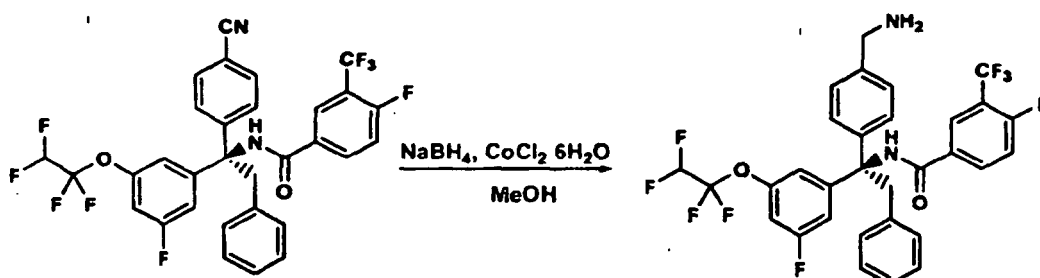
Se disolvió (R)-N-(1-(4-cianofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 261, 118 mg, 0,19 mmol) en metanol (10 ml). Se burbujeó gas cloruro de hidrógeno en la solución durante 5 min y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 22 h. Después, se burbujeó gas cloruro de hidrógeno a la mezcla de nuevo durante 4 min. Después de agitar durante 22 h más, la reacción se interrumpió con NaHCO₃ sat. y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, produciendo un sólido de color blanco. El sólido resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de sílice 12 g; gradiente de acetato de etilo al 0-50 %/hexano durante 12 min, 30 ml/min), proporcionando 4-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)benzoato de (R)-metilo (Ejemplo 262) en forma de un sólido de color blanco (92 mg, rendimiento del 74 %). CL/EM: TR = 2,37 min [M+H]⁺ 656 (columna Chromolith Performance 18e 4,6 x 100 mm, gradiente de CH₃OH al 10-90 %/H₂O con TFA al 0,1 % durante 2 min, 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 8,02 (2 H, d, J = 8,25 Hz), 7,92 (1 H, d, J = 6,60 Hz), 7,77 - 7,88 (2 H, m), 7,21 - 7,30 (3 H, m), 7,24 (s, CHCl₃), 7,15 (2 H, t, J = 7,42 Hz), 6,89 - 7,00 (3 H, m), 6,64 - 6,72 (3 H, m), 5,87 (1 H, tt, J_{HH} = 2,75 Hz, J_{HF} = 53 Hz), 4,03 (1 H, d, J = 13,19 Hz), 3,93 (3 H, s), 3,86 (1 H, d, J = 13,19 Hz).

EJEMPLO 263



(R)-N-(1-(4-(aminometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida

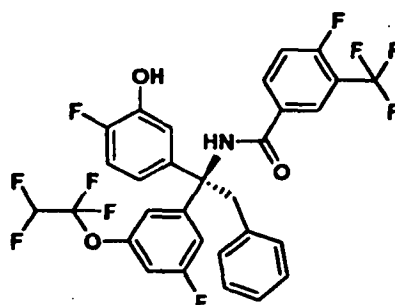
Procedimiento 58



A una solución de (R)-N-(1-(4-Cianofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 261, 59 mg, 0,095 mmol) en metanol (2 ml), se le añadió cloruro de cobalto hexahidrato (45 mg, 0,19 mmol), seguido de borohidruro sódico (36 mg, 0,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó

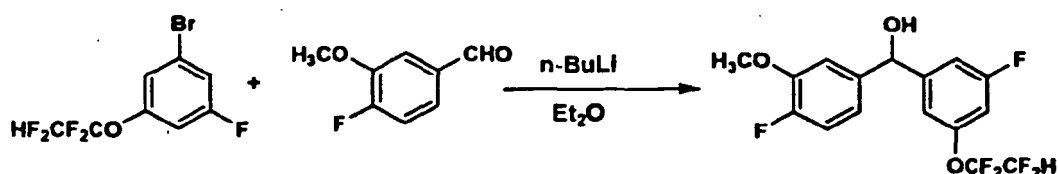
durante 13 h, después se inactivó con HCl (1,0 M, 2 ml) y se agitó durante 1 h más. La mezcla de reacción se diluyó con hidróxido de amonio sat. y después se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron, produciendo un sólido de color blanco. El sólido resultante se purificó por HPLC preparativa (columna YMC ODS-A s-5 20 x 100 mm; gradiente de MeOH al 50-90 %/ H_2O con TFA al 0,1 % durante 10 min, 20 ml/min, supervisando a 220 nm), proporcionando (R)-N-(1-(4-(aminometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 263) en forma de un sólido de color blanco (39 mg, rendimiento del 56 %). CL/EM: TR = 1,65 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 627 (columna Chromolith Performance 18e 4,6 x 100 mm, gradiente de CH_3OH al 10-90 %/ H_2O con TFA al 0,1 % durante 2 min, 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) ppm 8,06 (2 H, s a), 7,81 (1 H, d, $J = 6,05$ Hz), 7,67 - 7,77 (1 H, m), 7,34 (2 H, d, $J = 7,70$ Hz), 7,18 - 7,27 (3 H, m), 7,24 (CHCl_3 , s), 7,13 (2 H, t, $J = 7,42$ Hz), 6,90 (1 H, d, $J = 8,25$ Hz), 6,72 - 6,81 (3 H, m), 6,66 (2 H, d, $J = 7,15$ Hz), 5,88 (1 H, tt, $J_{\text{HH}} = 2,75$ Hz, $J_{\text{HF}} = 53$ Hz), 4,01 (2H, s a), 3,77- (2H, dd, $J = 29,1$ Hz, $J = 13,2$ Hz).

EJEMPLO 264



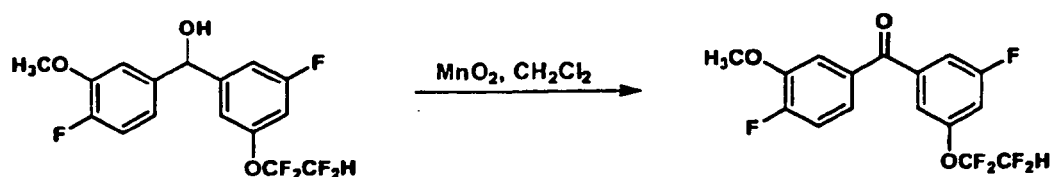
(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida

Procedimiento 59a



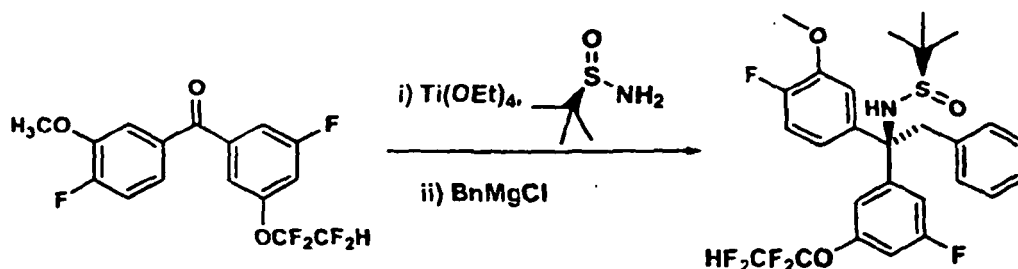
A una solución de 1-bromo-3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benceno, preparada como se ha descrito en el Procedimiento 3, (1,00 g, 3,44 mmol) en éter dietílico en (10 ml) a -72°C , se le añadió gota a gota n-BuLi 2,5 M (1,37 ml, 3,44 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a -72°C , después se añadió 4-fluoro-3-metoxibenzaldehído (0,53 g, 3,44 mmol) se añadió mientras que la temperatura de la mezcla de reacción se mantenía por debajo de -52°C . La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a -72°C . La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 N y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl sat., se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por ISCO usando un gradiente de EtOAc al 0-50 %/hexano como eluyente para producir (4-fluoro-3-metoxifenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metanol (0,83 g, rendimiento del 66 %). HPLC: TR = 3,85 min (columna Phenomenex Luna C18 5 μ , eluyendo con un gradiente de metanol acuoso al 10-90 % que contenía ácido fosfórico al 0,1 % durante 4 minutos, caudal 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ^1H (CDCl_3): 7,05 - 6,8 (m, 6 H), 5,87 (tt, $J = 2,8, 52,9$ Hz), 5,75 (s, 1 H), 3,85 (s, 3 H).

Procedimiento 59b



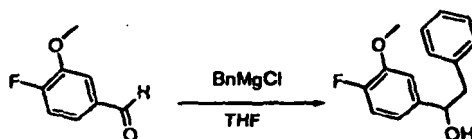
A una solución de (4-fluoro-3-metoxifenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metanol (0,58 g, 1,57 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió dióxido de manganeso activado (0,80 g, 7,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó

durante una noche a ta. Se añadió más cantidad de dióxido de manganeso (0,80 g, 7,86 mmol) y la reacción se agitó a ta durante una noche más. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se filtró a través de celite y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 . El filtrado se concentró a presión reducida, produciendo (4-fluoro-3-metoxifenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metanona (0,56 g, rendimiento del 98 %). HPLC: TR = 4,048 minutos (columna Phenomenex Luna C18 5 μ , eluyendo con metanol acuoso al 10-90 % que contenía ácido fosfórico al 0,1 % durante un gradiente de 4 minutos, caudal 4 ml/min, supervisando a 220 nm); CLEM: [M+H] 365,2 (columna Phenomenex Luna C18 5 μ , eluyendo con metanol acuoso al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 % durante un gradiente de 2 minutos, caudal 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,5-7,1 (m, 6 H), 5,92 (tt, J = 2,2, 53,6 Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H).



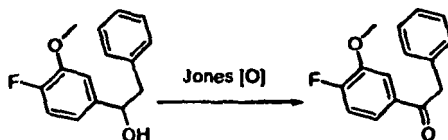
También puede prepararse (R)-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletal)-2-metilpropano-2-sulfonamida por los procedimientos descritos en los Procedimientos 59c, 59d, 59e y 59f.

Procedimiento 59c



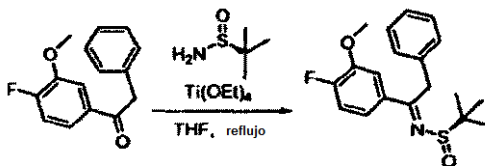
A una solución de 4-fluoro-3-metoxibenzaldehído (25 g, 162 mmol) en THF (150 ml) se le añadió una solución de cloruro de bencilmagnesio (solución 2 M en THF, 122 ml, 243 mmol) en THF (50 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se inactivó mediante la adición de NH_4Cl sat. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl sat., se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , eluyendo con EtOAc al 0-40 %/hexano) para producir 1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-feniletanol en forma de un aceite de color amarillo (24 g, rendimiento del 60 %). RMN ^1H (500 MHz, EDCl_3) δ ppm 7,27-7,32 (m, 2 H), 7,21-7,27 (m, 1 H), 7,16 (d, J = 7 Hz, 2 H), 7,01 (dd, J = 11,8 Hz, 1 H), 6,92 (dd, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,82 (ddd, J = 8,4, 1 Hz, 1 H), 4,80-4,88 (m, 1H), 4,66 (d, J = 6 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,91-3,04 (m, 2H).

Procedimiento 59d



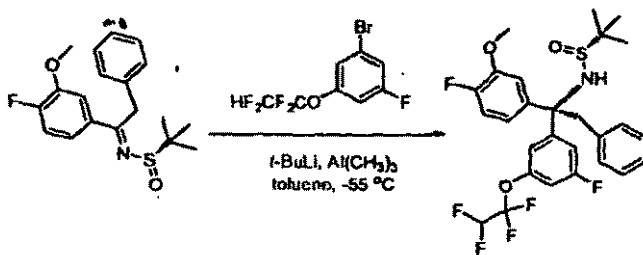
A una solución de 1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-feniletanol (23,7 g, 40,6 mmol) en acetona (240 ml) se le añadió reactivo de Jones (64 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante una noche, se inactivó mediante la adición de isopropanol y se diluyó con EtOAc. La porción orgánica se lavó con HCl 1 N (2 x), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo la 1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-feniletanona (15 g, rendimiento del 66 %). CLEM: TR = 3,250 min [M+H] 245,1 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 4 minutos, que contenía 0,1 % NH_4OAc ; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,62 (dd, J = 8, 1 Hz, 1 H), 7,60-7,55 (m, 1 H), 7,35-7,29 (m, 2 H), 7,26-7,23 (m, 3 H), 7,10 (dd, J = 10, 8 Hz, 1 H), 4,24 (s, 2 H), 3,89 (s, 3 H).

Procedimiento 59e



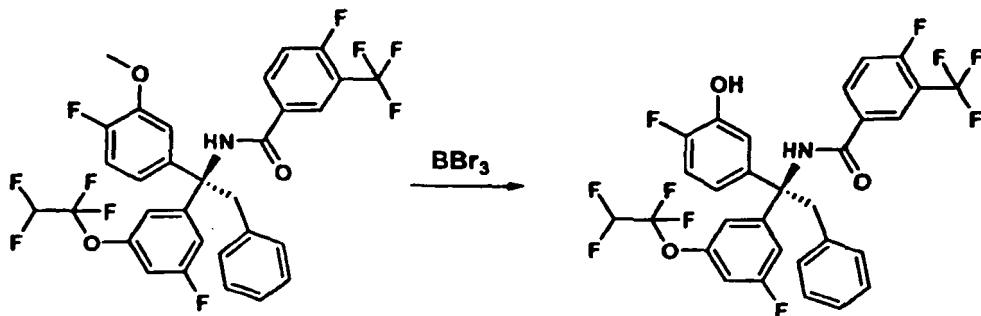
A una solución de 1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-feniletanona (13 g, 53 mmol) disuelta en THF (266 ml), se le añadió (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (7,8 g, 64 mmol) a ta, seguido de $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (17 ml, 80 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 48 h y después se dejó enfriar a ta. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con Et_2O . Se añadió H_2O y el sólido se filtró y se lavó con Et_2O . El filtrado se lavó con H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , eluyendo con EtOAc al 0-100 %/hexano) para producir (R,E)-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-feniletideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (12 g, rendimiento del 67 %). CLEM: TR = 3,655 min $[\text{M}+\text{H}]$ 348,2 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 4 minutos, que contenía NH_4OAc al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,60-7,53 (m, 1 H), 7,43-7,36 (m, 1 H), 7,29-7,15 (m, 5 H), 7,03 (dd, J = 11, 8 Hz, 1 H), 4,75 (d, J = 15 Hz, 1 H), 4,54 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 1,34 (s, 9 H).

Procedimiento 59f



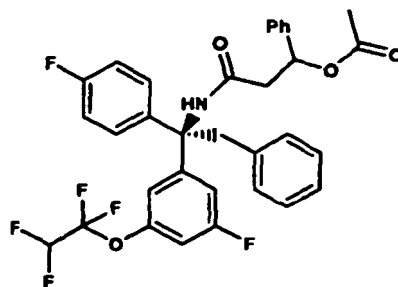
A una solución de 1-bromo-3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benceno (357 mg, 1,23 mmol) en tolueno (1,5 ml) a -60 °C, se le añadió n-BuLi (2,5 M en hexano, 352 ml, 0,88 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h de -20 °C a -55 °C. En un vial separado, a una solución a -78 °C de (R,E)-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-feniletideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (122 mg, 0,35 mmol) en tolueno (1 ml), se le añadió $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ (210 ml, 0,42 mmol). La solución resultante se agitó durante 10-15 min y después se añadió a la mezcla de (3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)lito. La mezcla de reacción combinada se agitó a -55 °C durante una noche y después se diluyó con EtOAc . La porción orgánica se lavó con H_2O y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las porciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Phenomenex Luna AXIA 100A, C18, 5 μ ; ACN al 10 %-90 %/ H_2O que contenía TFA al 0,1 %, supervisando a 220 nm), produciendo (R)-N-(R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil-2-metilpropano-2-sulfonamida (83 mg, rendimiento del 42 %). CLEM: TR = 3,49 min $[\text{M}+\text{H}]$ 560,1 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 4 minutos, que contenía NH_4OAc 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,21-7,12 (m, 3 H), 7,08 (dd, J = 11, 8 Hz, 1 H), 7,00-6,94 (m, 1 H), 6,91-6,81 (m, 4 H), 6,72-6,62 (m, 2H), 5,99-5,70 (m, 1 H), 4,36 (s, 1 H), 3,96 (d, J = 13 Hz, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,55 (d, J = 13 Hz, 1 H), 1,21 (s, 9 H).

Procedimiento 59g



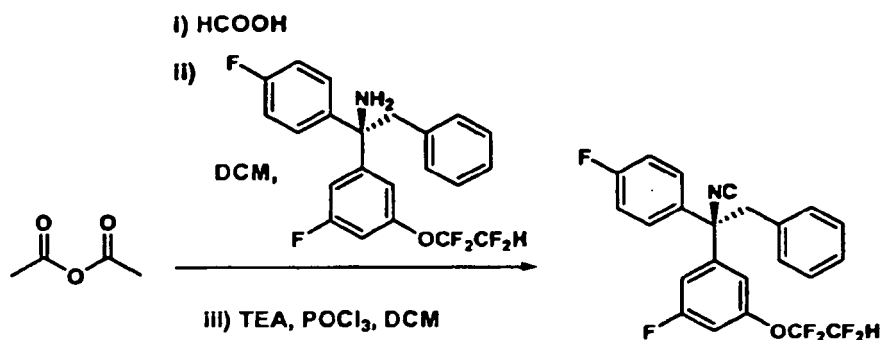
A una solución de (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida, preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 59a-f, 6 y 7, (2,8 g, 4,43 mmol) en CH_2Cl_2 (15 ml), se le añadió BBr_3 (12 ml, 12 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó mediante la adición de hielo. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO_3 sat. y NaCl sat., se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró, proporcionando (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 264) en forma de un aceite transparente (2,9 g, rendimiento del 100 %). CLEM: TR = 4,176 min [M+H] 632,2 (4 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm).

EJEMPLO 265

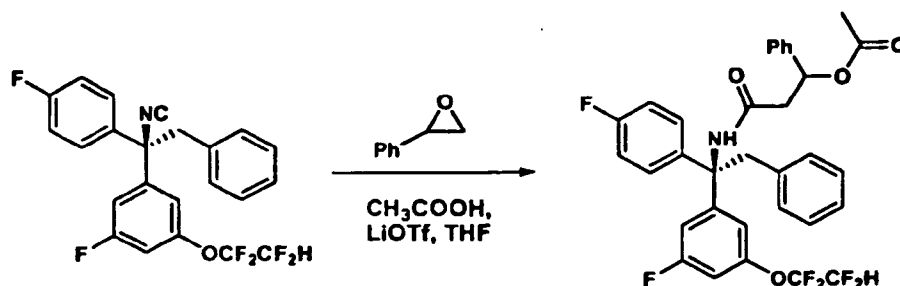


acetato de 3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletilamino)-3-oxo-1-fenilpropilo

Procedimiento 60

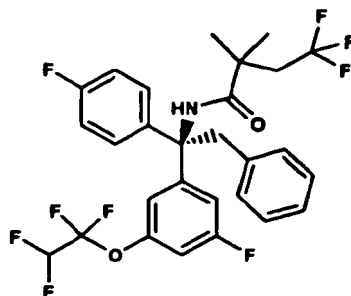


Una solución de anhídrido acético (10 ml, 106 mmol) y ácido fórmico (6 ml, 159 mmol) se calentó a 60 °C durante 3 h y después se enfrió a ta. Se añadió una alícuota de la solución resultante (0,623 ml) a una solución de (R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletanamina preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 4, 5 y 6 (83 mg, 0,2 mmol) en DCE (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h y después se concentró a presión reducida, produciendo un aceite transparente. El aceite resultante se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía ISCO (12 g) con EtOAc al 0-30 % en hexano, produciendo (R)-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)formamida en forma de un sólido de color blanco (72 mg, rendimiento del 81 %). CLEM: TR = 2,02 min [M-NHCOH] 409,1 (2 min, columna Phenomenex Luna C 18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH/ H_2O al 10-90 % durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm). A 0 °C, a una solución de (R)-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)formamida (72 mg, 0,16 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió trietilamina (0,06 ml, 0,43 mmol) y POCl_3 (0,016 ml, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, después se diluyó con EtOAc (15 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 sat. y NaCl sat., se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ISCO (12 g) con EtOAc al 0-30 % en hexano, produciendo (R)-1-fluoro-3-(1-(4-fluorofenil)-1-isociano-2-feniletil)-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benceno en forma de un sólido de color blanco (60 mg, rendimiento del 87 %). CLEM: TR = 2,10 min [M-NC] 409,1 (2 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,56 - 3,65 (m, 2 H), 5,74 - 6,01 (m, 1 H), 6,84 (d, J = 7,03 Hz, 2 H), 6,94 (d, J = 7,03 Hz, 3 H), 7,04 - 7,10 (m, 2 H), 7,16 - 7,26 (m, 3 H), 7,32 (dd, J = 9,01, 5,05 Hz, 2 H).



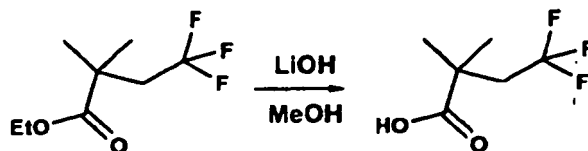
A una solución de 2-feniloxirano (0,009 ml, 0,08 mmol) en THF (1,5 ml) se le añadieron sucesivamente LiOTf (12 mg, 0,08 mmol), (R)-1-fluoro-3-(1-(4-fluorofenil)-1-isociano-2-feniletil)-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzeno (30 mg, 0,07 mmol) y ácido acético (0,004 ml, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La reacción se dejó enfriar a ta y se diluyó con EtOAc (15 ml). La fase orgánica se lavó con NaCl sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla en bruto resultante se purificó por HPLC preparativa (columna YMC ODS S5 30 x 100 mm, gradiente de MeOH al 30-100 % (90 % en agua, TFA al 0,1 %) durante 10 min con una caudal 40 ml/min y detección UV a 220 nm), produciendo acetato de 3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletilamino)-3-oxo-1-fenilpropilo (Ejemplo 265) en forma de un sólido de color blanco (26 mg, rendimiento del 62 %, mezcla 1:1 de diastereómero RR: RS). CLEM: TR = 2,19 min [M+H]⁺ 616,3 (2 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 4,27 min, Pureza 100 % (columna Phenomenex Luna C 18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,96 (d, J = 4,95 Hz, 3 H), 3,01 (ddd, J = 14,30, 6,87, 3,02 Hz, 1 H), 3,14 (td, J = 8,94, 5,22 Hz, 1H), 3,523 (d, J = 13,2 Hz, 0,5 H), 3,62 (m, 0,5 H), 3,72 (m, 0,5 H), 3,82 (d, J = 13,2 Hz, 0,5 H), 5,30 - 5,34 (m, 1 H), 5,74 - 5,97 (m, 1 H), 6,46 - 6,53 (m, 2 H), 6,60 (d, J = 10,45 Hz, 1 H), 6,67 - 6,72 (m, 1 H), 6,80 - 7,31 (m, 13 H).

EJEMPLO 266

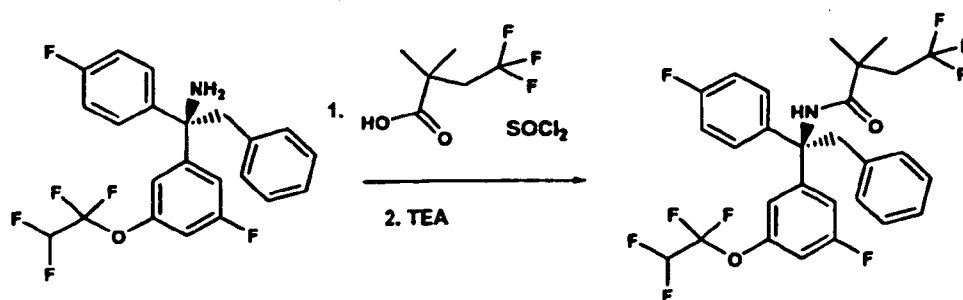


(R)-4,4,4-trifluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2,2-dimetilbutanamida

Procedimiento 61

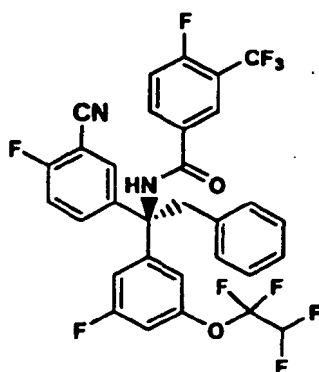


A una solución de 4,4,4-trifluoro-2,2-dimetilbutanoato de etilo (426 mg, 2,15 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió una solución de LiOH en H₂O (2 N, 5,35 ml, 10,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró y la mezcla resultante se diluyó con DCM y se lavó con HCl 3 N. La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fase orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron, produciendo ácido 4,4,4-trifluoro-2,2-dimetilbutanoico en forma de un aceite incoloro (370 mg, rendimiento del 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,35 (s, 6 H), 2,48 (ABct, J = 12 Hz, 2 H).



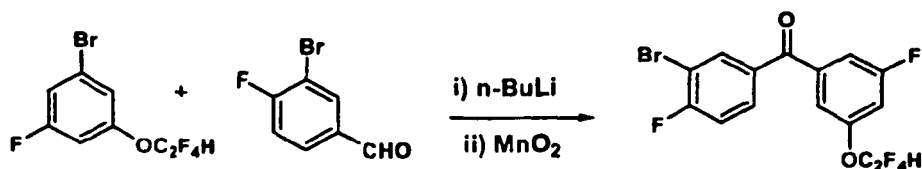
A una solución de ácido 4,4,4-trifluoro-2,2-dimetilbutanoico (30 mg, 0,176 mmol) en DCE (1 ml) se le añadió SOCl_2 (21 mg, 0,176 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió TEA (82 μl , 0,59 mmol), seguido de la adición de (R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletanamina, preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 4, 5 y 6, (25 mg, 0,059 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche, se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Axia, 30 x 100 mm, 40 ml/min, ACN al 40-100 %/ H_2O /TFA al 0,1 % durante 12 min), dando (R)-4,4,4-trifluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2,2-dimetilbutanamida (Ejemplo 266) en forma de un aceite de color parduzco (8 mg, rendimiento del 24 %). CLEM: TR = 2,13 min [M+H]⁺ 578,3 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl_3) ppm 1,28 (s, 6 H), 2,21 - 2,51 (m, 2 H), 3,77 (ABct, J = 13 Hz, 2 H), 5,83 (t, J = 53 Hz, 1 H), 6,37 (s, 1 H), 6,65 - 6,74 (m, 2 H), 6,75 - 6,95 (m, 3 H), 6,94 - 7,09 (m, 4 H), 7,09 - 7,31 (m, 3 H).

EJEMPLO 267



N-(1-(3-ciano-4-fluorofenil)-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida

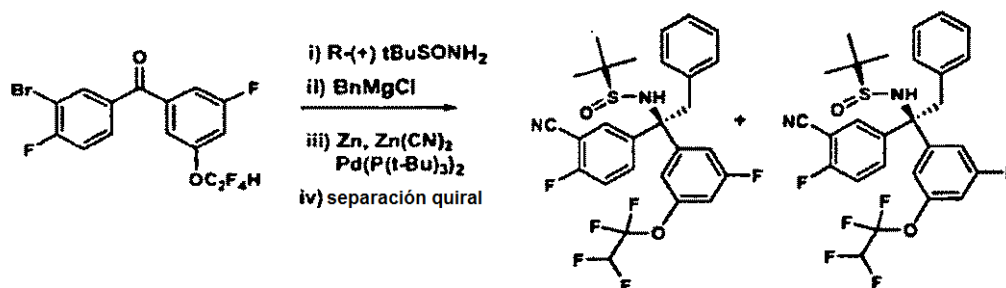
Procedimiento 62



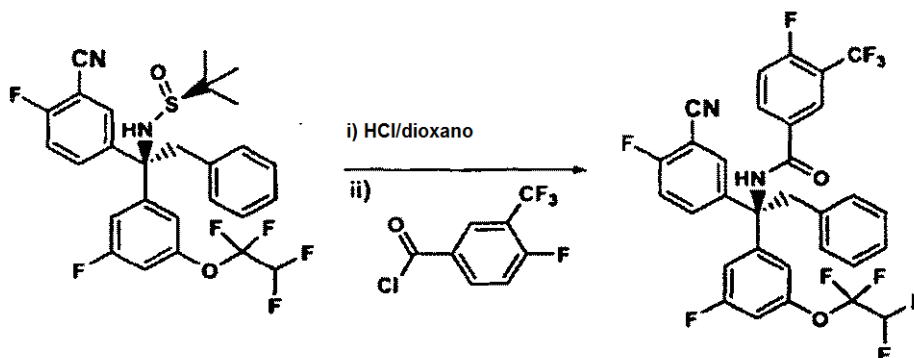
A una solución de 1-bromo-3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benceno (5,0 g, 17 mmol) en éter (40 ml) a -78°C , se le añadió una solución de n-butil-litio (6,9 ml, 2,5 M, 17 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y se añadió una solución de 3-bromo-4-fluorobenzaldehído (3,5 g, 17 mmol) en éter (10 ml). La reacción se agitó a -78°C durante 2 h, después se detuvo con NH_4Cl sat. y se calentó a temperatura ambiente. La fase de éter se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, produciendo (3-bromo-4-fluorofenil)(4-fluoro-2-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metanol en forma de un aceite de color ámbar (6,5 g, rendimiento del 92 %). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución de (3-bromo-4-fluorofenil)(4-fluoro-2-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metanol (29,5 g, 71,3 mmol) en diclorometano (600 ml), se le añadió MnO_2 (30 g, 345 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 h, después se añadieron 30 g más de MnO_2 y la reacción continuó en agitación durante una noche. La adición de MnO_2 se repitió dos veces y la reacción se agitó durante a total de 48 h, momento en el que se completó la reacción. La suspensión se filtró a través de una capa de celite, el filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO, produciendo (3-bromo-4-fluorofenil)(4-fluoro-

2-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metanona en forma de un aceite de color amarillo (rendimiento 60 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,06 (1 H, d, J = 6,59 Hz), 7,76 (1 H, ddd, J = 6,48, 4,50, 2,20 Hz), 7,38 - 7,44 (2 H, m), 7,21 - 7,29 (2 H, m), 6,09 - 5,83 (1 H, t).

Como alternativa, pueden usarse las siguientes condiciones para oxidar 3-bromo-4-fluorofenil)(4-fluoro-2-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metanol a (3-bromo-4-fluorofenil)(4-fluoro-2-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metanona: A una solución de (3-bromo-4-fluorofenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metanol (3,6 g, 8,67 mmol) en CH₂Cl₂ (53,0 ml) se le añadió dicromato de piridinio (4,89 g, 13,01 mmol) y tamices moleculares activado (8,67 g, ~1 g/gmmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió Celite (5 g) a la mezcla de reacción, la suspensión se agitó durante 15 minutos y después se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc al 20 % en Heptanos, se filtró a través de una columna de filtración Isolute SPE de 50 (Nº de pieza 120-1028F) sobre Na₂SO₄, dando una solución transparente de color amarillo pálido. Los disolventes se retiraron al vacío, dando un líquido de color amarillo que se purificó por cromatografía ISCO sobre gel de sílice (80 g, 60 ml/min, observación a 254 nm, elución con heptano:EtOAc).

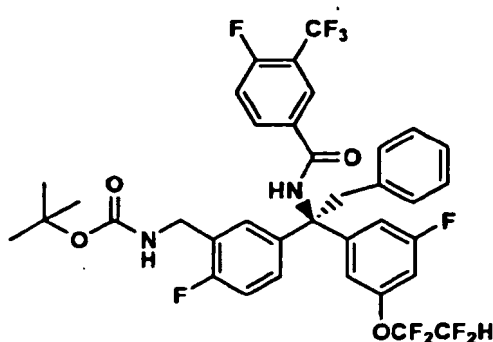


Se preparó N-(1-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida como se ha descrito en los Procedimientos 5 y 6. La mezcla de diastereómeros de N-(1-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida se separó por HPLC quiral preparativa (columna Chiralpak AD 20 m, 5 x 50 cm, eluyendo con IPA al 60 %/Heptano con caudal 50 ml/min). Se eluyó (R)-N-((S)-1-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-2-metilpropano-2-sulfonamida (0,224 g, rendimiento del 18 %) a un tiempo de retención de 19 min. CLEM: TR = 2,23 min. Pureza 71 % [M+H] 555,3 (2 min, columna Chromolith Performance RP 4,6 x 100 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 % con caudal de 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC quiral analítica: TR = 4,01 min (columna Chiralpak AD 10µ, 4,6 x 250 mm, elución isocrática con IPA al 50 %/Heptano con caudal de 1 ml/min, supervisando a 254 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,23 (s, 9 H), 3,55 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 3,97 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 5,89 (t, J = 53,17 Hz, 1H) 6,85 (d, J = 6,6 Hz, 2 H), 6,94 (s, 1 H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,12 - 7,22 (m, 4 H), 7,24 - 7,29 (m, 2 H), 7,37 (d, J = 4,8 Hz, 1 H). Se eluyó (R)-N-((R)-1-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-2-metilpropano-2-sulfonamida (0,266 g, rendimiento del 22 %) a un tiempo de retención de 41 min. CLEM: TR = 2,23 min, pureza 84 % [M+H] 555,3 (2 min, columna Chromolith Performance RP 4,6 x 100 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 % con un caudal de 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC quiral analítica: TR = 10,09 min (columna Chiralpak AD 10µ, 4,6 x 250 mm, elución isocrática con IPA al 50 %/Heptano con caudal de 1 ml/min, supervisando a 254 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 1,18 - 1,25 (m, 9 H), 3,59 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 3,99 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,30 (s, 1 H), 5,87 (t, 1H) 6,64 - 6,71 (m, 2 H), 6,90 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 7,15 - 7,22 (m, 3 H), 7,23 - 7,29 (m, 2 H), 7,64- 7,71 (m, 2 H).

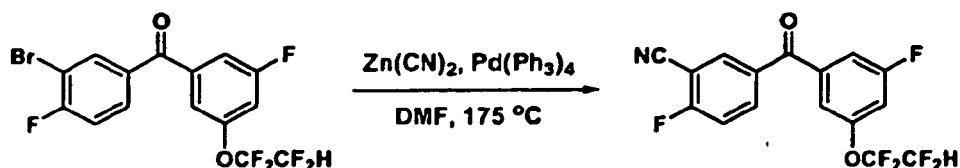


Se preparó (R)-N-(1-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 267) como se ha descrito en los Procedimientos 6 y 7. CLEM: TR = 2,342 min [M+H] 641,3 (2 min, columna Chromolith Performance RP 4,6 x 100 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O

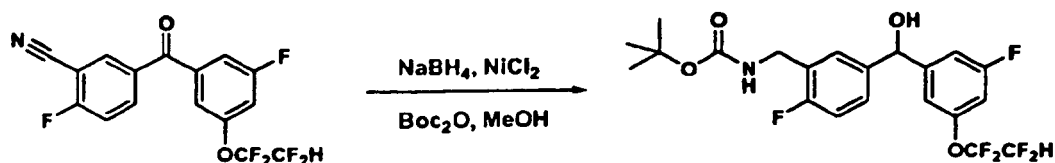
durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 % con un caudal de 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 4,358 min. Pureza 95 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 % con un caudal de 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,76 - 3,81 (m, 2 H), 5,89 (t, J = 53,1 Hz, 1 H), 6,68 - 6,73 (m, 3 H), 6,81 - 6,85 (m, 2 H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,19 - 7,30 (m, 6 H), 7,54 - 7,58 (m, 2 H), 7,82 - 7,86 (m, 1 H), 7,92 (d, J = 6,6 Hz, 1 H).

EJEMPLO 268

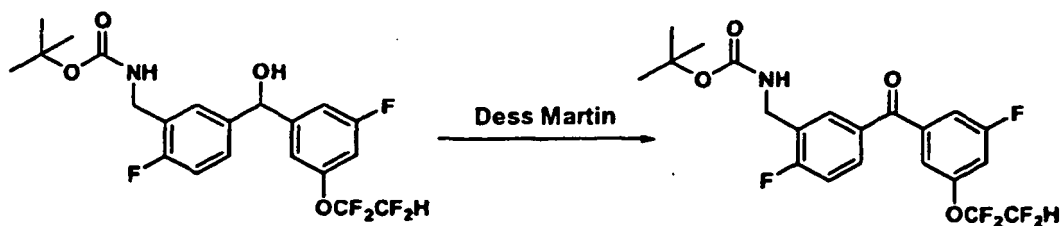
2-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)bencilcarbamato de (R)-terc-butilo

Procedimiento 63

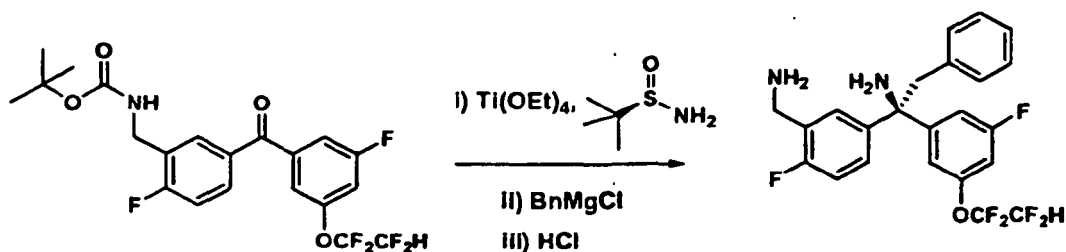
Una mezcla de (3-bromo-4-fluorofenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metanona, preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3 y 62 (2,0 g, 4,84 mmol), cianuro de cinc (568 mg, 4,84 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio (559 mg, 0,48 mmol) en DMF, se calentó a 175 °C en irradiación por microondas durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió en H₂O y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ISCO (columna de 12 g, EtOAc al 0-20 %/hexano), produciendo 2-fluoro-5-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzoyl)benzonitrilo en forma de un aceite incoloro (1,5 g, rendimiento del 86 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,11 (m, 2 H), 7,41 (m, 3 H), 7,27 (m, 1 H), 5,97 (m, 1 H).



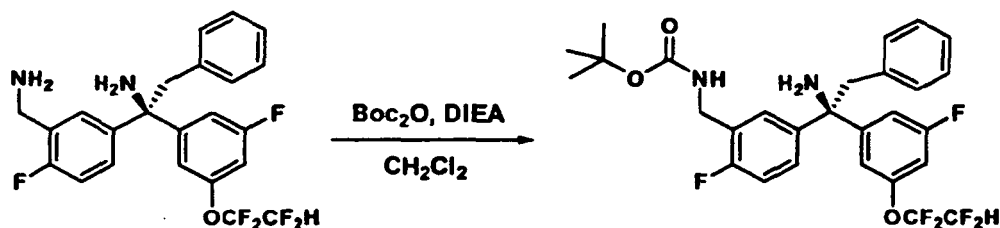
A una solución de 2-fluoro-5-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzoyl)benzonitrilo (1,30 g, 3,62 mmol), BOC₂O (1,68 ml, 7,24 mmol) y cloruro de níquel (II) (0,47 g, 3,62 mmol) en MeOH a 0 °C, se le añadió borohidruro sódico (0,96 g, 25,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y la solución se lavó con sat. NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, produciendo 2-fluoro-5-((3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)(hidroxi)metil)bencilcarbamato de terc-butilo en forma de un aceite transparente incoloro (1,43 g, rendimiento del 85 %). Este producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,32 (m, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 7,03 (m, 3 H), 6,87 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 5,90 (m, 2 H), 4,98 (s, 1 H), 4,31 (d, J = 5,05 Hz, 2 H).



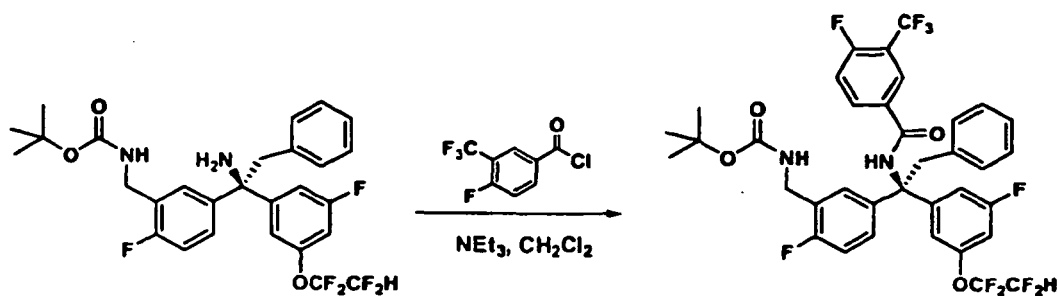
A una solución de 2-fluoro-5-(hidroxi(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-5-(trifluorometil)fenil)metil)bencilcarbamato de terc-butilo (1,43 g, 2,77 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) se le añadió 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-ona (1,77 g, 4,16 mmol) a ta. Después, se añadió agua (0,2 ml) en CH_2Cl_2 (1 ml) a la mezcla de reacción y la solución resultante se agitó a ta durante 3 h, después el sólido se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ISCO (columna de 12 g, EtOAc al 0-30 %/hexano), produciendo terc-butil 2-fluoro-5-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benzoilo) en forma de un aceite transparente incoloro (915 mg, rendimiento del 64 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,85 (d, $J = 7,07$ Hz, 1 H), 7,73 (m, 1 H), 7,40 (m, 2 H), 7,18 (m, 2 H), 7,00 (m, 1 H), 5,96 (m, 1 H), 1,41 (m, 9 H).



Siguiendo los Procedimientos 5 y 6, se preparó 5-((1R)-1-(1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-fluorobencilcarbamato de terc-butilo y se aisló por cromatografía ISCO (columna de 40 g, eluyendo con EtOAc al 0-40 %/hexano). Siguiendo el Procedimiento 6, se preparó (R)-1-(3-(aminometil)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletanamina en forma de un aceite incoloro (214 mg, rendimiento del 40 %). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,32 (d, $J = 5,50$ Hz, 1 H), 7,19 (m, 4 H), 6,98 (s a, 3 H), 6,84 (d, $J = 7,70$ Hz, 1 H), 6,72 (d, $J = 6,60$ Hz, 2 H), 5,86 (t, $J = 53,06$ Hz, 1 H), 3,85 (s a, 2 H), 3,50 (m, 2 H).

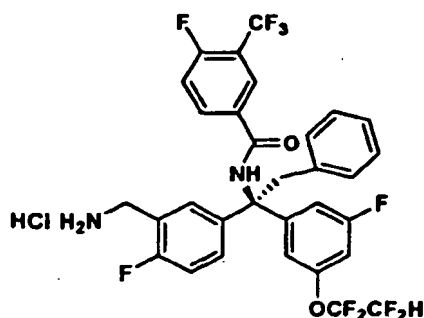


A una solución de (R)-1-(3-(aminometil)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletanamina (229 mg, 0,50 mmol) a 0 °C en CH_2Cl_2 (5 ml), se le añadieron DIEA (0,11 ml, 0,61 mmol) y $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0,12 ml, 0,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h, después se vertió en NH_4Cl sat. y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ISCO (12 g, EtOAc al 0-30 %/hexano), produciendo 5-(1-amino-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-fluorobencilcarbamato de (R)-terc-butilo en forma de una espuma de color blanco (202 mg, rendimiento del 72 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 3,49 (s, 2 H), 7,34 (m, 1 H), 7,17 (m, 4 H), 6,97 (m, 3 H), 6,83 (d, $J = 8,84$ Hz, 1 H), 6,73 (d, $J = 6,32$ Hz, 2 H), 5,86 (m, 1 H), 4,86 (s a, 1 H), 4,31 (d, $J = 4,55$ Hz, 2 H), 3,49 (s, 2 H), 1,42 (s, 9 H).



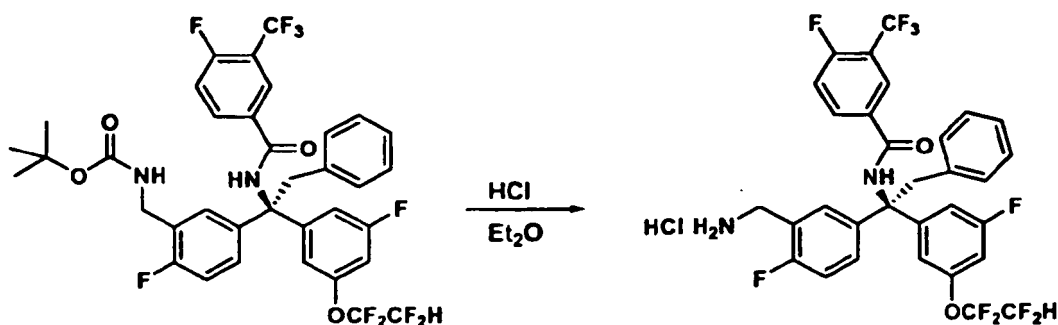
Se preparó 2-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)bencilcarbamato de (R)-terc-butilo (Ejemplo 268) en forma de un aceite incoloro (220 mg, rendimiento del 91 %), usando el procedimiento descrito en el Procedimiento 7. CLEM: TR = 3,47 min [M+H-17] 538 (Phemenex Luna C18, 50 x 4,6 mm, gradiente de 4 min, eluyendo con MeOH al 105-90 % /H₂O que contenía TFA al 0,1 %, supervisando a 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,97 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 7,84 (s a, 1 H), 7,24 (m, 2 H), 7,15 (m, 3 H), 6,96 (m, 5 H), 6,71 (m, 3 H), 5,86 (m, 1 H), 4,84 (s a, 1 H), 4,27 (t, J = 6,19 Hz, 2 H), 4,02 (m, 1 H), 3,79 (d, J = 13,14 Hz, 1 H), 1,37 (s, 9 H).

EJEMPLO 269



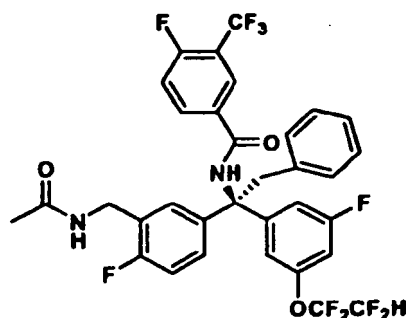
Clorhidrato de (R)-N-(1-(3-(aminometil)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida

Procedimiento 64



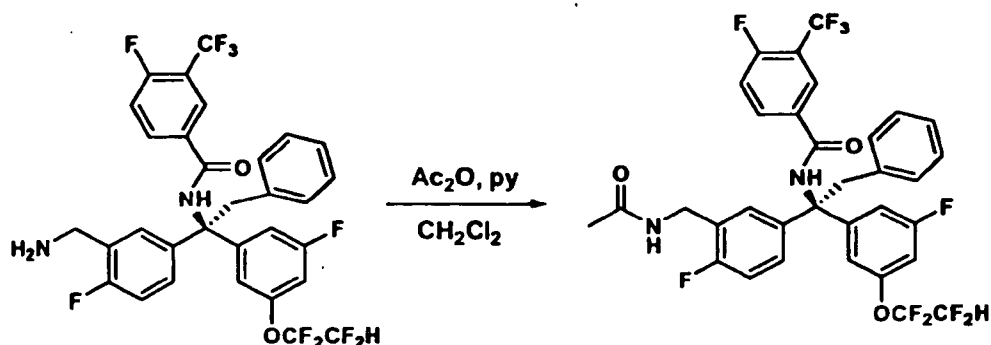
A una solución de 5-(1-amino-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-fluorobencilcarbamato de (R)-terc-butilo (222 mg, 0,30 mmol) en DCM (5 ml) a ta, se le añadió HCl 2 M en éter dietílico (1,49 ml, 1,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se concentró a presión reducida, produciendo clorhidrato de (R)-N-(1-(3-(aminometil)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 269) en forma de una espuma de color blanco (216 mg, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,95 (m, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 7,19 (m, 4 H), 6,91 (m, 3 H), 6,70 (d, J = 7,07 Hz, 2 H), 5,88 (m, 1 H), 4,24 (t, J = 5,31 Hz, 1 H), 4,06 (m, 1 H), 3,79 (m, 2 H).

EJEMPLO 270



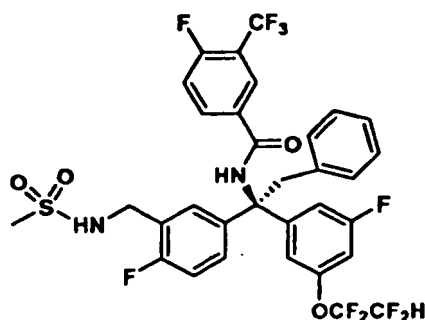
(R)-N-(1-(3-(acetamidometil)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida

5 Procedimiento 65



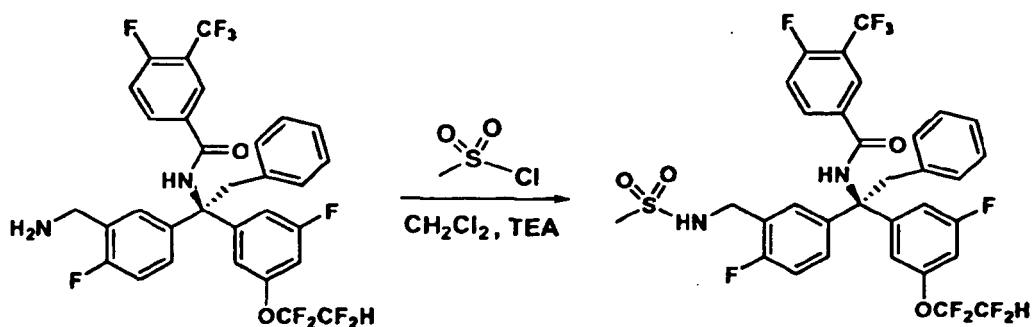
A una solución de clorhidrato de (R)-N-(1-(3-(aminometil)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 269, 30 mg, 0,04 mmol) en DCM (2 ml) a ta, se le añadió piridina (7,8 μ l, 0,1 mmol) seguido de anhídrido acético (4,6 μ l, 0,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, después se vertió en HCl 1 N y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ISCO (4 g, EtOAc al 0-50 % /hexano), produciendo (R)-N-(1-(3-(acetamidometil)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 270) en forma de una espuma de color blanco (21 mg, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,98 (dd, J = 6,57, 2,02 Hz, 1 H), 7,86 (dt, J = 8,53, 2,18 Hz, 1 H), 7,25 (m, 2 H), 7,13 (m, 3 H), 6,99 (m, 5 H), 6,81 (s, 1 H), 6,69 (m, 2 H), 5,87 (m, 2 H), 4,38 (m, 2 H), 4,04 (d, J = 13,14 Hz, 1 H), 3,75 (d, J = 13,14 Hz, 1 H), 1,92 (s, 3 H).

EJEMPLO 271



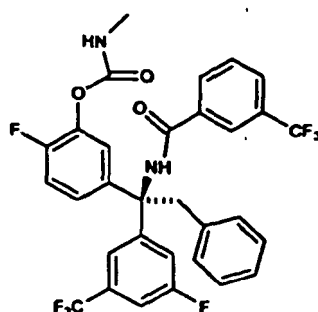
(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(metilsulfonamidometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-3-(trifluorometil)benzamida

Procedimiento 66



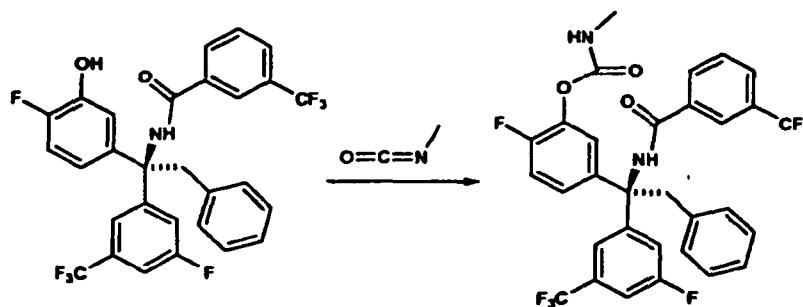
A una solución de clorhidrato de (R)-N-(1-(3-(aminometil)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 269, 30 mg, 0,04 mmol) en DCM (2 ml) a ta, se le añadió TEA (6,8 ml, 0,05 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (3,4 ml, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y después se vertió en HCl 1 N. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (4 g, EtOAc al 0-40 %/hexano), produciendo (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(metilsulfonamidometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 271) en forma de una película incolora transparente (12 mg, 41 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 7,95 (dd, J = 6,57, 2,02 Hz, 1 H), 7,86 (m, 1 H), 7,22 (m, 7 H), 7,07 (t, J = 8,97 Hz, 1 H), 6,93 (m, 3 H), 6,71 (m, 3 H), 5,88 (m, 1H), 4,55 (t, J = 6,32 Hz, 1 H), 4,30 (t, J = 5,81 Hz, 2 H), 3,97 (m, 1 H), 3,83 (m, 1 H), 2,81 (s, 3 H).

EJEMPLO 272



15 metilcarbamato de (R)-2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(trifluorometil)benzamido)etil)fenilo

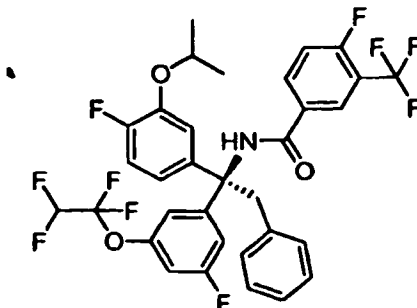
Procedimiento 67



Una solución de (R)-N-(1-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida, preparada como se ha descrito en el Ejemplo 264, (15 mg, 0,027 mmol), isocianato de metilo (0,01 ml) y Et₃N (0,02 ml) en CH₂Cl₂ (0,3 ml) se calentó a 80 °C en irradiación por microondas durante 10 min. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con H₂O, NaCl sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de sílice, hexanos/EtOAc), produciendo metilcarbamato de (R)-2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-

(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(trifluorometil)-benzamido)-etil)fenilo (Ejemplo 272, 11 mg, rendimiento: 61 %). CLEM: TR = 2,13 min [M+H] 623,3 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm).

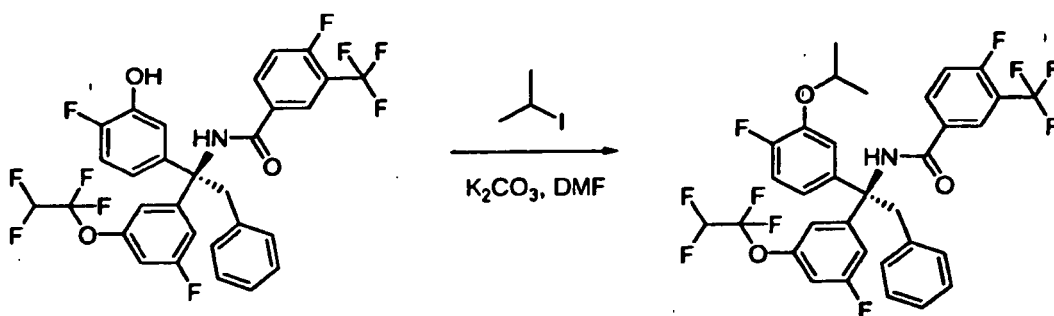
EJEMPLO 273



5

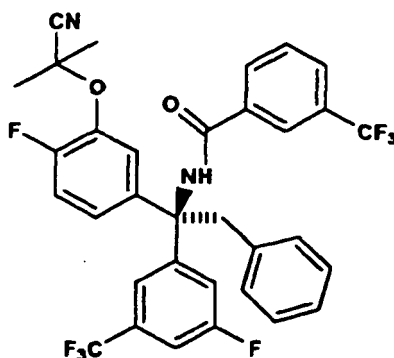
(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida

Procedimiento 68



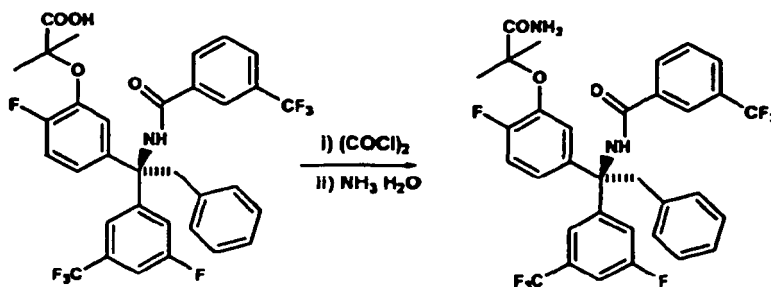
- 10 A una solución de (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2)-tetrafluoro etoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 264, 2,70 g, 4,27 mmol) en DMF (6 ml), se le añadió K₂CO₃ (1,47 g, 10,69 mmol), seguido de yoduro de isopropilo (0,64 ml, 6,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con H₂O, NaCl sat., se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna ISCO sobre gel de sílice usando EtOAc del 0 al 50 % en hexano como disolvente de elusión para producir (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 273) en forma de un polvo de color blanco (2,4 g, rendimiento del 83 %). CLEM: TR = 4,05 min [M+H] 674,1 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,95 - 8,00 (2 H, m), 7,42 - 7,47 (1 H, m), 7,19 (1 H, t, J = 7,47 Hz), 7,12 (3 H, t, J = 7,25 Hz), 6,99 - 7,07 (3 H, m), 6,71 - 6,81 (4 H, m), 6,14 - 6,41 (1 H, m), 4,26 - 4,32 (1 H, m, J = 6,15, 6,15, 6,15, 6,15 Hz), 4,12 (1 H, d, J = 13,18 Hz), 3,85 (1 H, d, J = 12,74 Hz), 1,23 (3 H, d, J = 6,15 Hz), 1,17 (3 H, d, J = 6,15 Hz).
- 15
- 20

EJEMPLO 274



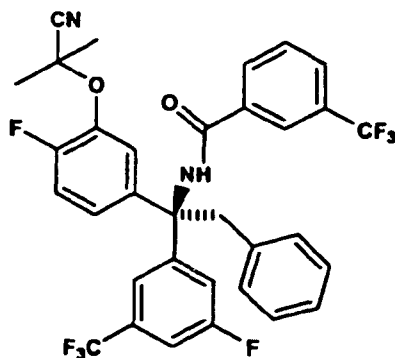
(R)-N-(1-(3-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-iloxi)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida

5 Procedimiento 69



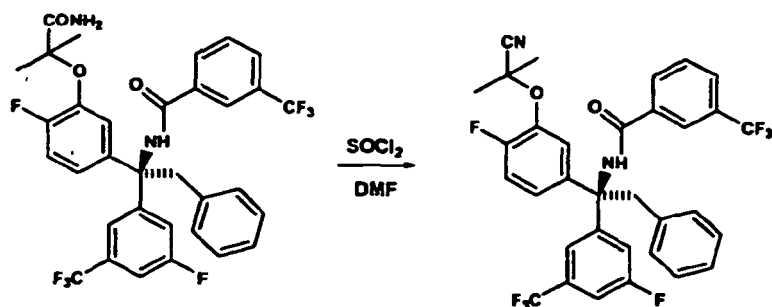
A una solución a 0 °C de ácido (R)-2-(2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(trifluorometil)benzamido)etil)fenoxi)-2-metilpropanoico, preparada como se ha descrito en los Procedimientos 68 y 23, (60 mg, 0,092 mmol, rendimiento del 91 %) en CH₂Cl₂, se le añadió DMF (1 gota), seguido de la adición de (COCl)₂ (0,02 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después se concentró y se secó al vacío. El residuo resultante se disolvió en THF (1 ml) y se enfrió a 0 °C seguido de la adición de NH₄OH concentrado (3 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se lavó con H₂O, NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc), dando (R)-N-(1-(3-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-iloxi)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida pura (Ejemplo 274, 40 mg, rendimiento: 67 %). CLEM: TR = 2,15 min [M+H]⁺ 651,2 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm).

EJEMPLO 275



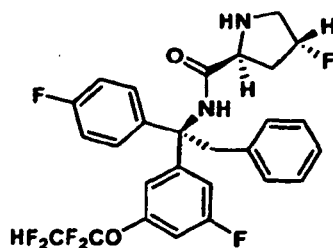
(R)-N-(1-(3-(2-cianopropan-2-iloxi)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida

Procedimiento 70



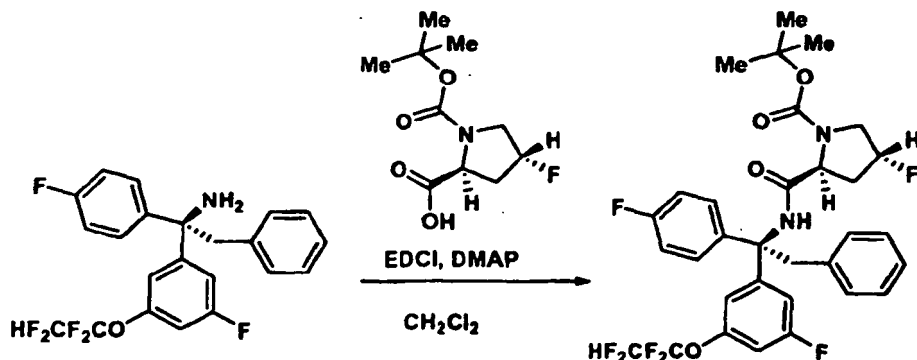
A una solución de (R)-N-(1-(3-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-iloxi)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenilet)-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 274, 30 mg, 0,046 mmol) en DMF (1 ml) a temperatura ambiente, se le añadió cloruro de tionilo (3 gotas). La mezcla de reacción se agitó durante 40 min y se diluyó con H₂O y EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O, NaHCO₃ saturado, H₂O y NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc), dando (R)-N-(1-(3-(2-cianopropan-2-iloxi)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenilet)-3-(trifluorometil)benzamida pura (Ejemplo 275, 16 mg, rendimiento: 55 %). CLEM: TR = 2,21 min [M+H]⁺ 633,3 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm).

EJEMPLO 276



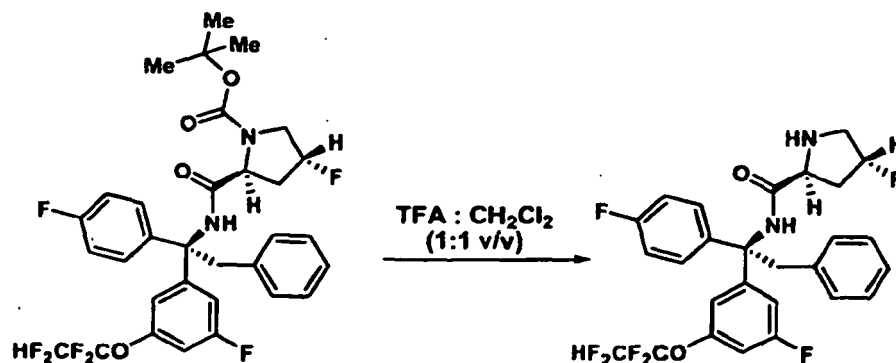
(2S,4R)-4-fluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-fenilet)pirrolidin-2-carboxamida

Procedimiento 71



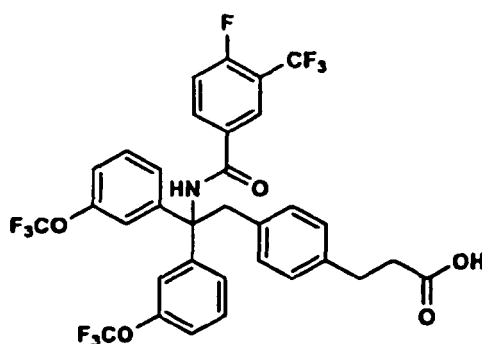
A una solución de (R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletanamina (42 mg, 0,1 mmol), preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 4, 5 y 6, y ácido (2S,4R)-1-(terc-butoxycarbonyl)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (23 mg, 0,1 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se le añadió EDCI (25 mg, 0,1 mmol) y DMAP (16 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se concentró a sequedad en una corriente de argón. El residuo resultante se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa (Phenomenex LunaAXIA 10A, C18, eluyendo con MeCN al 10-90 %/H₂O que contenía TFA al 0,1 %, supervisando a 220 nm) para proporcionar (2S,4R)-4-fluoro-2-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-fenilet)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, rendimiento del 64 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,30 (s, 1H), 7,13-7,03 (m, 5H), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,80-6,78 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,51-6,47 (m, 2H), 5,88-5,67 (m,

1H, -CF₂H), 5,10 (d app, J = 50 Hz, 1H, - CFH), 4,48-4,45 (m, 1 H), 3,89-3,78 (m, 2H), 3,70 (d, J = 10 Hz, 1H, 3,29-3,18 (m, 1H), 2,79-2,55 (m, 2H), 2,25-2,11 (m, 1H), 1,32 (s, 9H); CL/EM: TR = 3,746 min [M+H] 641,2 (columna Phenomenex Luna C 18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeCN al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía NH₄OAc al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm.



Se disolvió 4-fluoro-2-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletilcarbamoyl)pirrolidina-1-carboxilato de (2S,4R)-terc-butilo (18 mg, 0,03 mmol) en una solución de CH₂Cl₂ (1 ml)/TFA (1 ml) a ta. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se concentró a sequedad en una corriente de argón. El residuo resultante se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex Luna AXIA 10A, C18, eluyendo con MeCN al 10 %-90 %/H₂O que contenía TFA al 0,1 %, supervisando a 220 nm) para proporcionar (2S,4R)-4-fluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)pirrolidina-2-carboxamida (Ejemplo 276) en forma de un sólido de color blanco (13 mg, rendimiento del 83 %). RMN ¹H (500 MHz, MeOH-d₄) δ ppm 7,22-7,13 (m, 7H), 7,07-6,96 (m, 7H), 6,68 (d, J = 5 Hz, 2H), 6,40-6,18 (m, 1H, -CF₂H), 5,43 (d app, J = 50 Hz, 1H, - CFH), 4,55-4,51 (m, 1H), 4,01 (d, J = 10 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 15 Hz, 1H), 3,65-3,49 (m, 2H), 2,72-2,64 (m, 1H), 2,10-1,96 (m, 1H); CL/EM: TR = 3,310 min [M+H] 541,2 (columna Phenomenex Luna C 18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeCN al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía NH₄OAc al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm).

EJEMPLO 277



ácido 3-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenil)propanoico

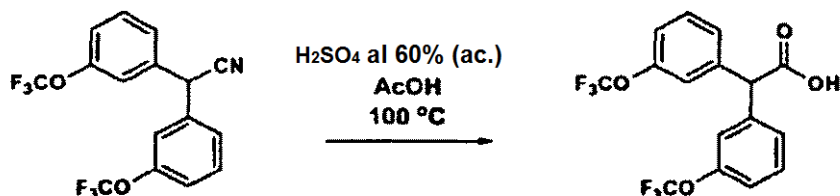
Procedimiento 72



A una solución a 0 °C de bis(3-(trifluorometoxi)fenil)metanona (3 g, 8,6 mmol), preparada como se ha descrito en el Procedimiento 11, en DME (60 ml) se le añadió 1-(isocianometilsulfonil)-4-metilbenceno (3,3 g, 17,1 mmol) y tBuOK (25,7 ml, solución 1,0 M en tBuOH, 25,7 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 18 h. Se añadió H₂O (100 ml) a la mezcla de reacción y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl sat. (50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ISCO (150 g) usando hexano/EtOAc (0-5 % durante 30 min, 5-20 % durante 20 min) para dar 2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)acetone nitrile en forma de un aceite de color amarillo a un tiempo de retención de 46 min (1,4 g, rendimiento del 45 %). HPLC: TR = 4,13 min. Pureza 100 %

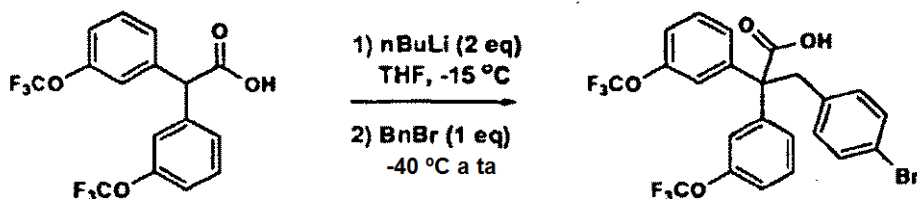
(columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 7,45 ppm, 2 H, t, J = 8,13 Hz; 7,30 ppm, 2 H, d, J = 7,91 Hz; 7,23 ppm, 2 H, d, J = 9,23 Hz; 7,17 ppm, 2 H, s; 5,17 ppm, 1 H, s.

Procedimiento 73



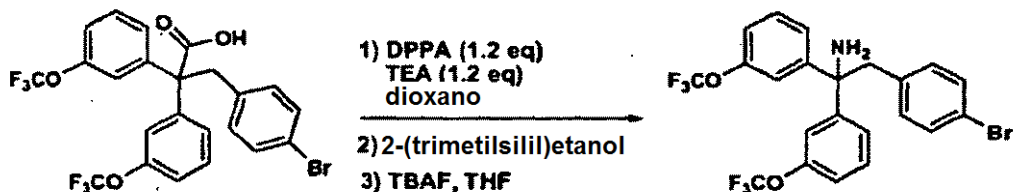
A una solución de 2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)acetonitrilo (1,0 g, 2,8 mmol) en AcOH (15 ml) se le añadió H₂SO₄ al 60 % (ac.) (10 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se extrajo con tolueno (2 x 25 ml). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (25 ml) y NaCl sat. (25 ml) y después se extrajeron con NaOH 0,5 N (50 ml y 10 ml). Los extractos básicos combinados se hicieron ácidos usando HCl concentrado y después se extrajeron con tolueno (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, dando ácido 2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)acético (700 mg, rendimiento del 67 %) en forma de un aceite de color castaño claro. CLEM: TR = 1,99 min [M+H]⁺ 381,1 (2 min Phenomenex Luna C18 columna, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH:H₂O al 10-90 % durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ ppm 5,05 (s, 1 H), 7,14 - 7,19 (m, 4 H), 7,25 (d, J = 7,47 Hz, 2 H), 7,37 (t, J = 7,69 Hz, 2 H).

Procedimiento 74



A una solución de ácido 2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)acético (198 mg, 0,52 mmol) en THF (3,5 ml) a -15 °C se le añadió gota a gota una solución 1,6 M de nBuLi en hexanos (0,65 ml, 1,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min. La solución se enfrió a -40 °C y se añadió gota a gota una solución de bromuro de bencilo (130 mg, 0,52 mmol) en THF (0,6 ml). El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH₄Cl sat. (5 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 5 ml). Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 30 %/hexano que contenía AcOH al 1 % para dar ácido 3-(4-bromofenil)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propanoico (232 mg, rendimiento del 81 %) en forma de un aceite incoloro transparente. CLEM: TR = 1,93 min [M+H]⁺ 549,0 (2 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ ppm 3,62 (s, 2 H), 6,53 (d, J = 8,35 Hz, 2 H), 7,04 (s, 2 H), 7,10 (d, J = 7,91 Hz, 2 H), 7,13 - 7,19 (m, 4 H), 7,30 (t, J = 8,13 Hz, 2 H).

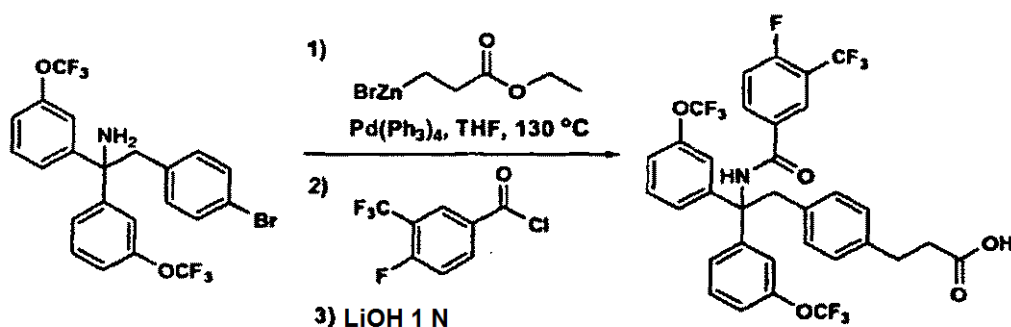
Procedimiento 75



A una solución de ácido 3-(4-bromofenil)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propanoico (224 mg, 0,41 mmol) en dioxano (5 ml) se le añadieron tamices moleculares 4 Å (aprox. 100 mg), trietilamina (0,068 ml, 0,49 mmol) y difenilfosforil azida (0,11 ml, 0,49 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos. Se añadió 2-(trimetilsilil)etanol (0,176 ml, 1,23 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con Et₂O (10 ml) y se lavó con NH₄Cl sat. (5 ml),

NaHCO₃ sat. (5 ml) y NaCl sat. (5 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con THF (5 ml) y se enfrió en un baño de hielo, después se añadió gota a gota una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (0,80 ml, 0,80 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ (5 ml) y se lavó con H₂O (5 ml) y NaCl sat. (5 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice ISCO con elución con EtOAc del 0 al 50 %/hexano, dando 2-(4-bromofenil)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etanamina (78 mg, rendimiento del 37 %) en forma de un aceite incoloro transparente. CLEM: TR = 1,87 min [M-NH₂] 505,0 (2 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ ppm 1,68 (s, 2 H), 3,46 (s, 2 H), 6,57 (d, J = 8,35 Hz, 2 H), 7,10 (d, J = 8,35 Hz, 2 H), 7,18 (s, 2 H), 7,21 - 7,26 (m, 4 H), 7,32 (t, J = 8,13 Hz, 2 H).

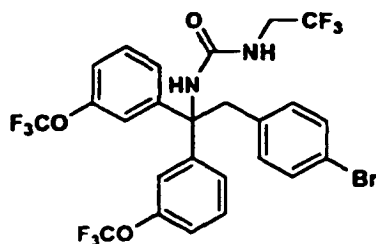
Procedimiento 76



A una solución de 2-(4-bromofenil)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etanamina (26 mg, 0,050 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió una solución 0,5 M de bromuro de 3-etoxi-3-oxopropilcinc en THF (0,18 ml, 0,090 mmol) seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3 mg, 5 % mol). La mezcla de reacción se calentó a 130 °C en irradiación por microondas durante 0,5 h. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice y eluyendo con THF. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (0,5 ml), después se añadió trietilamina (0,020 ml, 0,15 mmol) seguido de cloruro de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoilo (0,020 ml, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, después se diluyó con Et₂O (10 ml) y la fase orgánica se lavó con NH₄Cl sat. (2 ml), NaHCO₃ sat. (2 ml) y NaCl sat. (2 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante placa de TLC prep., eluyendo con EtOAc 20 %/hexano para dar 3-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenil)propanoato de etilo (11 mg, rendimiento del 31 %) en forma de un aceite incoloro transparente. CLEM: TR = 2,26 min [M+H] 731,93 (2 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm).

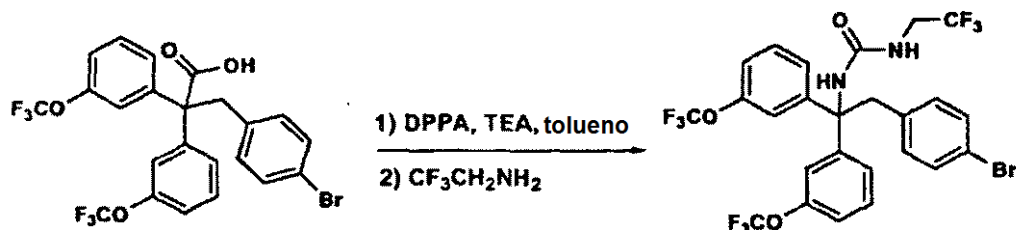
A una solución de 3-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenil)propanoato de etilo (11 mg, 0,015 mmol) en THF (0,75 ml) se le añadió LiOH 1 N (0,15 ml) y metanol (0,30 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 0,5 h. Los disolventes se retiraron en una corriente de nitrógeno, después se añadió HCl 1 N (2 ml) al residuo y la mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice ISCO, eluyendo con MeOH del 0 al 10 %/CH₂Cl₂ para dar ácido 3-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenil)propanoico (Ejemplo 277) en forma de un aceite transparente incoloro (9 mg, rendimiento del 85 %). CLEM: TR = 2,18 min [M+H] 704,1 (2 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ ppm 2,55 (t, J = 7,69 Hz, 2 H), 2,82 (t, J = 7,69 Hz, 2 H), 3,83 (s, 2 H), 6,54 (d, J = 8,35 Hz, 2 H), 6,60 (s, 1 H), 6,93 (d, J = 7,91 Hz, 2 H), 6,97 (s, 2 H), 7,08 - 7,14 (m, 4 H), 7,17 - 7,23 (m, 1 H), 7,28 - 7,33 (m, 2 H), 7,73 - 7,77 (m, 1 H), 7,83 - 7,86 (m, 1 H).

EJEMPLO 278



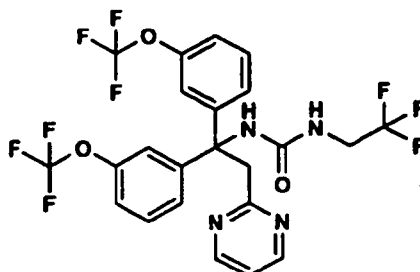
1-(2-(4-bromofenil)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea

Procedimiento 77



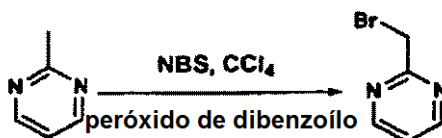
A una solución de ácido 3-(4-bromofenil)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propanoico (260 mg, 0,47 mmol) en tolueno (10 ml) se le añadió difenilfosforil azida (0,409 ml, 1,9 mmol) seguido de trietilamina (0,264 ml, 1,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h, después se añadió trifluoroetilamina y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h más. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó sucesivamente con NH₄Cl sat. (10 ml), NaHCO₃ sat. (10 ml) y NaCl sat. (20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice ISCO (12 g) con elución de EtOAc del 0 al 20 %/hexano durante 20 min, después se purificó adicionalmente por HPLC preparativa, columna YMC ODS S5 30 x 100 mm, gradiente de MeOH del 40-100 %/H₂O (90 % en agua, TFA al 0,1 %) durante 10 min, con caudal de 40 ml/min y detección de UV a 220 nm, produciendo 1-(2-(4-bromofenil)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea (Ejemplo 278) en forma de un sólido de color blanco (200 mg, rendimiento del 65 %). CLEM: TR = 2,24 min [M+H]⁺ 645,0 (2 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 4,476 min. Pureza 100 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3,68 - 3,77 (m, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 4,80 (t, J = 6,15 Hz, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 6,52 (d, J = 7,91 Hz, 2 H), 6,97 (s, 2 H), 7,09 - 7,17 (m, 4 H), 7,23 - 7,27 (m, 3 H), 7,34 (t, J = 7,91 Hz, 2 H).

EJEMPLO 279

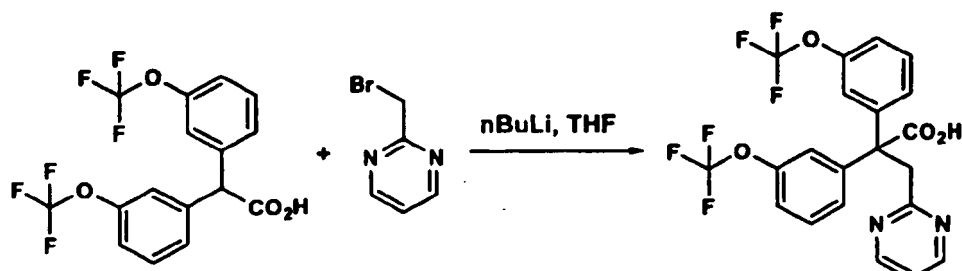


1-(2-(pirimidin-2-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea

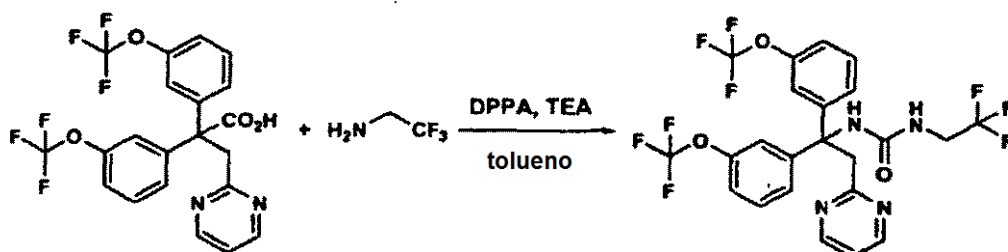
Procedimiento 78



A una solución de 2-metilpirimidina (2,0 g, 21,3 mmol) en CCl₄ (80 ml) se le añadió peróxido de dibenzoílo (80 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo, después se añadió en porciones NBS (4,5 g, 25,56 mmol) durante 3,5 h. Se mantuvo a reflujo durante 18 h y la mezcla de reacción se dejó enfriar a ta, se filtró a través de una capa de celite y el celite se aclaró con éter (200 ml). La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ISCO (columna de 120 g) usando hexano/EtOAc (0-80 % durante 30 min) para dar 2-(bromometil)pirimidina en forma de un aceite de color amarillo a un tiempo de retención de 18 min (412 mg, rendimiento del 11 %). RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 8,76 ppm, 2 H, d, J = 5,27 Hz; 7,23 ppm, 1 H, m; 4,62 ppm, 2 H, d, J = 2,20 Hz.

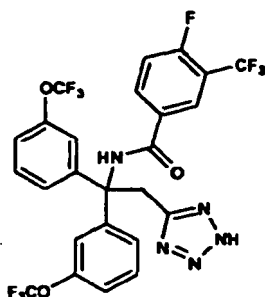


A una solución a -15°C de ácido 2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)acético preparada como se ha descrito en el Procedimiento 73 (607 mg, 1,6 mmol) en THF (6 ml) se le añadió nBuLi (1,6 ml, 2 M en hexano, 3,2 mmol). La mezcla se agitó a -15°C durante 45 min. Se añadió 2-(Bromometil)pirimidina (412 mg, en bruto) en THF (1 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 18 h. Después, se inactivó con NH_4Cl saturado. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró, dando ácido 3-(pirimidin-2-il)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propanoico en forma de un sólido de color amarillo (437 mg, 58 %, en bruto). Este sólido en bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.



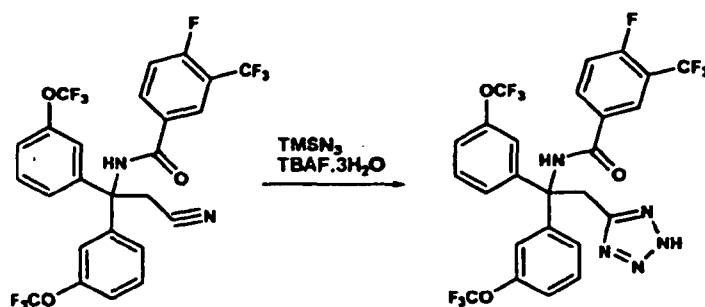
A una mezcla de ácido 3-(pirimidin-2-il)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propanoico (20 mg, 0,042 mmol) y difenilo fosforil azida (70 mg, 0,254 mmol) en tolueno (1,5 ml) se le añadió gota a gota TEA (88 μl , 0,63 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante 20 min. Se añadió 2,2,2-trifluoroetanamina (7 μl , 0,084 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se diluyó con EtOAc (25 ml). La fase orgánica se lavó con H_2O (25 ml), HCl 1 N (25 ml) y NaHCO_3 saturado (25 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Shimadzu- YMC-Sunfire 5 μ , 30 x 100 mm, eluyendo con MeOH al 40-100 % (90 % en H_2O , TFA al 0,1 %) gradiente durante 10 min con caudal 40 ml/min y detección UV a 220 nm). El producto que se eluyó a un tiempo de retención de 9,42 min se aisló en forma de un aceite transparente, y se purificó adicionalmente por TLC prep. (Uniplate, Silica Gel GF, 20 x 20 cm, 1000 micras) usando Hexano/EtOAc (1/2) para producir 1-(2-(pirimidin-2-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea (Ejemplo 279) en forma de un sólido de color blanco (4 mg, rendimiento del 16 %). CLEM: TR = 1,867 min $[\text{M}+\text{H}]$ 568,87 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %, ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 3,973 min. Pureza 100 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 % ; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: ^1H 400 MHz (CDCl_3) 8,52 ppm, 2 H, d, J = 4,83 Hz; 7,98 ppm, 1 H, s; 7,33 ppm, 5 H, m; 7,23 ppm, 2 H, s; 7,08 ppm, 3 H, t, J = 5,05 Hz; 4,61 ppm, 1 H, t, J = 6,37 Hz; 3,85 ppm, 2 H, s; 3,77 ppm, 2 H, ddd, J = 15,71, 9,12, 9,01 Hz.

EJEMPLO 280



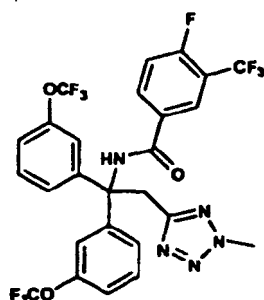
N-(2-(2H-tetrazol-5-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida

Procedimiento 79



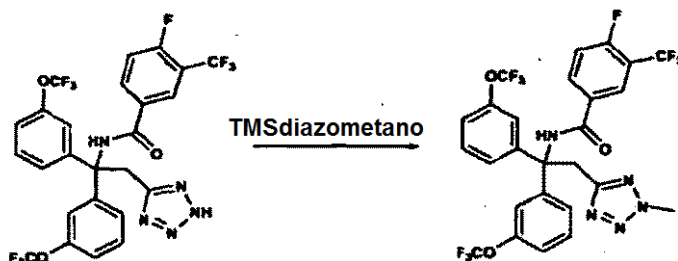
Se preparó N-(2-ciano-1,1-bis(3-(trifluorometoxy)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida como se ha descrito en los Procedimientos 11, 18, 6 y 7, CLEM: TR = 4,04 min [M+H] 581,16 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). Una mezcla de N-(2-ciano-1,1-bis(3-(trifluorometoxy)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (70 mg, 0,12 mmol), TMSN₃ (0,025 ml, 1,6 equiv.) y TBAF·3H₂O (19 mg, 0,5 equiv.) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C durante 24 h. Después de dejar que se enfriara a ta, el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ y se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH), dando N-(2-(2H-tetrazol-5-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxy)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 280, 54 mg, rendimiento: 72 %). CLEM: TR = 3,91 min [M+H] 624,06, [M+Na] 647,06 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm).

EJEMPLO 281



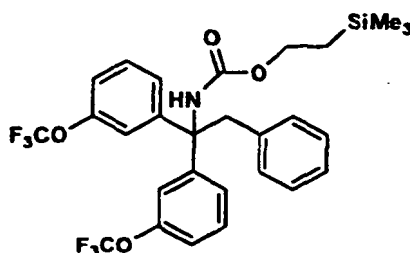
4-fluoro-N-(2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxy)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida

Procedimiento 80



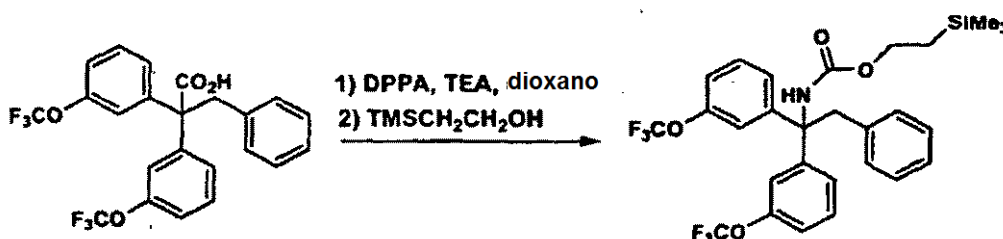
A una solución de N-(2-(2H-tetrazol-5-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxy)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (18 mg, 0,029 mmol) en THF (0,4 ml) y MeOH (0,1 ml) a ta, se le añadió (diazometil)trimetilsilano (0,02 ml, solución 2,0 M). La solución resultante se agitó a ta durante 20 min. Los disolventes se evaporaron y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de sílice, hexano/ EtOAc), dando 4-fluoro-N-(2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxy)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 281, 11 mg, rendimiento: 60 %). CLEM: TR = 4,06 min [M+H] 638,23, [M+Na] 661,26 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm).

EJEMPLO 282



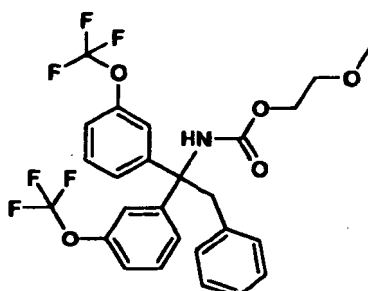
2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etilcarbamato de 2-(trimetilsilil)etilo

Procedimiento 81



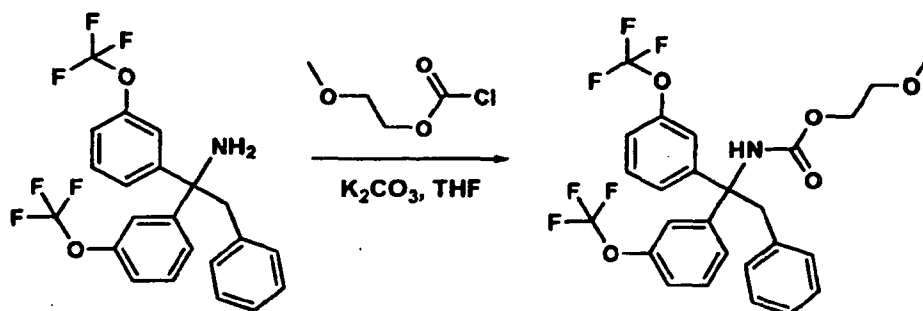
A una solución de ácido 3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propanoico (0,055 g, 0,117 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadieron trietilamina (0,014 g, 20 ml, 0,14 mmol), tamices moleculares 4Å (0,05 g), difenilfosforilazida (0,040 g, 31 μ l, 0,14 mmol) y trimetilsililetanol (0,042 g, 50 μ l, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta y después se calentó a 75 °C durante 1,5 h. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con EtOAc y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ISCO sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc al 0-20 %/hexano como eluyente para producir 2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etilcarbamato de 2-(trimetilsilil)etilo (Ejemplo 282) en forma de una banda incolora (0,037 g, rendimiento del 54 %). HPLC: TR = 4,828 min (columna Phenomenex Luna C18 5 μ , 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O que contenía PPA al 0,1 % durante un gradiente de 4 minutos, supervisando a 220nm). No se obtuvo ningún ion molecular. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,32 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 7,18-7,11 (m, 7H), 6,99 (s, 2H), 6,65 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 5,35 (s, 1H), 4,08 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 0,88 (a, 2H), 0,00 (s, 9H).

EJEMPLO 283



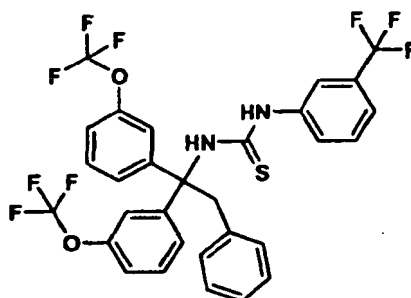
2-fenil-1,1-bis(3-trifluorometoxi)fenil)etilcarbamato de 2-metoxietilo

Procedimiento 82



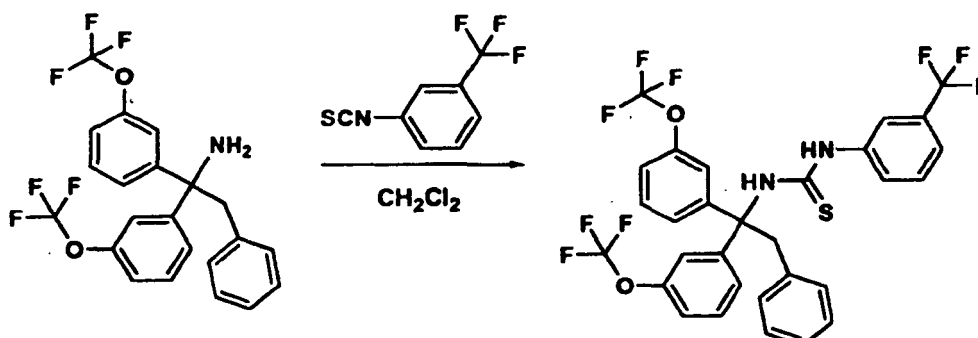
A una solución de 2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etanamina (20 mg, 0,045 mmol) en THF (6 ml) se le añadió 1M K₂CO₃ (20 mg en 0,1 ml), seguido de carbonocloridato de 2-metoxietilo (0,106 ml, 0,91 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. El producto en bruto se purificó por HPLC prep. (columna Phenomenex AXIA Luna 75 x 30 mm, 5 μ eluyendo con ACN al 10-90 %/H₂O durante 10 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 40 ml/min, supervisando a 220 nm) para proporcionar 2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etilcarbamato de 2-metoxietil (Ejemplo 283) en forma de un liofilato de color blanco (12 mg, rendimiento del 51 %). CLEM: TR = 4,19 min [M+H]⁺ 544,2 (4 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm).

EJEMPLO 284



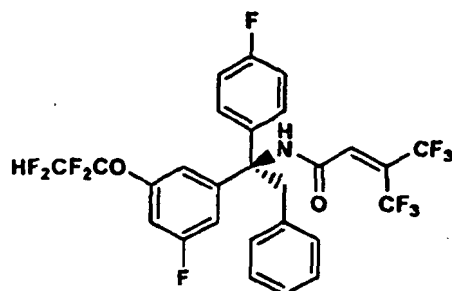
1-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(3-(trifluorometil)fenil)tiourea

Procedimiento 83



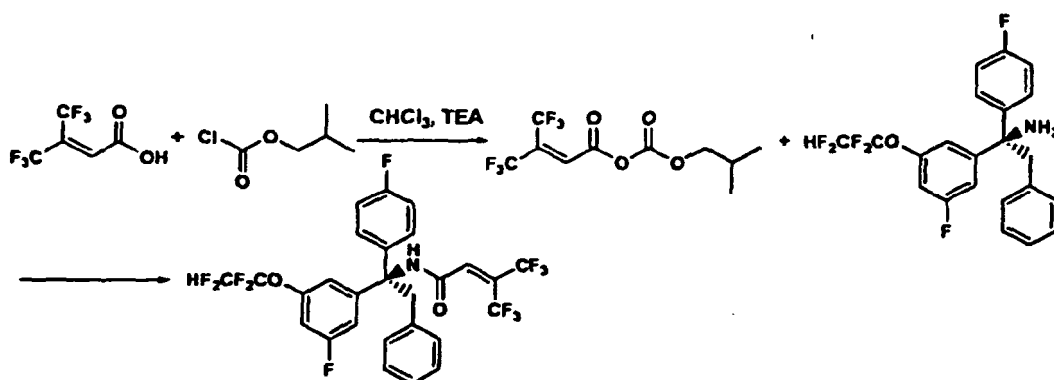
A una solución de bis(3-(trifluorometoxi)fenil)metanamina (20 mg, 0,057 mmol) en CH₂Cl₂ (0,1 ml) se le añadió 1-isotiocianato-3-(trifluorometil)benceno (35 mg, 0,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep. (columna Phenomenex AXIA Luna 75 x 30 mm, 5 μ, eluyendo con ACN al 10-90 %/H₂O durante 10 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 40 ml/min, supervisando a 220 nm), proporcionando 1-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(3-(trifluorometil) fenil)tiourea (Ejemplo 284) en forma de un liofilato de color blanco (30 mg, 81 %). CLEM: TR = 4,51 min [M+H]⁺ 645,14 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm).

EJEMPLO 285



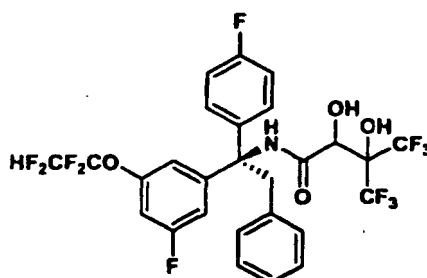
(R)-4,4,4-trifluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)-3-(trifluorometil)but-2-enamida

5 Procedimiento 84



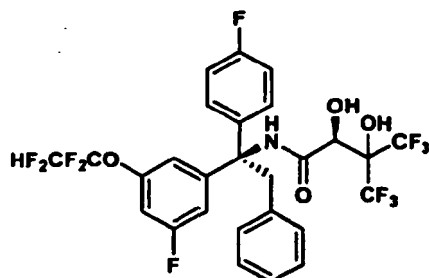
A una solución en una atmósfera de argón a 0 °C de ácido 4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)crotónico (29 mg, 0,14 mmol) y TEA (25 µl, 0,18 mmol) en CHCl₃ (0,5 ml) se le añadió cloroformato de isobutilo (18 µl, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Una solución de (R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletanamina, preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 4, 5 y 6, (50 mg, 0,12 mol) en CHCl₃ (0,5 ml) se añadió y la reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante columna de HPLC preparativa Shimadzu-YMC Sunfire 5µ, 30 x 100 mm, eluyendo con gradiente de MeOH al 40-100 % (90 % en H₂O, TFA al 0,1 %) durante 10 min, con caudal de 40 ml/min y detección UV a 220 nm. Se eluyó (R)-4,4,4-trifluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)-3-(trifluorometil)but-2-enamida (Ejemplo 285) a un tiempo de retención de 11,11 min y se aisló en forma de un aceite transparente (63 mg, rendimiento del 73 %). CLEM: TR = 2,19 min [M+H]⁺ 616,1 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 4,31 min. Pureza 100 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm) RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 7,36 ppm, 2 H, s; 7,21 ppm, 3 H, m; 7,09 ppm, 2 H, m; 7,01 ppm, 2 H, t, J = 8,57 Hz; 6,91 ppm, 3 H, m; 6,64 ppm, 2 H, d, J = 7,03 Hz; 6,43 ppm, 1 H, s; 3,94 ppm, 1 H, d, J = 13,18 Hz; 3,78 ppm, 1 H, d, J = 13,18 Hz; 2,13 ppm, 2 H, s.

EJEMPLO 286

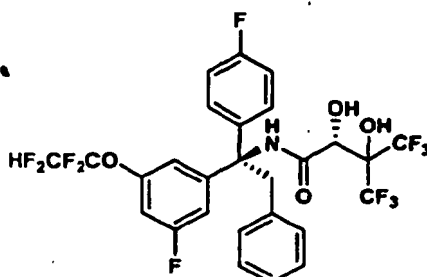


(4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)-2,3-dihidroxi-3-(trifluorometil)but-2-enamida

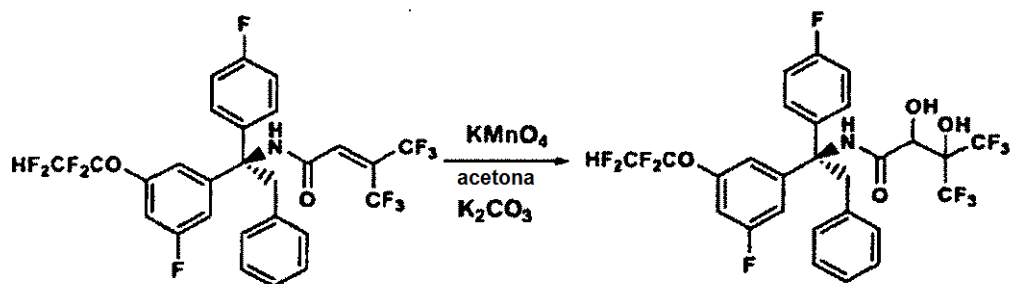
(trifluorometil)butanamida

EJEMPLO 287A

5 **(S)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2,3-dihidroxi-3-(trifluorometil)butanamida**

EJEMPLO 287B

10 **(R)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2,3-dihidroxi-3-(trifluorometil)butanamida**

Procedimiento 85

A una mezcla a -78°C de (R)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)but-2-enamida (Ejemplo 285, 36 mg, 0,06 mmol) y K_2CO_3 (28 mg, 0,2 mmol) en acetona (0,5 ml) se le añadió KMnO_4 (9 mg, 0,06 mmol). La mezcla de reacción de color púrpura resultante se agitó a -78°C durante 1 h y después a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y la fase orgánica se lavó con HCl 1 N (2 x 25 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante columna de HPLC preparativa Shimadzu-YMC Sunfire 5 μ , 30 x 100 mm, eluyendo con gradiente de MeOH al 60-100 % (90 % en H_2O , TFA al 0,1 %) durante 14 min con caudal 40 ml/min y detección de UV a 220 nm. Se eluyó 4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2,3-dihidroxi-3-(trifluorometil)butanamida (Ejemplo 286) a un tiempo de retención de 12,86 min y se aisló en forma de un aceite transparente (15 mg, rendimiento del 39 %). CLEM: TR = 2,12 min [M+H]⁺ 650,92 (columna Phenomenex Luna C 18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 4,36 min. Pureza 100 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm) RMN: ^1H 400 MHz (CDCl_3) 7,92 ppm, 1 H, d, J = 6,15 Hz; 7,19 ppm, 5 H, m; 7,06 ppm, 1 H, t, J = 8,57 Hz; 6,97 ppm, 5 H, m; 6,71 ppm, 1 H, m; 6,62 ppm, 2 H, t, J = 6,37 Hz; 5,88 ppm, 1 H, m; 4,51 ppm, 1 H, s; 4,11 ppm, 1 H, m; 3,56 ppm, 1 H, m; 3,25 ppm, 1 H, m.

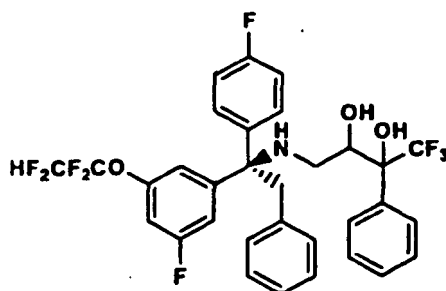
La mezcla de diastereómeros de 4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-

feniletil)-2,3-dihidroxi-3-(trifluorometil)butanamida (Ejemplo 286, 189 mg, 0,3 mmol) se separó mediante columna de HPLC preparativa quiral Chiralpak AD 20m, 5 x 50 cm, eluyendo con IPA al 5 %/Heptano con caudal de 50 ml/min. Se eluyó (S)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2,3-dihidroxi-3-(trifluorometil)butanamida (Ejemplo 287A) a un tiempo de retención de 52 min y se eluyó (R)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2,3-dihidroxi-3-(trifluorometil)butanamida (Ejemplo 287B) a un tiempo de retención de 70 min. La estereoquímica de (S)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2,3-dihidroxi-3-(trifluorometil)butanamida (Ejemplo 287A) y (R)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2,3-dihidroxi-3-(trifluorometil)butanamida (Ejemplo 287B) se asignó de manera arbitraria.

Se purificó adicionalmente (S)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2,3-dihidroxi-3-(trifluorometil)butanamida (Ejemplo 287A) mediante cromatografía ISCO (columna de 40 g, caudal 20 ml/min) usando hexanos/EtOAc (0-30 % durante 30 min) para dar (S)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2,3-dihidroxi-3-(trifluorometil)butanamida (Ejemplo 287A) en forma de un sólido de color blanco a un tiempo de retención de 28 min (95 mg, rendimiento del 50 %). CLEM: TR = 2,12 min [M+H]⁺ 650,00 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 4,241 min. Pureza 100 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm) RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 7,95 ppm, 1 H, s; 7,22 ppm, 2 H, m; 7,16 ppm, 2 H, t, J = 7,25 Hz; 6,99 ppm, 8 H, m; 6,62 ppm, 2 H, d, J = 7,47 Hz; 5,89 ppm, 1H, t, J = 52,95 Hz; 4,52 ppm, 1 H, d, J = 6,15 Hz; 4,08 ppm, 1 H, d, J = 3,95 Hz; 3,53 ppm, 2 H, d, J = 13,18 Hz.

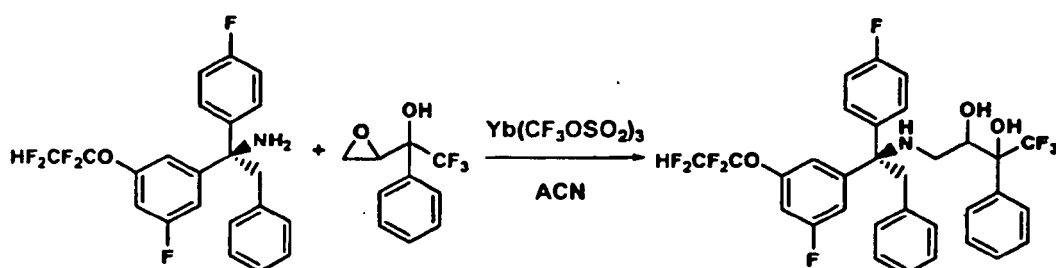
Se purificó adicionalmente (R)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2,3-dihidroxi-3-(trifluorometil)butanamida (Ejemplo 287B) mediante cromatografía ISCO (columna de 40 g, caudal 20 ml/min) usando hexanos/EtOAc (0-30 % durante 30 min) para dar (R)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2,3-dihidroxi-3-(trifluorometil)butanamida (Ejemplo 287B) en forma de un aceite transparente a un tiempo de retención de 28 min (57 mg, rendimiento del 30 %). CLEM: TR = 2,12 min [M+H]⁺ 650,00 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 4,285 min. Pureza 100 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con 10-90 % MeOH/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm) RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) RMN ¹H (400 MHz, Disolvente) δ ppm 7,95 ppm, 1 H, s; 7,20 ppm, 6 H, m; 7,05 ppm, 2 H, t, J = 8,57 Hz; 6,93 ppm, 1 H, d, J = 8,79 Hz; 6,71 ppm, 2 H, m; 6,63 ppm, 2 H, d, J = 7,03 Hz; 5,85 ppm, 1 H, tt, J = 52,95, 2,64 Hz; 4,49 ppm, 1 H, d, J = 6,15 Hz; 4,02 ppm, 1 H, d, J = 13,62 Hz; 3,79 ppm, 1 H, d, J = 6,15 Hz; 3,59 ppm, 1H, d, J = 13,18 Hz.

EJEMPLO 288



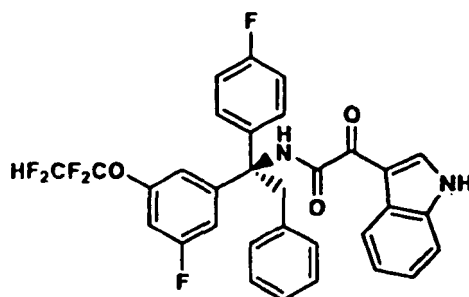
1,1,1-trifluoro-4-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletilamino)-2-fenilbutano-2,3-diol

Procedimiento 87



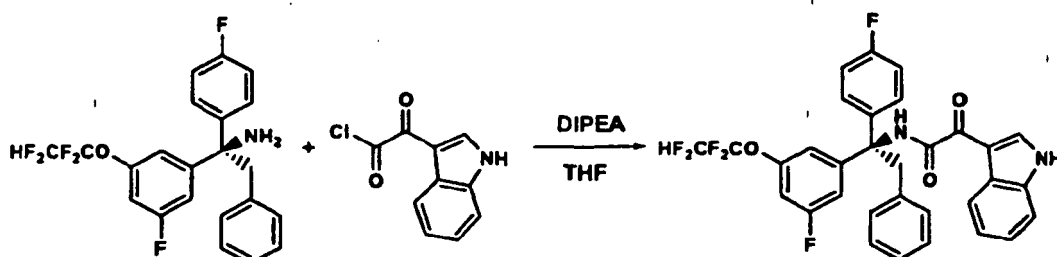
Una mezcla de (R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletanamina, preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 4, 5 y 6, (20 mg, 0,047 mmol), 2,2,2-trifluoro-1-(oxiran-2-il)-1-feniletanol (63 mg, 0,28 mmol) y Yb(CF₃OSO₂)₃ (10 mg) en dicloroetano (0,5 ml) se calentaron a 45 °C durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante columna de HPLC preparativa Shimadzu-YMC Sunfire 5 μ , 30 x 100 mm, eluyendo con gradiente de MeOH al 40-100 % (90 % en H₂O TFA al 0,1 %) durante 10 min con caudal 40 ml/min y detección UV a 220 nm. Se eluyó 1,1,1-trifluoro-4-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletanilamino)-2-fenilbutano-2,3-diol (Ejemplo 288) a un tiempo de retención de 9,11 min y se aisló en forma de un aceite transparente (11 mg, rendimiento del 37 %). CLEM: TR = 1,85 min [M+H]⁺ 643,95 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 4,20 min. Pureza 100 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 7,34 ppm, 5 H, m; 7,17 ppm, 1 H, t, J = 7,47 Hz; 7,07 ppm, 4 H, m; 6,95 ppm, 2 H, m; 6,84 ppm, 1 H, m; 6,73 ppm, 2 H, m; 6,44 ppm, 2 H, d, J = 7,47 Hz; 5,86 ppm, 1H, m; 4,02 ppm, 2 H, dd, J = 6,59, 3,95 Hz; 3,33 ppm, 2 H, m; 2,32 ppm, 1 H, dt, J = 12,74, 4,61 Hz; 2,18 ppm, 1 H, ddd, J = 14,72, 12,52, 7,03 Hz.

EJEMPLO 289



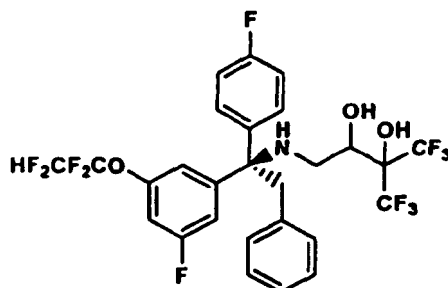
(R)-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2-(1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida

Procedimiento 88



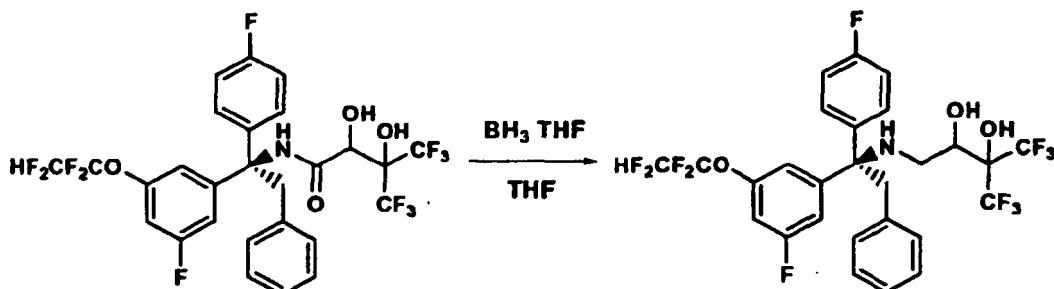
A una solución a 0 °C de (R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletanamina, preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 4, 5 y 6, (20 mg, 0,045 mmol) y cloruro de 2-(1H-indol-3-il)-2-oxoacetilo (10 mg, 0,05 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió gota a gota diisopropiletilamina (10 μ l, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante columna de HPLC preparativa Shimadzu-YMC Sunfire 5 μ , 30 x 100 mm, eluyendo con gradiente de MeOH al 40-100 % (90 % en H₂O, TFA al 0,1 %) durante 10 min con caudal 40 ml/min y detección UV a 220 nm. Se eluyó (R)-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2-(1H-indol-3-il)-2-oxoacetamida (Ejemplo 289) a un tiempo de retención de 11,65 min y se aisló en forma de un aceite transparente (13 mg, rendimiento del 48 %). CLEM: TR = 2,20 min [M+H]⁺ 596,96 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 4,45 min, Pureza, 100 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 8,98 ppm, 1 H, d, J = 3,52 Hz; 8,83 ppm, 1 H, s; 8,43 ppm, 1 H, s; 8,40 ppm, 1 H, d, J = 7,03 Hz; 7,42 ppm, 1 H, m; 7,34 ppm, 2 H, m; 7,14 ppm, 5 H, m; 7,01 ppm, 2 H, t, J = 8,57 Hz; 6,93 ppm, 3 H, m; 6,68 ppm, 2 H, d, J = 7,03 Hz; 5,86 ppm, 1H, tt, J = 53,06, 2,86, 2,64 Hz; 3,96 ppm, 1 H, d, J = 12,74 Hz; 3,82 ppm, 1 H, m.

EJEMPLO 290



1,1,1-trifluoro-4-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletilamino)-2-(trifluorometil)butano-2,3-diol

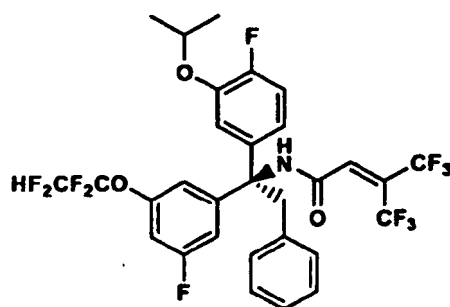
5 Procedimiento 89



Una mezcla de 4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2,3-dihidroxi-3-(trifluorometil)butanamida (Ejemplo 286, 20 mg, 0,031 mmol) y BH_3/THF (248 μl , solución 1,0 M en THF, 0,248 mmol) en THF (0,5 ml) se calentó a 100 °C en irradiación por microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con EtOAc (25 ml) y la fase orgánica se lavó con Na_2CO_3 saturado (25 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante columna de HPLC preparativa Shimadzu- YMC Sunfire 5 μ , 30 x 100 mm, eluyendo con gradiente de MeOH al 40-100 % (90 % en H_2O , TFA al 0,1 %) durante 12 min con caudal 40 ml/min y detección de UV a 220 nm. Se eluyó 1,1,1-trifluoro-4-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletilamino)-2-(trifluorometil)butano-2,3-diol (Ejemplo 290) a un tiempo de retención de 11,09 min y se aisló en forma de un aceite transparente (12 mg, rendimiento del 62 %).

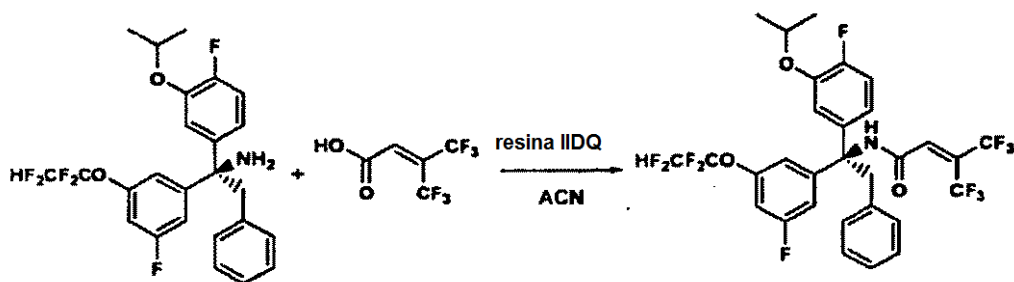
CLEM: TR = 1,95 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 636,38 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 4,01 min. Pureza 100 % (columna Phenomenex Luna C 18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: ^1H 400 MHz (CDCl_3) 7,21 ppm, 4 H, dd, J = 8,57, 5,49 Hz; 7,15 ppm, 2 H, t, J = 7,25 Hz; 7,06 ppm, 2 H, t, J = 8,57 Hz; 6,90 ppm, 1 H, d, J = 8,35 Hz; 6,80 ppm, 1 H, dd, J = 9,67, 2,20 Hz; 6,77 ppm, 1 H, s; 6,60 ppm, 2 H, d, J = 6,59 Hz; 5,87 ppm, 1 H, tt, J = 52,95, 2,86 Hz; 3,84 ppm, 1 H, t, J = 5,71 Hz; 3,59 ppm, 1 H, m; 3,46 ppm, 1 H, m; 3,07 ppm, 1 H, dd, J = 12,74, 6,15 Hz; 2,86 ppm, 1 H, dd, J = 12,96, 5,49 Hz.

EJEMPLO 291



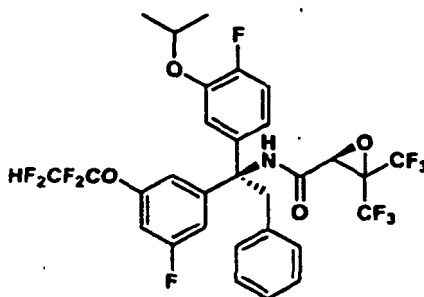
(R)-4,4,4-trifluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)but-2-enamida

Procedimiento 90



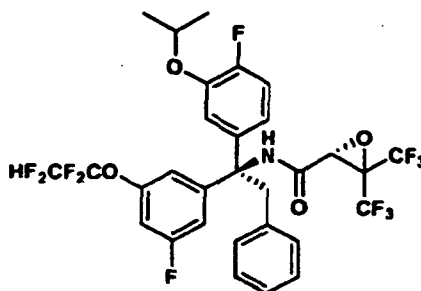
Un matraz de fondo redondo se cargó con resina de poliestireno IIDQ (493 mg, 1,5 mmol/g, 0,74 mmol) y acetonitrilo (5 ml) y se cerró herméticamente con un sello de caucho. La suspensión se puso al vacío y se sometió a reflujo tres veces con argón. A la suspensión resultante se le añadió una solución de (R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletanamina, preparada como se ha descrito en los Procedimientos 109, 110, 111, 112, 113, 114, (180 mg, 0,37 mmol) y ácido 4,4,4-trifluoro-3-(trifluorometil)crotonico (93 mg, 0,45 mmol) en acetonitrilo (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ISCO (columna de 40 g) usando hexano/EtOAc (0-15 % durante 30 min) para dar (R)-4,4,4-trifluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletetil)-3-(trifluorometil)but-2-enamida (Ejemplo 291) en forma de un sólido de color blanco a un tiempo de retención de 20 min (199 mg, rendimiento del 74 %). CLEM: TR = 2,18 min [M+H] 674,33 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 4,25 min. Pureza 98 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 7,19 ppm, 3 H, m; 7,02 ppm, 1 H, dd, J = 10,55, 8,79 Hz; 6,95 ppm, 3 H, m; 6,85 ppm, 1 H, s; 6,67 ppm, 3 H, d, J = 7,03 Hz; 6,62 ppm, 1 H, m; 6,13 ppm, 1 H, s; 5,88 ppm, 1 H, tt, J = 53,00, 2,86, 2,75 Hz; 4,36 ppm, 1 H, ddd, J = 11,97, 6,15, 6,04 Hz; 3,99 ppm, 1 H, d, J = 13,18 Hz; 3,71 ppm, 1 H, d, J = 13,18 Hz; 1,26 ppm, 6 H, m.

EJEMPLO 292A



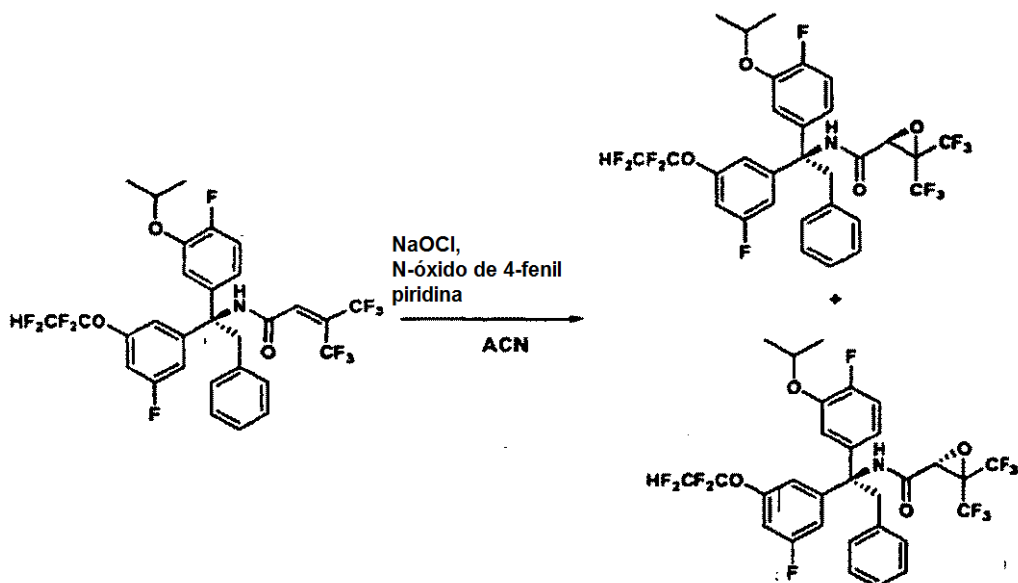
(S)-N-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletetil)-3,3-bis(trifluorometil)oxirano-2-carboxamida

EJEMPLO 292B



(R)-N-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletetil)-3,3-bis(trifluorometil)oxirano-2-carboxamida

Procedimiento 91



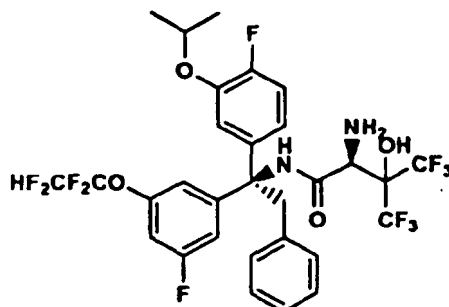
A una solución a 0 °C de (R)-4,4,4-trifluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletíl)-3-(trifluorometil)but-2-enamida (Ejemplo 291, 130 mg, 0,19 mmol) y N-óxido de 4-fenil piridina (26 mg, 0,15 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió una solución de NaOCl (206 µl, % en peso de cloro 10-3 %, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, después a ta durante 1 h. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con Na₂SO₃ saturado (30 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó inmediatamente por cromatografía ISCO (columna de 40 g, caudal 25 ml/min) usando hexanos/EtOAc (0-10 % durante 30 min) para dar N-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletíl)-3,3-bis(trifluorometil)oxirano-2-carboxamida en forma de una mezcla de diastereómeros a un tiempo de retención de 26 min (97 mg, rendimiento del 74 %). La mezcla de diastereómeros se separó mediante columna de HPLC preparativa quiral Chiralpak AD 20µ, 5 x 50 cm, eluyendo con IPA al 5 %/Heptano con caudal 50 ml/min.

Se eluyó (S)-N-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletíl)-3,3-bis(trifluorometil)oxirano-2-carboxamida (Ejemplo 292A) a un tiempo de retención de 30 min y se aisló en forma de un aceite transparente (50 mg, rendimiento del 51 %). CLEM: TR = 2,25 min [M+H] 690,30 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 4,225 min. Pureza 100 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 7,20 ppm, 3 H, ddd, J = 14,72, 7,25, 7,03 Hz; 6,98 ppm, 3 H, m; 6,90 ppm, 1 H, s; 6,60 ppm, 5 H, m; 5,87 ppm, 1 H, t; 4,31 ppm, 1 H, ddd, J = 12,19, 6,04, 5,93 Hz; 4,10 ppm, 1H, d, J = 13,18 Hz; 3,95 ppm, 1 H, s; 3,51 ppm, 1 H, d, J = 13,18 Hz; 1,28 ppm, 3 H, d, J = 5,71 Hz; 1,21 ppm, 3 H, d, J = 5,71 Hz.

Se eluyó (R)-N-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletíl)-3,3-bis(trifluorometil)oxirano-2-carboxamida (Ejemplo 292B) a un tiempo de retención de 40 min y se aisló en forma de un aceite transparente (38 mg, rendimiento del 39 %). CLEM: TR = 2,27 min [M+H] 690,30 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 4,20 min. Pureza 100 % (columna Phenomenex Luna C 18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 7,20 ppm, 3 H, m; 7,05 ppm, 1 H, m; 6,95 ppm, 1 H, d, J = 7,91 Hz; 6,85 ppm, 2 H, m; 6,72 ppm, 2 H, m; 6,64 ppm, 2 H, d, J = 7,47 Hz; 6,59 ppm, 1 H, s; 5,87 ppm, 1H, m; 4,36 ppm, 1 H, m; 3,92 ppm, 1 H, m; 3,88 ppm, 1 H, m; 3,70 ppm, 1 H, m; 1,26 ppm, 6 H, 9 m.

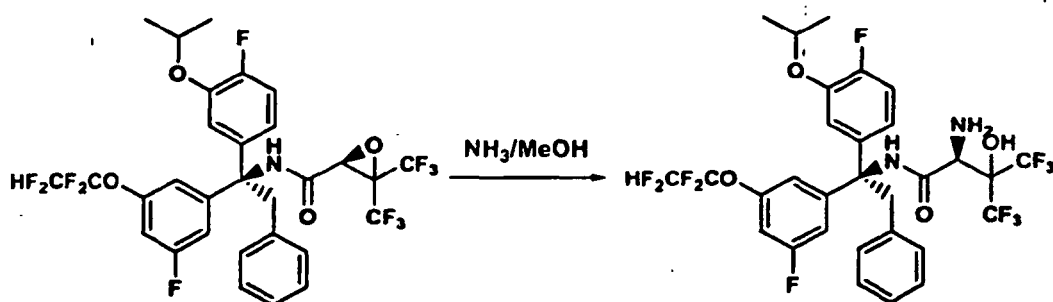
La estereoquímica relativa de (S)-N-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletíl)-3,3-bis(trifluorometil)oxirano-2-carboxamida (Ejemplo 292A) y (R)-N-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletíl)-3,3-bis(trifluorometil)oxiran-2-carboxamida (Ejemplo 292B) se asignó de manera arbitraria.

EJEMPLO 293



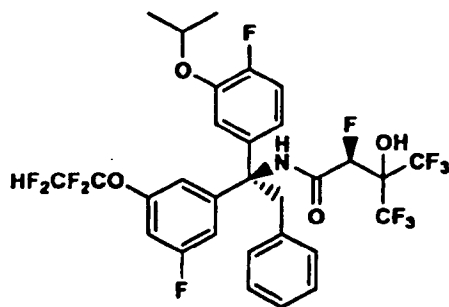
(S)-2-amino-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)butanamida

5 Procedimiento 92



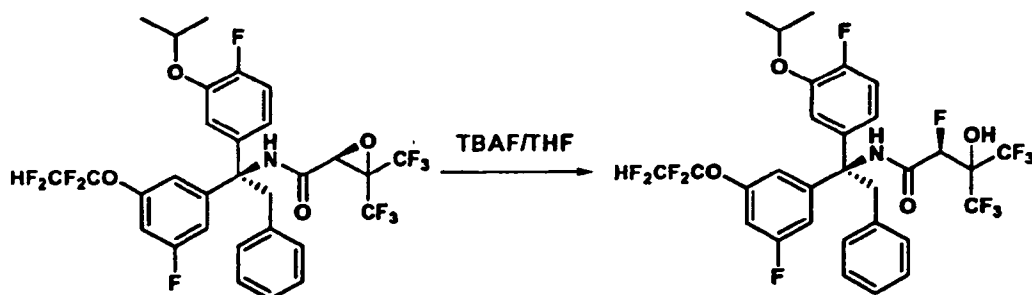
Una solución de NH_3 en MeOH (7 M, 1,0 ml) se añadió a (S)-N-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3,3-bis(trifluorometil)oxirano-2-carboxamida (Ejemplo 292A, 28 mg, 0,04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC preparativa (columna Shimadzu-Phenomenex Luna AXIA 5 μ , 21,2 x 100 mm, eluyendo con gradiente de ACN al 30-100 % (90 % en H_2O , TFA al 0,1 %) durante 14 min con caudal 20 ml/min y detección UV a 220 nm). Se eluyó (S)-2-amino-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)butanamida (Ejemplo 293) a un tiempo de retención de 12,83 min y se aisló en forma de un aceite transparente (20 mg, rendimiento del 70 %). CLEM: TR = 2,11 min $[\text{M}+\text{H}]$ 707,41 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 3,99 min, Pureza 100 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm) RMN: ^1H 400 MHz (CDCl_3) 9,00 ppm, 1 H, s; 7,19 ppm, 3 H, m; 7,04 ppm, 1 H, m; 6,93 ppm, 1H, d, J = 8,79 Hz; 6,76 ppm, 4 H, m; 6,64 ppm, 2 H, d, J = 7,03 Hz; 5,8 ppm, 1H, m; 4,38 ppm, 1 H, dc, J = 6,15, 6,01 Hz; 3,87 ppm, 1H, m; 3,70 ppm, 2 H, m; 1,89 ppm, 2 H, s; 1,28 ppm, 6 H, m.

EJEMPLO 294



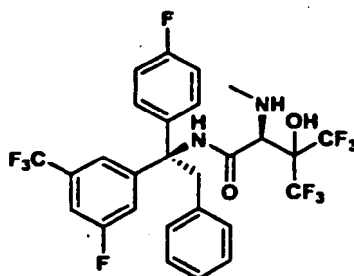
(S)-2,4,4,4-tetrafluoro-N-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)butanamida

Procedimiento 93



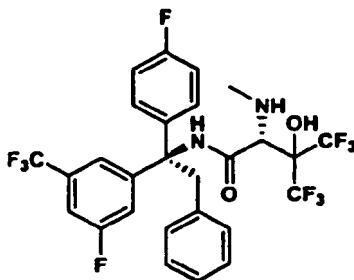
A una solución de (S)-N-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3,3-bis(trifluorometil)oxirano-2-carboxamida (Ejemplo 292A, 25 mg, 0,036 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió TBAF (72 μ l, solución 1,0 M en THF, 0,072 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C en irradiación por microondas durante 10 min. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Shimadzu-YMC ODS 5 μ , 20 x 100 mm, eluyendo con gradiente de ACN al 30-100 % (90 % en H₂O, TFA al 0,1 %) durante 18 min con caudal 20 ml/min y detección UV a 220 nm). Se eluyó (S)-2,4,4,4-tetrafluoro-N-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)butanamida (Ejemplo 294) a un tiempo de retención de 17,28 min y se aisló en forma de un aceite transparente (14 mg, rendimiento del 55 %). La estereoquímica de (S)-2,4,4,4-tetrafluoro-N-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)butanamida (Ejemplo 294) se asignó de manera arbitraria. CLEM: TR = 2,22 min [M+H]⁺ 710,39 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 4,18 min. Pureza 100 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 7,26 ppm, 1 H, m; 7,21 ppm, 3 H, m; 7,07 ppm, 1 H, m; 6,96 ppm, 1 H, d, J = 8,79 Hz; 6,78 ppm, 4 H, m; 6,64 ppm, 2 H, d, J = 7,15 Hz; 6,50 ppm, 1 H, s; 5,87 ppm, 1 H, tt, J = 52,97, 2,61, 2,47 Hz; 5,10 ppm, 1H, d, J = 46,17 Hz; 4,41 ppm, 1 H, dt, J = 12,09, 6,05 Hz; 3,97 ppm, 1 H, d, J = 13,19 Hz; 3,58 ppm, 1 H, d, J = 13,19 Hz; 1,30 ppm, 6 H, t, J = 6,32 Hz.

EJEMPLO 295A



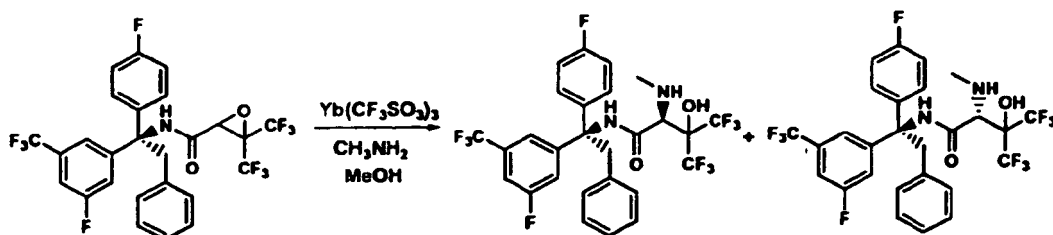
(S)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-hidroxi-2-(metilamino)-3-(trifluorometil)butanamida

EJEMPLO 295B



(R)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-hidroxi-2-(metilamino)-3-(trifluorometil)butanamida

Procedimiento 94



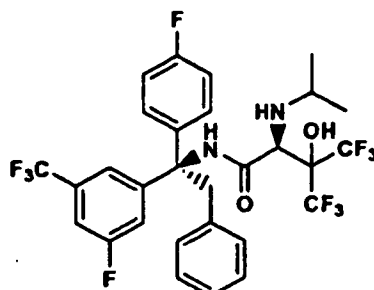
A una mezcla de diastereómeros de N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3,3-bis(trifluorometil)oxirano-2-carboxamida (40 mg, 0,069 mmol), preparada como se ha descrito en los Procedimientos 90 y 91, se le añadieron Yb(CF₃SO₃)₃ (10 mg) y metilamina en MeOH (0,2 ml, solución 2 M en MeOH). La reacción se calentó a 60 °C en irradiación por microondas durante 10 min y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (25 ml), se lavó con Na₂CO₃ saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante columna de HPLC preparativa Shimadzu-YMC-ODS-A 5μ, 20 x 100 mm, eluyendo con gradiente de MeOH al 30-100 % (90 % en H₂O, TFA al 0,1 %) durante 30 min con caudal 20 ml/min y detección UV a 220 nm.

Se eluyó (S)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-hidroxi-2-(metilamino)-3-(trifluorometil)butanamida (Ejemplo 295A) a un tiempo de retención de 22,96 min y se aisló en forma de un aceite transparente (4 mg, rendimiento del 9 %). CLEM: TR = 4,17 min [M+H]⁺ 615,3 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía NH₄OAc 10 mM; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 3,87 min. Pureza 100 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 9,24 ppm, 1 H, s; 7,54 ppm, 1 H, s; 7,30 ppm, 3 H, m; 7,20 ppm, 3 H, m; 7,01 ppm, 2 H, t, J = 8,35 Hz; 6,85 ppm, 2 H, m; 6,60 ppm, 2 H, d, J = 7,03 Hz; 4,29 ppm, 1 H, d, J = 12,74 Hz; 3,47 ppm, 1 H, d, J = 12,74 Hz; 3,32 ppm, 1 H, s; 2,32 ppm, 3 H, s.

Se eluyó (R)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-hidroxi-2-(metilamino)-3-(trifluorometil)butanamida (Ejemplo 295B) a un tiempo de retención de 23,45 min y se aisló en forma de un aceite transparente (5 mg, rendimiento del 11 %). CLEM: 4,16 min [M+H]⁺ 615,3 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía NH₄OAc 10 mM, 4 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 3,93 min. Pureza 92 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm) RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 9,06 ppm, 1 H, s; 7,30 ppm, 2 H, m; 7,23 ppm, 3 H, d, J = 5,71 Hz; 7,17 ppm, 2 H, t, J = 7,25 Hz; 7,08 ppm, 2 H, t, J = 8,57 Hz; 7,00 ppm, 1 H, m; 6,91 ppm, 1 H, d, J = 10,11 Hz; 6,60 ppm, 2 H, d, J = 7,03 Hz; 4,14 ppm, 1 H, m; 3,98 ppm, 1 H, s; 3,52 ppm, 2 H, m; 3,39 ppm, 2 H, m; 2,37 ppm, 3 H, s.

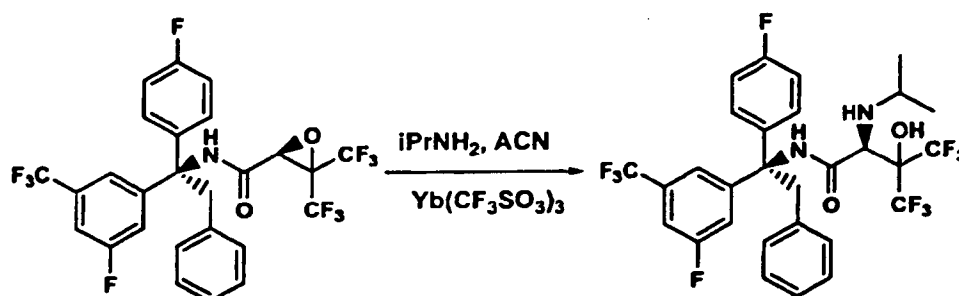
La estereoquímica de (S)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-hidroxi-2-(metilamino)-3-(trifluorometil)butanamida (Ejemplo 295A) y del isómero B, (R)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-hidroxi-2-(metilamino)-3-(trifluorometil)butanamida (Ejemplo 295B), se asignó de manera arbitraria.

EJEMPLO 296



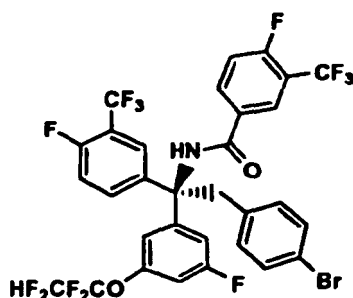
(S)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-hidroxi-2-(isopropilamino)-3-(trifluorometil)butanamida

Procedimiento 95



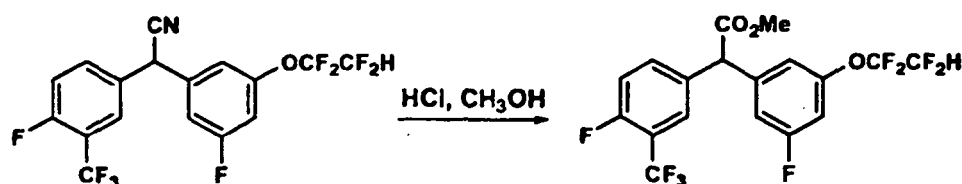
A una solución de (S)-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)-3,3-bis(trifluorometil)oxirano-2-carboxamida (20 mg, 0,034 mmol), preparada como se ha descrito en los Procedimientos 90 y 91, en ACN (0,5 ml) se le añadió Yb(CF₃SO₃)₃ (10 mg) e isopropilamina (10 µl, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C en irradiación por microondas durante 10 min y después se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (25 ml) y la fase orgánica se lavó con Na₂CO₃ saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por columna de HPLC preparativa Shimadzu-YMC-ODS-A 5µ, 20 x 100 mm, eluyendo con gradiente de MeOH al 30-100 % (90 % en H₂O, TFA al 0,1 %) durante 30 min con caudal 20 ml/min y detección UV a 220 nm. Se eluyó (S)-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)-3-hidroxi-2-(isopropilamino)-3-(trifluorometil)butanamida (Ejemplo 296) a un tiempo de retención de 27,36 min y se aisló en forma de un aceite transparente (12 mg, rendimiento del 54 %). CLEM: TR = 2,15 min [M+H]⁺ 643,4 (columna Phenomenex Luna C18 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH:H₂O al 10-90 % durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %, 5 ml/min, supervisando a 220 nm) HPLC: TR = 4,293 min. Pureza 100 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 % ; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 9,23 ppm, 1 H, s; 7,77 ppm, 1 H, s; 7,30 ppm, 3 H, m; 7,20 ppm, 1 H, m; 7,14 ppm, 2 H, t, J = 7,25 Hz; 7,02 ppm, 2 H, t, J = 8,35 Hz; 6,933 ppm, 1 H, d, J = 4,83 Hz; 6,60 ppm, 2 H, d, J = 7,03 Hz; 4,29 ppm, 1 H, d, J = 13,18 Hz; 3,51 ppm, 1 H, d, J = 5,27 Hz; 3,47 ppm, 1 H, d, J = 12,74 Hz; 2,74 ppm, 1 H, m; 1,87 ppm, 1 H, s; 1,04 ppm, 3 H, d, J = 6,15 Hz; 0,71 ppm, 3 H, d, J = 6,15 Hz. La estereoquímica de (S)-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)-3-hidroxi-2-(isopropilamino)-3-(trifluorometil)butanamida (Ejemplo 296) se asignó de manera arbitraria.

EJEMPLO 297



(R)-N-(2-(4-bromofenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamidato

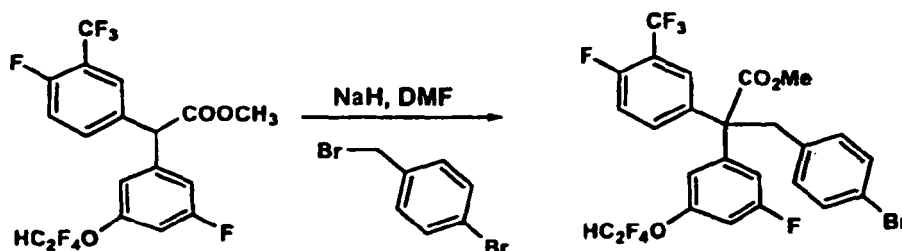
Procedimiento 96



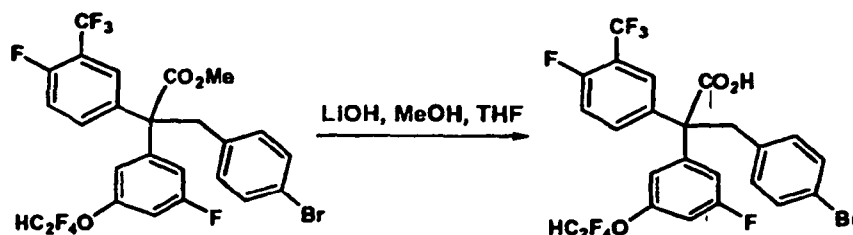
Una solución de 2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)acetoniitrilo preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 4 y 73 (rendimiento del 72 %, 453 mg, 1,1 mmol) en MeOH (18 ml) se enfrió a 0 °C y se saturó con gas HCl. La solución resultante se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre EtOAc y NaCl sat. La fase orgánica se

separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por ISCO (columna de gel de sílice de 40 g, EtOAc al 0-40 %/hexano durante 50 min) para producir 2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)acetato de metilo en forma de un aceite incoloro (394 mg, rendimiento del 80 %). CLEM: TR = 2,05 min [M+H] 446,97 (Phenomenex Luna C18 4,6 x 30 mm columna, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O que contenía TFA al 0,1 %, gradiente de 2 min, caudal 5 ml/min, longitud de onda 220 nm); HPLC: TR = 4,22 min (columna Phenomenex Luna C18 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O que contenía PPA al 0,2 %, caudal 4 ml/min, longitud de onda 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,53 (1 H, d, J = 6,59 Hz), 7,47 - 7,51 (1 H, m), 7,19 (1 H, t, J = 9,23 Hz), 6,9-6,97 (3 H, m), 5,76-6,03 (1H, m), 3,78 (3 H, s).

Procedimiento 97

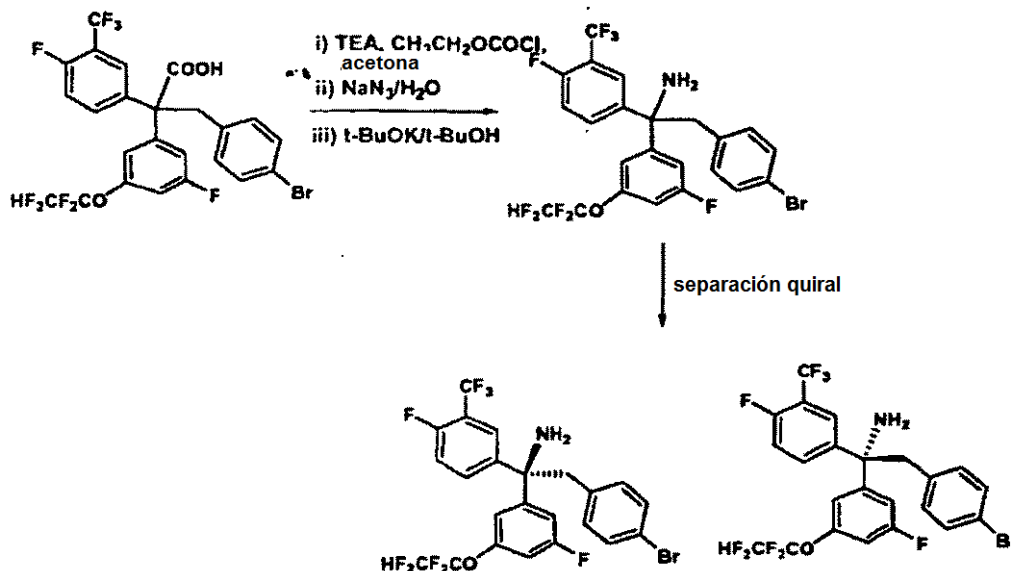


A una suspensión de NaH (al 60 % en aceite, 66 mg, 1,65 mmol) en DMF (3 ml) a 0 °C, se le añadió en una porción una solución de 2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)acetato de metilo (600 mg, 1,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min seguido de la adición de una solución de bromuro de 4-bromobencilo (343 mg, 1,37 mmol) en DMF (2 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y se interrumpió mediante la adición de NR₄Cl saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fase orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, dando 3-(4-bromofenil)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)propanoato de metilo en forma de un aceite incoloro (865 mg, rendimiento del 100 %). CLEM: TR = 2,26 min, sin ionización (columna Phenomenex Luna C18 4,6 x 30mm, eluyendo con gradiente de MeOH al 10-90 %/H₂O que contenía TFA al 0,1 %, 2 min, caudal 5 ml/min, longitud de onda 220 nm); HPLC: TR = 4,48 min (columna Phenomenex Luna C18 4,6X 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O que contenía PPA al 0,2 %, caudal 4 ml/min, longitud de onda 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,29 - 7,33 (1 H, m), 7,21-7,27 (4 H, m), 7,11 (1 H, t, J = 9,23 Hz), 6,94 (1 H, d, J = 8,79 Hz), 6,82 (1 H, d, J = 9,67 Hz), 6,80 (1 H, s), 6,52 (2 H, d, J = 8,35 Hz), 5,87 (1 H, t, J = 53,2 Hz), 3,75 (3 H, s), 3,56 - 3,66 (2 H, m).



Una mezcla de 3-(4-bromofenil)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)propanoato de metilo (865 mg, 1,34 mmol) en MeOH (10 ml)/THF (20 ml) y LiOH (2 N, 10 ml) se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se hizo ácida mediante la adición de HCl 1 N a pH = 1~2 y se concentró. El residuo resultante se repartió entre EtOAc y NaCl sat. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por ISCO (columna de sílice de 40 g, MeOH al 0-10 %/DCM durante 30 min), produciendo ácido 3-(4-bromofenil)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)propanoico en forma de un aceite incoloro (650 mg, rendimiento del 81 %). CLEM: TR = 2,17 min [M+H] 600,88 (columna Phenomenex Luna C18 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O que contenía TFA al 0,1 %, gradiente de 2 min, caudal 5 ml/min, longitud de onda 220 nm); HPLC: TR = 4,45 min (columna Phenomenex Luna C18 4,6 X 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O que contenía PPA al 0,2 %, caudal 4 ml/min, longitud de onda 220 nm).

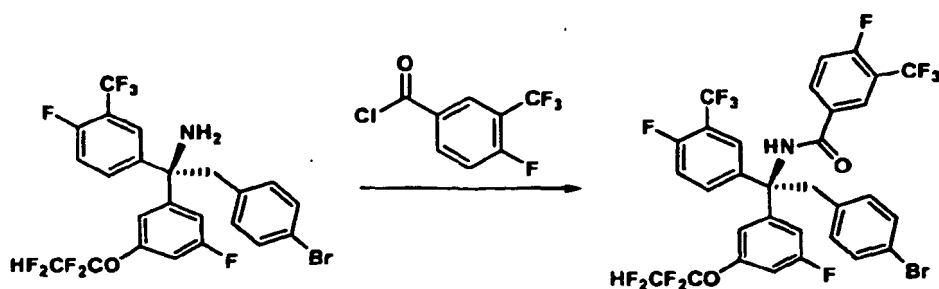
Procedimiento 98



A una solución a 0 °C de ácido 3-(4-bromofenil)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)propanoico (1,59 g, 2,64 mmol) en acetona (30 ml) se añadió TEA (442 µl, 3,17 mmol) seguido de cloroformiato de etilo (303 µl, 3,17 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 min y se añadió NaN₃ (343 mg, 5,28 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, se interrumpió mediante la adición de agua y la fase acuosa se extrajo con tolueno (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl sat., se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con tolueno (10 ml) y se calentó a 90 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en t-BuOH/THF (1:1, 20 ml) y se trató con t-BuOK/t-BuOH (1 N, 13,2 ml, 13,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche, después se calentó a 85 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl sat., se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por ISCO (columna de sílice de 40 g, EtOAc al 0-40 %/hexano durante 40 min, produciendo 2-(4-bromofenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etanamina en forma de un aceite incoloro (1,2 g, rendimiento del 82 %). CLEM: TR = 1,82 min [M+H]⁺ 556,8 (columna Phenomenex Luna C18 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O que contenía TFA al 0,1 %, gradiente de 2 min, caudal 5 ml/min, longitud de onda 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,61 (1 H, d, J = 6,15 Hz), 7,48 - 7,53 (1 H, m), 7,30 (1 H, d, J = 7,91 Hz), 7,15 (1 H, t, J = 9,23 Hz), 6,96 - 7,00 (2 H, m), 6,89 (1 H, d, J = 8,79 Hz), 6,61 (2 H, d, J = 7,91 Hz), 5,89 (1 H, t, J = 53 Hz), 3,49 (1 H, d, J = 13,6 Hz), 3,43 (1 H, d, J = 13,6 Hz), 1,50 - 1,65 (2 H, m).

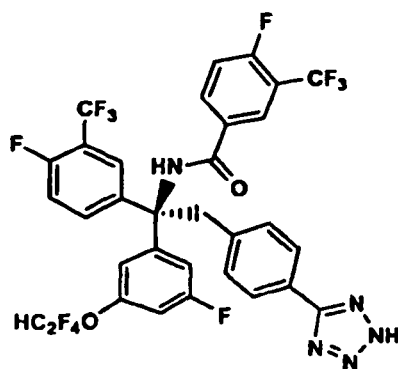
Se sometió 2-(4-bromofenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etanamina (racémica, 510 mg) a separación quiral por HPLC preparativa (columna quiral OD 10 micras, 4,6 x 250 mm, eluyendo con IPA al 20 %/heptano/DEA 0,1 %), dando (R)-2-(4-bromofenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etanamina (211 mg) en forma de un aceite incoloro y (S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etanamina (195 mg) en forma de un aceite incoloro.

Para (R)-2-(4-bromofenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etanamina: HPLC quiral analítica: TR = 6,0 min, 100 % ee (columna quiral OD 10 micras, 4,6 x 250 mm, eluyendo con IPA al 20 %/heptano/DEA al 0,1 %, caudal 1 ml/min, longitud de onda 220 nm); CLEM: TR = 1,82 min [M+H]⁺ 556,8 (columna Phenomenex Luna C18 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O que contenía TFA al 0,1 %, gradiente de 2 min, caudal 5 ml/min, longitud de onda 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,61 (1 H, d, J = 6,15 Hz), 7,48 - 7,53 (1 H, m), 7,30 (1 H, d, J = 7,91 Hz), 7,15 (1 H, t, J = 9,23 Hz), 6,96 - 7,00 (2 H, m), 6,89 (1 H, d, J = 8,79 Hz), 6,61 (2 H, d, J = 7,91 Hz), 5,89 (1 H, t, J = 53 Hz), 3,49 (1 H, d, J = 13,6 Hz), 3,43 (1 H, d, J = 13,6 Hz), 1,50 - 1,65 (2 H, m). Para isómero B, (S)-2-(4-bromofenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etanamina: HPLC quiral analítica: TR = 7,5 min, 100 % ee (columna quiral OD 10 micras, 4,6 x 250 mm, eluyendo con IPA al 20 %/heptano/DEA al 0,1 %, caudal 1 ml/min, longitud de onda 220 nm); CLEM: TR = 1,82 min [M+H]⁺ 556,8 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O que contenía TFA al 0,1 %, gradiente de 2 min, caudal 5 ml/min, longitud de onda 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,61 (1 H, d, J = 6,15 Hz), 7,48 - 7,53 (1 H, m), 7,30 (1 H, d, J = 7,91 Hz), 7,15 (1 H, t, J = 9,23 Hz), 6,96 - 7,00 (2 H, m), 6,89 (1 H, d, J = 8,79 Hz), 6,61 (2 H, d, J = 7,91 Hz), 5,89 (1 H, t, J = 53 Hz), 3,49 (1 H, d, J = 13,6 Hz), 3,43 (1 H, d, J = 13,6 Hz), 1,50 - 1,65 (2 H, m).



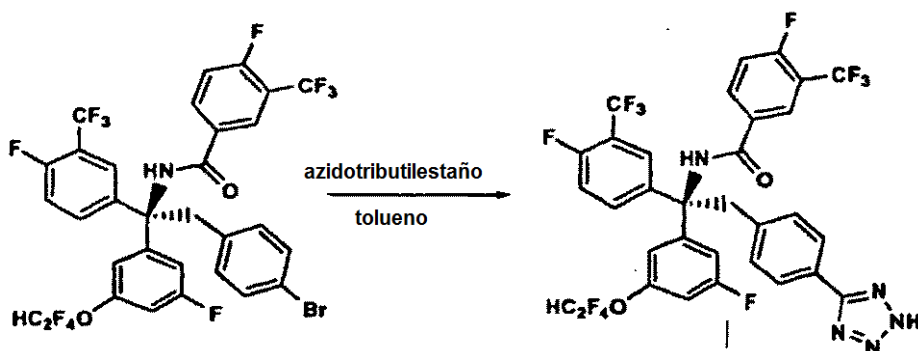
5 Siguiendo el Procedimiento 7, se preparó (R)-N-(2-(4-bromofenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 297) en forma de una espuma de color blanco (471 mg, rendimiento del 88 %). CLEM: TR = 2,25 min [M+H]⁺ 761,8 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O que contenía TFA al 0,1 %, gradiente de 2 min, caudal 5 ml/min, longitud de onda 220 nm); HPLC: TR = 4,52 min (columna Phenomenex Luna C 18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O que contenía PPA al 0,2 %, caudal 4 ml/min, longitud de onda 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,96 (1 H, dd, J = 6,59, 2,20 Hz), 7,81 - 7,85 (1 H, m), 7,39 - 7,44 (2 H, m), 7,30 - 7,34 (2 H, m), 7,21 (1 H, t, J = 9,45 Hz), 6,99 (1 H, d, J = 8,79 Hz), 6,79 - 6,84 (2 H, m), 6,57 (1 H, s), 6,55 (2 H, d, J = 8,35 Hz), 5,89 (1 H, t, J = 54 Hz), 3,95 (1 H, d, J = 13,2 Hz), 3,86 (1 H, d, J = 13,2 Hz).

EJEMPLO 298



(R)-N-(2-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida

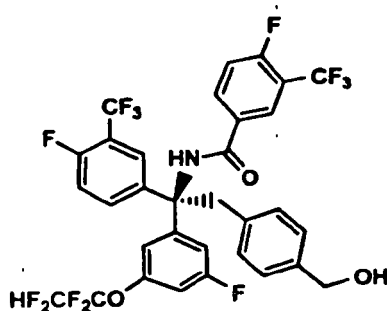
Procedimiento 99



Una mezcla de (R)-N-(2-(4-bromofenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 297, 20 mg, 0,028 mmol) y azidotributilester (38 µl, 0,14 mmol) en tolueno se calentó a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por ISCO (columna de gel de sílice de 4 g, MeOH al 0-10 %/DCM), dando (R)-N-(2-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 298) en forma de un sólido de color blanco (11 mg, rendimiento del 52 %). CLEM: TR = 2,07 min [M+H]⁺ 752,3 (columna Phenomenex Luna C 18, 4,6 x30 mm, eluyendo con MeOR al 10-90 %/H₂O que contenía TFA al 0,1 %, gradiente de 2 min, caudal 5 ml/min, longitud de onda 220 nm); HPLC: TR = 4,26 min (columna Phenomenex Luna C18 4,6 X 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O que contenía PPA al 0,2 %, caudal 4 ml/min, longitud de onda 220 nm).

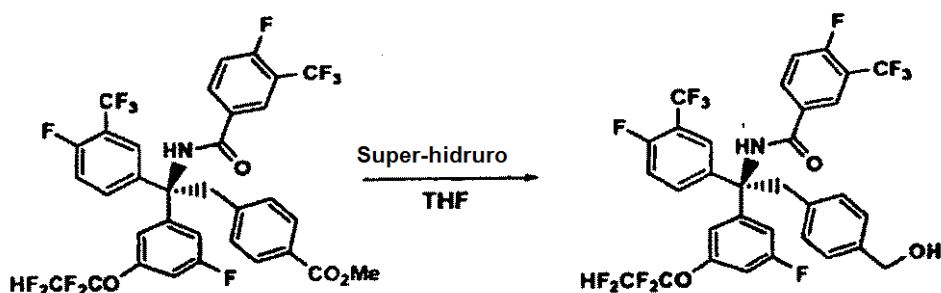
caudal 4 ml/min, longitud de onda 220 nm). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,98 (1 H, s), 7,95 - 7,98 (2 H, m), 7,71 (2 H, d, $J = 8,35$ Hz), 7,49 (1 H, dd, $J = 7,47, 3,95$ Hz), 7,34 - 7,42 (2 H, m), 7,22 (1 H, t, $J = 9,45$ Hz), 7,04 (1 H, d, $J = 10,11$ Hz), 6,94 - 6,98 (2 H, m), 6,84 (2 H, d, $J = 8,35$ Hz), 6,18 (1 H, t, $J = 52,3$ Hz), 4,11 (1H, d, $J = 12,7$), 4,11 (1H, d, $J = 12,7$).

5 EJEMPLO 299



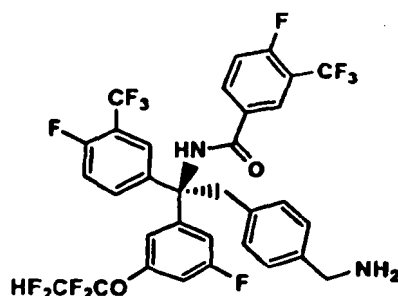
(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-(hidroximetil)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida

Procedimiento 100



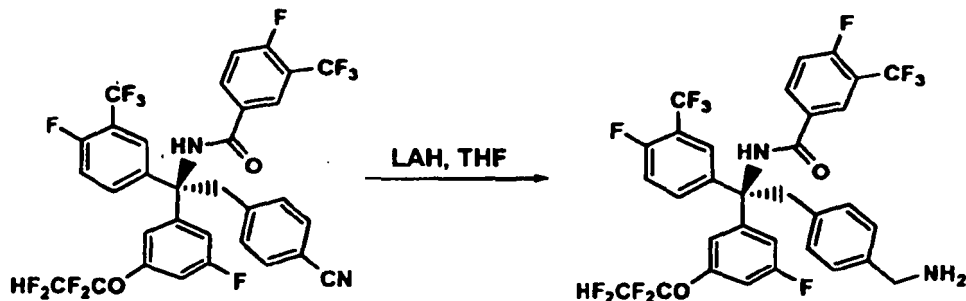
A una solución de 4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)benzoato de (R)-metilo preparada como se ha descrito en los Procedimientos 96, 97, 98, 56 y 57 (29 mg, 0,039 mmol) en THF a -78°C se le añadió una solución de trietilborohidruro de litio (1,0 M en THF, 0,5 ml, 0,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1,5 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaOH 1 N (1 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por ISCO (columna de gel de sílice de 12 g, EtOAc al 0-50 %/hexano durante 30 min), produciendo (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-(hidroximetil)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 299) en forma de una película incolora (22 mg, rendimiento del 79 %). CLEM: TR = 2,10 min $[\text{M}+\text{H}]$ 714,31 (columna Phenomenex Luna C18 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O que contenía TFA al 0,1 %, gradiente de 2 min, caudal 5 cumin, longitud de onda 220 nm); HPLC: TR = 4,0 min (columna Phenomenex Luna C18 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O que contenía PPA al 0,2 %, caudal 4 ml/min, longitud de onda 220 nm); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm, 7,98 - 7,80 (1 H, m), 7,85 - 7,89 (1 H, m), 7,39 - 7,43 (3 H, m), 7,3 (1 H, t, $J = 9,23$ Hz), 7,19 - 7,27 (1 H, m), 6,99 (1 H, d, $J = 8,79$ Hz), 6,76 - 6,83 (5 H, m), 5,89 (1 H, t, $J = 53,0$ Hz), 4,16 (1 H, d, $J = 13,18$ Hz), 4,02 (1 H, d, $J = 13,18$ Hz).

EJEMPLO 300



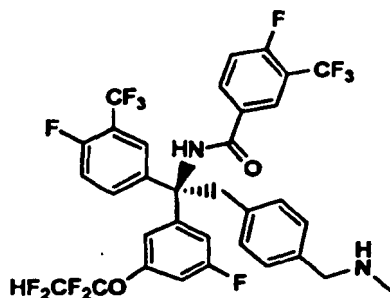
(R)-N-(2-(4-(aminometil)fenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida

Procedimiento 101



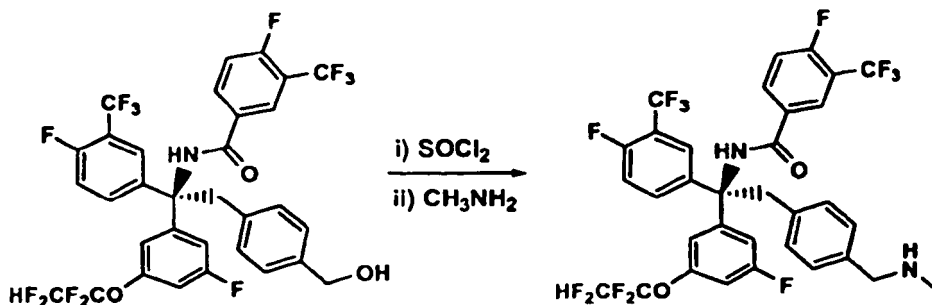
- 5 A una solución de (R)-N-(2-(4-(cianofenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida, preparada como se ha descrito en el Procedimiento 56, (rendimiento del 77 %, 20 mg, 0,02 mmol) en THF (1,5 ml) a ta, se le añadió LAH (1,0 M en THF). La mezcla de
 10 reacción se agitó a ta durante 5 h y después se inactivó mediante la adición de LiOH 2 N. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC prep. (columna YMC Sunfire 5 μ C18, 30 x 100 mm, eluyendo con MeOH al 20-90 %/H₂O que contenía TFA al 0,1 %, gradiente de 10 min, caudal 40
 15 cumin, longitud de onda 220 nm), proporcionando (R)-N-(2-(4-(aminometil) fenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 300) en forma de una película incolora (5 mg, rendimiento del 36 %). CLEM: TR = 1,8 min [M+H]⁺ 713,26 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O que contenía TFA al 0,1 %, gradiente de 2 min, caudal 5 ml/min, longitud de onda 220 nm); HPLC: TR = 4,31 min (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O que contenía PPA al 0,2 %, caudal 4 ml/min, longitud de onda 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,95 (1 H, d, J = 6,59 Hz), 7,46 - 7,48 (1 H, m), 7,36 7,41 (2 H, m), 7,22 (1 H, t, J = 9,45 Hz), 7,16 (2 H, d, J = 7,91 Hz), 6,99 (2 H, dd, J = 16,48, 9,45 Hz), 6,93 (1 H, s), 6,73 (2 H, d, J = 7,91 Hz), 6,21 H, t, J = 49,7 Hz), 4,01 - 4,06 (1 H, m), 3,93 - 3,99 (3 H, m).

20 EJEMPLO 301



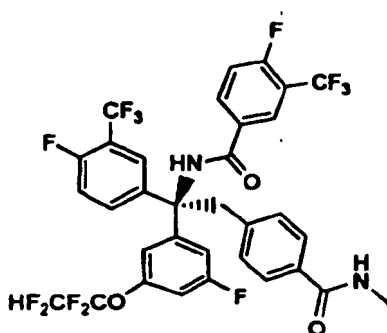
(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-((metilamino)metil)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida

Procedimiento 102



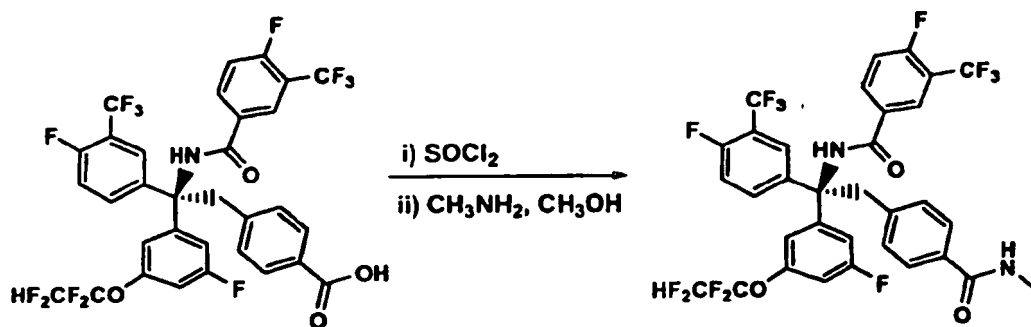
Una solución de (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-(hidroximetil)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 299, 20 mg, 0,028 mmol) en SOCl_2 se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se trató con una solución de metilamina en metanol (1,0 M, 2,0 ml, 2,0 mmol) a ta durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por HPLC prep. (columna YMC Sunfire 5m C18, 30 x 100 mm, eluyendo con MeOH al 20-90 %/ H_2O que contenía TFA al 0,1 %, gradiente de 10 min, caudal 40 ml/min, longitud de onda 220 nm), proporcionando (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-((metilamino)metil)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 301) en forma de un sólido de color blanco (13 mg, rendimiento del 65 %). CLEM: TR = 2,02 min $[\text{M}+\text{H}] = 727,48$ (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O que contenía TFA al 0,1 %, gradiente de 2 min, caudal 5 ml/min, longitud de onda 220 nm); HPLC: TR = 3,11 min (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O que contenía PPA al 0,2 %, caudal 4 ml/min, longitud de onda 220 nm). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,57 - 8,06 (2 H, m), 7,48 - 7,57 (1 H, m), 7,43 - 7,49 (2 H, m), 7,30 (1 H, t, J = 9,45 Hz), 7,25 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 7,00 - 7,10 (3 H, m), 6,82 (2 H, d, J = 8,35 Hz), 6,29 (1 H, t, J = 46,6 Hz), 4,03 - 4,15 (4 H, m), 2,65 (3 H, s).

EJEMPLO 302



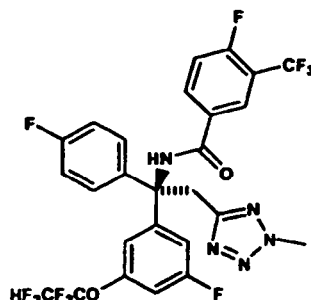
(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-(metilcarbamoil)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida

Procedimiento 103



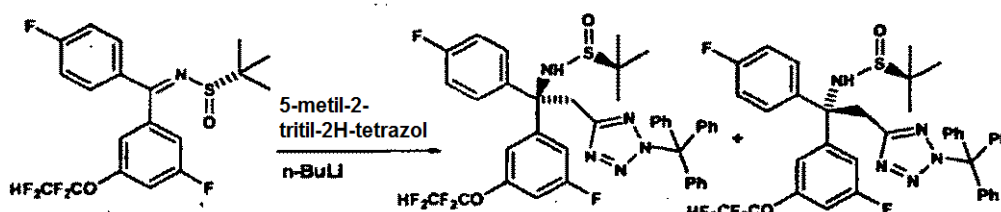
Una solución de ácido (R)-4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)benzoico, preparada como se ha descrito en los Procedimientos 97, 98, 99 y 100, (65 mg, 0,09 mmol) en SOCl_2 se calentó a 60 °C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y 25 mg del residuo resultante se trataron con una solución de metil amina en metanol (1,0 M, 2,0 ml, 2,0 mmol) a ta durante una noche. El disolvente se retiró y el residuo se purificó por ISCO (columna de 12 g, EtOAc al 0-20 %/ hexano), produciendo (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-(metilcarbamoil)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 302) en forma de un sólido de color blanco (14 mg, rendimiento del 85 %). CLEM: TR = 2,16 min $[\text{M}+\text{H}] = 741,55$ (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O que contenía TFA al 0,1 %, gradiente de 2 min, caudal 5 ml/min, longitud de onda 220 nm); HPLC: TR = 4,0 min (columna Phenomenex, Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O que contenía PPA al 0,2 %, caudal 4 ml/min, longitud de onda 220 nm). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,97 (1 H, d, J = 5,71 Hz), 7,81 - 7,86 (1 H, m), 7,50 (2 H, d, J = 7,91 Hz), 7,43 (2 H, d, J = 5,27 Hz), 7,25 - 7,31 (1 H, m), 7,19 (1 H, t, J = 9,45 Hz), 6,97 (1 H, d, J = 8,35 Hz), 6,82 (2 H, d, J = 4,83 Hz), 6,74 (2 H, d, J = 7,9 Hz), 6,05 (1 H, d, J = 4,83 Hz), 5,88 (1 H, t, J = 52,1), 4,04 (1 H, d, J = 13,2), 3,95 (1 H, d, J = 13,2), 2,94 (3 H, d, J = 4,83 Hz).

EJEMPLO 303

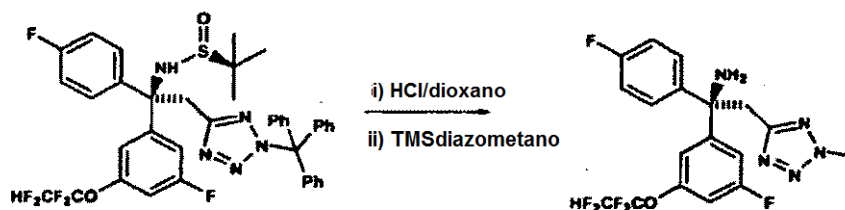


(R)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)etil)-3-(trifluorometil)benzamida

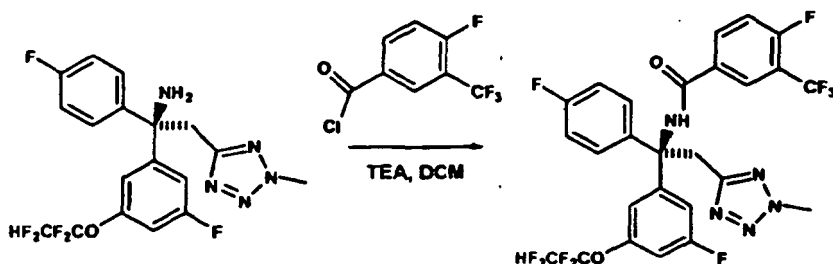
5 Procedimiento 104



A una solución de 5-metil-2-tritil-2H-tetrazol (0,90 g, 2,76 mmol) en THF seco (20 ml) a -78°C , en una atmósfera de argón, se le añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexano, 1,2 ml, 3 mmol). La solución resultante se agitó a -78°C durante 1 h, seguido de la adición gota a gota de una solución de (R)-N-((3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)(4-fluorofenil) metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida, preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 4 y 5, (0,40 g, 0,91 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó de -78°C a -70°C durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH_4Cl sat., la fase acuosa se extrajo con Et_2O (2 x) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , NaCl sat., se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de sílice, hexanos/ EtOAc), dando (R)-N-((S)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)phenyl)-1-(4-fluorofenil)-2-(2-tritil-2H-tetrazol-5-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida como diastereómero de elución rápida (90 mg, rendimiento del 13 %) y (R)-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-(2-tritil-2H-tetrazol-5-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida como diastereómero de elución lenta (85 mg, rendimiento del 12 %).

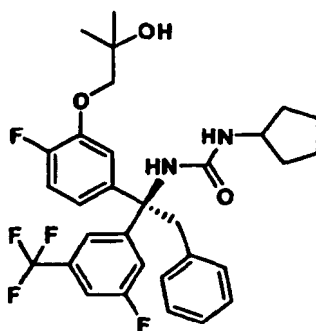


A una solución de (R)-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-(2-tritil-2H-tetrazol-5-il)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (60 mg, 0,079 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y después se concentró, produciendo (R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-(2H-tetrazol-5-il)etanamina. CLEM: TR = 2,66 min [M+H] 418,55 (columna Phenomenex Luna C18 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O que contenía TFA al 0,1 %, gradiente de 4 min, caudal 4 ml/min, longitud de onda 220 nm). A una solución de ((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-(2H-tetrazol-5-il)etanamina en THF (3 ml) y MeOH (0,5 ml) se le añadió (diazometil)trimetilsilano (2,0 M en hexanos, 0,05 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 min, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida ISCO (gel de sílice, EtOAc), dando ((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)etanamina (10 mg, rendimiento: 30 %). CLEM: TR = 2,83 min [M+H] 432,57 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm).



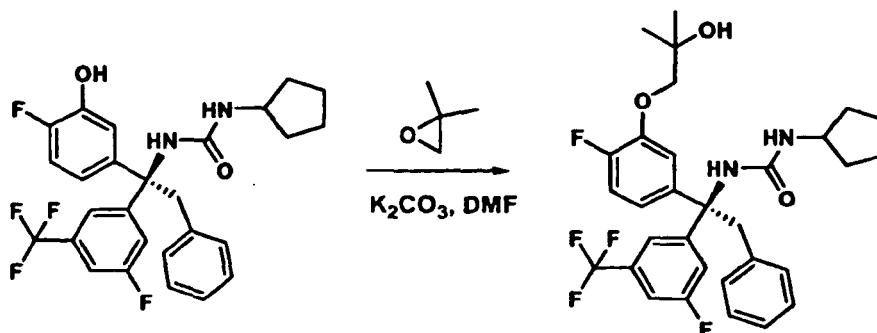
5 Siguiendo el Procedimiento 7, se obtuvo ((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)etanamina (Ejemplo 303) (10 mg, rendimiento del 67 %). CLEM: TR = 3,86 min [M+H] 622,01 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 8,30 (m, 2 H), 8,19 (m, 1 H), 7,37 (m, 3 H), 7,05 (m, 4 H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 5,89 (tt, J = 53,05, 3,03 Hz, 1 H), 4,26 (s, 3 H), 4,09 (AB, J = 15,2 Hz, 2 H).

EJEMPLO 304



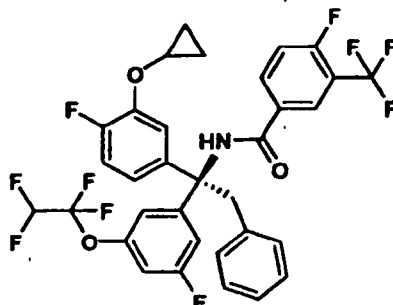
10 (R)-1-ciclopentil-3-(1-(4-fluoro-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)urea

Procedimiento 105

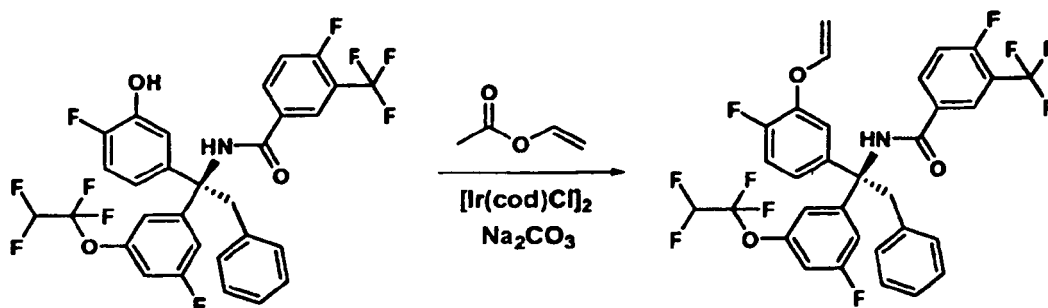


15 A una solución de (R)-1-ciclopentil-3-(1-(4-fluoro-3-hidroxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)urea, preparada como se ha descrito en el Procedimiento 59, (20 mg, 0,039 mmol) en DMF (0,1 ml) se le añadió K₂CO₃ (12 mg, 0,086 mmol), seguido de 2,2-dimetiloxirano (28 mg, 0,39 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con H₂O, NaCl sat., se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep. (columna Phenomenex AXLA Luna 75 X 30 mm, 5 μ, eluyendo con ACN al 10-90 %/H₂O durante 10 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 40 ml/min, supervisando a 220 nm), proporcionando (R)-1-ciclopentil-3-(1-(4-fluoro-3-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)urea (Ejemplo 304) en forma de un liofilato de color blanco (11 mg, rendimiento del 56 %). CLEM: TR = 4,066 min [M+H] 577,3 (4 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm (tiempo de retención, tipo de columna, tamaño, disolvente, caudal, gradiente). RMN: ¹H 400 MHz (CD₃OD) ppm 1,27 (d, J = 2,20 Hz, 6 H), 1,32- 1,49 (m, 2 H), 1,54 - 1,76 (m, 4 H), 1,81 - 1,98 (m, 2 H), 3,53 (d, J = 9,23 Hz, 1 H), 3,69 (d, J = 9,23 Hz, 1 H), 3,78 (d, J = 12,74 Hz, 1 H), 3,91 (t, J = 6,15 Hz, 1 H), 4,02 (d, J = 12,74 Hz, 1 H), 6,63 - 6,70 (m, 1 H), 6,72 - 6,79 (m, 3 H), 7,01 (dd, J = 10,99, 8,79 Hz, 1 H), 7,09 - 7,20 (m, 3 H), 7,27 -

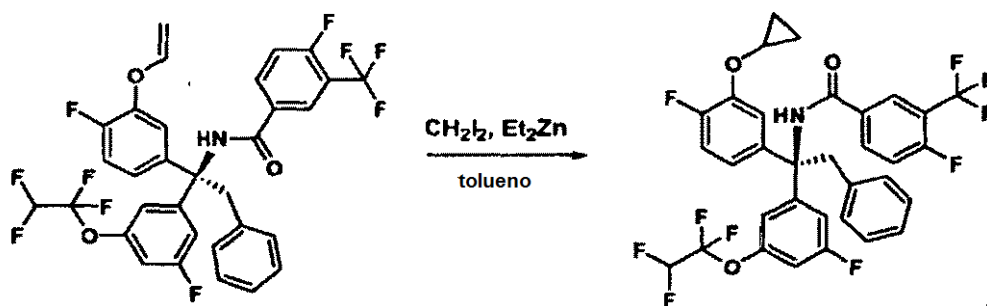
7,42 (m, 3 H).

EJEMPLO 305

(R)-N-(1-(3-ciclopoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida

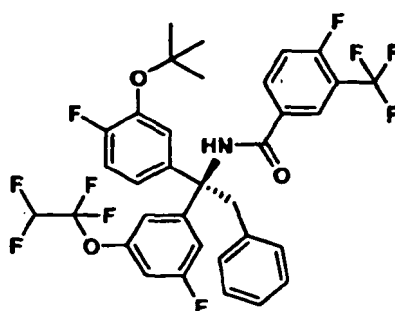
Procedimiento 106

A una solución de (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 264, 100 mg, 0,158 mmol) en tolueno (0,2 ml) se le añadió Na_2CO_3 (25 mg, 0,235 mmol) y una cantidad catalítica de $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (2 mg), seguido de acetato de vinilo (68 mg, 0,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla resultante se filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 . La fase de CH_2Cl_2 se lavó con NaOH 1 N, H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante de gel de sílice usando EtOAc del 0 al 60 % en hexano para proporcionar (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(viniloxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida, eluida en EtOAc al 20 % en hexano en forma de un aceite incoloro (80 mg, 77 %). CLEM: TR = 2,237 min $[\text{M}+\text{H}]^+$ 658,3 (2 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm. RMN: ^1H 400 MHz (CD_3OD) ppm 3,87 (d, J = 12,74 Hz, 1 H), 4,05 - 4,15 (m, 1 H), 4,35 (dd, J = 5,93, 1,98 Hz, 1 H), 4,55 (dd, J = 13,84, 1,98 Hz, 1 H), 6,12-6,41 (m, 1 H), 6,48 (dd, J = 13,62, 6,15 Hz, 1 H), 6,72 (d, J = 7,03 Hz, 2 H), 6,87 - 7,24 (m, 9 H), 7,37 - 7,51 (m, 1 H), 7,88 - 8,04 (m, 2 H).

Procedimiento 107

A una solución de (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(viniloxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 264, 100 mg, 0,158 mmol) en tolueno (0,2 ml) se le añadió CH_2I_2 (25 mg, 0,235 mmol) y una cantidad catalítica de Et_2Zn (2 mg), seguido de acetato de vinilo (68 mg, 0,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla resultante se filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 . La fase de CH_2Cl_2 se lavó con NaOH 1 N, H_2O , se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante de gel de sílice usando EtOAc del 0 al 60 % en hexano para proporcionar (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(viniloxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida, eluida en EtOAc al 20 % en hexano en forma de un aceite incoloro (80 mg, 77 %).

3-(trifluorometil)benzamida (66 mg, 0,10 mmol) en 0,5 ml de tolueno, se le añadió Et₂Zn (1 N, 0,2 ml, 0,2 mmol), seguido de CH₂Cl₂ (16 ml, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 N y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por columna ISCO sobre gel de sílice usando EtOAc del 0 al 50 % en hexano como disolventes de elusión y HPLC prep. (columna Phenomenex AXIA Luna, 75 x 30 mm, 5 μ, eluyendo con ACN al 10-90 %/H₂O durante 10 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 40 ml/min, supervisando a 220 nm) para proporcionar (R)-N-(1-(3-ciclopropoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 305) en forma de un liofilato de color blanco (36 mg, rendimiento del 52 %). CLEM: TR = 4,268 min [M+H]⁺ 672,3 (4 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm. RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) ppm 0,45- 0,73 (m, 4 H), 3,51 - 3,59 (m, 1 H), 3,76 (d, J = 13,18 Hz, 1 H), 4,22 (d, J = 12,74 Hz, 1 H), 6,13 - 6,44 (m, 1 H), 6,66 - 6,76 (m, 3 H), 6,97 - 7,08 (m, 3 H), 7,10 - 7,23 (m, 5 H), 7,42 - 7,50 (m, 1 H), 7,95 - 8,03 (m, 2 H).

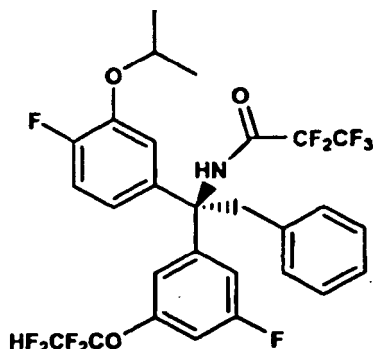
EJEMPLO 306

(R)-N-(1-(3-tert-butoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida

Procedimiento 108

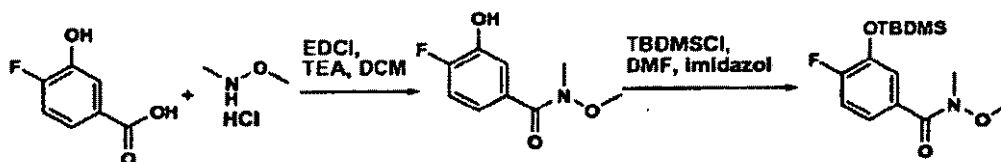
A una solución de (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-hidroxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 264, 50 mg, 0,079 mmol) en DMF (0,2 ml) se le añadió 1,1-di-tert-butoxi-N,N-dimetilmetanamina (100 μl, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC prep. (columna Phenomenex AXIA Luna, 75 x 30 mm, 5 μ, eluyendo con ACN al 10-90 %/H₂O durante 10 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 40 ml/min, supervisando a 220 nm), proporcionando (R)-N-(1-(3-tert-butoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 306) en forma de un liofilato de color blanco (46 mg, rendimiento del 81 %). CLEM: TR = 4,341 min [M+H]⁺ 688,2 (4 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm. RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) ppm 1,22 (s, 9 H), 3,89 (s, 1 H), 4,06(d, J = 13,19 Hz, 1 H), 6,08 - 6,42 (m, 1 H), 6,73 (d, J = 7,15 Hz, 2 H), 6,91 - 7,21 (m, 9 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,94 - 8,00 (m, 2 H).

EJEMPLO 307



(R)-2,2,3,3,3-pentafluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)

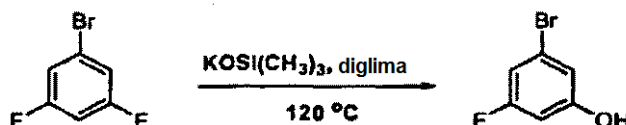
5 Procedimiento 109



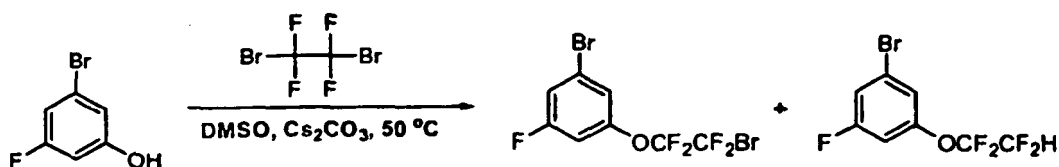
A una solución de ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico (1,49 g, 9,55 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió TEA (1,2 ml, 8,61 mmol) seguido de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,12 g, 11,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se diluyó con DCM, se lavó dos veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, produciendo 4-fluoro-3-hidroxi-N-metoxi-N-metilbenzamida en forma de un aceite incoloro (1,90 g, rendimiento del 100 %). CLEM: TR = 0,89 min [M+H]⁺ 200,10 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm).

A una solución de 4-fluoro-3-hidroxi-N-metoxi-N-metilbenzamida (1,90 g, 9,55 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió imidazol (740 mg, 10,8 mmol) y TBDMSCl (1,62 g, 10,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 48 h y se inactivó con NaHCO₃ saturado. La solución se extrajo con éter (3 x) y las porciones de éter combinadas se lavaron con LiCl (10 %), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El aceite incoloro resultante se purificó por cromatografía ISCO (columna de 120 g) usando hexanos/EtOAc (0-100 % durante 30 min) para dar 3-(terc-butildimetilsililo)-4-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida (TR = 10-12 minutos) en forma de un aceite incoloro (2,00 g, rendimiento del 67 %). CLEM: TR = 2,06 min [M+H]⁺ 314,22 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 7,26 ppm, 2 H, m; 7,02 ppm, 1 H, m; 3,50 ppm, 3 H, s; 3,31 ppm, 3 H, s; 0,97 ppm, 9 H, s, 0,16 ppm, 6H, s.

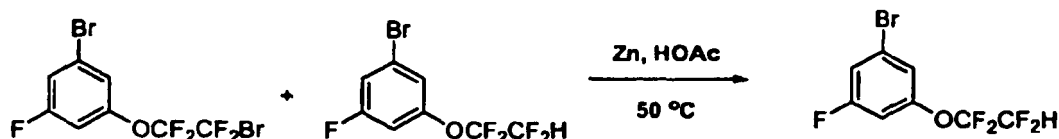
Procedimiento 110



En un matraz de cuatro bocas de 2 l enjuagado con N₂, equipado con un agitador mecánico, un condensador, un controlador de temperatura y una entrada de N₂, se añadió trimetilsilanolato potásico (225,0 g, 1,75 mol, purificado tec. al 90 %), 1-bromo-3,5-difluorobenceno (96,5 g, 0,5 mol) y diglyme (300 ml). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en una atmósfera de N₂ durante 5 h. Después de enfriar a ta, la manta de calentamiento se reemplazó por un baño de hielo. La mezcla de reacción se acidificó con una solución 3 N de HCl (600 ml) por debajo de 30 °C. Se añadió TBME (1 l) y la mezcla resultante se agitó por debajo de 20 °C durante 30 min y después se transfirió a un embudo de decantación de 5 l. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (3 x 500 ml), NaCl sat. (500 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío, dando el producto rojizo en bruto (145,0 g). Después, el material en bruto se destiló a 52 - 55 °C/0,1 mm de Hg, produciendo 3-bromo-5-fluorofenol en forma de un aceite ligeramente amarillo (88,0 g, rendimiento del 92 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,34 (s, H), 6,47-6,52 (m, 1H), 6,77-6,83 (m, 2 H).

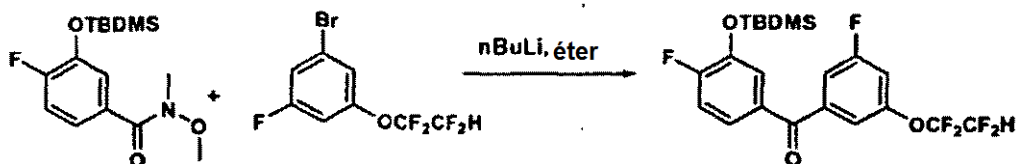


En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 1 l secado a la llama (1 l) equipado con un controlador de temperatura, un agitador mecánico, un condensador y una entrada de N_2 , se cargó 3-bromo-5-fluorofenol (57,3 g, 300 mmol), 1,2-dibromotetrafluoroetano (156,0 g, 600 mmol), DMSO seco (300 ml) y Cs_2CO_3 (146,6 g, 450 mmol) en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 5 h. Después de enfriar a ta, se añadieron agua (300 ml) y hexano (300 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 30 min. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con hexano (300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (500 ml), NaCl sat. (500 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío, dando 1-bromo-3-(2-bromo-1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-5-fluorobenceno (104,2 g, rendimiento del 94 %) que contenía 5 % de 1-bromo-3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benceno (5,2 g). 1-Bromo-3-(2-bromo-1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-5-fluorobenceno: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,91-6,94 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 2 H).

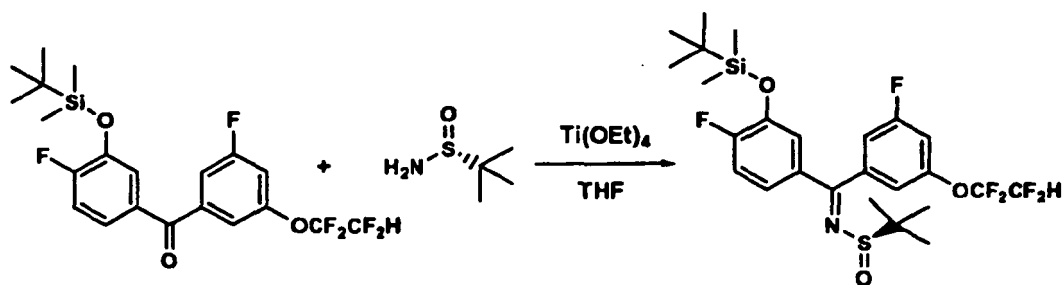


En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas y 1 l, equipado con un controlador de temperatura, un agitador mecánico y una entrada de N_2 , se añadió 1-bromo-3-(2-bromo-1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-5-fluorobenceno (104,0 g, 281 mmol) y 1-bromo-3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benceno (5,2 g, 18 mmol), ácido acético (300 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a 50°C . Se añadió en porciones polvo de cinc (91,9 g, 1,405 mol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 1 h y se dejó enfriar a ta. Se añadieron agua (300 ml) y hexano (300 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 30 min. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con hexano (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (500 ml), NaCl sat. (500 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío, produciendo 1-bromo-3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benceno en forma de un líquido de color ligeramente amarillo (71 g, rendimiento del 87 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 5,87 (tt, $J = 52,7$ and $2,9$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,16-7,18 (m, 2 H).

Procedimiento 111

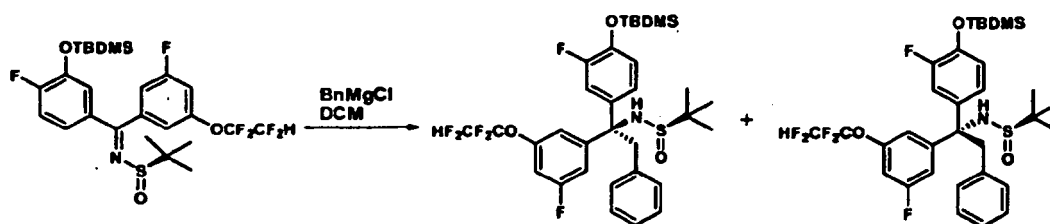


A -78°C en una atmósfera de argón, a una solución de 1-bromo-3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benceno (2,04 g, 7,01 mmol) en éter anhidro (20 ml) se le gota a gota añadió $n\text{BuLi}$ (3,5 ml, 2,0 M en ciclohexano, 7,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadió en una porción 3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida (2,00 g, 6,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1,5 h. La solución de color amarillo pálido se vertió en una solución acuosa 1 N de HCl (30 ml) y se usó éter (30 ml) para enjuagar el matraz de reacción. La fase acuosa se separó y se extrajo con éter (20 ml). Las porciones de éter combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía ISCO (columna de 120 g) usando hexanos/ EtOAc (0-100 % durante 30 min) para dar 3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-fluorophenyl(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metanona a un tiempo de retención de 7 min (2,11 g, rendimiento del 71 %). CLEM: TR = 2,41 min $[\text{M}+\text{H}]$ 465,19 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: ^1H 400 MHz (CDCl_3) 7,33 ppm, 3 H, m; 7,28 ppm, 1 H, m; 7,11 ppm, 2 H, m; 5,86 ppm, 1 H, t, $J = 53,39$ Hz; 0,95 ppm, 9 H, s; 0,15 ppm, 6 H, s.



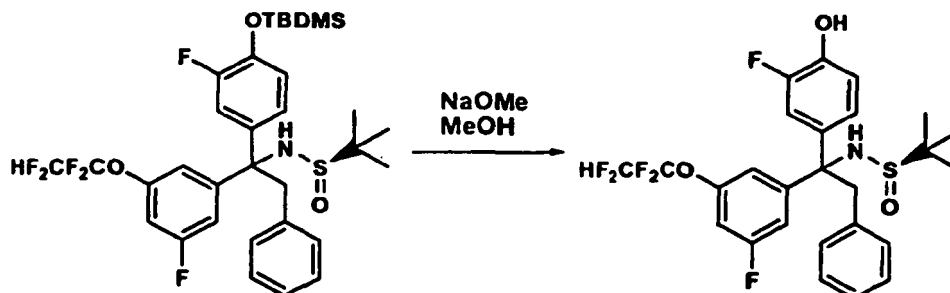
Un matraz de fondo redondo se cargó con (3-(terc-butildimetilsililoxy)-4-fluorofenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)metanona (2,09 g, 4,50 mmol), (R)-2-metilpropano-2-sulfinaamida (653 mg, 5,4 mmol), Ti (OEt)₄ (1,54 g, 6,76 mmol) y THF anhidro (40 ml). La solución resultante se calentó a 75 °C en una atmósfera de argón durante 14 h. Los disolventes se retiraron y el residuo se diluyó con éter (50 ml) y NaCl sat (20 ml). La mezcla resultante se filtró a través de una fritta sinterizada y el filtrado se transfirió a un embudo de decantación. La porción orgánica se separó y porción acuosa se extrajo con éter (2 x 20 ml). Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en hexano:EtOAc y se purificó por cromatografía ISCO (columna 2 x 120 g) usando hexanos/EtOAc (0-100 % durante 30 min) para producir (R)-N-((3-(terc-butildimetilsililoxy)-4-fluorofenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinaamida a un tiempo de retención de 14 min (2,05 g, rendimiento del 80 %) CLEM: TR = 2,37 min [M+H] 568,24 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 7,36 ppm, 1 H, m; 7,11 ppm, 5 H, m; 5,90 ppm, 1 H, t, J = 52,73 Hz; 0,97 ppm, 9 H, s; 0,18 ppm, 6 H, s.

Procedimiento 112

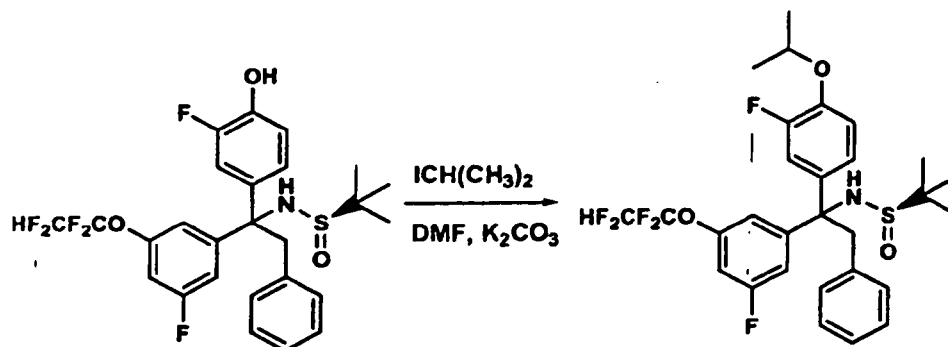


A una solución a -78° C de (R)-N-((3-(terc-butildimetilsililoxy)-4-fluorofenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinaamida (1,0 g, 1,76 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió BF₃ Et₂O (0,77 ml, 3,52 mmol) mediante una jeringa. Después de 5 min, se añadió gota a gota una solución de BnMgCl (3,5 ml, solución 1,0 M en éter, 3,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió gota a gota una porción adicional de BnMgCl (3,5 ml, solución 1,0 M en éter, 3,5 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h más a -78 °C. La mezcla de reacción se vertió en NaCl saturado (50 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía ISCO (columna de 120 g) usando hexanos/EtOAc (0-100 % durante 30 min) para dar una mezcla aproximadamente 4:1 de (R)-N-(1-(4-(terc-butildimetilsililoxy)-3-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfinaamida y (S)-N-(1-(4-(terc-butildimetilsililoxy)-3-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfinaamida a un tiempo de retención de 12 min (824 mg, rendimiento del 71 %) CLEM: TR = 2,43 min [M+H] 660,39 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm). La proporción diastereomérica del producto se determinó que era 4:1 por análisis HPLC quiral (Chiralcel® AD, 90:10 heptano :i-PrOH, 1 ml/min, 254 nm, TR (menor) = 4,43 min, PA = 17 %; TR (mayor) = 19,28 min, PA = 71 %) y la mezcla diastereomérica se llevó directamente a la siguiente etapa, Procedimiento 112, o los diastereómeros se separaron como se describe en el Procedimiento 114. RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 7,30 ppm, 2 H, m; 7,06 ppm, 5 H, m; 6,85 ppm, 2 H, m; 6,76 ppm, 1 H, m; 6,62 ppm, 2 H, m; 5,79 ppm, 1 H, m; 4,13 ppm, 1H, s; 3,84 ppm, 1 H, m; 3,47 ppm, 1 H, m; 1,12 ppm, 9 H, s; 0,84 ppm, 9 H, s; 0,01 ppm, 6 H, d, J = 4,39 Hz.

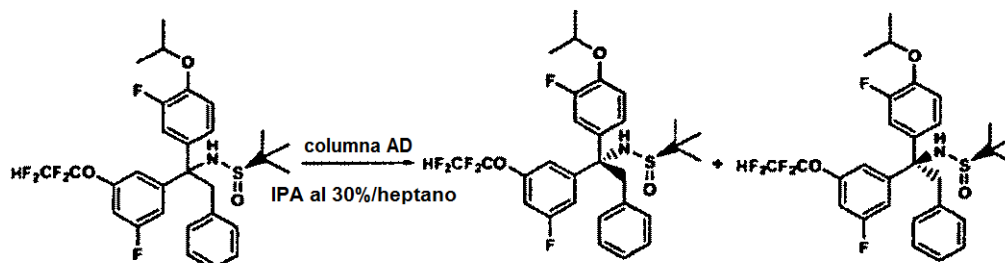
Procedimiento 113



Una solución a temperatura ambiente de NaOMe (5 ml, solución 0,5 M en MeOH), se añadió la mezcla diastereomérica 4:1 de (R)-N-(1-(4-(terc-butildimetilsililoxy)-3-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (801 mg, 1,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, se retiró el MeOH, después el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se transfirió a un embudo de decantación. Se añadió HCl (20 ml, solución 1,0 N) y la fase de EtOAc se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, produciendo (R)-N-(1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfinamida en forma de una espuma de color blanco (578 mg, rendimiento del 87 %). CLEM: TR = 1,987 min [M+H]⁺ 546,35 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm).



A una solución a ta de (R)-N-(1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (578 mg, 1,06 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió K₂CO₃ (800 mg, 5,80 mmol) y la suspensión se agitó vigorosamente. Se añadió 2-yodopropano (220 mg, 1,27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter (50 ml), se lavó sucesivamente con LiCl al 10 % (2 x 20 ml) y agua (20 ml). La porción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, produciendo (R)-N-(1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfinamida en forma de una espuma de color naranja pálido (780 mg, rendimiento del 100 %).

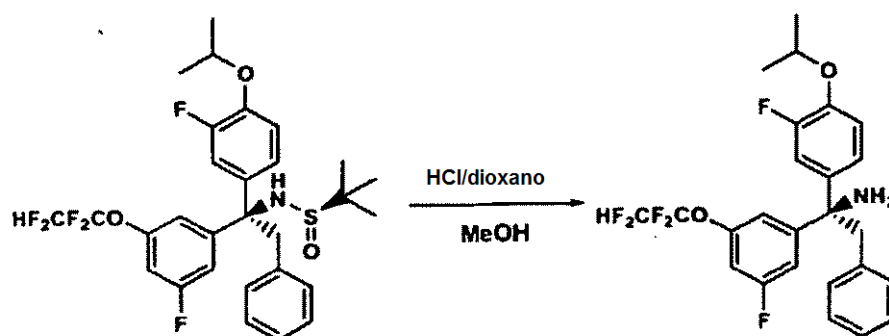


La mezcla diastereomérica de (R)-N-(1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (780 mg, 1,06 mmol, en bruto) se separó mediante columna de HPLC preparativa quiral Chiralpak AD 20μ, 5 x 50 cm, eluyendo con IPA al 30 %/Heptano con caudal de 50 ml/min.

Se eluyó (R)-N-(1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfinamida a un tiempo de retención de 17 min y se aisló en forma de un aceite incoloro (101 mg, rendimiento del 16 %). CLEM: TR = 2,128 min [M+H]⁺ 588,38 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm).

nm); HPLC quiral: TR = 4,35 min, 100 % ee (columna Diacel Chiralpak AD 10 μ , 4,6 x 250 mm, elución isocrática con IPA (20 %) y heptano; 1 ml/min, supervisando a 254 nm).

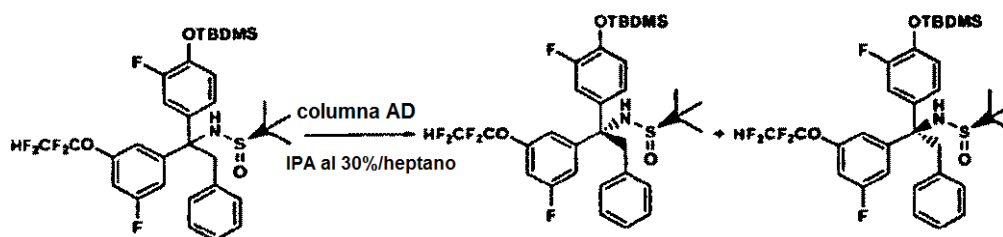
Se eluyó (R)-N-((R)-1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfinamida a un tiempo de retención de 39 min y se aisló en forma de un aceite incoloro (398 mg, rendimiento del 64 %). CLEM: TR = 2,138 min [M+H]⁺ 588,38 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC quiral: TR = 9,98 min, 100 % ee (columna Diacel Chiralpak AD 10 μ , 4,6 x 250 mm, elución isocrática con IPA (20 %) y heptano; 1 ml/min, supervisando a 254 nm) RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 7,08 ppm, 5 H, m; 6,84 ppm, 2 H, d, J = 7,47 Hz; 6,77 ppm, 2 H, d, J = 7,47 Hz; 6,63 ppm, 2 H, m; 5,79 ppm, 1 H, t, J = 52,95 Hz; 4,33 ppm, 1 H, m; 4,15 ppm, 1 H, s; 3,92 ppm, 1 H, d, J = 12,30 Hz; 3,48 ppm, 1 H, d, J = 12,30 Hz; 1,22 ppm, 3 H, d, J = 6,15 Hz; 1,18 ppm, 3 H, d, J = 5,71 Hz; 1,14 ppm, 9 H, s.



A una solución de (R)-N-((R)-1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (398 mg, 0,678 mmol) en MeOH (1,5 ml) se le añadió HCl (1,5 ml, solución 4 M en dioxano) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con éter (50 ml) y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, dando (R)-1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletanamina en forma de un aceite incoloro (334 mg, rendimiento del 100 %). CLEM: TR = 1,76 min [M-NH₂]⁺ 467,24 (columna Phenomenex Luna C 18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 3,04 min. Pureza 95 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 % ; 4 ml/min, supervisando a 220 nm) RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 7,15 ppm, 3 H, m; 6,99 ppm, 4 H, m; 6,89 ppm, 1 H, m; 6,84 ppm, 1 H, d, J = 8,79 Hz; 6,74 ppm, 2 H, d, J = 6,15 Hz; 5,87 ppm, 1 H, m; 4,42 ppm, 1 H, m; 3,47 ppm, 2 H, s; 1,27 ppm, 6 H, dd, J = 7,91,6,15 Hz.

Una ruta alternativa para preparar (R)-1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletanamina fue como se indica a continuación:

Procedimiento 114

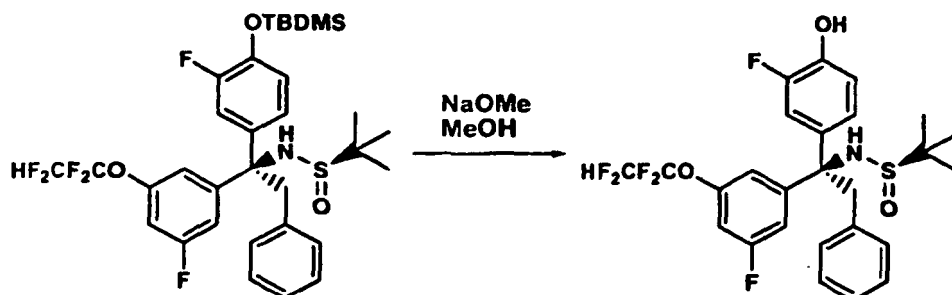


La mezcla de diastereómeros de (R)-N-((R)-1-(4-(tert-butyldimethylsiloxy)-3-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,14 g, 1,73 mmol) se separó mediante columna de HPLC preparativa quiral Chiralpak AD 20 μ , 5 x 50 cm, eluyendo con IPA al 30 % /Heptano con caudal de 50 ml/min.

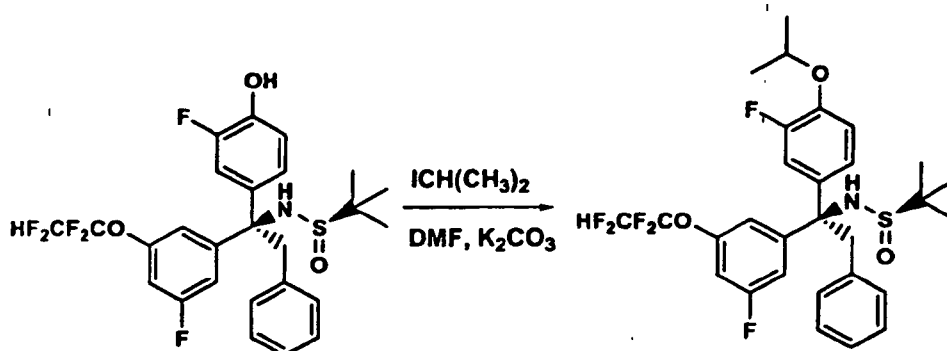
Se eluyó (R)-N-((S)-1-(4-(tert-butyldimethylsiloxy)-3-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfinamida a un tiempo de retención de 19 min (114 mg, rendimiento del 10 %). CLEM: TR = 2,45 min [M+H]⁺ 660,41 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm).

Se eluyó (R)-N-((R)-1-(4-(tert-butyldimethylsiloxy)-3-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfinamida a un tiempo de retención de 36 min (634 mg, rendimiento del 56 %). CLEM: TR = 2,41 min [M+H]⁺ 660,39 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2

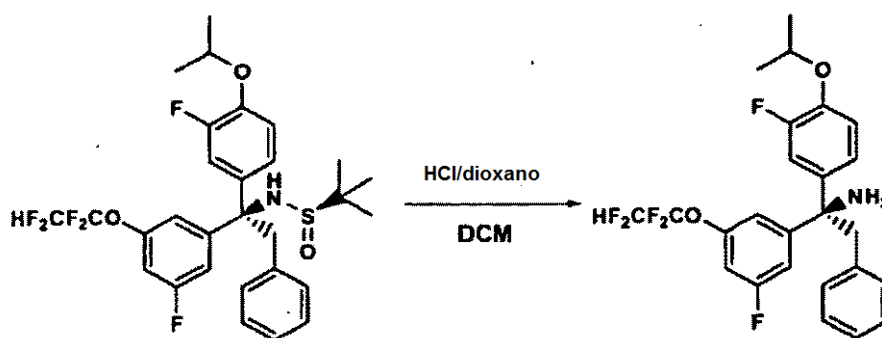
minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC quiral: TR = 8,54 min, 100 % ee (columna Diacel Chiralpak AD 10 μ , 4,6 x 250 mm, elución isocrática con IPA (20 %) y heptano; 1 ml/min, supervisando a 254 nm) RMN: ^1H 400 MHz (CDCl_3) 7,03 ppm, 5 H, m; 6,84 ppm, 2 H, m; 6,74 ppm, 1 H, d, J = 8,79 Hz; 6,66 ppm, 1 H, dd, J = 8,13, 1,98 Hz; 6,61 ppm, 2 H, m; 5,76 ppm, 1 H, m; 4,12 ppm, 1 H, s; 3,90 ppm, 1 H, d, J = 12,74 Hz; 3,46 ppm, 1 H, d, J = 12,30 Hz; 1,11 ppm, 9 H, s; 0,84 ppm, 9 H, s; 0,01 ppm, 6 H, d, J = 4,83 Hz.



Se preparó (R)-N-((R)-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-2-metilpropano-2-sulfonamida a partir de (R)-N-((R)-1-(4-(terc-butildimetilsililoxi)-3-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-2-metilpropano-2-sulfonamida como se ha descrito en el Procedimiento 112 con rendimiento cuantitativo. CLEM: TR = 1,998 min [M+H]⁺ 546,28 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm). HPLC: TR = 3,83 min. Pureza 98 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm) RMN: ^1H 400 MHz (CDCl_3) 7,61 ppm, 1 H, s; 7,40 ppm, 1 H, dd, J = 8,13, 1,98 Hz; 7,13 ppm, 3 H, m; 6,99 ppm, 1 H, dd, J = 10,33, 8,57 Hz; 6,84 ppm, 3 H, m; 6,68 ppm, 2 H, m; 6,61 ppm, 1 H, m; 5,85 ppm, 1 H, tt, J = 52,95, 2,64 Hz; 4,30 ppm, 1 H, s; 4,02 ppm, 1 H, d, J = 12,30 Hz; 3,50 ppm, 1 H, d, J = 12,30 Hz; 1,24 ppm, 9 H, s.

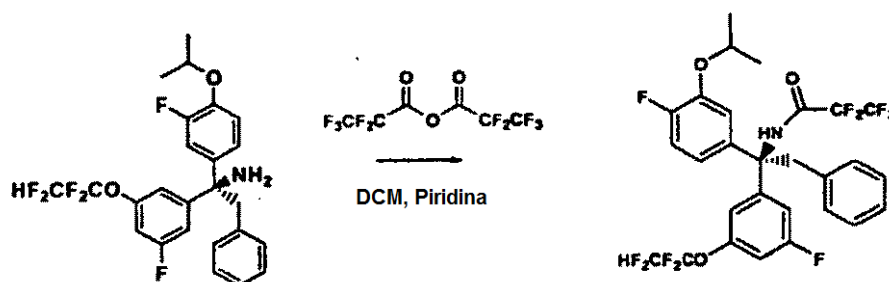


Se preparó (R)-N-((R)-1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-2-metilpropano-2-sulfonamida a partir de (R)-N-((R)-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-2-metilpropano-2-sulfonamida como se ha descrito en el Procedimiento 6 con un rendimiento del 78 %. CLEM: TR = 2,17 min [M+H]⁺ 588,17 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm) HPLC: TR = 4,20 min. Pureza 95 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm) RMN: ^1H 400 MHz (CDCl_3) 7,16 ppm, 3 H, m; 7,10 ppm, 2 H, m; 6,87 ppm, 4 H, m; 6,70 ppm, 2 H, m; 5,86 ppm, 1 H, m; 4,41 ppm, 1 H, m; 4,31 ppm, 1 H, s; 3,98 ppm, 1 H, d, J = 12,74 Hz; 3,56 ppm, 1 H, d, J = 12,74 Hz; 1,30 ppm, 3 H, d, J = 5,71 Hz; 1,25 ppm, 3 H, d, J = 6,15 Hz; 1,22 ppm, 9 H, s.



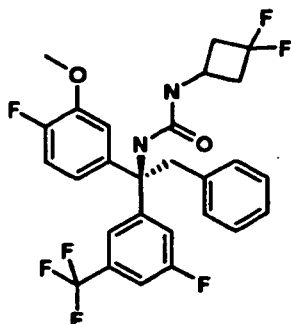
Se preparó (R)-1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletanamina a partir de (R)-N-((R)-1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletanamina)-2-metilpropano-2-sulfonamida como se ha descrito en el Procedimiento 6 con un rendimiento del 97 %. CLEM: TR = 1,83 min [M-NH₂] 467,24 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 3,17 min. Pureza 100 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm) RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 7,16 ppm, 3 H, m; 7,01 ppm, 3 H, m; 6,92 ppm, 2 H, m; 6,84 ppm, 1 H, d, J = 8,79 Hz; 6,74 ppm, 2 H, d, J = 7,03 Hz; 5,86 ppm, 1 H, m; 4,41 ppm, 1 H, m; 3,49 ppm, 2 H, s; 1,25 ppm, 6 H, m.

Procedimiento 115



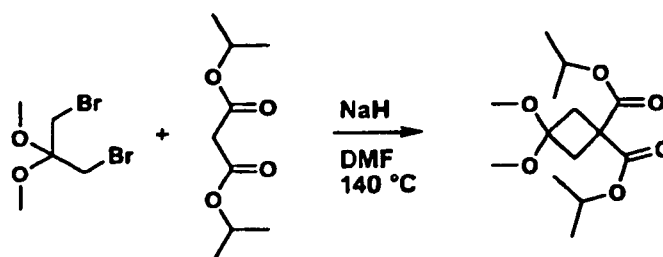
A una solución a ta de (R)-1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletanamina (25 mg, 0,05 mmol) en DCM anhidro (0,5 ml) se le añadieron piridina (1 gota) y anhídrido 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoico (19 mg, 0,08 mmol). La solución resultante se agitó durante 5 min, se diluyó con MeOH (0,5 ml) y se purificó por HPLC preparativa (columna YMC Sunfire 30 x 100 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 10 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 40 ml/min, supervisando a 220 nm). Se aisló (R)-2,2,3,3,3-pentafluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletanamina)propanamida (Ejemplo 307) en forma de un aceite incoloro (7 mg, rendimiento del 21 %) a un tiempo de retención de 11,84 min. CLEM: TR = 2,19 min [M+H] 630,32 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 4,21 min. Pureza 100 % (columna Phenomenex Luna C 18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm) RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 7,25 ppm, 3 H, m; 7,03 ppm, 1 H, t, J = 8,0 Hz; 6,86 - 6,97 ppm, 4 H, m; 6,66 ppm, 2 H, d, J = 8,0 Hz; 6,58 ppm, 2 H, d, J = 8,0 Hz; 5,87 ppm, 1 H, d, J = 57,8 Hz; 4,32 ppm, 1 H, sept, J = 8,0 Hz; 3,93 ppm, 1 H, d, J = 12,0 Hz; 3,68 ppm, 1 H, d, J = 12,0 Hz; 1,28 ppm, 3 H, d, J = 8,0 Hz; 1,22 ppm, 3 H, d, J = 8,0 Hz.

EJEMPLO 308



(R)-1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)urea

Procedimiento 116

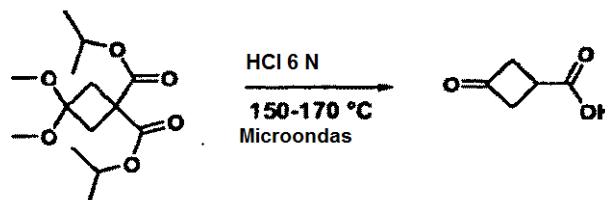


5

A una suspensión de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 3,7 g, 92 mmol) en DMF seca (32 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió gota a gota malonato de diisopropilo (16 ml, 84 mmol) y la temperatura se mantuvo por debajo de 0 °C. Cuando cesó el desprendimiento de hidrógeno, se añadió 1,3-dibromo-2,2-dimetoxipropano (11,0 g, 42 mmol) a ta y la mezcla de reacción se calentó a 140 °C durante 24 h. La mezcla enfriada se vertió en cloruro de amonio saturado (100 ml) y se extrajo con hexano (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), NaHCO₃ sat. (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se evaporó, dando 17,42 g de un aceite de color amarillo pálido. La destilación del residuo a través de una columna Vigreux con un condensador de aire y purificación adicional mediante una columna de sílice Analogix (12 g, acetato de etilo al 20 % en hexano) proporcionó 3,3-dimetoxiciclobutano-1,1-dicarboxilato de diisopropilo (6,2 g, rendimiento del 51 %). CLEM: TR = 3,26 min. Sin ion precursor (Phenominex, Luna C18, 4,6 x 50 mm, gradiente de 4 min de metanol al 10 %, agua al 90 %, TFA al 0,1 % a metanol al 90 %, agua al 10 %, TFA al 0,1 %); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,06 (2 H, dc), 3,15 (6 H, s), 2,69 (4 H, s), 1,24 (12 H, d, J = 6,0 Hz); RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 170,34 (2C, s), 98,50, 69,03 (2 C, s), 48,59 (2 C, s), 45,01, 39,63 (2 C, s), 21,47 (4 C, s).

15

Procedimiento 117

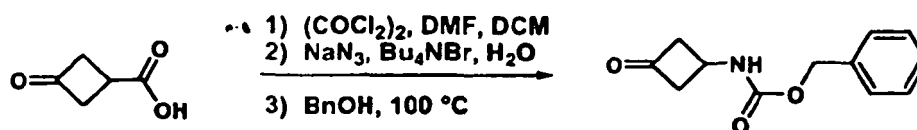


20

Una solución de 3,3-dimetoxiciclobutano-1,1-dicarboxilato de diisopropilo (2,2 g, 7,63 mmol) en HCl (6 N, 6 ml) se calentó a 155-160 °C en irradiación por microondas durante 60 min. La mezcla de reacción se diluyó con éter (150 ml) y se agitó vigorosamente durante el fin de semana. La fase de éter se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró, dando ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (1,0 g, rendimiento del 118 %) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,80 (1 H, s a), 3,43-3,51 (2 H, m), 3,26- 3,40(3 H, m); RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ ppm 203,14, 180,17, 51,64 (2 C, s), 27,32 (1 C, s).

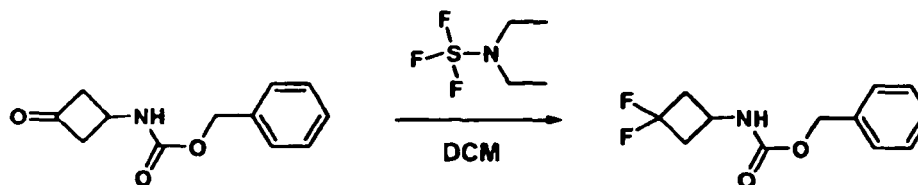
25

Procedimiento 118



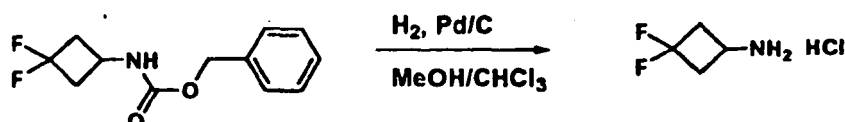
A una solución de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (3,34 g, 29,2 mmol) en diclorometano (29 ml) a 0°C se le añadió cloruro de oxalilo (19,0 ml, 38,0 mmol) seguido de DMF (0,057 ml, 0,731 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (15 ml). A 0°C , a la solución resultante se le añadió azida sódica (3,23 g, 49,7 mmol) en agua (7 ml) seguido de bromuro de tetrabutilamonio. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 2 h. La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 40 ml). Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron rápidamente, se añadió alcohol bencílico (30,4 ml, 292 mmol) y el volumen de disolvente se redujo a presión reducida. La mezcla de reacción se calentó a 95°C durante 1 h. Se retiró el alcohol bencílico a presión reducida y el aceite residual se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO (columna de 80 g, hexano/acetato de etilo), dando 3-oxociclobutilcarbamato de bencilo en forma de un sólido de color amarillo pálido (693 mg, rendimiento del 11 %). HPLC: TR = 1,16 min, 90 % puro (Phenomenex, Onyx C18, 4,6 x 100 mm, gradiente de 2 min de MeCN al 10 %, agua al 90 %, TFA al 0,1 % a MeCN al 90 %, agua al 10 %, TFA al 0,1 %); CLEM: TR = 2,37 min, pureza 75 %, $[\text{M}+\text{H}]$ 220,1 (Phenomenex, Luna C18, 4,6 x 50 mm, gradiente de 4 min de metanol al 10 %, agua al 90 %, TFA al 0,1 % a metanol al 90 %, agua al 10 %, TFA al 0,1 %); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,32 - 7,38 (5 H, m), 5,27 (1 H, d, $J = 3,3$ Hz), 5,12 (2 H, s), 4,33 (1 H, d, $J = 5,5$ Hz), 3,40 (2 H, dd, $J = 13,2, 6,6$ Hz), 3,08 (2 H, d, $J = 14,3$ Hz). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 204,50, 155,87, 136,06, 128,56 (2 C, s), 128,28, 128,13 (2 C, s), 66,97, 54,59 (2 C, s), 37,08.

Procedimiento 119

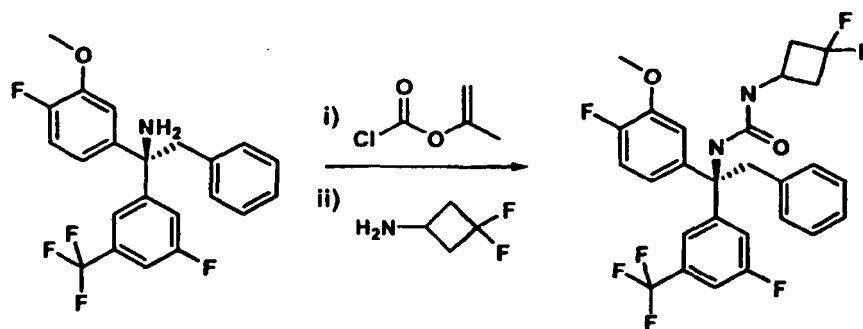


A una solución de 3-oxociclobutilcarbamato de bencilo (2,58 g, 11,77 mmol) en diclorometano (23,5 ml) de 0°C a -5°C se le añadió gota a gota DAST (4,66 ml, 35,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4,5 h a temperatura ambiente, después se diluyó con NaCl sat. a 0°C y las fases acuosas se extrajeron con diclorometano (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO (columna de 120 g, hexanos a acetato de etilo), produciendo 3,3-difluorociclobutilcarbamato de bencilo (1,7 g, rendimiento del 60 %). CLEM: TR = 2,95 min $[\text{M}+\text{H}]$ 242,1 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,30 - 7,41 (5 H, m), 5,10 (2 H, s a), 4,99 (1 H, s a), 4,04 - 4,16 (1 H, m), 2,90 - 3,04 (2 H, m), 2,42 - 2,56 (2 H, m); RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ ppm 155,52, 136,07, 128,58 (2 C, s), 128,30; 128,18 (2 C, s), 66,97, 42,72 - 43,57 (1 C, m), 35,71 - 36,66 (2 C, m), el triplete para la señal de difluorocarbono no asomó por encima de la línea base; RMN ^{19}F (471 MHz, CDCl_3) δ ppm -84,90 (1 F, d, $J = 195,8$ Hz), -97,62 (1 F, d, $J = 201,5$ Hz).

Procedimiento 120

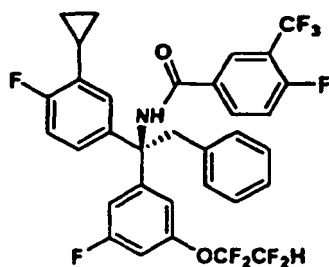


A una solución de 3,3-difluorociclobutilcarbamato de bencilo (1,86 g, 7,71 mmol) en metanol (49 ml) y cloroformo (2 ml) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (0,41 g, 0,39 mmol) y la suspensión se sometió a hidrogenación en un globo durante una noche. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con metanol y HCl (1,0 M) en éter (1 ml) y el filtrado se concentró. El residuo se trituró con éter, se filtró, se lavó con éter y se secó, dando clorhidrato de 3,3-difluorociclobutanamina en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,01 g, rendimiento del 92 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,48 (m, 3 H), 3,60-3,69 (m, 1 H), 2,72 - 3,02 (m, 4 H); RMN ^{19}F (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -81,57 (1 F, d, $J = 189,6$ Hz), -97,13 (1 F, ddd, $J = 198,8$ Hz, 18,5 Hz).



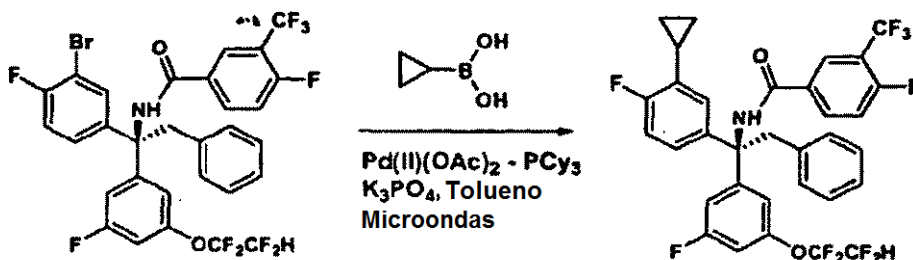
Se preparó (R)-1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)urea (Ejemplo 308) como se ha descrito en el Procedimiento 10, CLEM: TR = 2,003 min [M+H]⁺ 639 (2 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm). HPLC: TR = 4,10 min, pureza 100 % (columna Phenomenex Luna C 18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, Disolvente) δ ppm 2,33 - 2,44 (m, 2 H), 2,86 - 2,97 (m, J = 15,25, 7,83, 7,70, 3,30 Hz, 2 H), 3,63 - 3,72 (m, 3 H), 3,74 - 3,85 (m, 1 H), 3,93 - 4,03 (m, 1 H), 4,09 (d, J = 7,15 Hz, 1 H), 6,62 - 6,69 (m, 1 H), 6,70 - 6,78 (m, 3 H), 7,00 (ddd, J = 11,13, 8,11, 3,30 Hz, 1 H), 7,10 - 7,21 (m, 3 H), 7,29 - 7,40 (m, 3 H).

EJEMPLO 309



(R)-N-(1-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida

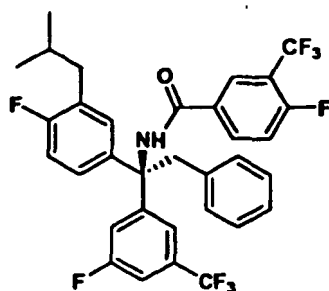
Procedimiento 121



A una mezcla de (S)-N-(1-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida, preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 62, 5, 6 y 7, (50 mg, 0,07 mmol), (50 mg, 0,07 mmol), ácido ciclopropilborónico (6 mg, 0,07 mmol), acetato de paladio (II) (1 mg, 0,004 mmol) y triclorohexilfosfina (2 mg, 0,007 mmol) en tolueno (2 ml) se le añadió K₃PO₄ (0,072 ml, 0,22 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C en irradiación por microondas durante 15 min. La mezcla de reacción se filtró, se concentró y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (columna Sunfire-S5-C18 18 x 50 mm, eluyendo con gradiente de MeOH al 10-90 %/H₂O durante 8 min, con un caudal de 20 ml/min y detección de UV a 220 nm) para producir (R)-N-(1-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 309, 14 mg, rendimiento del 30 %). CLEM: TR = 4,37 min [M+H]⁺ 656,38 (Waters Sunfire-S5-C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,90 (1 H, dd, J = 6,60, 1,92 Hz), 7,81 - 7,84 (1 H, m), 7,22-7,30 (5 H, m), 7,16 (2 H, t, J = 7,56 Hz), 6,93-7,00 (4 H, m), 6,77-6,81 (1 H, m), 6,68 (2 H, d, J = 7,42 Hz), 6,62 (1 H, s), 6,54 (1 H, dd, J = 6,87, 2,47 Hz), 5,88 (1 H, t, J = 52,73 Hz), 4,08 (1 H, d, J = 13,20 Hz), 3,66 (1 H, d, J

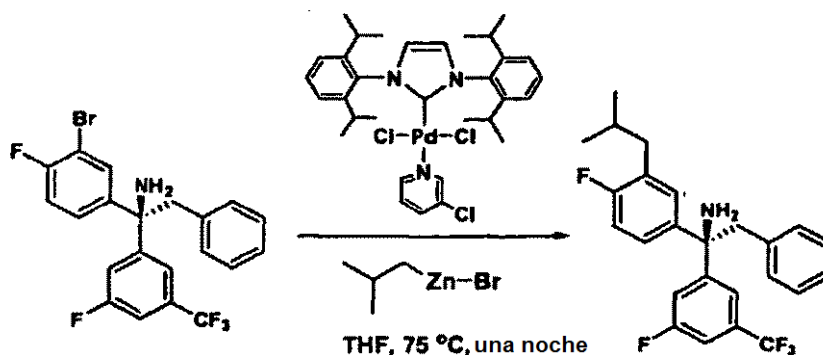
= 13,20 Hz), 2,03 (1 H, ddd, J = 13,75, 8,52, 5,22 Hz), 0,92 - 0,96 (2 H, m), 0,52 - 0,56 (1 H, m), 0,43- 0,47 (1 H, m).

EJEMPLO 310

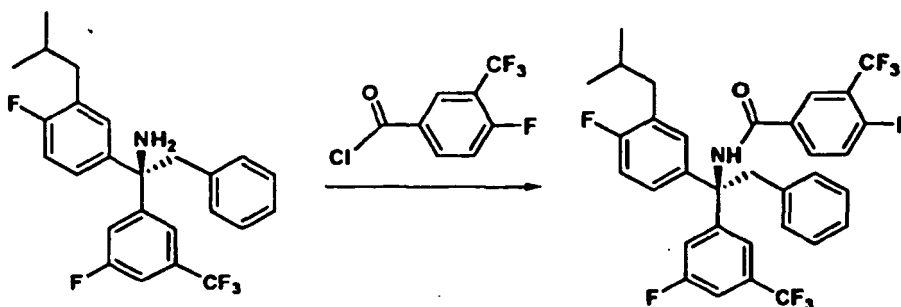


(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isobutylfenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida

Procedimiento 122

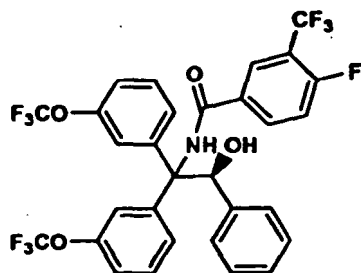
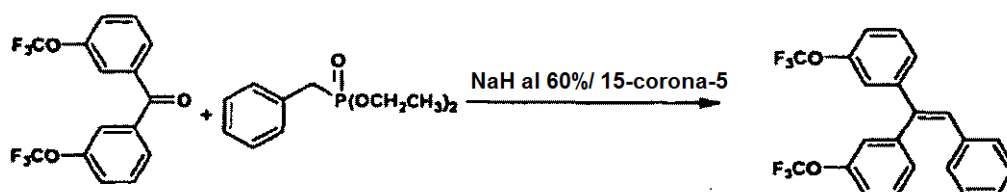


A una solución de dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio (II) (8 mg, 0,01 mmol) en NMP (0,5 ml) se le añadió bromuro de isobutílcinc (II) en THF (0,5 M, 0,7 ml, 0,35 mmol) seguido de (S)-1-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletanamina, preparada como se ha descrito en los Procedimientos 62, 5 y 6, (50 mg, 0,11 mmol) en THF anhidro. La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con NH₄Cl sat., se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, produciendo (R)-1-(4-fluoro-3-isobutylfenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletanamina. CLEM: TR = 3,62 min [M-NH₂] 417 (Waters Sunfire-S5-C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm).

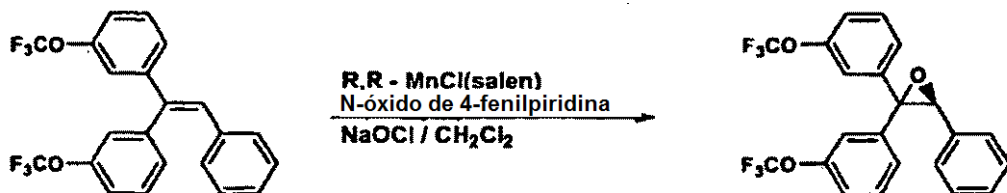


Siguiendo el Procedimiento 7, se preparó (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isobutylfenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 310) (13 mg, rendimiento del 18 %). CLEM: TR = 4,68 min [M+H]⁺ 624,33 (Waters Sunfire-S5-C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,89 (1 H, dd, J = 6,46, 2,06 Hz), 7,82 (1 H, ddd, J = 8,45, 4,61, 2,34 Hz), 7,37 (1 H, s), 7,22 - 7,30 (6 H, m), 7,16 (2 H, t, J = 7,56 Hz), 6,98 (1 H, t, J = 8,80 Hz), 6,87 - 6,90 (1 H, m), 6,83 (1 H, dd, J = 6,74, 2,61 Hz), 6,71 (1 H, s), 6,69 (2 H, d, J = 7,15 Hz), 4,07 (1 H, d, J = 12,92 Hz), 3,78 (1 H, d, J = 13,20 Hz), 2,47 - 2,52 (1 H, m), 2,40 - 2,45 (1 H, m), 1,80 (1 H, dt, J = 13,54, 6,84 Hz), 0,85 (6 H, dd, J = 9,62, 6,60 Hz).

EJEMPLO 311

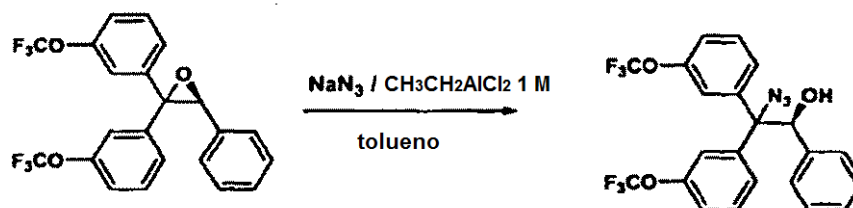
**(S)-4-fluoro-N-(2-hidroxi-2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida****Procedimiento 123**

A una suspensión de NaH (al 60 % en aceite, 0,24 g, 6 mmol) en THF seco (25 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió 15-corona-5 (0,06 g). La suspensión se enfrió en un baño de hielo. Se disolvieron bis(3-(trifluorometoxi)fenil)metanona (2,10 g, 6 mmol) y bencilfosfonato de dietilo (1,37 g, 6 mmol) en THF (12 ml) y se añadieron a la suspensión. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de baño de hielo durante 15 min, se dejó calentar a t_a y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con éter (2 x). Las fases de éter combinadas se lavaron con NaHSO₃ al 10 %, NaCl sat., se secaron sobre K₂CO₃, se filtraron y se purificaron por ISCO usando un gradiente de EtOAc al 0-4 %/hexanos como eluyente para dar 3,3'-(2-feniletene-1,1-diil)bis((trifluorometoxi)benceno) en forma de un aceite incoloro (1,34 g, rendimiento del 53 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,33 (m, 2 H), 7,2 - 7,1 (m, 8 H), 7,04 (s, 1 H), 7,0 - 6,97 (m, 3 H).

Procedimiento 124

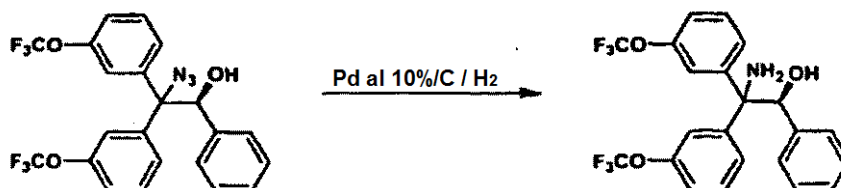
Una mezcla de 3,3'-(2-feniletene-1,1-diil)bis((trifluorometoxi)benceno) (1,30 g, 3,06 mmol), R,R-MnCl (salen) (0,40 g, 0,64 mmol), N-óxido de 4-fenilpiridina (0,22 g, 1,27 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lejía fría (NaOCl al 6,2 % en agua, 11,54 g, 9,52 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a t_a y se agitó durante 48 h. La mezcla de reacción de color pardo se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró a través de celite. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, NaCl sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, produciendo un aceite de color pardo oscuro. El aceite resultante se purificó por ISCO usando un gradiente de EtOAc al 0-7 %/hexanos para dar (S)-3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)oxirano en forma de un aceite de color amarillo claro (0,96 g, rendimiento del 71 %). HPLC: TR = 4,68 min (columna Phenomenex Luna C18 5 μ, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O que contenía ácido fosfórico al 0,1 % durante un gradiente de 4 minutos, supervisando a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,4-7,0 (m, 13 H), 4,32 (s, 1 H).

Procedimiento 125



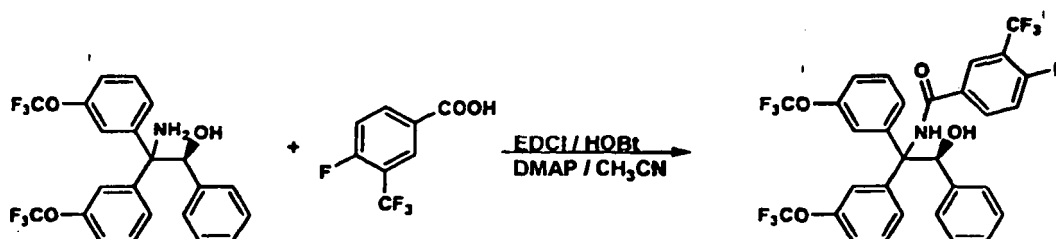
A una suspensión de azida sódica (65 mg, 1 mmol) en tolueno (9,1 ml) enfriada a -78°C se le añadió dicloruro de etilaluminio 1 M (0,91 ml, 0,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a -78°C . Se disolvió (S)-3-fenil-2,2-bis(trifluorometoxi)feniloxirano (0,2 g, 0,45 mmol) en tolueno (0,5 ml) y se añadió gota a gota mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min y después se dejó calentar a ta y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml), se añadieron NaN_3 (1 g) y agua (1 ml) y se agitó durante 1 h. La mezcla resultante se filtró a través de una capa de sulfato sódico y el filtrado se concentró, dando un aceite de color amarillo. El residuo se purificó por ISCO usando un gradiente de EtOAc al 0-30 %/hexano como eluyente para dar (S)-2-azido-1-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etanol en forma de un aceite de color amarillo claro (69 mg, rendimiento del 31 %). HPLC: TR = 4,438 min (columna Phenomenex Luna C18 5 μ columna, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O que contenía ácido fosfórico al 0,1 % durante un gradiente de 4 minutos, supervisando a 220 nm). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,5-7,0 (m, 13 H), 5,63 (d, 1 H), 2,35 (d, 1 H).

Procedimiento 126



Una suspensión de (S)-2-azido-1-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etanol (64 mg, 0,132 mmol) y Pd al 10 % sobre C (40 mg) en metanol (2 ml) se sometió a hidrogenación en un globo durante una noche a ta. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró, dando (S)-2-amino-1-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil) etanol en forma de un aceite de color amarillo claro (53 mg, rendimiento del 87 %). HPLC: TR = 3,40 min (columna Phenomenex Luna C18 5 μ , eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O que contenía ácido fosfórico al 0,1 % durante un gradiente de 4 minutos, supervisando a 220 nm). CLEM: $[\text{M}+\text{H}]$ 458,1 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm).

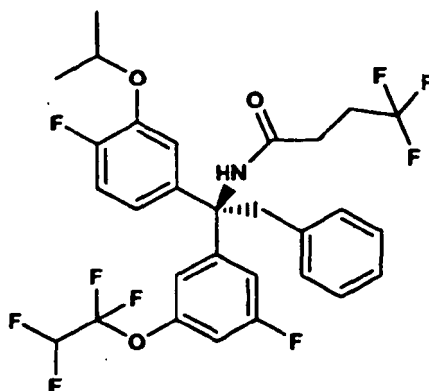
Procedimiento 127



Una solución de (S)-2-amino-1-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etanol (44 mg, 0,096 mmol), ácido 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzoico (20 mg, 0,096 mmol), EDCI (28 mg, 0,14 mmol), HOBT (14 mg, 0,096 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en acetonitrilo (3 ml) se agitó durante 24 h a ta. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó sucesivamente con HCl 1 N, NaOH 1 N, NaCl sat., se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de HPLC preparativa Shimadzu-YMC Sunfire 5 μ , 30 x 100 mm, eluyendo con gradiente de MeOH 50-100 % (90 % en H_2O , TFA al 0,1 %) durante 10 min con un caudal 40 ml/min y detección de UV a 220 nm. Se aisló (S)-4-fluoro-N-(2-hidroxi-2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 311) en forma de una película incolora (10 mg, rendimiento del 15 %). HPLC: TR = 4,143 minutos (columna Phenomenex Luna C18 5 μ , eluyendo con metanol acuoso al 10-90 % que contenía ácido fosfórico al 0,1 %).

gradiente de 4 minutos, supervisando a 220 nm). CLEM: [M+H] 648,0 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,23 (m, 1 H), 7,37-6,9 (m, 15 H), 5,41 (s, 1 H).

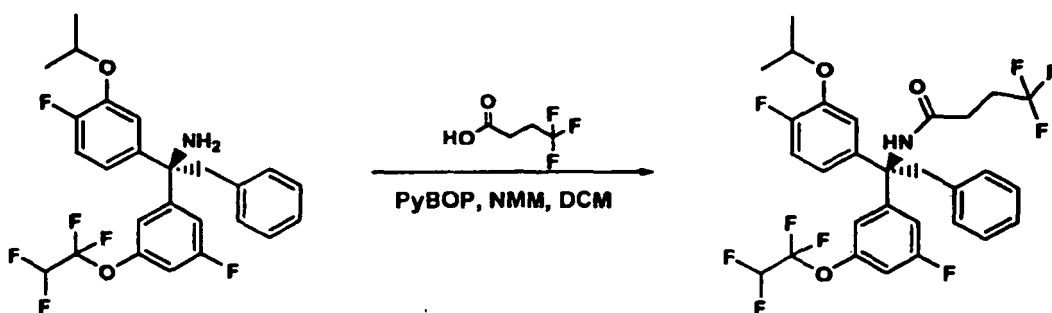
EJEMPLO 312



5

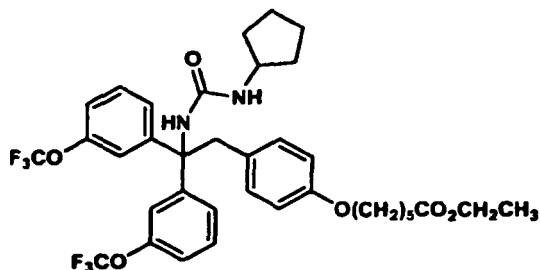
(R)-4,4,4-trifluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)butanamida

Procedimiento 128



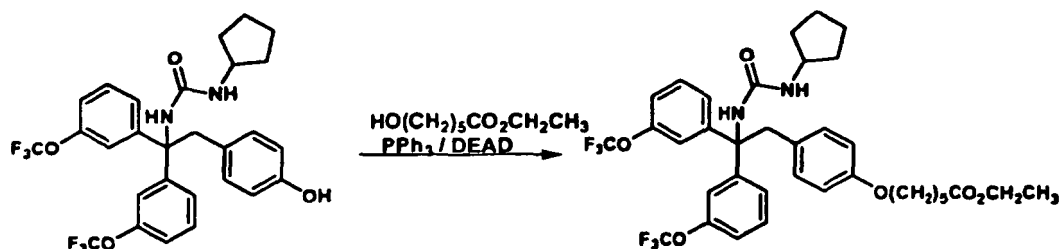
- 10 A una solución de ácido 4,4,4-trifluorobutírico (13 mg, 0,09 mmol) en DCM (0,8 ml) se le añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (52 mg, 0,1 mmol), (R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletanamina (40 mg, 0,08 mmol), seguido de NMM (28 ml, 0,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después 16 h más a 60 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y la fase orgánica se lavó con H₂O, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se
- 15 purificó mediante columna de HPLC preparativa Phenomenex Luna C 18, 30 X 50 mm, eluyendo con gradiente de ACN al 10-90 %/H₂O durante 10 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 40 ml/min, supervisando a 220 nm; ACN al 40-100 % (90 % en agua, TFA al 0,1 %) durante 10 min con un caudal 40 ml/min y detección UV a 220 nm. Se aisló (R)-4,4,4-trifluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)butanamida (Ejemplo 312) en forma de un liofilato (27 mg, rendimiento del 55 %). CLEM: TR = 2,15 min [M+H] 608,2 (2 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 3,79 min. Pureza 100 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con ACN al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,18 (d, J = 6,05 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 6,05 Hz, 3 H), 2,34 - 2,48 (m, 2 H), 2,51 -2,61 (m,2H),3,79 (d, J = 13,19 Hz, 1 H), 3,98 (d, J = 13,19 Hz, 1 H), 4,29-4,39 (m, 1 H), 6,12-6,44 (m, 1 H), 6,67-6,82 (m, 4H), 6,91 -7,07 (m, 4H), 7,10-7,19 (m, 3H), 8,29 (s, 1H).
- 20
- 25

EJEMPLO 313



6-(4-(2-(3-ciclopentilureido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)hexanoato de etilo

Procedimiento 129



5

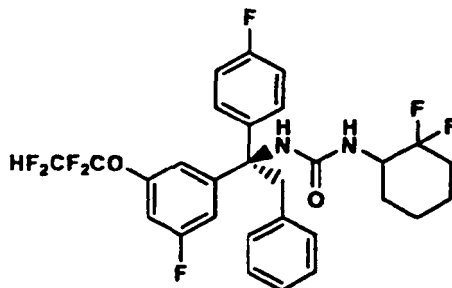
10

15

20

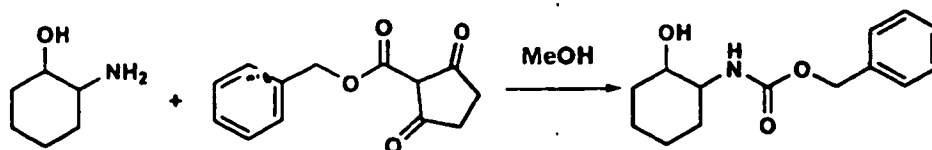
En un matraz de fondo redondo de 10 ml y 3 bocas secado al horno, en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió 1-ciclopentil-3-(2-(4-hidroxifenil)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea, preparada como se ha descrito en los Procedimiento 11, 6, 2 y 59, (50 mg, 0,1 mmol), trifenilfosfina (34 mg, 0,1 mmol), 6-hidroxihexanoato de etilo (17 mg, 0,1 mmol) y THF seco (0,5 ml). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y metanol, y se añadió azodicarboxilato de dietilo (23 mg, 0,13 mmol) mediante una jeringa. La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ISCO sobre gel de sílice usando un gradiente de EtOAc al 5-25 %/hexanos como eluyente para producir 6-(4-(2-(3-ciclopentilureido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)hexanoato de etilo (Ejemplo 313), se aisló en forma de un sólido de color blanco (43 mg, rendimiento del 61 %). HPLC: TR = 4,69 minutos (columna Phenomenex Luna C18 5 μ , 4,6 x 50 mm, eluyendo con metanol acuoso al 10-90 % que contenía ácido fosfórico al 0,1 % durante un gradiente de 4 minutos supervisando a 220 nm). CL/EM [M+H] 711,3 (columna Phenomenex Luna C18 5 μ , 4,6 x 30 mm, eluyendo con metanol acuoso al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 % durante un gradiente de 4 minutos supervisando a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,12 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 7,07 (s, 2 H), 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 4,10 (c, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,86 t, J = 6,1 Hz, 2 H), 3,68 (s, 1 H), 3,62 (t, J = 6,6 Hz, 1 H), 2,30-2,27 (m, 2 H), 1,82-1,14 (m, 17 H), 1,23 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).

EJEMPLO 314

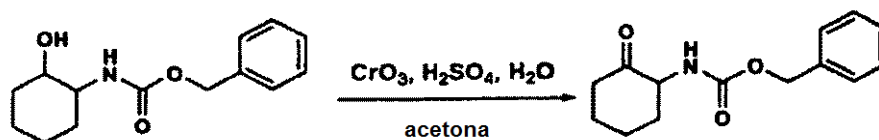


1-(2,2-difluorociclohexil)-3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea

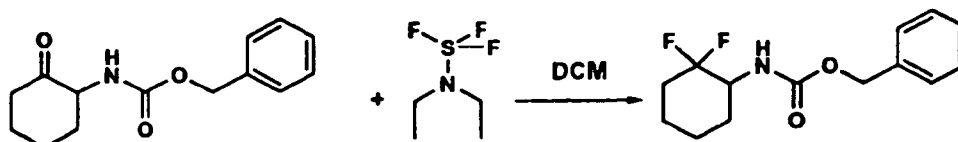
Procedimiento 130



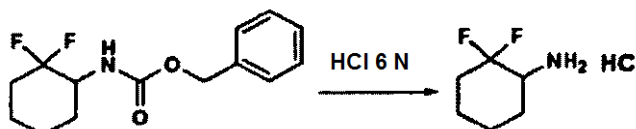
A una solución a 0 °C de 2,5-dioxociclopentanocarboxilato de bencilo (2,58 g, 10,35 mmol) en MeOH (20 ml) se le añadió 2-aminociclohexanol (1,25 g, 10,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se inactivó con HCl 0,25 N (8 ml). Se retiró MeOH al vacío y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl sat. (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ISCO (columna de 40 g) usando hexanos/EtOAc (0-5 % durante 15 min, 5-10 % durante 7 min) para dar 2-hidroxyciclohexilcarbamato de bencilo en forma de un sólido de color amarillo claro a un tiempo de retención de 11 - 13 min (2,15 g, rendimiento del 83 %). HPLC: TR = 2,83 min. Pureza 95 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm) RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 7,33 ppm, 5 H, m; 5,16 ppm, 1 H, m; 5,09 ppm, 2 H, s; 3,95 ppm, 1 H, s; 3,68 ppm, 1 H, m; 1,54 ppm, 8 H, m.



Una mezcla de CrO₃ (0,70 g) en H₂SO₄ concentrado (0,61 ml) se diluyó con H₂O a un volumen de 6 ml. A una solución de 2-hidroxyciclohexilcarbamato de bencilo (1,60 g, 6,43 mmol) en acetona (5,4 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota Reactivo de Jones (5,51 ml, 1,17 M, 6,43 mmol) durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h, se inactivó con K₂CO₃ ac. Al 20 % a pH = 8. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl sat. (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El aceite de color amarillo en bruto resultante se purificó por cromatografía ISCO (columna de 40 g) usando hexanos/EtOAc (0-30 % durante 8 min, 30-45 % durante 10 min), dando 2-oxociclohexilcarbamato de bencilo en forma de un aceite incoloro a un tiempo de retención de 8,5 -11 min (1,26 g, rendimiento del 79 %). HPLC: TR = 2,69 min. Pureza 99 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 7,33 ppm, 5 H, m; 5,76 ppm, 1 H, s; 5,11 ppm, 2 H, m; 4,27 ppm, 1H, m; 2,65 ppm, 1 H, dd, J = 6,60, 2,75 Hz; 2,52 ppm, 1 H, m; 2,38 ppm, 1 H, m; 2,13 ppm, 1 H, m; 1,89 ppm, 1 H, m; 1,77 ppm, 1 H, m; 1,64 ppm, 1 H, m; 1,42 ppm, 1 H, m.

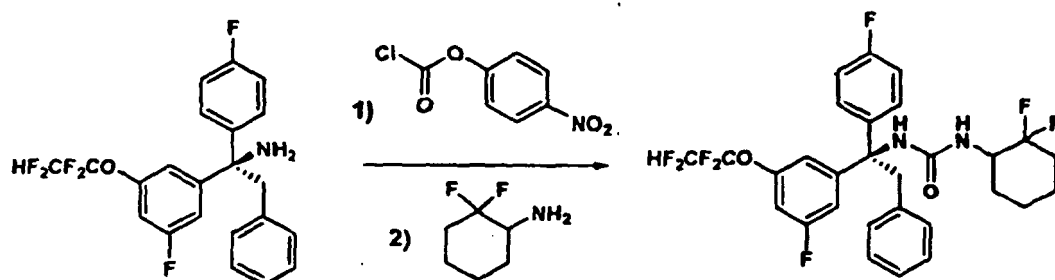


A una solución a temperatura ambiente de 2-oxociclohexilcarbamato de bencilo (294 mg, 1,19 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió DAST (0,5 ml, 3,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de NaCl sat (1 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (3 x 8 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ISCO (columna 12 g) usando hexanos/EtOAc (0-30 % durante 15 min, 30-45 % durante 10 min) para dar 2,2-difluorociclohexilcarbamato de bencilo en forma de un aceite de color pardo a un tiempo de retención de 7-10 min (272 mg, rendimiento del 85 %). HPLC: TR = 3,03 min. Pureza 100 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 7,34 ppm, 5 H, m; 5,12 ppm, 2H, m; 4,99 ppm, 1 H, d, J = 8,35 Hz; 3,93 ppm, 1H, m; 2,18 ppm, 1 H, m; 2,04 ppm, 1 H, m; 1,77 ppm, 2 H, m; 1,46 ppm, 4 H, m.



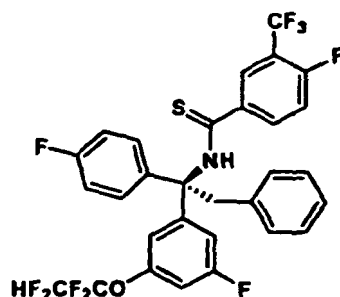
Una solución de 2,2-difluorociclohexilcarbamato de bencilo (38 mg, 0,14 mmol) en HCl 6 N (2 ml) se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se extrajo con éter (3 x 1 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentraron, dando clorhidrato de 2,2-difluorociclohexanamina en forma de un sólido de color pardo claro (23 mg,

en bruto al 96 %).



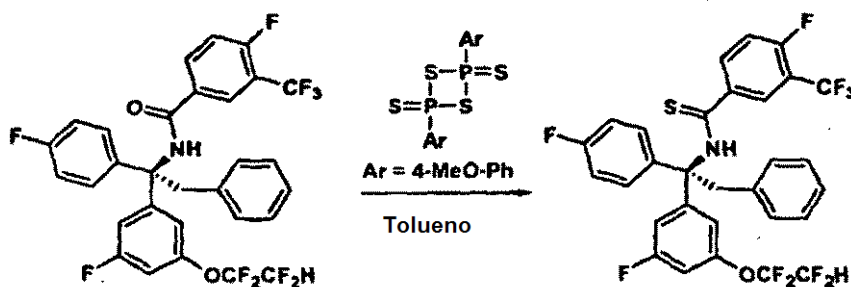
Se preparó 1-(2,2-difluorociclohexil)-3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea (Ejemplo 314) como se ha descrito en el Procedimiento 12 (43 mg, rendimiento del 60 %). CL/EM: TR = 4,07 min [M+H]⁺ 587,3 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeCN al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía NH₄OAc al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm).

EJEMPLO 315



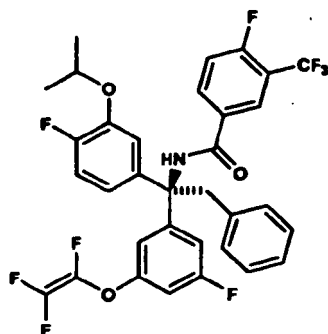
(R)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzotioamida

Procedimiento 131



A una solución agitada de (R)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzotioamida (105 mg, 0,17 mmol), preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7, en tolueno (5,2 ml) se le añadió reactivo de Lawesson (83 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C. Después de 8 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (EtOAc/hexano 0-100 %, SiO₂), proporcionando (R)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzotioamida (Ejemplo 315, 89 mg, rendimiento del 83 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,92 (s, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,22-6,86 (m, 11H), 6,72 (d, J = 5 Hz, 2H), 5,92-5,70 (m, 1H), 4,36 (d, J = 15 Hz, 1H), 3,82 (d, J = 10 Hz, 1H); RMN ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ ppm 195 (C=S); CL/EM: TR = 4,393 min [M+H]⁺ 632,4 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeCN al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía NH₄OAc al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm).

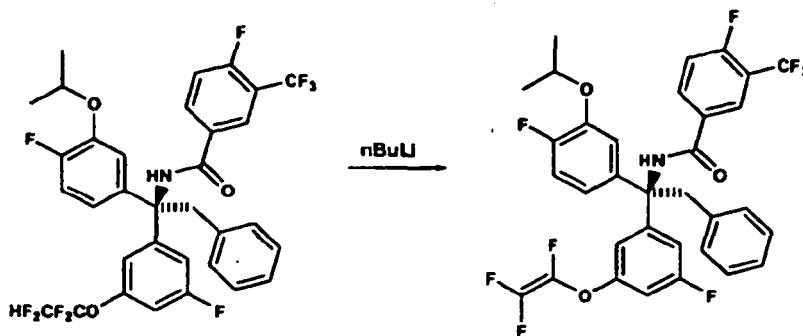
EJEMPLO 316



(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,2,2-trifluoroviniloxy)fenil)-2-feniletil)-(trifluorometil)benzamida

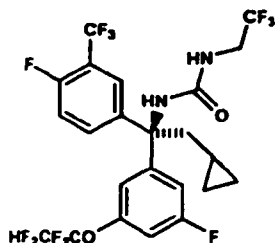
3-

5 Procedimiento 132



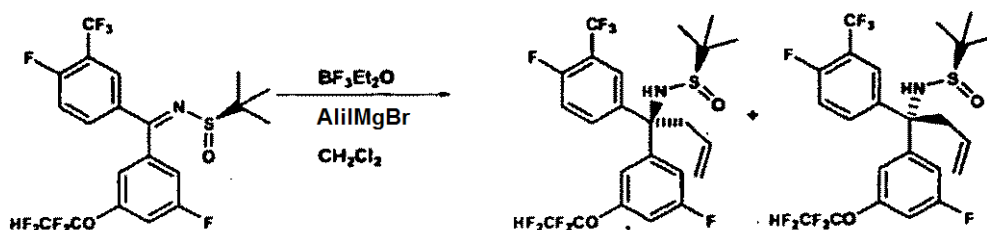
A -78 °C en una atmósfera de argón, a una solución de (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2- tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida (31 mg, 0,046 mmol), preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59 y 68, en THF seco (0,7 ml) se le gota a gota añadió nBuLi (2,5 M en hexano, 0,25 ml, 0,625 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a -5 °C durante un periodo de 1,5 h. Después de agitar durante total 2 h, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl sat., la fase acuosa se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC de fase inversa, dando el producto deseado puro (7 mg, rendimiento del 23 %). CL-EM: TR = 4,19 min [M+H]⁺ 654,3 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, Metanol-d₄) δ ppm 8,85 (m, 1 H), 8,00 (m, 2 H), 7,47 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,22 (m, 1 H), 7,15 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 7,07 (m, 1 H), 7,01-6,94 (m, 2H), 6,90 (m, 1 H), 6,88-6,83 (m, 2 H), 6,75 (m, 1 H), 4,01 (AB, J = 12,9 Hz, 2 H), 1,27, 1,21 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

EJEMPLO 317

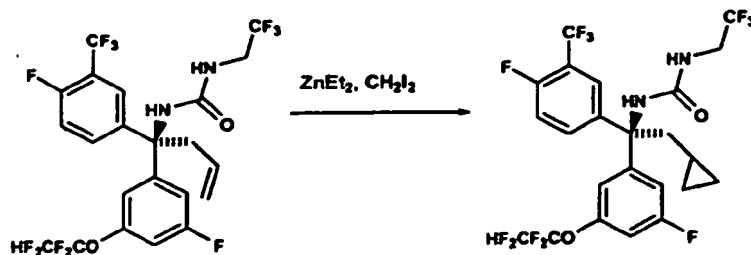


(R)-1-(2-ciclopil-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea

Procedimiento 133

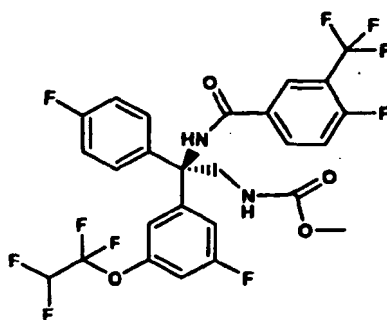


Seguendo el Procedimiento 14, se preparó (R)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)but-3-enil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,9 g, rendimiento del 92 %). Los dos diastereómeros se separaron mediante columna quiral AD (isopropanol al 20 %/heptanos//DEA al 0,1 %), dando (R)-N-((S)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)but-3-enil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,02 g) como el isómero de elusión rápida y (R)-N-((R)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)but-3-enil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (0,88 g) como el isómero de elusión lenta. (R)-N-((R)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)but-3-enil)-2-metilpropano-2-sulfinamida: CLEM: TR = 4,08 min [M+H]⁺ 548,2 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm).



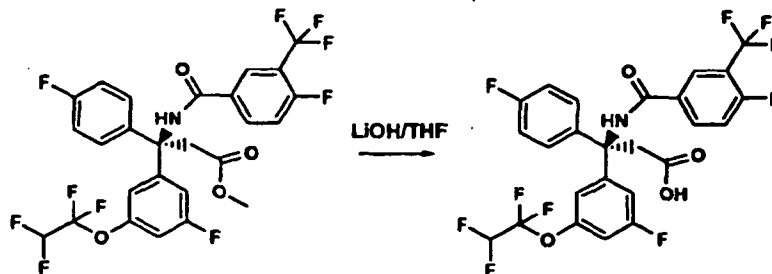
A 0 °C en una atmósfera de argón, a una solución de (R)-1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)but-3-enil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea (40 mg, 0,070 mmol), preparada como se ha descrito en los Procedimientos 6 y 10, en tolueno seco (1 ml) se le añadió dietil cinc (1,0 M en hexano, 1,2 ml, 1,2 mmol), seguido de la adición gota a gota de diyodometano (0,2 ml). La mezcla de reacción se calentó gradualmente a 110 °C y se calentó a 110 °C durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, se añadió HCl 1 N y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con H₂O, NaHCO₃ sat., NaCl sat., se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC prep. (columna Phenomenex AXIA Luna 75 x 30 mm, 5 µ, eluyendo con MeOH al 50-100 % en H₂O con TFA al 0,1 %, 40 ml/min, supervisando a 220 nm), dando (R)-1-(2-ciclopropil-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea (Ejemplo 317) en forma de un sólido de color blanco (13 mg, rendimiento del 32 %). CLEM: TR= 3,26 min [M+H]⁺ 583,2 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 50-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,55 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,46 (m, 1 H), 7,12 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,94-6,85 (m, 3 H), 5,84 (tt, J = 52,8,2,8 Hz, 1 H), 5,61 (a, s, 1 H), 4,78 (a, t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,69 (m, 2 H). 2,31 (m, 2 H). 0,36 (m, 3 H), 0,00 (m, 2H).

EJEMPLO 318

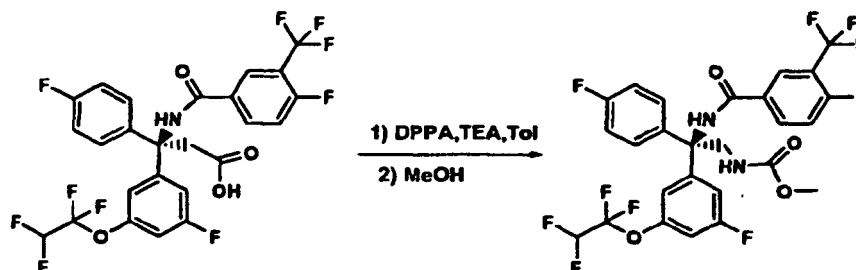


3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-3-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-3-(4-fluorofenil)propanoato de (R)-metilo

Procedimiento 134

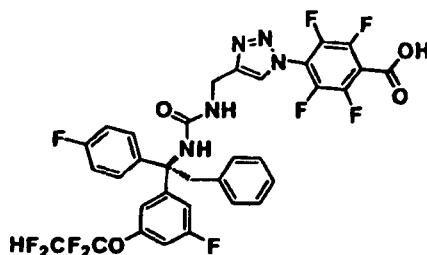


- 5 Se preparó ácido (R)-3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-3-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-3-(4-fluorofenil)propanoico como se ha descrito en los Procedimientos 3, 4, 5, 14, 6, 7 y 23 (32 mg, rendimiento del 79 %). CLEM: 2,03 min [M+H] 584,2 (2 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm) RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm, 3,70 (s, 2 H), 6,18 (t, J = 53 Hz, 1 H), 6,97 (d, J = 8,79 Hz, 1 H), 7,08 (t, J = 8,79 Hz, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 7,19 (d, J = 10,44 Hz, 1 H), 7,34 - 7,50 (m, 3 H), 8,05- 8,18 (m, 3 H).



- A una solución de ácido (R)-3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-3-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-3-(4-fluorofenil)propanoico (32 mg, 0,055 mmol) en tolueno (0,5 ml) se le añadieron DPPA (18 mg, 0,066 mmol) y TEA (7 mg, 0,066 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1 h seguido de la adición de MeOH y TEA. La reacción se calentó a 65 °C durante una noche. Se añadió exceso de K₂CO₃ y la reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex 30 x 100 mm, gradiente de MeOH al 30-100 % (90 % en agua, TFA al 0,1 %) durante 12 min con un caudal de 40 ml/min y detección UV a 220 nm), produciendo 3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-3-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-3-(4-fluorofenil)propanoato de (R)-metilo (Ejemplo 318) en forma de un sólido de color blanco (5 mg, rendimiento del 15 %). CLEM: TR = 3,92 min [M+H] 613,3 (4 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 3,74 (s, 3 H), 3,87-4,11 (m, 2 H), 4,89 (m, 1 H), 5,86 (t, 1 H), 6,95 (d, 1 H), 6,99 - 7,13 (m, 5 H), 7,28 - 7,40 (m, 3 H), 8,09 - 8,16 (m, 1 H), 8,26 (d, H), 8,94 (s, 1 H).

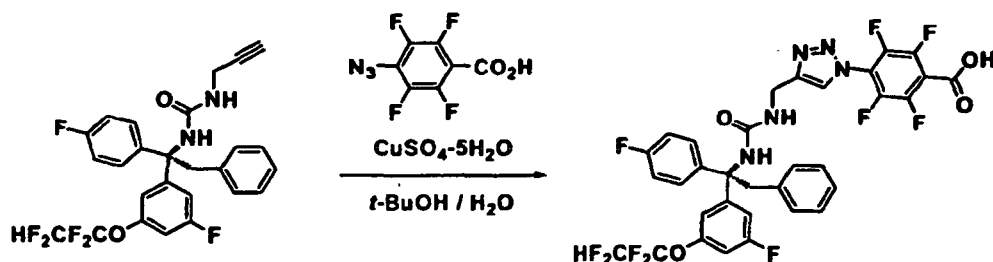
EJEMPLO 319



25

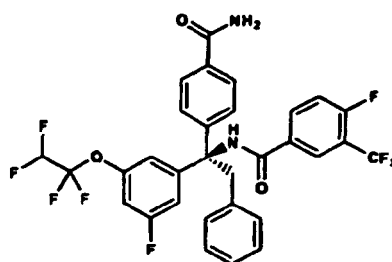
ácido (R)-2,3,5,6-tetrafluoro-4-(4-((3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico

Procedimiento 135



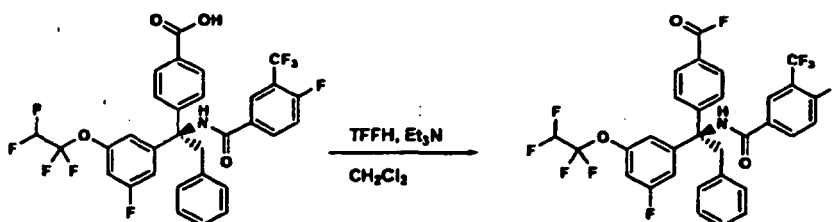
A una suspensión de (R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(prop-2-inil)urea (5,0 mg, 0,01 mmol), preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 12, en una mezcla 1:1 de agua y alcohol terc-butílico (100 μ l) se le añadió ácido 4-azido-2,3,5,6-tetrafluorobenzoico (2,3 mg, 0,01 mmol), seguido de ascorbato sódico (solución 1 M en H₂O, 100 μ l) y CuSO₄·5H₂O (1 mg). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante una noche en un vial cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (3 x). Las porciones orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC preparativa (Phenomena Onyx Monolithic 10 x 100mm; eluyendo con MeCN al 10 %-90 %/H₂O con TFA al 0,1 %, supervisando a 220 nm), proporcionando ácido (R)-2,3,5,6-tetrafluoro-4-(4-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)benzoico (Ejemplo 319, 5,7 mg, rendimiento del 78 %). CL/EM: TR = 3,610 min [M+H]⁺ 742,3 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía 0,1 % NH₄OAc; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ¹H (500 MHz, MeOH-d₄) δ 8,02 (s, 1H), 7,10-6,79 (m, 11 H), 6,53 (d, J = 5 Hz, 2 H), 6,27-6,04 (m, 1 H), 4,38-4,31 (m, 2 H), 3,81 (d, J = 15 Hz, 1 H), 3,73 (d, J = 10 Hz, 1 H).

EJEMPLO 320

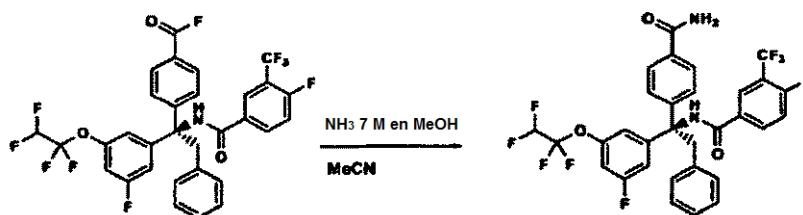


(R)-N-(1-(4-carbamoylfenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida

Procedimiento 136

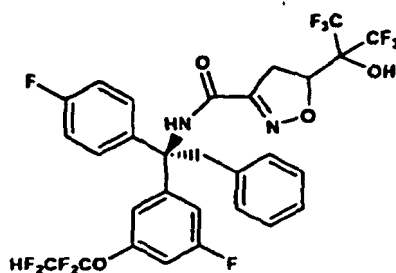


A una suspensión de ácido (R)-4-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)benzoico (224 mg, 0,4 mmol), preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 56, 57 y 23, en diclorometano (3 ml) se añadió trietil amina (97 μ l, 0,70 mmol) seguido de hexafluorofosfato de fluoro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio (TFFH) (138 mg, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (40 g gel de sílice; gradiente de acetato de etilo al 0-40 %, hexano durante 14 min, 40 ml/min), proporcionando fluoruro de (R)-4-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)benzoil (127 mg, rendimiento del 56 %). CLEM: TR = 2,39 min [M+H]⁺ 644 (columna Chromolith Performance 18e, 4,6 x 100 mm, gradiente de metanol al 10-90 %, agua con ácido trifluoroacético al 0,1 % durante 2 min, 5 ml/min).



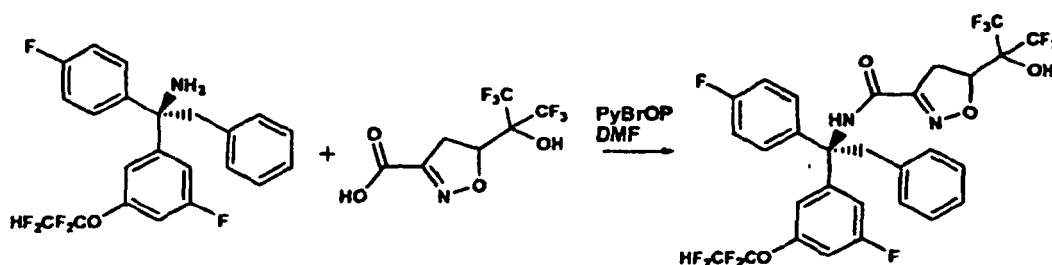
A una suspensión de fluoruro de (R)-4-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)benzoil (20 mg, 0,03 mmol) en acetonitrilo (1 ml) se le añadió amoniaco (7 M en metanol, 20 μ l, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (4 g, gel de sílice; gradiente de acetato de etilo al 0-100 %, hexano durante 14 min, 18 ml/min), proporcionando (R)-N-(1-(4-carbamoiifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 320, 13 mg, rendimiento del 65 %). CLEM: TR = 1,81 min [M+H] 631 (columna Chromolith Performance 18e 4,6 x 100 mm, gradiente de metanol al 50-90 %, agua con ácido trifluoroacético al 0,1 % durante 2 min, 5 ml/min). RMN 1 H (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 7,86 (1 H, d, J = 4,83 Hz), 7,77 (1 H, dt, J = 8,35, 2,20 Hz), 7,71 (2 H, d, J = 8,35 Hz), 7,14 - 7,25 (3 H, m), 7,08 (3 H, t, J = 7,47 Hz), 6,85 - 6,90 (3 H, m), 6,71 (1 H, s), 6,63 (2 H, d, J = 7,03 Hz), 6,05 (1 H, s), 5,88 (1 H, tt, J_{HH} = 2,75 Hz, J_{HF} = 53 Hz), 5,70 (1 H, s), 3,86 (2 H, dd, J = 37,4, 13,2 Hz).

EJEMPLO 321



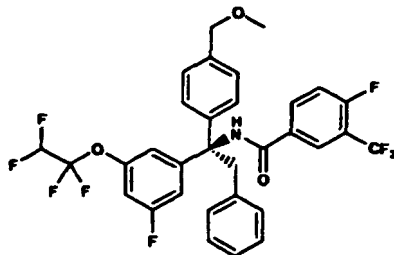
N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-5-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida

Procedimiento 137



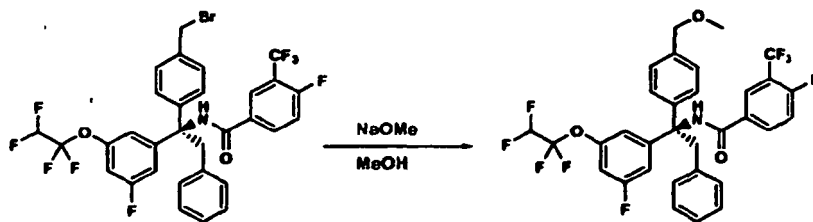
Se preparó (R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletanamina por los procedimientos descritos en los Procedimientos 3, 4, 5 y 6. Se preparó ácido 5-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxílico como se describe en Journal of Medicinal Chemistry, 2006, 49, 14,4055. A una solución de (R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletanamina (60 mg, 0,14 mmol), en DMF anhidra (1 ml) se le añadieron N-metilmorfolina (26 mg, 0,28 mmol), PyBrOP (73 mg, 0,14 mmol) y ácido 5-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxílico (40 mg, 0,14 mmol). La solución resultante se agitó a ta durante 16 h. La solución resultante se diluyó con MeOH (0,5 ml) y se purificó por HPLC preparativa (columna YMC Sunfire 30 x 100 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 10 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 40 ml/min, supervisando a 220 nm). Se aisló (N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-5-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-hidroxiopropan-2-il)-4,5-dihidroisoxazol-3-carboxamida (Ejemplo 321, 3 mg, rendimiento 3 %) en forma de un aceite incoloro a un tiempo de retención de 11,29 min. CLEM: TR = 2,18 min [M+H] 689,45 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 4,14 min.

Pureza 100 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 % ; 4 ml/min, supervisando a 220 nm) RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃). La proporción diastereomérica es 1:1; 7,28-6,86 ppm, 24 H, m; 6,64 ppm, 1 H, m; 6,61 ppm, 1 H, m; 5,88 ppm, 2 H, t, J = 60,0 Hz; 5,16 ppm, 2 H, t, J = 16,0 Hz; 3,94 ppm, 1 H, d, J = 12,0 Hz; 3,88 ppm, 1 H, d, J = 12,0 Hz; 3,75 ppm, 1 H, d, J = 12,0 Hz; 3,68 ppm, 1 H, d, J = 12,0 Hz; 3,61 ppm, 2 H, m; 3,40 ppm, 1 H, dm, J = 12,0 Hz; 3,33 ppm, 1 H, dm, J = 12,0 Hz.

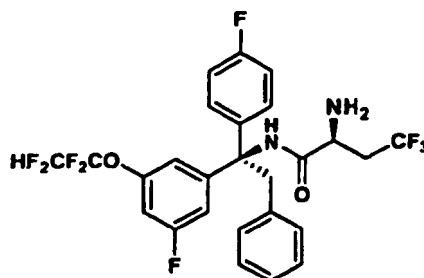
EJEMPLO 322

(R)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-(metoximetil)fenil)-2-feniletil)-(trifluorometil)benzamida

3-

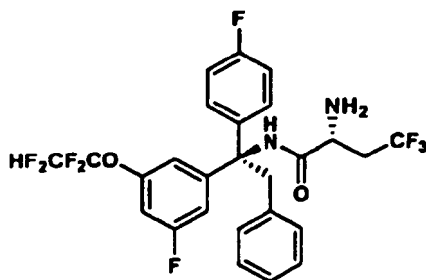
Procedimiento 138

Se disolvió (R)-N-(1-(4-(bromometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 56, 57, 100 y 32, 24 mg, 0,035 mmol) en 0,5 ml de metanol. A esta solución se añadió metóxido sódico (25 % en peso, 0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 40 min. La reacción se interrumpió con HCl 1,0 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 4 g, gradiente de EtOAc al 0-100 %/hexano durante 11 min, caudal 18 ml/min), proporcionando (R)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-(metoximetil)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 321) en forma de un sólido de color blanco (15 mg, rendimiento del 67 %). CL/EM: TR = 1,62 min [M+H]⁺ 642 (columna Chromolith Performance 18e, 4,6 x 100 mm, gradiente de acetonitrilo al 50-90 %, agua con ácido trifluoroacético al 0,1 % durante 2 min, 5 ml/min); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) ppm 7,91 (1 H, d, J = 7,15 Hz), 7,77 - 7,87 (1 H, m), 7,08 - 7,44 (7 H, m), 6,97 - 7,05 (2 H, m), 6,92 (1 H, d, J = 8,79 Hz), 6,66 - 6,75 (3 H, m), 5,87 (1 H, tt, J_{HH} = 2,75 Hz, J_{HF} = 53 Hz), 4,47 (2 H, s), 4,09 (1 H, d, J = 13,2 Hz), 3,81 (1 H, d, J = 13,2 Hz), 3,42 (3 H, s).

EJEMPLO 323A

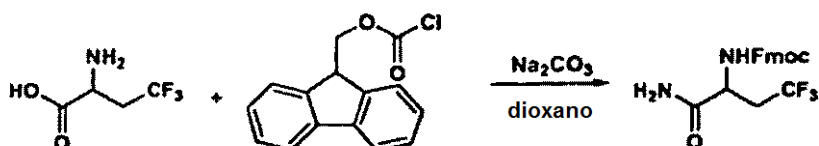
(S)-2-amino-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)butanamida

EJEMPLO 323B



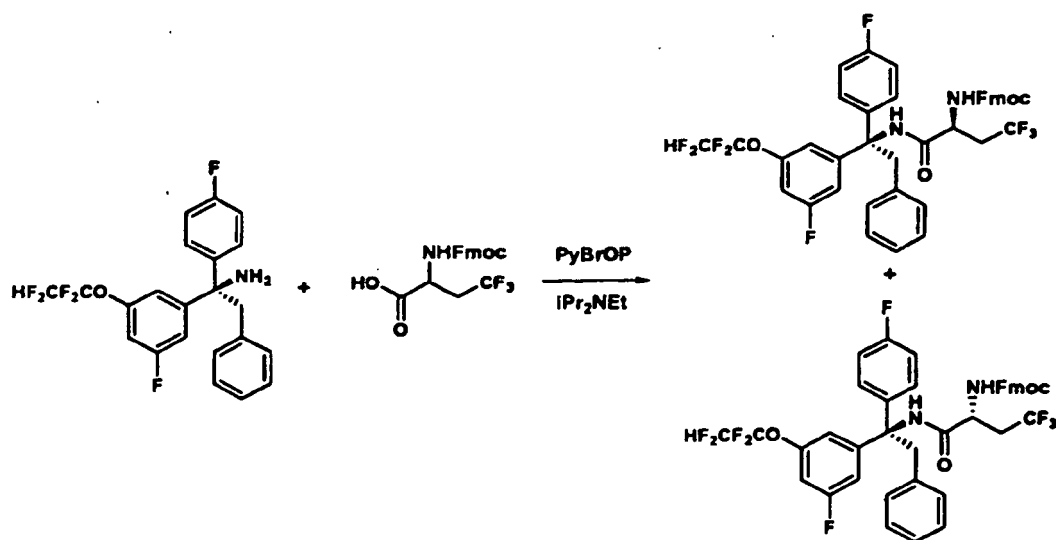
(R)-2-amino-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)butanamida

5 Procedimiento 139



A una solución de ácido 2-amino-4,4,4-trifluorobutanoico (239,0 mg, 1,52 mmol) en dioxano (6 ml) se le añadió Na_2CO_3 al 10 %, seguido de carbonoclorhidrato de (9H-fluoren-9-il)metilo (394,0 mg, 1,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió una mezcla de éter y agua. La fase acuosa se trató con HCl concentrado, después se extrajo con 3 x EtOAc. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ISCO (columna de 10 g, eluyendo con EtOAc al 0-30 %/hexano que contenía AcOH al 0,1 %), produciendo 1-amino-4,4,4-trifluoro-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (9 H-fluoren; 9-il)metilo en forma de un sólido de color blanco (260,0 mg, rendimiento del 45 %). CLEM: TR = 3,06 min [M+H] 380,2 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm).

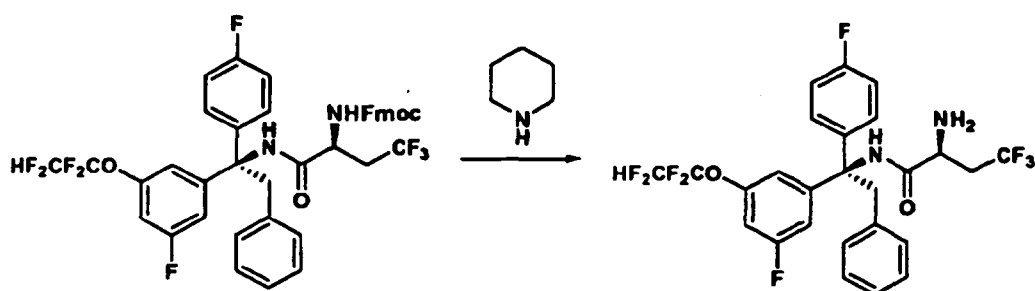
Procedimiento 140



A una solución de (R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletanamina (31 mg, 0,07 mmol), preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 4, 5 y 6, en DCM (1 ml) se le añadió 1-amino-4,4,4-trifluoro-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (31 mg, 0,08 mmol), seguido de PyBrOP y iPr_2NEt . La mezcla de reacción se agitó a ta durante 72 h y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Axia, 30 x 100 mm, MeOH al 60-100 %/ H_2O con TFA al 0,1 % durante 12 min, caudal 40 ml/min, supervisando a 220 nm), produciendo 4,4,4-trifluoro-1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletilamino)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo en forma de un sólido de color blanco (20 mg, rendimiento del 38 %). CLEM: TR = 4,5 min [M+H] 787,3 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo

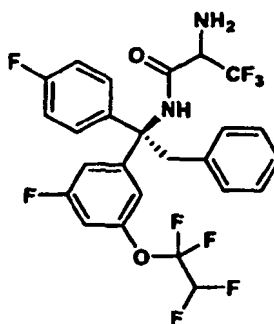
con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). Esta mezcla de diastereómeros se separó mediante columna Chiralpak AD eluyendo con MeOH al 10 %/EtOH (1:1)/heptano al 90 % con un caudal de 20 ml/min. Se eluyó (S)-4,4,4-trifluoro-1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletilamino)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo a un tiempo de retención de 8,26 min y se aisló en forma de un sólido de color blanco (10 mg). Se eluyó (R)-4,4,4-trifluoro-1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletilamino)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo a un tiempo de retención de 12,97 min y se aisló en forma de un sólido de color blanco (10 mg). La estereoquímica de (S)-4,4,4-trifluoro-1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletilamino)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo y (R)-4,4,4-trifluoro-1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletilamino)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo se asignó de manera arbitraria.

Procedimiento 141



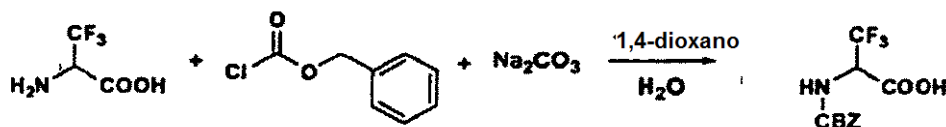
A una solución de (S)-4,4,4-trifluoro-1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletilamino)-1-oxobutan-3-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo (10 mg, 0,01 mmol) en DCM (0,5 ml) se le añadió piperidina (20 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Axia, 30 x 100 mm, MeOH al 30-100 %/H₂O con TFA al 0,1 % durante 12 min, caudal 40 ml/min, supervisando a 220 nm), produciendo (S)-2-amino-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)butanamida (Ejemplo 323A) en forma de un sólido de color blanco (6 mg, rendimiento del 82 %). CLEM: TR = 3,1 min [M+H]⁺ 565,22 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,14 (1 H, s), 7,17-7,22 (1 H, m), 7,12 (2 H, t, J = 7,33 Hz), 7,03 - 7,08 (2 H, m), 6,96 - 7,02 (2 H, m), 6,88 (3 H, s), 6,59 (2 H, d, J = 7,07 Hz), 5,85 (1 H, t, J = 2,53 Hz), 4,09 (1 H, s), 3,91 (1 H, d, J = 13,14 Hz), 3,71 (1 H, d, J = 13,39 Hz), 2,66 (2 H, m). Se preparó (R)-2-amino-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)butanamida (Ejemplo 323B) por este mismo procedimiento y se aisló en forma de un sólido de color blanco (6 mg, rendimiento del 82 %). CLEM: TR = 3,1 min [M+H]⁺ 565,22 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,80 (1 H, s), 7,19 (1 H, t, J = 7,33 Hz), 7,08-7,15 (4 H, m), 6,93 - 7,00 (2 H, m), 6,84 - 6,92 (2 H, m), 6,81 (1 H, s), 6,58 (2 H, d, J = 7,07 Hz), 5,84 (1 H, t, J = 2,65 Hz), 4,26 (1 H, d, J = 5,56 Hz), 3,76 - 3,86 (2 H, m), 2,53 (1 H, d, J = 10,61 Hz), 2,43 - 2,49 (1 H, m). La estereoquímica de (S)-2-amino-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)butanamida (Ejemplo 323A) y (R)-2-amino-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)butanamida (Ejemplo 323B) se asignó de manera arbitraria.

EJEMPLO 324

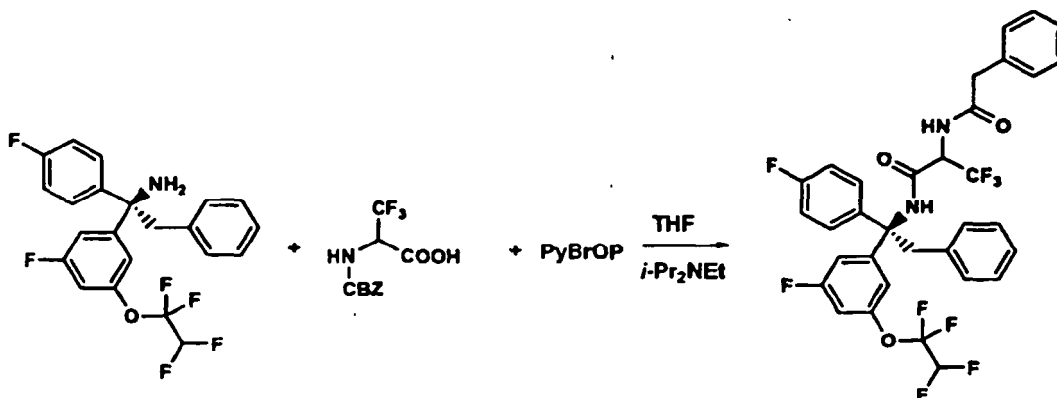


2-amino-3,3,3-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)propanamida

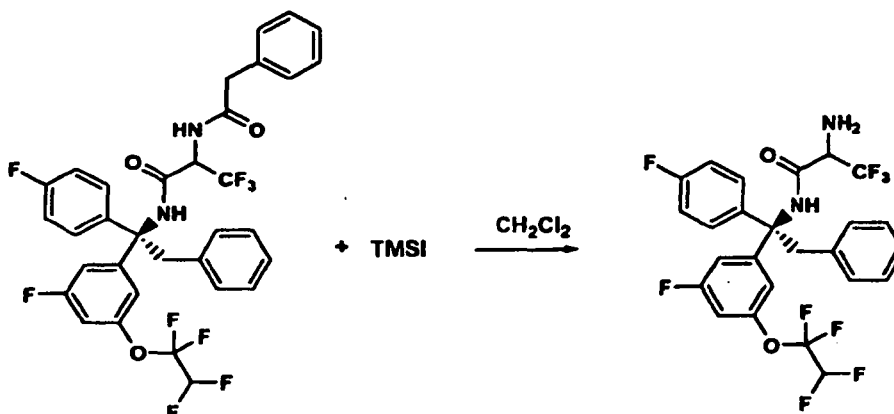
Procedimiento 142



A una solución a 0 °C de ácido 2-amino-3,3,3-difluoropropanoico (143 mg, 0,1 mmol) en 1,4-dioxano (1,3 ml) se le añadió Na₂CO₃ acuoso al 10 % (2,6 ml), seguido de la adición gota a gota de carbonocloridato de bencilo (170 mg, 0,1 mmol) en 1,4-dioxano (2,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC prep. (Phenomenex Luna AXIA 5 m 21,2 x 100 mm, ACN al 10 %-90 %/H₂O que contenía TFA al 0,1 %, caudal 20 ml/min, tiempo de gradiente 10 min), produciendo ácido 2-(benciloxicarbonilamino)-3,3,3-trifluoropropanoico en forma de un sólido de color blanco (108 mg, rendimiento del 76 %). HPLC: TR = 2,64 min [M+Na]⁺ 300,1 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,12-7,22, m, 5H; 4,96, s, 2H; 4,92-4,99, m, 1H.



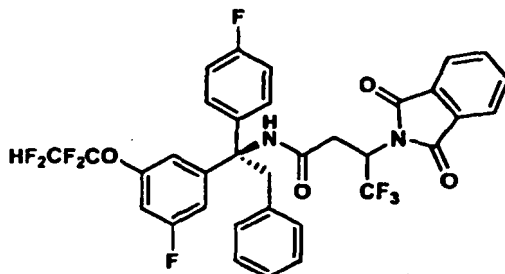
Seguendo el Procedimiento 140, se preparó 1,1,1-trifluoro-3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletilamino)-3-oxopropan-2-ilcarbamato de bencilo en forma de un sólido de color amarillo (13 mg, rendimiento del 25 %). HPLC: TR = 4,15 min [M+H]⁺ 685,2 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,26 - 7,51, m, 6 H; 7,18 - 7,23, m, 1 H; 6,97 - 7,15, m, 7 H; 6,84 - 6,93, m, 3 H; 6,58 - 6,61, m, 2 H; 5,71 - 5,98, t, J = 34, 1 H; 5,73, m, 1 H; 5,07 - 5,11, m, 2 H; 4,87, m, 1 H; 3,81 - 3,90, m, 1 H; 3,69 - 3,73, m, 1 H.



A una solución de 1,1,1-trifluoro-3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletilamino)-3-oxopropan-2-ilcarbamato de bencilo (10 mg, 0,014 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se le añadió TMSI (18 mg, 0,094 mmol). La mezcla de reacción se cerró herméticamente y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep. (Phenomenex Luna AXIA 5 μm, 21,2 x 100 mm, ACN al 10 %-90 %/H₂O que contenía TFA al 0,1 %, caudal 20 ml/min, tiempo de gradiente 10 min), produciendo 2-amino-3,3,3-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)propanamida (Ejemplo 324) en forma de un sólido de color blanco (5 mg, rendimiento del 65 %). HPLC: TR = 1,90 min [M+H]⁺ 551,5 (columna

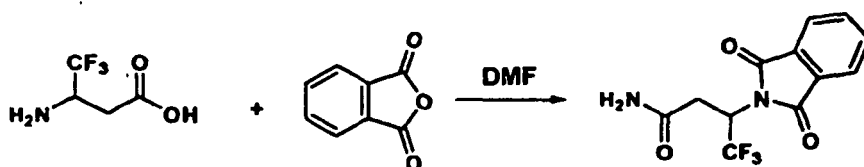
Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,82 - 7,85, m, 1H; 7,19-7,23, m, 1 H; 7,11 - 7,17, m, 2 H; 7,07-7,11, m, 1 H; 6,98- 7,03, m, 3 H; 6,89 - 6,93, m, 2 H; 6,80- 6,86, m, 1 H; 6,61 - 6,64, m, 2 H; 5,73- 5,99, t, J =52, 1 H; 4,00-4,03, J =12, d, 1H; 3,98, m, 1 H; 3,63 - 3,67, d, J = 12, 1 H;

5 EJEMPLO 325

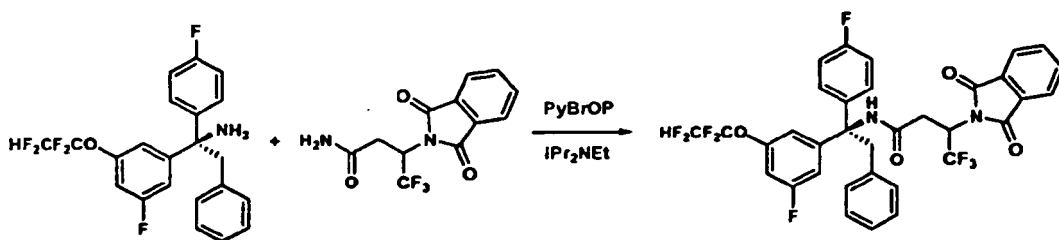


3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)butanamida

Procedimiento 143

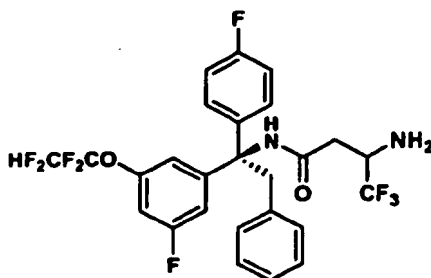


Una solución de ácido 3-amino-4,4,4-trifluorobutanoico (628 mg, 4 mmol) e isobenzofuran-1,3-diona (592 mg, 4 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 140 °C en irradiación por microondas durante 15 min. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (columna Axia luna, 30 x 75 mm, ACN al 10-100 %/H₂O con TFA al 0,1 % durante 10 min, caudal 40 ml/min, supervisando a 220 nm), produciendo 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-4,4,4-trifluorobutanamida (620 mg, rendimiento del 54 %). CLEM: TR = 1,54 min [M+H] 288,2 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm).



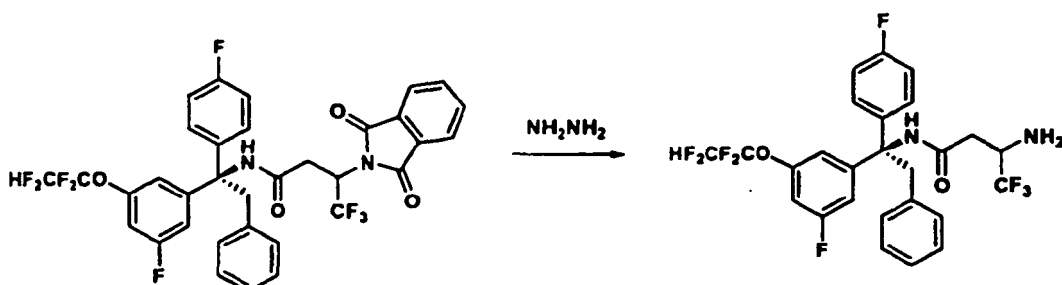
Se preparó 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)butanamida (Ejemplo 325) en forma de un sólido de color blanco (12 mg, rendimiento del 27 %) como se ha descrito en el Procedimiento 140, CLEM: TR = 3,62 min [M+H] 695,3 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,76 - 7,88 (4 H, m), 7,15 - 7,01 (3 H, m), 6,91 - 6,97 (2 H, m), 6,80 - 6,86 (2 H, m), 6,61 - 6,72 (3 H, m), 6,54 (2 H, dd, J = 13,26, 7,71 Hz), 6,21 (1 H, d, J = 4,55 Hz), 5,84 (1H, t, J = 2,78 Hz), 5,25 (1H, m), 3,87 (1H, d, J = 13,14 Hz), 3, 71 (1 H, ddd, J = 15,66, 11,49, 4,42 Hz), 3,62- 3,55 (1 H, m), 2,85- 2,95 (1H, m).

EJEMPLO 326



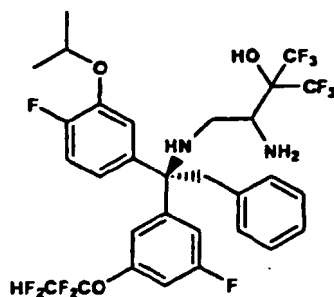
3-amino-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)butanamida

5 Procedimiento 144



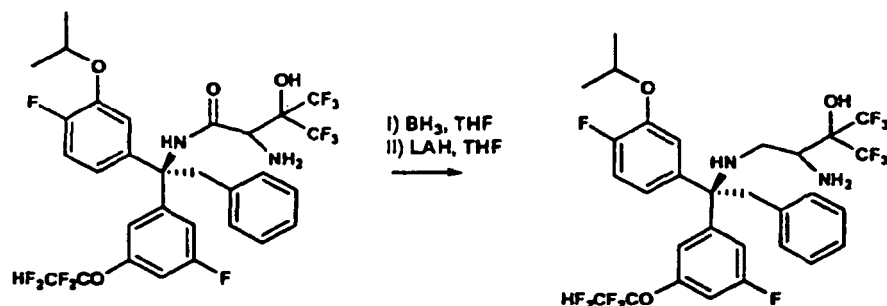
A una solución de 3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)butanamida (Ejemplo 325, 30 mg, 0,04 mmol) en MeOH (1 ml) se le añadió hidrazina (0,03 ml, 1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (columna Axia luna, 30 x 75 mm, ACN al 10-100 %/H₂O con TFA al 0,1 % durante 10 min, caudal 40 ml/min supervisando a 220 nm), produciendo 3-amino-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)butanamida (Ejemplo 326) en forma de un sólido de color blanco (7 mg, rendimiento del 24 %). CLEM: TR = 3,62 min [M+H]⁺ 565: (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 % 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,34 (1 H, d, J = 17,94 Hz), 7,13 - 7,24 (3 H, m), 6,96 - 7,11 (4 H, m), 6,82 - 6,92 (3 H, m), 6,62 (2 H, d, J = 7,83 Hz), 5,86 (1 H, t, J = 1,77 Hz), 3,88 (1 H, t, J = 12,63 Hz) 3,75 - 3,84 (1 H, m), 3,70 (1 H, d, J = 13,14 Hz), 2,82 - 2,93 (1 H, m), 2,77 (1 H, m).

EJEMPLO 327



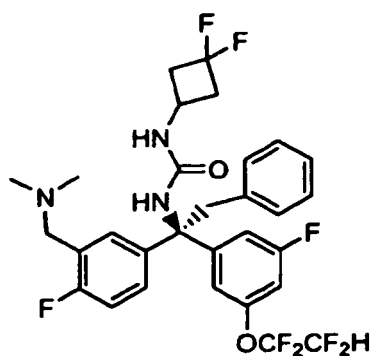
20 3-amino-1,1,1-trifluoro-4-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletilamino)-2-(trifluorometil)butan-2-ol

Procedimiento 145



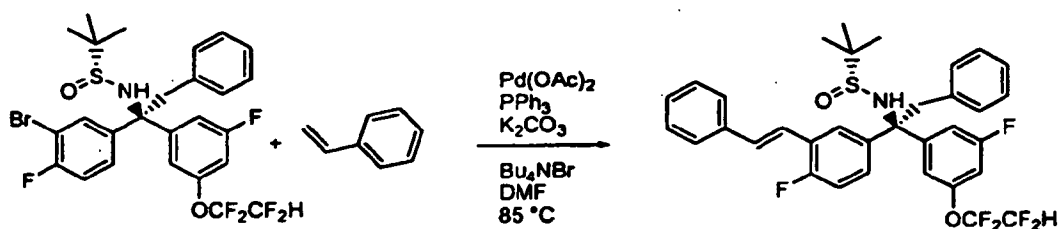
A una solución de 2-amino-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)butanamida, preparada como se ha descrito en el Ejemplo 293, (20 mg, 0,028 mmol) en THF (0,5 ml) se le añadió borano (0,2 ml, solución 1,0 M en THF). Después de que cesara el desprendimiento de hidrógeno, la solución se calentó en un vial para microondas cerrado herméticamente en irradiación de microondas a 100 °C durante 5 min. Los disolventes se retiraron en una corriente de nitrógeno, después se añadió THF (0,5 ml) al residuo seguido de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (30 mg, 0,21 mmol) y LAH (0,2 ml, solución 1,0 M en THF). Después de que hubiera cesado el desprendimiento de hidrógeno, el vial para microondas cerrado herméticamente se calentó a 100 °C durante 10 min. Los disolventes se retiraron en una corriente de nitrógeno y el residuo se disolvió en NH_4OH (aprox. 10 ml). Se añadió LiCl (10 %, aprox. 10 ml) y la porción acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las porciones orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida y se purificaron por TLC preparativa (25 x 25 mm, gel de sílice 1 mm elución con hexano:EtOAc 4:1). Se aisló 3-amino-1,1,1-trifluoro-4-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletilamino)-2-(trifluorometil)butan-2-ol (Ejemplo 327, 5 mg, rendimiento del 20 %) en forma de un aceite incoloro a F_r de 0,5, CLEM: TR = 3,88 min [M+H]⁺ 693,1 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 3,88 min. Pureza 91 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm) RMN: ¹H 400 MHz (CDCl_3) 7,15 ppm, 3 H, m; 7,05 ppm, 1 H, m; 6,86 ppm, 2H, d, J = 8,0 Hz; 6,83 ppm, 3 H, m; 6,61 ppm, 2H, d, J = 8,0 Hz; 5,87 ppm, 1H, t, J = 52,0 Hz y J=4,0 Hz; 4,41 ppm, 1H, sept, J = 8,0 Hz; 3,57 ppm, 1H, d, J = 12,0 Hz; 3,48 ppm, 1 H, d, J = 12,0 Hz; 2,99 ppm, 2H, m; 2,53 ppm, 1H, t a; 1,27 ppm, 3H, d, J = 8,0 Hz; 1,25 ppm, 3H, d, J = 8,0 Hz.

EJEMPLO 328



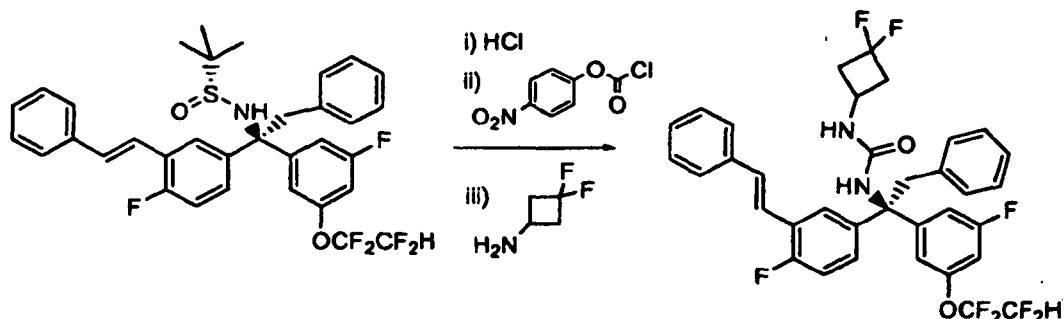
(R)-1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(1-(3-((dimetilamino)metil)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)urea

Procedimiento 146



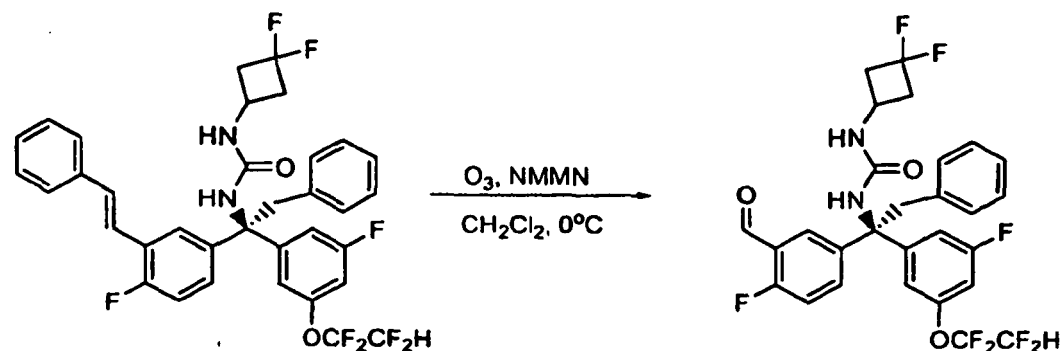
5 Siguiendo los Procedimientos 3, 62, 5 y 6, se preparó N-(1-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-2-metilpropano-2-sulfonamida y la mezcla de diastereómeros se separó por HPLC preparativa quiral (columna Chiralpak AD, 5 x 50 cm, elución isocrática de IPA al 60 %/heptano, 50 ml/min, supervisando a 254 nm), produciendo (R)-N-((S)-1-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-2-metilpropano-2-sulfonamida en forma de una espuma de color blanco (3,92 g, rendimiento del 33 %) con un tiempo de retención de 40 min.

10 A una suspensión de Pd(OAc)₂ (9 mg, 0,04 mmol) y PPh₃ (2 mg, 0,008 mmol) en DMF se le añadió Bu₄NBr (265 mg, 0,8 mmol), (R)-N-((S)-1-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-2-metilpropano-2-sulfonamida, preparada como se ha descrito en el Procedimiento 62, (500 mg, 0,8 mmol), estireno (137 mg, 1,3 mmol) y K₂CO₃ (136 mg, 1,0 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se cargó de nuevo con argón varias veces. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 16 h. Después, la mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl sat. y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ISCO (columna de 12 g, EtOAc al 0-30 % /hexano), produciendo (R)-N-((R)-1-(4-fluoro-3-stirilfenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-2-metilpropano-2-sulfonamida (119 mg, rendimiento del 23 %). CLEM: TR = 4,62 min [M+H]⁺ 632 (Phenomenex Luna C18, 50 x 4,6 mm, H₂O al 10 %-90 %/ACN con TFA al 0,1 %, gradiente de 4 min, caudal 4



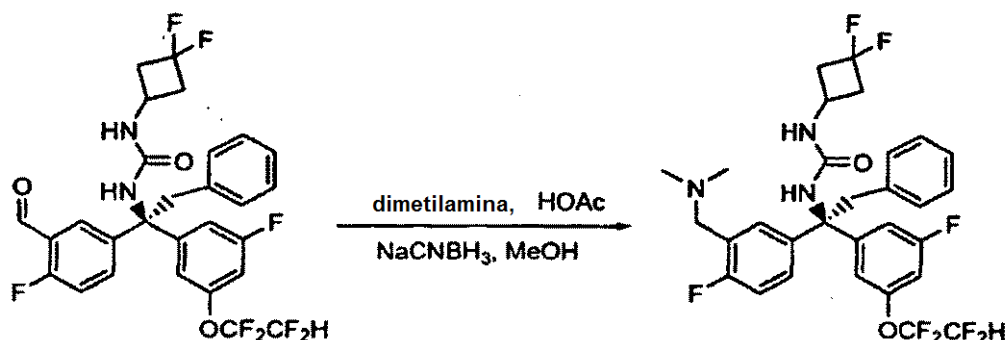
20 Usando los procedimientos descritos en los Procedimiento 6 y 12, se preparó (R,E)-1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(1-(4-fluoro-3-stirilfenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)urea en forma de un aceite transparente (170 mg, rendimiento del 57 %). CLEM: TR = 4,19 min [M+H]⁺ 661 (Phenomenex Luna C18, 50 x 4,6 mm, H₂O al 10 %-90 %/ACN con TFA al 0,1 %, gradiente de 4 min, caudal 4 ml/min, supervisando a 220 nm).

Procedimiento 147



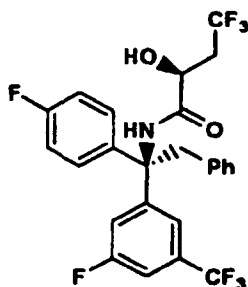
A una solución de (R,E)-1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(1-(4-fluoro-3-irilfenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)urea (509 mg, 0,8 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C se le añadió N-óxido de 4-metilnorfolina (104 mg, 0,8 mmol). Se burbujó ozono a través de la solución de color amarillo resultante durante 10 min. El disolvente de reacción se retiró y el residuo se purificó por cromatografía ISCO (columna de 12 g, EtOAc al 0-30 %/hexano), produciendo (R)-1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(1-(4-fluoro-3-formilfenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)urea en forma de un aceite incoloro (106 mg, rendimiento del 23 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,22 (s, 1 H), 8,06 (m, 1 H), 7,67 (dd, J = 6,19, 2,65 Hz, 1 H), 7,16 (m, 4 H), 6,85 (m, 3 H), 6,69 (m, 3H), 5,85 (m, 1 H), 5,40 (d, J = 6,57 Hz, 1 H), 4,00 (m, 1 H), 2,90 (m, 2H).

Procedimiento 148



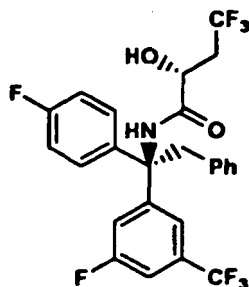
A una solución de (R)-1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(1-(4-fluoro-3-formilfenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)urea (20 mg, 0,03 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió NHMe₂ (0,009 ml) y una gota de ácido acético. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min, seguido de la adición de NaCNBH₃ (2 mg, 0,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre NaHCO₃ sat. y EtOAc. La fase orgánica se concentró y se purificó por HPLC prep. (columna Axia Phenomenex Luna 5μ C18, 21 x 100 mm, H₂O al 10 %-90 %/ACN con TFA al 0,1 %, supervisando a 220 nm), produciendo (R)-1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(1-(3-((dimetilamino)metil)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)urea (Ejemplo 328, 8 mg, rendimiento del 44 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,28 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,09 (m, 7 H), 6,88 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 7,07 Hz, 2 H), 6,51 (s a, 1 H), 5,88 (m, 1 H), 4,34 (d, J = 12,63 Hz, 1 H), 4,10 (m, 2 H), 3,87 (m, 1 H), 3,31 (d, J = 12,63 Hz, 2 H), 2,92 (m, 3 H), 2,74 (d, J = 2,78 Hz, 3 H), 2,70 (d, J = 3,28 Hz, 3 H), 2,46 (m, 2 H).

EJEMPLO 329A



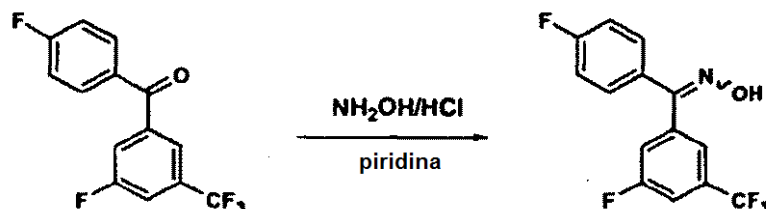
(S)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2-hidroxibutanamida

EJEMPLO 329B



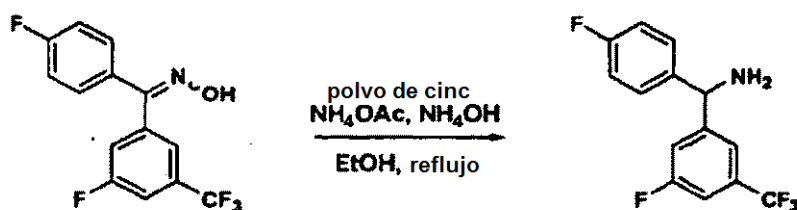
(R)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2-hidroxi-2-butanamida

Procedimiento 149



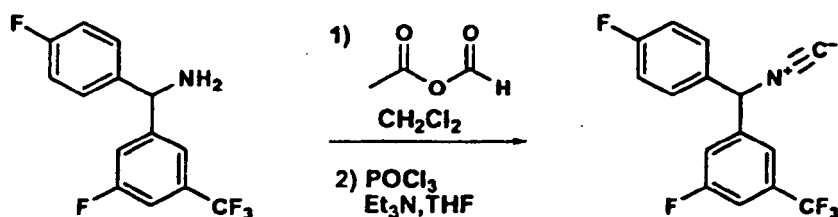
A una solución de (3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)(4-fluorofenil)metanona, preparada como se ha descrito en el Procedimiento 4, (860 mg, 3,0 mmol) en piridina (6 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (830 mg, 12,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con HCl 1 N (2 x 20 ml), agua (20 ml) y NaCl sat. (20 ml), después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo (3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)(4-fluorofenil)metanona oxima (912 mg, rendimiento del 100 %) en forma de un sólido de color blanco. El análisis por TLC (EtOAc al 30 %/hexano) mostró dos manchas, los isómeros *cis* y *trans* de (3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)(4-fluorofenil)metanona oxima, que no se separaron. CLEM: TR = 1,59 min [M+H]⁺ 302,1 (2 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con acetonitrilo al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm).

Procedimiento 150



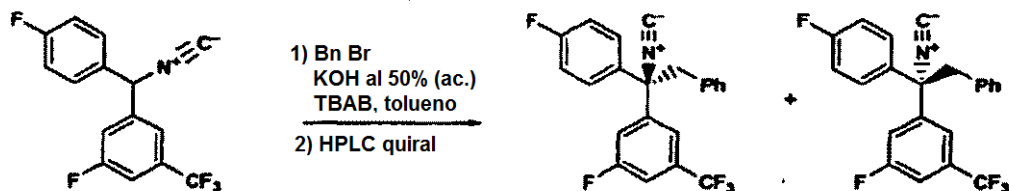
A una suspensión de (3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)(4-fluorofenil)metanona oxima (904 mg, 3,0 mmol) en EtOH (3 ml) y NH₄OH conc. (15 ml) se le añadió acetato amónico (120 mg, 1,6 mmol) seguido de polvo de cinc (1,05 g, 16,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y después se filtró. El sólido filtrado se lavó con NaOH 10 N (15 ml) y EtOAc (15 ml). El filtrado combinado se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con NaCl sat. (2 x 10 ml) después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida, produciendo (3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)(4-fluorofenil)metanamina (804 mg, rendimiento del 93 %) en forma de un aceite incoloro transparente. CLEM: TR = 0,96 min [M-NH₂]⁺ 271,0 (2 min, columna Phenomenex Luna C 18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con acetonitrilo al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ ppm 1,68 (s, a, 2 H), 5,25 (s, 1 H), 7,03 (t, J = 8,57 Hz, 2 H), 7,19 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 7,29 - 7,35 (m, 3 H), 7,48 (s, 1 H).

Procedimiento 151



A una solución de (3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)(4-fluorofenil)metanamina (315 mg, 1,1 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) a 0 °C se le añadió anhídrido acético fórmico (314 μl , formado calentando una proporción 2:1 v/v de anhídrido acético y ácido fórmico a 60 °C durante 2 h). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en una columna de 40 g de gel de sílice, eluyendo con EtOAc del 0 al 100 %/hexano, para dar N-((3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)(4-fluorofenil)metil)formamida (327 mg, rendimiento del 94 %) en forma de aceite viscoso transparente. CLEM: TR = 1,37 min [M+H] 316,1 (2 min, columna Phenomenex Luna C 18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con acetonitrilo al 10-90 %/ H_2O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ ppm 6,13 (s a, 1H), 6,34 (d, J = 7,47 Hz, 1H), 7,05-7,20 (m, 5 H), 7,27-7,34 (m, 2 H), 8,35 (s, 1 H). A una solución de N-((3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)(4-fluorofenil)metil)formamida (327 mg, 1,04 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se le añadió Et_3N (0,79 ml, 5,7 mmol) seguido de oxocloruro de fósforo (0,125, 1,35 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con hielo-agua (25 ml) y se extrajo con Et_2O (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl sat. (20 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron a través de alúmina básica. El filtrado se concentró, dando 1-fluoro-3-((4-fluorofenil)(isociano)metil)-5-(trifluorometil)benceno (268 mg, rendimiento del 93 %) en forma de un aceite de color pardo pálido. CLEM: TR = 1,71 min [M-NC] 271,0 (2 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con acetonitrilo al 10-90 %/ H_2O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); IR ν_{max} cm^{-1} puro: 2139 (N=C); RMN: 500 MHz ^1H (CDCl_3) δ ppm 5,94 (s, 1 H), 7,12 (t, J = 8,52 Hz, 2 H), 7,25 - 7,29 (m, 1H), 7,30 - 7,35 (m, 3 H), 7,41 (s, 1H).

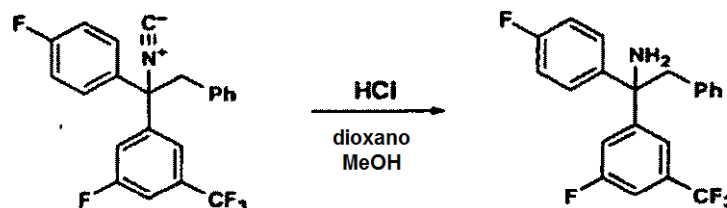
Procedimiento 152



A una solución de 1-fluoro-3-((4-fluorofenil)(isociano)metil)-5-(trifluorometil)benceno (234 mg, 0,79 mmol) en tolueno (8 ml) se le añadió bromuro de tetrabutilamonio (75 mg, 0,23 mmol) y bromuro de bencilo (0,185 ml, 1,56 mmol) seguido de KOH al 50 % (ac.) (2,5 ml). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 3 minutos. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con H_2O (2,5 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró a través de una capa de alúmina básica y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. quiral (columna Chiralcel OD-H, 20 x 250 mm, elusión isocrática con alcohol isopropílico (10 %) y heptano, 20 ml/min, supervisando a 254 nm), dando (R)-1-fluoro-3-((1-(4-fluorofenil)-1-isociano-2-feniletil)-5-(trifluorometil)benceno (TR = 6,2 minutos, 128 mg, rendimiento del 42 %) y (S)-1-fluoro-3-((1-(4-fluorofenil)-1-isociano-2-feniletil)-5-(trifluorometil)benceno (TR = 7,8 minutos, 128 mg, rendimiento del 42 %) en forma de aceites incoloros transparentes. CLEM: TR = 1,94 min [M-NC] 361,1 (2 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con acetonitrilo al 10-90 %/ H_2O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: 400 MHz ^1H (CDCl_3) δ ppm 3,61 (d, J = 13,18 Hz, 1H), 3,67 (d, J = 13,18 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 7,47 Hz, 2 H), 7,08 (t, J = 8,57 Hz, 2 H), 7,17 - 7,34 (m, 8 H).

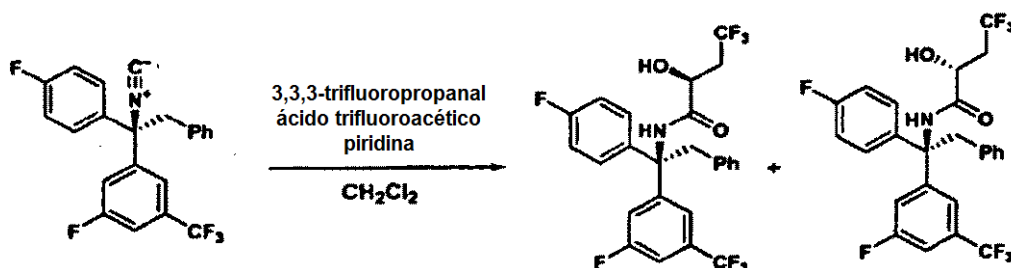
La reacción podría realizarse en 16 % ee del isómero (R) sustituyendo cloruro de N-bencilcinconina en lugar de bromuro de tetrabutilamonio y realizando la reacción a 0 °C durante

Procedimiento 153



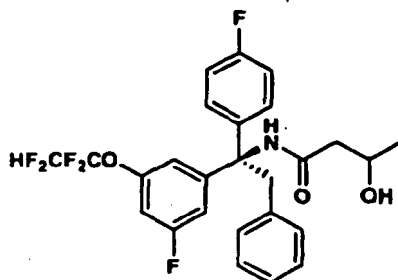
A una solución de 1-fluoro-3-(1-(4-fluorofenil)-1-isociano-2-feniletíl)-5-(trifluorometil)benceno (20 mg, 0,052 mol) en MeOH (0,4 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 minutos. El disolvente de reacción se evaporó en una corriente de nitrógeno. El residuo se diluyó con NaOH 1 N (5 ml) y la porción acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 5 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con NaCl sat. (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío, produciendo 1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletanamina (19 mg, rendimiento del 97 %) en forma de un cristal transparente.

Procedimiento 154



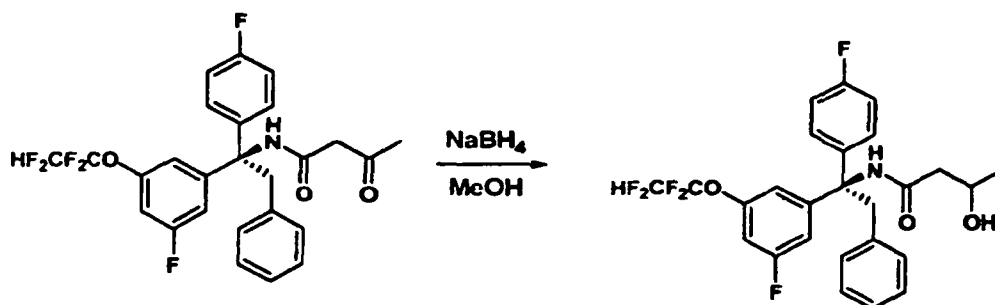
A una solución de (R)-1-fluoro-3-(1-(4-fluorofenil)-1-isociano-2-feniletíl)-5-(trifluorometil)benceno (22 mg, 0,057 mmol) en CH₂Cl₂ (0,10 ml) se le añadió 3,3,3-trifluoropropanal (0,010 ml, 0,11 mmol) y piridina (0,018 ml, 0,23 mmol) seguido de ácido trifluoroacético (0,009 ml, 0,11 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 4 h. Se añadió más cantidad de 3,3,3-trifluoropropanal (0,010 ml, 0,11 mmol) y se continuó calentando a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno. El residuo se purificó mediante placa de TLC prep., eluyendo con Et₂O al 40 %/hexano, para producir (S)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)-2-hidroxibutanamida (Ejemplo 329A, 11 mg, rendimiento del 36 %) y (R)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)-2-hidroxibutanamida (Ejemplo 329B, 11 mg, rendimiento del 36 %) en forma de aceites incoloros transparentes. (S)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)-2-hidroxibutanamida (Ejemplo 329A): CLEM: TR = 1,81 min [M+H] 518,2 (2 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con acetonitrilo al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ ppm 2,24 - 2,36 (m, 1H) 2,81 - 2,91 (m, 2 H), 3,74 (d, J = 13,18 Hz, 1 H), 3,99 (d, J = 13,18 Hz, 1H), 4,43 (dd, J = 10,11, 3,52 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 7,47 Hz, 2 H), 6,99 - 7,07 (m, 4H), 7,12 - 7,28 (m, 6H), 7,70 (s, 1 H). (R)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)-2-hidroxibutanamida (Ejemplo 329B): CLEM: TR = 1,82 min [M+H] 518,2 (2 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con acetonitrilo al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ ppm 2,23 - 2,35 (m, 1 H), 2,77 - 2,88 (m, 2 H), 3,73 (d, J = 12,75 Hz, 1 H), 3,99 (d, J = 12,74 Hz, 1 H), 4,45 (dd, J = 8,35, 3,95 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 7,47 Hz, 2 H), 6,98 - 7,04 (m, 4 H), 7,16 - 7,28 (m, 6 H), 7,69 (s, 1 H). La estereoquímica de (S)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)-2-hidroxibutanamida (Ejemplo 329A) y (R)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)-2-hidroxibutanamida (Ejemplo 329B) se asignó de manera arbitraria.

EJEMPLO 330



N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)-3-hidroxibutanamida

Procedimiento 155



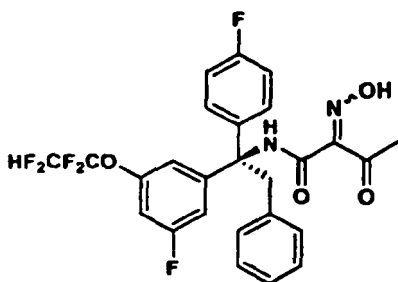
5

A una solución de (R)-N-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)-3-oxobutanamida (Ejemplo 251, 51 mg, 0,1 mmol), en MeOH (1 ml) se le añadió NaBH₄ (10 ml, 0,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Axia luna, 30 x 100 mm, MeOH al 40-100 %/H₂O con TFA al 0,1 % durante 10 min, caudal 40 cumin, supervisando a 220 nm), produciendo N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)-3-hidroxibutanamida (Ejemplo 330) en forma de un aceite de color amarillo pálido (28 mg, rendimiento del 55 %). CLEM: TR = 2,66 min [M+H]⁺ 512,2 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,13 - 7,23 (3 H, m), 7,02 - 7,08 (2 H, m, J = 4,96, 4,56, 4,56, 2,43, 2,43 Hz), 6,96 - 7,02 (2 H, m), 6,85 - 6,93 (4 H, m), 6,67 (2 H, d, J = 7,07 Hz), 5,87 (1 H, t, J = 2,78 Hz), 4,10-4,20 (1 H, m), 3,95 (1 H, dd, J = 12,76, 10,74 Hz), 3,73 (1 H, dd, J = 12,76, 10,74 Hz), 2,32- 2,38 (2 H, m), 1,22 (3 H, d, J = 6,32 Hz).

10

15

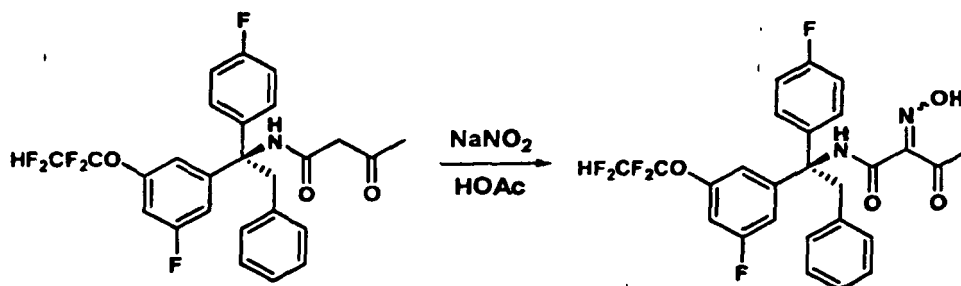
EJEMPLO 331



(R)-N-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)-2-(hidroxiimino)-3-oxobutanamida

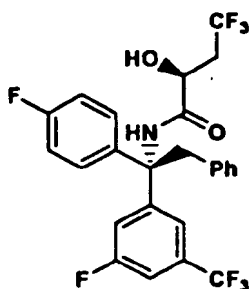
20

Procedimiento 156



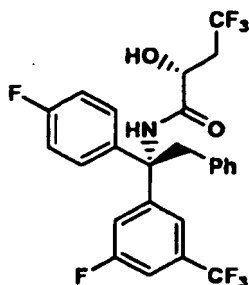
A una solución de (R)-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-oxobutanamida (Ejemplo 251, 62 mg, 0,12 mmol), en ácido acético (0,5 ml) se le añadió gota a gota una solución de NaNO_2 (25 mg, 0,36 mmol) en H_2O (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 min y se diluyó con H_2O (10 ml). La porción acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fase orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida, produciendo (R)-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2-(hidroxiimino)-3-oxobutanamida (Ejemplo 331) en forma de un sólido de color amarillo (65 mg, rendimiento del 100 %). CLEM: TR = 1,99 min $[\text{M}+\text{H}]$ 539,4 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10,07 (1 H, s), 7,15 - 7,21 (2 H, m), 7,07 - 7,14 (7 H, m), 7,00-7,05 (4 H, m), 6,84 - 6,96 (6 H, m), 6,55 - 6,60 (2 H, m), 5,88 (1 H, t, J = 2,78 Hz), 3,91 (1 H, d, J = 13,14 Hz), 3,72 - 3,80 (1 H, m), 2,52 (3 H, s).

EJEMPLO 332A



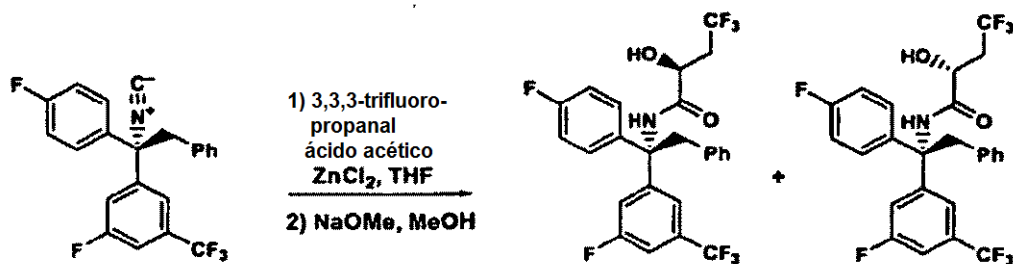
(S)-4,4,4-trifluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2-hidroxibutanamida

EJEMPLO 332B



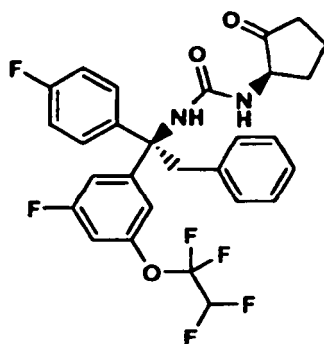
(R)-4,4,4-trifluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2-hidroxibutanamida

Procedimiento 157



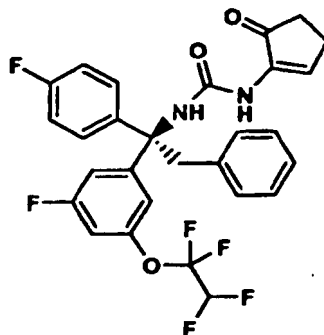
A una solución de (S)-1-fluoro-3-(1-(4-fluorofenil)-1-isociano-2-feniletil)-5-(trifluorometil)benceno preparada como se ha descrito en los Procedimientos 149, 150, 151 y 152 (23 mg, 0,060 mmol) en THF (0,25 ml) se le añadió 3,3,3-trifluoropropanal (0,006 ml, 0,071 mmol) y ácido acético (0,004 ml, 0,071 mmol) seguido de una solución 0,5 M de cloruro de cinc en THF (0,142 ml, 0,071 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 55 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se añadió una solución de NaOMe al 25 % MeOH (25 µl) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se añadió una gota de ácido acético y el disolvente se retiró en una corriente de nitrógeno. El residuo se purificó mediante placa de TLC prep., eluyendo con EtOAc al 25 %/hexanos, para producir (S)-4,4,4-trifluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2-hidroxibutanamida (Ejemplo 332A, 7 mg, rendimiento del 22 %) y (R)-4,4,4-trifluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2-hidroxibutanamida (Ejemplo 332B, 6 mg, rendimiento del 18 %) en forma de aceites incoloros transparentes. (S)-4,4,4-trifluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2-hidroxibutanamida (Ejemplo 332A): CLEM: TR = 1,82 min [M+H] 518,2 (2 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con acetonitrilo al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ ppm 2,23 - 2,35 (m, 1 H) 2,77 - 2,88 (m, 2 H) 3,73 (d, J = 12,75 Hz, 1 H) 3,99 (d, J = 12,74 Hz, 1 H) 4,45 (dd, J = 8,57, 4,17 Hz, 1 H) 6,61 (d, J = 7,47 Hz, 2 H) 6,98 - 7,04 (m, 4 H) 7,16 - 7,28 (m, 6 H) 7,69 (s, 1 H). (R)-4,4,4-trifluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2-hidroxibutanamida (Ejemplo 332B): CLEM: TR = 1,81 min [M+H] 518,2 (2 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con acetonitrilo al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) δ ppm 2,23 - 2,34 (m, 1 H) 2,77 - 2,88 (m, 2 H) 3,73 (d, J = 12,75 Hz, 1 H) 3,99 (d, J = 12,74 Hz, 1 H) 4,44 - 4,47 (m, 1 H) 6,61 (d, J = 7,47 Hz, 2 H) 6,98 - 7,07 (m, 4 H) 7,14 - 7,28 (m, 6 H) 7,69 (s, 1 H). La estereoquímica de (S)-4,4,4-trifluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2-hidroxibutanamida (Ejemplo 332A) y (R)-4,4,4-trifluoro-N-((S)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2-hidroxibutanamida (Ejemplo 332B) se asignó de manera arbitraria.

EJEMPLO 333



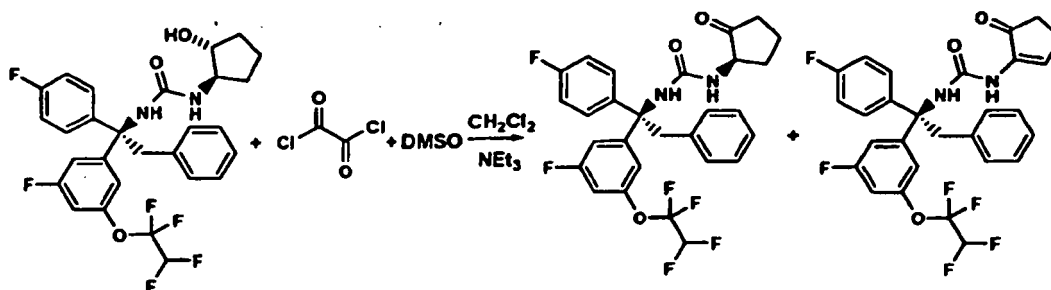
1-((R)-1-(3-(fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-((R)-2-oxociclopentil)urea

EJEMPLO 334



(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(5-oxociclopent-1-enil)urea

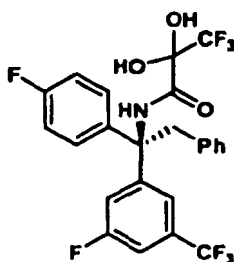
Procedimiento 158



5

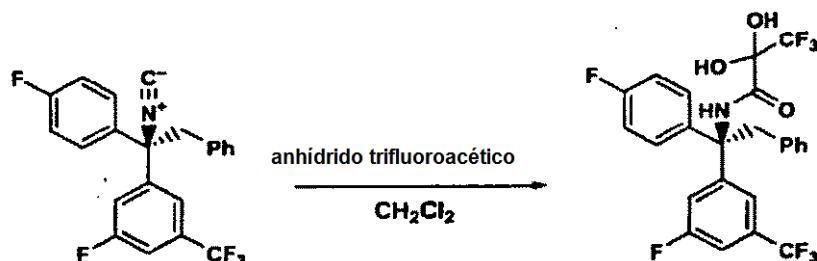
A una solución de cloruro de oxalilo (2 M en CH_2Cl_2 , 150 μl) a -78°C se le añadió gota a gota DMSO (47 mg, 0,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min, después se añadió gota a gota 1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-((1R,2R)-2-hidroxociclopentil)urea (Ejemplo 246, 113 mg, 0,20 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO con EtOAc y hexano como disolvente de elusión para producir (R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(5-oxociclopent-1-enil)urea (Ejemplo 333) en forma de un sólido de color blanco (15 mg, rendimiento del 14 %) y 1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-((R)-2-oxociclopentil)urea (Ejemplo 334) en forma de un sólido de color blanco (66 mg, rendimiento del 60 %). (R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(5-oxociclopent-1-enil)urea: HPLC: TR = 3,99 min [M+H] 551,09 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,24 - 1,37 (m, 1 H), 1,36 - 1,58 (m, 1 H), 1,68 - 1,84 (m, 1 H), 1,84 - 2,00 (m, 2 H), 2,12 - 2,30 (m, 3 H), 2,48 - 2,73 (m, 1 H), 3,58 - 4,05 (m, 3 H), 5,35 - 5,52 (m, 1 H), 5,64 - 6,03 (m, 2 H), 6,62 - 6,78 (m, 2 H), 6,78 - 7,02 (m, 5 H), 7,04-7,23 (m, 5 H). 1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-((R)-2-oxociclopentil)urea: HPLC: TR = 4,09 min [M+H] 549,1 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 cumin, supervisando a 220 nm); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,84 - 1,94 (m, 2 H), 2,43 - 2,62 (m, 2 H) 3,92 (dd, 2 H) 5,82 (t, 1 H) 6,62 - 6,78 (m, 2 H) 6,79 - 6,88 (m, 1 H) 6,90 - 7,01 (m, 5 H), 7,01 - 7,15 (m, 3 H), 7,14 - 7,25 (m, 2 H), 7,62 - 7,74 (m, 1 H), 8,09 - 8,25 (m, 1 H).

EJEMPLO 335



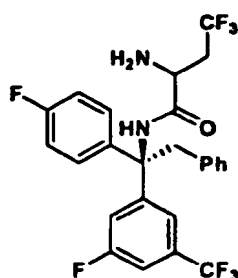
(R)-3,3,3-trifluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2,2-dihidroxiopropanamida

Procedimiento 159



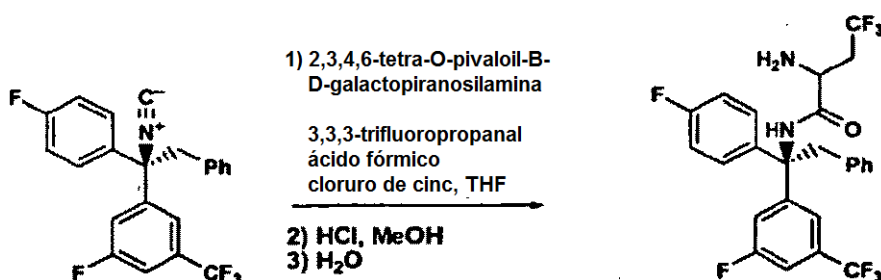
A una solución de (R)-1-fluoro-3-(1-(4-fluorofenil)-1-isociano-2-feniletíl)-5-(trifluorometil)benceno (26 mg, 0,067 mmol) preparada como se ha descrito en los Procedimientos 4, 149, 150, 151 y 152, en CH_2Cl_2 (0,7 ml) a -78°C se le añadió anhídrido trifluoroacético (0,06 ml, 0,42 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a -40°C durante 6 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (5 ml) y después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 ml) después se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó usando gel de sílice (4 g), eluyendo con Et_2O del 0 al 100 % /hexano, para dar (R)-3,3,3-trifluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)-2,2-dihidroxiopropanamida (Ejemplo 335, 11 mg, 32 %) en forma de un cristal incoloro transparente. CLEM: TR = 1,69 min [M-H] 518,0 (2 min (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con acetonitrilo al 10-90 %/ H_2O) durante 2 minutos, que contenía NH_4Ac al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: ^1H 400 MHz (CDCl_3) δ ppm 3,71 (d, J = 13,18 Hz, 1 H) 3,92 (d, J = 13,18 Hz, 1 H) 6,61 (d, J = 7,47 Hz, 2 H) 6,98 - 7,06 (m, 4 H) 7,12 - 7,30 (m, 7 H).

EJEMPLO 336



2-amino-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)butanamida

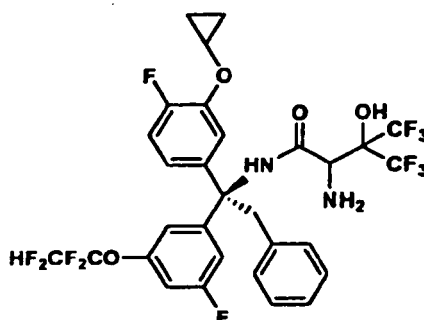
Procedimiento 160



A una solución de (R)-1-fluoro-3-(1-(4-fluorofenil)-1-isociano-2-feniletíl)-5-(trifluorometil)benceno (35 mg, 0,09 mmol) preparada como se ha descrito en el Procedimiento 4, 149, 150, 151 y 152, en THF (0,7 ml) se le añadió 3,3,3-trifluoropropanal (0,008 ml, 0,095 mmol), 2,3,4,6-O-pivaloil-beta-D-galactopiranosilamina (49 mg, 0,095 mmol) y ácido fórmico (0,004 ml, 0,10 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a -20°C , después se añadió una solución 0,5 M de cloruro cinc en THF (0,19 ml, 0,095 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 16 h. Se añadió más cantidad de 3,3,3-trifluoropropanal (0,016 ml, 0,19 mmol), 2,3,4,6-O-pivaloil-beta-D-galactopiranosilamina (98 mg, 0,19 mmol), ácido fórmico (0,008 ml, 0,20 mmol) y solución de cloruro de cinc (0,38 ml, 0,19 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (5 ml) y se lavó con NaHCO_3 sat. (2 x 10 ml) y H_2O (10 ml), después se secó sobre MgSO_4 , se filtró y los volátiles se retiraron al vacío. El matraz que contenía el residuo se enfrió en un baño de hielo, después se añadió HCl sat. en metanol (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h a 0°C y después a ta

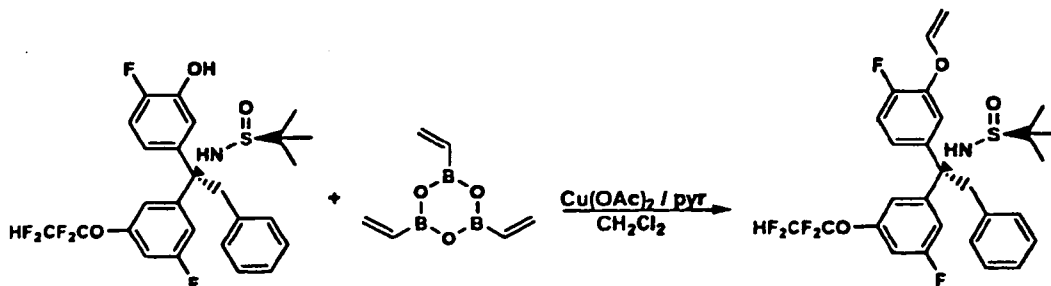
durante 1,5 h. Se añadieron H₂O (0,5 ml) y MeOH (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h. La mayor parte del MeOH se retiró en una corriente de nitrógeno, después la mezcla de reacción se diluyó con NaOH 1 N (5 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 5 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (TR = 6,2 min usando una columna Axia Luna 5 μ C18, 30 x 100 mm, con caudal de 40 ml/min durante un periodo de 10 min. Disolvente B del 20 al 100 %. Disolvente A = ACN/H₂O/TFA 10/90/0,1 %. Disolvente B = 90/10/0,1 %), dando la sal de ácido trifluoroacético de 2-amino-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)butanamida (Ejemplo 336, 9 mg, rendimiento del 15 %) en forma de un cristal incoloro transparente. CLEM: TR = 1,34 min [M+H]⁺ 517,2 (2 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con acetonitrilo al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: ¹H 400 MHz (CD₃Cl) δ ppm, 2,59 - 2,70 (m, 1 H), 2,72 - 2,84 (m, 1 H), 3,93 - 4,03 (m, 2 H), 4,34 (dd, J = 9,01, 3,73 Hz, 1H), 6,68-6,72 (m, 2 H), 7,02 - 7,09 (m, 2 H), 7,11 - 7,22 (m, 3 H), 7,25 - 7,40 (m, 5 H).

EJEMPLO 337

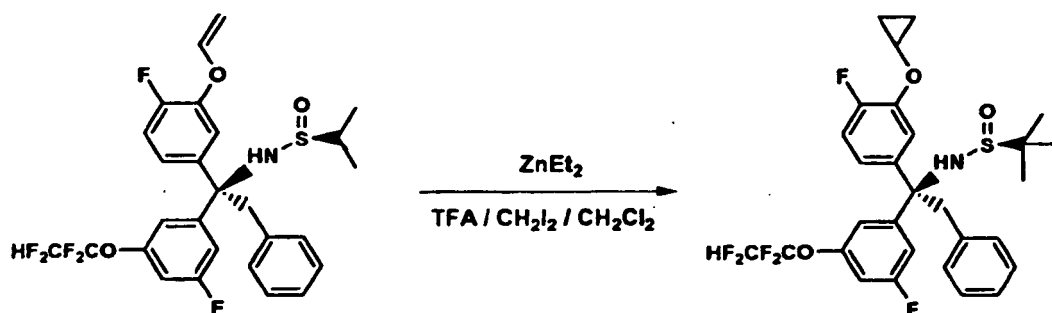


2-amino-N-((R)-1-(3-ciclopropoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(trifluorometil)butanamida

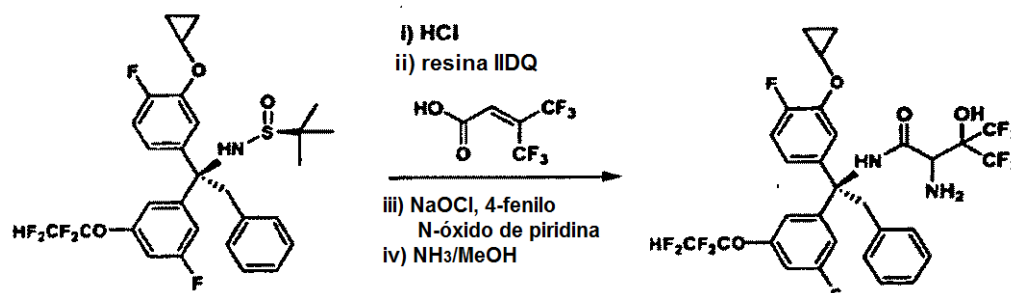
Procedimiento 161



A una solución de (S)-N-((R)-1-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida, preparada como se ha descrito en los Procedimientos 109, 110, 111, 112, 113, 114, (0,545 g, 1 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió Cu(OAc)₂ (0,182 g, 1 mmol), seguido de piridina (0,79 g, 10 mmol) y 2,4,6-trivinil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (0,159 g, 0,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche al air ambiental y se filtró a través de un lecho de celite y alúmina neutral. El sólido se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró a presión reducida, produciendo (S)-N-((R)-1-(4-fluoro-3-(viniloxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida en forma de una espuma de color blanquecino (0,495 g, rendimiento del 87 %). CLEM: TR = 3,653 min [M+H]⁺ 572,2 (columna Phenomenex Luna C18 5 μ , eluyendo con acetonitrilo acuoso al 10-90 % que contenía ácido trifluoroacético al 0,1 % durante un gradiente de 4 minutos, supervisando a 220 nm). RMN ¹H (CDCl₃) ppm 7,2-7,1 (m, 5 H), 7,02 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,68 (a, 2 H), 6,54 (dd, J = 6,2 Hz, 13,6 Hz, 1 H), 5,84 (t, J = 52,7 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 2,2 Hz, 13,6 Hz, 1 H), 4,40 (dd, J = 2,2 Hz, 5,7 Hz, 1 H), 4,21 (s, 1 H), 3,95 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,19 (s, 9 H).

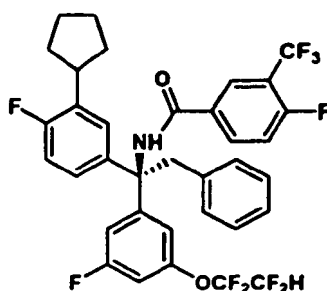


En un matraz RB de 25 ml y tres bocas secado al horno en atmósfera de nitrógeno se añadió CH_2Cl_2 (3,5 ml) y una solución 1 M de dietilcinc en hexano (3,43 ml, 3,43 mmol). El matraz se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota una solución de ácido trifluoroacético (0,391 g, 3,43 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) mediante una jeringa. Después de agitar durante 15 min, se añadió una solución de diyodometano (0,918 g, 3,43 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min, seguido de la adición de (S)-N-((R)-1-(4-fluoro-3-(viniloxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metil-propano-2-sulfonamida (0,495 g, 0,87 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico sat., agua, NaCl sat., se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por ISCO usando un gradiente de EtOAc al 5-70 %/hexano como eluyente para producir (S)-N-((R)-1-(3-ciclopropoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida en forma de una espuma de color blanco (0,347 g, rendimiento del 71 %). HPLC: TR = 3,668 min [M+H] 586,3 (columna Phenomenex Luna C 18 5 μ , eluyendo con 10-acetonitrilo acuoso al 90 % que contenía ácido trifluoroacético al 0,1 % durante un gradiente de 4 minutos, supervisando a 220 nm). RMN ^1H (CDCl_3) ppm 7,2-7,05 (m, 6 H), 6,91 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,71 (m, 2H), 5,84 (t, J = 53,1 Hz, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,99 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,62 (m, 1 H), 3,56 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 1,22 (s, 9 H), 0,72-0,65 (m, 4 H).



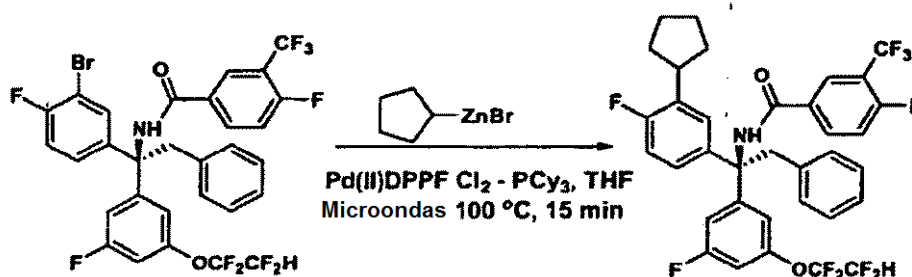
Seguendo los Procedimientos 6, 90, 91 y 92, se preparó 2-amino-N-((R)-1-(3-ciclopropoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(trifluorometil)butanamida (Ejemplo 337). HPLC: TR = 3,466 min [M+H] 705,3 (columna Phenomenex Luna C18 5m, eluyendo con acetonitrilo acuoso al 10-90 % que contenía ácido trifluoroacético al 0,1 % durante un gradiente de 4 minutos, supervisando a 220 nM). RMN ^1H (CD_2Cl_2) ppm 8,97 (s, 1H), 7,14-6,5 (m, 11 H), 5,84 (t, J = 53,1 Hz, 1 H), 3,79 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 3,67 (s, 1 H), 3,62 (d, J = 13,1 Hz, 1 H), 3,52 (m, 1 H), 1,48 (a, 1 H), 0,55 (m, 4 H).

EJEMPLO 338



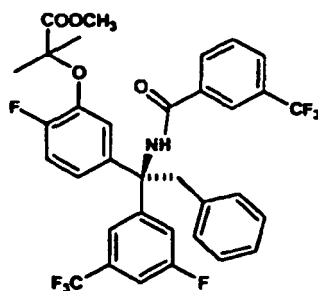
(R)-N-1-(3-ciclopentil-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida

Procedimiento 162



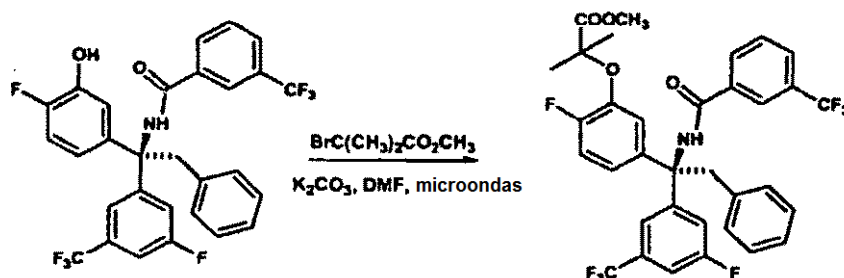
A una solución de (S)-N-(1-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletil-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida, preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 62, 5, 6 y 7 en THF (0,1 M, 0,5 ml, 0,05 mmol) se le añadió dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano (4 mg, 0,0054 mmol) y triciclohexilfosfina (1,0 M en tolueno, 0,05 ml, 0,05 mmol), seguido de bromuro de ciclopentil cinc (0,5 M en THF, 0,04 ml, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C en irradiación por microondas durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de un lecho de sílice. El sólido se lavó con THF (2 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (1 ml) y se purificó por HPLC preparativa (TR = 14,89 min, Sunfire Prep C18 OBD 19 x 100 mm, eluyendo con MeCN al 18-90 %/H₂O durante 12 minutos y al 90 % durante 8 minutos más, que contenía TFA al 0,1 %; 20 ml/min, supervisando a 220 nm), produciendo (R)-N-(1-(3-ciclopentil-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletil-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 338) en forma de una goma incolora (13 mg, rendimiento del 19 %). CLEM: TR = 4,56 min [M+H] 684,3 (4 min, columna Sunfire S5 C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ¹H (500 MHz, CD₃Cl) δ ppm 7,90 (1 H, d, J = 6,60 Hz), 7,84 (1 H, dd, J = 8,25, 4,40 Hz), 7,28 (1 H, t, J = 9,07 Hz), 7,23 (1 H, t, J = 7,42 Hz), 7,16 (2 H, t, J = 7,42 Hz), 7,01 - 7,05 (2 H, m), 6,92 - 6,96 (2 H, m), 6,86 (1H, dd, J = 6,60, 2,75 Hz), 6,79 - 6,82 (1 H, m), 6,69 (2 H, d, J = 7,15 Hz), 6,65 (1 H, s), 5,75-5,98 (1 H, t), 4,12 (1 H, d, J = 13,20 Hz), 3,66 (1 H, d, J = 13,20 Hz), 3,14-3,21 (1 H, m), 1,94-2,03 (2 H, m), 1,62- 1,72 (4 H, m), 1,43- 1,48 (1 H, m), 1,36 - 1,42 (1 H, m).

EJEMPLO 339



2-(2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(trifluorometil)benzamido)etil)fenoxip2-metilpropanoato de (R)-metilo

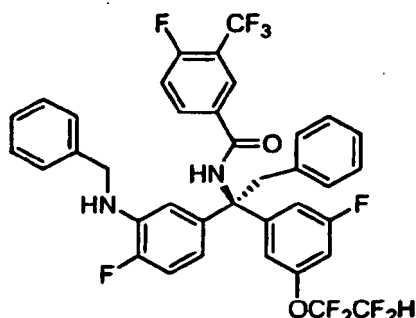
Procedimiento 163



Una solución de (R)-N-(1-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil-3-(trifluorometil)benzamida, preparada como se ha descrito en el Ejemplo 264, (226 mg, 0,4 mmol), 2-

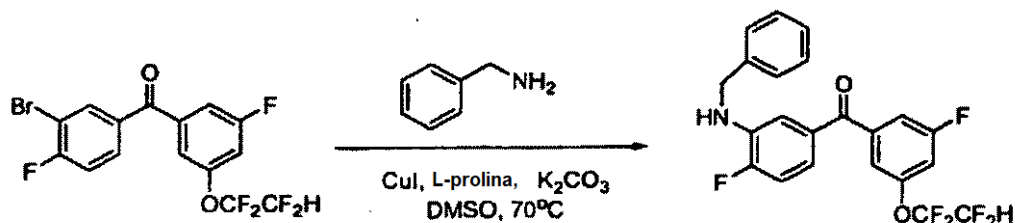
bromo-2-metilpropanoato de metilo (0,10 ml) y K_2CO_3 (326 mg, 2,36 mmol) en DMF (1 ml) se calentó a 180 °C en condiciones de microondas durante 1200 segundos. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con H_2O (2 x), NaCl saturado, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de sílice, hexanos/EtOAc), dando 2-(2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(trifluorometil)benzamido)etil)fenoxi)-2-metilpropanoato de (R)-metilo (Ejemplo 273, 76 mg, rendimiento: 29 %). CLEM: TR = 2,26 min $[M+H]^+$ 666,4 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm).

EJEMPLO 340

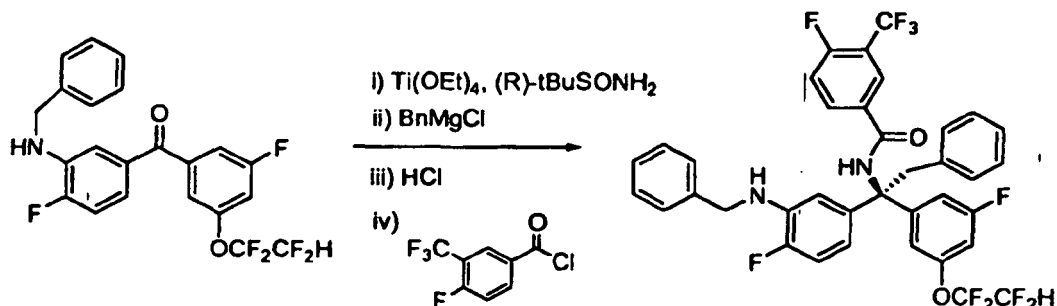


(R)-N-(1-(3-(bencilamino)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida

Procedimiento 164



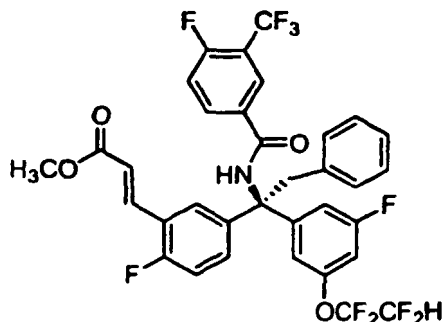
A una solución de (3-bromo-4-fluorofenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxifenil)metanona, preparada como se ha descrito en el Procedimiento 62, (110 mg, 0,27 mol) en DMSO (2 ml) a ta se le añadió bencilamina (43 μ l, 0,4 mol), yoduro de cobre (I) (5 mg, 0,03 mol), L-prolina (23 mg, 0,05 mol) y carbonato potásico (55 mg, 0,4 mol). La mezcla de reacción se desgasificó y se calentó durante 4 h a 70 °C. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ISCO (columna de 4 g, EtOAc al 0-30 %/hexano), produciendo (3-(bencilamino)-4-fluorofenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxifenil)metanona en forma de un aceite transparente incoloro (95 mg, rendimiento del 81 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,90 (dd, J = 6,57, 2,02 Hz, 1 H), 7,79 (m, 1 H), 7,27 (m, 10 H), 6,95 (m, 3 H), 6,87 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H), 6,73 (d, J = 7,07 Hz, 2 H), 6,54 (m, 2 H), 5,87 (m, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 3,75 (d, J = 13,14 Hz, 1 H).



Usando los procedimientos descritos en los Procedimientos 5, 6 y 7, se preparó (R)-N-(1-(3-(bencilamino)-4-

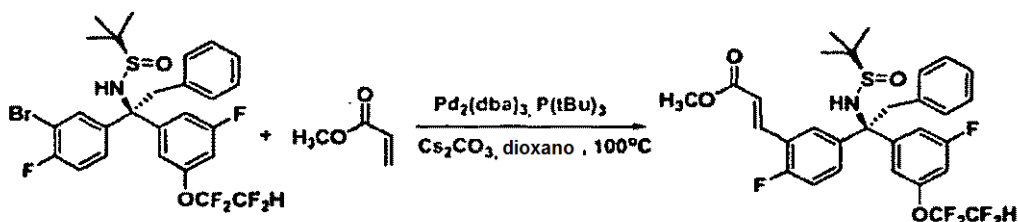
fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 340) en forma de un sólido de color blanco (8 mg, rendimiento del 59 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,90 (dd, $J = 6,57, 2,02$ Hz, 1 H), 7,79 (m, 1H), 7,27 (m, 10 H), 6,95 (m, 3 H), 6,87 (dd, $J = 8,59, 2,53$ Hz, 1 H), 6,73 (d, $J = 7,07$ Hz, 2 H), 6,54 (m, 2 H), 5,87 (m, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 3,75 (d, $J = 13,14$ Hz, 1 H).

5 EJEMPLO 341

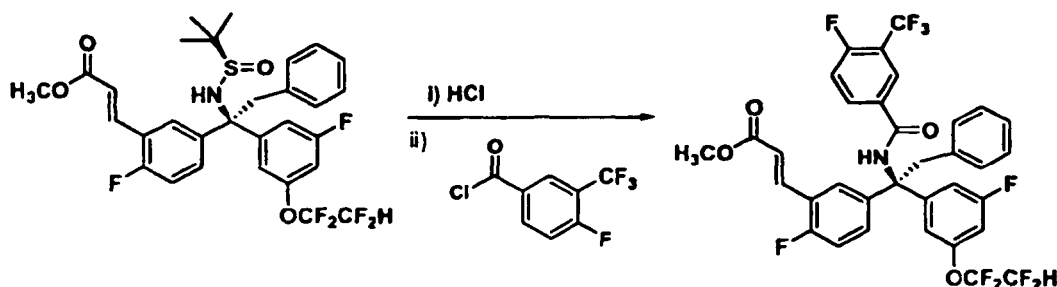


3-(2-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo

Procedimiento 165

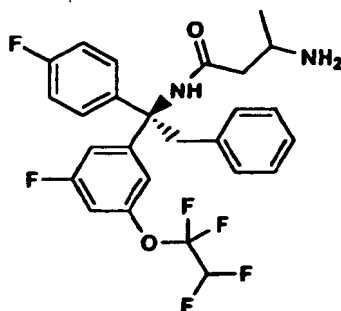


A una solución de (R)-N-((S)-1-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)-fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida, preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 62, 5 y 6, (500 mg, 0,82 mmol) en DMF (5 ml) a ta, se le añadió acrilato de metilo (0,74 ml, 8,22 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (75 mg, 0,082 mmol), tri-*t*-butil fosfina (89 μl , 0,33 mmol) y carbonato de cesio (536 mg, 1,64 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó con argón y se calentó a 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ISCO (columna de 4 g, EtOAc al 0-40 %/hexano), produciendo 3-(5-((R)-1-((R)-1,1-dimetiletilsulfonamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-fluorofenil)acrilato de (E)-metilo en forma de una espuma de color blanco (485 mg, rendimiento del 96 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,77 (d, $J = 16,42$ Hz, 1 H), 7,59 (dd, $J = 6,69, 2,15$ Hz, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,16 (m, 4 H), 6,94 (dd, $J = 7,33, 1,77$ Hz, 2 H), 6,86 (d, $J = 8,84$ Hz, 1 H), 6,73 (t, $J = 4,93$ Hz, 2 H), 6,53 (d, $J = 16,17$ Hz, 1 H), 5,88 (m, 1 H), 4,29 (s, 1 H), 4,03 (d, $J = 12,38$ Hz, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,62 (d, $J = 12,38$ Hz, 1 H), 1,24 (m, 9 H).



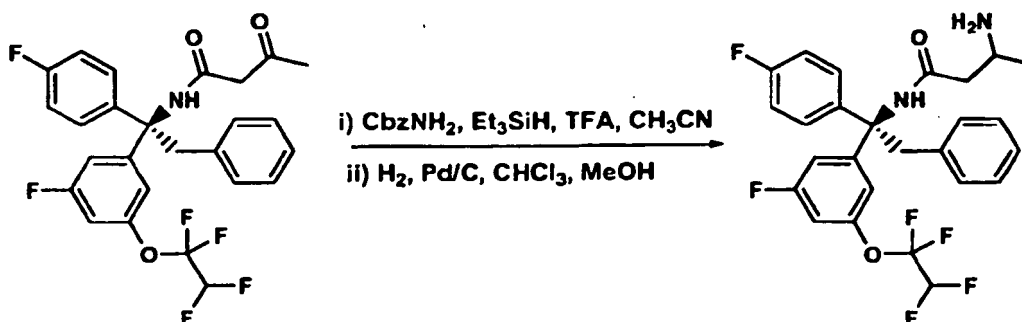
Usando los procedimientos descritos en los Procedimientos 6 y 7, se preparó 3-(2-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo (Ejemplo 341) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: TR = 4,46 min [$\text{M}+\text{H}+60$] 781 (Phenomenex Luna C18, 50 x 4,6 mm, gradiente de 4 min, eluyendo con MeOH al 105-90 % / H_2O que contenía TFA al 0,1 %, supervisando a 220 nm). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,92 (m, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 7,69 (d, $J = 16,42$ Hz, 1 H), 7,28 (m, 3 H), 7,18 (m, 2 H), 7,09 (t, $J = 9,35$ Hz, 1 H), 6,94 (m, 3 H), 6,72 (m, 3 H), 6,51 (m, 1 H), 6,42 (d, $J = 16,42$ Hz, 1 H), 6,42 (d, $J = 16,42$ Hz, 1 H), 5,88 (m, 1 H), 3,95 (d, $J = 14,91$ Hz, 1 H), 3,82 (m, 4 H).

EJEMPLO 342



3-amino-N-((R)-1-(3-fluoro-5(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)butanamida

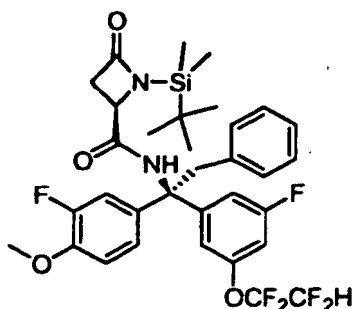
Procedimiento 166



5

A una solución de (R)-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-oxobutanamida (Ejemplo 251, 27 mg, 0,053 mmol) en CH₃CN (1 ml) se le añadió Cbz-NH₂ (24 mg, 0,16 mmol), seguido de trietilsilano (0,5 ml, 3 mmol) y TFA (0,4 ml, 5,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en una mezcla de CH₃OH (1 ml) y CHCl₃ (1 ml) y se añadió Pd al 10 % en peso/C (20 mg). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂ durante 16 h y el sólido se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep. (Phenomenex Luna Axia, 5 μ 30 x 100, eluyendo con MeOH al 10 %-90 %/H₂O que contenía TFA al 0,1 %, tiempo de gradiente 10 min, caudal 40 ml/min, supervisando a 220 nm), produciendo 3-amino-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)butanamida (Ejemplo 342, 5 mg, rendimiento del 19 %). HPLC: TR = 3,28 min [M+H]⁺ 511,3 (columna Phenomenex Luna C 18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,15 - 7,24, m, 3 H; 6,97-7,10, m, 4 H; 6,83 - 6,92, m, 3 H; 6,60 - 6,64, m, 3 H; 5,73 - 6,60, t, J = 54, 3,81 - 3,91, m, 1 H; 3,67- 3,76, m, 1 H; 3,59, m, 1 H; 2,70, m, 2 H; 1,31, m, 3H.

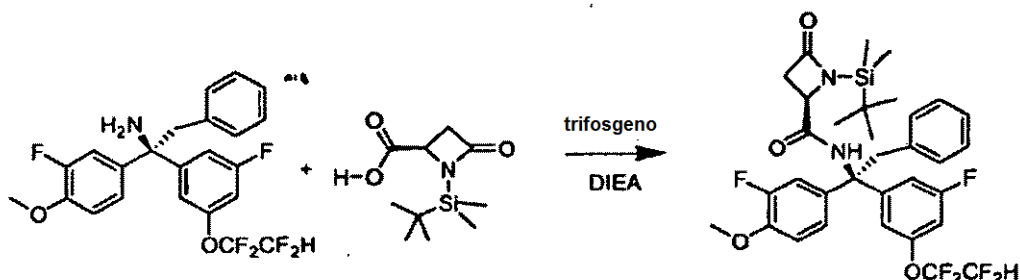
EJEMPLO 343



20

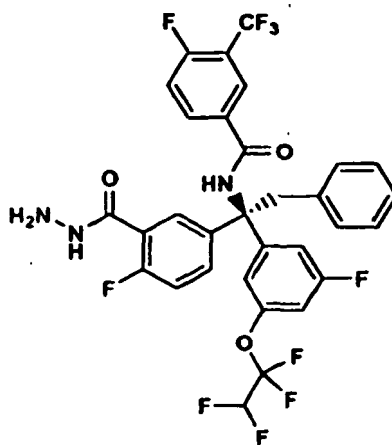
(R)-1-(terc-Butildimetilsilil)-N-((R)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-oxoazetidina-2-carboxamida

Procedimiento 167



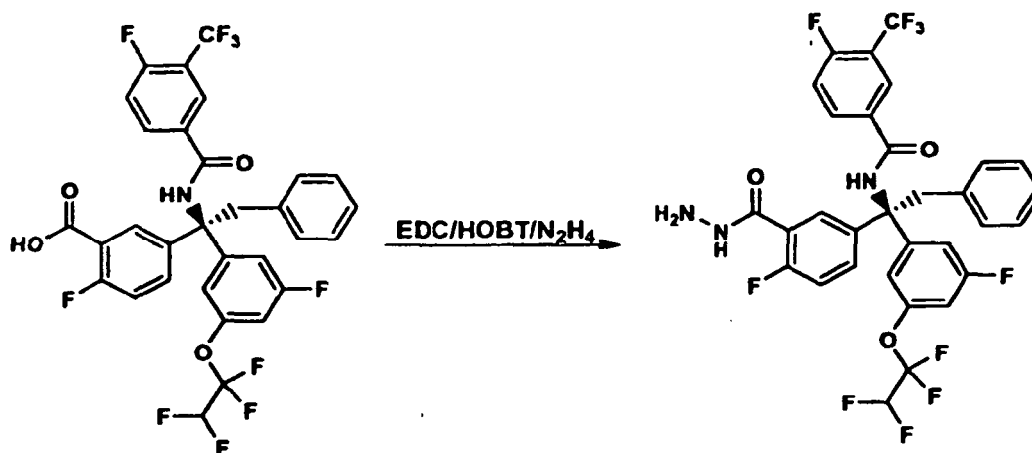
A una solución de ácido (R)-1-(terc-butildimetilsilil)-4-oxoazetidina-2-carboxílico (126 mg, 0,55 mmol) en THF (1,5 ml) se le añadió a una solución de trifosgeno (54 mg, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min a ta, seguido de la adición de 2,4,6-trimetilpiridina (203 μ l, 1,54 mmol), una solución de (R)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletanamina, preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 62, 5 y 6, (50 mg, 0,11 mol) en THF (0,6 ml) y N,N-diisopropiletilamina (268 μ l, 1,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con carbonato potásico 2 N y después NaCl sat. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO (columna Analogix 4,2 g, eluyendo con hexano/EtOAc), produciendo (R)-1-(terc-butildimetilsilil)-N-((R)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-oxoazetidina-2-carboxamida (Ejemplo 343, 41 mg, rendimiento del 55 %). CLEM: TR = 4,18 min [M+H]⁺ 667,1 (Phenominex, Luna C18, 4,6 x 50 mm, MeOH al 10 %-90 %/H₂O que contenía TFA al 0,1 %, caudal 4 ml/min, gradiente de 4 min, supervisando a 220 nm); RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,04 (s, 3 H), 0,24 (s, 3 H), 0,91 (s, 9 H), 2,79 (dd, J = 115,4, 2,7 Hz, 1 H), 3,32 (dd, J = 15,4, 6,6 Hz, 1 H), 3,79 - 3,85 (m, 1 H), 3,86 - 3,90 (m, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 5,87 (ninguno, 2 H), 6,59 (s, 1 H), 6,64 (d, J = 7,1 Hz, 2 H), 6,75 (s, 1 H), 6,80 (d, J = 9,3 Hz, 1 H), 6,87 - 6,94 (m, 4 H), 7,15 (t, J = 7,4 Hz, 2 H), 7,20 (d, J = 7,1 Hz, 1 H).

EJEMPLO 344



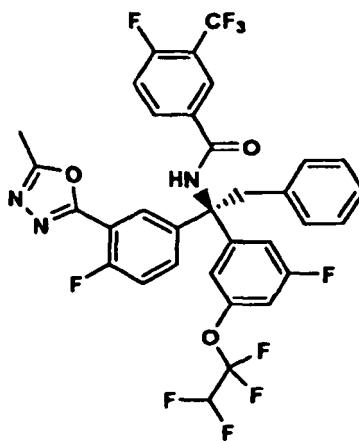
((R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(hidrazinacarbonil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida

Procedimiento 168



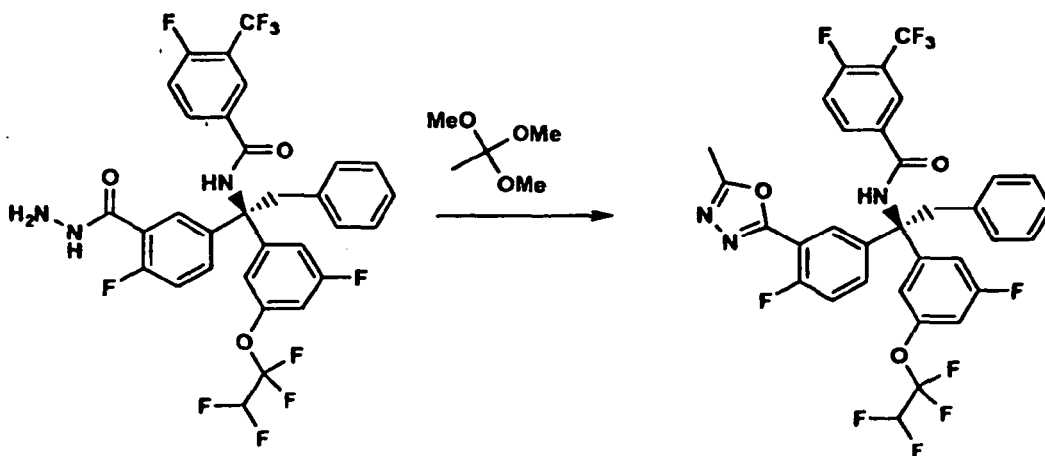
A una solución de ácido (R)-2-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)benzoico, preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 62, 5, 6, 7, 56, 57 y 23, (30 mg, 0,045 mmol) en diclorometano (1 ml) se le añadió hidroxibenzotriazol (8 mg, 0,058 mmol), seguido de EDCI (11 mg, 0,058 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a ta, después se añadió hidrato de hidrazina (3 ml, 0,001 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min más. La mezcla de reacción se cargó en un cartucho ISCO (columna de 4 g) y se eluyó con EtOAc del 0 al 100 % en hexano, produciendo (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(hidrazinacarbonil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 344, 25 mg, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM: TR = 1,78 min [M+H]⁺ 674 (columna Chromolith Performance RP-18e, 4,6 x 100 mm, eluyendo con ACN al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %, 5 ml/min, supervisando a 220 nm).

EJEMPLO 345



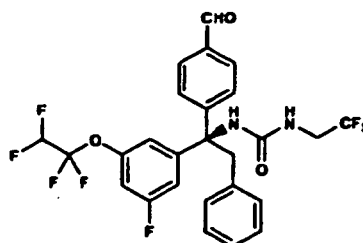
(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida

Procedimiento 169



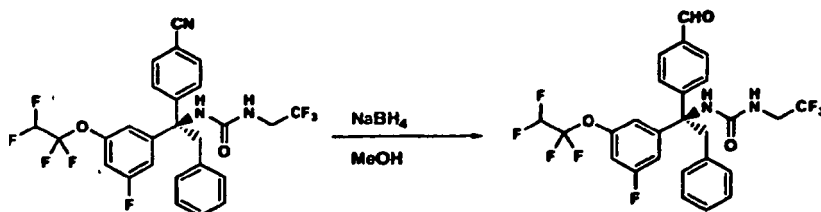
Una solución de (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(hidrazinacarbonil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 344, 35 mg, 0,052 mmol) en ortoformiato de trimetilo (1 ml) se calentó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ISCO (columna de 4 g, eluyendo con EtOAc del 0 al 100 % en hexano), produciendo (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 345, 16 mg, rendimiento del 45 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM TR = 2,06 min [M+H]⁺ 698 (columna Chromolith Performance RP-18e, 4,6 x 100 mm, eluyendo con ACN al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm).

EJEMPLO 346



(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-formilfenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea

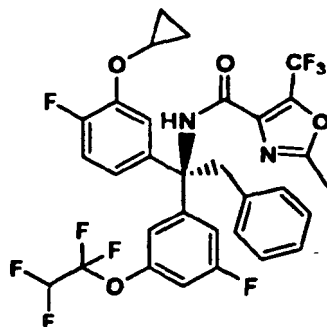
Procedimiento 170



A una solución de (R)-1-(1-(4-cianofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea, preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 4, 5, 6, 25 y 56, (59 mg, 0,11 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió cloruro de cobalto hexahidrato (50 mg, 0,22 mmol), seguido de borohidruro sódico (40 mg, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 21 h a temperatura ambiente y después se inactivó mediante la adición de ácido clorhídrico (1,0 M, 2 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida ISCO (12 g gel de sílice, gradiente de acetato de etilo al 0-100 %/hexano durante 11 min, caudal 30 ml/min), después se purificó por HPLC preparativa (columna Phenomenex Onyx Monolithic 10 x 100 mm; gradiente de acetonitrilo al 10-90 %/agua con ácido trifluoroacético al 0,1 % durante 5 min, 25 ml/min), produciendo (R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-formilfenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-

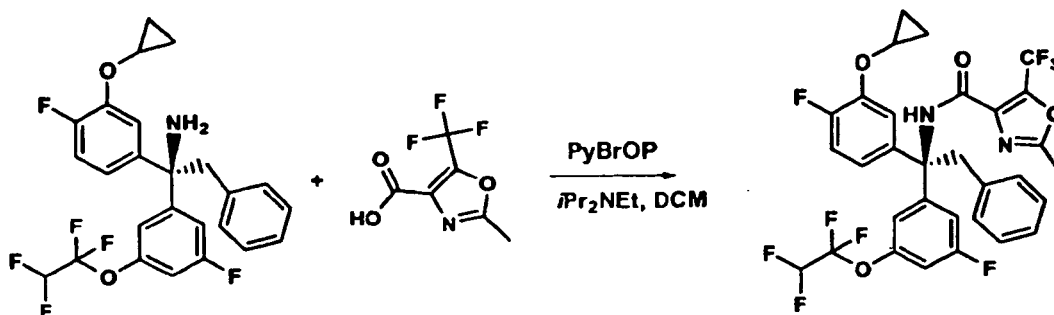
trifluoroetil)urea (Ejemplo 346) en forma de un sólido de color blanco (2 mg, rendimiento del 3 %). CLEM: TR = 1,07 min [M+H]⁺ 561 (columna Chromolith Performance 18e 4,6 x 100 mm, gradiente de metanol al 50-90 % /agua con ácido trifluoroacético al 0,1 % durante 2 min, 5 ml/min); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,00 (1 H, s), 7,84 (2 H, d, J = 8,24 Hz), 7,41 (2 H, d, J = 8,79 Hz), 7,1 - 7,20 (5 H, m), 6,90 (3 H, m), 6,70 (2 H, d, J = 7,15 Hz), 5,88 (1 H, tt, J_{HH} = 2,75 Hz, J_{HF} = 53 Hz), 5,16 (1 H, s), 4,88 (1H, t, J = 6,32 Hz), 3,79 (2 H, ddd, J = 15,67, 9,07, 8,79 Hz).

EJEMPLO 347



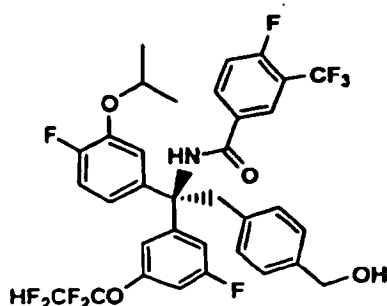
(R)-N-(1-(3-ciclopropoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metil-5-(trifluorometil)oxazol-4-carboxamida

Procedimiento 171



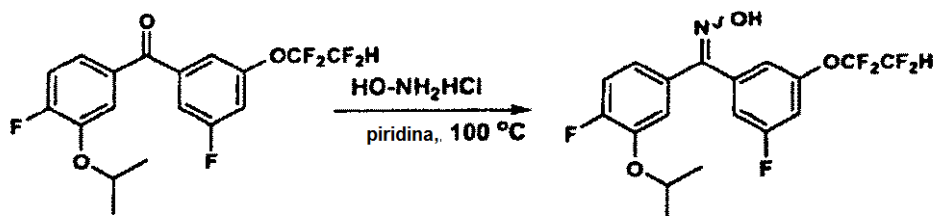
A una solución de (R)-1-(3-ciclopropoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletanamina, preparada como se ha descrito en los Procedimientos 109, 110, 111, 112, 113, 114, 161, (24 mg, 0,05 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se le añadió ácido 2-metil-5-(trifluorometil)-oxazol-4-carboxílico (12 mg, 0,06 mmol), seguido de PyBrOP (28 mg, 0,06 mmol) y iPr₂NEt (9 mg, 0,065 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC prep. (Phenomenex Luna 5 m, 30 x 100 mm, eluyendo con MeOH al 10 %-90 %/H₂O que contenía TFA al 0,1 %, tiempo de gradiente 10 min, caudal 40 ml/min), produciendo (R)-N-(1-(3-ciclopropoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi) fenil)-2-feniletil)-2-metil-5-(trifluorometil)oxazol-4-carboxamida (Ejemplo 347) en forma de un sólido de color blanco (23 mg, rendimiento del 70 %). HPLC: TR = 2,18 min [M+H]⁺ 659,5 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,79, s, 1 H; 7,10-7,20, m, 3 H; 6,90,7,03, m, 5 H; 6,70, s, 1 H; 6,68, s, 1 H; 6,55-6,58, m, 1 H; 5,74- 6,00, t, J = 52; 4,15,4,19, d, J =16, 1 H; 3,66- 3,69, d, J = 12, 1 H; 3,51 - 3,54, m, 1 H; 0,73 - 0,80, m, 1 H; 0,61 - 0,69, m, 2 H; 0,55- 0,60, m, 1 H.

EJEMPLO 348



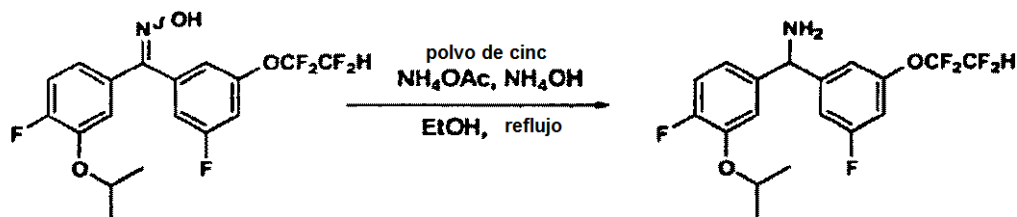
(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-(hidroximetil)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida

5 Procedimiento 172



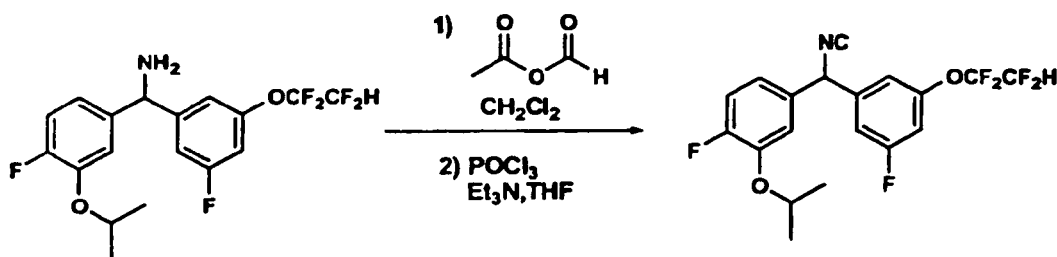
A una solución de (4-fluoro-3-isopropoxifenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metanona, preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 4, 59 y 68, (207 mg, 0,53 mmol) en piridina (1,5 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (192 mg, 2,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml). La porción orgánica se lavó con HCl 1 N (2 x 20 ml), agua (20 ml) y NaCl sat. (20 ml), después se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por ISCO (columna de gel de sílice de 40 g, EtOAc al 0-30 %/hexano durante 30 min), produciendo (4-fluoro-3-isopropoxifenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metanona oxima (216 mg, rendimiento del 77 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM: TR = 2,13 min [M+H]⁺ 408,2 (2 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm).

Procedimiento 173



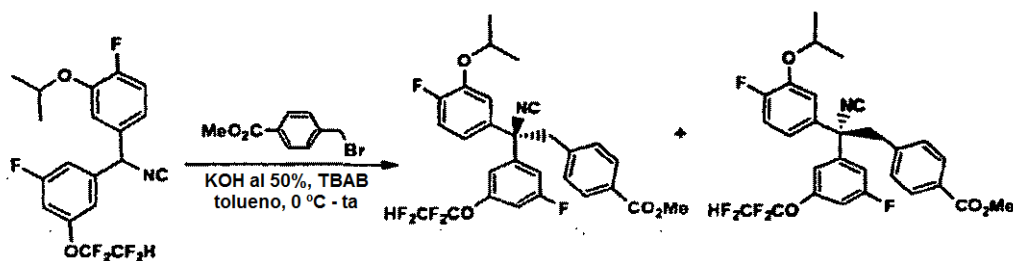
A una suspensión de (4-fluoro-3-isopropoxifenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metanona oxima (3,5 g, 8,6 mmol) en EtOH (30 ml) y NH₄OH conc. (50 ml) se le añadió acetato amónico (754 mg, 19,8 mmol), seguido de polvo de cinc (3,2 g, 49,1 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y después se filtró a través de celite. El sólido se lavó con NaOH 1 N (10 ml) y MeOH (10 ml). El filtrado combinado se extrajo, se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y se lavó con NaOH 1 N (15 ml), NaCl sat. (2 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, produciendo (4-fluoro-3-isopropoxifenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metanamina (2,8 g, rendimiento del 83 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. CLEM: TR = 1,76 min [M-NH₂]⁺ 377,1 (2 min (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,97 - 7,09 (4 H, m), 6,81 - 6,89 (2 H, m), 5,76-6,03 (1 H, m), 5,14 (1 H, s), 4,52 (1 H, ddd, J = 11,97, 6,15, 6,04 Hz), 1,73 (2 H, s a), 1,29 - 1,36 (6 H, m).

Procedimiento 174



A una solución de (4-fluoro-3-isopropoxifenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metanamina (2,8 g, 7,1 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml) a 0 °C se le añadió anhídrido acético fórmico (2,8 ml, formado calentando una proporción 2:1 v/v de anhídrido acético y ácido fórmico a 60 °C durante 2 h). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por ISCO (columna de gel de sílice de 120 g, gradiente de EtOAc del 0 al 60 %/hexano durante 60 min), dando N-((4-fluoro-3-isopropoxifenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metil)formamida (2,56 g, rendimiento del 85 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM: TR = 1,99 min [M+H] 422,0 (columna Phenomenex Luna C18 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O que contenía TFA al 0,1 %, gradiente de 2 min, caudal 5 ml/min, longitud de onda 220 nm). A una solución de N-((4-fluoro-3-isopropoxifenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metil)formamida (225 mg, 0,53 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C se le añadió Et₃N (0,4 ml, 2,9 mmol) seguido de oxiclورو de fósforo (74 µl, 0,80 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua enfiada con hielo (15 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl sat. (20 ml), se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por ISCO (columna de gel de sílice de 12 g, EtOAc al 0-50 %/hexano durante 30 min), produciendo 1-fluoro-4-((3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)(isociano)metil)-2-isopropoxibenceno (143 mg, rendimiento del 67 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CLEM: TR = 2,13 min [M-NC] 377 (columna Phenomenex Luna C18 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O que contenía TFA al 0,1 %, gradiente de 2 min, caudal 5 ml/min, longitud de onda 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,07 - 7,13 (1 H, m), 6,91 - 7,03 (4 H, m), 6,84-6,86 (1 H, m), 5,78-6,04 (1 H, m), 5,82 (1 H, s), 4,54 (1 H, ddd, J = 11,97, 6,15, 6,04 Hz), 1,35 (6 H, t, J = 5,05 Hz).

Procedimiento 175

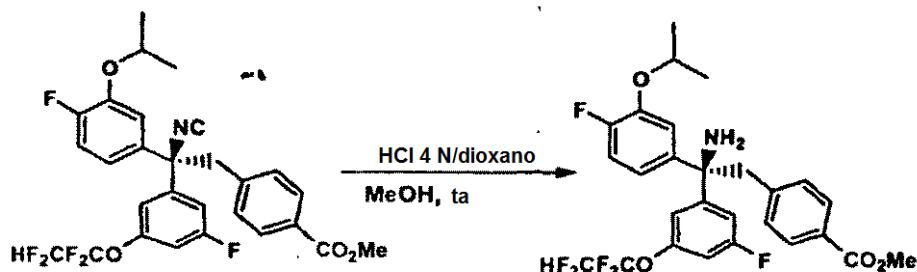


A una solución de 1-fluoro-4-((3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)(isociano)metil)-2-isopropoxibenceno (81 mg, 0,2 mmol) en tolueno (2 ml) se le añadió bromuro de tetrabutilamonio (19 mg, 0,06 mmol) y bromuro de bencilo (50 mg, 0,22 mmol), seguido de KOH al 50 % (ac.) (650 µl). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 3 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con NaCl sat. (2 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por ISCO (columna de gel de sílice de 12 g, EtOAc al 0-40 %/hexano durante 35 min), produciendo 4-(2-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-isocianoetil)benzoato de (±)-metilo racémico en forma de una película incolora (87 mg, rendimiento del 79 %). CLEM RT = 2,24 min [M-NC] 525,1 (columna Phenomenex Luna C18 4,6 x 30mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O que contenía TFA al 0,1 %, gradiente de 2 min, caudal 5 ml/min, longitud de onda 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,87 (2 H, d, J = 7,47 Hz), 7,08 (1 H, t, J = 9,67 Hz), 6,93 - 6,99 (5 H, m), 6,87 (2 H, d, J = 6,59 Hz), 5,76-6,03 (1 H, m), 4,40 - 4,46 (1 H, m), 3,90 (3 H, s), 3,65 (2 H, s), 1,27 (6 H, dd, J = 17,58, 5,71 Hz).

Una solución de 4-(2-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-isocianoetil)benzoato de (±)-metilo (87 mg) en alcohol isopropílico se sometió a HPLC preparativa quiral (columna Chiralpak AD, 5 x 50 cm, elución isocrática con IPA al 10 %/heptano, 50 ml/min, supervisando a 254 nm), produciendo 4-(2-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-isocianoetil)benzoato de (R)-metilo (35 mg) (HPLC quiral analítica: TR = 8,9 min, columna Chiralpak AD 4,6 x 250 mm, elución isocrática con IPA al 10 %/heptano) y 4-

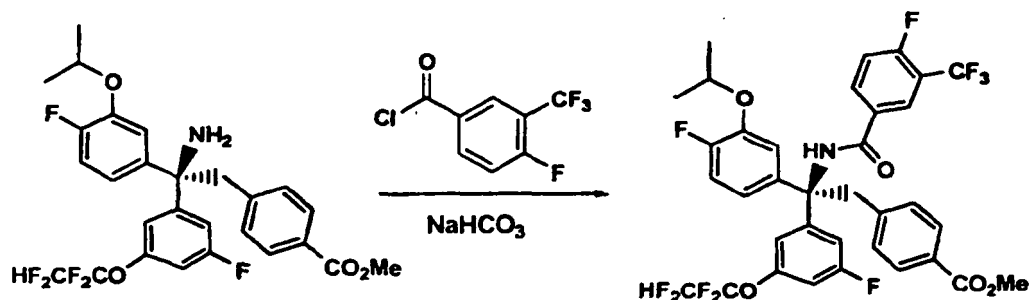
(2-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-isocianoetil)benzoato de (S)-metilo (38 mg) (HPLC quiral analítica: TR = 6,3 min, columna Chiralpak AD 4,6 x 250 mm, elución isocrática con IPA al 10 %/heptano) en forma de aceites incoloros transparentes.

Procedimiento 176

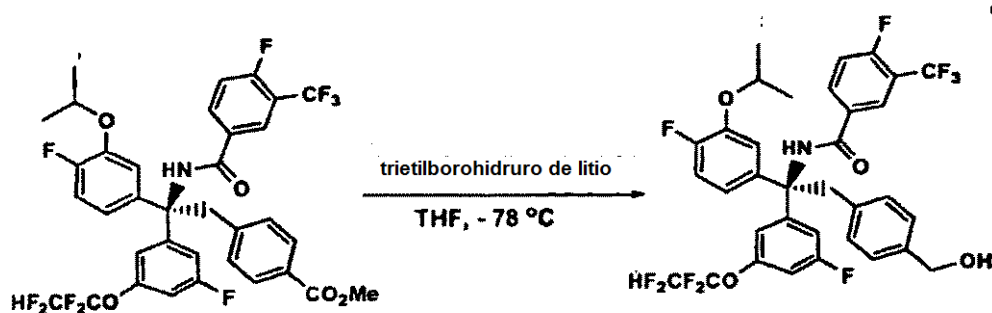


A una solución de 4-(2-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-isocianoetil)benzoato de (R)-metilo (120 mg, 0,22 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió HCl 4 N en dioxano (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 minutos. El disolvente de reacción se evaporó en una corriente de nitrógeno. El residuo se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y NaCl sat., se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó, produciendo 4-(2-amino-2-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)benzoato de (R)-metilo (103 mg, rendimiento del 86 %) en forma de un cristal transparente. CLEM: TR = 1,87 min [M-NH₂] 525,1 (columna Phenomenex Luna C18 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O que contenía TFA al 0,1 %, gradiente de 2 min, caudal 5 ml/min, longitud de onda 220 nm).

Procedimiento 177



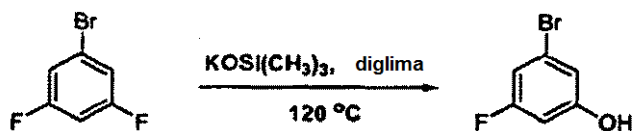
A una solución de 4-(2-amino-2-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)benzoato de (R)-metilo (50 mg, 0,09 mmol) en THF (2 ml) se le añadió bicarbonato sódico (30 mg, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por ISCO (columna de gel de sílice de 4 g, EtOAc al 0-50 %/hexano durante 30 min), produciendo 4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)benzoato de (R)-metilo (53 mg, rendimiento del 79 %) en forma de una película incolora. CLEM: TR = 2,28 min [M+H] 731,9 (columna Phenomenex Luna C 18 4,6 x 30mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O que contenía TFA al 0,1 %, gradiente de 2 min, caudal 5 ml/min, longitud de onda 220 nm); HPLC: TR = 4,28 min (columna Phenomenex Luna C18 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O que contenía PPA al 0,2 %, caudal 4 ml/min, longitud de onda 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,95 (1 H, d, J = 4,83 Hz), 7,81-7,84 (3 H, m), 7,28 - 7,32 (1 H, m), 6,94 - 7,04 (4 H, m), 6,77-6,79 (2 H, m), 6,53 - 6,63 (3 H, m), 5,77-6,01 (1 H, m), , 4,30 - 4,35 (1 H, m), 4,25 (1 H, d, J = 12,74 Hz), 3,89 (3 H, s), 3,78 (1H, d, J = 12,74 Hz), 1,28 (3 H, d, J = 6,15 Hz), 1,21 (3 H, d, J = 6,15 Hz).



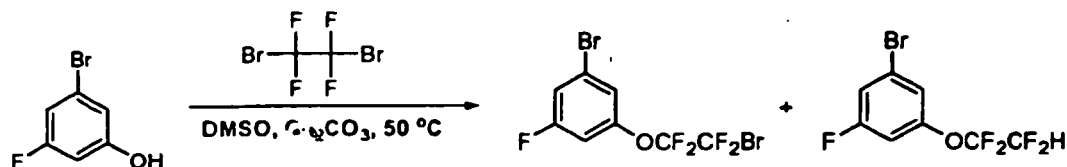
A una solución de 4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)benzoato de (R)-metilo (20 mg, 0,027 mmol) en THF (2 ml) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se le añadió una solución de trietilborohidruro de litio (1,0 M en THF, 0,5 ml, 0,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1,5 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaOH 1 N (1 ml) y se diluyó con EtOAc (15 ml). La porción orgánica se lavó con NaCl sat. (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna YMC Sunfire 5 μ C18 30 x 100mm, eluyendo con MeOH al 20-90 %/H₂O que contenía TFA al 0,1 %, gradiente de 10 min, caudal 40 ml/min, longitud de onda 220 nm), produciendo (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-(hidroximetil)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 348, 13 mg, rendimiento del 78 %) en forma de una película incolora. CLEM: TR = 2,17 min [M+H]⁺ 704,1 (columna Phenomenex Luna C18 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O que contenía TFA al 0,1 %, gradiente de 2 min, caudal 5 ml/min, longitud de onda 220 nm); HPLC: TR = 4,0 min (columna Phenomenex Luna C18 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O que contenía PPA al 0,2 %, caudal 4 ml/min, longitud de onda 220 nm); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,91 (1 H, d, J = 6,59 Hz), 7,85-7,87 (1 H, m), 7,26 - 7,31 (1 H, m), 7,16 (2 H, d, J = 7,91 Hz), 6,93-7,05 (4 H, m), 6,68 - 6,73 (3 H, m), 6,60 - 6,66 (2 H, m), 5,75-6,01 (1 H, m), 4,64 (3 H, s), 4,35 (1 H, m), 4,06 (1 H, d, J = 13,2 Hz), 3,74 (1 H, d, J = 13,2 Hz), 1,29 (3 H, d, J = 6,15 Hz), 1,26 (1 H, s), 1,23 (3 H, d, J = 6,15 Hz).

El Ejemplo 273 también pudo prepararse por un procedimiento alternativo como se expone a continuación.

Procedimiento 178

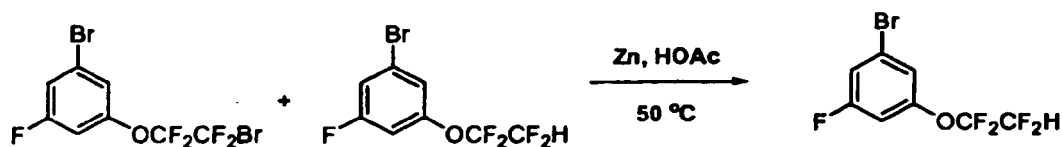


En un matraz de cuatro bocas y 2 l enjuagado con N₂, equipado con un agitador mecánico, un condensador, un controlador de temperatura y una entrada de N₂, se añadieron trimetilsilanolato potásico (225,0 g, 1,75 mol, purificado tec. al 90 %), 1-bromo-3,5-difluorobenceno (96,5 g, 0,5 mol) y diglima (300 ml). La mezcla de reacción se calentó a $120\text{ }^\circ\text{C}$ en una atmósfera de N₂ durante 5 h. Después de enfriar a ta, la manta de calentamiento se reemplazó por un baño de hielo. La mezcla de reacción se acidificó con una solución 3 N de HCl (600 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de $30\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió butil metil éter terciario (1 l) y la mezcla resultante se agitó por debajo de $20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 min, después se transfirió a un embudo de decantación de 5 l. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (3 x 500 ml), NaCl sat. (500 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío, dando el sólido de color rojo en bruto (145,0 g). Después, el material en bruto se destiló a $52 - 55\text{ }^\circ\text{C}/0,1\text{ mm}$ de Hg, produciendo 3-bromo-5-fluorofenol en forma de un aceite ligeramente amarillo (88,0 g, rendimiento del 92 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,34 (s, H), 6,47-6,52 (m, 1H), 6,77-6,83 (m, 2 H).

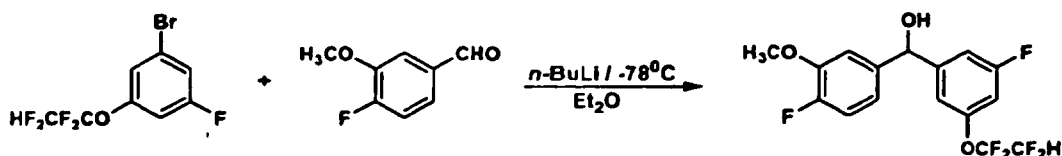


En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 1 l secado a la llama, equipado con un controlador de temperatura, un agitador mecánico, un condensador y una entrada de N₂ se cargó 3-bromo-5-fluorofenol (57,3 g, 300 mmol), 1,2-dibromo-1,1',2,2'-tetrafluoroetano (156,0 g, 600 mmol), DMSO seco (300 ml) y Cs₂CO₃ (146,6 g, 450 mmol) en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se calentó a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 h. Después de enfriar a ta, se añadieron agua (300 ml) y hexano (300 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 30 min. La fase orgánica se separó y la fase

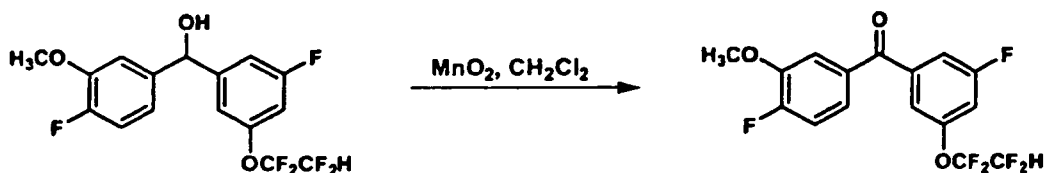
acuosa se extrajo con hexano (300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (500 ml), NaCl sat. (500 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío, dando 1-bromo-3-(2-bromo-1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)-5-fluorobenceno (104,2 g, rendimiento del 94 %) que contenía 5 % de 1-bromo-3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)benceno (5,2 g). 1-Bromo-3-(2-bromo-1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)-5-fluorobenceno: RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,91-6,94 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 2 H).



En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas y 1 l, equipado con un controlador de temperatura, un agitador mecánico y una entrada de N_2 , se añadió la mezcla en bruto de 1-bromo-3-(2-bromo-1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)-5-fluorobenceno (104,0 g, 281 mmol), 1-bromo-3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)benceno (5,2 g, 18 mmol) y ácido acético (300 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Se añadió en porciones polvo de cinc (91,9 g, 1,405 mol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h y se dejó enfriar a ta. Se añadieron agua (300 ml) y hexano (300 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 30 min. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con hexano (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (500 ml), NaCl sat. (500 ml), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío, produciendo 1-bromo-3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)benceno en forma de un líquido de color ligeramente amarillo (71 g, rendimiento del 87 %). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 5,87 (tt, $J = 52,7$ and $2,9$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,16-7,18 (m, 2 H). Puede destilarse 1-bromo-3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)benceno a 0,6 mm de Hg, 47-48 °C (baño a 77-100 °C) para dar un aceite incoloro.

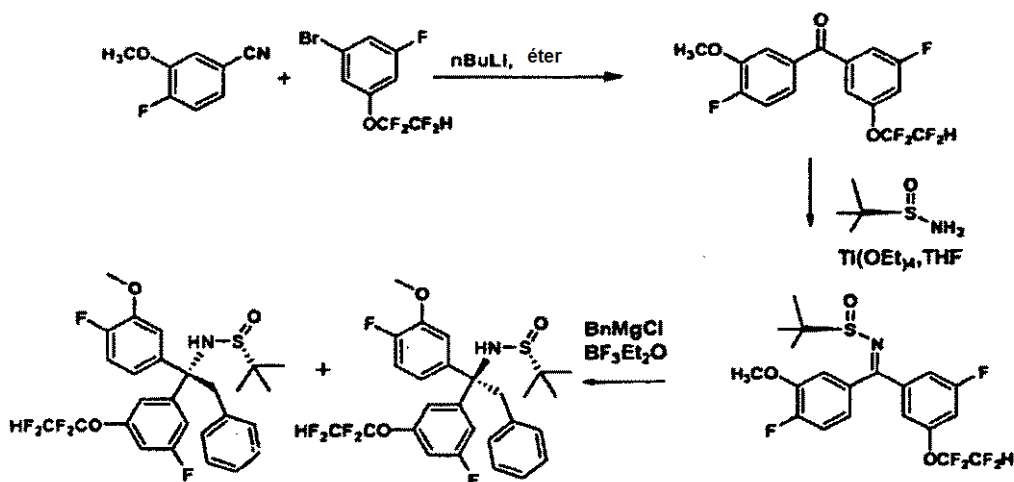


A una solución de 1-bromo-3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)benceno, preparada como se ha descrito en el Procedimiento N, (1,00 g, 3,44 mmol) en éter dietílico en (10 ml) a -72 °C se le añadió gota a gota $n\text{-BuLi}$ 2,5 M (1,37 ml, 3,44 mmol). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a -72 °C, después se añadió 4-fluoro-3-metoxibenzaldehído (0,53 g, 3,44 mmol) mientras que la temperatura de la mezcla de reacción se mantenía por debajo de -52 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a -72 °C. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 N y la porción acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl sat., se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por ISCO usando un gradiente de EtOAc al 0-50 %/hexano como eluyente para producir (4-fluoro-3-metoxifenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)metanol (0,83 g, rendimiento del 66 %). HPLC: TR = 3,85 min (columna Phenomenex Luna C18 5m, eluyendo con metanol acuoso al 10-90 % que contenía ácido fosfórico al 0,1 % durante un gradiente de 4 minutos, caudal 4 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ^1H (CDCl_3): 7,05 - 6,8 (m, 6 H), 5,87 (tt, $J = 2,8, 52,9$ Hz), 5,75 (s, 1 H), 3,85 (s, 3 H).

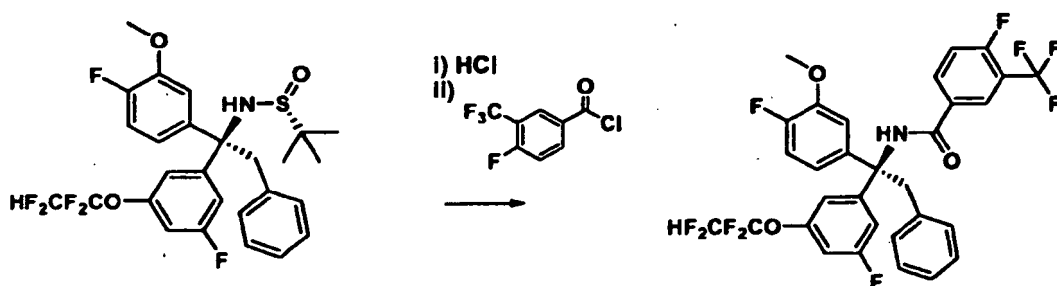


A una solución de (4-fluoro-3-metoxifenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)metanol (0,58 g, 1,57 mmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) se le añadió dióxido de manganeso activado (0,80 g, 7,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. Se añadió más cantidad de dióxido de manganeso (0,80 g, 7,86 mmol) y la reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se filtró a través de celite y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 . El filtrado se concentró a presión reducida, produciendo (4-fluoro-3-metoxifenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)metanona (0,56 g, rendimiento del 98 %). HPLC: TR = 4,048 minutos (columna Phenomenex Luna C 18 5 μ , eluyendo con metanol acuoso al 10-90 % que contenía ácido fosfórico al 0,1 % durante un gradiente de 4 minutos, caudal 4 ml/min, supervisando a 220 nm); CLEM: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365,2 (columna Phenomenex Luna C18 5 μ , eluyendo con metanol acuoso al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 % durante un gradiente de 2 minutos, caudal 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,5-7,1 (m, 6 H), 5,92 (tt, $J = 2,2, 53,6$ Hz, 1 H), 3,93 (s, 3 H).

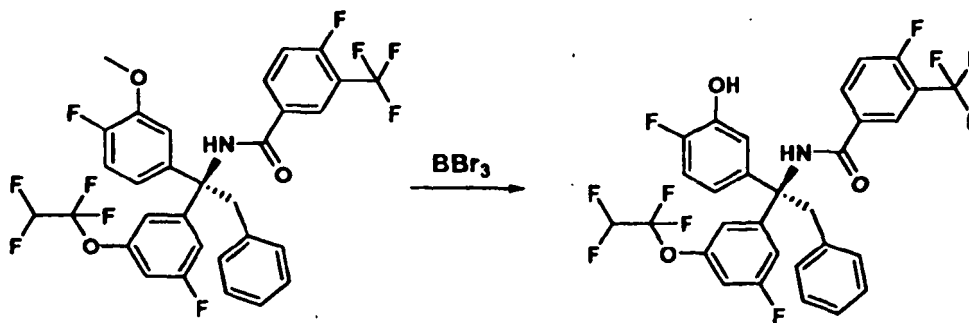
Como alternativa, puede prepararse (4-fluoro-3-metoxifenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metanona por los procedimientos descritos en Procedimiento 4 a partir de 4-fluoro-3-metoxibenzonitrilo con un rendimiento del 68 %.



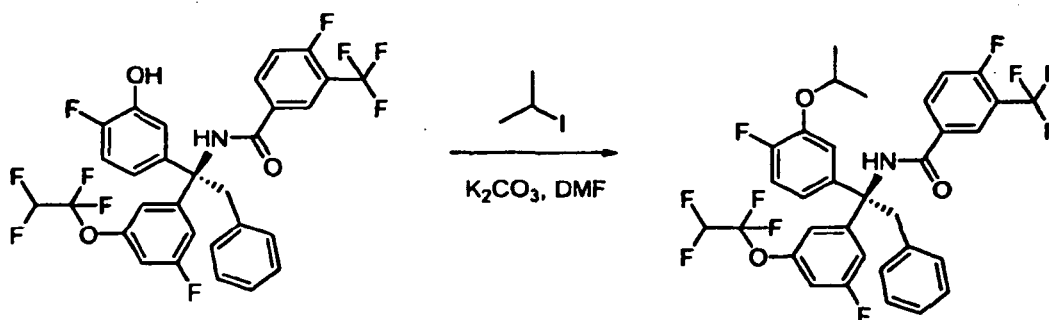
Se preparó (R)-N-((4-fluoro-3-metoxifenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi) fenil) metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida por los procedimientos descritos en el Procedimiento 5, produciendo una mezcla diastereomérica 3:1 de (R)-N-((R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida y (S)-N-((R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida con un rendimiento del 90 %. Los diastereómeros se separaron por cromatografía en columna Chiralcel AD, elución con Heptano IPA (rendimiento 68 %). Datos analíticos y rendimiento para los presentes diastereómeros. Isómero A: CLEM: [M+H] 560,2, tiempo de retención = 4,08 min (columna Phenomenex Luna C18 5 μ , eluyendo con metanol acuoso al 10-90 % que contenía TFA al 0,1 % durante un gradiente de 4 minutos, caudal 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 (s, 9 H), 3,63 (d, J = 12 Hz, 1H), 3,73 (s, 3 H), 3,89 (d, J = 12 Hz, 1H), 5,94 (tt, J = 53, 2,4 Hz, 1H), 6,67 - 6,74 (m, 2H), 6,96 - 7,03 (m, 3H), 7,36 - 7,14 (m, 6 H) ppm. HPLC quiral: TR = 8,21 min (columna Chiral AD 4,6 x 250 mm; isocrática al 20 %; Disolvente A = Heptano, Disolvente B = DEA al 0,1 % en IPA). Isómero B: CLEM: TR = 4,022 min [M+H] 560,2 (4 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ^1H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,20 (s, 9 H) 3,56 (d, J = 12,09 Hz, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 3,98 (d, J = 12,64 Hz, 1H) 4,20 (s, 1 H) 5,69 - 6,00 (m, 1H) 6,67 - 6,74 (m, 2 H) 6,80 - 6,89 (m, 2 H) 6,91 (d, J = 7,70 Hz, 2 H) 7,02 - 7,08 (m, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 7,11 - 7,20 (m, 3 H). HPLC quiral: TR = 10,34 min (columna Chiral AD 4,6 x 250 mm; isocrática al 20 %; Disolvente A = Heptano, Disolvente B = DEA al 0,1 % en IPA).



Se convirtió (R)-N-((R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida en (R)-4-fluoro-N-((R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida por los procedimientos descritos en el Procedimiento 6 y Procedimiento 7.



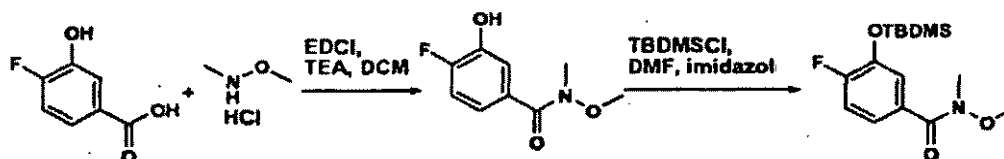
A una solución de (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida (2,8 g, 4,43 mmol), preparada como se ha descrito en los Procedimientos 5, 6 y 7 (rendimiento 44 %), en CH_2Cl_2 (15 ml) se le añadió BBr_3 (12 ml, 12 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó mediante la adición de hielo. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO_3 sat., NaCl sat., se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró, proporcionando (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 264) en forma de un aceite transparente (2,9 g, rendimiento del 100 %). CLEM: TR = 4,176 min [M+H]⁺ 632,2 (4 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm).



A una solución de (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 264, 2,70 g, 4,27 mmol) en DMF (6 ml) se le añadió K_2CO_3 (1,47 g, 10,69 mmol), seguido de yoduro de isopropilo (0,64 ml, 6,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con H_2O , NaCl sat., se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por columna ISCO sobre gel de sílice usando EtOAc del 0 al 50 % en hexano como disolventes de elusión, produciendo (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 273) en forma de un polvo de color blanco (2,4 g, rendimiento 83 %). CLEM: TR = 4,05 min [M+H]⁺ 674,1 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,95 - 8,00 (2 H, m), 7,42 - 7,47 (1 H, m), 7,19 (1 H, t, J = 7,47 Hz), 7,12 (3 H, t, J = 7,25 Hz), 6,99 - 7,07 (3 H, m), 6,71 - 6,81 (4 H, m), 6,14 - 6,41 (1 H, m), 4,26 - 4,32 (1 H, m, J = 6,15, 6,15, 6,15, 6,15 Hz), 4,12 (1 H, d, J = 13,18 Hz), 3,85 (1 H, d, J = 12,74 Hz), 1,23 (3 H, d, J = 6,15 Hz), 1,17 (3 H, d, J = 6,15 Hz).

Como alternativa, puede prepararse (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida siguiendo los Procedimientos:

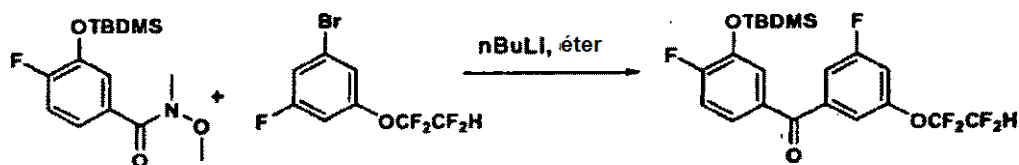
Procedimiento 179



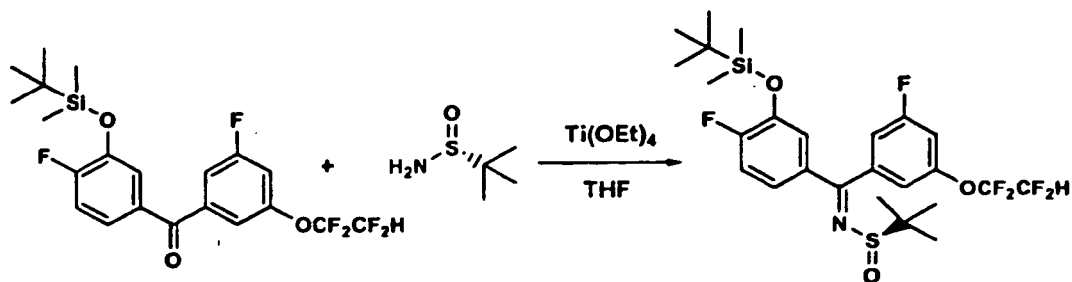
A una solución de ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzoico (1,49 g, 9,55 mmol) en DCM (40 ml) se le añadió TEA (1,2 ml, 8,61 mmol) seguido de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,12 g, 11,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, después se diluyó con DCM, se lavó con agua dos veces, se secó sobre Na_2SO_4 ,

se filtró y se concentró, produciendo 4-fluoro-3-hidroxi-N-metoxi-N-metilbenzamida en forma de un aceite incoloro (1,90 g, rendimiento del 100 %). CLEM: TR = 0,89 min [M+H]⁺ 200,10 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm).

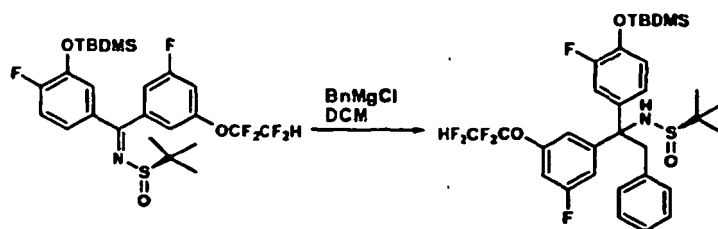
- 5 A una solución de 4-fluoro-3-hidroxi-N-metoxi-N-metilbenzamida (1,90 g, 9,55 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió imidazol (740 mg, 10,8 mmol) y TBDMSCl (1,62 g, 10,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 48 h y se inactivó con NaHCO₃ saturado. La solución se extrajo con éter (3 x) y las porciones de éter combinadas se lavaron con LiCl (10 %), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El aceite incoloro resultante se purificó por cromatografía ISCO (columna de 120 g) usando hexanos/EtOAc (0-100 % durante 30 min), dando 3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida (TR = 10-12 minutos) en forma de un aceite incoloro (2,00 g, rendimiento del 67 %). CLEM: TR = 2,06 min [M+H]⁺ 314,22 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 0-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 7,26 ppm, 2 H, m; 7,02 ppm, 1 H, m; 3,50 ppm, 3 H, s; 3,31 ppm, 3 H, s; 0,97 ppm, 9 H, s, 0,16 ppm, 6H, s.



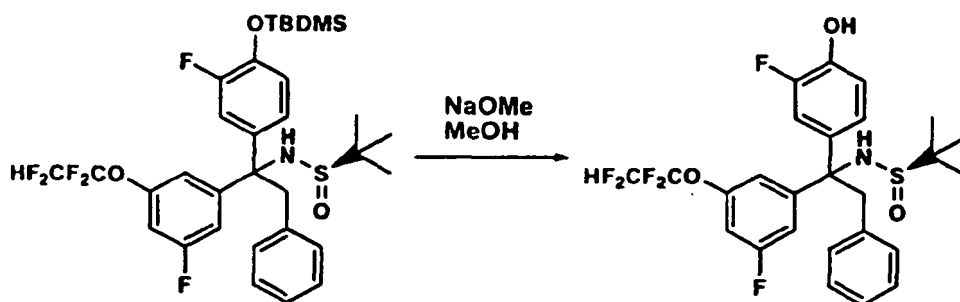
- 15 A -78 °C en una atmósfera de argón, a una solución de 1-bromo-3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benceno (2,04 g, 7,01 mmol) en éter anhidro (20 ml) se le añadió gota a gota nBuLi (3,5 ml, 2,0 M en ciclohexano, 7,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se añadió 3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-fluoro-N-metoxi-N-metilbenzamida (2,00 g, 6,38 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1,5 h. La solución de color amarillo pálido se vertió en una solución acuosa 1 N de HCl (30 ml) y se usó éter (30 ml) para enjuagar el matraz de reacción. La fase acuosa se separó y se extrajo con éter dietílico (20 ml). Las porciones de éter combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía ISCO (columna de 120 g) usando hexanos/EtOAc (0-100 % durante 30 min), dando (3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-fluorofenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metanona a un tiempo de retención de 7 min (2,11 g, rendimiento del 71 %). CLEM: TR = 2,41 min [M+H]⁺ 465,19 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 7,33 ppm, 3 H, m; 7,28 ppm, 1 H, m; 7,11 ppm, 2 H, m; 5,86 ppm, 1 H, t, J = 53,39 Hz; 0,95 ppm, 9 H, s; 0,15 ppm, 6 H, s.



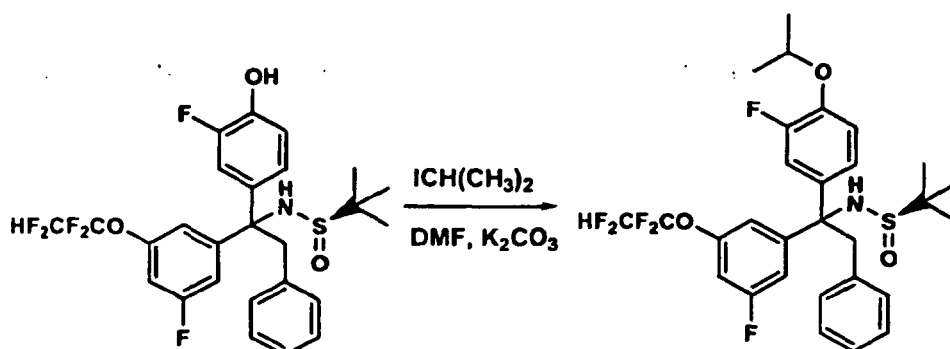
- 30 Un matraz de fondo redondo se cargó con (3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-fluorofenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metanona (2,09 g, 4,50 mmol), (R)-2-metilpropano-2-sulfonamida (653 mg, 5,4 mmol), Ti(OEt)₄ (1,54 g, 6,76 mmol) y THF anhidro (40 ml). La solución resultante se calentó a 75 °C en una atmósfera de argón durante 14 h. Los disolventes se retiraron y el residuo se diluyó con éter (50 ml) y NaCl sat. (20 ml). La mezcla resultante se filtró a través de una fritta sinterizada y el filtrado se transfirió a un embudo de decantación. La porción orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 20 ml). Las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en hexano:EtOAc y se purificó por cromatografía ISCO (columna 2 x 120 g) usando hexanos/EtOAc (0-100 % durante 30 min), produciendo (R)-N-((3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-fluorofenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfonamida a un tiempo de retención de 14 min (2,05 g, rendimiento del 80 %). CLEM: TR = 2,37 min [M+H]⁺ 568,24 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm). RMN: ¹H 400 MHz (EDCl₃) 7,36 ppm, 1 H, m; 7,11 ppm, 5 H, m; 5,90 ppm, 1 H, t, J = 52,73 Hz; 0,97 ppm, 9 H, s; 0,18 ppm, 6 H, s.



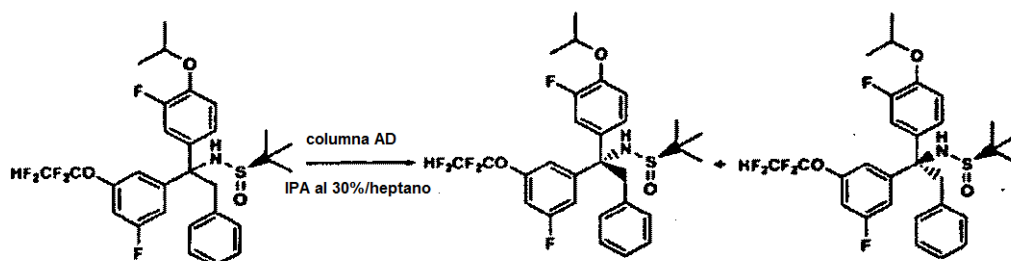
A una solución a -78°C de (R)-N-((3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-fluorofenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (1,0 g, 1,76 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,77 ml, 3,52 mmol) mediante una jeringa. Después de 5 min, se añadió gota a gota una solución de BnMgCl (3,5 ml, solución 1,0 M en éter, 3,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h. Se añadió gota a gota una porción adicional de BnMgCl (3,5 ml, solución 1,0 M en éter, 3,5 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h más a -78°C . La mezcla de reacción se vertió en NaCl saturado (50 ml) y la fase orgánicas se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía ISCO (columna de 120 g) usando hexanos/ EtOAc (0-100 % durante 30 min), dando una mezcla apropiadamente 4:1 de (R)-N-((3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfinamida y (S)-N-((3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfinamida a un tiempo de retención de 12 min (824 mg, rendimiento del 71 %) CLEM: TR = 2,43 min [$\text{M}+\text{H}$] 660,39 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm). La proporción diastereomérica del producto se determinó que era 4:1 mediante análisis por HPLC quiral (Chiralcel® AD, 90:10 heptano :i-PrOH, 1 ml/min, 254 nm, TR (menor) = 4,43 min, PA = 17 %; TR (mayor) = 19,28 min, PA = 71 %) y la mezcla diastereomérica se llevó directamente a la siguiente etapa, Procedimiento 112, o los diastereómeros se separaron como se ha descrito en el Procedimiento 114, RMN: ^1H 400 MHz (CDCl_3) 7,30 ppm, 2 H, m; 7,06 ppm, 5 H, m; 6,85 ppm, 2 H, m; 6,76 ppm, 1 H, m; 6,62 ppm, 2 H, m; 5,79 ppm, 1 H, m; 4,13 ppm, 1 H, s; 3,84 ppm, 1 H, m; 3,47 ppm, 1 H, m; 1,12 ppm, 9 H, s; 0,84 ppm, 9 H, s; 0,01 ppm, 6 H, d, J = 4,39 Hz.



Una solución a temperatura ambiente de NaOMe (5 ml, solución 0,5 M en MeOH) se añadió a la mezcla diastereomérica 4:1 de (R)-N-((3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (801 mg, 1,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos, se retiró MeOH , después el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se transfirió a un embudo de decantación. Se añadió HCl (20 ml, solución 1,0 N) y la fase de EtOAc se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron, produciendo (R)-N-((3-(terc-butildimetilsililoxi)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfinamida en forma de una espuma de color blanco (578 mg, rendimiento del 87 %). CLEM: TR = 1,987 min [$\text{M}+\text{H}$] 546,35 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm).



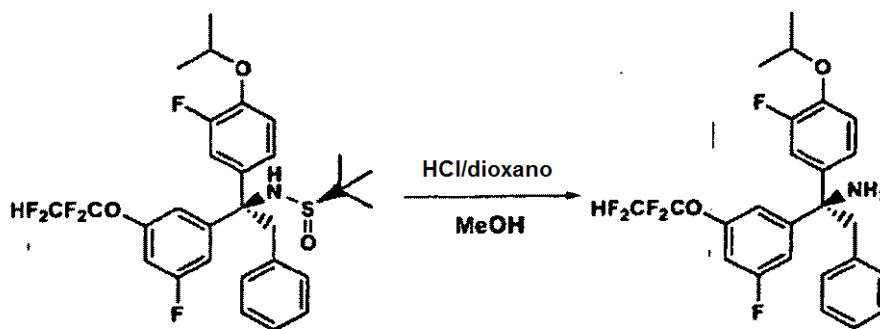
A una solución a ta de la mezcla diastereomérica 4:1 de (R)-N-(1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-2-metilpropano-2-sulfínamida (578 mg, 1,06 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió K₂CO₃ (800 mg, 5,80 mmol) y la suspensión se agitó vigorosamente. Se añadió 2-yodopropano (220 mg, 1,27 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter (50 ml), se lavó sucesivamente con LiCl al 10 % (2 x 20 ml) y agua (20 ml). La porción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, produciendo (R)-N-(1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-2-metilpropano-2-sulfínamida en forma de una espuma naranja pálida (780 mg, rendimiento del 100 %).



La mezcla diastereomérica 4:1 mezcla de (R)-N-(1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-2-metilpropano-2-sulfínamida (780 mg, 1,06 mmol en bruto) se separó mediante columna de HPLC preparativa quiral Chiralpak AD 20 μ , 5 x 50 cm, eluyendo con IPA al 30 %/Heptano con un caudal de 50 ml/min.

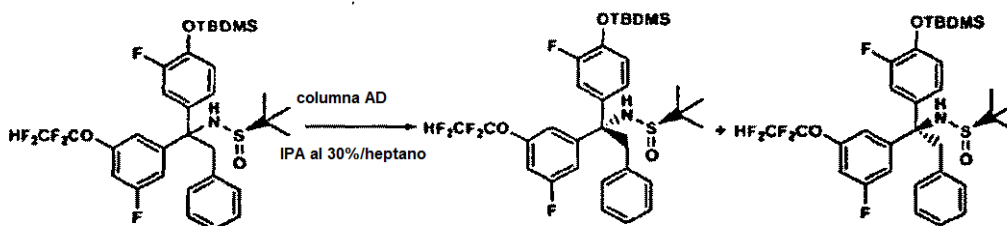
Se eluyó (R)-N-((S)-1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-2-metilpropano-2-sulfínamida a un tiempo de retención de 17 min y se aisló en forma de un aceite incoloro (101 mg, rendimiento del 16 %). CLEM: TR = 2,128 min [M+H] 588,38 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC quiral: TR = 4,35 min, 100 % ee (columna Diacel Chiralpak AD 10 μ , 4,6 x 250 mm, elución isocrática con IPA (20 %) y heptano; 1 ml/min, supervisando a 254 nm).

Se eluyó (R)-N-((R)-1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-2-metilpropano-2-sulfínamida a un tiempo de retención de 39 min y se aisló en forma de un aceite incoloro (398 mg, rendimiento del 64 %). CLEM: TR = 2,138 min [M+H] 588,38 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC quiral: TR = 9,98 min, 100 % ee (columna Diacel Chiralpak AD 10 μ , 4,6 x 250 mm, elución isocrática con IPA (20 %) y heptano; 1 ml/min, supervisando a 254 nm) RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 7,08 ppm, 5 H, m; 6,84 ppm, 2 H, d, J = 7,47 Hz; 6,77 ppm, 2 H, d, J = 7,47 Hz; 6,63 ppm, 2 H, m; 5,79 ppm, 1 H, t, J = 52,95 Hz; 4,33 ppm, 1 H, m; 4,15 ppm, 1 H, s; 3,92 ppm, 1 H, d, J = 12,30 Hz; 3,48 ppm, 1 H, d, J = 12,30 Hz; 1,22 ppm, 3 H, d, J = 6,15 Hz; 1,18 ppm, 3 H, d, J = 5,71 Hz; 1,14 ppm, 9 H, s.



A una solución de (R)-N-((R)-1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (398 mg, 0,678 mmol) en MeOH (1,5 ml) se le añadió HCl (1,5 ml, solución 4 M en dioxano) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con éter (50 ml) y la fase orgánica se lavó con NaHCO₃ sat. (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró, dando (R)-1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletanamina en forma de un aceite incoloro (334 mg, rendimiento del 100 %). CLEM: TR = 1,76 min [M-NH₂] 467,24 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 3,04 min. Pureza 95 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm) RMN: ¹H 400 MHz (EDCl₃) 7,15 ppm, 3 H, m; 6,99 ppm, 4 H, m; 6,89 ppm, 1 H, m; 6,84 ppm, 1 H, d, J = 8,79 Hz; 6,74 ppm, 2 H, d, J = 6,15 Hz; 5,87 ppm, 1 H, m; 4,42 ppm, 1 H, m; 3,47 ppm, 2 H, s; 1,27 ppm, 6 H, dd, J = -7,91,6,15 Hz.

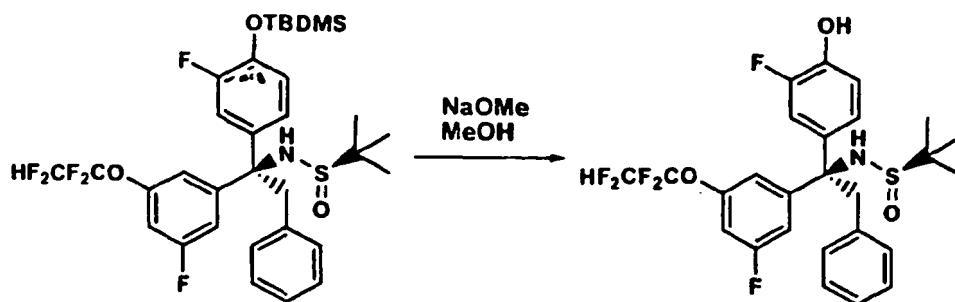
Como alternativa, la mezcla diastereomérica de (R)-N-(1-(4-(terc-butildimetilsililo)-3-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida puede separarse como se ha descrito en el Procedimiento 114 y los diastereómeros individuales convertirse en (R) y (S)-1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletanamina por los procedimientos descritos en Procedimiento 113.



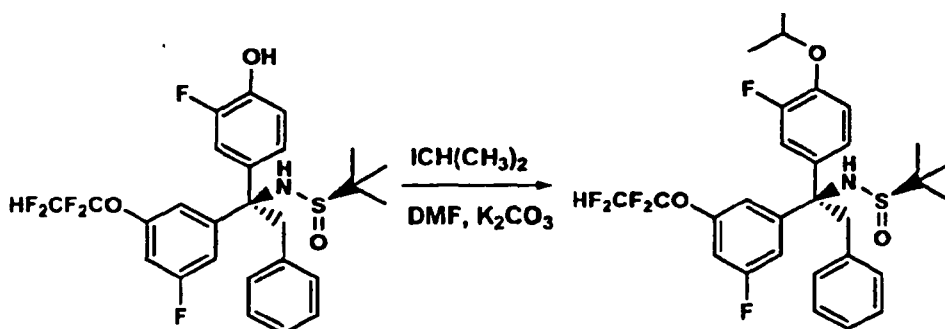
La mezcla de diastereómeros de (R)-N-(1-(4-(terc-butildimetilsililo)-3-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida (1,14 g, 1,73 mmol) se separó mediante columna de HPLC preparativa quiral Chiralpak AD 20μ, 5 x 50 cm, eluyendo con IPA al 30 %/Heptano con un caudal de 50 ml/min.

Se eluyó (R)-N-((S)-1-(4-(terc-butildimetilsililo)-3-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida a un tiempo de retención de 19 min (114 mg, rendimiento del 10 %). CLEM: TR = 2,45 min [M+H] 660,41 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm).

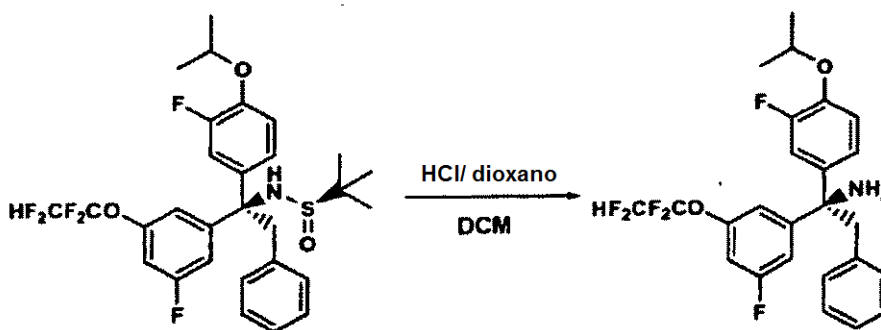
Se eluyó (R)-N-((R)-1-(4-(terc-butildimetilsililo)-3-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida a un tiempo de retención de 36 min (634 mg, rendimiento del 56 %). CLEM: TR = 2,41 min [M+H] 660,39 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC quiral: TR = 8,54 min, 100 % ee (columna Diacel Chiralpak AD 10μ, 4,6 x 250 mm, elución isocrática con IPA (20 %) y heptano; 1 ml/min, supervisando a 254 nm) RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 7,03 ppm, 5 H, m; 6,84 ppm, 2 H, m; 6,74 ppm, 1 H, d, J = 8,79 Hz; 6,66 ppm, 1 H, dd, J = 8,13, 1,98 Hz; 6,61 ppm, 2 H, m; 5,76 ppm, 1 H, m; 4,12 ppm, 1 H, s; 3,90 ppm, 1 H, d, J = 12,74 Hz; 3,46 ppm, 1 H, d, J = 12,30 Hz; 1,11 ppm, 9 H, s; 0,84 ppm, 9 H, s; 0,01 ppm, 6 H, d, J = 4,83 Hz.



Se preparó (R)-N-((R)-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida a partir de (R)-N-((R)-1-(4-(terc-butildimetilsililoxy)-3-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida como se ha descrito en el Procedimiento 112 con rendimiento cuantitativo. CLEM: TR = 1,998 min [M+H] 546,28 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm). HPLC: TR = 3,83 min. Pureza 98 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm) RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 7,61 ppm, 1 H, s; 7,40 ppm, 1 H, dd, J = 8,13, 1,98 Hz; 7,13 ppm, 3 H, m; 6,99 ppm, 1 H, dd, J = 10,33, 8,57 Hz; 6,84 ppm, 3 H, m; 6,68 ppm, 2 H, m; 6,61 ppm, 1 H, m; 5,85 ppm, 1 H, tt, J = 52,95, 2,64 Hz; 4,30 ppm, 1 H, s; 4,02 ppm, 1 H, d, J = 12,30 Hz; 3,50 ppm, 1 H, d, J = 12,30 Hz; 1,24 ppm, 9 H, s.

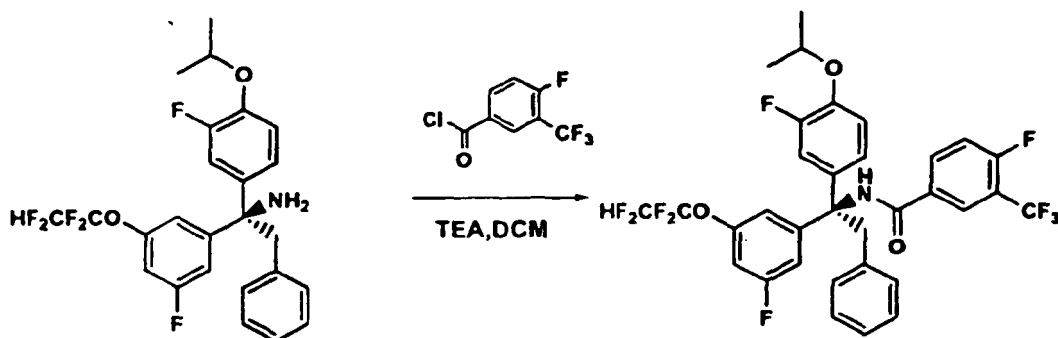


Se preparó (R)-N-((R)-1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida a partir de (R)-N-((R)-1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida como se ha descrito en el Procedimiento 6 con un rendimiento del 78 %. CLEM: TR = 2,17 min [M+H] 588,17 (columna Phenomenex Luna C 18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con 10-90 % MeOH/H₂O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm) HPLC: TR = 4,20 min. Pureza 95 % (columna Phenomenex Luna C 18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm) RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 7,16 ppm, 3 H, m; 7,10 ppm, 2 H, m; 6,87 ppm, 4 H, m; 6,70 ppm, 2 H, m; 5,86 ppm, 1 H, m; 4,41 ppm, 1 H, m; 4,31 ppm, 1 H, s; 3,98 ppm, 1 H, d, J = 12,74 Hz; 3,56 ppm, 1 H, d, J = 12,74 Hz; 1,30 ppm, 3 H, d, J = 5,71 Hz; 1,25 ppm, 3 H, d, J = 6,15 Hz; 1,22 ppm, 9 H, s.



Se preparó (R)-1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletanamina a partir de (R)-N-((R)-1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida como se ha descrito en el Procedimiento 6 con un rendimiento del 97 %. CLEM: TR = 1,83 min [M-NH₂] 467,24 (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 2 minutos, que

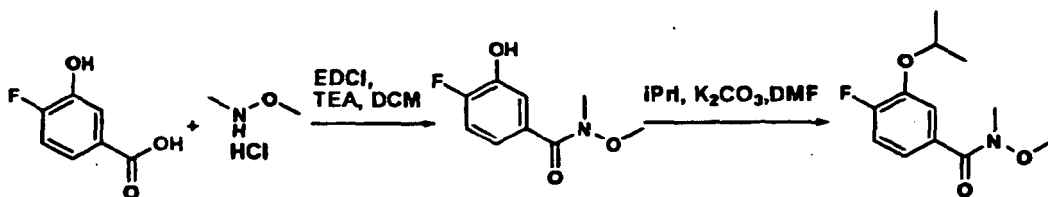
contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm); HPLC: TR = 3,17 min. Pureza 100 % (columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/H₂O durante 4 minutos, que contenía PPA al 0,2 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm) RMN: ¹H 400 MHz (CDCl₃) 7,16 ppm, 3 H, m; 7,01 ppm, 3 H, m; 6,92 ppm, 2 H, m; 6,84 ppm, 1 H, d, J = 8,79 Hz; 6,74 ppm, 2 H, d, J = 7,03 Hz; 5,86 ppm, 1 H, m; 4,41 ppm, 1 H, m; 3,49 ppm, 2 H, s; 1,25 ppm, 6 H, m.



Puede prepararse (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-3-(trifluorometil)benzamida a partir de (R)-1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletanamina por los procedimientos descritos en Procedimiento 7.

- 10 Como alternativa, puede prepararse (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-3-(trifluorometil)benzamida por los siguientes procedimientos:

Procedimiento 180

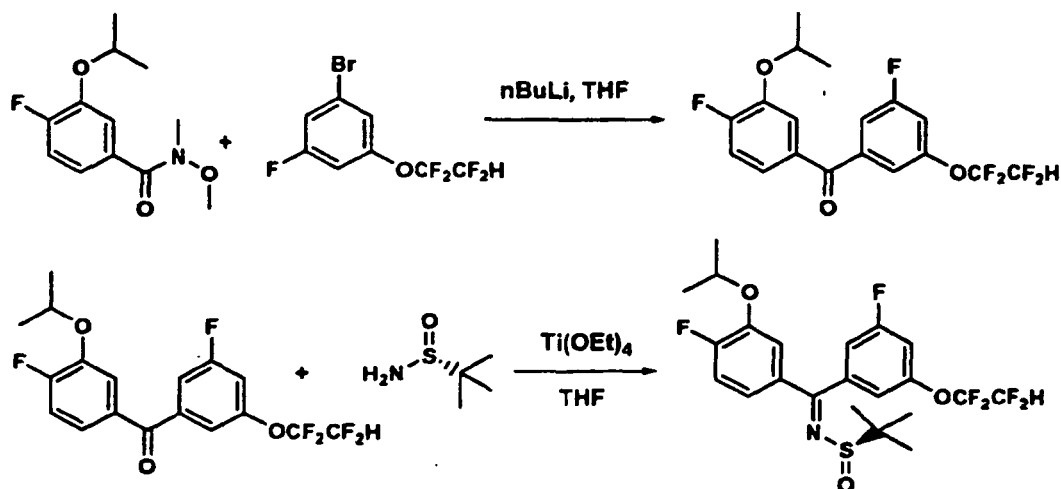


- 15 En un matraz de fondo redondo de cuatro bocas y 5 l se añadió ácido 3-hidroxi-4-fluorobenzoico (100 g, 0,64 mol) y CH₂Cl₂ (2,3 l). Después, se añadió trietilamina (107 ml, 0,768 mol) a la suspensión. La solución se enfrió a -78 °C y se añadió en porciones EDCI (184,2 g, 0,961 mol) seguido de la adición de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina (93,6 g, 0,96 mol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y después se dejó calentar a 0 °C durante un periodo de 2 h. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua (2 x 1,2 l). La porción orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, dando 4-fluoro-3-hidroxi-N-metoxi-N-metilbenzamida en forma de un sólido de color blanco (94,4 g, 74 %).

- 20 En un matraz de fondo redondo de 2 l equipado con un agitador mecánico, una entrada de N₂, un condensador y un controlador de temperatura, se cargó 4-fluoro-3-hidroxi-N-metoxi-N-metilbenzamida (99,6 g, 0,5 mol), yoduro de isopropilo (110,5 g, 0,65 mol), Cs₂CO₃ (195,5 g) y DMF (300 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 3 h. Se añadió yoduro de isopropilo (17,0 g, 0,1 mol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta y se añadieron agua (1 l) y CH₂Cl₂ (500 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 0,5 h y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 1 l) y salmuera (1 l), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío a 40 °C durante 18 h, dando 4-fluoro-3-isopropoxi-N-metoxi-N-methylbenzamida en forma de un sólido de color blanquecino (120,0 g, 100 %).

30

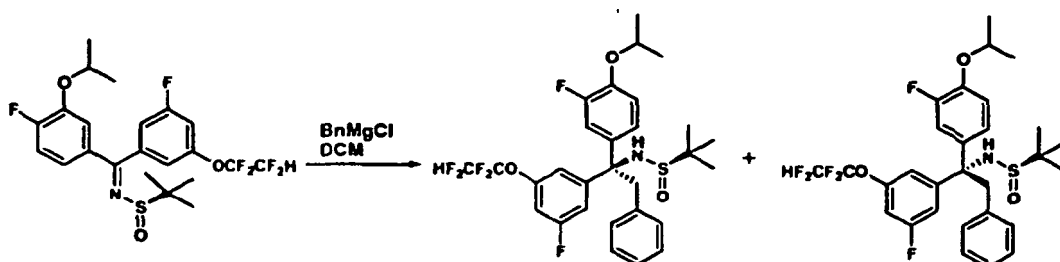
Procedimiento 181



Un matraz de fondo redondo de cuatro bocas y 3 l (secado a la llama) se cargó con 1-bromo-3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benceno (72,88 g, 0,25 mol), 4-fluoro-3-isopropoxi-N-metoxi-N-metilbenzamida (60,39 g, 0,25 mol) y THF seco (700 ml) en una atmósfera de N₂. La solución se enfrió a -76 °C y se añadió gota a gota una solución de n-BuLi en hexano (2,5 M, 100 ml, 0,25 mol) manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción temperatura por debajo de -70 °C durante un periodo de 40 min. La mezcla de reacción se agitó a -76 °C durante 1,5 h y después se inactivó con HCl 1 N (500 ml). La mezcla se concentró al vacío a la mitad del volumen y se repartió entre EtOAc y H₂O (1:0,3 v/v, 1 l). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y después se concentraron al vacío, dando un aceite de color amarillo que se purificó por cromatografía en columna usando CH₂Cl₂ en hexanos (0 % a 20 %), dando (4-fluoro-3-isopropoxifenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metanona en forma de un aceite incoloro contaminado con un subproducto (49,0 g, 50 %). CL-EM (MeOH al 10-90 % en H₂O con 0,1 % TFA en un gradiente de 2 min) 393,2 (M+H), tiempo de retención = 2,15 min.

Una solución de (4-fluoro-3-isopropoxifenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metanona (49,0 g, 0,125 mol), (R)-(+)-2-metilpropano-2-sulfinamida (30,2 g, 0,25 mol) y Ti(OEt)₄ (51,9 ml, 0,25 mol) en THF seco se calentó a reflujo en una atmósfera de N₂ durante 20 h. Después de dejar que se enfriara a ta, la mezcla de reacción se vertió con agitación en agua enfriada con hielo (800 ml). El matraz de reacción se lavó con una pequeña cantidad de EtOAc. Después, la suspensión de color amarillo se filtró a través de una capa de Celite y el lecho se enjuagó con EtOAc (aprox. 500 ml). El filtrado se concentró al vacío para retirar la mayoría del THF (<30 °C). El filtrado restante se repartió entre EtOAc y H₂O (1:1, 1 l). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (1 l). Después de la concentración al vacío, el residuo oleoso de color naranja se disolvió en CH₂Cl₂ (aprox. 100 ml). La solución se purificó por columna ultrarrápida de gel de sílice usando EtOAc en Hexano (0-20 %) para dar (R,Z/E)-N-((4-fluoro-3-isopropoxifenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (24,4 g). Las fracciones mixtas se sometieron a una columna ultrarrápida de gel de sílice adicional, dando 9,9 g más de (R,Z/E)-N-((4-fluoro-3-isopropoxifenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida. La fracción mixta residual (aprox. 9,7 g) se disolvió en EtOAc en hexano (25 %, 80 ml) y se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice adicional, dando (R,Z/E)-N-((4-fluoro-3-isopropoxifenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (6,90 g). Rendimiento total: 41,2 g (67 %). CL-EM (MeOH al 10-90 % en H₂O con 0,1 % TFA en un gradiente de 4 minutos) 496,1 (M+H), tiempo de retención = 4,23 min.

Procedimiento 182



Un matraz de fondo redondo de 3 litros secado a la llama equipado con un agitador mecánico, un termómetro, una

entrada de N₂ y un embudo de goteo, se cargó con una solución de (R,Z/E)-N-((4-fluoro-3-isopropoxifenil)(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metileno)-2-metilpropano-2-sulfinamida (40,5 g, 81,7 mol) en CH₂Cl₂ seco (1 l). La solución se enfrió a -76 °C y se añadió en una porción BF₃·Et₂O (12,3 ml, 90,0 mol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a -76 °C durante 15 min y se añadió gota a gota una solución de cloruro de fenil magnesio (1,0 M en éter, 105,7 ml, 105,7 mol) por debajo de -70 °C durante un periodo de 1 h antes de inactivar la mezcla de reacción con salmuera (800 ml). La solución resultante se agitó durante 10 min, después se transfirió a un embudo de decantación de 2 l. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (500 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. La solución se filtró y se concentró a aprox. 100 ml. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 0-20 % de EtOAc en hexanos para dar un aceite de color amarillo (48,5 g, 100 %). CL-EM (MeOH al 10-90 % en H₂O con 0,1 % TFA en un gradiente de 4 minutos) 588,3 (M+H), tiempo de retención = 4,36 min. HPLC quiral analítica (columna AD, IPA al 25 % en heptano con DEA al 0,01 %, isocrática), t_{R1} = 4,16 min para (R)-N-((S)-1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfinamida, t_{R2} = 8,60 min para (R)-N-((R)-1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfinamida. Se prepararon 48,5 g del compuesto de mezcla diastereomérica (proporción 4/1) por CFS en el sistema Thar 350. Se obtuvo un total de 33,5 g de (R)-N-((R)-1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfinamida (rendimiento: 69,3 %). Se enumeran aquí las condiciones preparativas quirales.

Preparación de muestra:

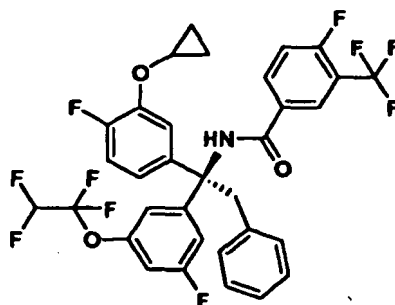
La muestra se disuelve en IPA a una concentración de 110 mg/ml. a una concentración de 50 mg/ml. La muestra se disuelve fácilmente.

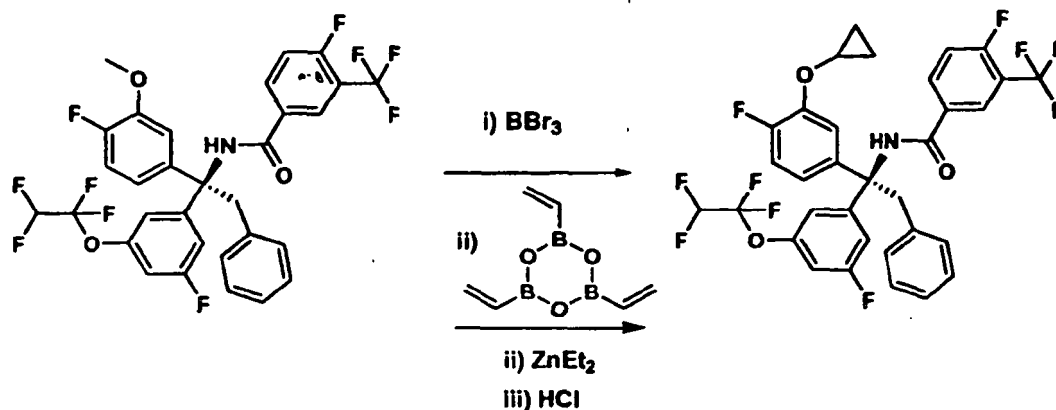
Condiciones preparativas en Thar CFS-350

columna	Chiralcel AD-H	5 x 25 cm
Fase móvil	IPA al 20 % en CO ₂	
presión (kPa)	10.000	
caudal (ml/min)	240	
Concentración de solución (mg/ml)	110	
Cantidad de inyección (ml)	10	
Tiempo de ciclo (min/inj)	6,5	
Temperatura (°C)	35	
rendimiento (g/h)	10	
Longitud de onda del detector (nm)	254	

Se convirtió (R)-N-((R)-1-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfinamida en (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida como se ha descrito en 114.

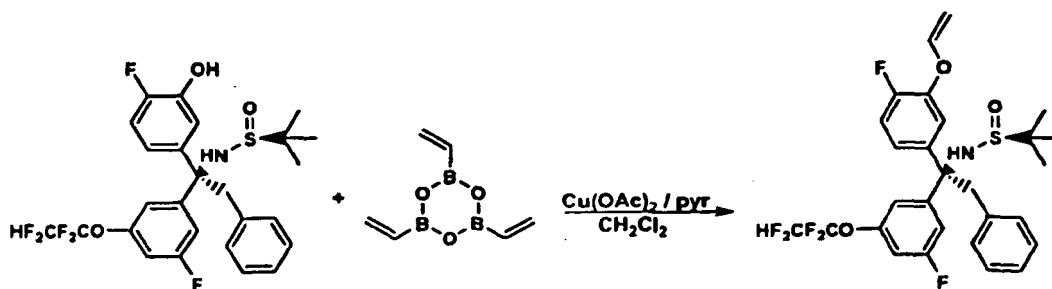
EJEMPLO 349A



(R)-N-(1-(3-ciclopropoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida**Procedimiento 183**

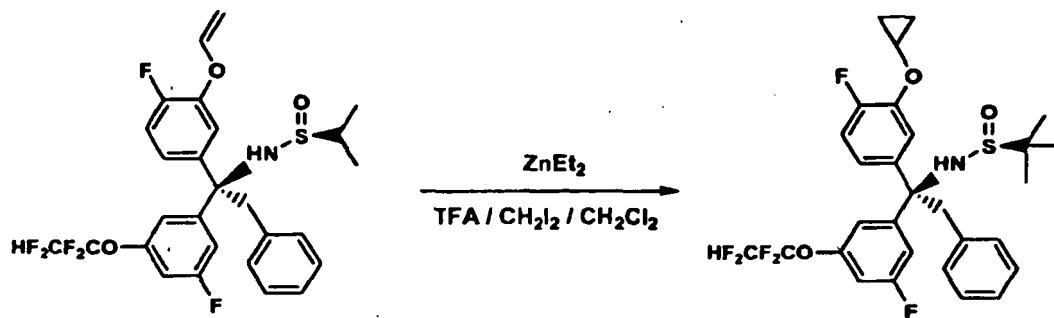
- 5 Se convirtió (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 273) en (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida como se ha descrito en el Procedimiento 59. Posteriormente, se convirtió (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida en (R)-N-(1-(3-ciclopropoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida por los procedimientos descritos en el Procedimiento 161.

Como alternativa, puede prepararse (R)-N-(1-(3-ciclopropoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida mediante los siguientes Procedimientos:

Procedimiento 184

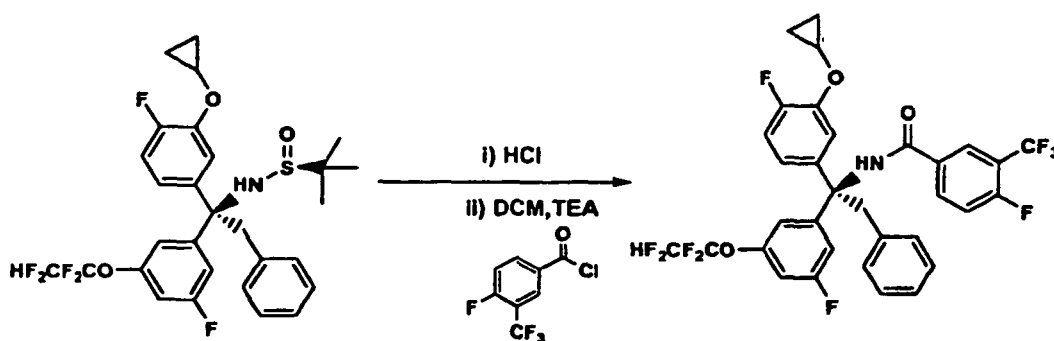
- 15 A una solución de (S)-N-((R)-1-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida preparada como se ha descrito en los Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 59 (0,545 g, 1 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se le añadió Cu(OAc)_2 (0,182 g, 1 mmol), seguido de piridina (0,79 g, 10 mmol) y 2,4,6-trivinil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (0,159 g, 0,66 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche al aire ambiental y se filtró a través de un lecho de celite y alúmina neutra. El sólido se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró a presión reducida, produciendo (S)-N-((R)-1-(4-fluoro-3-(viniloxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-metilpropano-2-sulfonamida en forma de una espuma de color blanquecino (0,495 g, rendimiento del 87 %). CLEM: TR = 3,653 min [M+H] 572,2 (columna Phenomenex Luna C18 5 μ , eluyendo con acetonitrilo acuoso al 10-90 % que contenía ácido trifluoroacético al 0,1 % durante un gradiente de 4 minutos, supervisando a 220 nM). RMN ^1H (CDCl_3) ppm 7,2-7,1 (m, 5 H), 7,02 (d, J = 6,2 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,68 (a, 2 H), 6,54 (dd, J = 6,2 Hz, 13,6 Hz, 1 H), 5,84 (t, J = 52,7 Hz, 1 H), 4,62 (dd, J = 2,2 Hz, 13,6 Hz, 1 H), 4,40 (dd, J = 2,2 Hz, 5,7 Hz, 1 H), 4,21 (s, 1 H), 3,95 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 12,7 Hz, 1 H), 1,19 (s, 9 H).

Procedimiento 185



En un matraz RB de 3 bocas y 25 l secado al horno en una atmósfera de nitrógeno, se añadió CH_2Cl_2 (3.5 ml) y solución 1 M dietilcinc en hexano (3.43 ml, 3.43 mmol). El matraz se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota una solución de ácido trifluoroacético (0,391 g, 3.43 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) mediante una jeringa. Después de agitar durante 15 min, se añadió una solución de diyodometano (0,918 g, 3.43 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 min, seguido de la adición de (S)-N-((R)-1-(4-fluoro-3-(viniloxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-2-metilpropano-2-sulfínamida (0,495 g, 0,87 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó sucesivamente con bicarbonato sódico sat., agua, NaCl sat., se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por ISCO usando un gradiente de EtOAc al 5-70 %/hexano como eluyente para producir (S)-N-((R)-1-(3-ciclopropoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-2-metilpropano-2-sulfínamida en forma de una espuma de color blanco (0,347 g, rendimiento del 71 %). HPLC: TR = 3.668 min [M+H]⁺ 586,3 (columna Phenomenex Luna C18 5m, eluyendo con acetonitrilo acuoso al 10-90 % que contenía ácido trifluoroacético al 0,1 % durante un gradiente de 4 minutos, supervisando a 220 nm). RMN ¹H (CDCl_3) ppm 7,2-7,05 (m, 6 H), 6,91 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,71 (m, 2 H), 5,84 (t, J = 53.1 Hz, 1 H), 4,21 (s, 1 H), 3,99 (d, J = 12,3 Hz, 1 H), 3,62 (m, 1 H), 3,56 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 1,22 (s, 9 H), 0,72-0,65 (m, 4 H).

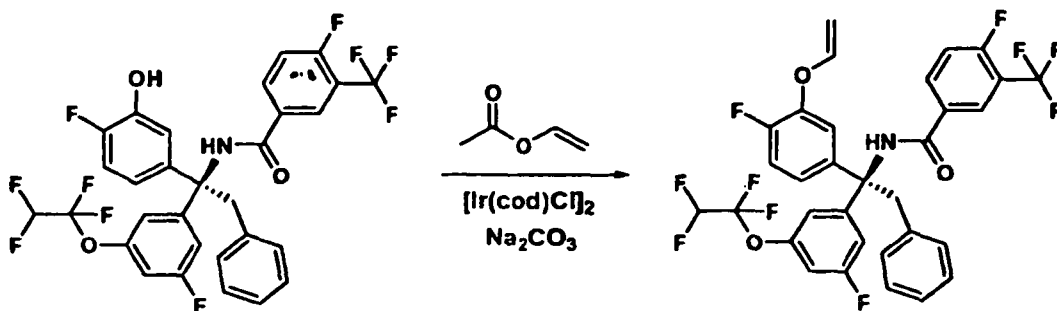
Procedimiento 186



Se convirtió (S)-N-((R)-1-(3-ciclopropoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-2-metilpropano-2-sulfínamida en (R)-N-((R)-1-(3-ciclopropoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida por los procedimientos descritos en los Procedimientos 6 y 7.

Como alternativa, puede prepararse (R)-N-((R)-1-(3-ciclopropoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida a partir de (R)-4-fluoro-N-((R)-1-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-3-(trifluorometil)benzamida mediante los siguientes procedimientos:

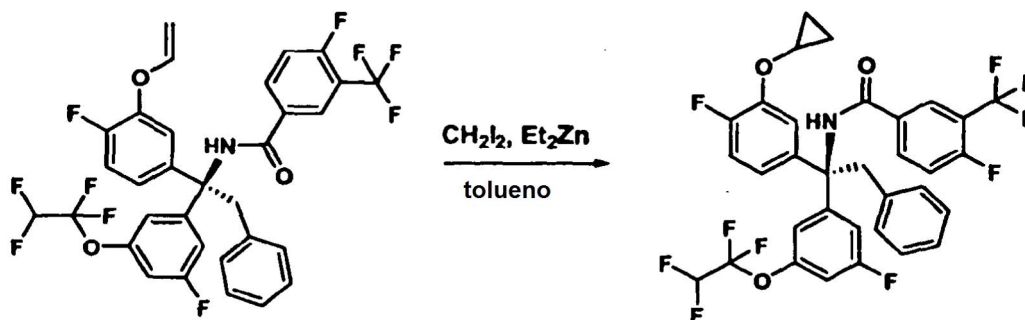
Procedimiento 187



A una solución de (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-hidroxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 264, 100 mg, 0,158 mmol) en tolueno (0,2 ml) se le añadió Na_2CO_3 (25 mg, 0,235 mmol) y una cantidad catalítica de $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (2 mg), seguido de acetato de vinilo (68 mg, 0,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla resultante se filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 . La fase de CH_2Cl_2 se lavó con NaOH 1 N y H_2O , y la porción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante de gel de sílice usando EtOAc del 0 al 60 % en hexano para proporcionar (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(viniloxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi) fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida, eluyendo a EtOAc al 20 % en hexano en forma de un aceite incoloro (80 mg, 77 %).

CLEM: TR = 2,237 min [M+H]⁺ 658,3 (2 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 30 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 2 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 5 ml/min, supervisando a 220 nm. RMN: ¹H 400 MHz (CD_3OD) ppm 3,87 (d, J = 12,74 Hz, 1 H), 4,05 - 4,15 (m, 1 H), 4,35 (dd, J = 5,93, 1,98 Hz, 1 H), 4,55 (dd, J = 13,84, 1,98 Hz, 1 H), 6,12 - 6,41 (m, 1 H), 6,48 (dd, J = 13,62, 6,15 Hz, 1 H), 6,72 (d, J = 7,03 Hz, 2 H), 6,87 - 7,24 (m, 9 H), 7,37 - 7,51 (m, 1 H), 7,88 - 8,04 (m, 2 H).

Procedimiento 188



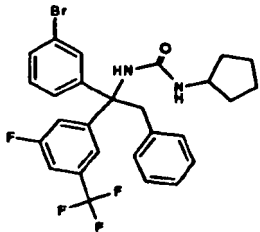
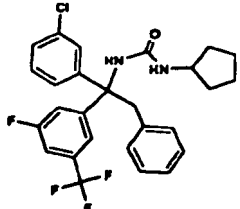
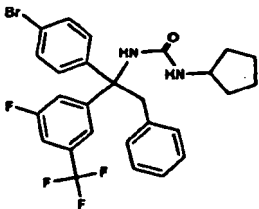
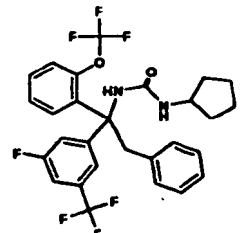
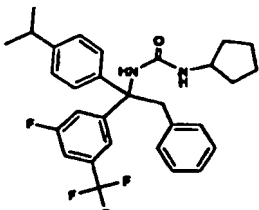
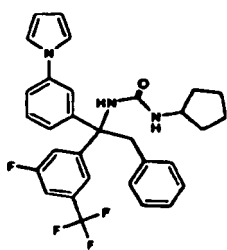
A una solución de (R)-N-(1-(3-ciclopropoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 305) en tolueno se le añadió Et_2Zn (1 N, 0,2 ml, 0,2 mmol), seguido de CH_2I_2 (16 ml, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 N y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 sat. y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por columna ISCO sobre gel de sílice usando EtOAc del 0 al 50 % en hexano como disolventes de elusión y HPLC prep. (columna Phenomenex AXIA Luna 75 x 30 mm, 5 μ , eluyendo con ACN al 10-90 %/ H_2O durante 10 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 40 ml/min, supervisando a 220 nm), proporcionando (R)-N-(1-(3-ciclopropoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (Ejemplo 305) en forma de un liofilato de color blanco (36 mg, rendimiento del 52 %).

CLEM: TR = 4,268 min [M+H]⁺ 672,3 (4 min, columna Phenomenex Luna C18, 4,6 x 50 mm, eluyendo con MeOH al 10-90 %/ H_2O durante 4 minutos, que contenía TFA al 0,1 %; 4 ml/min, supervisando a 220 nm. RMN: ¹H 400 MHz (CDCl_3) ppm 0,45 - 0,73 (m, 4 H), 3,51 - 3,59 (m, 1 H), 3,76 (d, J = 13,18 Hz, 1 H), 4,22 (d, J = 12,74 Hz, 1 H), 6,13 - 6,44 (m, 1 H), 6,66 - 6,76 (m, 3 H), 6,97 - 7,08 (m, 3 H), 7,10 - 7,23 (m, 5 H), 7,42 - 7,50 (m, 1 H), 7,95 - 8,03 (m, 2 H).

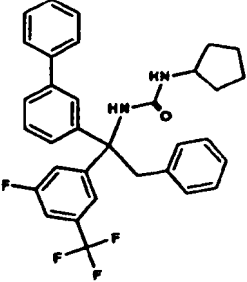
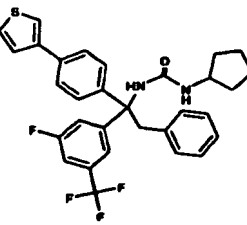
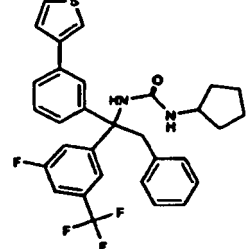
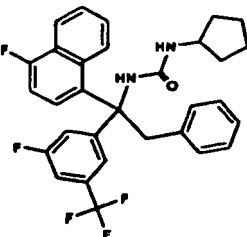
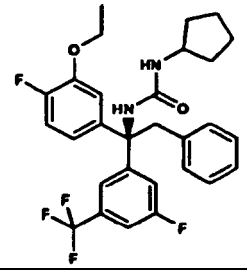
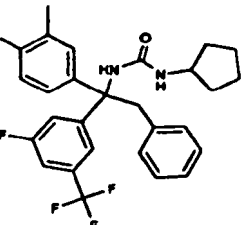
TABLA 9

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
349B		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)urea	4,02 CL (1) 553,27 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 10
350		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(tiazol-2-il)urea	4,12 CL (1) 552,28 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 10
351		(R)-1-ciclopentil-3-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-2-feniletil)urea	3,524 CL (1) 567,01 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 2
352		(R)-1-(1-(4-clorofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-ciclopentilurea	3,803 CL (1) 505,37 M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 2
353		1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-2-fenil-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)urea	3,845 CL (1) 587,11 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 1, 2 y 23
354		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(isoxazol-3-il)urea	4,11 CL (1) 536,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 10
355		(R)-1-ciclopentil-3-(1-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)urea	3,176 CL (1) 505,22 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 2 y 59

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
356		1-(11-(3-bromofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-ciclopentilurea	4,25 CL (4) 549,21 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
357		1-(1-(3-clorofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-ciclopentilurea	4,23 CL (4) 505,26 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
358		1-(1-(4-bromofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-ciclopentilurea	4,29 CL (4) 549,16 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
359		1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(2-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,21 CL (4) 555,21 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
360		1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-isopropilfenil)-2-feniletil)urea	4,40 CL (4) 513,32 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
361		1-(1-(3-(1H-pirrol-1-il)fenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-ciclopentilurea	4,26 CL (4) 536,28 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2

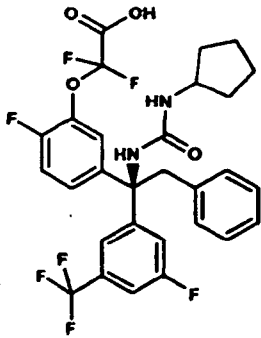
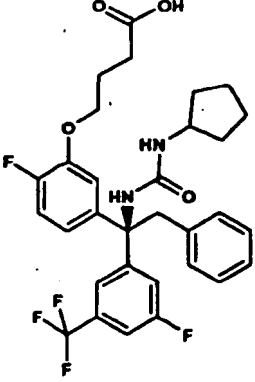
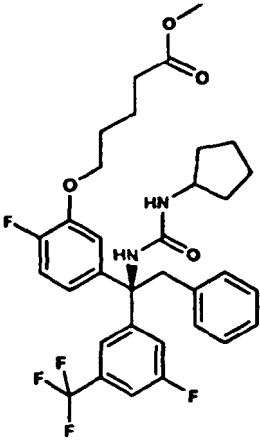
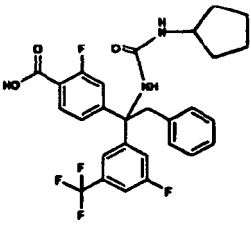
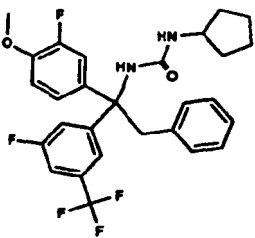
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
362		1-ciclopentil-3-(1-(bifenil-3-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)urea	4,40 CL (4) 547,28 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
363		1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(4-(tiofen-3-il)fenil)etil)urea	4,33 CL (4) 553,23 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
364		1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(tiofen-3-il)fenil)etil)urea	4,33 CL (4) 553,26 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
365		1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)-2-feniletil)urea	4,29 CL (4) 539,27 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
366		(R)-1-ciclopentil-3-(1-(3-etoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)urea	3,683 CL (1) 533,36 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 2, 59 y 68
367		1-ciclopentil-3-(1-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)urea	4,23 CL (4) 503,31 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2

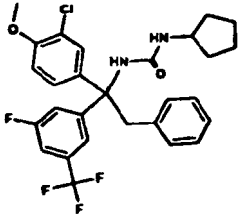
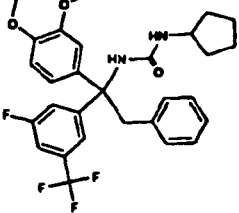
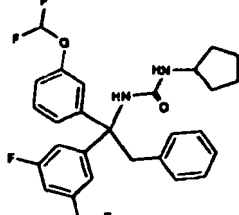
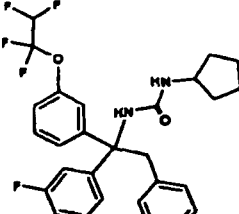
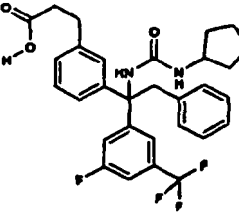
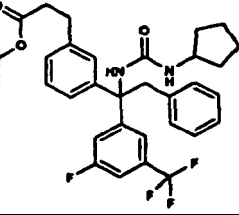
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
368		1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(4-(2-feniletinil)fenil)etil)urea	4,49 CL (4) 571,28 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
369		1-(1-(4- <i>tert</i> -butoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-ciclopentilurea	4,29 CL (4) 543,34 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
370		(R)-1-(ciclopent-3-enil-3-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)urea	4,24 CL (1) 555,23 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 10
371		(R)-1-(1-(4-(fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(3,3,3-trifluoropropil)urea	3,39 CL (1) 595,63 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 10
372		(R)-1-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	3,391 CL(1) 581,15 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 10
373		Ácido (R)-2-(5-(1-(3-ciclopentilureido)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-2-fluorofenoxi) acético	3,210 CL(1) 563,29 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 2, 59, 68 y 23

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
374		Ácido (R)-2-(5-(1-(3-ciclopentilureido)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-2-fluorofenoxi)-2,2-difluoroacético	3,131 CL(1) 599,27 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 2, 59, 68 y 23
375		Ácido (R)-4-(5-(1-(3-ciclopentilureido)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-2-fluorofenoxi)butanoico	3,068 CL (1) 591,31 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 2, 59, 68 y 23
376		5-(5-(1-(3-ciclopentilureido)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-2-fluorofenoxi)pentanoato de (R)-metilo	3,715 CL (1) 619,33 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 2, 59 y 68
377		Ácido 4-(1-(3-ciclopentilureido)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-2-fluorobenzoico	3,46 CL (5) 533,24 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
378		1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)urea	4,08 CL (4) 519,22 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
379		1-(1-(3-cloro-4-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletíl)-3-ciclopentilurea	4,15 CL (4) 535,20 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
380		1-ciclopentil-3-(1-(3,4-dimetoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletíl)urea	3,99 CL (4) 531,27 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
381		1-ciclopentil-3-(1-(3-(difluorometoxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletíl)urea	4,10 CL (4) 537,20 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
382		1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)urea	4,15 CL (4) 587,17 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 2
383		Ácido 3-(3-(1-(3-ciclopentilureido)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletíl)fenil)propanoico	4,251 CL (4) 554,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 1, 2, 24 y 23
384		3-(3-(1-(3-ciclopentilureido)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletíl)fenil)propanoato de etilo	4,285 CL (4) 571,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 1, 2 y 24

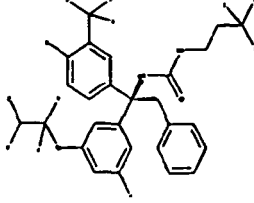
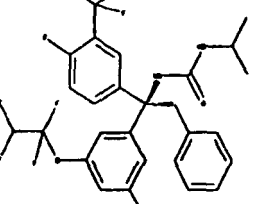
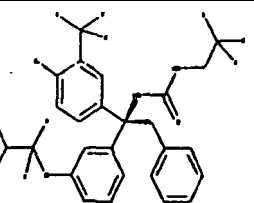
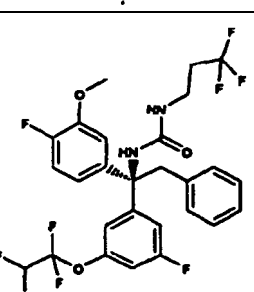
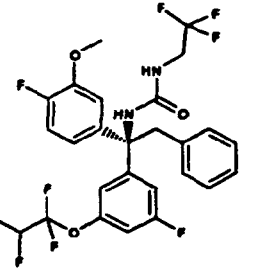
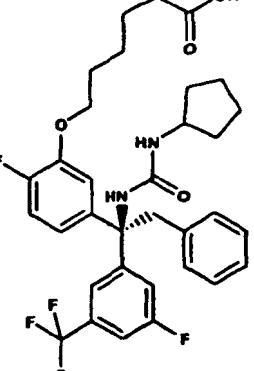
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
385		4-(3-(1-(3-ciclopentilureido)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)fenil)butanoato de etilo	4,376 CL (4) 585,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 1, 2 y 24
386		6-(3-(1-(3-ciclopentilureido)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)fenil)hexanoato de etilo	4,536 CL (4) 613,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 1, 2 y 24
387		Ácido 4-(3-(1-(3-ciclopentilureido)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)fenil)butanoico	4,135 CL (4) 557,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 1, 2, 24 y 23
388		Ácido 6-(3-(1-(3-ciclopentilureido)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)fenil)hexanoico	4,288 CL (4) 585,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 1, 2, 24 y 23
389		3-(4-(1-(3-ciclopentilureido)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)fenil)propanoato de etilo	4,286 CL (4) 571,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 1, 2 y 24
390		4-(4-(1-(3-ciclopentilureido)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)fenil)butanoato de etilo	4,391 CL (4) 585,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 1, 2 y 24
391		6-(4-(1-(3-ciclopentilureido)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)fenil)hexanoato de etilo	4,54 CL (4) 613,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 1, 2 y 24

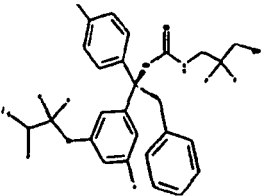
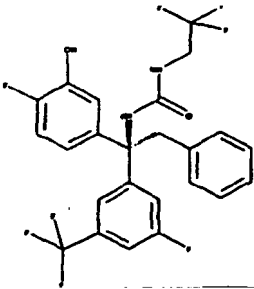
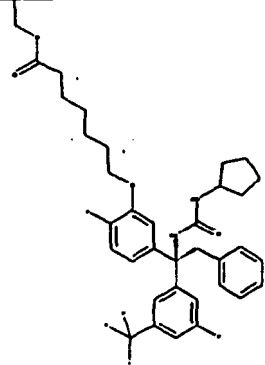
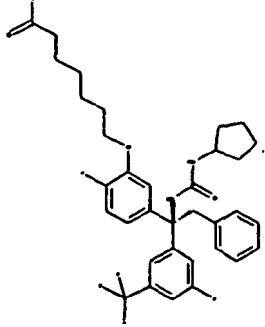
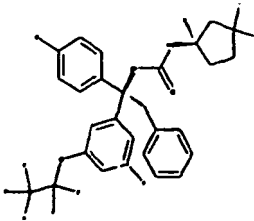
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
392		1-((S)-3,3-difluorociclopentil)-3-((R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)urea	3,456 CL (1) 555,27 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 12
393		Ácido (R)-5-(5-(1-(3-ciclopentilureido)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-2-fluorofenoxi)pentanoico	3,265 CL (1) 605,15 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 2, 59, 68 y 23
394		Ácido 3-(4-(1-(3-ciclopentilureido)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)fenil)propanoico	4,045 CL (4) 543,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 1, 2, 24 y 23
395		Ácido 4-(4-(1-(3-ciclopentilureido)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)fenil)butanoico	4,098 CL (4) 557,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 1, 2, 24 y 23
396		Ácido 6-(4-(1-(3-ciclopentilureido)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)fenil)hexanoico	4,275 CL (4) 585,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 1, 24 y 23
397		6-(5-(1-(3-ciclopentilureido)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-2-fluorofenoxi)hexanoato de (R)-metilo	3,818 CL (1) 633,45 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 2, 59, 68 y 23

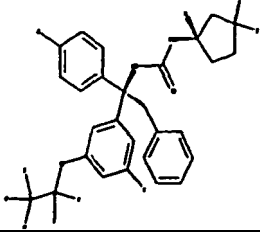
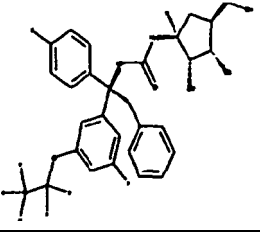
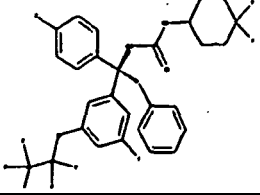
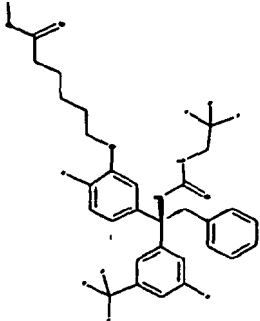
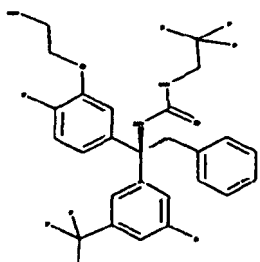
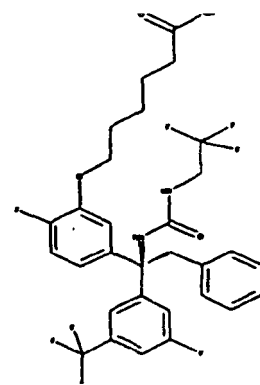
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
398		(R)-1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(3,3,3-trifluoropropil)urea	3,653 CL (1) 633,14 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 10
399		(R)-1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-isopropilurea	3,59 CL (1) 579,03 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 10
400		(R)-1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	4,06 CL (1) 619,64 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 10
401		(R)-1-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(3,3,3-trifluoropropil)urea	3,39 CL (1) 595,63 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 10
402		(R)-1-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	3,4 LC (1) 581,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 10
403		Ácido (R)-6-(5-(1-(3-ciclopentilureido)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-2-fluorofenoxi)hexanoico	3,37 CL (1) 619,39 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 2, 59, 68 y 23

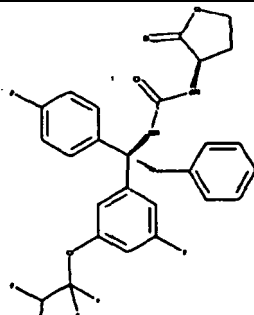
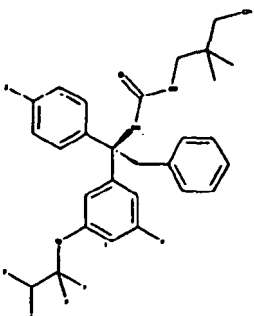
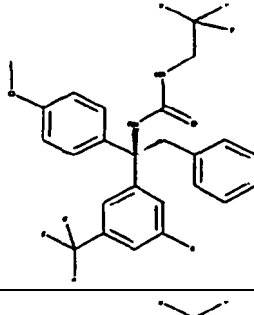
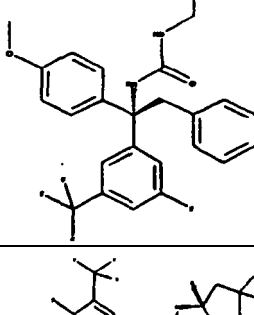
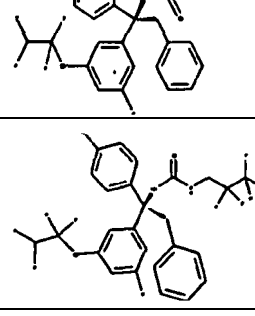
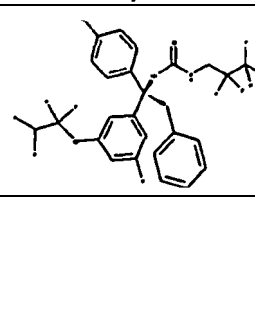
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
404		(R)-1-(2,2-difluoro-3-hidroxipropil)-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea	3,82 CL (1) 563,16 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 25
405		(R)-1-(1-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	3,07 CL (1) 519,14 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 10 y 59
406		7-(5-(1-(3-ciclopentilureido)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-2-fluorofenoxi)heptanoato de etilo	4,09 CL (1) 661,37 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 2, 59 y 68
407		Ácido (R)-7-(5-(1-(3-ciclopentilureido)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-2-fluorofenoxi)heptanoico	3,48 CL (1) 633,21 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 2, 59 68 y 23
408		1-((R)-3,3-difluorociclopentil)-3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea	4,011 CL (3) 573,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 12

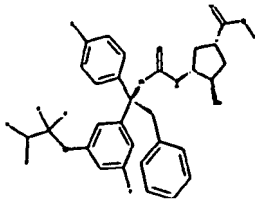
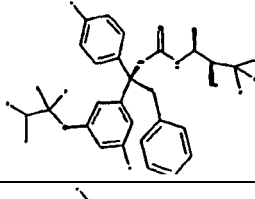
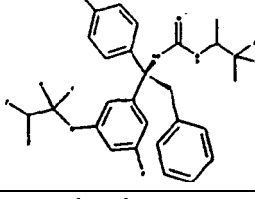
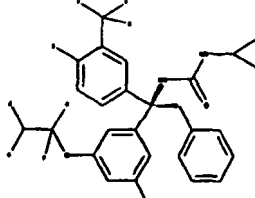
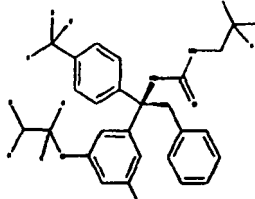
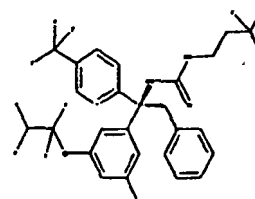
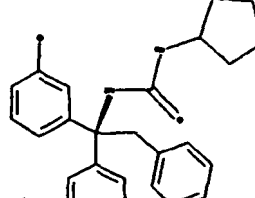
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
409		1-((S)-3,3-difluorociclopentil)-3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea	3,455 CL (3) 573,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 12
410		1-((1S,2R,3S,4S)-2,3-dihidroxi-4-(hidroximetil)ciclopentil)-3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea	3,736 CL (3) 599,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 12
411		(R)-1-(4,4-difluorociclohexil)-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea	4,046 CL (3) 585,3 [M-H] ⁻	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 130 y 12
412		6-(2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenoxi) hexanoato de (R)-metilo	3,69 CL (1) 647,11 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 10, 59 y 68
413		(R)-1-(1-(4-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	3,03 CL (1) 563,17 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 10, 59 y 68
414		Ácido (R)-6-(2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenoxi) hexanoico	3,28 CL (1) 633,17 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 10, 59, 68 y 23

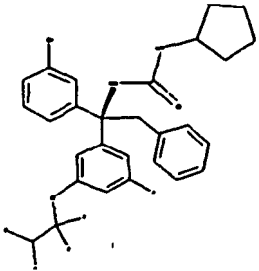
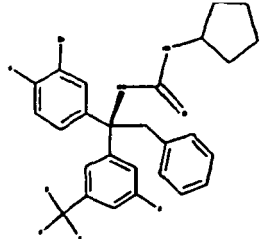
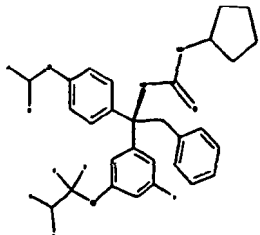
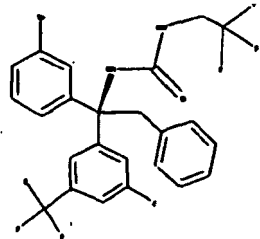
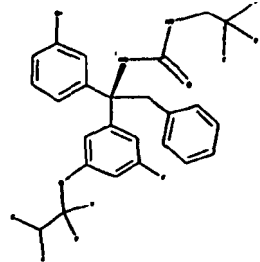
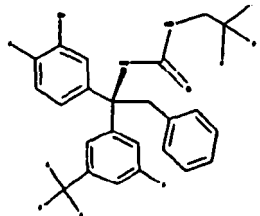
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
415		1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-((R)-2-oxotetrahydrofurano-3-il)urea	3,85 CL (1) 553,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 25
416		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)urea	3,97 CL (1) 555,14 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 12
417		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-metoxifenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	3,438 CL (1) 515,10 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 10
418		(S)-1-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-metoxifenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	3,436 CL (1) 515,11 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 10
419		1-((S)-3,3-difluorociclopentil)-3-((R)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-2-feniletil)urea	3,66 CL (1) 641,68 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 12
420		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropil)urea	4,06 CL (1) 601,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 25

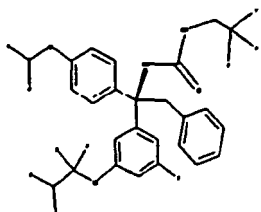
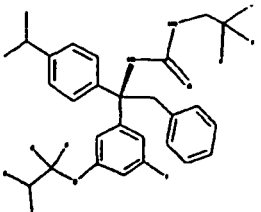
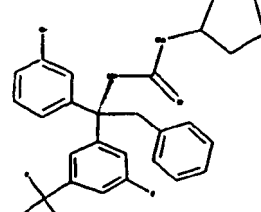
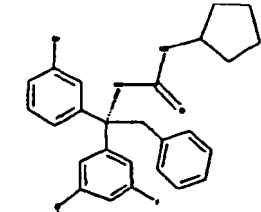
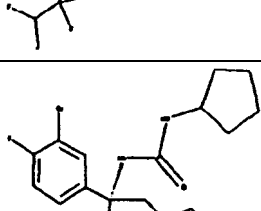
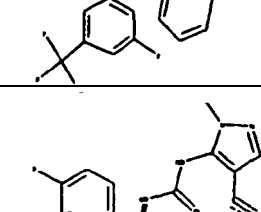
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
421		3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)-4-hidroxyciclopentano carboxilato de (1S,3R,4R)-metilo	3,87 CL (3) 611,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 25
422		1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-((2S,3S)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutan-2-il)urea	3,99 CL (1) 595,12 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 25
423		1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)urea	4,05 CL (1) 565,65 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 25
424		(R)-1-ciclopropil-3-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-2-feniletil)urea	3,46 CL (1) 577,03 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 10
425		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-2-fenil-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	3,62 CL (1) 600,98 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 2 y 9
426		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-2-fenil-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-3-(3,3,3-trifluoropropil)urea	3,64 CL (1) 615,65 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 2 y 9
427		(S)-1-(1-(3-bromofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-ciclopentilurea	4,30 CL (4) 549,13 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 2

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
428		(S)-1-(1-(3-bromofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-ciclopentilurea	4,23 CL (4) 597,15 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 2
429		(S)-1-(1-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro)-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-ciclopentilurea	430 CL (4) 567,14 [M+H] ⁺	Procedimientos 62, 5, 6 y 2
430		(R)-1-ciclopentil-3-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)urea	4,10 CL (4) 585,20 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 2
431		(S)-1-(1-(3-bromofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	4,21 CL (4) 563,07 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 12
432		(S)-1-(1-(3-bromofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	4,13 CL (4) 611,06 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 12
433		(S)-1-(1-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	4,19 CL (4) 581,04 [M+H] ⁺	Procedimientos 62, 5, 6 y 12

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
434		(R)-1-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	4,01 CL (4) 599,15 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 12
435		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-isopropilfenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	4,27 CL (4) 575,23 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 12
436		(R)-1-(1-(3-bromofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-ciclopentilurea	4,30 CL (4) 549,13 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 2
437		(R)-1-(1-(3-bromofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-ciclopentilurea	4,22 CL (4) 597,12 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 2
438		(R)-1-(1-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-ciclopentilurea	4,30 CL (4) 567,11 [M+H] ⁺	Procedimientos 62, 5, 6 y 2
439		(R)-1-(4-ciano-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea	3,91 CL (3) 574,67 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 12

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
440		1-(3,3-difluorociclohexil)-3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea	4,048 CL (3) 587,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 130 y 12
441		(R)-1-(1-(3-etoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	3,57 CL (1) 547,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 2, 9, 59 y 68
442		(R)-1-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	3,68 CL (1) 561,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 2, 9, 59 y 68
443		1-((R)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-((R)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)urea	3,81 CL (1) 649,66 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 27, 28 y 10
444		1-((1r,3R)-3-(1,1-difluoroetil)ciclobutil)-3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea	4,10 CL (3) 587,13 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 12

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
445		(S)-1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	3,558 CL (1) 585,01 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 2 y 9
446		(S)-1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(3,3,3-trifluoropropil)urea	3,593 CL (1) 599,04 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 2 y 9
447		1-((R)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-((S)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil)urea	3,445 CL (1) 649,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 27, 28 y 10
448		(R)-1-ciclopentil-3(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-isopropilfenil)-2-feniletil)urea	4,35 CL (4) 561,36 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 2
449		(S)-1-(1-(4-bromofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-ciclopentilurea	4,32 CL(4) 549,25 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 2
450		(S)-1-(1-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-ciclopentilurea	4,23 CL (4) 615,24 [M+H] ⁺	Procedimientos 62, 3, 5, 6 y 2

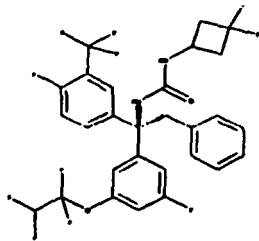
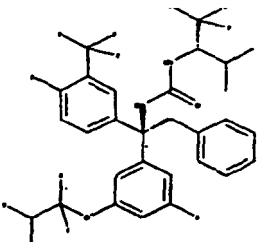
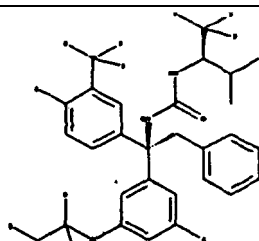
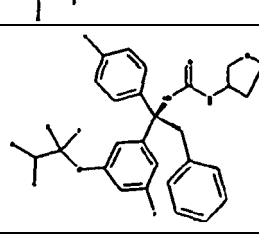
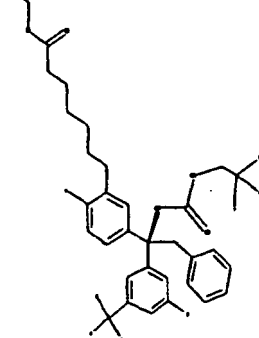
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
451		6-(3-(1-(3-ciclopentilureido)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)fenil)hexanoato de (R)-etilo	4,48 CL (4) 613,43 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 24 y 2
452		(R)-1-(1-(4-bromofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-ciclopentilurea	4,33 CL (4) 549,21 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 2
453		(R)-1-(1-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-ciclopentilurea	4,23 CL (4) 615,26 [M+H] ⁺	Procedimientos 62, 3, 5, 6 y 2
454		(S)-1-(1-(4-bromofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	4,22 CL (4) 563,16 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 12
455		(S)-1-(1-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	4,14 CL (4) 629,11 [M+H] ⁺	Procedimientos 62, 3, 5, 6 y 12
456		6-(3-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenil)hexanoato de (R)-etilo	4,36 CL (4) 627,31 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 12 y 22

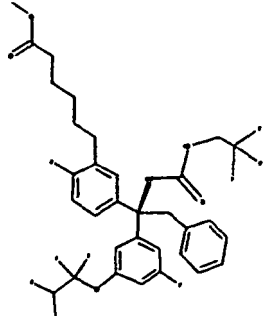
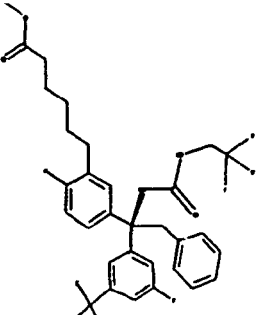
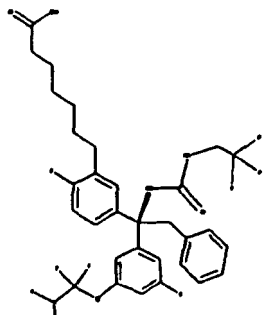
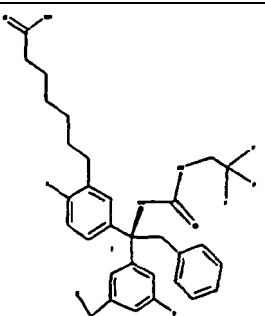
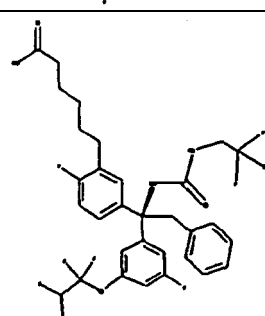
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
457		7-(3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-fenil-1-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenil) heptanoato de (R)-etilo	4,36 CL (4) 689,31 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 12 y 22
458		6-(3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-fenil-1-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenil)hexanoato de (R)-etilo	4,29 CL (4) 675,31 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 12 y 22
459		Ácido (R)-7-(3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-fenil-1-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenil) heptanoico	4,17 CL (4) 661,31 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 12, 22 y 23
460		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)-3-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)urea	423 CL (1) 619,04 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 25
461		(R)-1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)urea	3,383 CL (3) 559,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 116, 117, 118, 119, 120 y 25

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
462		(R)-1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)urea	3,611 CL (3) 627,15 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 116, 117, 118, 119, 120 y 10
463		1-((R)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-((S)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il)urea	3,891 CL (1) 661,11 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 10
464		1-((R)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-((R)-1,1,1-trifluoro-3-metilbutan-2-il)urea	3,885 CL (1) 661,12 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 10
465		1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(tetrahidrofurano-3-il)urea	3,97 CL (1) 539,09 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 25
466		7-(2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenil)heptanoato de (R)-etilo	4,45 CL (4) 659,46 [M+H] ⁺	Procedimientos 62, 3, 5, 6, 12 y 22

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
467		6-(2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-fenil-1-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenil)hexanoato de (R)-metilo	4,24 CL (4) 679,45 [M+H] ⁺	Procedimientos 62, 3, 5, 6, 12 y 22
468		6-(2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenil)hexanoato de (R)-metilo	4,30 CL (4) 631,41 [M+H] ⁺	Procedimientos 62, 5, 6, 12 y 22
469		Ácido (R)-7-(2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-fenil-1-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenil) heptanoico	4,18 CL (4) 679,43 [M+H] ⁺	Procedimientos 62, 3, 5, 6, 12, 22 y 23
470		Ácido (R)-7-(2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenil) heptanoico	4,23 CL (4) 631,42 [M+H] ⁺	Procedimientos 62, 3, 5, 6, 12, 22 y 23
471		Ácido (R)-6-(2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-fenil-1-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenil)hexanoico	4,11 CL (4) 665,40 [M+H] ⁺	Procedimientos 62, 3, 5, 6, 12, 22 y 23

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
472		Ácido (R)-6-(2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenil) hexanoico	4,17 CL (4) 617,37 [M+H] ⁺	Procedimientos 62, 3, 5, 6, 12, 22 y 23
473		1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-((1s,3S)-3-formilciclobutil)urea	2,01 CL (3) 550,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 25, 39, 40 y 41
474		(R)-1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	4,13 CL(1) 601,9 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 2 y 9
475		(R)-1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	4,21 CL(1) 571,08 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 2 y 9
476		1-((R)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-((R)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)urea	3,486 CL(1) 663,15 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 27, 28 y 10
477		1-((R)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-((S)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutil)urea	3,486 CL (1) 663,16 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 27, 28 y 25

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
478		(R)-1-(3-amino-2,2-difluoropropil)-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)urea	1,86 CL(2) 562,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 25 y 39
479		1-(2,2-fluorociclopropil)-3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)urea	2,05 CL (2) 545,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 25
480		(R)-1-(2-cianopropan-2-il)-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)urea	3,93 CL(1) 536,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 25
481		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)urea	2,08 CL (2) 577,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 30
482		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)-3-(4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-2-il)urea	2,16 CL(2) 593,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 30
483		(R)-1-(1-cianociclopropil)-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)urea	1,97 CL (2) 534,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 30

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
484		(R)-1-(1-(4-bromofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	3,68 CL (4) 561,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 12
485		(S)-1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	2,16 CL (2) 619,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 2 y 9
486		(S)-1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	2,0 CL (2) 519,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 49 y 10
487		(R)-1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-isopropoxifenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	2,20 CL (2) 561,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 49, 10 y 68
488		2,2-difluoro-3-(3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)propanoato (R)-metilo	4,01 CL(1) 591,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 46, 25 y 127
489		2,2-difluoro-3-(3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)propanoato de (R)-etilo	4,06 CL (1) 605,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 46, 25 y 127

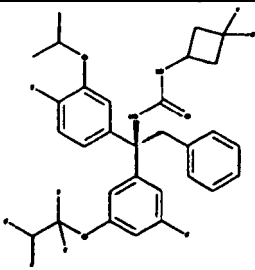
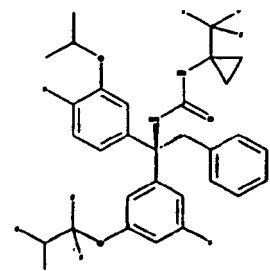
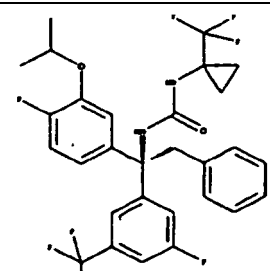
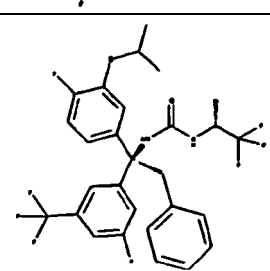
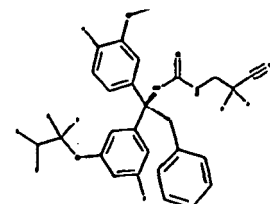
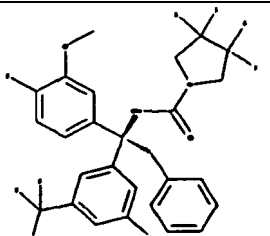
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
490		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-metilpropan-2-il)urea	2,19 CL (2) 633,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, y 30
491		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)urea	2,12 CL (2) 529,31 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 30
492		1-((R)-3,3-difluorociclopentil)-3-((R)-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletil)urea	10,11 CL (7) 603 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 12
493		(R)-1-(2-cianoetil)-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea	3,075 CL (3) 522,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 25
494		(R)-3,3,4,4-tetrafluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)pirrolidina-1-carboxamida	3,603 CL (3) 595,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 12
495		1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)urea	2,12 CL (2) 565,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 25

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
496		(R)-1-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)urea	3,50 CL(1) 559,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 30
497		1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-((R)-4,4,4-trifluoro-2-hidroxibutil)urea	4,271 CL(1) 595,27 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 27, 28 y 25
498		(R)-1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)urea	9,97 CL (7) 589 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 116, 117, 118, 119, 120 y 10
499		1-((R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)urea	2,10 CL (2) 547,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 25
500		2,2-difluoro-3-(3-(R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)butanamida	2,00 CL (2) 590,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 25, 46 y 47
501		1-(1-ciano-1,1-difluoropropan-2-il)-3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea	2,10 CL (2) 572,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 25, 46, 47 y 48

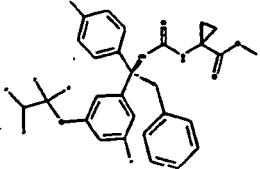
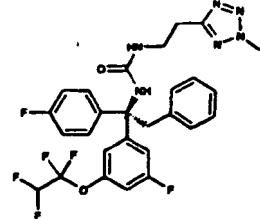
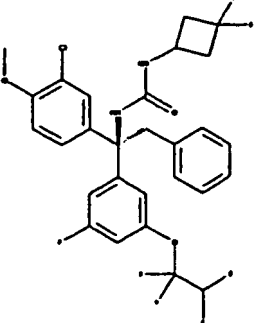
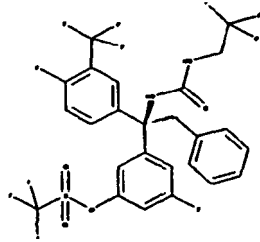
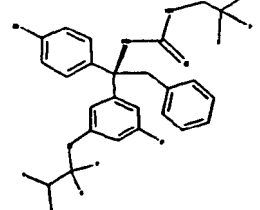
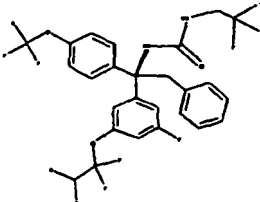
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
502		(R)-1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)urea	3,72 CL (1) 617,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 116, 117, 118, 119, 120, 59, 68 y 10
503		(R)-1-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)urea	3,60 CL (1) 635,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 59, 68 y 30
504		(R)-1-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)urea	3,745 CL(1) 587,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 59, 68 y 30
505		1-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)urea	2,20 CL (2) 575,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 59, 68 y 25
506		(R)-1-(2-ciano-2,2-difluoroetil)-3-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)urea	3,96 CL(1) 588,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 5, 46, 47 y 48
507		(R)-3,3,4,4-tetrafluoro-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)pirrolidina-1-carboxamida	3,596 CL (3) 577,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 12

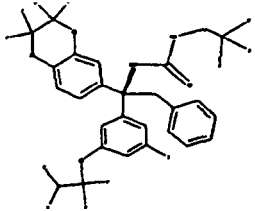
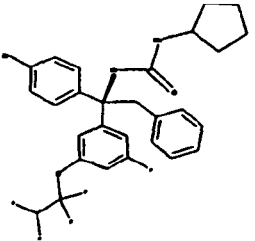
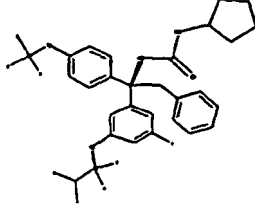
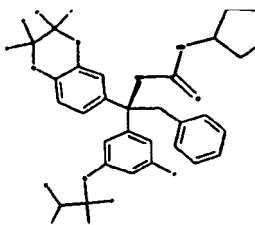
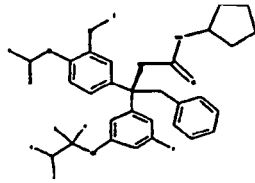
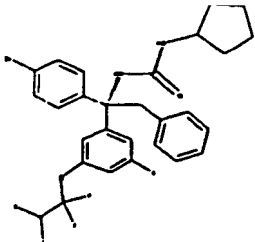
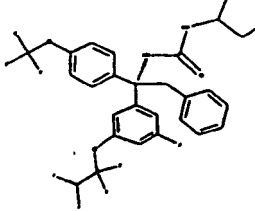
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
508		(S)-3-fluoro-N-((R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)pirrolidina-1-carboxamida	3,233 CL (3) 523,2 [M+M] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 12
509		(R)-3,3-difluoro-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)pirrolidina-1-carboxamida	3,403 CL (3) 541,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 12
510		(R)-2,2-difluoro-3-(3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)-N,N-dimetilpropanamida	3,21 CL(1) 604,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 25 y 127
511		1-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-((R)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)urea	3,66 CL(1) 623,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 59, 68 y 25
512		(R)-1-(2-ciano-2,2-difluoroetil)-3-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)urea	2,26 CL (2) 616,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 59, 68, 46, 25, 47 y 48
513		1-((S)-1-(3-cloro-4-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-((R)-3,3-difluorociclopentil)urea	10,28 CL (7) 619 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 12

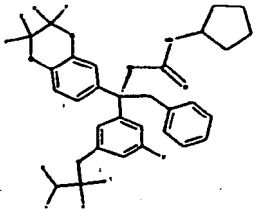
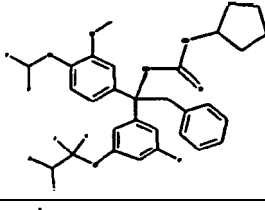
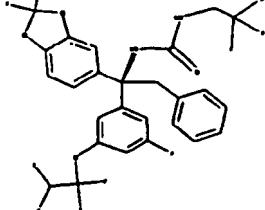
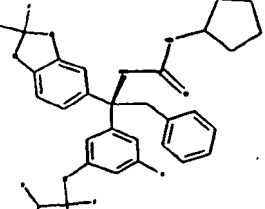
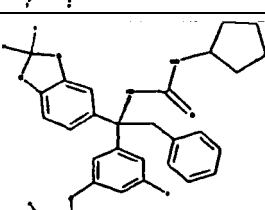
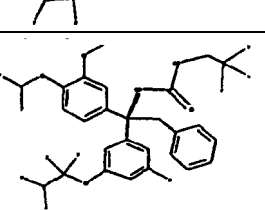
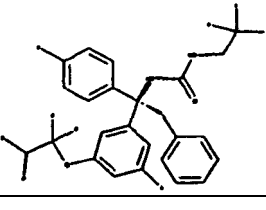
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
514		1-(3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)ciclopropano carboxilato de (R)-metilo	3,89 CL (1) 567,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 12
515		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)etil)urea	3,005 CL (3) 579,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 12 y 55
516		(S)-1-(1-(3-cloro-4-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-2-feniletil)-3-(3,3-difluorociclobutil)urea	10,16 CL (7) 606 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 116, 117, 118, 119, 120 y 25
517		trifluorometanosulfonato de (R)-3-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenilo	2,34 CL (2) 651,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 49 y 66
518		(R)-1-(1-(4-bromofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-2-feniletil)-3-2,2,2-trifluoroetil)urea	3,76 CL (4) 611,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 12
519		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-2-fenil-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	3,79 CL (4) 617,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 12

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
520		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-fenil-1-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	3,88 CL (4) 663,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 12
521		(R)-1-(1-(4-bromofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-ciclopentilurea	3,87 CL (4) 597,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 2
522		(R)-1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-fenil-1-(4-(trifluorometoxi)feniletil)urea	3,90 CL (4) 603,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 2
523		(R)-1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-fenil-1-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)urea	4,02 CL (4) 649,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 2
524		(R)-1-ciclopentil-3-(1-(4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)urea	3,68 CL (4) 615,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 2
525		(S)-1-(1-(4-bromofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-phenytil)-3-ciclopentilurea	3,87 CL (4) 597,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 2
526		(S)-1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-fenil-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	3,90 CL (4) 603,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 2

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
527		(S)-1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-fenil-1-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)urea	4,02 CL (4) 649,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 2
528		(S)-1-ciclopentil-3-(1-(4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)urea	3,68 CL (4) 615,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 2
529		(R)-1-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	3,74 CL (4) 613,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 2
530		(R)-1-ciclopentil-3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)urea	3,85 CL (4) 599,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 2
531		(S)-1-ciclopentil-3-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)urea	3,85 CL (4) 599,5 [M+M] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 2
532		(R)-1-(1-(4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletíl)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	3,59 CL (4) 629,09 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 2
533		(R)-1-(2,2-difluoropropil)-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletíl)urea	3,955 CL (3) 547,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 12

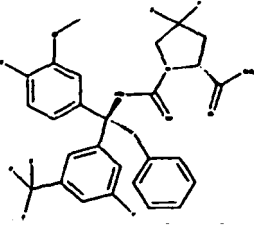
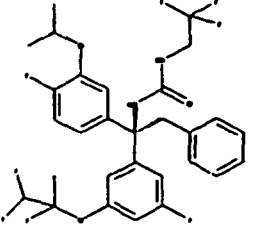
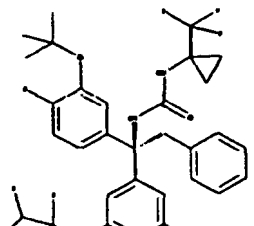
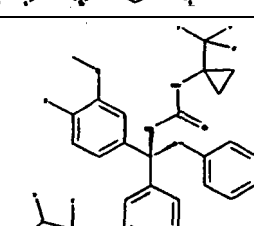
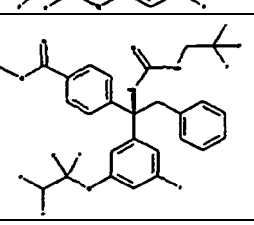
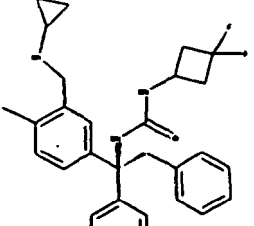
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
534		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-propilurea	3,985 CL (3) 511,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 12
535		(R)-1-butyl-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea	4,063 CL (3) 525,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 12
536		(R)-1-aliil-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea	3,948 CL (3) 509,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 12
537		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(prop-2-inil)urea	3,866 CL (3) 507,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 12
538		3,3,3-trifluoro-2-(3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)propanoato de etilo	2,15 CL (2) 623,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 25
539		3,3,3-trifluoro-2-(3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)propanamida	3,04 CL (8) 594,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 25, 23 y 47
540		(R)-2-ciano-4,4-difluoro-N-((R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)pirrolidina-1-carboxamida	3,895 CL (3) 566,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 12 y 48

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
541		(2S,4S)-2-ciano-4-fluoro-N-((R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)pirrolidina-1-carboxamida	3,82 CL (3) 548,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 12 y 48
542		(S)-2-ciano-4,4-difluoro-N-((R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)pirrolidina-1-carboxamida	3,925 CL(3) 566,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 12 y 48
543		4,4,4-trifluoro-3-(3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)ureido)butanoato de metilo	4,0 CL(1) 623,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 25
544		(R)-1-(1-(4-cianofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	1,12 CL (9) 558 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 56 y 25
545		(R)-1-(1-(cianodifluorometil)ciclopropil)-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)urea	3,44 CL (8) 584,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 25, 34, 35, 47 y 48
546		(R)-3,3-difluoro-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)piperidina-1-carboxamida	4,023 CL (3) 555,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 12

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
547		(R)-4,4-difluoro-N1-((R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)pirrolidina-1,2-dicarboxamida	3,901 CL (3) 584,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 12
548		(R)-1-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	3,633 CL(1) 609,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 10, 59 y 68
549		(R)-1-(1-(3-terc-butoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)urea	3,798 CL(1) 649,6 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 30, 59 y 108
550		(R)-1-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)urea	3,46 CL(1) 607,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 30
551		4-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-fenil-1-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)benzoato de (R)-metilo	1,19 CL (12) 591 [M+M] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 25, 56 y 57
552		(R)-1-(1-(3-((ciclopropilamino)metil)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(3,3-difluorociclobutil)urea	3,331 CL(15) 628 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6, 146, 116-120, 12, 147 y 148

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
553		(R)-1-(1-(3-((butilamino)metil)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(3,3-difluorociclobutil)urea	3,488 CL(15) 644 [M+C] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6, 146, 116-120, 12, 147 y 148
554		(R)-1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(1-(4-fluoro-3-((isobutilamino)metil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)urea	3,458 CL(15) 644 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6, 146, 116-120, 12, 147 y 148
555		(R)-1-(3,3-difluorociclobutil)-3-(1-(4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)urea	3,636 CL(15) 658 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6, 146, 116-120, 12, 147 y 148
556		(R)-1-(ciclopent-3-enil)-3-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)urea	4,068 CL (3) 517,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 12
557		(R)-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxamida	3,986 CL (3) 503,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 12

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
558		(S)-2-but-3-enol-4,4-difluoro-N-((R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)pirrolidina-1-carboxamida	4,09 CL (3) 609,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 12
559		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-4-(hidroximetil)fenil)-2-feniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	1,78 CL (9) 563 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 25, 56, 57 y 100
560		1-((S)-3,3-difluorociclopentil)-3-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)urea	3,633 CL (3) 661,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 12, 59 y 68
561		(R)-4,4-difluoro-N1-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)pirrolidina-1,2-dicarboxamida	3,22 CL (3) 660,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 12, 59 y 68

TABLA 10

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
562		(S)-N-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,120 CL(1) 617,97 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 7

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
563		(R)-N-(1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,528 CL(1) 617,97 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 7
564		N-(1-(3-bromofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,33 CL(4) 628,12 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 7
565		N-(1-(3-clorofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,31 CL(4) 584,15 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 7
566		N-(1-(4-bromofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,37 CL (4) 628,10 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 7
567		N-(1-(bifenil-4-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,50 CL (4) 626,26 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 7
568		4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(2-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,32 CL (4) 634,18 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 7

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
569		4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-isopropilfenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,50 CL (4) 592,23 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 7
570		N-(1-(3-(1H-pirrol-1-il)fenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,34 CL (4) 615,24 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 7
571		N-(1-(bifenil-3-il)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,48 CL (4) 626,25 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 7
572		4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-metilfenil)-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,33 CL (4) 582,22 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 7
573		4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(4-(tiofen-3-il)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,41 CL (4) 632,16 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 7
574		4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(tiofen-3-il)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,43 CL (4) 632,18 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 7

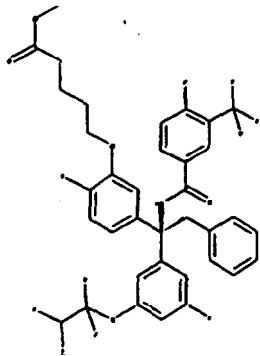
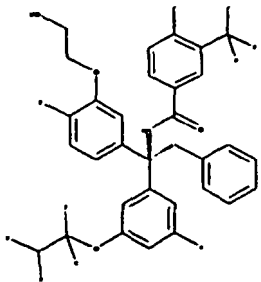
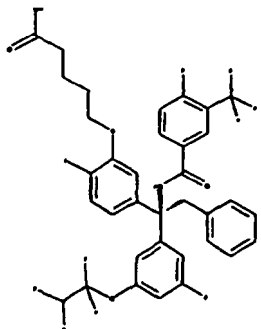
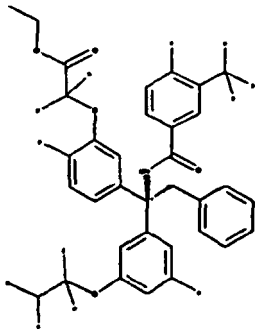
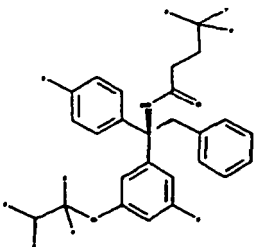
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
575		4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(4-2-feniletinil)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,59 CL (4) 650,20 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 7
576		4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluoronaftalen-1-il)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,40 CL (4) 618,20 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 7
577		N-(1-(2-clorofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,33 CL (4) 584,19 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 7
578		N-(1-(4-terc-butoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,40 CL (4) 622,28 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 7
579		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	3,833 CL (1) 646,14 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7
580		4-fluoro-N-1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,20 CL (4) 598,10 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 7

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
581		N-(1-(3-cloro-4-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,26 CL (4) 614,07 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 7
582		N-(1-(3,4-dimetoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,15 CL (4) 610,13 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 7
583		N-(1-(3-(difluorometoxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,21 CL (4) 616,10 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 7
584		4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,24 CL (4) 666,13 [M+H] ⁺	Procedimientos 1 y 7
585		(R)-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	3,92 CL(1) 580,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 7
586		(R)-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	3,84 CL (1) 598,15 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7

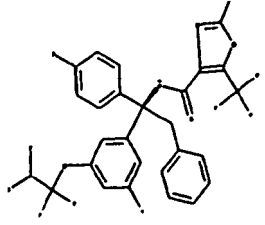
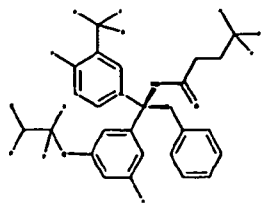
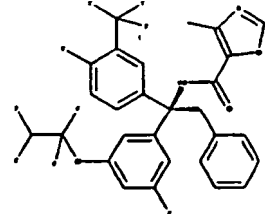
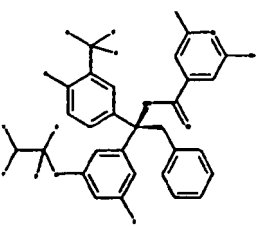
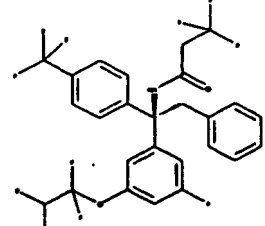
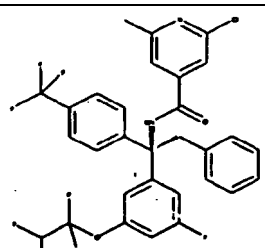
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
587		5-(2-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)fenoxi)pentanoato de (R)-metilo	3,95 CL(1) 746,12 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59 y 68
588		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	3,48 CL(1) 676,10 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59 y 68
589		Ácido (R)-5-(2-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)fenoxi)pentanoico	3,59 CL(1) 732,08 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59, 68 y 23
590		2,2-difluoro-2-(2-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)fenoxi)acetato (R)-etilo	3,92 CL (1) 754,30 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59 y 68
591		(R)-4,4,4-trifluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2)-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)butanamida	3,60 CL (1) 550,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 128

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
592		(R)-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-4-metoxi-3-(trifluorometil)benzamida	3,81 CL(1) 628,21 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7
593		(R)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-metoxibenzamida	3,68 CL(1) 578,12 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7
594		(R)-5,5,5-trifluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)pentanamida	3,65 CL(1) 564,09 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 128
595		(R)-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-1-metil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-carboxamida	4,01 CL (4) 602,17 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 127
596		4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-metilbutanamida	4,14 CL (4) 564,21 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 127
597		(R)-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-5-metil-2-(trifluorometil)furan-3-carboxamida	4,12 CL (4) 602,17 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 127
598		(R)-3,3,3-trifluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)propanamida	3,99 CL (4) 535,21 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 127

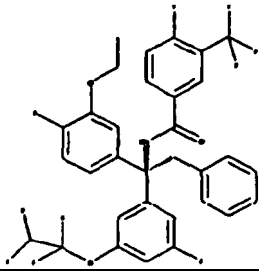
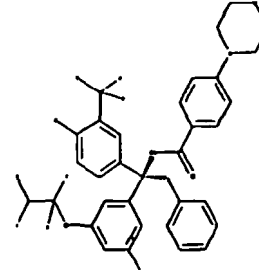
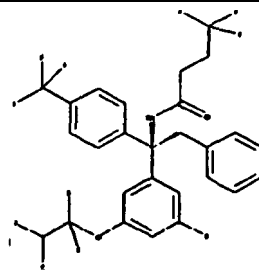
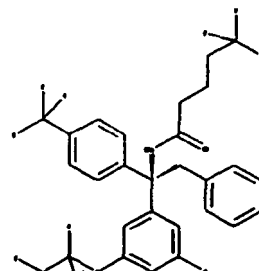
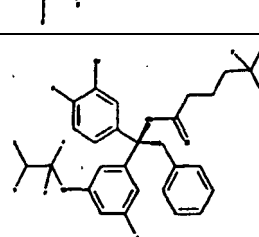
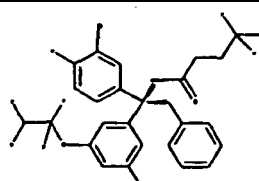
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
599		(R)-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2-metil-5-(trifluorometil)oxazol-4-carboxamida	4,15 CL (4) 603,14 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 127
600		(R)-4,4,4-trifluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-2-feniletil)butanamida	3,751 CL (1) 617,96 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 128
601		(R)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-2-feniletil)-4-metiloxazol-5-carboxamida	3,513 CL(1) 603,69 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 128
602		(R)-2-cloro-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-2-feniletil)-6-metilisonicotinamida	3,836 CL(1) 647,69 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 128
603		(R)-3,3,3-trifluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-2-fenil-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil) propanamida	3,61 CL (1) 586,67 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 128
604		(R)-2-cloro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-2-fenil-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil)-6-metilisonicotinamida	3,72 CL (1) 629,70 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 128

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
605		(S)-N-(1-(3-bromofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,41 CL (4) 628,08 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 7
606		(S)-N-(1-(3-bromofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,32 CL(4) 676,06 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7
607		(S)-N-(1-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,43 CL (4) 646,05 [M+H] ⁺	Procedimientos 62, 5, 6 y 7
608		(R)-N-(1-(4-(difluorometoxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,22 CL (4) 664,14 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7
609		(R)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-isopropilfenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,47 CL (4) 640,20 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
610		(R)-N-(1-(3-etoxy-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	3,606 CL(1) 660,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59 y 68
611		(R)-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-morfolinobenzamida	3,66 CL(1) 683,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 128
612		(R)-4,4,4-trifluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-fenil-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil) butanamida	3,455 CL(1) 600,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 128
613		(R)-5,5,5-trifluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-fenil-1-(4-(trifluorometil)fenil)etil) pentanamida	3,773 CL(1) 614,66 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 128
614		(S)-N-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-5,5,5-trifluoropentanamida	3,76 CL(1) 598,05 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 128
615		(S)-N-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4,4,4-trifluorobutanamida	3,73 CL(1) 587,04 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 128

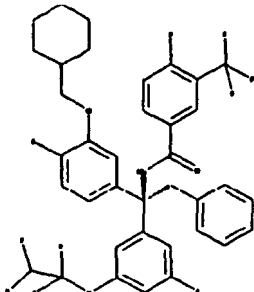
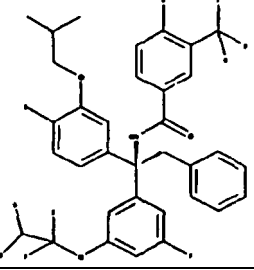
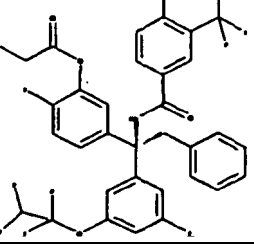
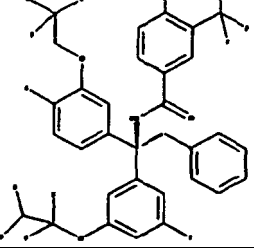
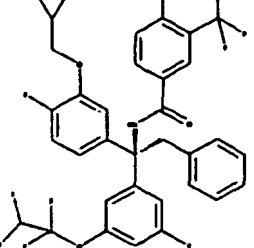
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
616		(S)-N-(1-(4-bromofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,44 CL (4) 628,19 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 7
617		(S)-N-(1-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,33 CL (4) 694,21 [M+H] ⁺	Procedimientos 62, 3, 5, 6 y 7
618		(R)-4,4,4-trifluoro-N-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)butanamida	3,628 CL (1) 532,15 [M+H] ⁺ + I	Procedimientos 4, 5, 6 y 128
619		(S)-N-(1-(3-cloro-4-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluorometoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	10,93 CL (7) 662,0 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7
620		(R)-N-(1-(4-bromofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,43 CL (4) 628,30 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 7

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
621		(R)-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,00 CL(1) 656,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4,5,6,7,59y 68
622		(R)-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,10 CL(1) 608,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 7, 59 y 68
623		(R)-4,4,4-trifluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)butanamida	3,85 CL(1) 560,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 128, 59 y 68
624		(R)-N-(1-(3-(ciclopentiloxi)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,24 CL(1) 700,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59 y 68
625		(R)-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)pirazolo[1,5-a]piridina-4-carboxamida	2,12 CL (1) 552,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 127

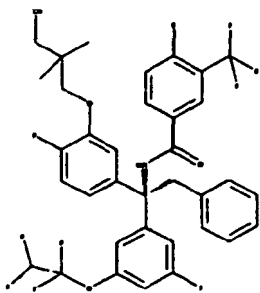
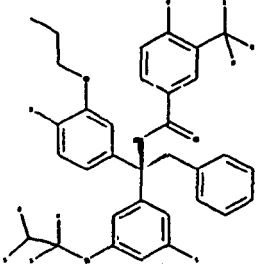
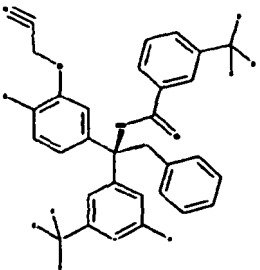
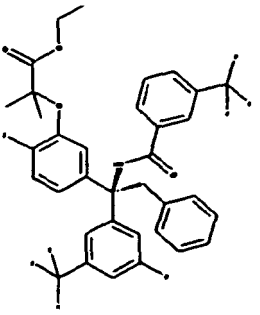
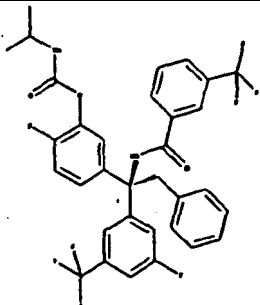
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
626		(R)-N-(1-(3-(ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,51 CL (1) 729,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4,5,6,7,59y 68
627		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isobutoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,23 CL (1) 688,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59 y 68
628		propionato de (R)-2-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)fenilo	3,905 CL(1) 688,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59 y 68
629		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	3,95 CL(1) 14,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59 y 68
630		(R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,04 CL(1) 686,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59 y 68

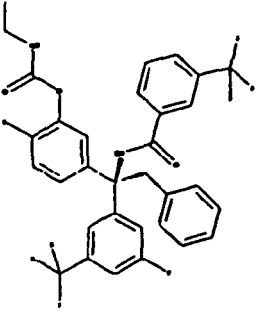
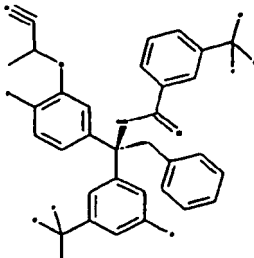
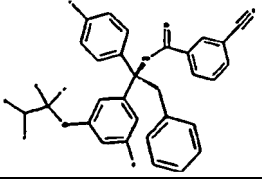
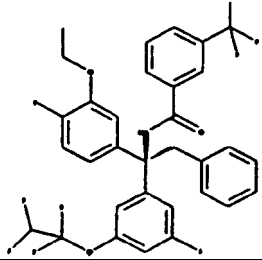
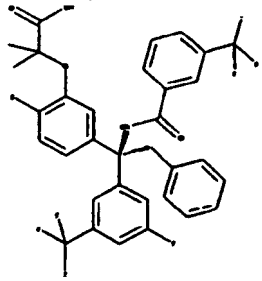
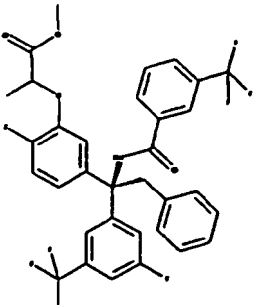
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
631		(R)-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	3,88 CL(1) 628,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7
632		Dimetilcarbamato de (R)-2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(trifluorometil)benzamido)etil)fenilo	2,21 CL (2) 637,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59 y 68
633		(R)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	645,487	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7
634		N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-hidroxi-3-fenilpropanamida	4,28 CL (11) 574,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 60 y 23
635		(R)-4,4,4-trifluoro-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)butanamida	3,56 CL(1) 580,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 128

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
636		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)fenil)-1-(3-(fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	3,833 CL (1) 718,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59 y 68
637		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-propoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,08 CL (1) 674,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59 y 68
638		(R)-N-(1-(3-(cianometoxi)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,24 CL(1) 605,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 7, 59 y 68
639		2-(2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(trifluorometil)benzamido)etil)fenoxi)-2-metilpropanoato de (R)-etilo	4,44 CL (1) 680,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 7, 59 y 68
640		isopropilcarbamato de (R)-2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(trifluorometil)benzamido)etil)fenil	2,20 CL (2) 651,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 7, 59 y 68

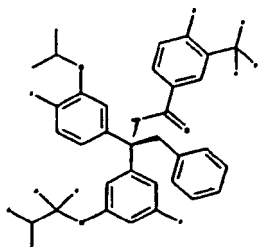
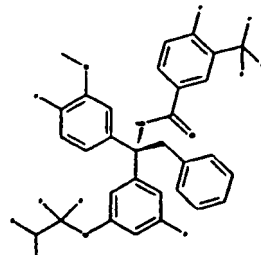
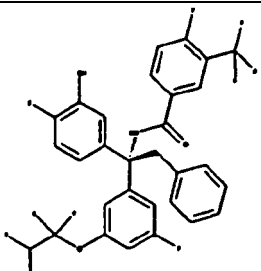
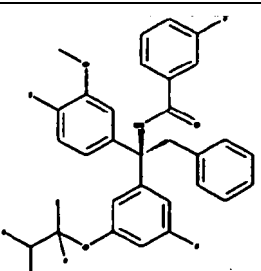
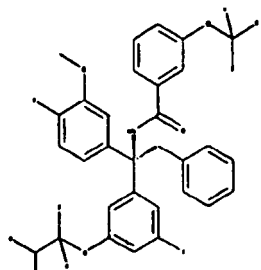
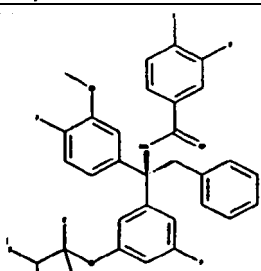
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
641		Etilcarbamato de (R)-2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(trifluorometil)benzamido)etil)fenil	2,15 CL (2) 637,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 7, 59 y 68
642		N-((1R)-1-(3-(1-cianoetoxi)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	2,18 CL (2) 619,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 7, 59 y 68
643		(R)-3-ciano-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)benzamida	2,07 CL (2) 555,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7
644		(R)-N-(1-(3-etoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	3,91 CL(1) 642,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59 y 68
645		Ácido (R)-2-(2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(trifluorometil)benzamido)etil)fenoxi)-2-metilpropanoico	2,23 CL (2) 652,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 7, 59, 68 y 23
646		2-(2-fluoro-5-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(trifluorometil)benzamido)etil)fenoxi)propanoato de metilo	2,24 CL (2) 652,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 7, 59 y 68

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
647		(R)-4,4,4-trifluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletil)butanamida	3,79 CL (1) 608,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 59, 68 y 128
648		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isobutylfenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,54 CL (4) 672,40 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6, 122 y 7
649		(R)-2-ciano-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)benzamida	2,14 CL (2) 577,4 [M+Na] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7
650		(R)-2,2,3,3,3-pentafluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)propanamida	2,11 CL (2) 409,2 [M-amida]	Procedimientos 3, 109, 110, 111, 112, 113, 114 y 115
651		(R)-2,2,3,3,3-pentafluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)propanamida	2,15 CL (2) Pico no ionizable	Procedimientos 4, 5, 6 y 115
652		(R)-N-(1-(4-fluoro-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo)fenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	2,33 CL (2) 660,5 [M+Na] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 7, 59 y 68

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
653		(S)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-(fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,35 CL (4) 674,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59 y 68
654		(S)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,21 CL(1) 645,14 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7
655		(S)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,06 CL (1) 632,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7 y 59
656		(R)-3-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)benzamida	3,63 CL (1) 578,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7
657		(R)-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometoxi)benzamida	3,87 CL(1) 644,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7
658		(R)-3,4-difluoro-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)benzamida	3,701 CL (1) 596,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7

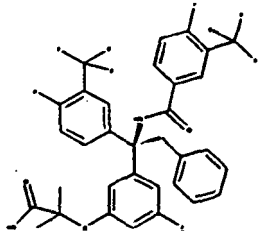
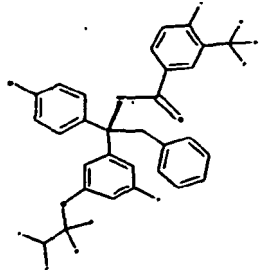
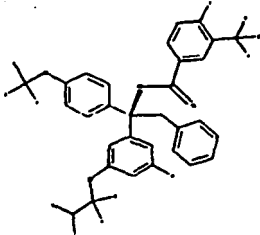
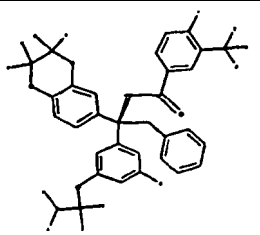
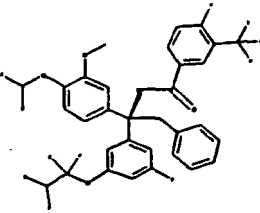
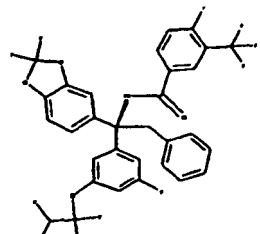
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
659		(R)-3-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)benzamida	3,85 CL (1) 606,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59 y 68
660		(R)-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometoxi)benzamida	4,06 CL (1) 672,6 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59 y 68
661		(R)-3,4-difluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)benzamida	3,91 CL (1) 624,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59 y 68
662		(R)-3-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-5-(trifluorometil)benzamida	4,08 CL (1) 674,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59 y 68
663		N-(1-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	2,335 CL (2) 641,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6, 7 y 56

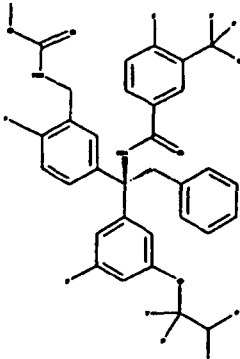
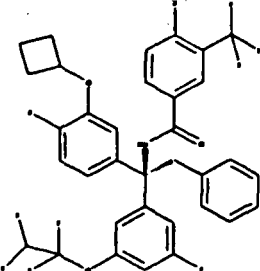
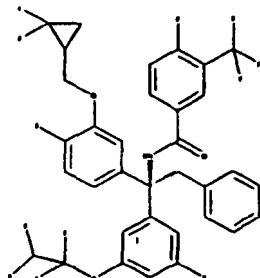
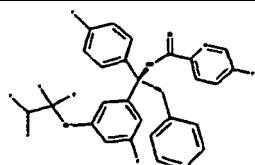
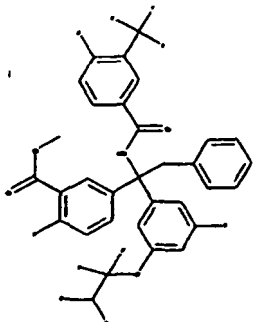
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
664		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,30 CL (1) 684,46 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7
665		(S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)propanamida	2,22 CL (2) Pico no ionizable	Procedimientos 3, 109, 110, 111, 112, 113, 114 y 115
666		(S)-2,2,3,3,3-pentafluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)propanamida	2,14 CL (2) pico no ionizable	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 115
667		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	2,19 CL (2) 584,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 49 y 7
668		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-isopropoxifenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	2,34 CL (2) 626,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 49, 7 y 68
669		2-(3-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)fenoxi)-2-metilpropanoato de (R)-metilo	2,26 CL (2) 684,6 [M+H] ⁺	Procedimientos 49, y 68

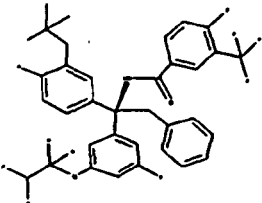
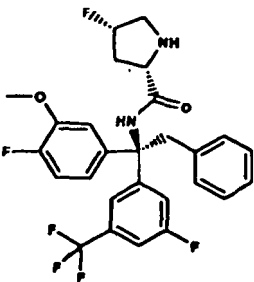
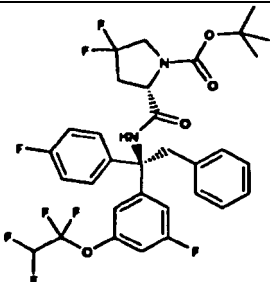
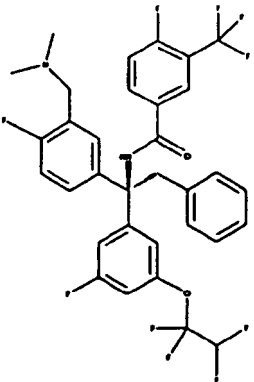
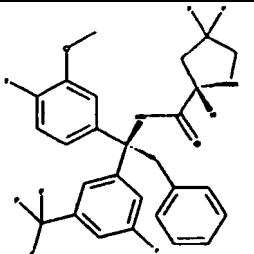
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
670		Ácido (R)-2-(3-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)fenoxi)-2-metilpropanoico	2,25 CL (2) 670,6 [M+H] ⁺	Procedimientos 49, 7, 68 y 23
671		(R)-N-(1-(4-bromofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,13 CL (4) 676,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7
672		(R)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-fenil-1-(4-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,13 CL (4) 682,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7
673		(R)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-fenil-1-(2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,21 CL (4) 728,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7
674		(R)-N-(1-(4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	3,95 CL (4) 694,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7
675		(R)-N-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,10 CL (4) 678,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7

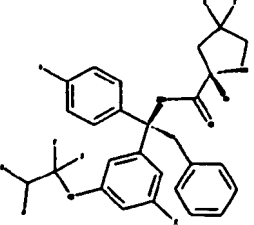
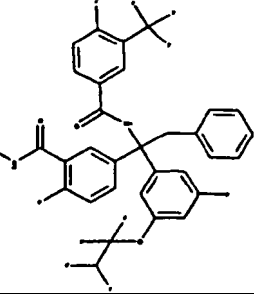
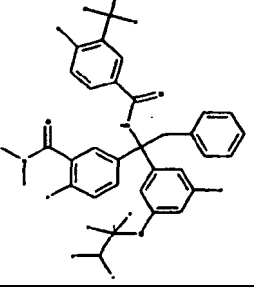
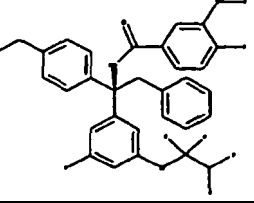
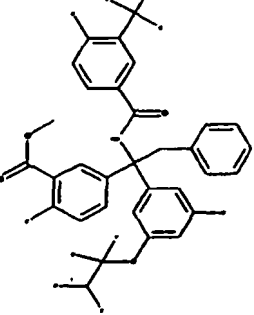
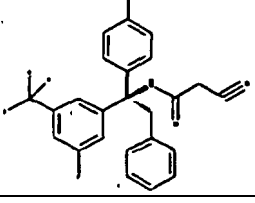
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
676		2-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)bencilcarbamato de (R)-metilo	10,26 CL (7) 703,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 63, 7, 64 y 82
677		(R)-N-(1-(3-ciclobutoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,12 CL (1) 686,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59 y 68
678		N-((1R)-1-(3-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	3,94 CL (1) 722,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59 y 68
679		(R)-5-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)picolinamida	4,13 CL (1) 549 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 71
680		2-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)benzoato de metilo	2,38 CL (9) 674 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6, 7, 56 y 57

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
681		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-neopentilfenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,60 CL (4) 686,43 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6, 122 y 7
682		(2S,4S)-4-fluoro-N-((R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)pirrolidina-2-carboxamida	3,94 CL (3) 523,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 71 y 39
683		4,4-difluoro-2-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletilcarbamoil)pirrolidina-1-carboxilato (S)-terc-butilo	4,218 CL (3) 659,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 71
684		(R)-N-(1-(3-((dimetilamino)metil)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,48 CL (1) 632,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6, 7, 56, 57, 100 y 102
685		(S)-4,4-difluoro-N-((R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)pirrolidina-2-carboxamida	4,008 CL (3) 541,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 71 y 39

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
686		(S)-4,4-difluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)pirrolidina-2-carboxamida	3,963 CL (3) 559,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 71 y 39
687		2-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-2-feniletil)-N-metilbenzamida	2,28 CL (9) 673 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 56, 57, 23 y 103
688		2-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-2-feniletil)-N,N-dimetilbenzamida	4,213 CL (11) 687 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 56, 57, 23 y 103
689		(R)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-1-(4-(hidroximetil)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	1,90 CL (12) 628 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 56, 57 y 100
690		2-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-2-feniletil)benzoato de metilo	2,353 CL (2) 674,0 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6, 56 y 57
691		(R)-2-ciano-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)acetamida	2,163 CL (1) 654,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 127

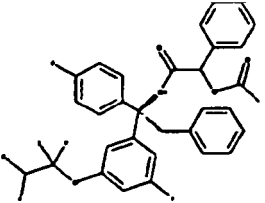
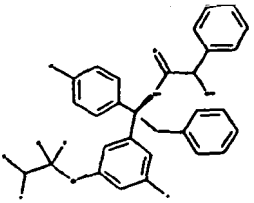
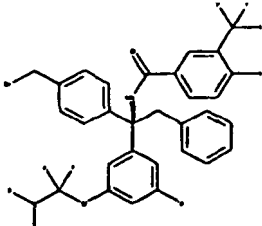
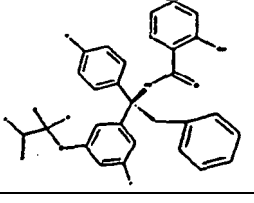
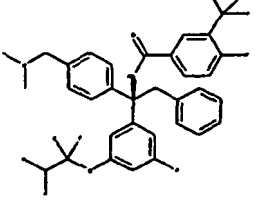
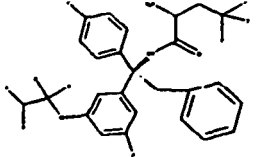
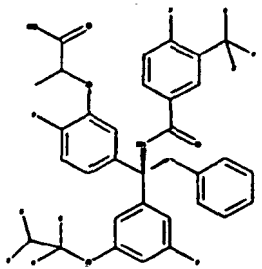
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
692		4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-metilbutanamida	3,67 CL (1) 594,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 128
693		(R)-4,4,4-trifluoro-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)butanamida	4,09 CL (1) 600,0 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 128
694		(R)-2,4-difluoro-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)benzamida	3,67 CL (1) 596,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7
695		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)benzamida	3,61 CL (1) 578,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7
696		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)benzamida	3,836 CL (1) 606,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59 y 68

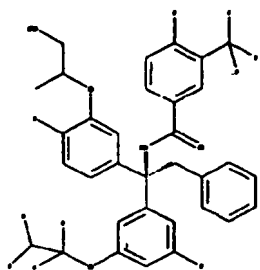
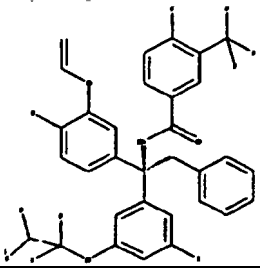
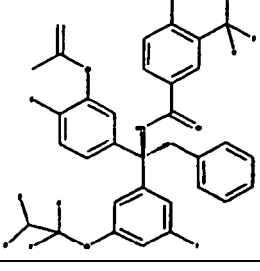
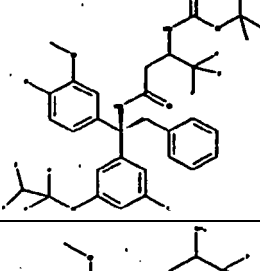
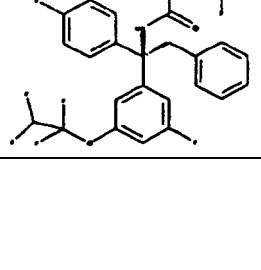
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
697		(R)-2,4,4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)benzamida	3,91 CL (1) 624,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 128, 59 y 68
698		(R)-4,4,4-trifluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)butanamida	4,05 CL (1) 628,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 128, 59 y 68
699		4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-metilbutanamida	3,911 CL (1) 622,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 128, 59 y 68
700		(S)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,36 CL (4) 700,32 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6 y 7
701		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,36 CL (4) 700,26 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6 y 7

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
702		Acetato de 2-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletilamino)-2-oxo-1-feniletilo	4,05 CL (1) 602,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7
703		N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2-hidroxi-2-fenilacetamida	3,82 CL (1) 560,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7 y 23
704		(R)-N-(1-(4-(bromometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	1,77 CL (9) 602,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 56, 57, 100 y 32
705		(R)-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-hidroxipicolinamida	2,22 CL (2) 547,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 71
706		(R)-N-(1-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	0,89 CL (12) 655 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 56, 57, 100 y 102
707		2-amino-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)butanamida	3,1 CL (1) 565,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 139, 140 y 141
708		Ácido 2-(2-fluoro-5-((R)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)fenoxi)propanoico	3,51 CL (1) 704,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59, 68 y 23

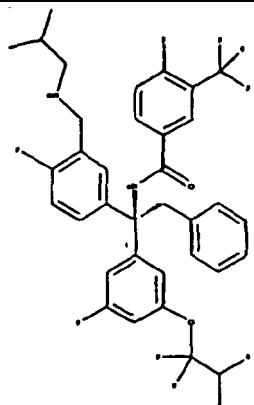
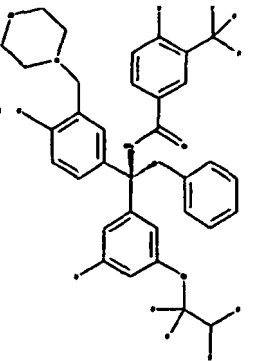
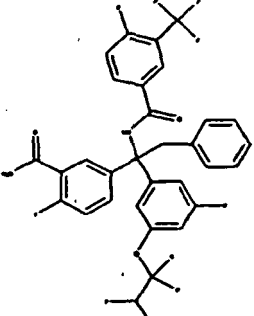
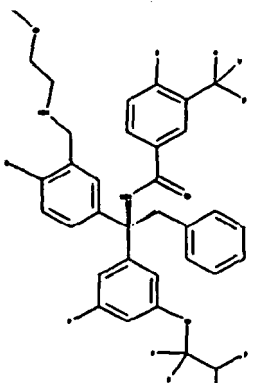
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
709		4-fluoro-N-((1R)-1-(4-fluoro-3-(1-hidroxiopropan-2-iloxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	3,588 CL (1) 690,6 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59, 68, 23 y 100
710		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(viniloxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	3,948 CL (1) 658,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59 y 106
711		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(prop-1-en-2-iloxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,053 CL (1) 672,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59 y 68
712		1,1,1-trifluoro-4-((R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletilamino)-4-oxobutan-2-ilcarbamato de <i>terc</i> -butilo	3,7 LC (1) 695,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 128
713		3-amino-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)butanamida	2,518 CL (1) 595,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 128 y 39

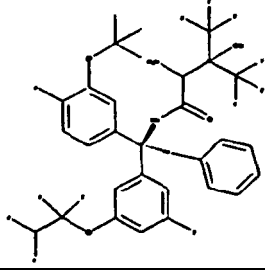
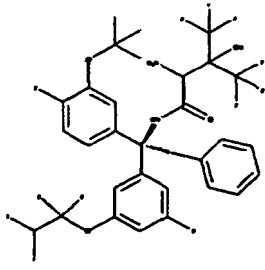
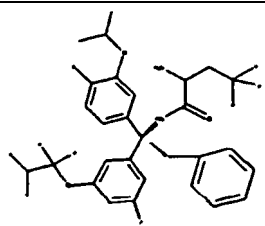
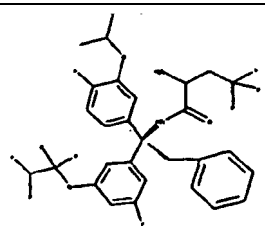
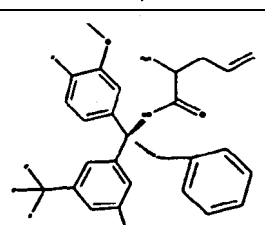
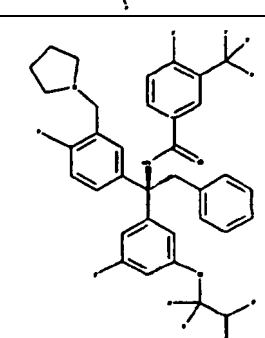
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
714		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-((isopropilamino)metil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	8,099 CL (7) 687 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6, 146, 7, 147 y 148
715		(R)-N-(1-(3-((ciclopropilamino)metil)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	3,656 CL (15) 685 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6, 146, 7, 147 y 148
716		(R)-N-(1-(3-((butilamino)metil)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	3,723 CL (15) 701 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6, 146, 7, 147 y 148

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
717		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-((isobutilamino)metil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	3,725 CL (15) 701 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6, 146, 7, 147 y 148
718		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	3,650 CL (15) 715 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6, 146, 7, 147 y 148
719		N-(1-(3-carbamoyl-4-nuorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,243 CL (13) 659 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6, 7, 56, 57, 23 y 136
720		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-((2-metoxietilamino)metil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	3,636 CL (15) 703 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6, 146, 7, 147 y 148

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
721		2-amino-N-((R)-1-(3-tert-butoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(trifluorometil)butanamida	2,09 CL (1) 721,0 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 109, 110, 111, 112, 108, 90, 91 y 92
722		2-amino-N-((R)-1-(3-tert-butoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(trifluorometil)butanamida	2,11 CL (1) 721,0 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 109, 110, 111, 112, 108, 90, 91 y 92
723		2-amino-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)butanamida	2,01 CL (2) 623,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 59, 68, 139, 140 y 141
724		2-amino-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)butanamida	2,04 CL (2) 623,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 59, 68, 139, 140 y 141
725		2-amino-N-((R)-1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)pent-4-enamida	2,2 CL (2) 505,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 140 y 39
726		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	3,606 CL (15) 699 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6, 146, 7, 147 y 148

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
727		(S)-3,3,3-trifluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-2,2-dihidroxiopropanamida	1,70 CL (14) 518,1 [M+H] ⁺	Procedimiento 4, 149, 150, 151, 152 y 159
728		(R)-N-(1-(3-ciclobutil-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	8,654 CL (16) 670,29 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6, 7 y 121
729		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopentilfenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,62 CL (4) 686,33 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6, 7 y 162
730		(R)-N-(1-(3-ciclohexil-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,67 CL (4) 698,37 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6, 7 y 162
731		(R)-3-ciano-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)benzamida	3,785 CL (1) 631,6 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 59, 68 y 7

(Cont.)

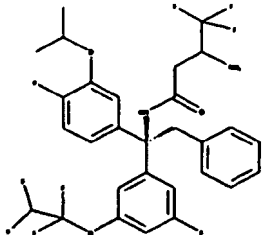
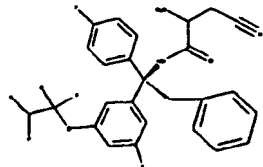
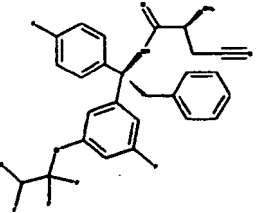
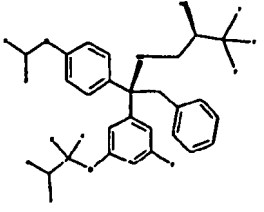
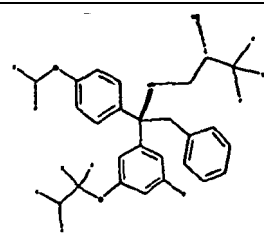
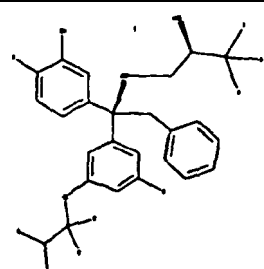
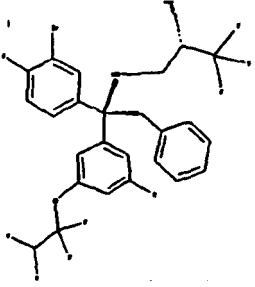
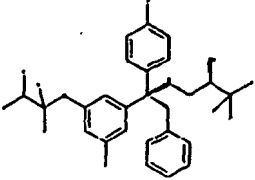
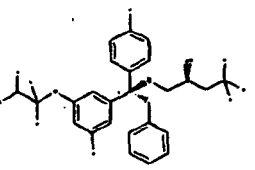
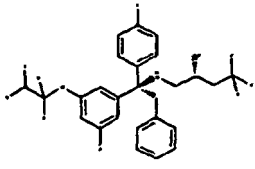
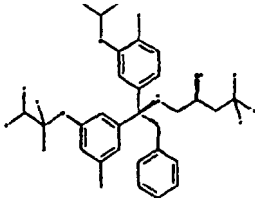
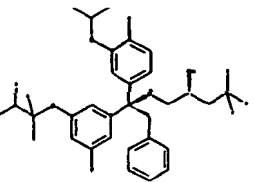
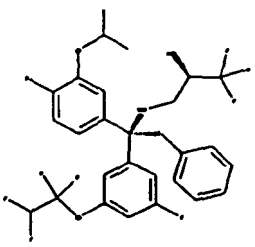
Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
732		3-amino-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)butanamida	2,69 CL (1) 623,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 59, 68, 143 y 144
733		2-amino-3-ciano-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)propanamida	1,83 CL (2) 522,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 140 y 39
734		(S)-2-amino-3-ciano-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)propanamida	3,12 CL (8) 522,0 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 140 y 39

TABLA 11

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
735		(R)-3-((R)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletilamino)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol	3,97 CL (4) 586,39 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 27 y 8
736		(S)-3-((R)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletilamino)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol	3,98 CL (4) 586,41 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 27 y 8
737		(R)-3-((S)-1-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletilamino)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol	4,23 CL (4) 616,31 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6, 27 y 8 3,

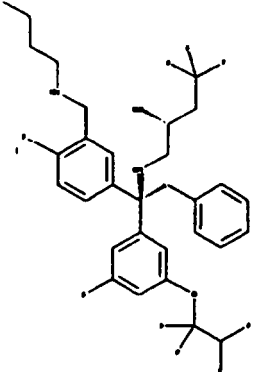
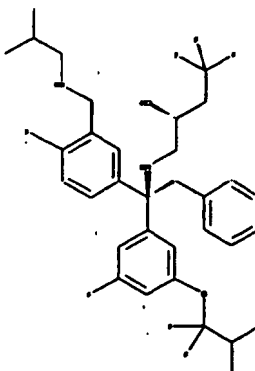
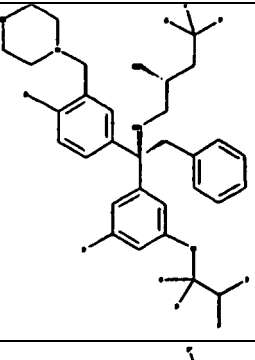
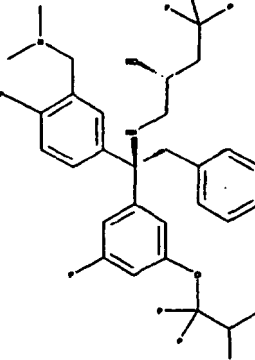
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
738		(S)-3-((S)-1-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletilamino)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol	4,21 CL (4) 616,32 [M+H] ⁺	Procedimientos 6, 27 y 8
739		(R)-1,1,1-trifluoro-3-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletilamino)propan-2-ol	2,097 CL (2) 538,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 27 y 8
740		(S)-4,4,4-trifluoro-1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletilamino)butan-2-ol	3,805 CL (1) 552,33 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 27 y 8
741		(R)-4,4,4-trifluoro-1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletilamino)butan-2-ol	1,835 CL (2) 552,33 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 27 y 8
742		(S)-4,4,4-trifluoro-1-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletilamino)butan-2-ol	2,00 CL (2) 610,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 27 y 8
743		(R)-4,4,4-trifluoro-1-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletilamino)butan-2-ol	2,002 CL (2) 610,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 27 y 8
744		(R)-1,1,1-trifluoro-3-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxy)fenil)-2-feniletilamino)propan-2-ol	2,25 CL (2) 596,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 27 y 8

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
745		(S)-1,1,1-trifluoro-3-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletilamino)propan-2-ol	2,21 CL (2) 596,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 27 y 8
746		4-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-fenil-1-((R)-4,4,4-trifluoro-2-hidroxibutilamino)etil) benzonitrilo	0,92 CL (12) 592 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 27, 8, y 56
747		4-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-fenil-1-((R)-4,4,4-trifluoro-2-hidroxibutilamino)etil)benzoato de metilo	0,91 CL(12) 592 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 27, 8, 56 y 57
748		(R)-1-((R)-1-4-(aminometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletilamino)-4,4,4-trifluorobutan-2-ol	1,33 CL (2)	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 27, 8, 56 y 101
749		(R)-1-((R)-1-(3-((ciclopropilamino)metil)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletilamino)-4,4,4-trifluorobutan-2-ol	7,418 CL (7) 621 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 27, 8, 146, 147 y 148

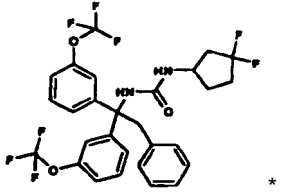
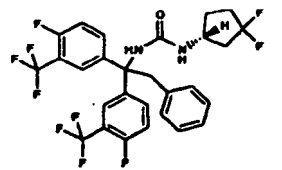
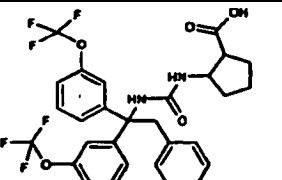
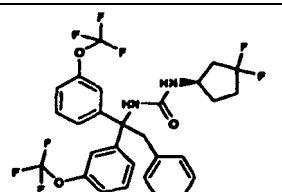
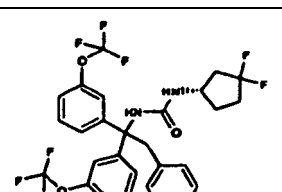
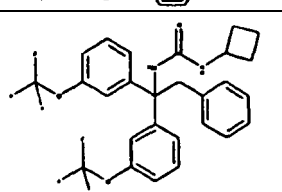
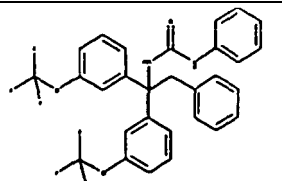
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
750		(R)-1-((R)-1-(3-((butilamino)metil)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletilamino)-4,4,4-trifluorobutan-2-ol	7,418 CL(7) 637 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 27, 8, 146, 147 y 148
751		(R)-4,4,4-trifluoro-1-((R)-1-(4-fluoro-3-((isobutilamino)metil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletilamino)butan-2-ol	4,46 CL(15) 637 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 27, 8, 146, 147 y 148
752		(R)-4,4,4-trifluoro-1-((R)-1-(4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletilamino)butan-2-ol	7,033 CL (7) 651 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6, 27, 8, 146, 147 y 148
753		(R)-1-((R)-1-(3-((dimetilamino)metil)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletilamino)-4,4,4-trifluorobutan-2-ol	7,133 CL (7) 609 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6, 27, 8, 146, 147 y 148

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
754		(R)-4,4,4-trifluoro-1-((R)-1-(4-fluoro-3-((2-metoxietilamino)metil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletilamino)butan-2-ol	6,90 CL (7) 639 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6, 27, 8, 146, 147 y 148
755		(R)-4,4,4-trifluoro-1-((R)-1-(4-fluoro-3-((isopropilamino)metil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletilamino)butan-2-ol	7,241 CL (7) 623 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6, 27, 8, 146, 147 y 148
756		(R)-1-((R)-1-(3-ciclopropoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletilamino)-4,4,4-trifluorobutan-2-ol	3,99 CL (1) 608,0 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 27, 8, 59, 106 y 107
757		(S)-3-((R)-1-(3-ciclopropoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletilamino)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol	4,19 CL(1) 594,0 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 27, 8, 59, 106 y 107

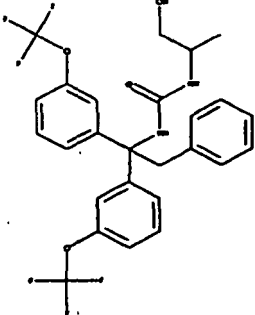
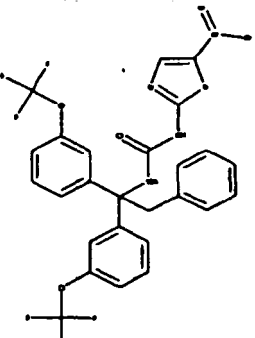
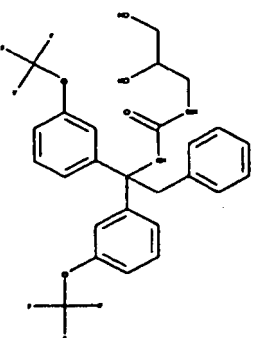
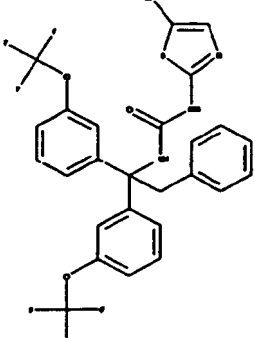
TABLA 12

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
758		1-(3,3-difluorociclopentil)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,25 CL (3) 589,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
759		(R)-1-(1,1-bis(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-feniletíl)-3-(3,3-difluorociclopentil)urea	4,13 CL (3) 593,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
760		Ácido 2-(3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ureido)ciclopentanocarboxílico	3,408 CL (1) 597,03 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 10
761		(R)-1-(3,3-difluorociclopentil)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,21 CL (3) 589,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
762		(S)-1-(3,3-difluorociclopentil)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,206 CL (3) 589,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
763		1-ciclobutil-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,25 CL (4) 539,11 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
764		1-fenil-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,281 CL (4) 561,06 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12

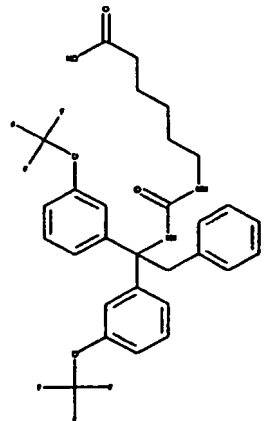
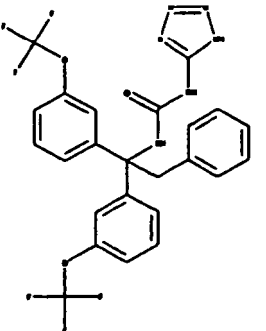
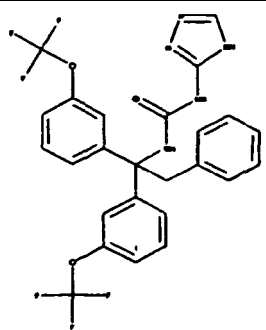
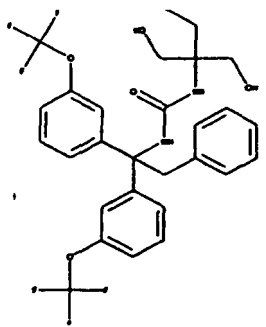
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
765		Ácido 4,4,4-trifluoro-3-(3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ureido)butanoico	624,452 CL (4) CL 625,10 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
766		1-(5-ciclopropil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,39 CL (4) 609,11 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
767		1-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)henil)etil)-3-(4-(trifluorometil)tiazol-2-il)urea	4,44 CL (4) 636,06 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
768		5-(3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ureido)-1,3,4-tiadiazol-2-carboxilato de etilo	4,42 CL (4) 641,09 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
769		(R)-1-(1-hidroxi-4-metilpentan-2-il)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,27 CL (4) 585,23 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
770		1-(1-hidroxiopropan-2-il)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,18 CL (4) 543,21 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
771		1-(5-nitrotiazol-2-il)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,40 CL (4) 612,50 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
772		1-(2,3-dihidroxiampil)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,11 CL (4) 559,19 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
773		1-(5-clorotiazol-2-il)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,56 CL (4) 602,05 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12

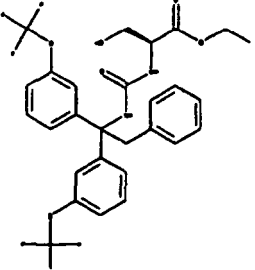
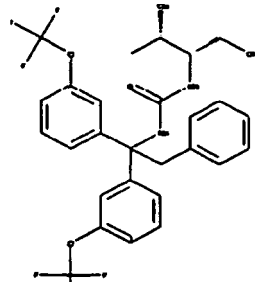
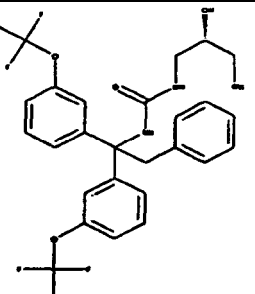
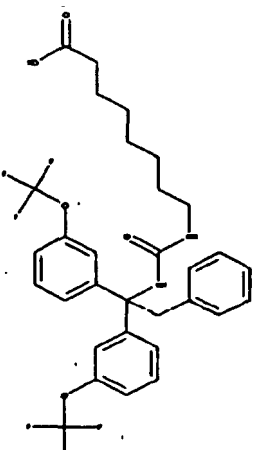
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
774		Ácido 6-(3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ureido)hexanoico	4,20 CL (4) 599,18 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
775		1-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(1H-tetrazol-5-il)urea	4,06 CL (4) 553,16 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
776		1-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(4H-1,2,4-triazol-3-il)urea	4,05 CL (4) 552,17 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
777		1-(1-hidroxi-2-(hidroximetil)butan-2-il)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,20 CL (4) 587,19 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12

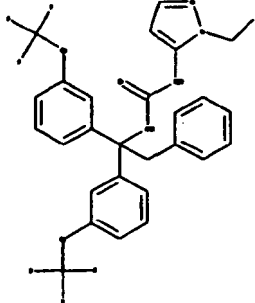
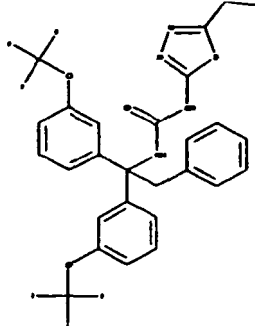
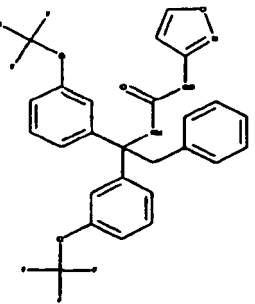
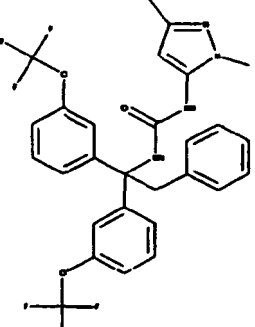
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
778		3-hidroxi-2-(3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ureido) propanoatodemetilo	4,07 CL (4) 587,16 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
779		1-(5-etil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,25 CL (4) 581,16 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
780		1-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,14 CL (4) 557,25 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
781		1-(5-acetil-4-metiltiazol-2-il)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,28 CL (4) 624,11 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
782		(R)-1-(2,3-dihidroxiopropil)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,04 CL (4) 559,19 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12

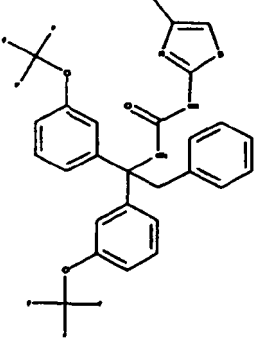
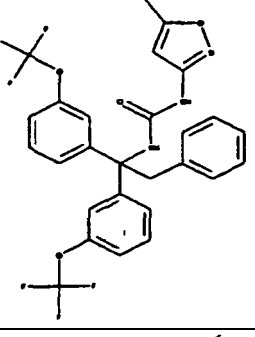
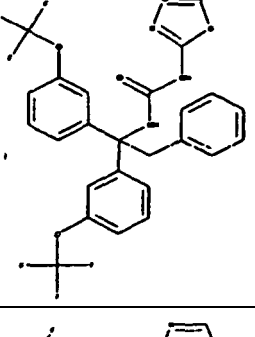
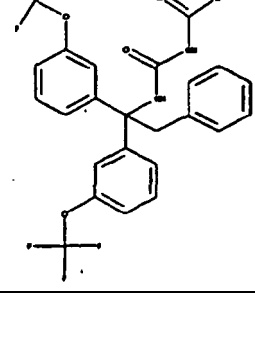
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
783		3-hidroxi-2-(3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ureido) propanoatode(S)-etilo	4,13 CL (4) 601,17 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
784		1-((2S,3S)-1,3-dihidroxiбутан-2-il)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,07 CL(4) 573,19 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
785		(S)-1-(2,3-dihidroxi-propil)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,03 CL(4) 559,19 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
786		Ácido 8-(3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ureido)octanoico	4,22 CL(4) 627,26 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12

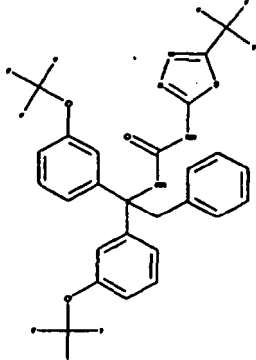
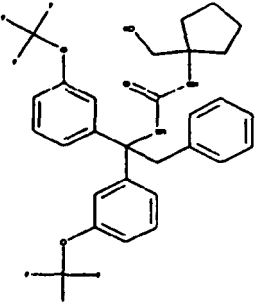
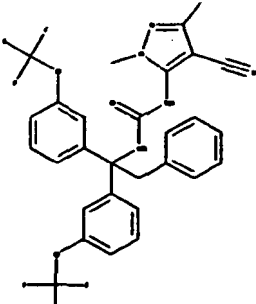
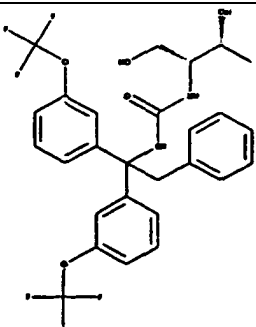
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
787		1-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,09 CL(4) 579,21 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
788		1-(5-etil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,27 CL (4) 597,11 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
789		1-(isoxazol-3-il)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,16 CL (4) 552,19 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
790		1-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	3,99 CL (4) 579,20 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
791		1-(4-metiltiazol-2-il)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,21 CL (4) 582,12 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
792		1-(5-metilisoxazol-3-il)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,23 CL (4) 566,18 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
793		1-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,18 CL (4) 583,12 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
794		1-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)urea	4,13 CL (4) 569,13 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
795		1-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(5-(trifluorometil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)urea	4,49 CL (4) 637,07 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
796		1-(1-(hidroximetil)ciclopentil)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,22 CL (4) 583,23 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
797		1-(4-ciano-1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,04 CL (4) 603,98 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
798		1-((2R,3R)-1,3-dihidroibutan-2-il)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,07 CL (4) 573,19 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
799		1-(3-isopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,12 CL (4) 607,23 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
800		1-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclohexil)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,24 CL (4) 597,21 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
801		1-(3-ciclopropil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,09 CL (4) 605,21 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
802		1-(5-metiltiazol-2-il)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,21 CL (4) 582,12 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
803		1-(4-ciano-1-metil-1H-pirazol-5-il)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,05 CL (4) 590,18 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
804		1-(5,6-dihidro-4H-ciclopenta[d]tiazol-2-il)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,40 CL (4) 608,12 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
805		1-(1,3-dihidroxi-2-metilpropan-2-il)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,08 CL (4) 573,22 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
806		1-(1-hidroxi-3-metilbutan-2-il)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,20 CL(4) 571,24 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12

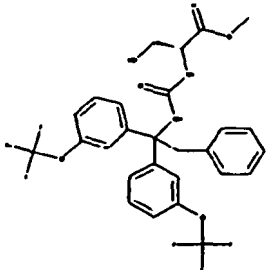
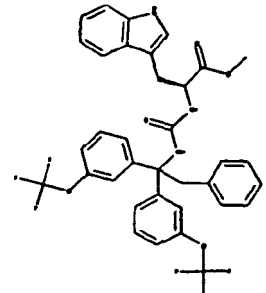
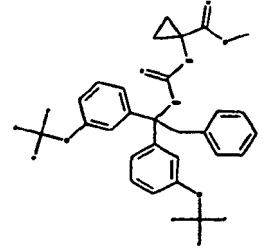
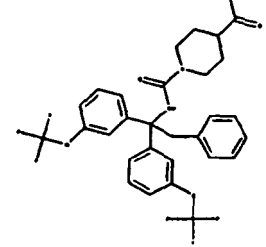
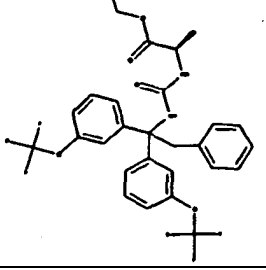
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
807		1-((1R,2S)-2-(hidroximetil)ciclohexil)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,23 CL(4) 597,23 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
808		1-((2S,3S)-1-hidroxi-3-metilpentan-2-il)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,26 CL(4) 585,24 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
809		1-(1-hidroxipentan-2-il)-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,21 CL(4) 571,23 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
810		3,3,4,4-tetrafluoro-N-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)pirrolidina-1-carboxamida	3,868 CL(3) 611,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
811		3-(3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ureido)butanoato de etilo	3,81 CL (10) 599,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12

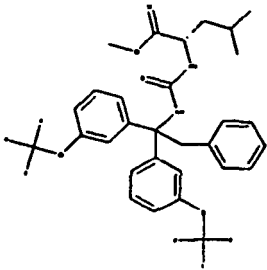
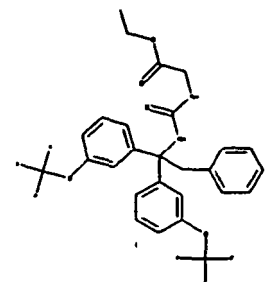
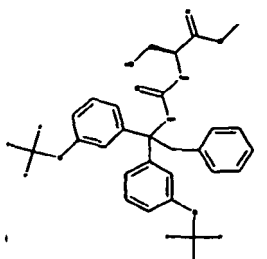
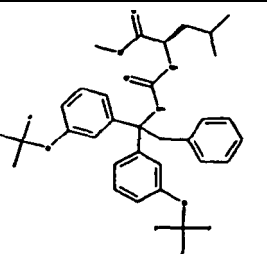
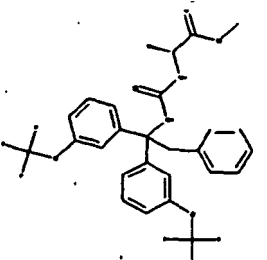
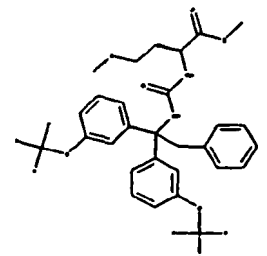
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
812		2-(1-metil-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ureido) acetato de etilo	3,85 CL (10) 585,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
813		2-(3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ureido) acetato de metilo	3,57 CL (10) 557,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
814		3-(3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ureido) propanoato de etilo	3,71 CL (10) 585,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
815		2-(3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ureido) propanoato de etilo	3,78 CL (10) 585,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
816		4-(3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ureido) butanoato de metilo	3,62 CL (10) 585,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12

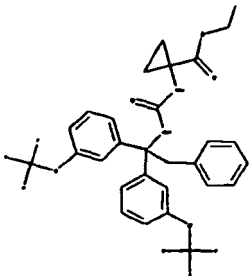
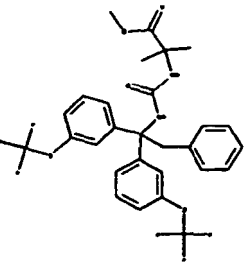
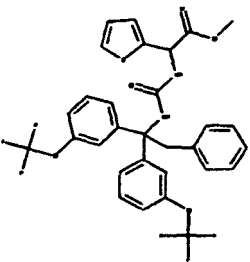
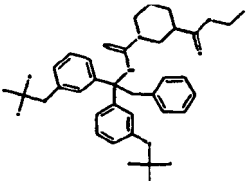
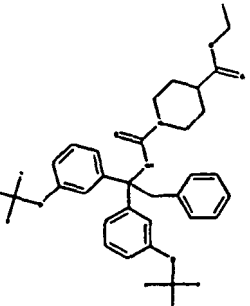
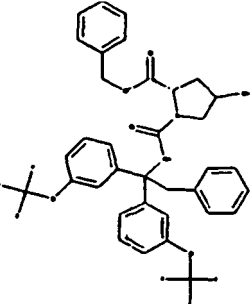
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
817		3-hidroxi-2-(3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ureido) propanoato de (R)-metilo	3,39 CL (10) 587,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
818		3-(1H-indol-3-il)-2-(3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ureido)propanoato de (S)-metilo	3,85 CL (10) 685,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
819		1-(3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ureido) ciclopropanocarboxilato de metilo	3,63 CL (10) 583,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 11,6 y 12
820		1-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etilcarbamoil)piperidina-4-carboxilatodemetilo	3,81 CL (10) 611,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
821		2-(3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ureido) propanoato de (R)-etilo	3,79 CL (10) 585,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
822		4-metil-2-(3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ureido) pentanoato de metilo	4,04 CL (10) 613,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
823		2-(3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ureido) acetato de etilo	3,74 CL (10) 571,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
824		3-hidroxi-2-(3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ureido) propanoato de (S)-metilo	3,44 CL (10) 587,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
825		4-metil-2-(3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ureido) pentanoato de (R)-metilo	4,04 CL (10) 613,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
826		2-(3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ureido) propanoato de (R)-metilo	3,73 CL (10) 571,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
827		4-(metiltio)-2-(3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ureido) butanoato de (R)-metilo	3,88 CL (10) 631,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
828		1-(3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ureido) ciclopropanocarboxilato de etilo	3,80 CL (10) 597,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
829		2-metil-2-(3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ureido) propanoato de metilo	3,80 CL (10) 585,0 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
830		2-(3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ureido)-2-(tiofen-2-il) acetato de metilo	3,92 CL (10) 639,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
831		1-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etilcarbamoil)piperidina-3-carboxilato de etilo	3,99 CL (10) 625,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
832		1-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etilcarbamoil)piperidina-4-carboxilato de etilo	3,90 CL (10) 625,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
833		4-hidroxi-1-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etilcarbamoil)pirrolidina-2-carboxilato de (2S)-bencilo	3,76 CL (10) 689,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
834		1-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)carbamoil)piperidina-2-carboxilato de (R)-metilo	3,95 CL (10) 611,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 12
835		Ácido(R)-2-(3-(2-fenil)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ureido) propanoico	2,62 CL (10) 557,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6,12 y 23
836		Ácido1-(3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)ureido) ciclobutanocarboxílico	2,94 CL (10) 583,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6,12 y 23

TABLA 13

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
837		(S)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletanamina	4,32 CL (1) 553,90 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6 y 13
838		(R)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletanamina	2,23 CL (2) 660,39 [M+H] ⁺	Procedimientos 109, 110, 111,112,113,114 y 13

(Cont.)

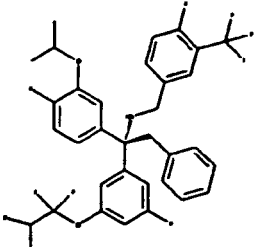
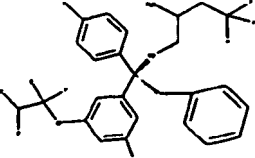
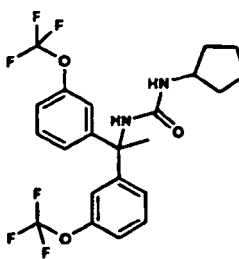
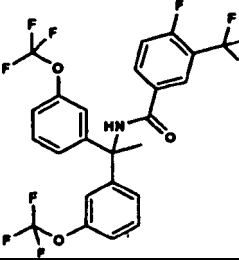
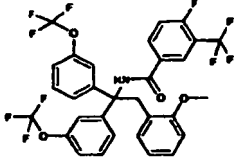
Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
839		(S)-N-(4-fluoro-3-(trifluorometil)bencil)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletanamina	2,23 CL (2) 660,38 [M+H] ⁺	Procedimientos 109, 110, 111, 112, 113, 114 y 13
840		4,4,4-trifluoro-N1-((R)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil) butano-1,2-diamina	3,55 CL (1) 551,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 13 y 141

TABLA 14

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
841		1-(1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-ciclopentilurea	4,26 CL (1) 477,34 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 2
842		N-(1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,38 CL (1) 556,24 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 7
843		4-fluoro-N-(2-(2-metoxifenil)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,116 CL (1) 661,98 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 7

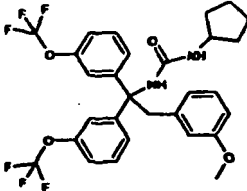
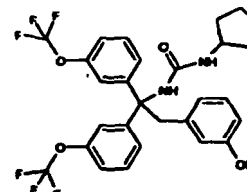
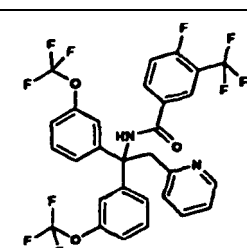
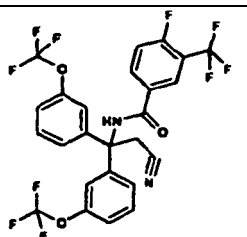
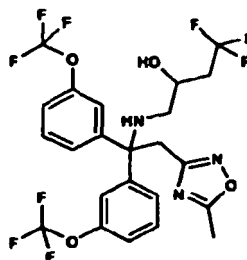
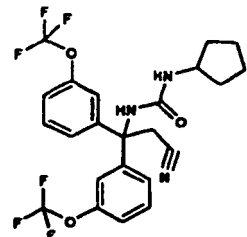
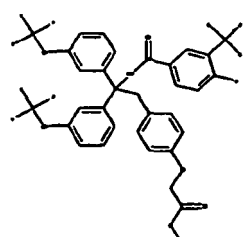
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
844		N-(1,1-bis(3-(trifluoromethoxy)fenil)but-3-enil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,37 CL (1) 582,25 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 7
845		1-(1,1-bis(3-(trifluoromethoxy)fenil)but-3-enil)-3-ciclopentilurea	4,26 CL (1) 503,33 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 2
846		3-oxo-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)-1,1-bis(3-(trifluoromethoxy)fenil)propilcarbamato de metilo	3,81 CL (1) 548,90 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 14, 23, 128 y 82
847		1-ciclopentil-3-(2-(2-fluorophenyl)-1,1-bis(3-(trifluoromethoxy)fenil)etil) urea	3,766 CL (1) 571,06 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 2
848		1-ciclopentil-3-(2-(4-metoxifenil)-1,1-bis(3-(trifluoromethoxy)fenil)etil) urea	4,37 CL (11) 583,03 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 2
849		4-fluoro-N-(2-(4-metoxifenil)-1,1-bis(3-(trifluoromethoxy)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,52 CL (11) 661,96 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 7

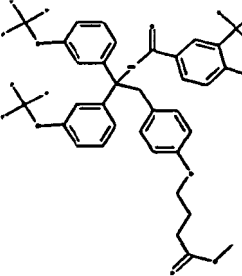
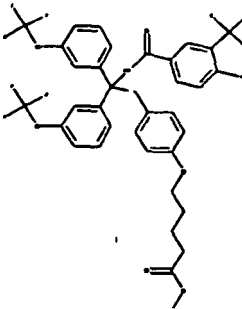
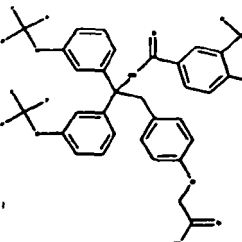
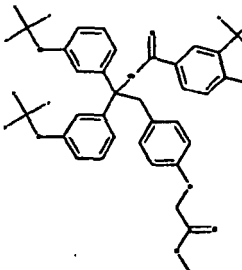
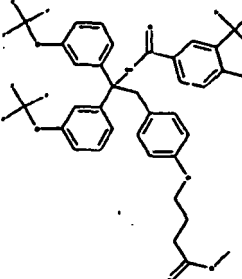
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
850		1-ciclopentil-3-(2-(4-hidroxifenil)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil) urea	4,21 CL (11) 569,17 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 2 y 59
851		4-fluoro-N-(2-(4-hidroxifenil)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,28 CL (11) 648,12 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 7 y 59
852		1-(2-(bifenil-4-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-ciclopentilurea	4,74 CL (11) 629,20 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 2
853		1-ciclopentil-3-(3-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propil) urea	4,54 CL (11) 567,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 2
854		4-fluoro-N-(2-(2-hidroxifenil)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	3,953 CL(1) 648,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 7 y 59
855		4-fluoro-N-(2-(3-metoxifenil)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,50 CL(11) 662,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 7 11, 6,
856		4-fluoro-N-(2-(3-hidroxifenil)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,30 CL (11) 648,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 7 y 59

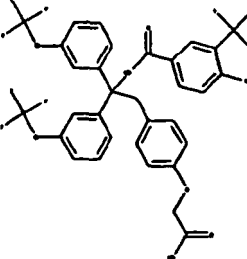
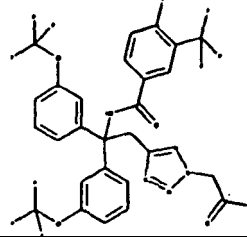
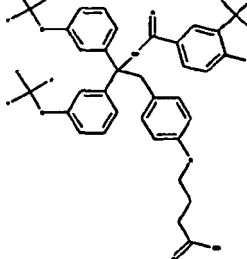
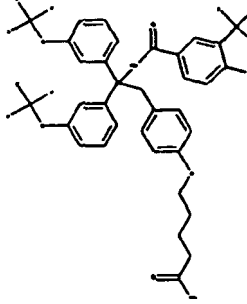
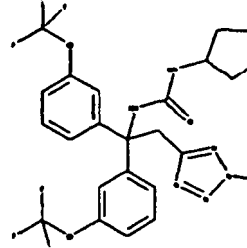
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
857		1-ciclopentil-3-(2-(3-metoxifenil)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil) urea	4,44 CL(11) 583,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 2
858		1-ciclopentil-3-(2-(3-hidroxifenil)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)urea	4,19 CL(11) 569,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 2 y 59
859		4-fluoro-N-(2-(piridin-2-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,03 CL(1) 633,13 [M+H] ⁺	Procedimientos 11,20, 6 y 7
860		N-(2-ciano-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,04 CL(1) 581,16 [M+H] ⁺	Procedimientos 11,18, 6 y 7
861		4,4,4-trifluoro-1-(2-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil) etilamino)butan-2-ol	3,78 CL(1) 574,22 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 17 y 8
862		1-(2-ciano-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-ciclopentilurea	3,83 CL(1) 502,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 11,18, 6 y 2
863		2-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)acetato de metilo	4,37 CL(11) 720,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 7, 59 y 68

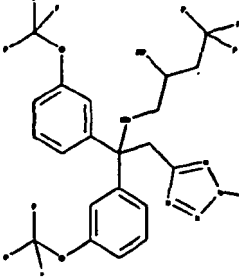
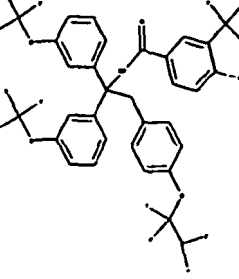
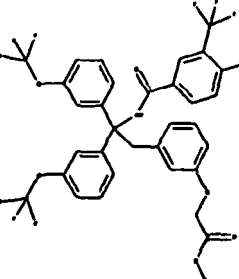
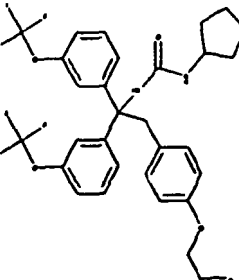
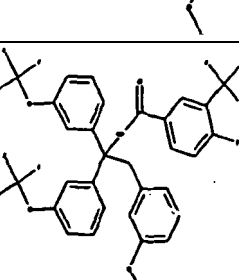
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
864		4-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)butanoato de metilo	4,50 CL(11) 748,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 7, 59 y 68
865		5-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)pentanoato de metilo	4,59 CL(11) 762,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 7, 59 y 68
866		Ácido 2-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)acético	4,28 CL(11) 706,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 7, 59, 68 y 23
867		2-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)acetato de metilo	4,365 CL (11) 720,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 7, 59 y 68
868		4-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)butanoato de metilo	4,503 CL(11) 748,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 7, 59 y 68

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
869		Ácido 2-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)acético	4281 CL(11) 706,1 [M+M] ⁺	Procedimientos 11, 6, 7, 59, 68 y 23
870		2-(5-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-2H-tetrazol-2-il)acetato de metilo	4,04 CL(1) 696,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 18, 6, 7, 79 y 163
871		Ácido 4-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)butanoico	4,336 CL(11) 734,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 7, 59, 68 y 23
872		Ácido 5-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)pentanoico	4,376 CL(11) 748,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 7, 59, 68 y 23
873		1-ciclopentil-3-(2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil) urea	3,89 CL(1) 559,26 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 18, 6, 2, 79 y 80

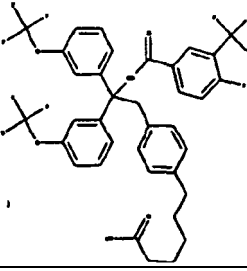
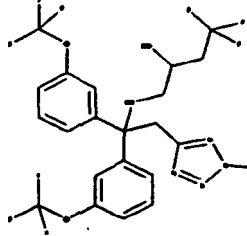
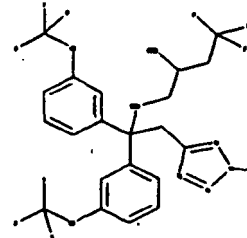
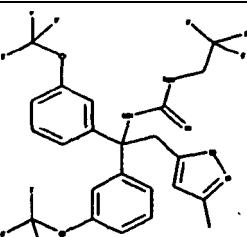
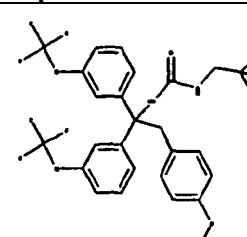
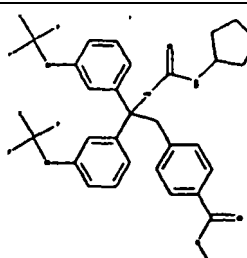
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
874		4,4,4-trifluoro-1-(2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etilamino)butan-2-ol	3,72 CL (1) 574,23 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 18, 6, 8, 79 y 80
875		4-fluoro-N-(2-(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,305 CL(11) 748,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 7, 59 y 3
876		2-(3-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)acetato de metilo	4,363 CL(11) 720,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 7, 59 y 68
877		2-(4-(2-(3-ciclopentilureido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)acetato de metilo	4,293 CL(11) 641,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 2, 59 y 68
878		Ácido 2-(3-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)acético	4,286 CL(11) 706,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 7, 59, 68 y 23

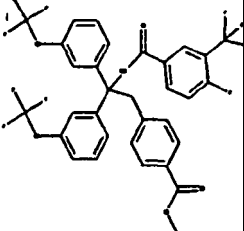
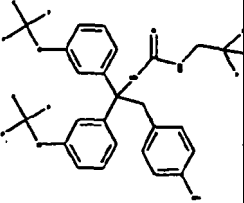
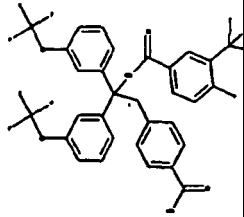
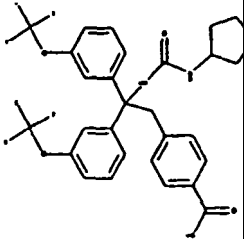
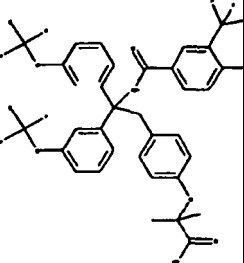
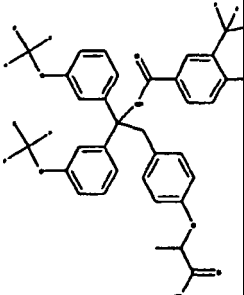
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
879		Ácido 6-(4-(2-(3-ciclopentilureido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)hexanoico	4,39 CL(11) 683,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 2, 59, 129 y 23
880		2-(3-(2-(3-ciclopentilureido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)acetato de metilo	4,278 CL(11) 641,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 2, 59 y 68
881		Ácido 2-(4-(2-(3-ciclopentilureido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)acético	4,223 CL(11) 627,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 2, 59, 68 y 23
882		Ácido 2-(3-(2-(3-ciclopentilureido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)acético	4,198 CL(11) 627,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 2, 59, 68 y 23
883		Ácido 4-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenil)butanoico	2,21 CL (2) 718,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 72, 73, 74, 75 y 76

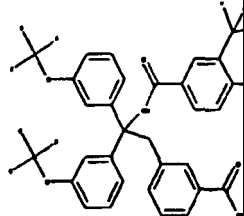
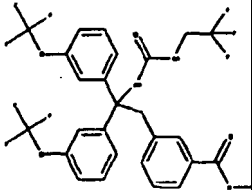
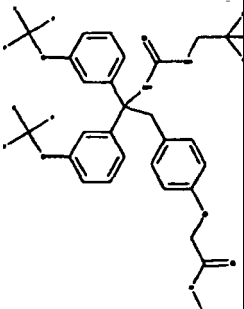
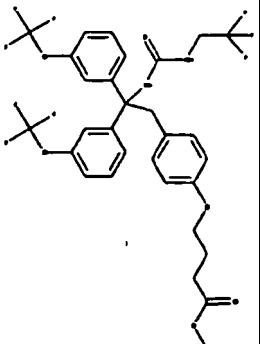
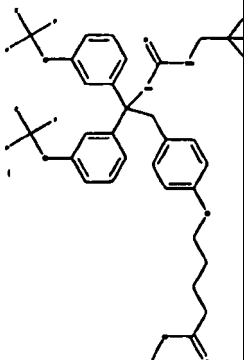
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
884		Ácido 6-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenil)hexanoico	2,28 CL (2) 746,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 72, 73, 74, 75 y 76
885		4,4,4-trifluoro-1-(2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil) etilamino)butan-2-ol	3,62 CL(1) 574,04 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 18, 68, 79 y 80
886		4,4,4-trifluoro-1-(2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil) etilamino)butan-2-ol	3,69 CL (1) 574,13 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 18, 68, 79 y 80
887		1-(2-(3-metilisoxazol-5-il)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	3,81 CL(1) 572,11 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 17, 2 y 9
888		1-(2-(4-metoxifenil)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	4,291 CL(11) 597,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 25
889		4-(2-(3-ciclopentilureido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil) benzoato de metilo	4,345 CL(11) 611,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 72, 73, 74, 75 y 2

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
890		4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil) benzoato de metilo	4,448 CL (11) 690,1 [M+M] ⁺	Procedimientos 11, 72, 73, 74, 75 y 7
891		1-(2-(4-hidroxifenil)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	4,101 CL(11) 583,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6,25 y 59
892		Ácido 4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil) benzoico	4,286 CL(11) 676,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 72, 73, 74, 75, 7 y 23
893		Ácido 4-(2-(3-ciclopentilureido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil) benzoico	4,208 CL(11) 597,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 72, 73, 74, 75 y 23
894		Ácido 2-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)-2-metilpropanoico	4,366 CL(11) 734,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 7, 59, 68 y 23
895		Ácido 2-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil) fenoxi) propanoico	4,388 CL(11) 719,87 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 7, 59, 68 y 23

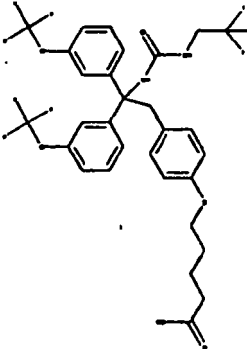
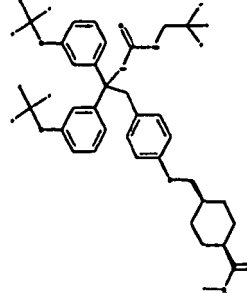
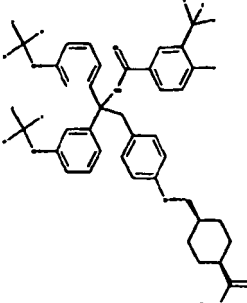
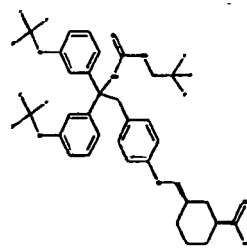
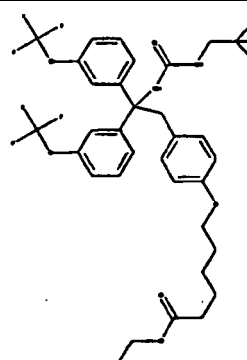
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
896		Ácido 3-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil) benzoico	4,266 CL(11) 675,84 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 72, 73, 74, 75, 7 y 23
897		3-(2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil) benzoato de metilo	4,246 CL(11) 625,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 72, 73, 74, 75 y 25
898		2-(4-(2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil) fenoxi)acetato de metilo	4,196 CL(11) 655,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 25, 59 y 68
899		4-(4-(2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)butano ato de metilo	4,31 CL(11) 683,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 25, 59 y 68
900		5-(4-(2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)pentan oato de metilo	4,371 CL(11) 697,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 25, 59 y 68

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
901		Ácido (1r,4r)-4-((4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)metil)ciclohexanocarboxílico	4,546 CL(11) 788,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 7, 59 y 129
902		Ácido (1r,4r)-4-((4-(2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)metil)ciclohexanocarboxílico	4,35 CL(11) 723,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 25, 59 y 129
903		Ácido 3-(2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)benzoico	4,07 CL(11) 611,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 72, 73, 74, 75, 25 y 23
904		Ácido 2-(4-(2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)acético	4,13 CL(11) 641,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 25, 59, 68 y 23
905		Ácido 4-(4-(2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)butanoico	4,188 CL(11) 669,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 25, 59, 68 y 23

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
906		Ácido 5-(4-(2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)pentanoico	4,243 CL(11) 683,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 25, 59, 68 y 23
907		4-((4-(2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)metil)ciclohexanocarboxilato de (1s,4s)-metilo	4,611 CL (11) 737,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 25, 59 y 129
908		4-((4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)metil)ciclohexanocarboxilato de (1s,4s)-metilo	4,943 CL(11) 802,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 7, 59 y 129
909		(3-((4-(2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)metil)ciclohexanocarboxilato de 1S,3R)-metilo	4,61 CL(11) 737,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 25, 59 y 129
910		6-(4-(2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)hexanoato de etilo	4,535 CL(11) 725,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 25, 59 y 129

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
911		N-(2-ciano-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-4-morfolinobenzamida	3,83 CL(1) 580,15 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 18, 6, y 7
912		Ácido (1s,4s)-4-((4-(2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)metil)ciclohexanocarboxílico	4,413 CL(11) 723,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 25, 59, 129 y 23
913		Ácido (1s,4s)-4-((4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)metil)ciclohexanocarboxílico	4,633 CL(11) 788,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 111, 6, 7, 59, 129 y 23
914		Ácido (1S,3R)-3-((4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)metil)ciclohexanocarboxílico	4,625 CL(11) 788,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 7, 59, 129 y 23
915		Ácido (1S,3R)-3-((4-(2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)metil)ciclohexanocarboxílico	4,431 CL(11) 723,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 25, 59, 129 y 23

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
916		Ácido 6-(4-(2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)hexanoico	4,315 CL(11) 6972 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 25, 59, 129 y 23
917		2-((4-(2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ueido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)metil)ciclohexanocarboxilato de (1R,2R)-metilo	4,583 CL(11) 737,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 25, 59 y 129
918		Ácido 6-(4-(2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenil)hexanoico	2,205 CL (2) 681,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 72, 73, 74, 77, 24 y 23
919		4-(4-(2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenil)butanoato de etilo	2,233 CL (2) 681,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 72, 73, 74, 77 y 24
920		3-(3-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)prop-1-inil)benzoato de metilo	4,90 CL(11) 820,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 7, 59 y 129

(Cont.)

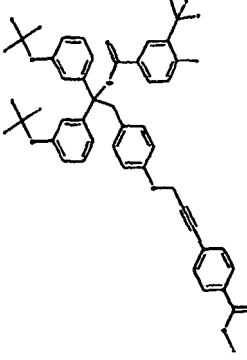
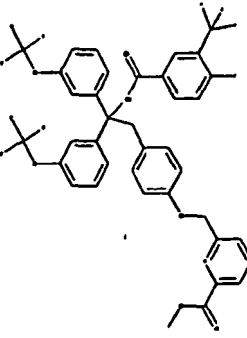
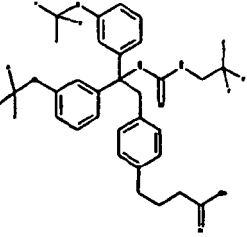
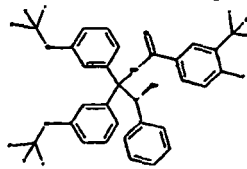
Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
921		4-(3-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)prop-1-inil)benzoato de metilo	4,856 CL(11) 820,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 7, 59 y 129
922		6-((4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenoxi)metil)picolinato de metilo	4,506 CL(11) 797,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 7, 59 y 129
923		Ácido 4-(4-(2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)fenil)butanoico	2,128 CL (2) 653,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 72, 73, 74, 77, 24 y 23
924		(R)-4-fluoro-N-(2-hidroxi-2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,128 CL(11) 648,0 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 123, 124, 125, 126 y 127

TABLE 15

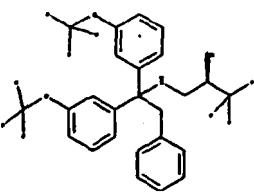
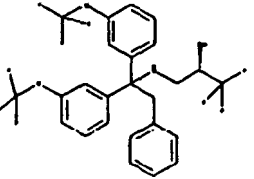
Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
925		(R)-1,1,1-trifluoro-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino)propan-2-ol	2,188 CL (2) 554,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 27 y 8
926		(S)-1,1,1-trifluoro-3-(2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etil)amino)propan-2-ol	2,193 CL (2) 554,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6, 27 y 8

TABLA 16

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
927		1,1,1-tricloro-2-metilpropan-2-il-2-(2-metoxifenil)-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etilcarbamato	4,266 CL(1) 675,33 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 82
928		2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etilcarbamato de neopentilo	4,45 CL(1) 556,25 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 82
929		2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etilcarbamato de isobutilo	4,38 CL(1) 542,20 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 82
930		2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etilcarbamato de 2-fluoroetilo	4,17 CL(1) 532,17 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 82
931		2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etilcarbamato de propilo	4,30 CL(1) 528,20 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 82
932		2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etilcarbamato isopropilo	4,30 CL(1) 528,20 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 82
933		2-fenil-1,1-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)etilcarbamato de 3-(trifluorometil)fenilo	4,42 CL(1) 630,26 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 82
934		3-fenil-2,2-bis(3-(trifluorometoxi)fenil)propilcarbamato de 2-fluoroetilo	4,20 CL (4) 546,14 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 82

(Cont.)

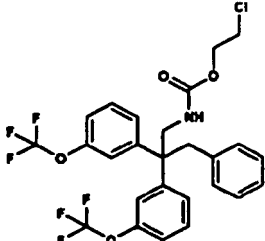
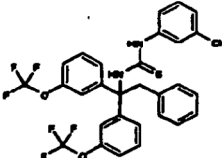
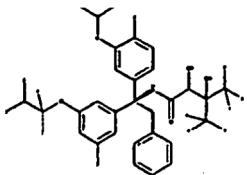
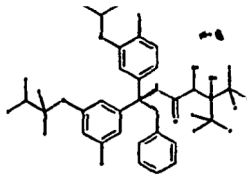
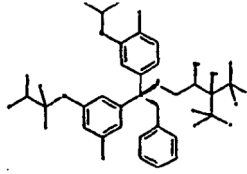
Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
935		3- fenil-2,2-bis (3-(trifluorometoxi) fenil)propilcarbamato de 2-cloroetilo	4,28 CL (4) 562,08 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 82

TABLA 17

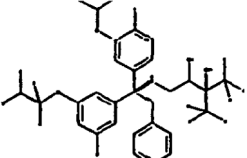
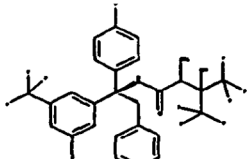
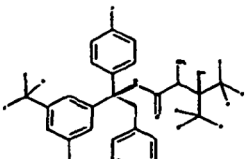
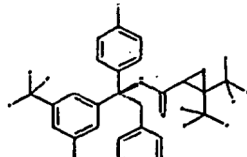
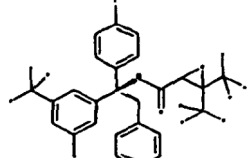
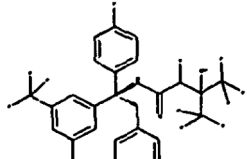
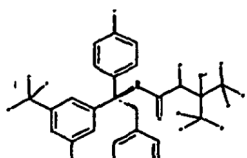
Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
936		1-(3-clorofenil)-fenil-1,1-bis (trifluorometoxi) fenil)etil)tiourea	3-(2-4,51 CL(1) 612,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 11, 6 y 83

5

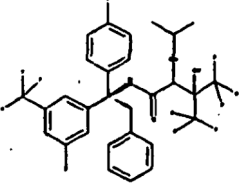
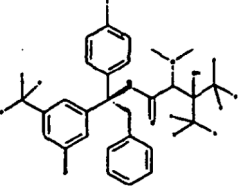
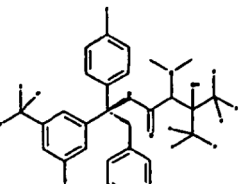
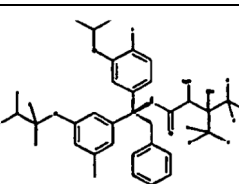
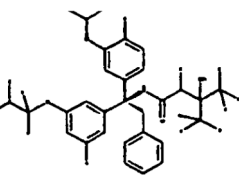
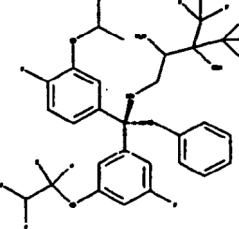
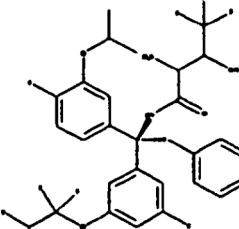
TABLA 18

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
937		4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2,3-dihidroxi-3-(trifluorometil)butanamida	4,181 CL(11) 708,38 [M+H] ⁺ TA = 40 min (AD, EtOH/MeOH/heptano, 4 % isocrática, 40 ml/min)	Procedimientos 3, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 84, 85 y 86
938		4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2,3-dihidroxi-3-(trifluorometil)butanamida	4,178 CL(11) 708,39 [M+H] ⁺ TA = 50 min (AD, EtOH/MeOH/heptano, isocrática al 4 %, 40 ml/min)	Procedimientos 3, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 84, 85 y 86
939		1,1,1-trifluoro-4-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletilamino)-2-(trifluorometil)butano-2,3-diol	4,12 CL(11) 694,39 [M+H] ⁺ (preparado a partir del Ejemplo anterior 937)	Procedimientos 3, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 84, 85, 86 y 89

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
940		1,1,1-trifluoro-4-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletilamino)-2-(trifluorometil)butano-2,3-diol	4,108 CL(11) 694,39 [M+H] ⁺ (preparado a partir del Ejemplo anterior 938)	Procedimientos 3, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 84, 85, 86 y 89
941		2-amino-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)butanamida	2,065 CL(2) 601,2 [M+H] ⁺ TA = 11,458 min (HPLC Prep, YMC Sunfire 5μ, C18, 30 x 100 mm, MeOH/H ₂ O/TFA, 30-100 % durante 12 min)	Procedimientos 4, 5, 6, 90, 91 y 92
942		2-amino-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)butanamida	2,085 CL(2) 601,3 [M+H] ⁺ TA = 11,619 min (HPLC Prep, YMC Sunfire 5μ, C18, 30 x 100 mm, MeOH/H ₂ O/TFA, 30-100 % durante 12 min)	Procedimientos 4, 5, 6, 90, 91 y 92
943		N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3,3-bis(trifluorometil)oxirano-2-carboxamida	4,186 CL 582,3 [M-H] ⁺ TA = 28-30 min (AD, IPA/heptano, isocrática al 5 %, 50 ml/min)	Procedimientos 4, 5, 6, 90 y 91
944		N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3,3-bis(trifluorometil)oxirano-2-carboxamida	4,161 CL 582,3 [M-H] ⁻ TA = 40-45 min (AD, IPA/heptano, isocrática al 5 %, 50 ml/min)	Procedimientos 4, 5, 6, 90 y 91
945		2,4,4,4-tetrafluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)butanamida	3,98 CL(3) 602,3 [M-H] ⁻ TA = 26,94 min (HPLC Prep, YMC Sunfire 5 μ, C18, 30 x 100mm, MeOH/H ₂ O/TFA, 40-100 % durante 30 min)	Procedimientos 4, 5, 6, 90, 91 y 93
946		2,4,4,4-tetrafluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)butanamida	4,043 CL(3) 602,3 [M-H] ⁻ TA = 27,40 min (HPLC Prep, YMC Sunfire 5 μ, C18, 30 x 100mm, MeOH/H ₂ O/TFA, 40-100 % durante 30 min)	Procedimientos 4, 5, 6, 90, 91 y 93

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
947		4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-hidroxi-2-(isopropilamino)-3-(trifluorometil)butanamida	4,258 CL 643,4 [M+H] ⁺ (preparado a partir del Ejemplo precursor 944)	Procedimientos 4, 5, 6, 90, 91 y 95
948		2-(dimetilamino)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)butanamida	4,013 CL 629,2 [M+H] ⁺ (preparado a partir del Ejemplo precursor 944)	Procedimientos 4, 5, 6, 90, 91 y 95
949		2-(dimetilamino)-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)butanamida	4,348 CL 629,3 [M+H] ⁺ (preparado a partir del Ejemplo precursor 943)	Procedimientos 4, 5, 6, 90, 91 y 95
950		2-amino-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)butanamida	2,118 CL(2) 707,4 [M+H] ⁺ (preparado a partir del Ejemplo anterior 292B)	Procedimientos 3, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 90, 91 y 92
951		2,4,4,4-tetrafluoro-N-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)butanamida	2,27 CL(2) 710,8 [M+H] ⁺ (preparado a partir del Ejemplo anterior 292B)	Procedimientos 3, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 90, 91 y 92
952		3-amino-1,1,1-trifluoro-4-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletilamino)-2-(trifluorometil)butan-2-ol	2,06 CL(1) 693,1 [M+H] ⁺ (preparado a partir del Ejemplo anterior 950)	Procedimientos 109, 110, 111, 112, 113, 114, 90, 91, 92 y 145
953		2-amino-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-hidroxi-3-(trifluorometil)butanamida	3,69 CL (1) 639,1 [M+H] ⁺ Tiempo de retención de epóxido quiral anterior 12,52 min: Chiralpak AD 4,6 x 250 mm heptano al 10 %/IPA	Procedimientos 3, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 90, 91 y 92

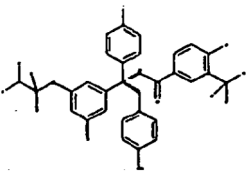
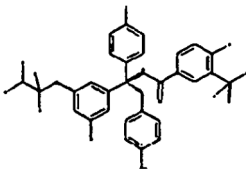
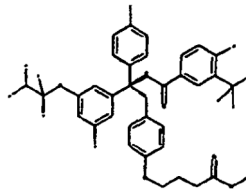
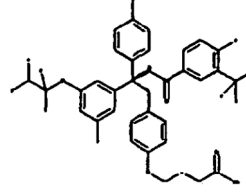
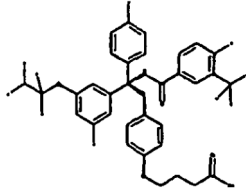
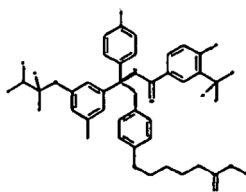
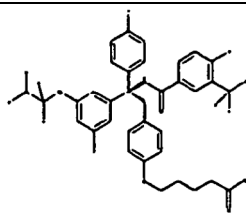
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
954		2-amino-4,4,4-trifluoro-N-((R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-hidroxibutanamida	3,67 CL (1) 639,1 [M+H] ⁺ Tiempo de retención de epóxido quiral anterior 7,77 min: ChiralpakAD 4,6 x 250 mm heptano al 10 %/IPA	Procedimientos 3, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 90, 91 y 92

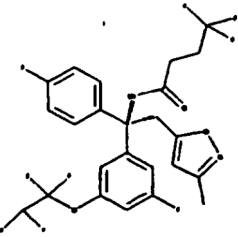
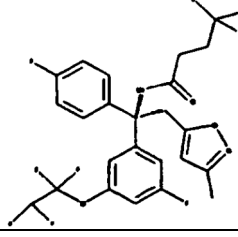
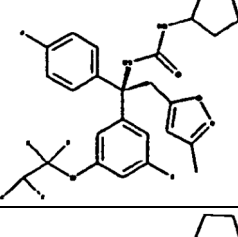
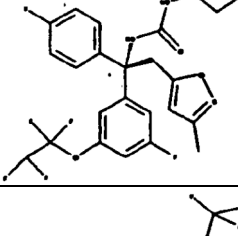
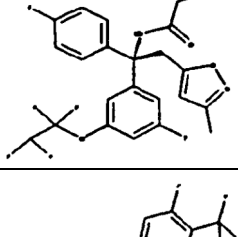
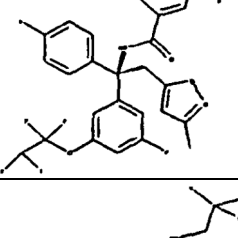
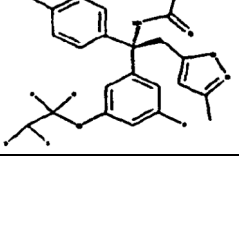
TABLA 19

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
955		(R)-1-(ciano(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)(4-fluorofenil)metil)-3-ciclopentilurea	3,71 CL(1) 472,20 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 18, 6 y 2
956		(S)-1-(ciano(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)(4-fluorofenil)metil)-3-ciclopentilurea	3,71 CL(1) 472,20 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 18, 6 y 2
957		(R)-1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-(piridin-2-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	3,25 CL(1) 572,04 [M+H] ⁺	Procedimientos 4, 5, 6, 2 y 9
958		(S)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,326 CL(11) 646,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7
959		(R)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,326 CL(11) 646,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7

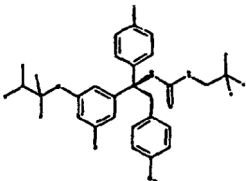
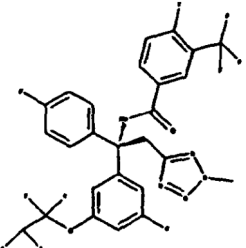
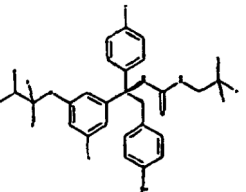
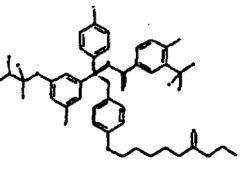
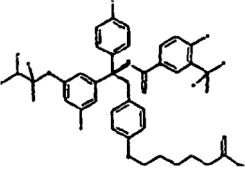
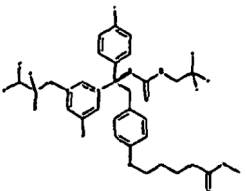
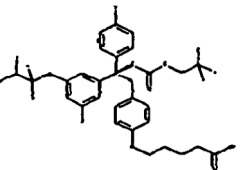
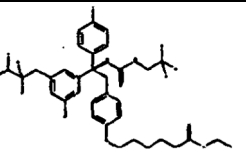
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
960		(S)-4-fluoro-N-(1-(3-(fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(fluorofenil)-2-(4-hidroxifenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,146 CL(11) 632,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7 y 59
961		(R)-4-fluoro-N-(1-(3-(fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-(4-hidroxifenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,146 CL(11) 632,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7 y 59
962		4-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)etil)fenoxi)butanoato de (R)-metilo	4,326 CL(11) 732,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59 y 68
963		Ácido (R)-4-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)etil)fenoxi)butanoico	4,215 CL(11) 718,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59, 68 y 23
964		Ácido (S)-4-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)etil)fenoxi)butanoico	4,193 CL(11) 718,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59, 68 y 23
965		5-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)etil)fenoxi)pentanoato de (R)-metilo	2,217 CL(2) 746,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59 y 68
966		Ácido (R)-5-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)etil)fenoxi)pentanoico	4,230 CL(11) 732,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59, 68 y 23

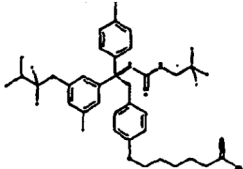
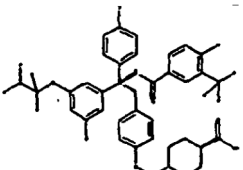
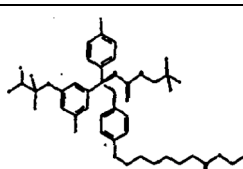
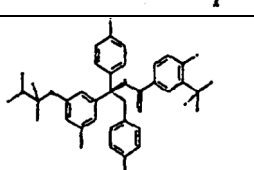
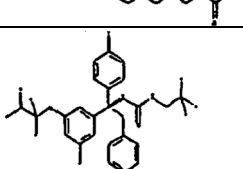
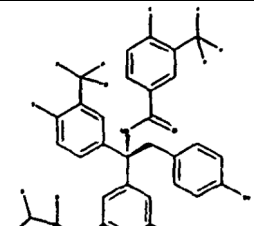
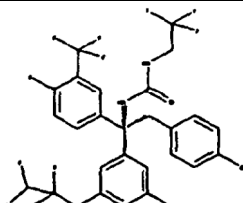
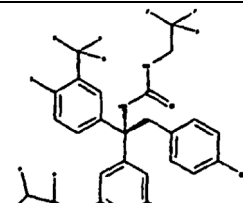
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
967		(R)-4,4,4-trifluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-(3-metilisoxazol-5-il)etil)butanamida	3,73 CL(1) 555,65 [M ⁺ H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 17 y 128
968		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-(3-metilisoxazol-5-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	3,70 CL(1) 556,68 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 17, 2 y 9
969		(R)-1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-(3-metilisoxazol-5-il)etil)urea	3,80 CL(1) 542,74 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 17 y 2
970		(S)-1-ciclopentil-3-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-(3-metilisoxazol-5-il)etil)urea	3,84 CL(1) 542,79 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 17 y 2
971		(S)-4,4,4-trifluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-(3-metilisoxazol-5-il)etil)butanamida	3,77 CL(1) 555,73 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 17 y 128
972		(R)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-(3-metilisoxazol-5-il)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,00 CL(1) 621,71 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 17 y 7
973		(S)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-(3-metilisoxazol-5-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	3,71 CL(1) 556,68 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 17, 2 y 9

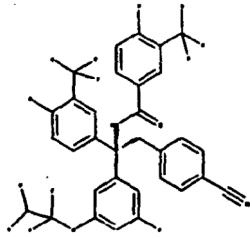
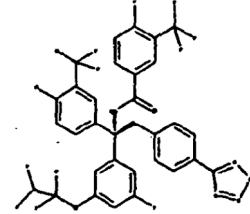
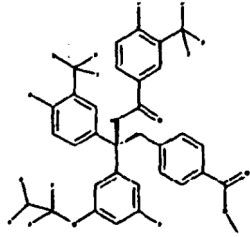
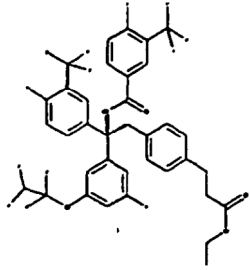
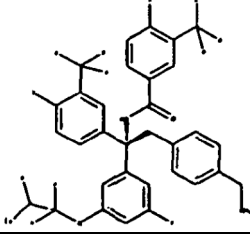
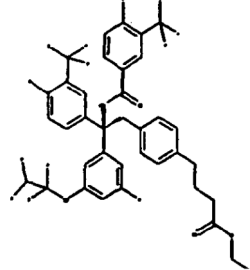
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
974		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	4,118 CL 581,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 25
975		(S)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	3,97 CL 622,67 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 18, 6, 7, 79 y 80
976		(R)-1-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-(4-hidroxifenil)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	1,945 CL(2) 567,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 25 y 59
977		6-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)etil)fenoxi)hexanoato de (R)-etilo	2,277 CL(2) 774,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59 y 129
978		Ácido (R)-6-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)etil)fenoxi)hexanoico	2,172 CL(2) 746,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59, 129 y 23
979		5-(4-(2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenoxi)pentanoato de (R)-metilo	2,092 CL(2) 681,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 25, 59 y 68
980		Ácido (R)-5-(4-(2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenoxi)pentanoico	2,058 CL(2) 667,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 25, 59, 68 y 23
981		6-(4-(2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenoxi)hexanoato de (R)-etilo	2,188 CL (2) 709,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 25, 59 y 129

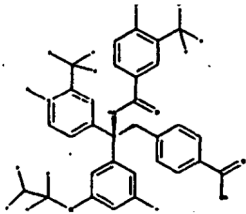
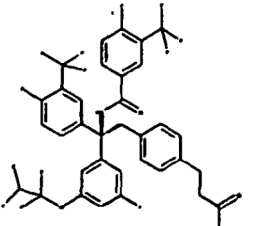
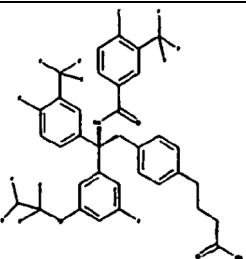
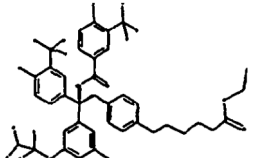
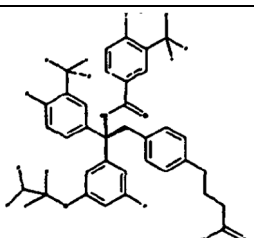
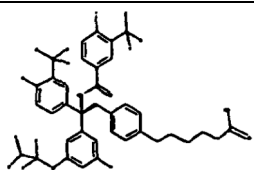
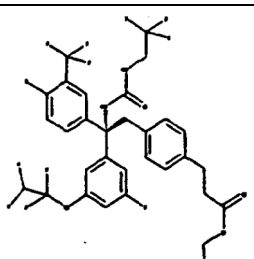
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
982		Ácido (R)-6-(4-(2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenoxi)hexanoico	2,097 CL (2) 691,1 [M+M] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 25, 59, 129 y 23
983		Ácido (1r,4r)-4-((4-((R)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)etil)fenoxi)metil)ciclohexanocarboxílico	2,207 CL (2) 772,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59, 129 y 23
984		7-(4-(2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenoxi)heptanoato de (R)-etilo	2,232 CL (2) 723,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 25, 59 y 129
985		Ácido (R)-7-(4(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)etil)fenoxi) heptanoico	2,202 CL (2) 760,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 7, 59, 129 y 23
986		Ácido (R)-7-(4-(2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)-2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenoxi)heptanoico	2,130 CL (2) 695,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, 25, 59, 129 y 23
987		(S)-N-(2-(4-bromofenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	2,30 CL (2) 763,8 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 72, 96, 97, 98 y 7
988		(R)-1-(2-(4-bromofenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	4,04 CL (6) 698,0 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 72, 96, 97, 98 y 25
989		(S)-1-(2-(4-bromofenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	4,05 CL (6) 699,0 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 72, 96, 97, 98 y 25

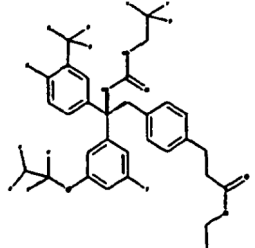
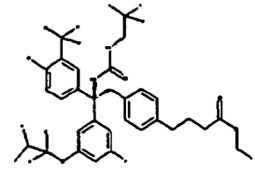
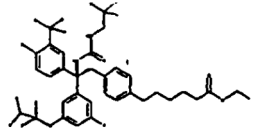
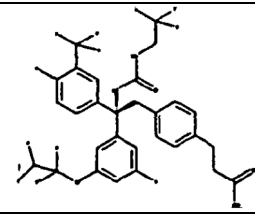
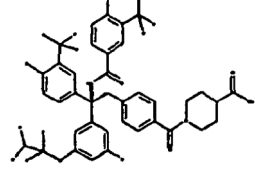
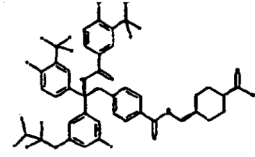
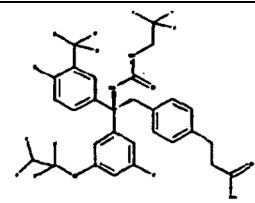
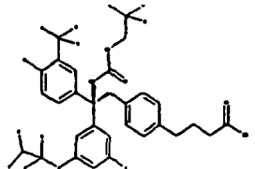
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
990		(R)-N-(2-(4-cianofenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	2,130 CL (2) 709,0 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 72, 96, 97, 98, 7 y 56
991		(S)-N-(2-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,26 CL (6) 752,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 72, 96, 97, 98, 7 y 99
992		4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil) etil)benzoato de (R)-metilo	2,17 CL (2) 742,19 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 72, 96, 97, 98, 7, 56 y 57
993		3-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil) etil)fenil)propanoato de (R)-etilo	4,49 CL (6) 784,34 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 72, 96, 97, 98 y 24
994		(S)-N-(2-(4-(aminometil)fenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,3 CL (6) 713,31 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 72, 96, 97, 98, 7, 56 y 101
995		4-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil) etil)fenil)butanoato de (R)-etilo	4,39 CL(6) 798,36 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 72, 96, 97, 98, 7 y 25

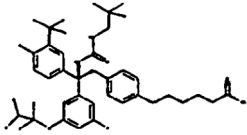
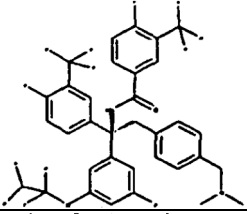
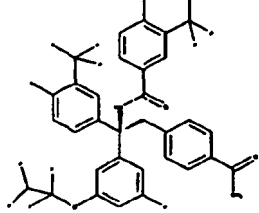
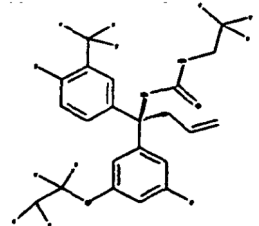
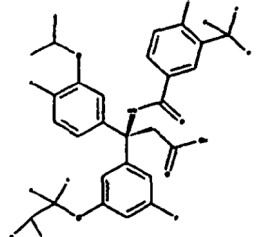
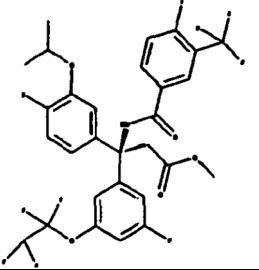
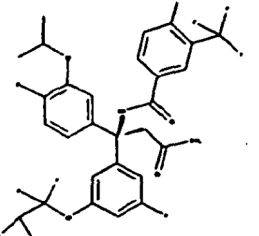
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
996		Ácido (R)-4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)benzoico	2,11 CL(2) 728,32 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 72,96,97,98,7,56, 57 y 23
997		Ácido (R)-3-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)fenil)propanoico	4,12 CL(6) 756,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 72, 96, 97, 98, 7, 24 y 23
998		Ácido (R)-4-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)fenil)butanoico	4,18 CL(6) 770,0 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 72, 96, 97, 98, 7, 24 y 23
999		6-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)fenil)hexanoato de (R)-etilo	4,54 CL(6) 826,52 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 72, 96, 97, 98, 7 y 24
1000		Ácido (S)-4-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)fenil)butanoico	4,16 CL(6) 770,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 72, 96, 97, 98, 7, 24 y 23
1001		Ácido (S)-6-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)fenil)hexanoico	4,20 CL(6) 798,47 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 72,96,97,98, 7, 24 y 23
1002		3-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenil)propanoato de (S)-etilo	4,15 CL(6) 719,37 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 72, 96, 97, 98, 25 y 24

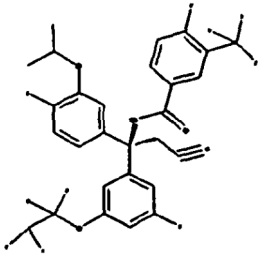
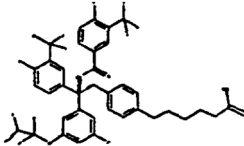
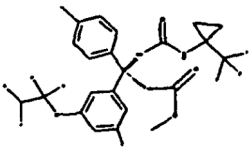
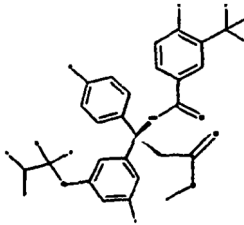
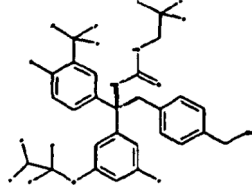
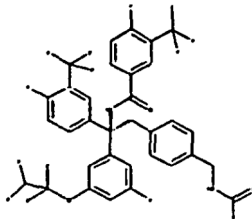
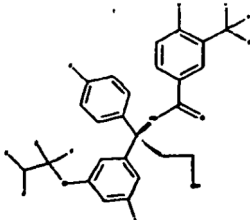
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
1003		3-(4-(2-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenil)propanoato de (R)-etilo	2,20 CL(2) 719,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 72, 96, 97, 98, 25 y 24
1004		4-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenil)butanoato de (R)-etilo	4,22 CL(6) 733,39 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 72, 96, 97, 98, 25 y 24
1005		6-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenil)hexanoato de (R)-etilo	4,34 CL(6) 761,47 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 72, 96, 97, 98, 25 y 24
1006		Ácido (S)-3-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenil)propanoico	3,97 CL(6) 691,36 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 72, 96, 97, 98, 25, 24 y 23
1007		Ácido (R)-1-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)benzoil)piperidina-4-carboxílico	4,0 CL(6) 839,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 72, 96, 97, 98, 7, 56, 57, 23 y 103
1008		Ácido (1r,4r)-4-((4-((R)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)benzamido)metil)ciclohexanocarboxílico	4,0 CL(6) 867,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 72, 96, 97, 98, 8, 7, 56, 57, 23 y 103
1009		Ácido (R)-3-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenil)propanoico	4,0 CL(6) 691,37 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 72, 96, 97, 98, 25, 24 y 23
1010		Ácido (R)-4-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)fenil)butanoico	4,02 CL(6) 705,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 72, 96, 97, 98, 25, 24 y 23

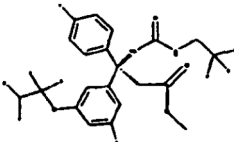
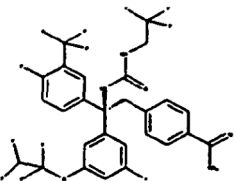
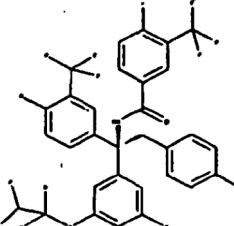
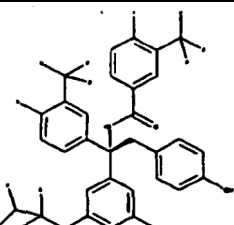
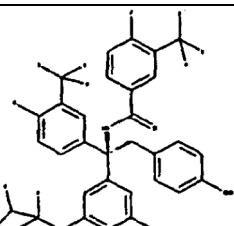
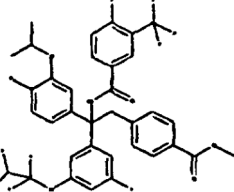
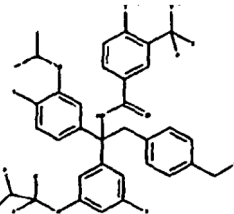
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
1011		Ácido (R)-6-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido) etil)fenil)hexanoico	4,2 CL(6) 733,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 72, 96, 97, 98, 25, 24 y 23
1012		(R)-N-(2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	3,45 CL(6) 741,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 72, 96, 97, 98, 7, 56, 57, 100 y 102
1013		(R)-N-(2-(4-carbamoilfenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	3,97 CL(6) 727,41 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 72, 96, 97, 98, 7, 56, 57, 23 y 103
1014		(R)-1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)but-3-enil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	568,355	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 10
1015		Ácido (R)-3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-3-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-3-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil) propanoico	641,454	Procedimientos 3, 4, 5, 14, 6, 7, 59, 68 y 23
1016		3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-3-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-3-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil) propanoato de (R)-metilo	655,481	Procedimientos 3, 4, 5, 14, 6, 7, 59 y 68
1017		(R)-N-(3-amino-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-3-oxopropil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	2,0 CL(2) 641,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 14, 6, 7, 59, 68, 23 y 103

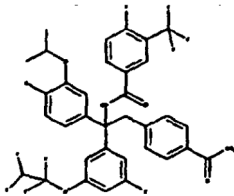
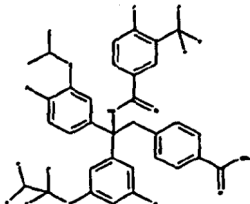
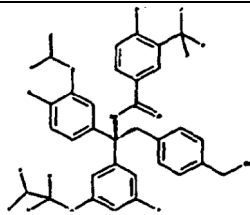
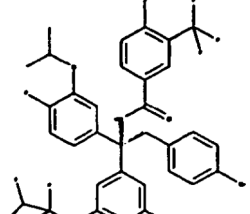
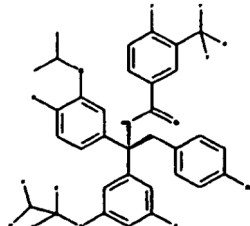
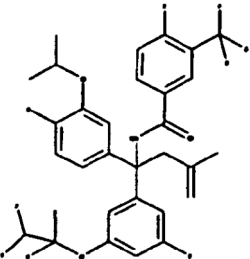
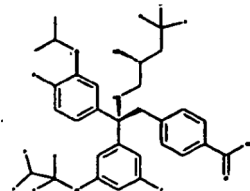
(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
1018		(R)-N-(2-ciano-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi) fenil) etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	2,0 CL(2) 623,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 18, 6, 7, 59 y 68
1019		Ácido (R)-6-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil) fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil) etil) fenil)hexanoico	4,3 CL(6) 798,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 96, 97, 98, 24 y 23
1020		3-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi) fenil)-3-(4-fluorofenil)-3-(3-(1(trifluorometil) ciclopropil)ureido) propanoato de (R)-metilo	1,94 CL (2) 559,4 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 14, 6 y 30
1021		(R)-metil 3-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-3-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-3-(4-fluorofenil)propanoato	3,95 CL (1) 598,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 14, 6 y 7
1022		(R)-1-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-(hidroximetil) fenil)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)urea	3,8 CL (6) 649,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 96, 97, 98, 56, y 100
1023		(R)-N-(2-(4-(acetamidometil)fenil)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil) fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	4,0 CL (6) 755,38 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 96, 97, 98, 56, 101 y 65
1024		(R)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil)-3-(trifluorometil)benzamida	2,05 CL (2) 570,5 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 14, 6, 7 y 100

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
1025		(R)-metil 3-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-3-(4-fluorofenil)-3-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido) propanoato	3,39 CL(1) 533,2 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 14, 6 y 25
1026		(R)-4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(3-(2,2,2-trifluoroetil)ureido)etil)benzamida	3,74 CL (6) 662,3 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 96, 97, 98, 56, 57, 23 y 103
1027		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	4,3 CL (6) 714,0 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 7
1028		(S)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-hidroxifenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	2,2 CL (2) 700,0 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 59, 68, 172, 173, 174, 175, 176, 7 y 59
1029		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-hidroxifenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	2,2 CL (2) 700,0 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 59, 68, 172, 173, 174, 175, 176, 7 y 59
1030		4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)benzoato de metilo	2,3 CL (2) 731,9 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 59, 68, 172, 173, 174, 175, 176, 7, 56 y 57
1031		4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-(hidroximetil)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	2,17 CL (2) 704,0 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 59, 68, 172, 173, 174, 175, 176, 7, 56, 57 y 100

(Cont.)

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
1032		N-(2-(4-carbamoylphenyl)-1-(4-fluoro-3-isopropoxyphenyl)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl)etil)4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	2,13 CL (2) 716,9 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 59, 68, 172, 173, 174, 175, 176, 7, 56, 57, 23 y 103
1033		N-(2-(4-carbamoylphenyl)-1-(4-fluoro-3-isopropoxyphenyl)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)phenyl)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	2,13 CL (2) 716,9 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 59, 68, 172, 173, 174, 175, 176, 7, 56, 57, 23 y 103
1034		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxyphenyl)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)fenil)-2-(4-(hidroximetil)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	2,17 CL (2) 704,1 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 59, 68, 172, 173, 174, 175, 176, 7, 56, 57 y 100
1035		(R)-N-(2-(4-bromofenil)-1-(4-fluoro-3-isopropoxyfenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	2,17 CL (2) 753,8 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 59, 68, 172, 173, 174, 175, 176 y 7
1036		(S)-N-(2-(4-bromofenil)-1-(4-fluoro-3-isopropoxyfenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida	2,17 CL (2) 753,8 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 59, 68, 172, 173, 174, 175, 176 y 7
1037		4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxyfenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-3-metilbut-3-enil)-3-(trifluorometil)benzamida	2,19 CL (2) 638,9 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 59, 68, 172, 173, 174, 175, 176 y 7
1038		4-((S)-2-(4-fluoro-3-isopropoxyfenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-((R)-4,4,4-trifluoro-2-hidroxibutilamino)etil)benzamida	1,93 CL (2) 653,0 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 59, 68, 172, 173, 174, 175, 176, 56, 57, 23, 136, 27 y 8

(Cont.)

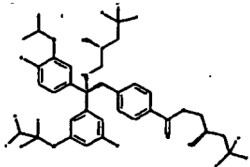
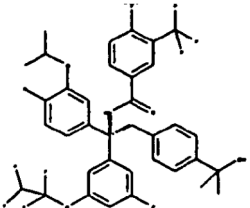
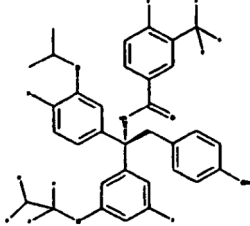
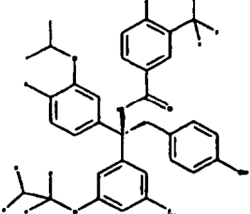
Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
1039		4-((S)-2-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-((R)-4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-butilamino)etil)benzoato de (R)-4,4,4-trifluoro-2-hidroxi-butilo	2,08 CL (2) 780,0 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 59, 68, 172, 173, 174, 175, 176, 56, 57, 23, 136, 27 y 8
1040		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxi-propan-2-il)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	2,2 CL (2) 714,0 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 59, 68, 172, 173, 174, 75, 176, 7, 56, 52 y 53
1041		(S)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-hidroxifenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	2,15 CL(2) 689,9 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 59, 68, 172, 173, 174, 175, 176, 7 y 59
1042		(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-hidroxifenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida	2,15 CL(2) 689,9 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 59, 68, 172, 173, 174, 175, 176, 7 y 59

TABLA 20

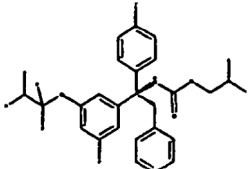
Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
1043		(R)-isobutyl 1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletilcarbamato	2,165 CL (2) 526,02 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6 y 82

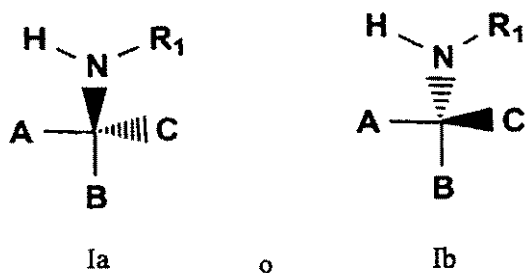
TABLA 21

Nº de Ej.	Estructura	Nombre	Tiempo de Retención Min./Masa Molecular	Preparado de la manera descrita en:
1044		(R)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletanamina	1,89 CL (2) 467,46 [M-NH ₂]	Procedimiento 109, 110, 111, 112, 113 y 114
1045		(R)-5-(1-amino-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-fluorofenol	1,70 CL (2) 425,1 [M-NH ₂]	Procedimiento 109, 110, 111, 112, 113 y 114
1046		(R)-4-(1-amino-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)benzonitrilo	1,02 CL (12) 433 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 4, 5, 6, y 56
1047		5-(1-amino-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-2-fluorobenzonitrilo	3,281 LC (11) 451 [M+H] ⁺	Procedimientos 3, 62, 5, 6 y 56

Debe indicarse que los ejemplos anteriores, aunque sean ilustrativos de la presente invención, no están en un orden secuencial y pueden haberse perdido algunos números de ejemplo.

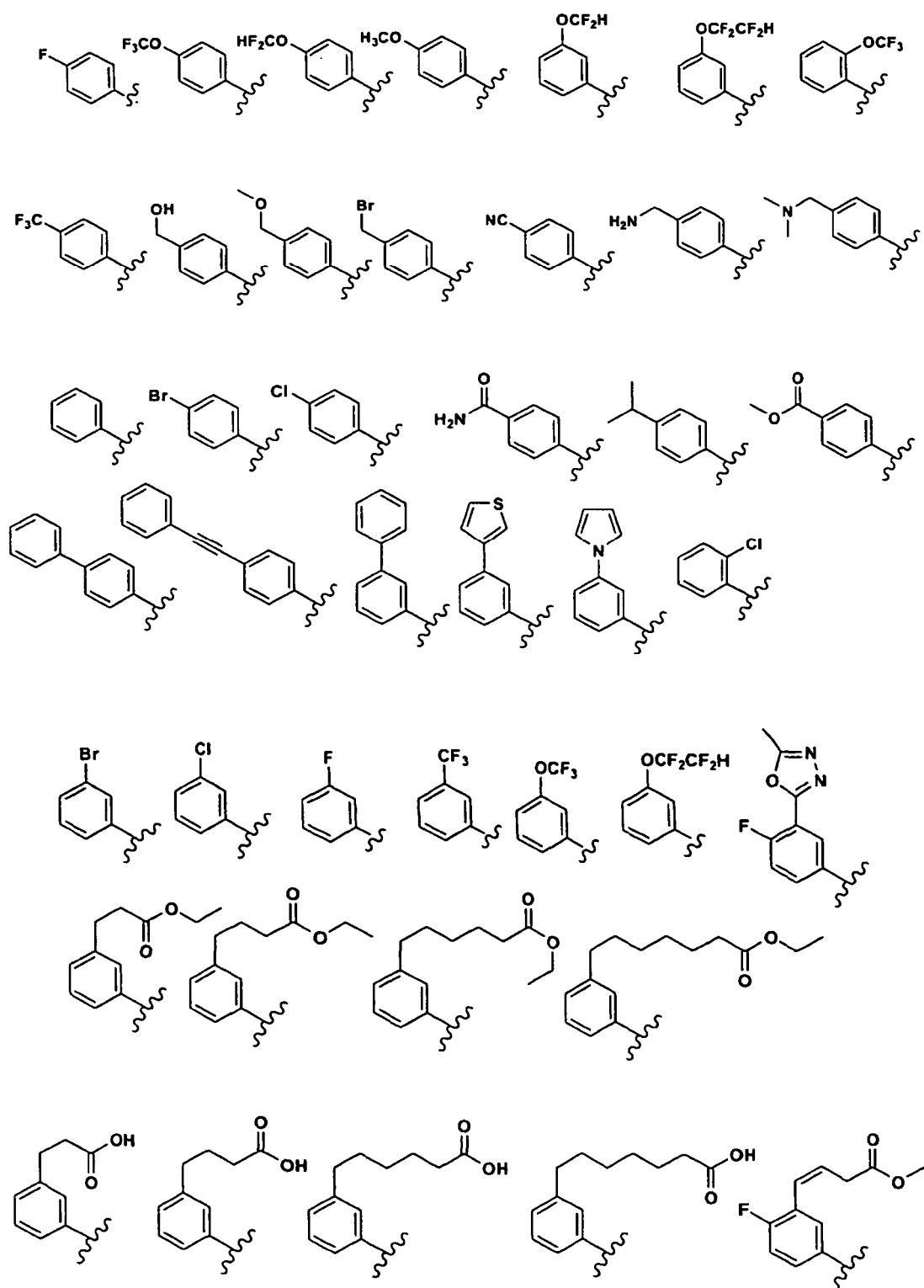
REIVINDICACIONES

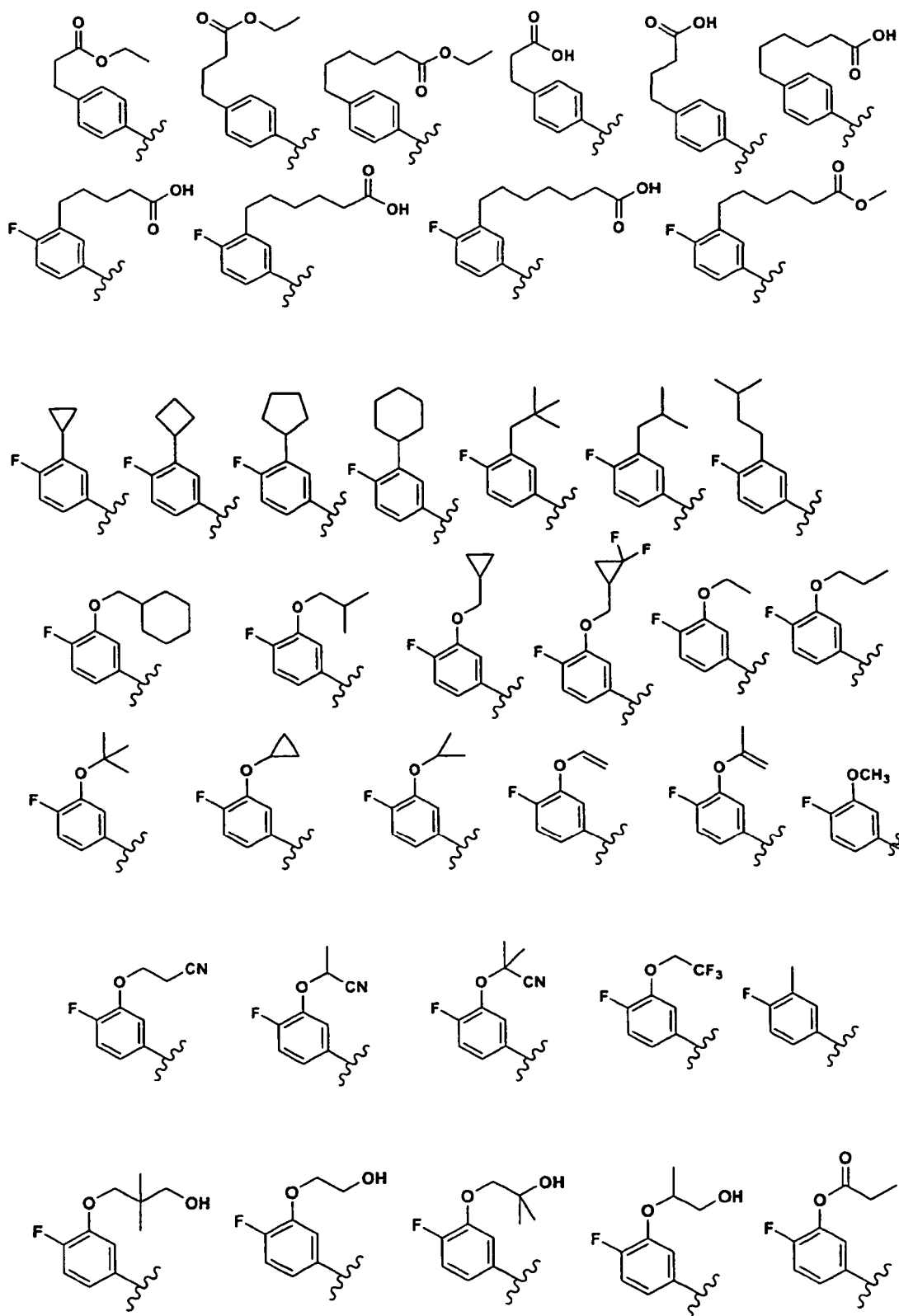
1. Un compuesto de fórmula Ia o Ib

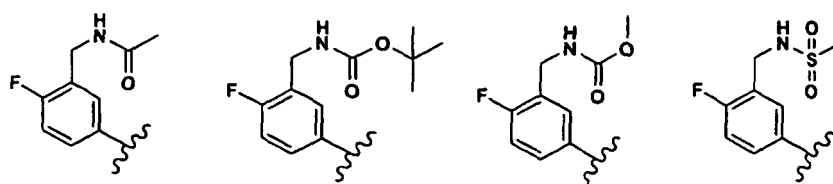
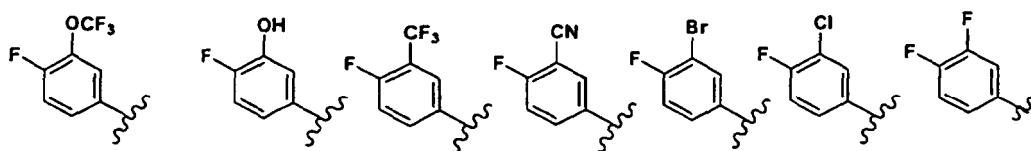
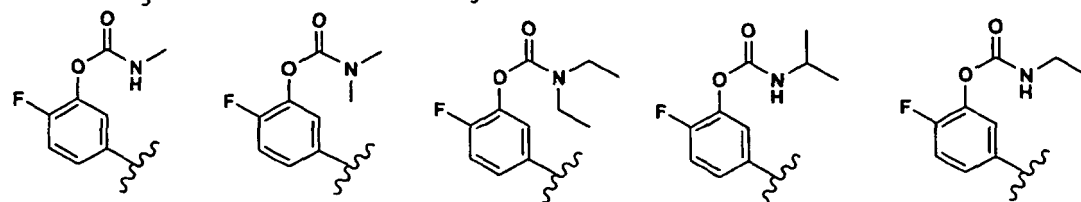
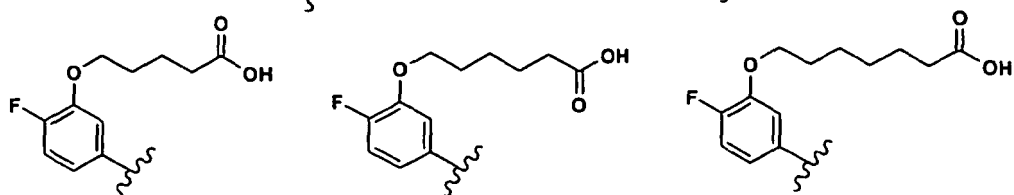
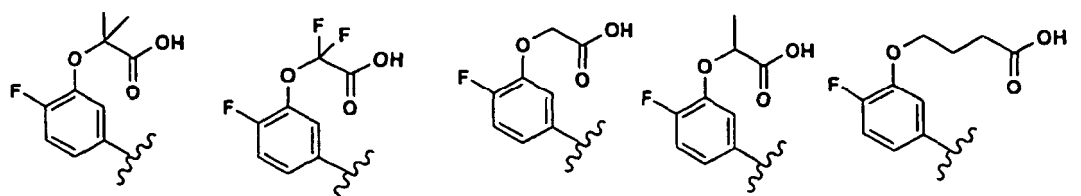
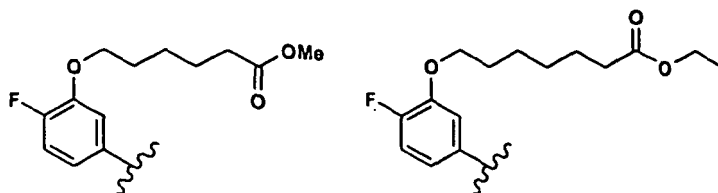
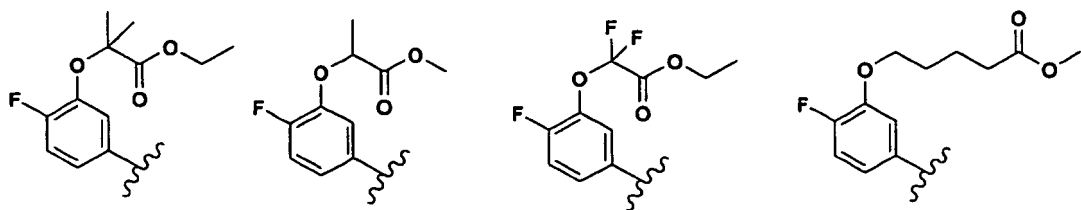


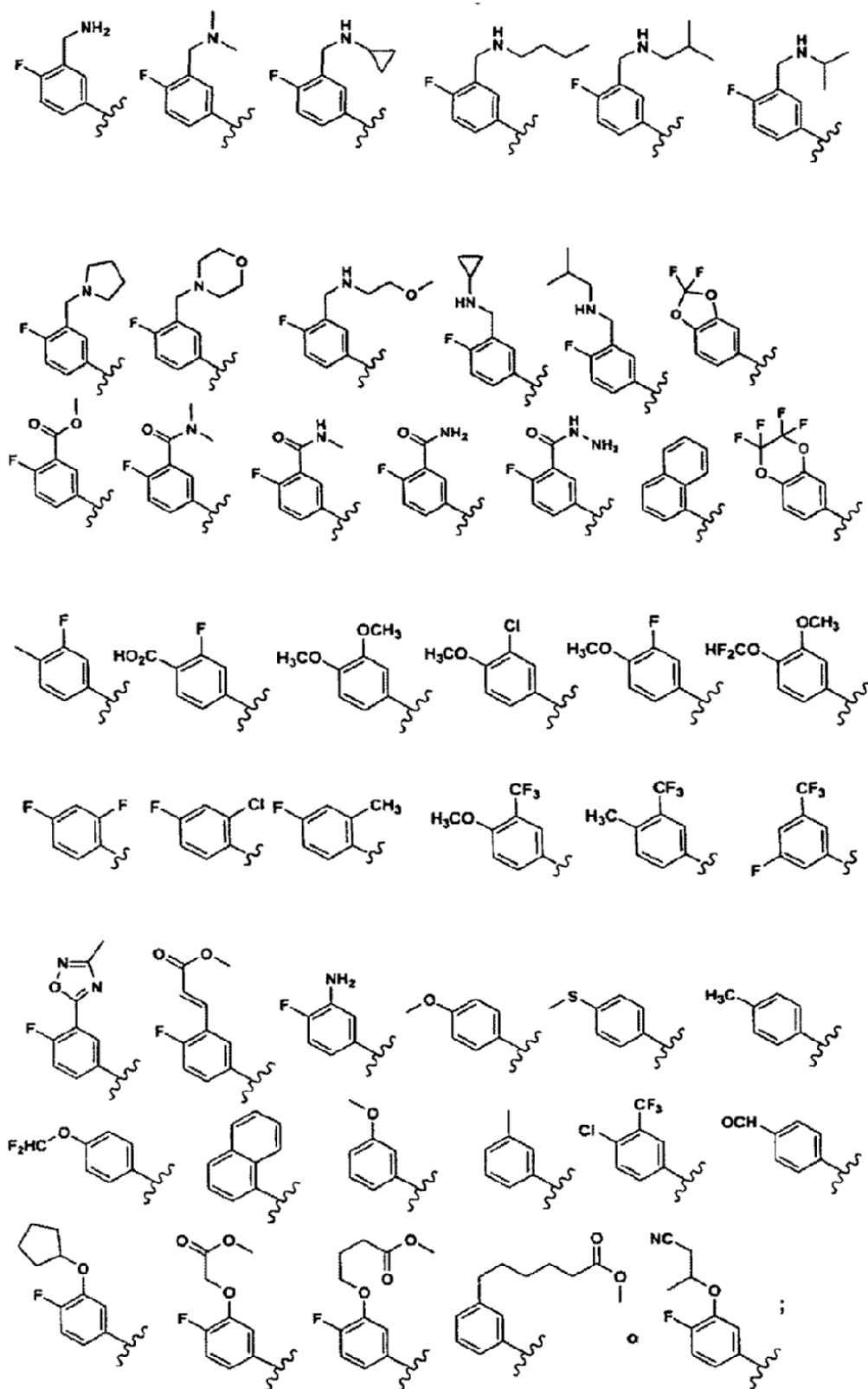
o estereoisómeros o formas salinas farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

5 A es:

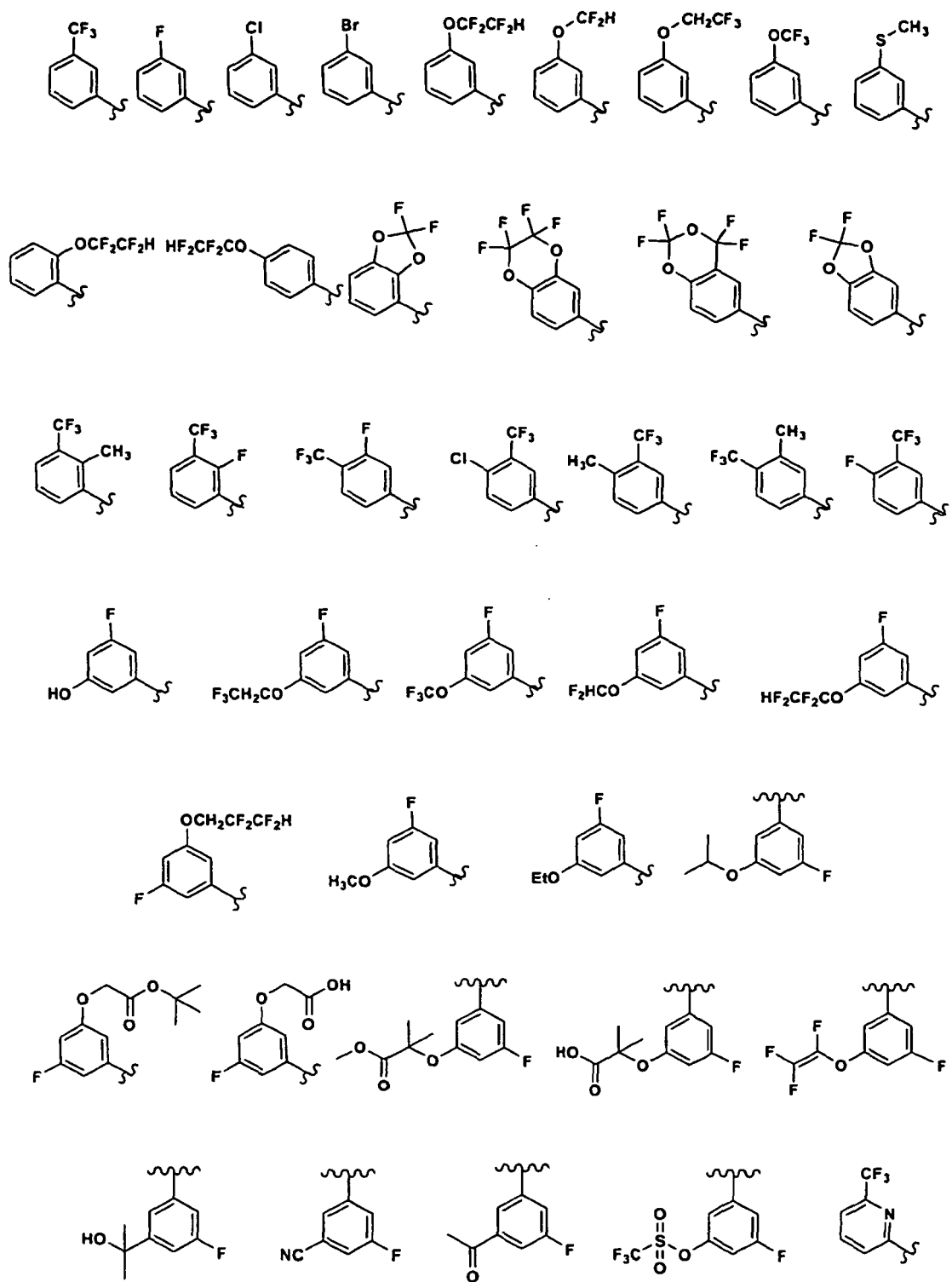


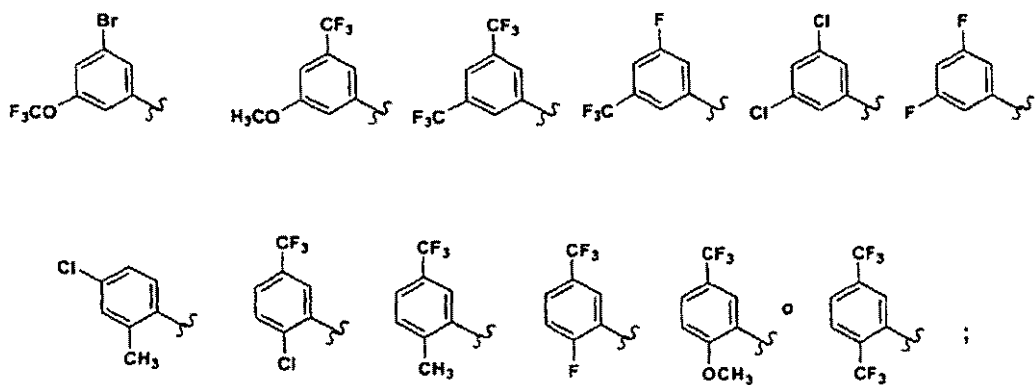




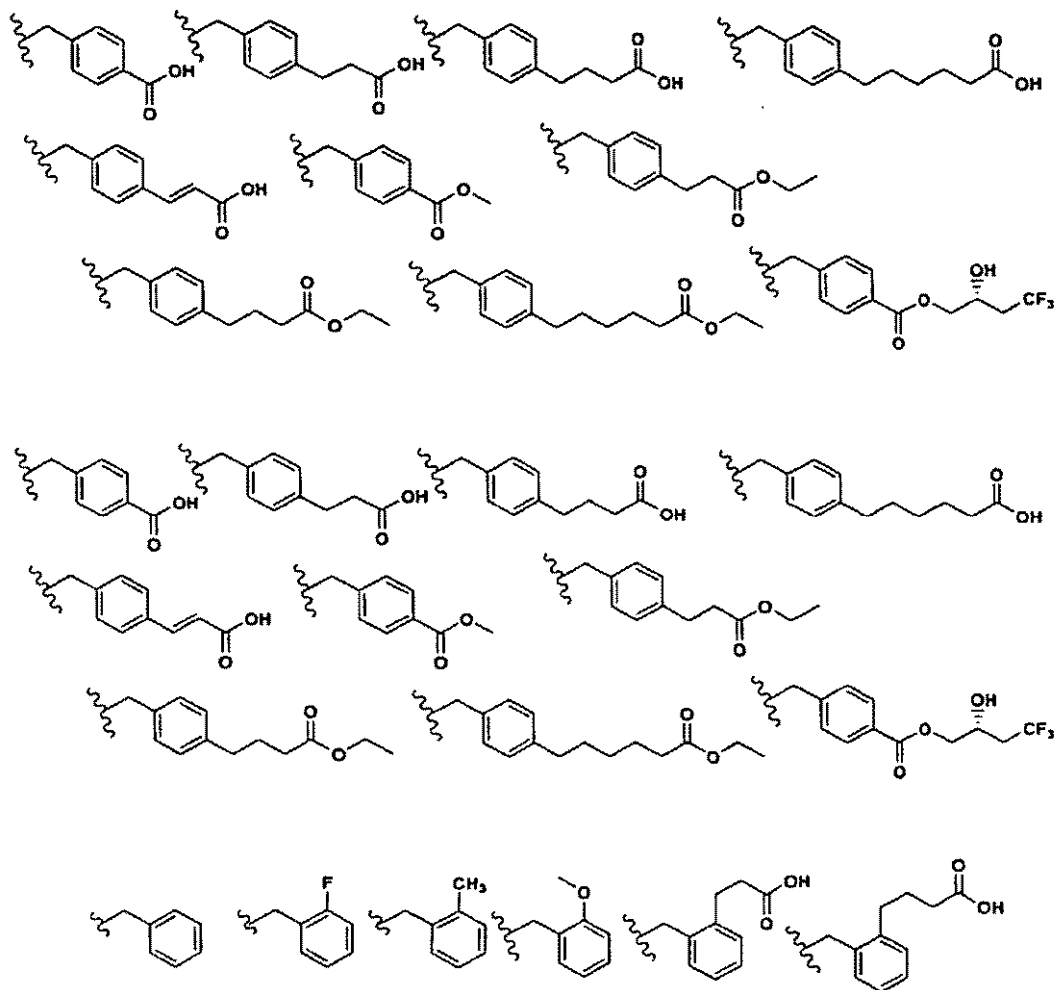


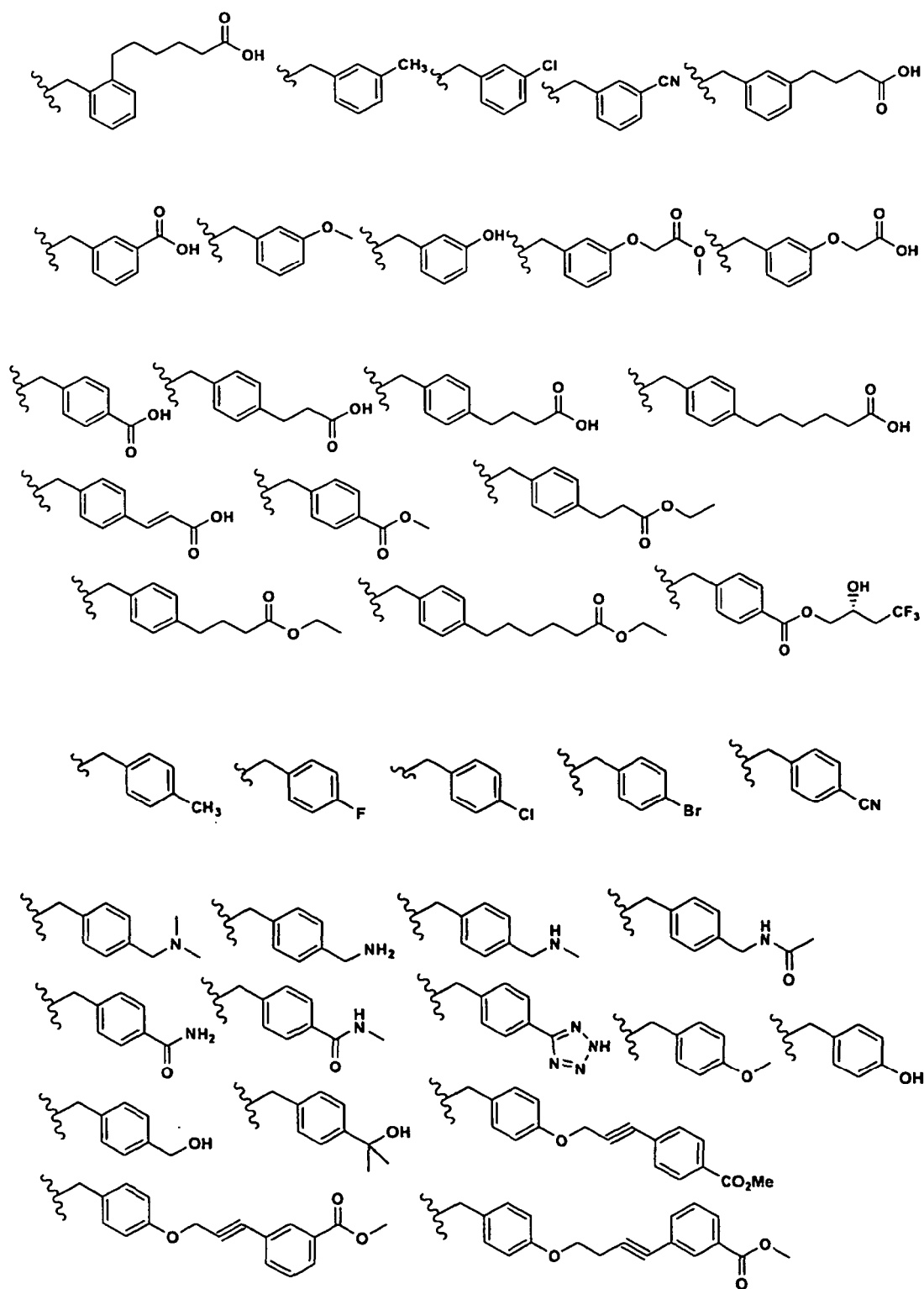
B es:

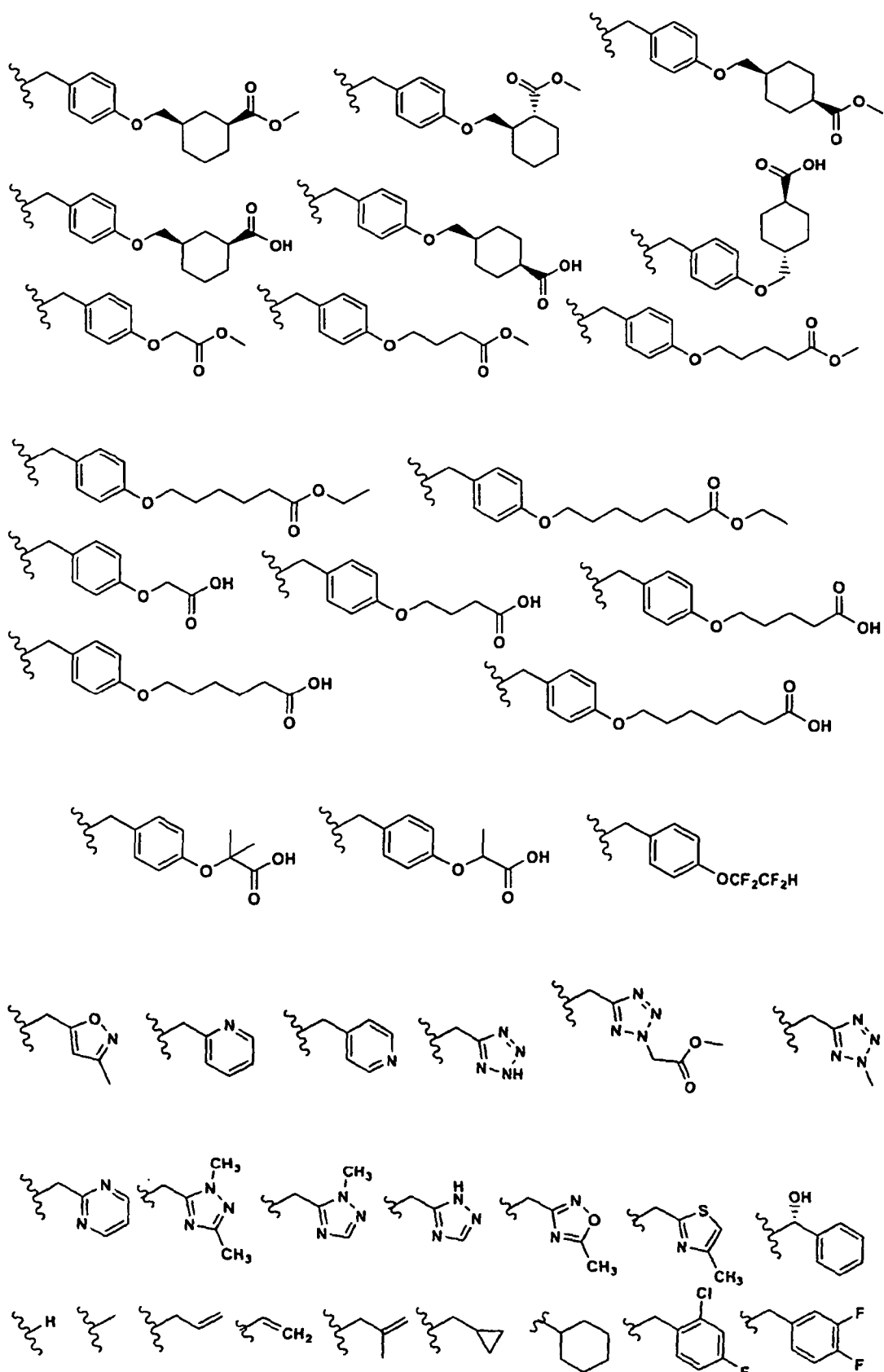


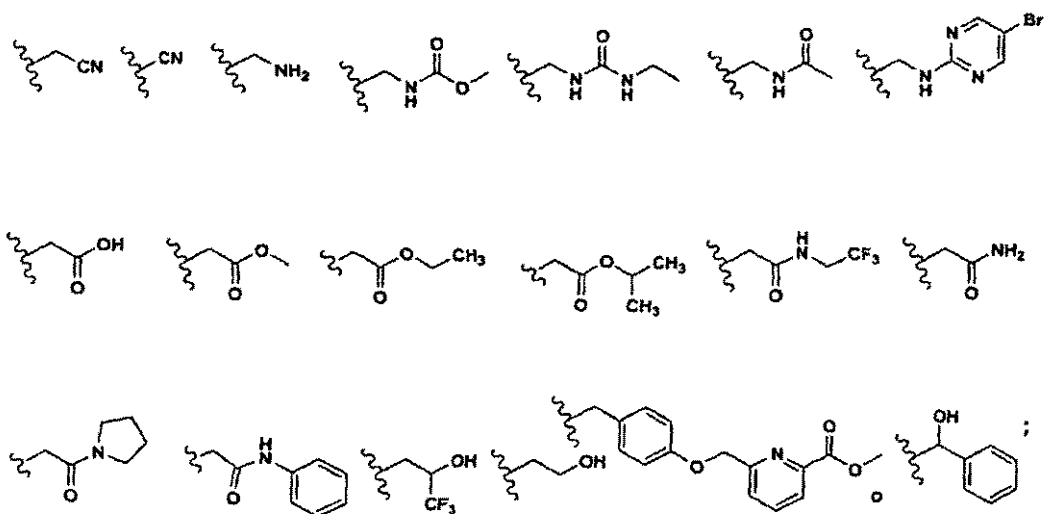


C es:



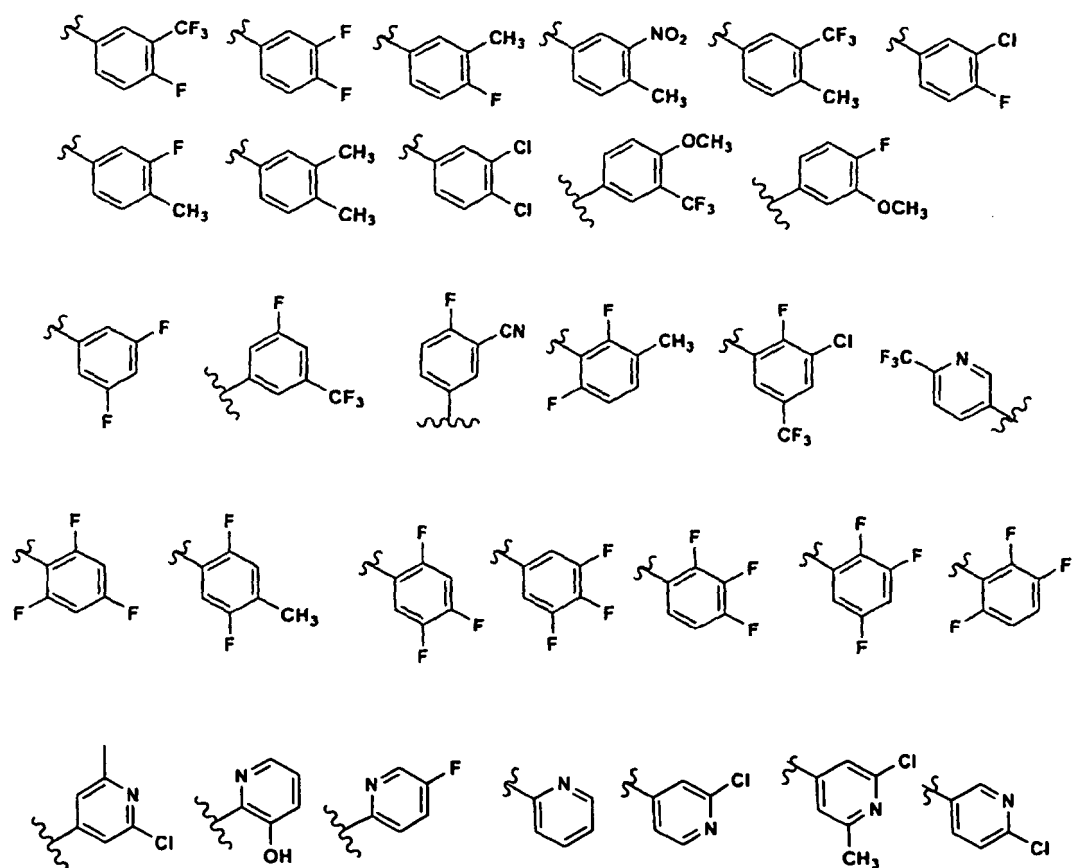


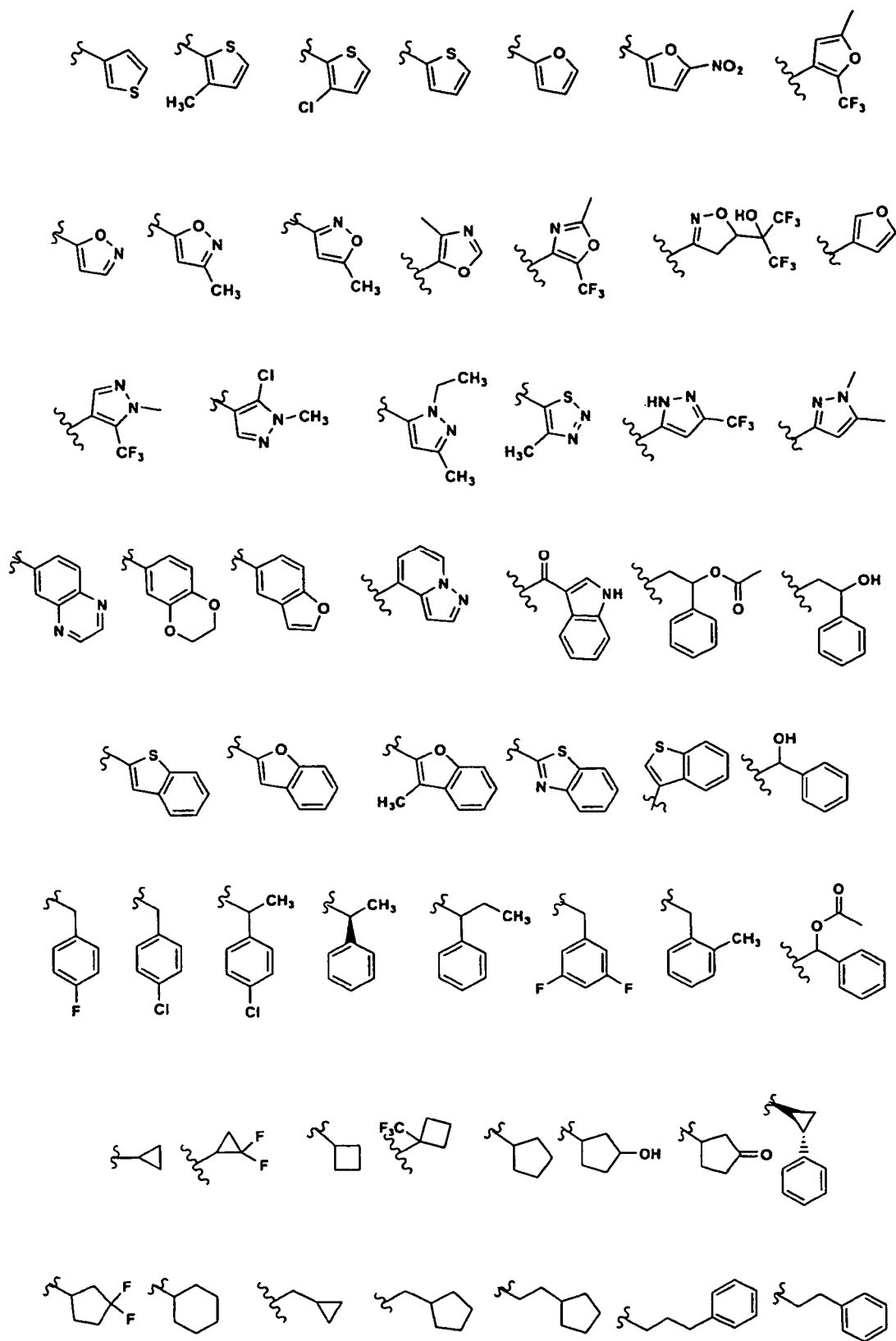


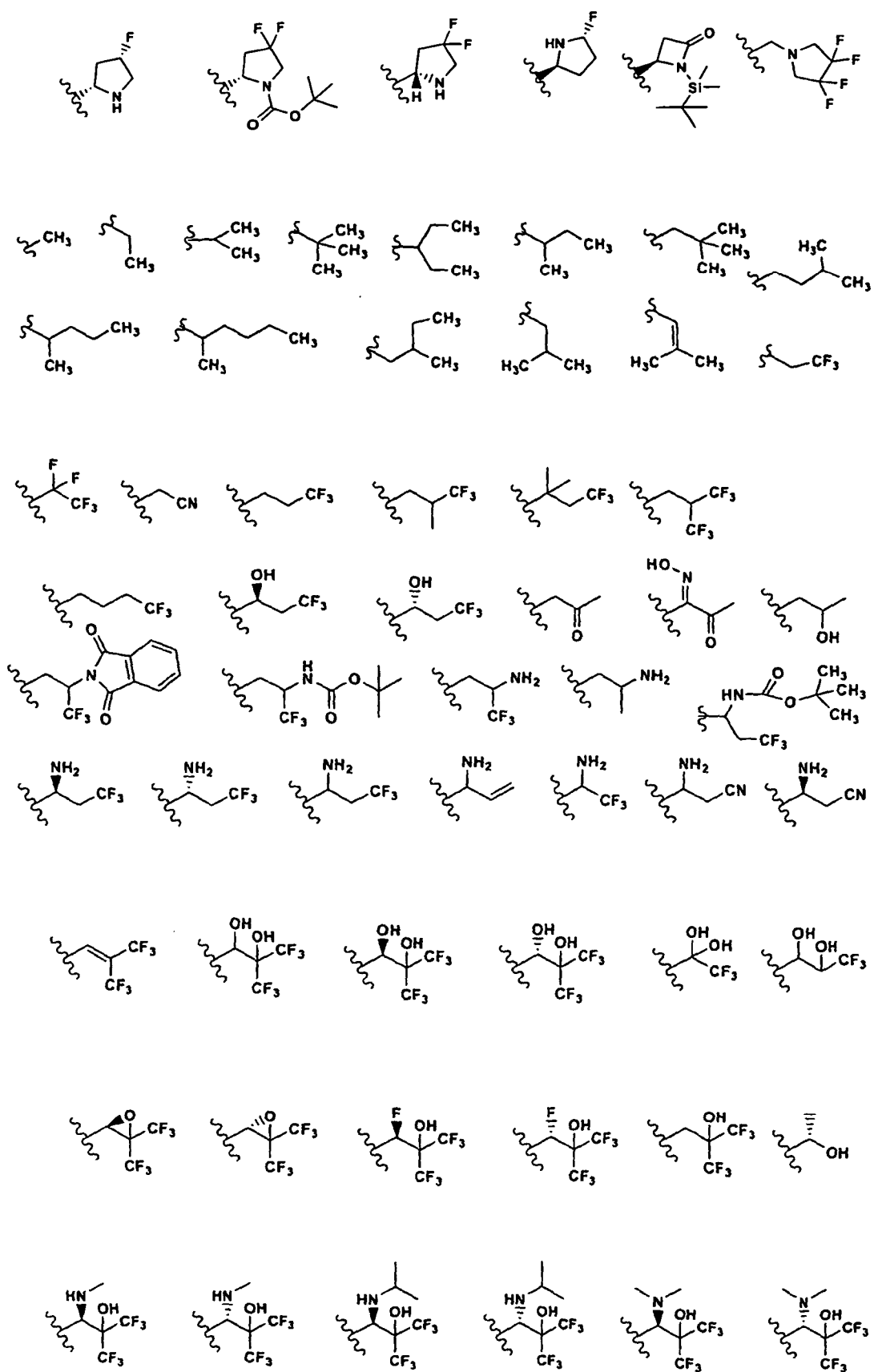


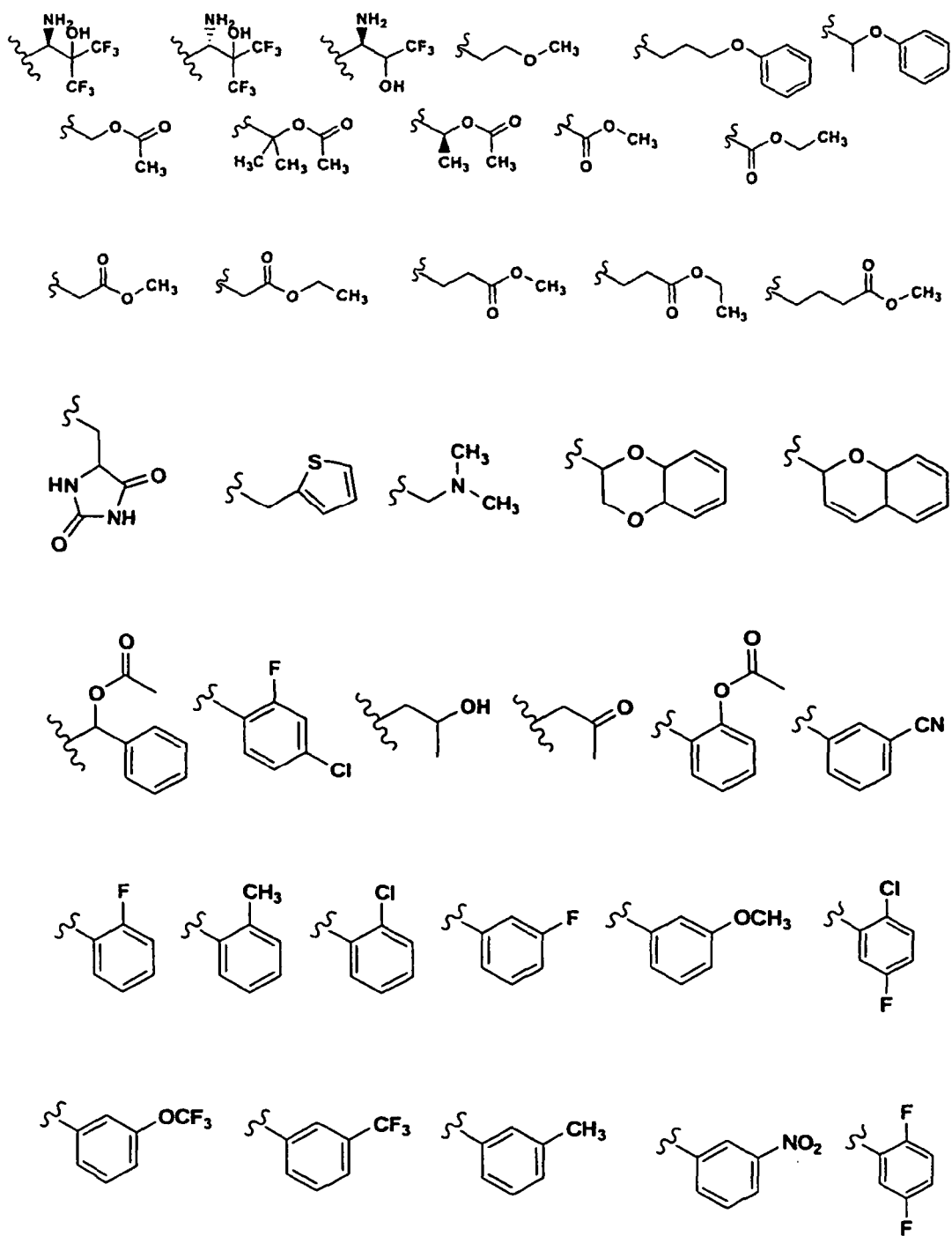
el R_1 es:

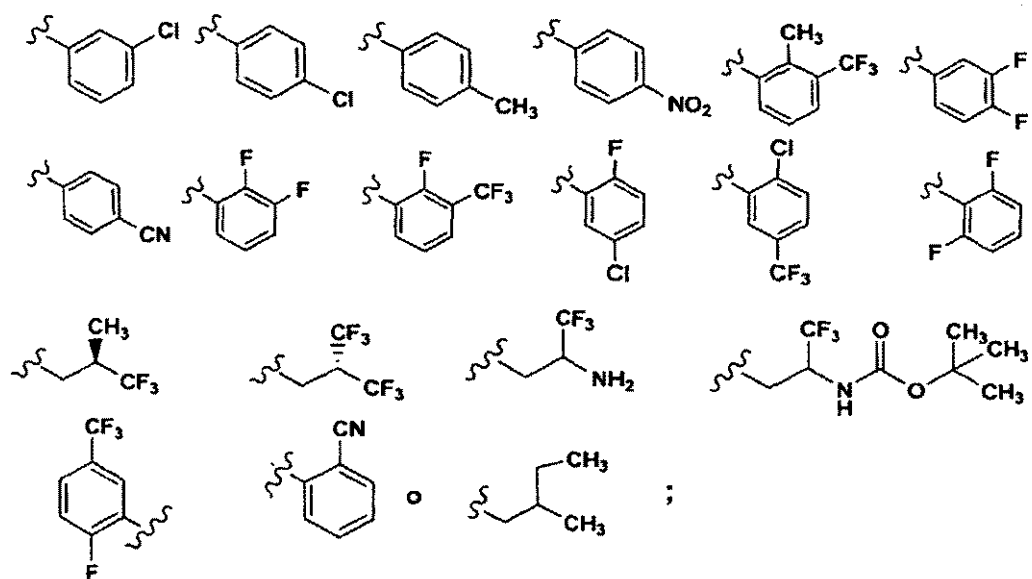
(a) $-C(O)R_3$, en la que el R_3 es:



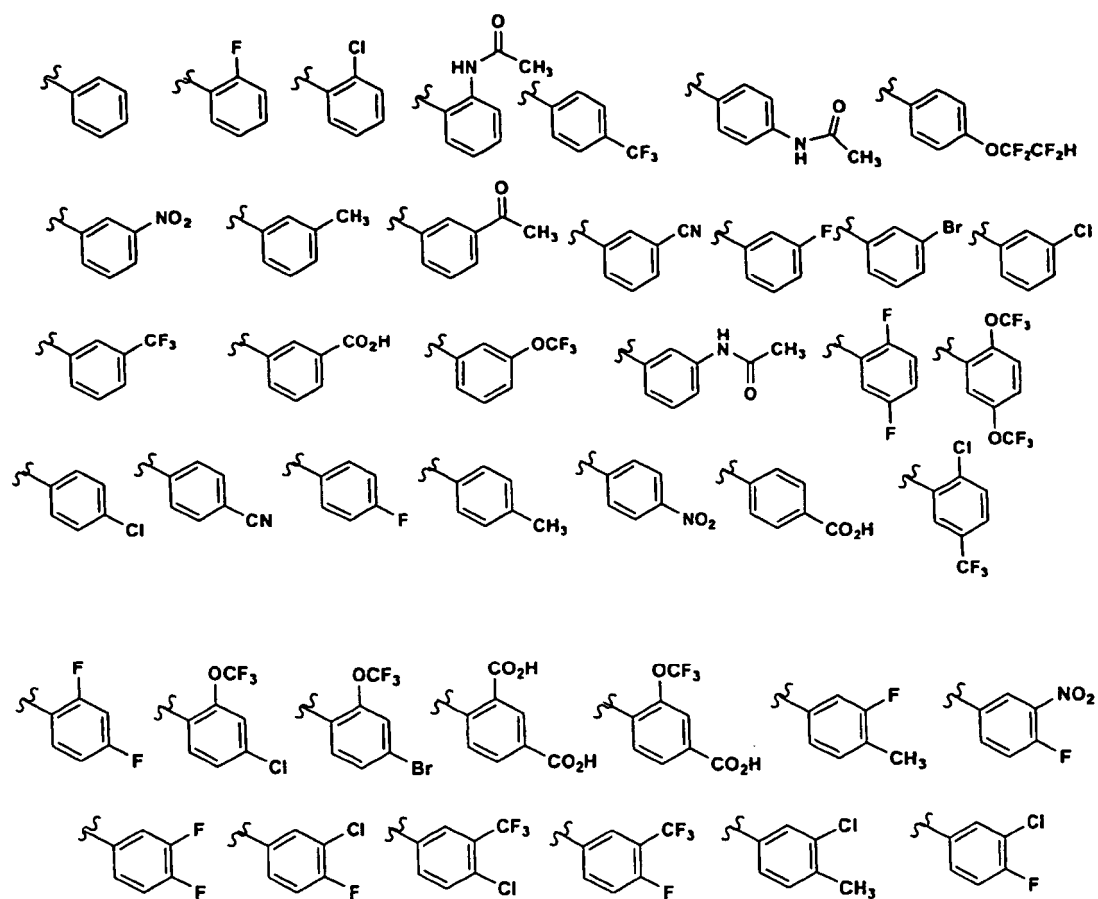


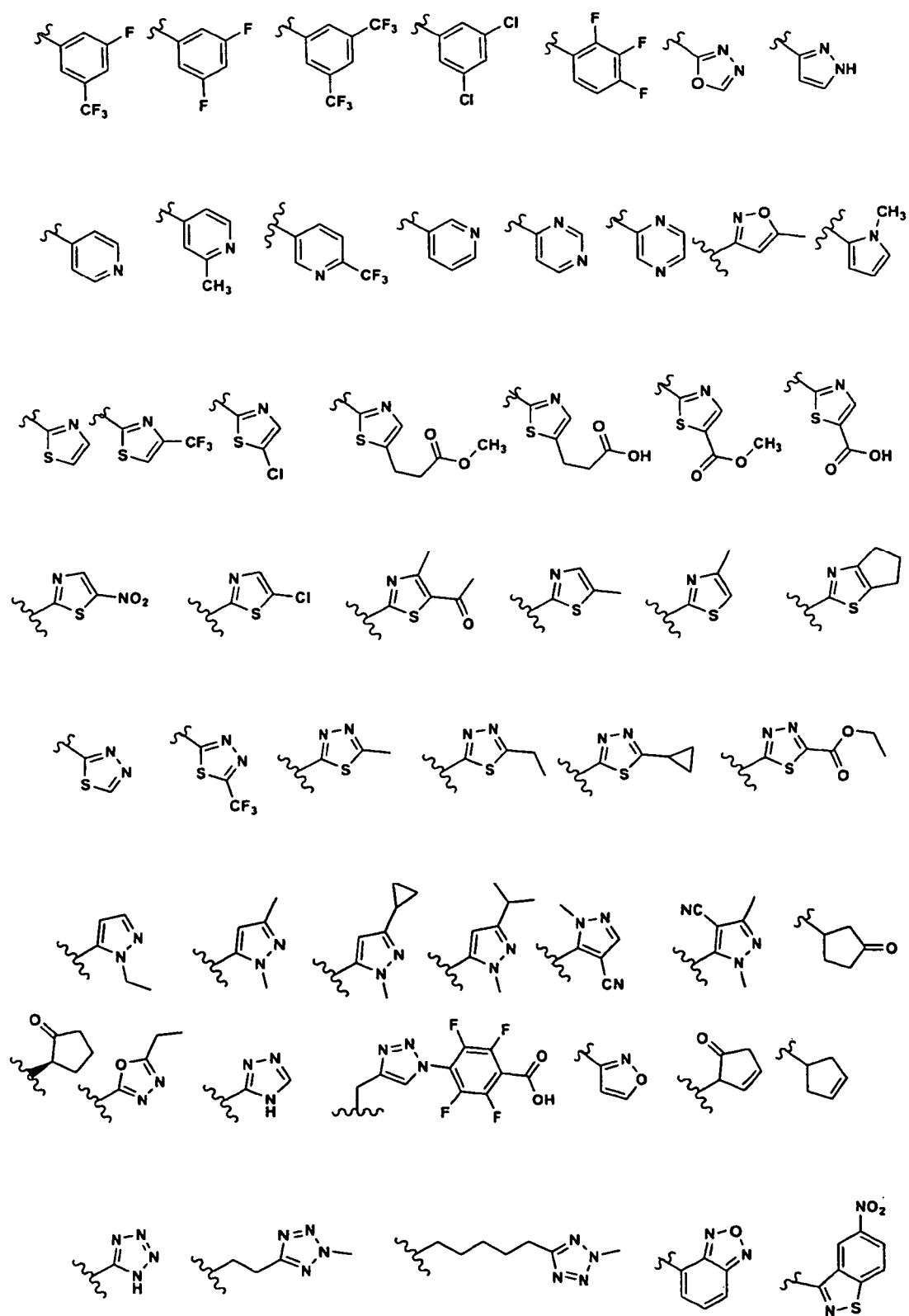


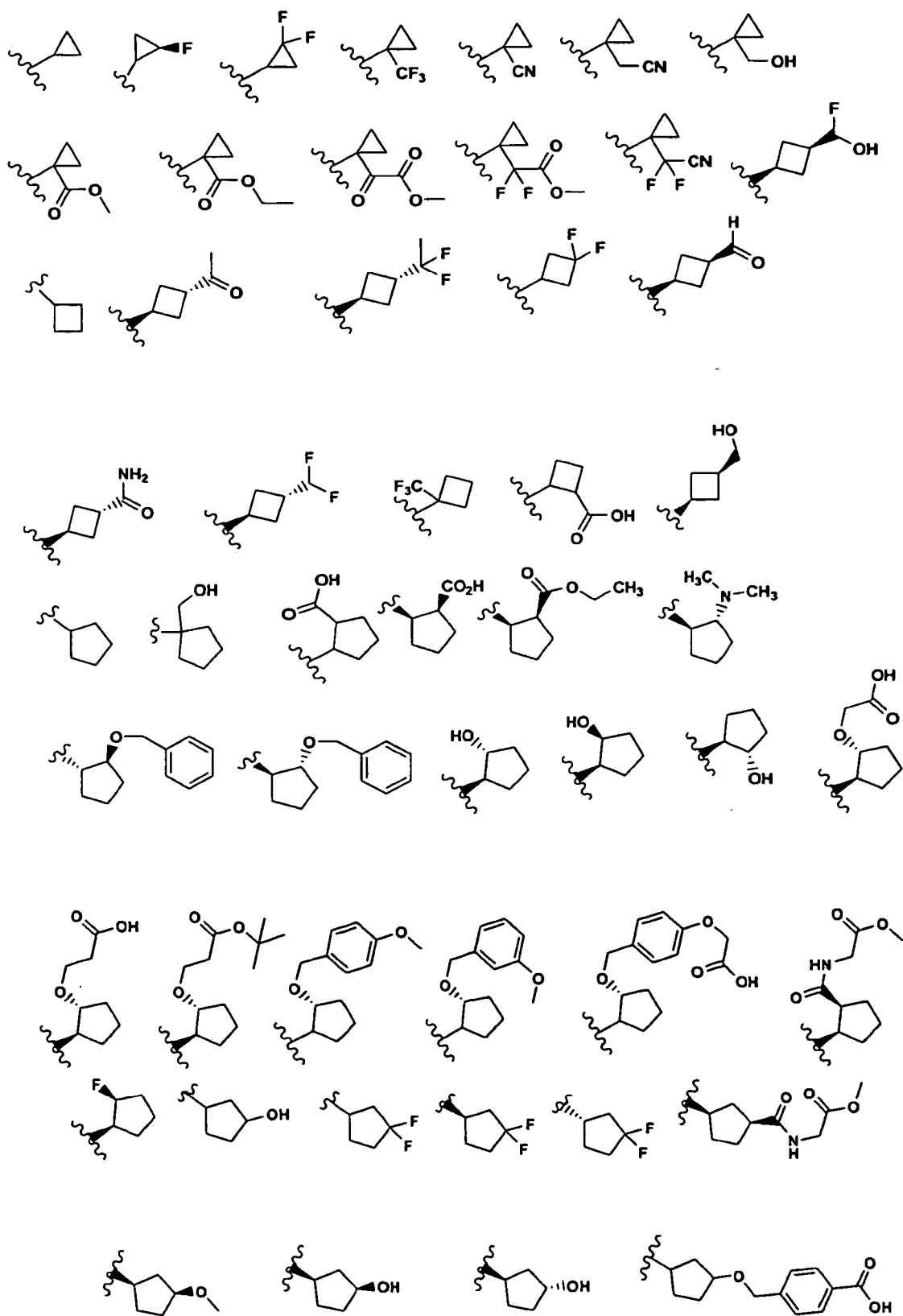




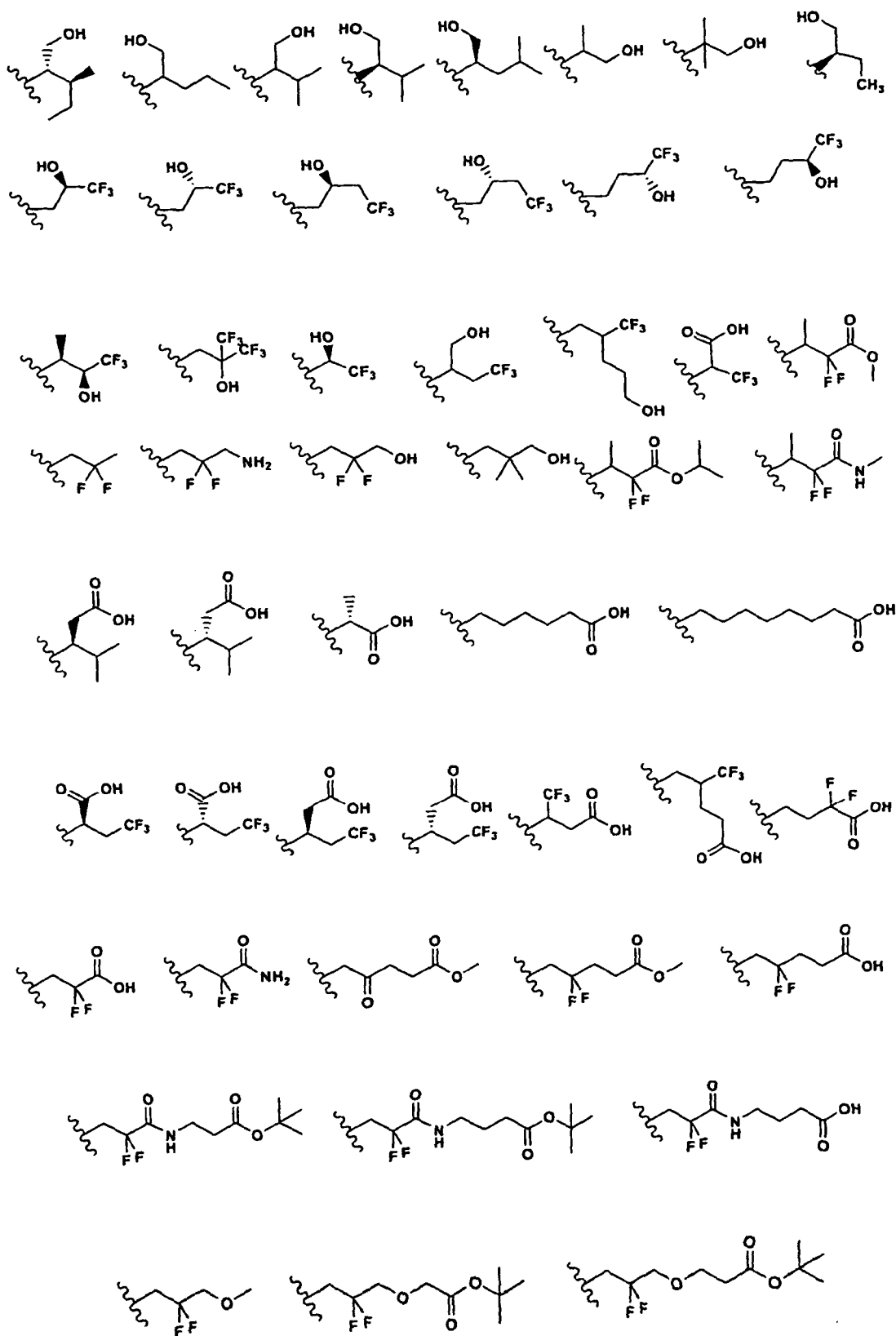
(b) es $-C(O)NHR_3$, en la que el R_3 es:

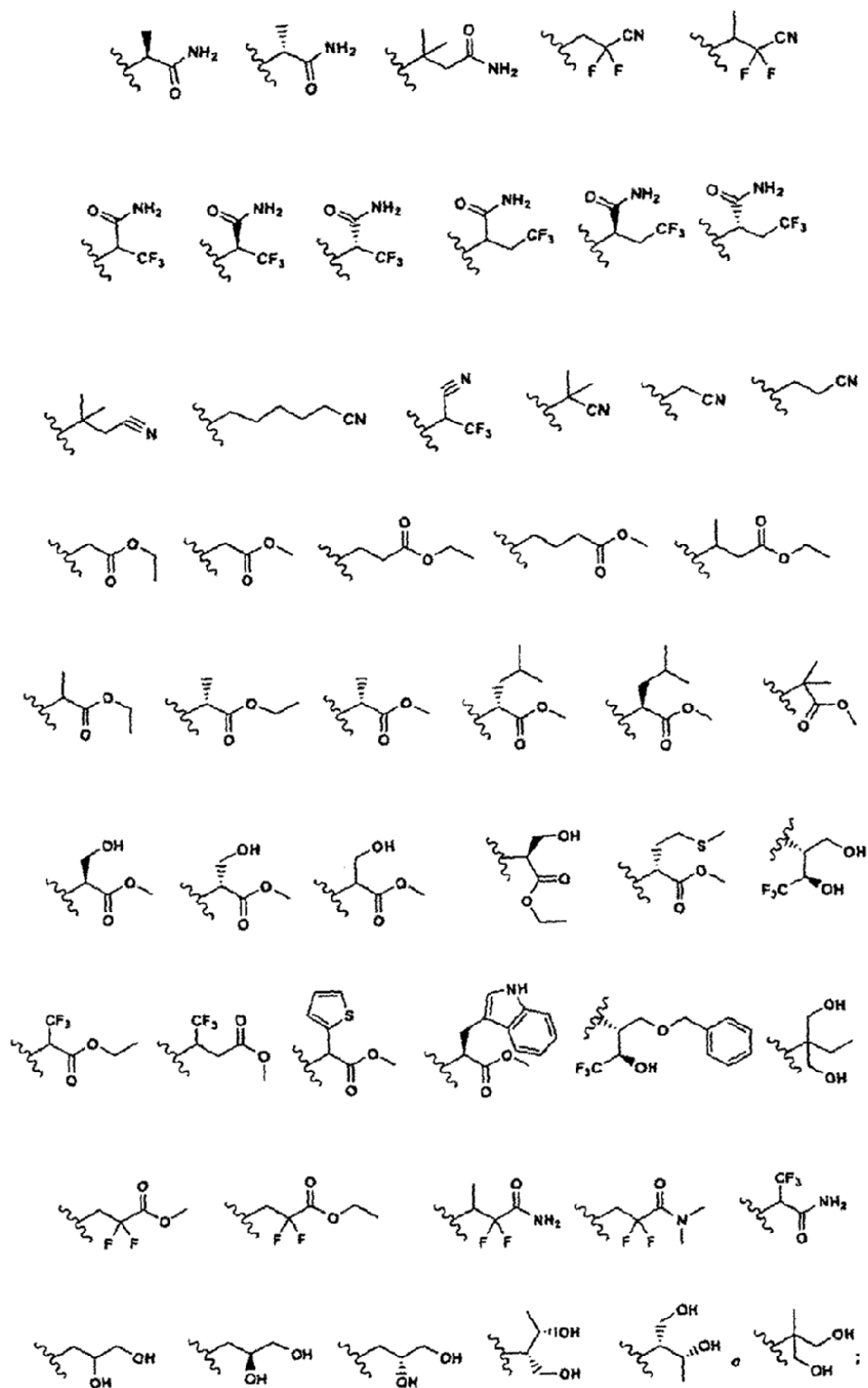




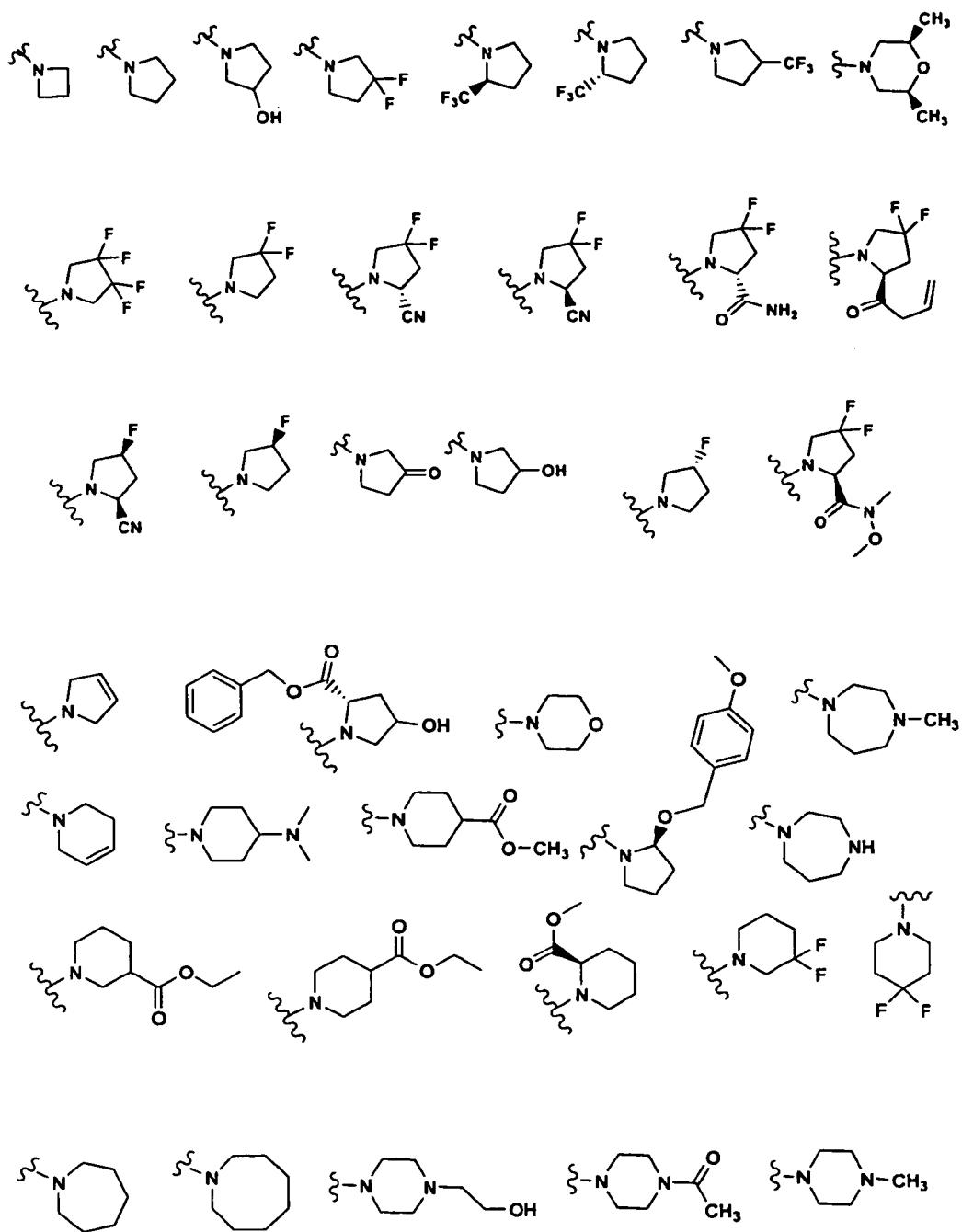


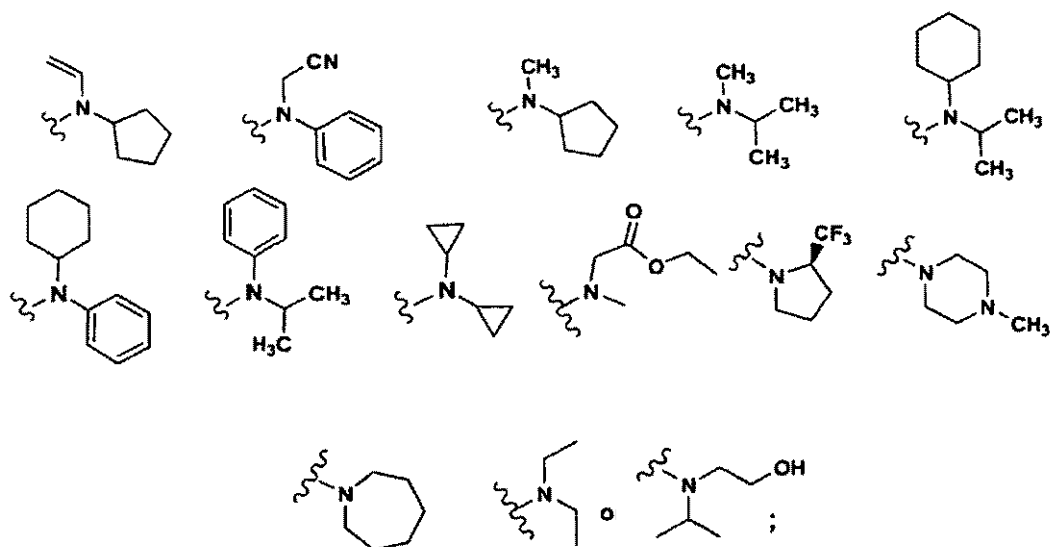




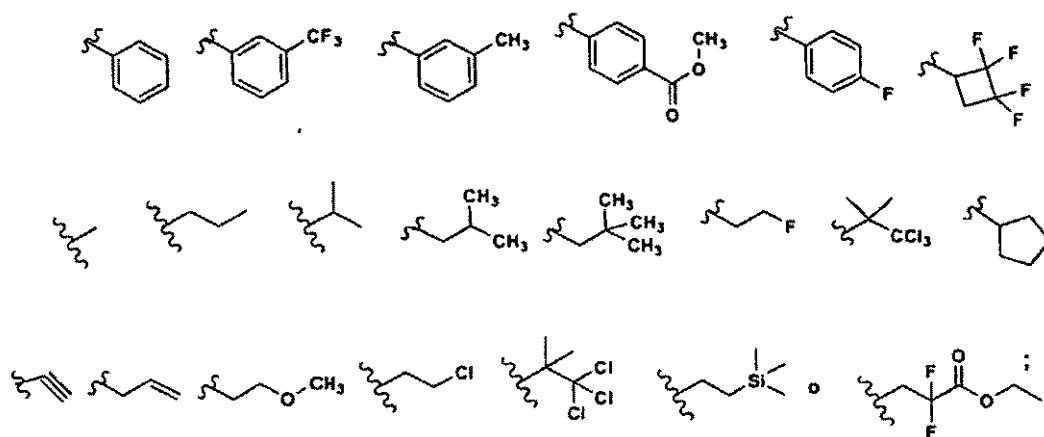


(c) es $-C(O)NR_2R_3$, en la que el NR_2R_3 es:

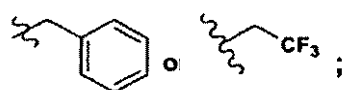




(d) es $-C(O)OR_4$, en la que el R_4 es:

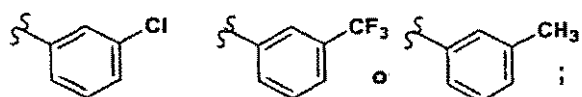


(e) es $-SO_2R_5$, en la que R_5 es:

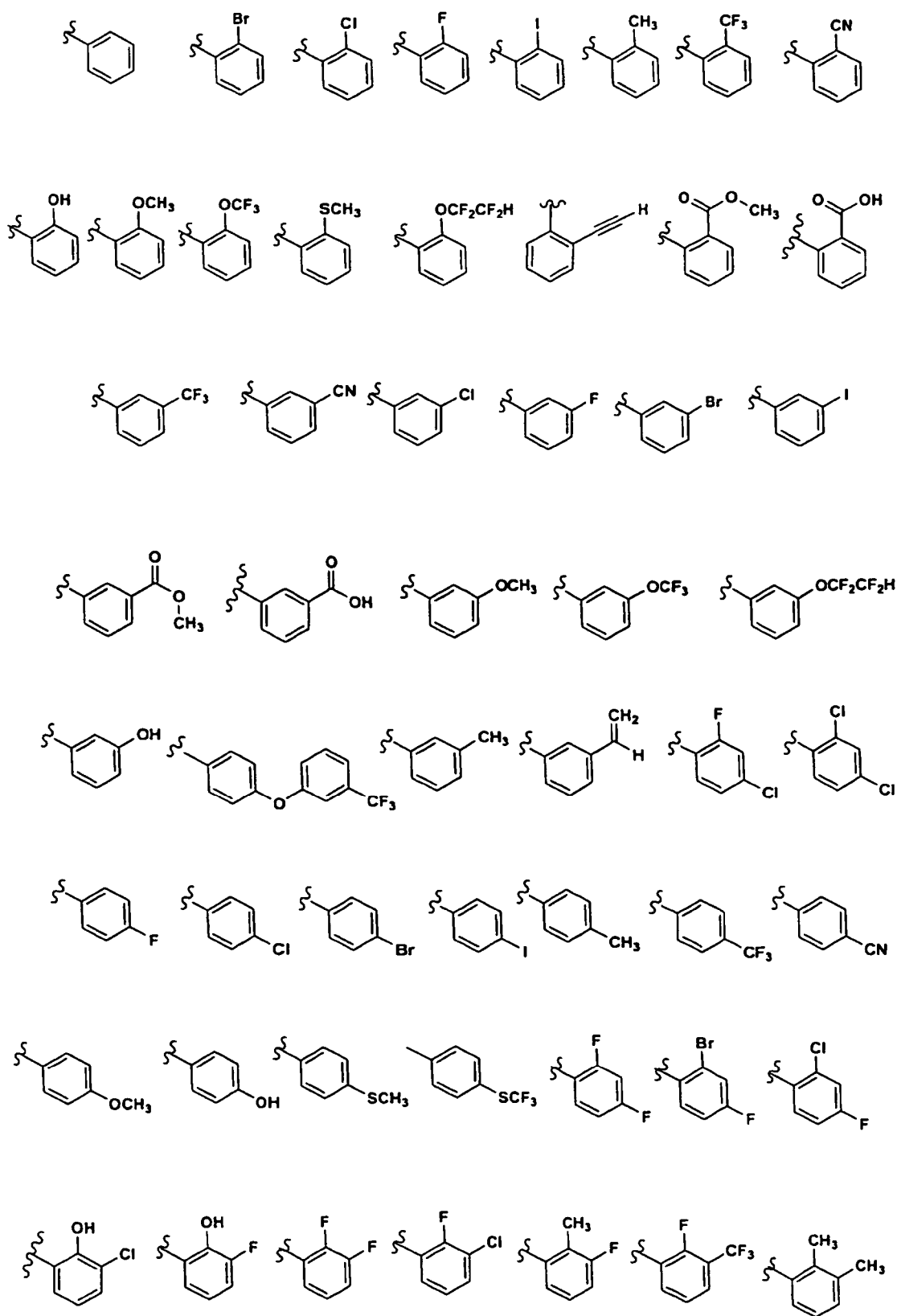


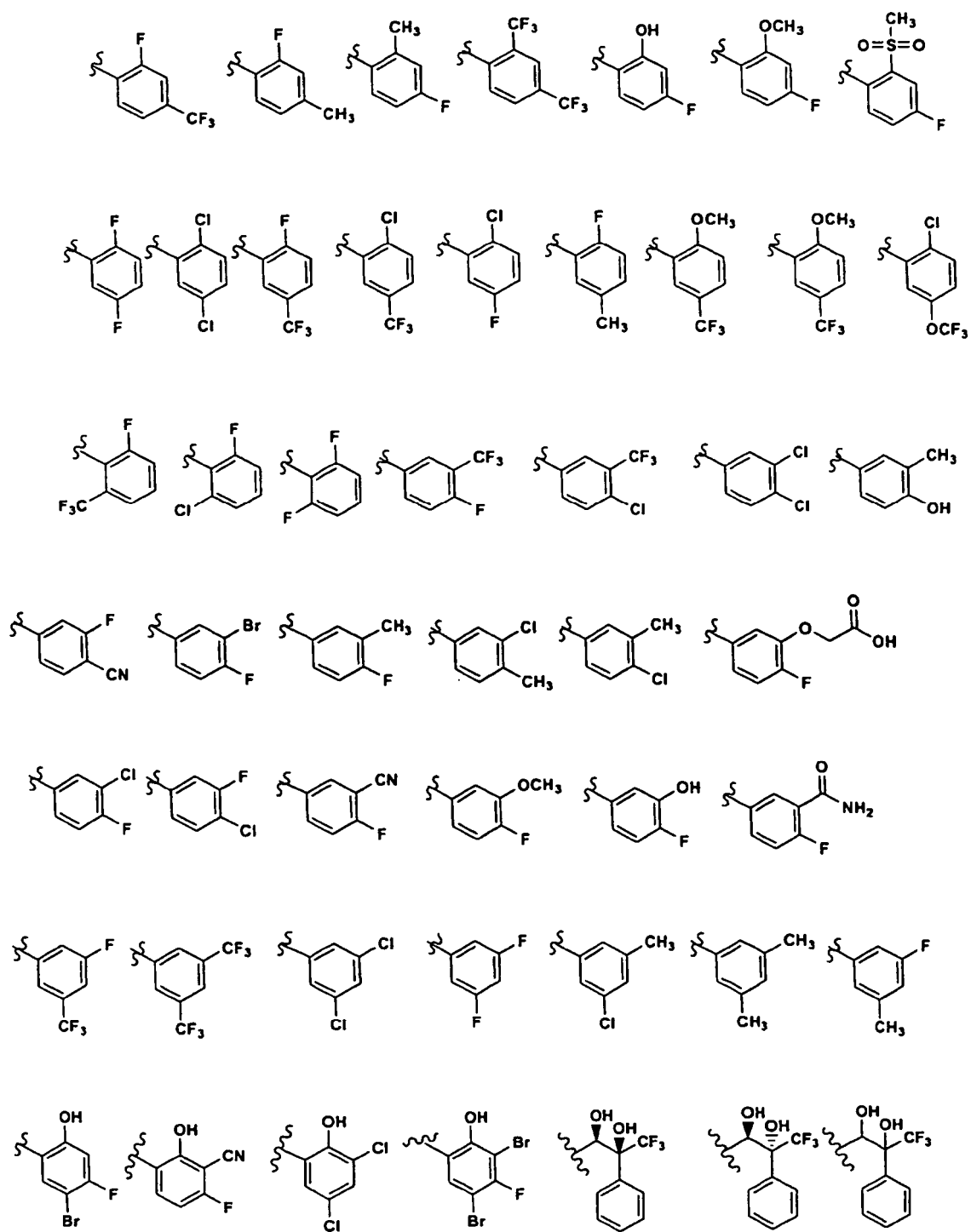
5

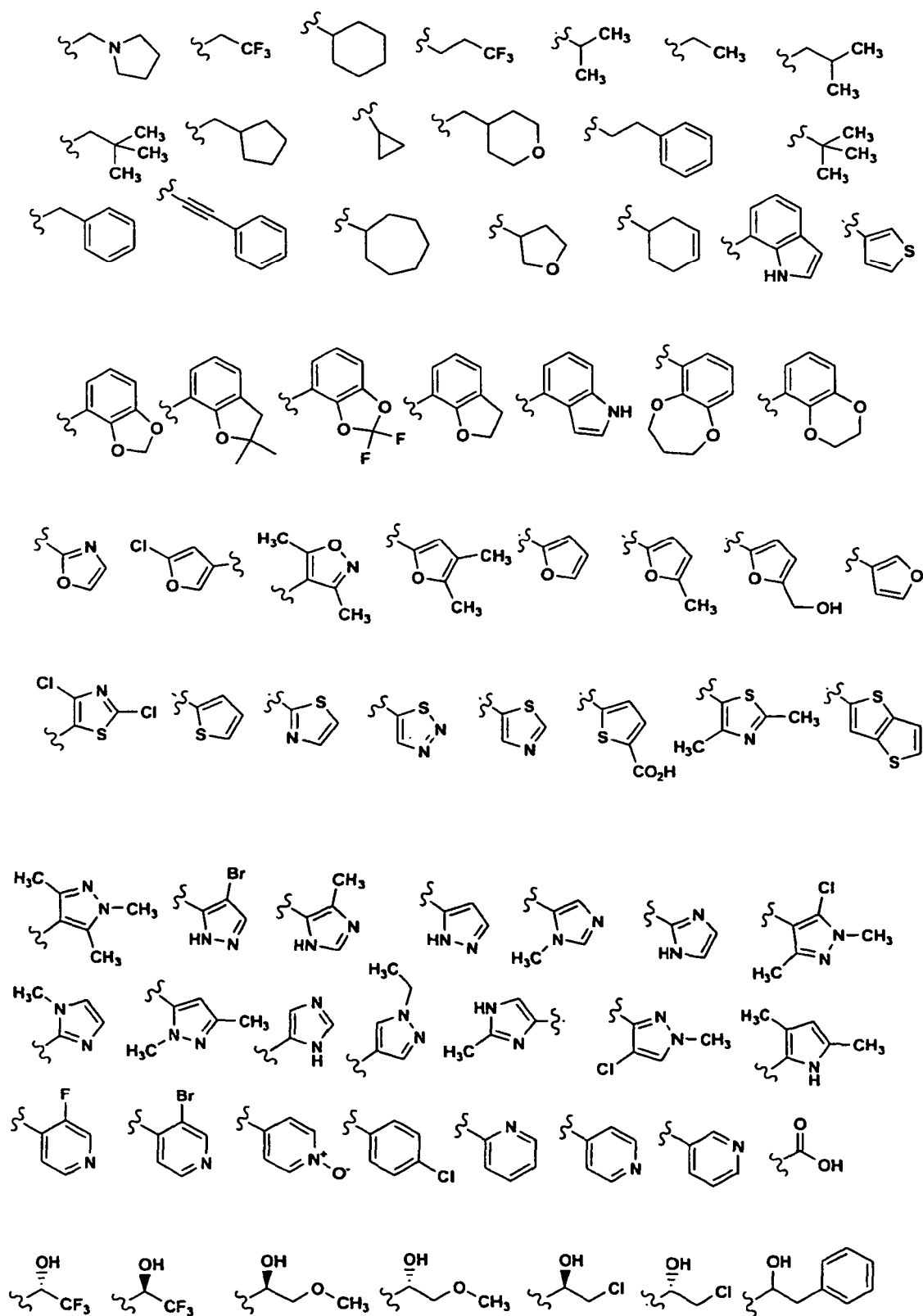
(f) es $-CSNHR_7$, en la que el R_7 es:

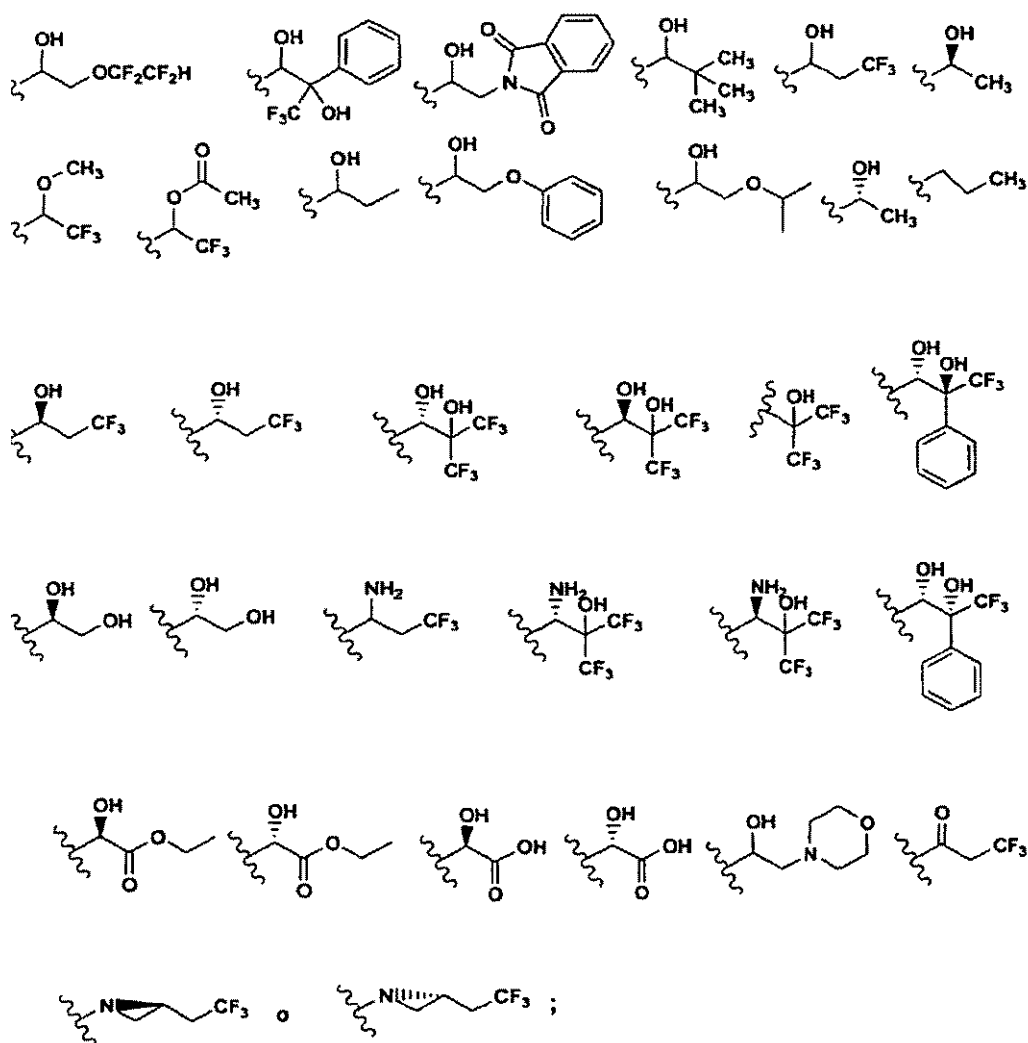


(g) es $-CH_2R_8$, en la que el R_8 es:

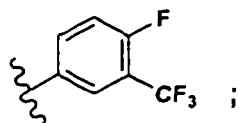




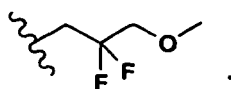


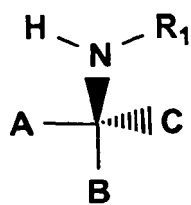


(h) es $-C(S)R_3$, en la que el R_3 es:



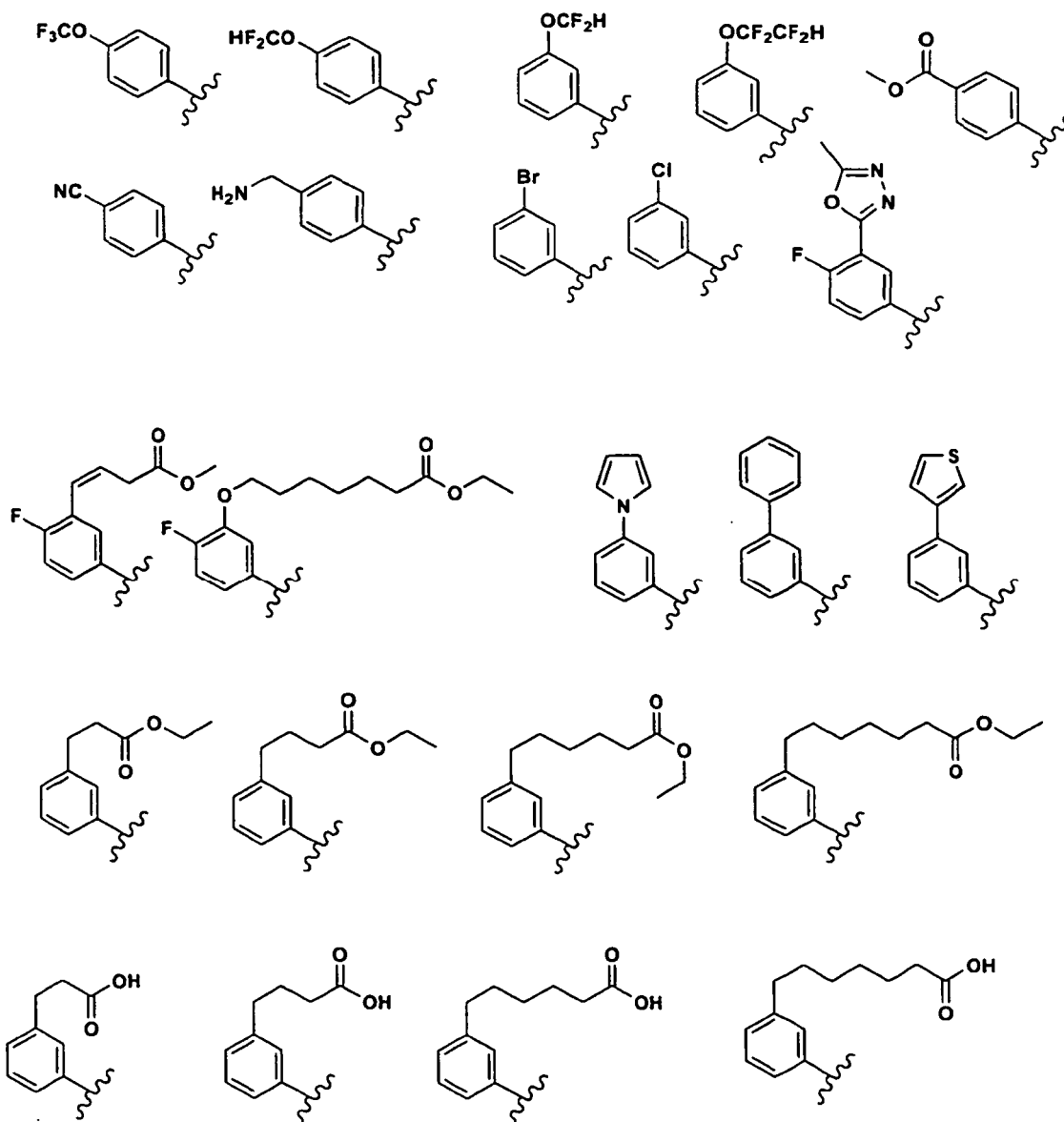
(i) es $-C(=NR_3)O$ alquilo, en la que R_3 es:

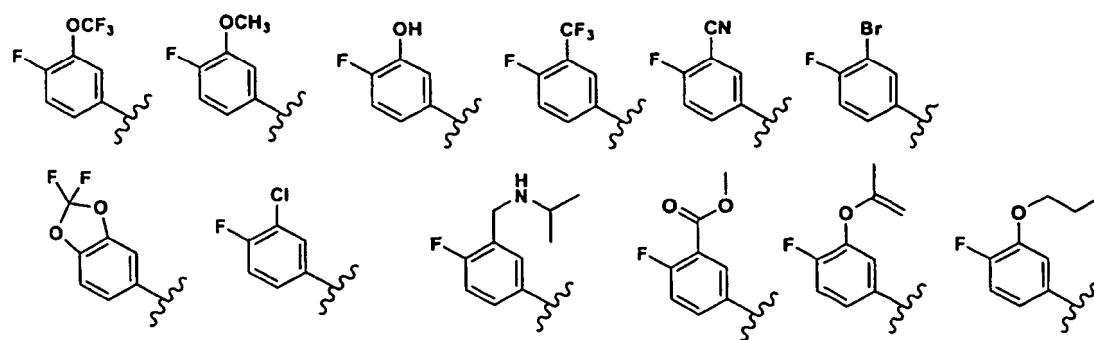
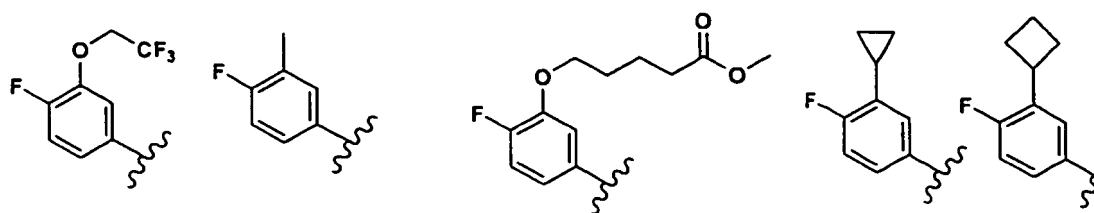
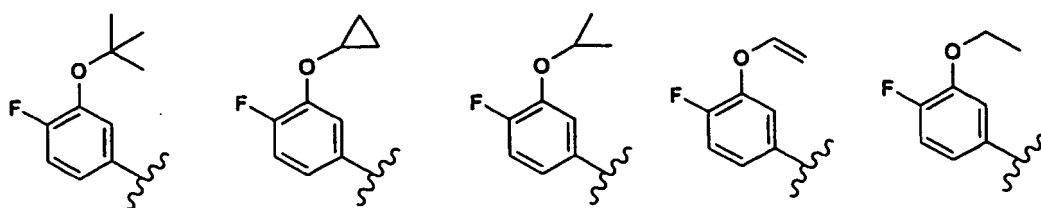
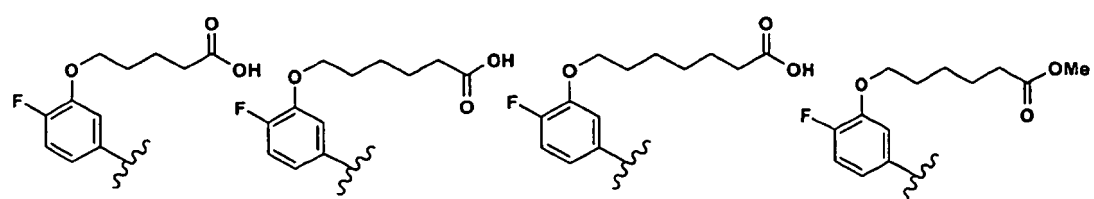
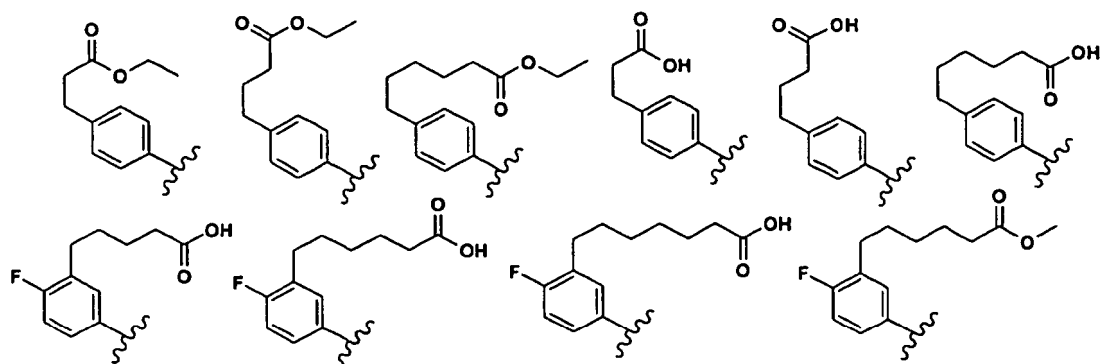


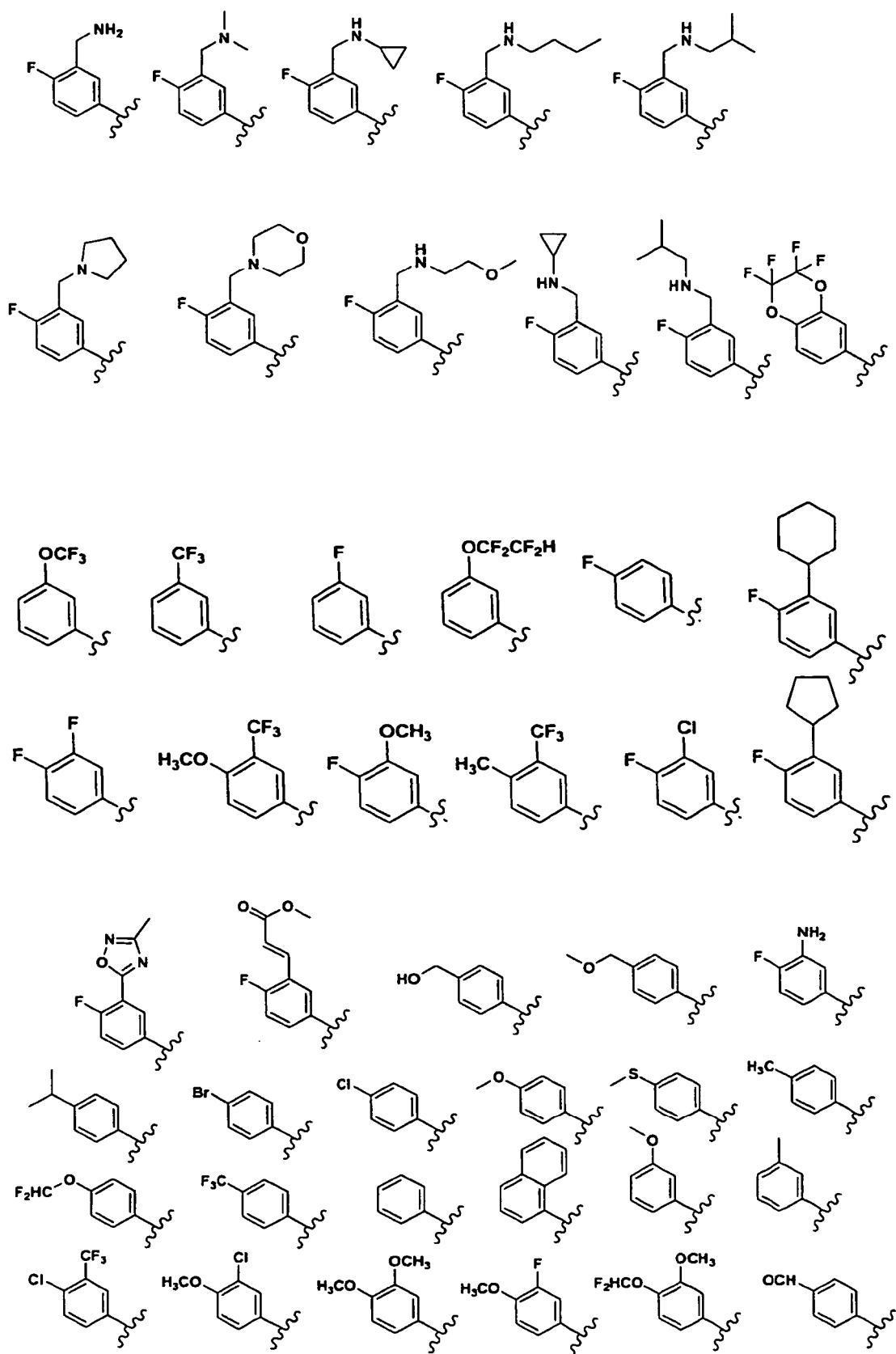


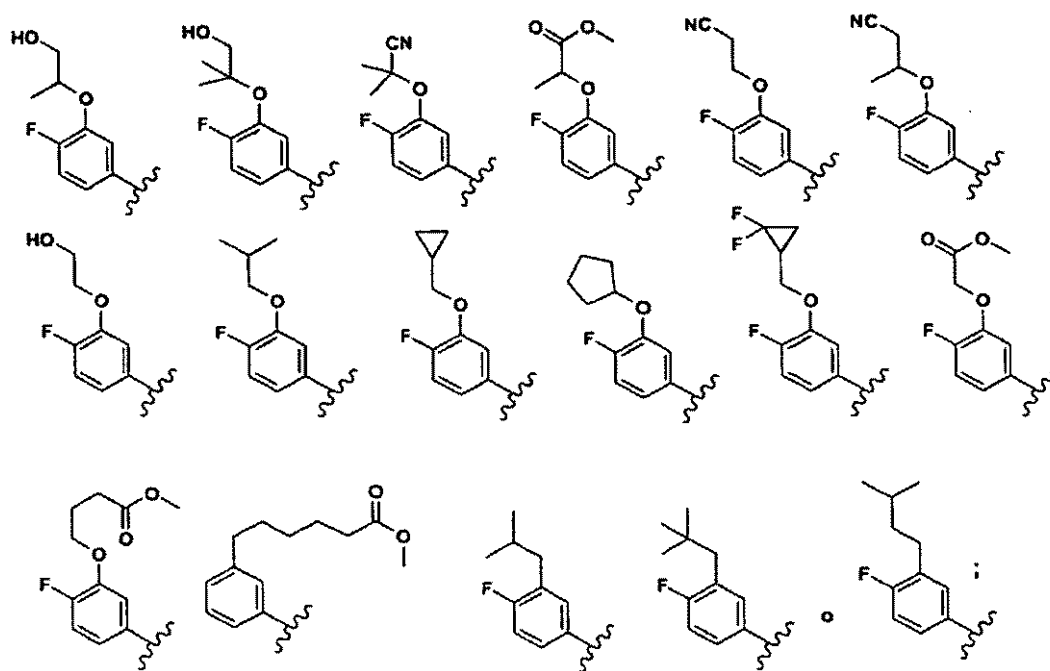
o estereoisómeros o formas salinas farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

A es:

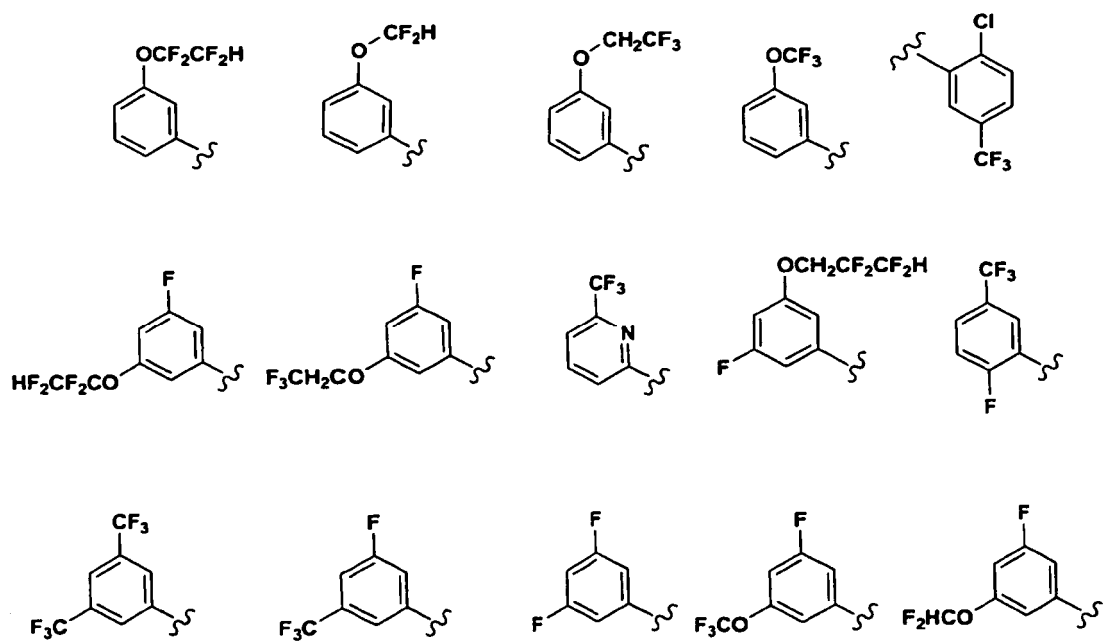


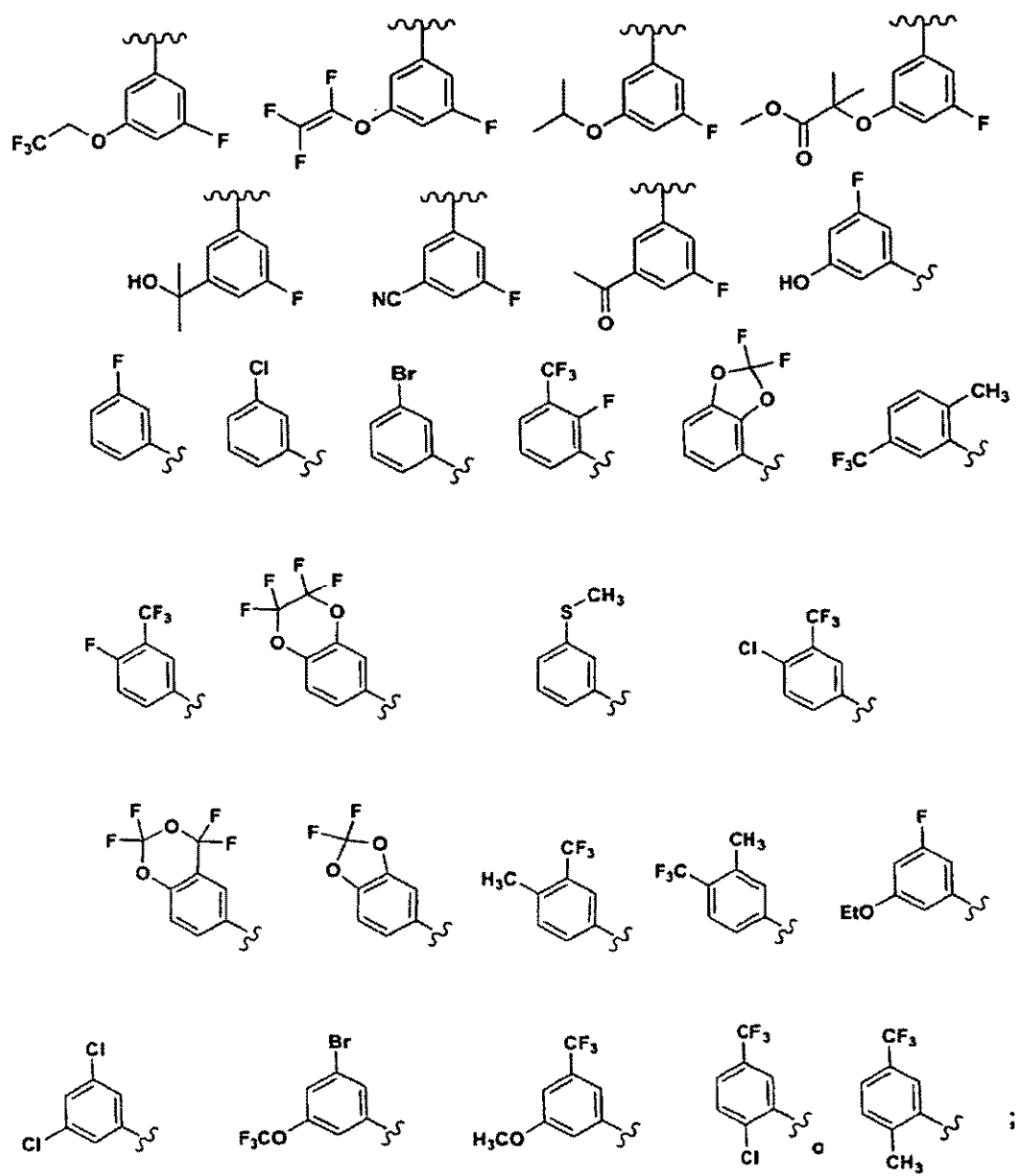




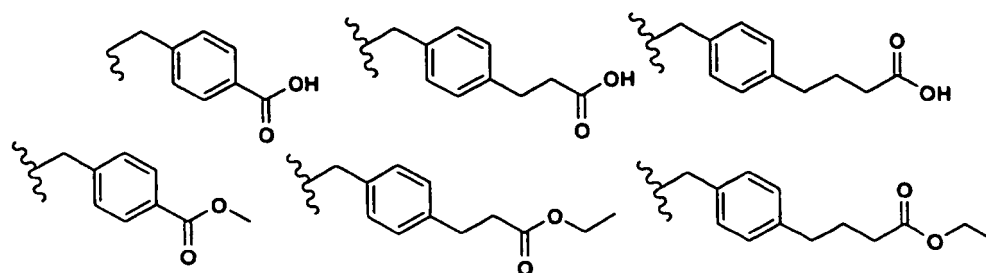


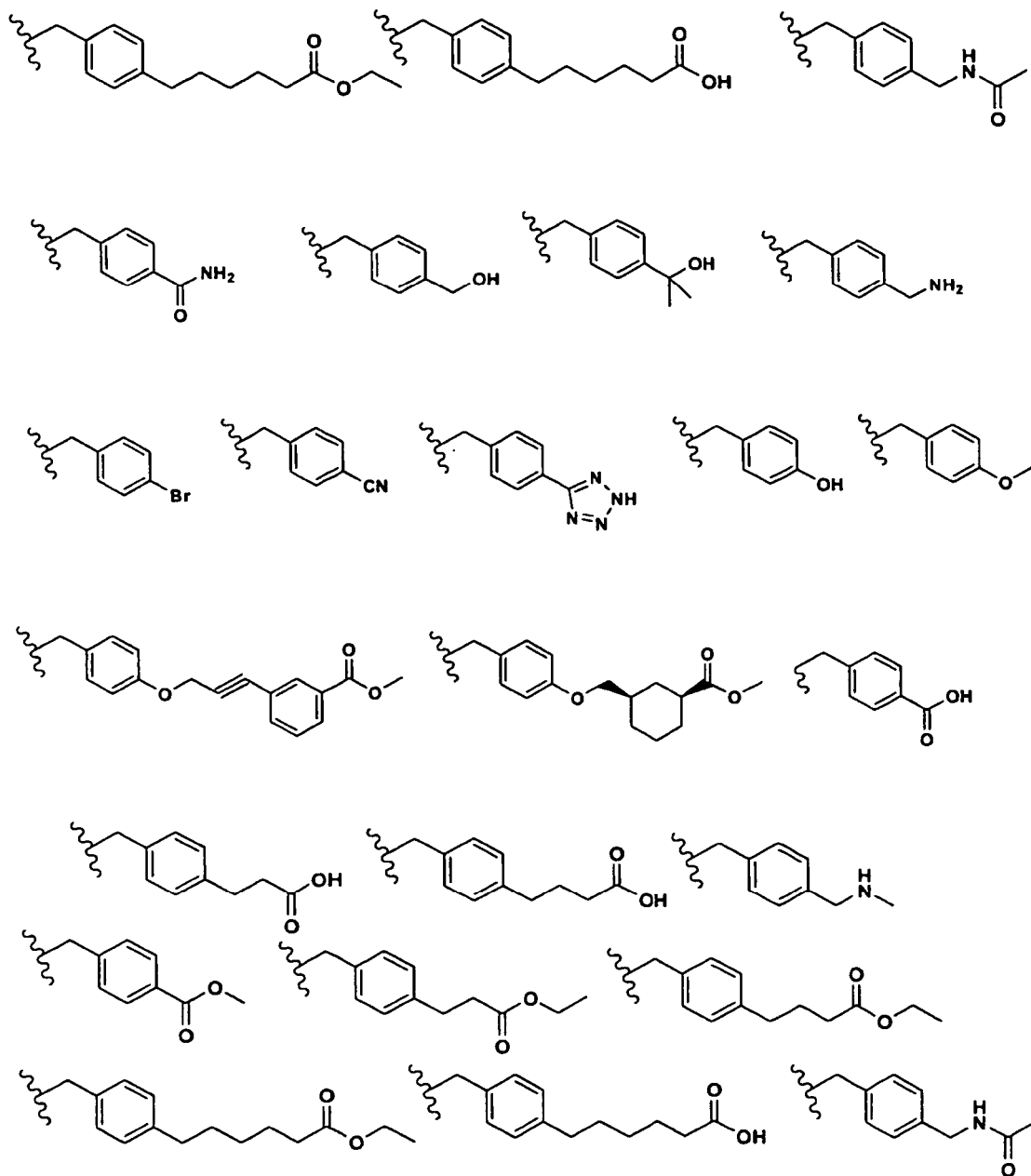
B es:

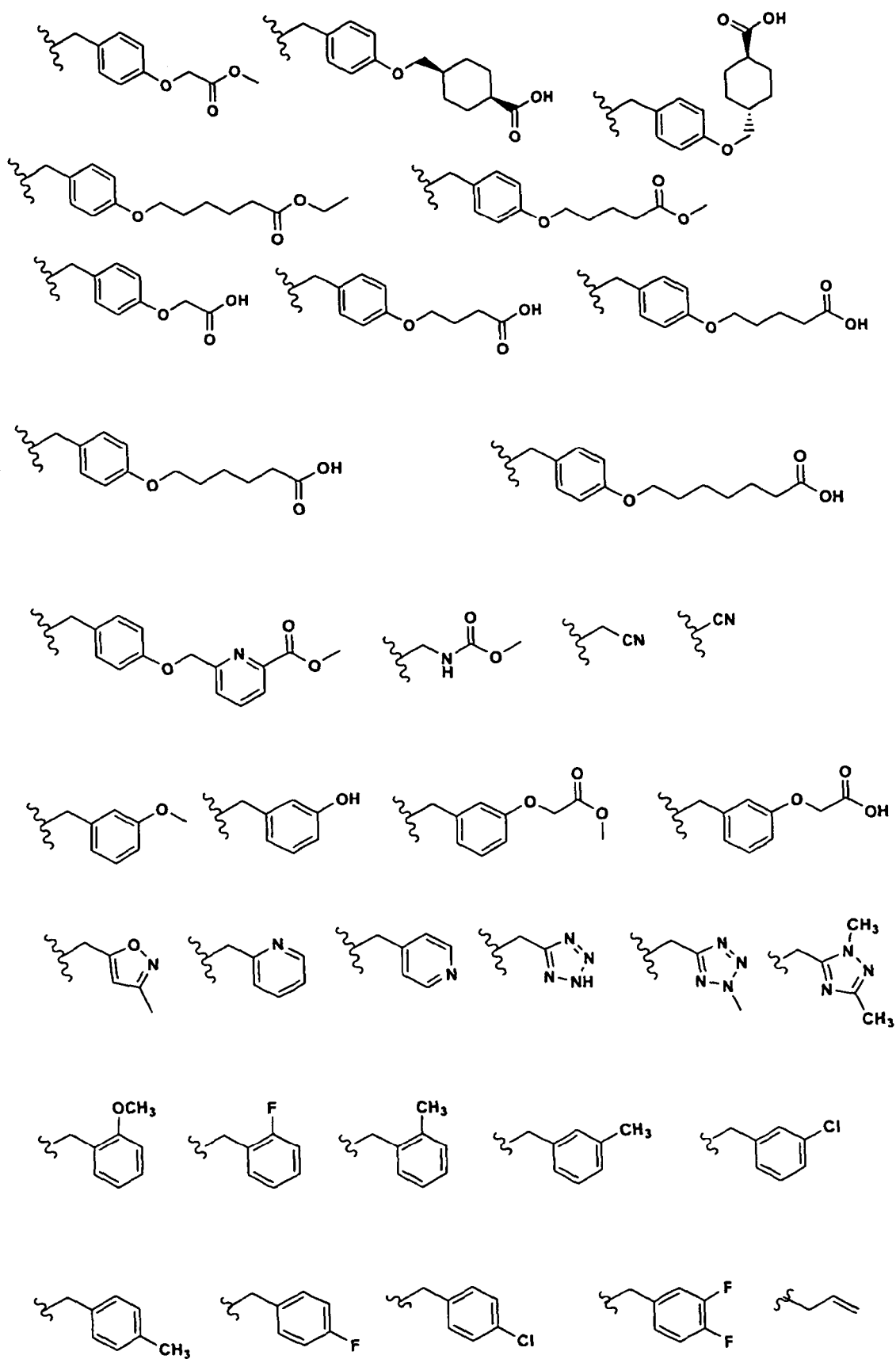


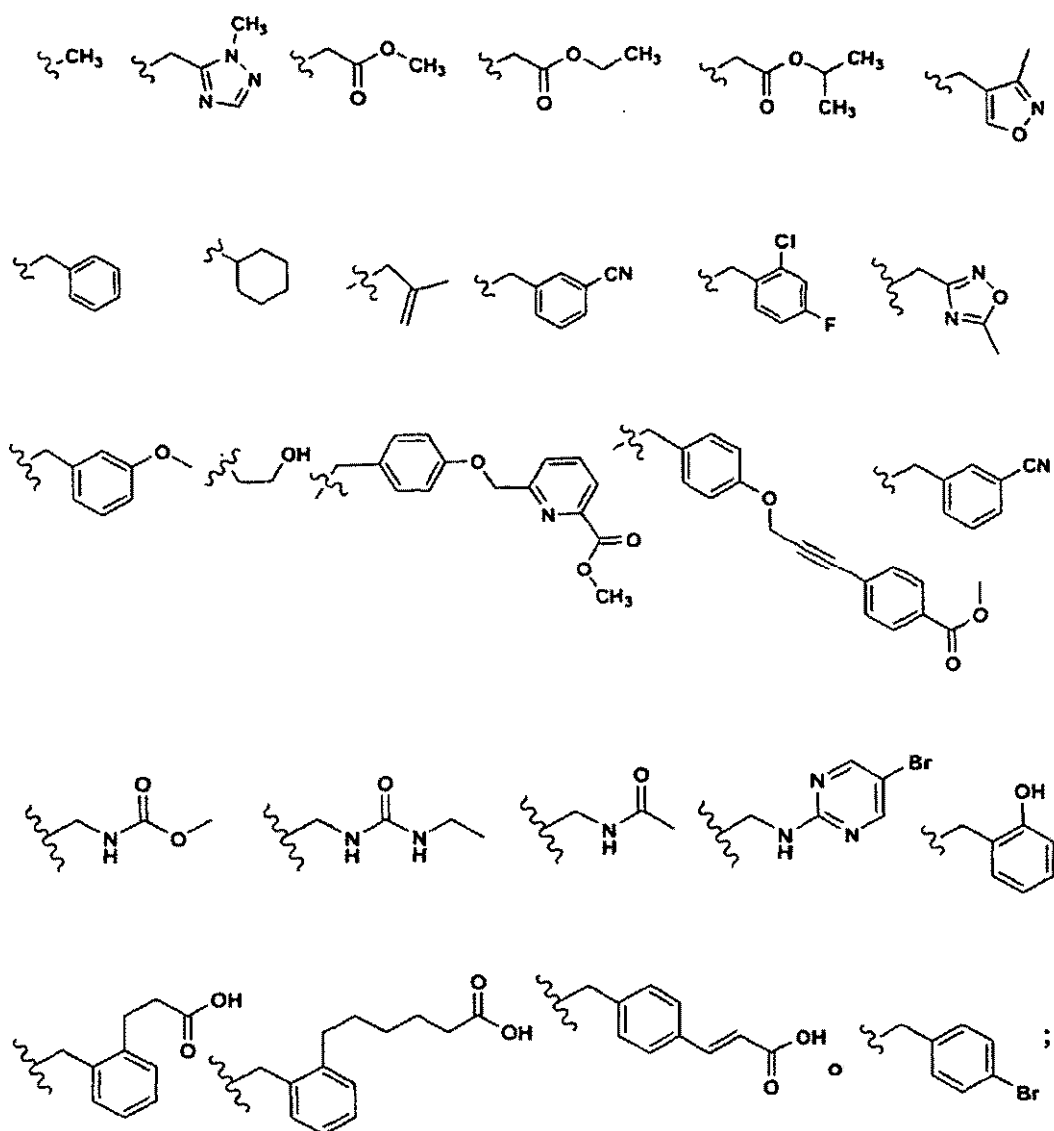


Ces:



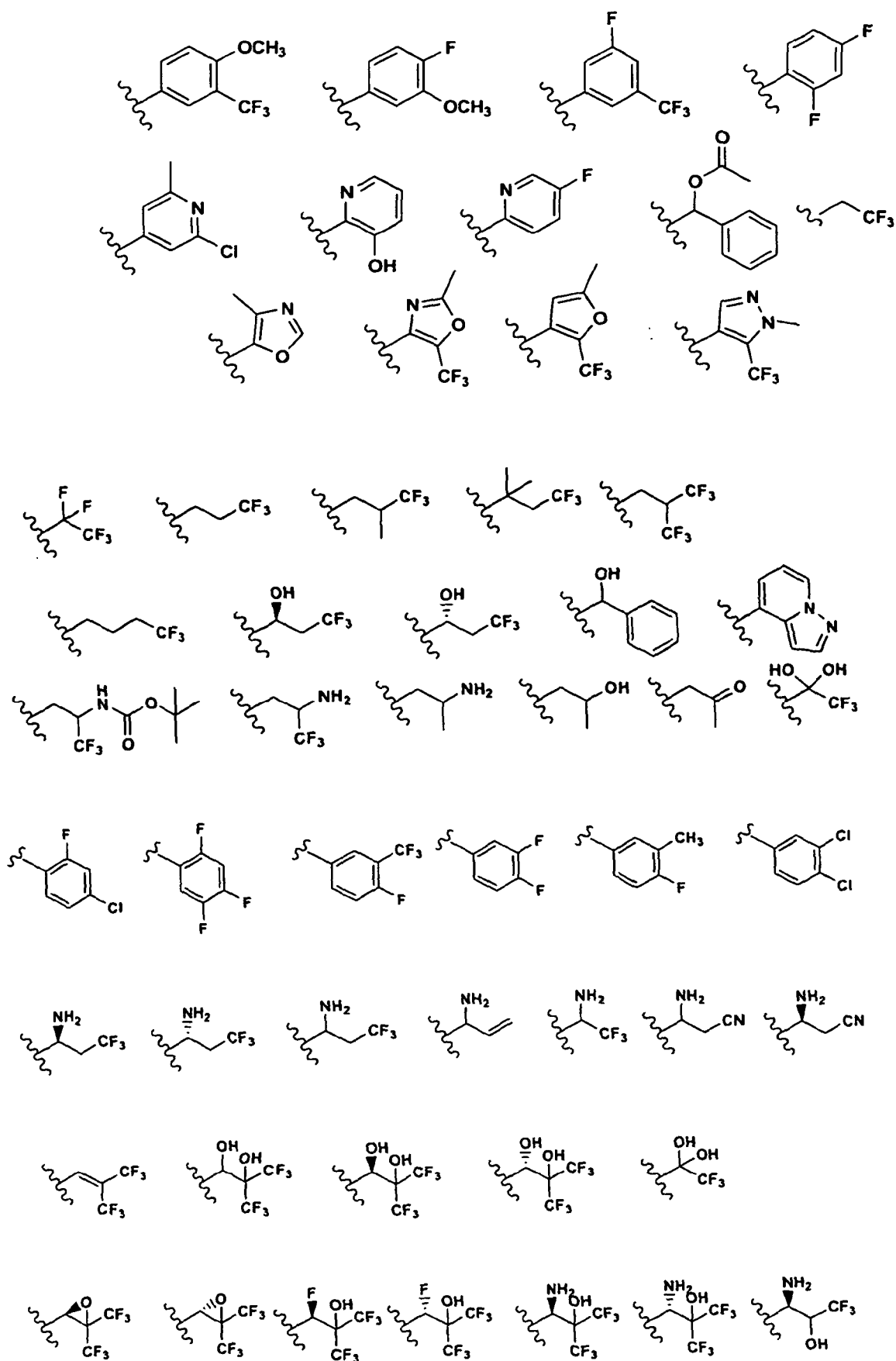


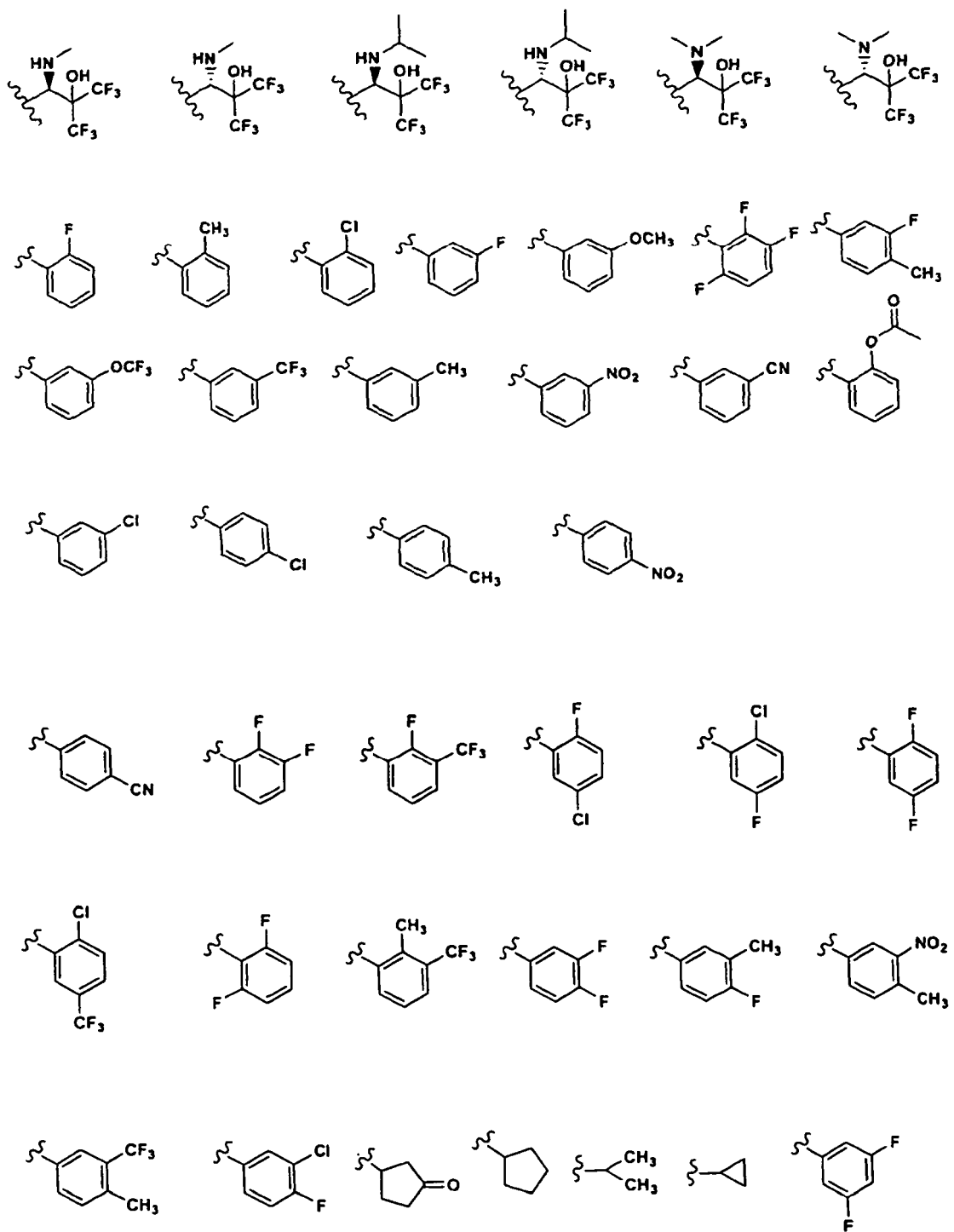


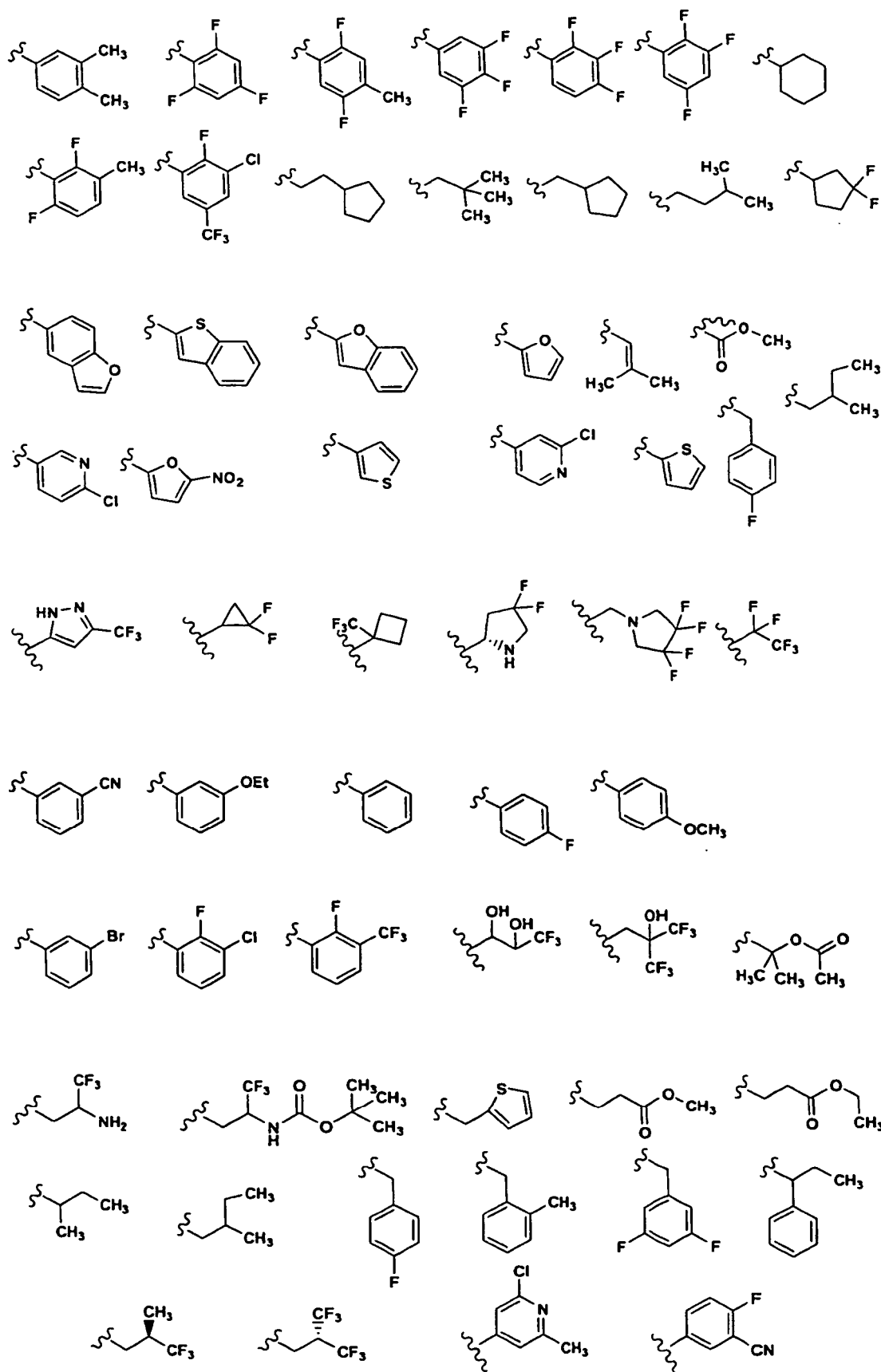


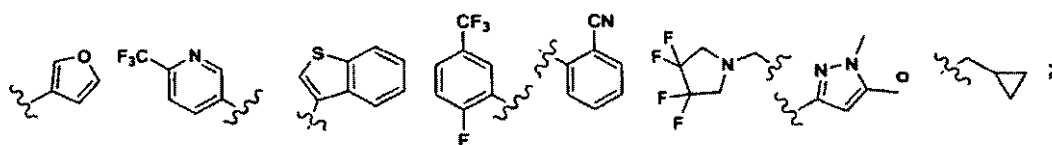
El R₁ es H o:

(a) -C(O)R₃, en la que R₃ es:

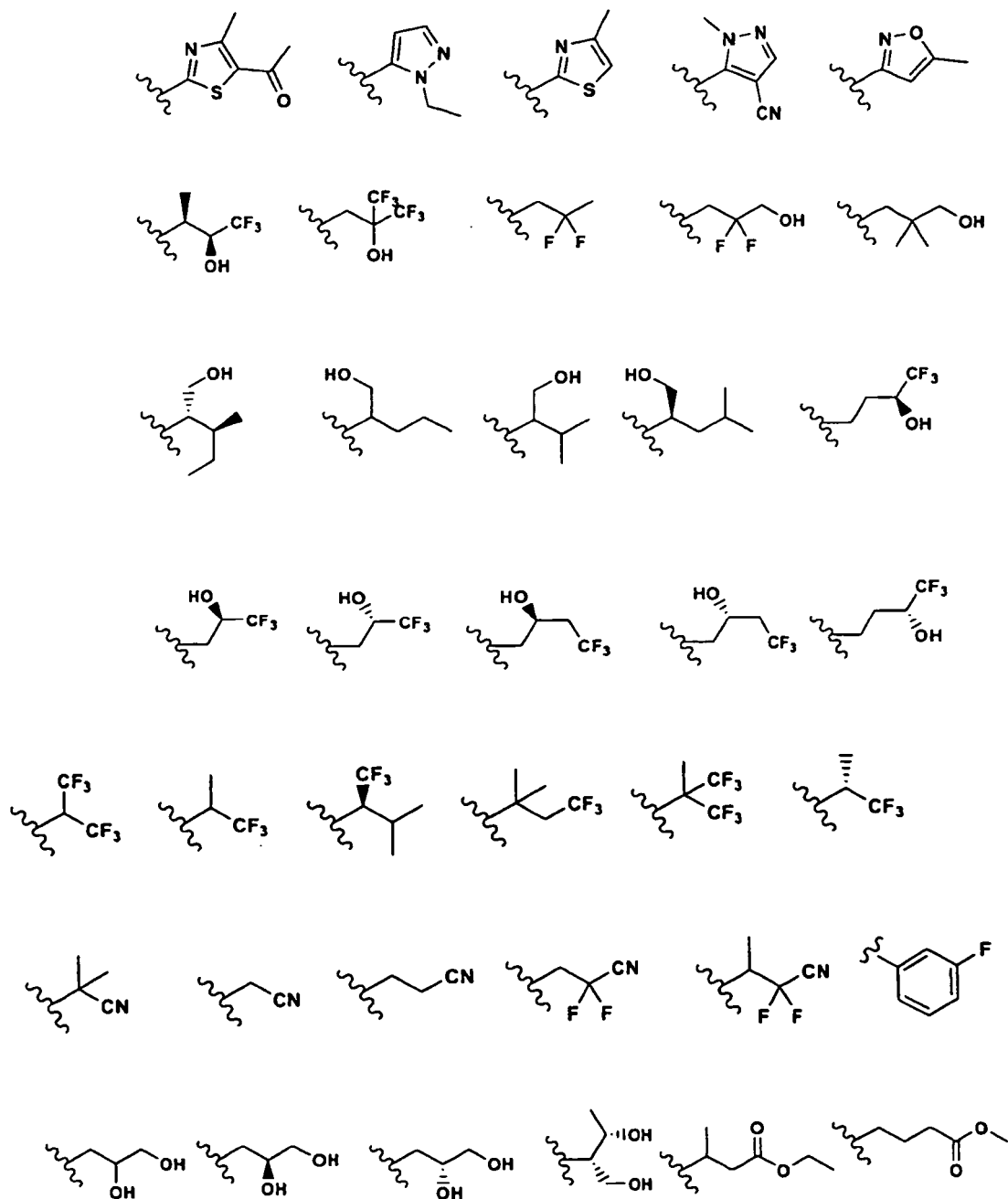


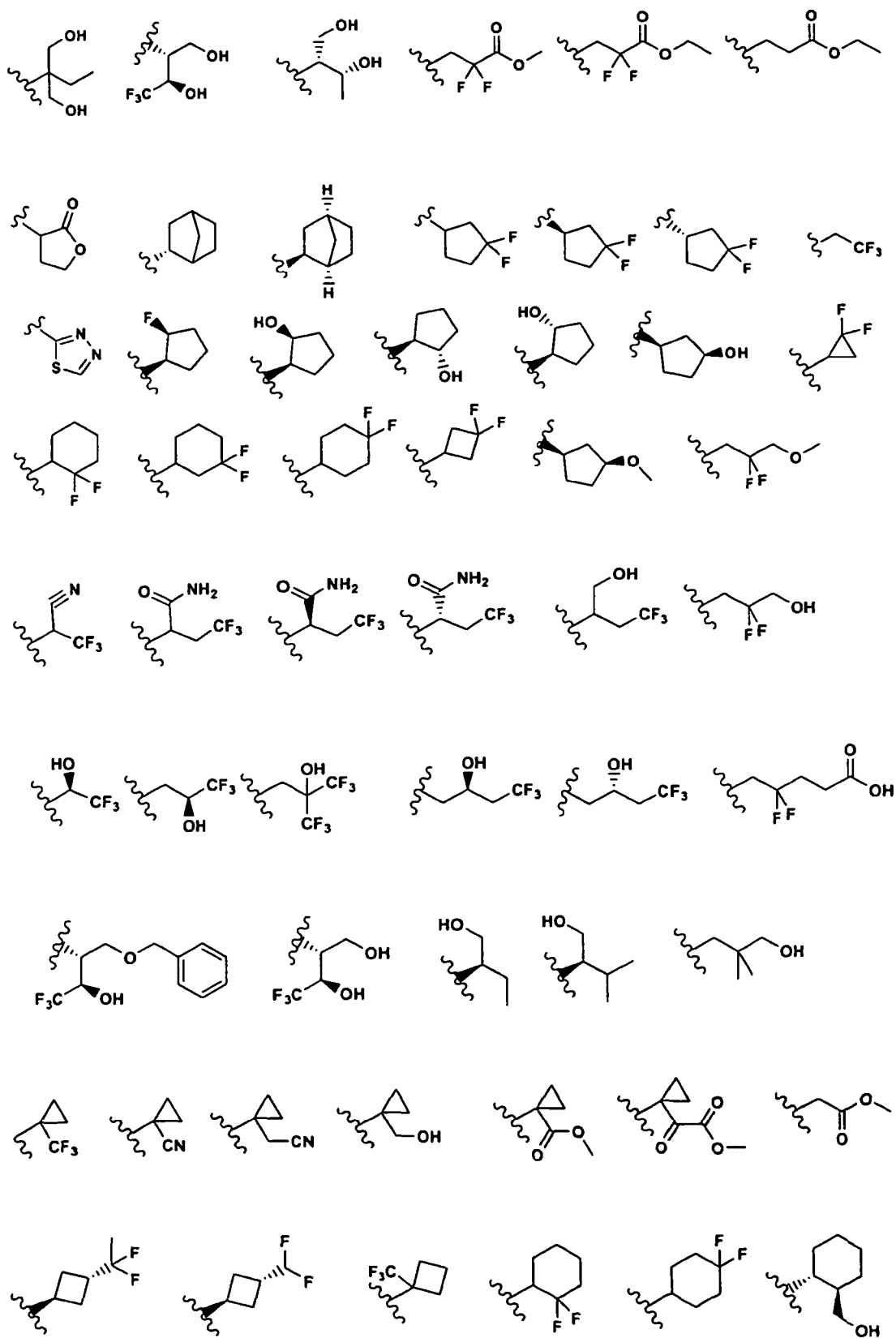


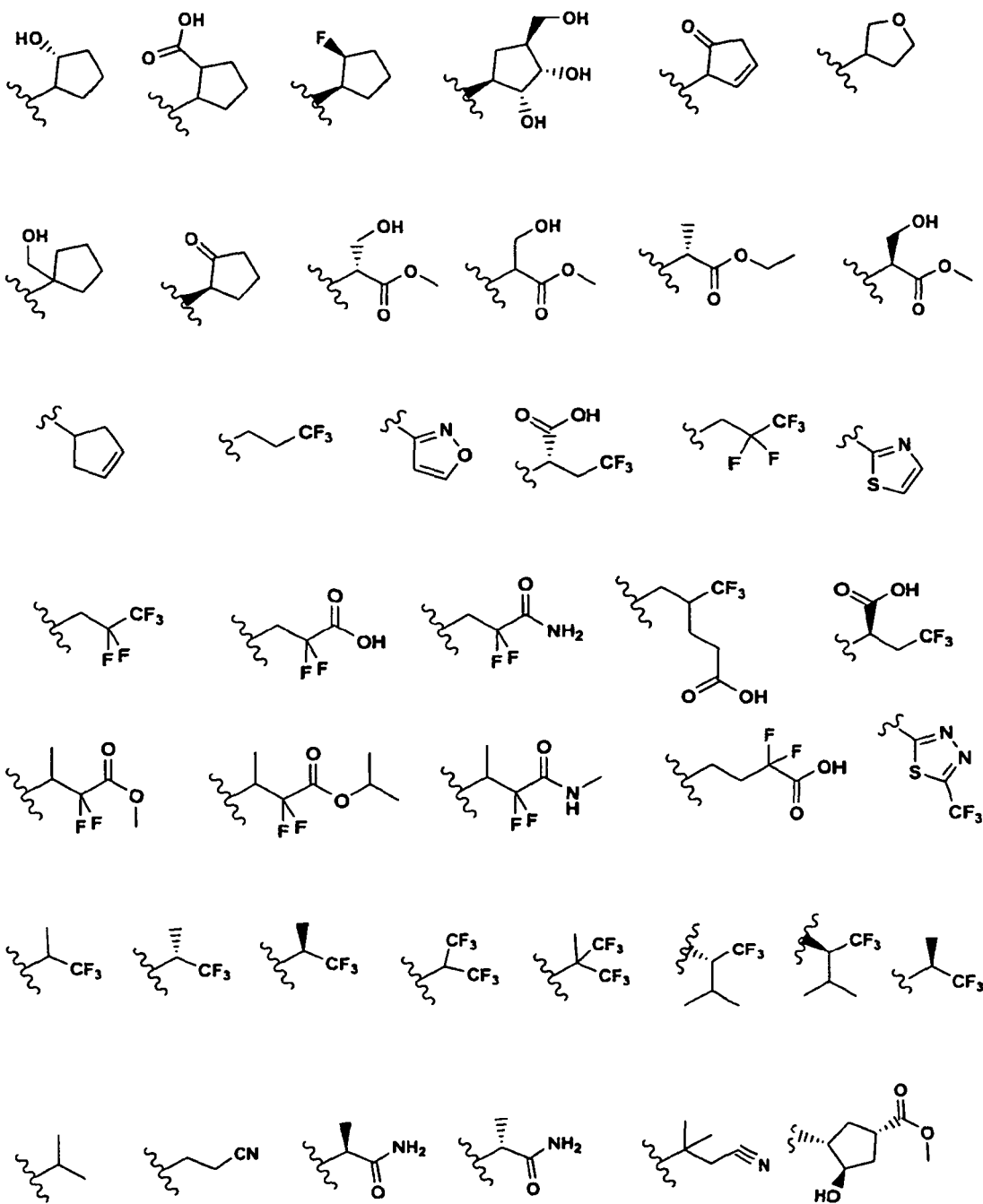


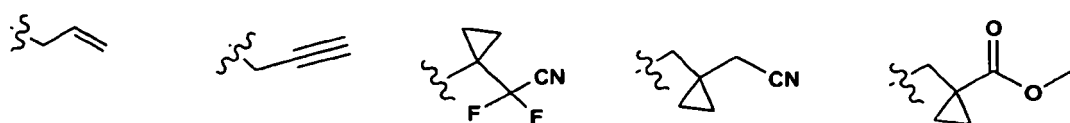
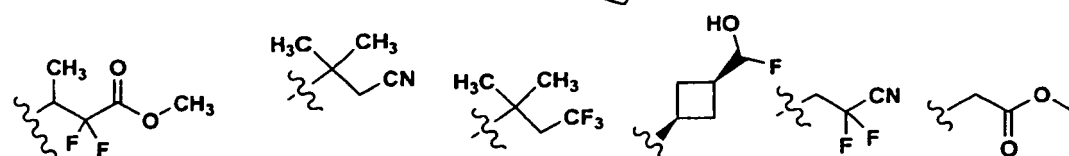
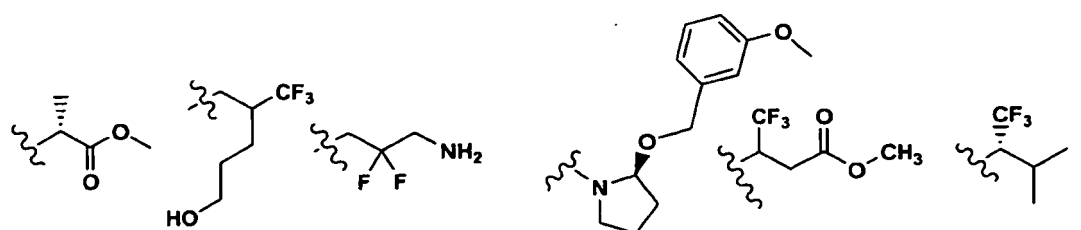
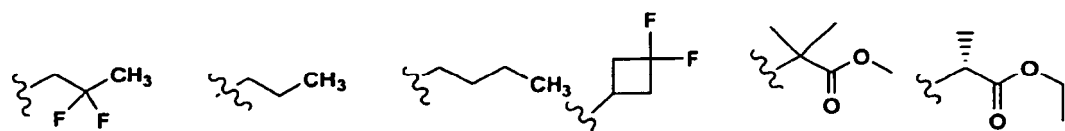
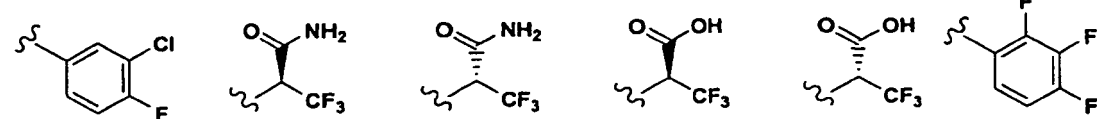
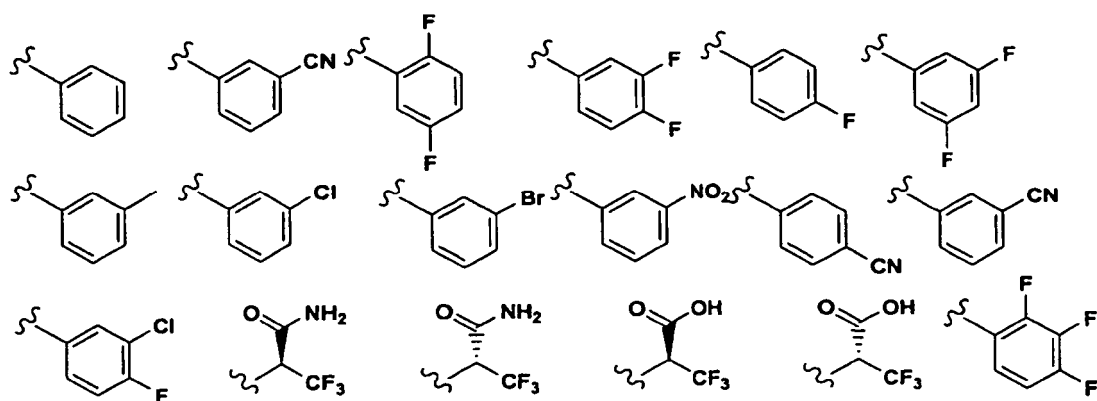
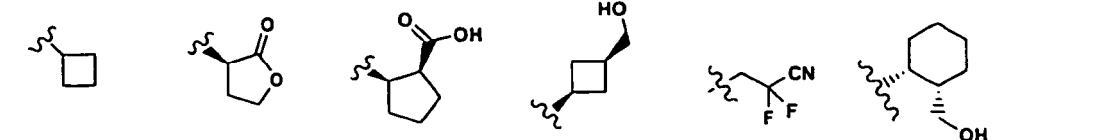
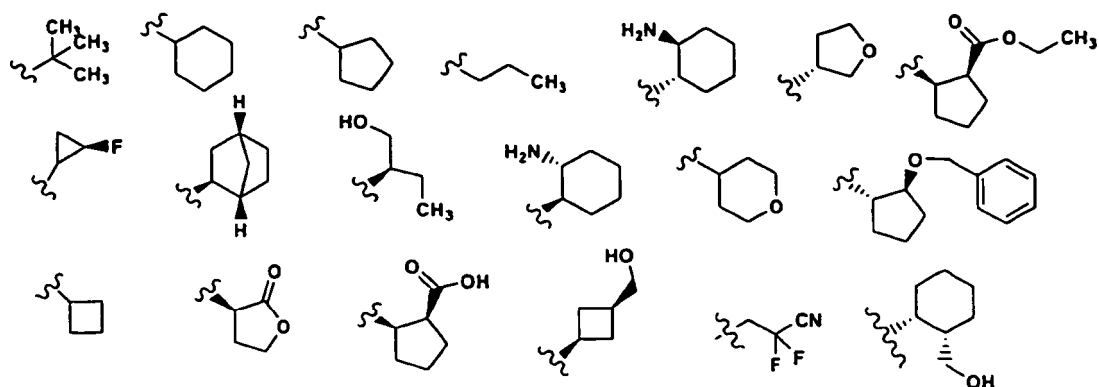


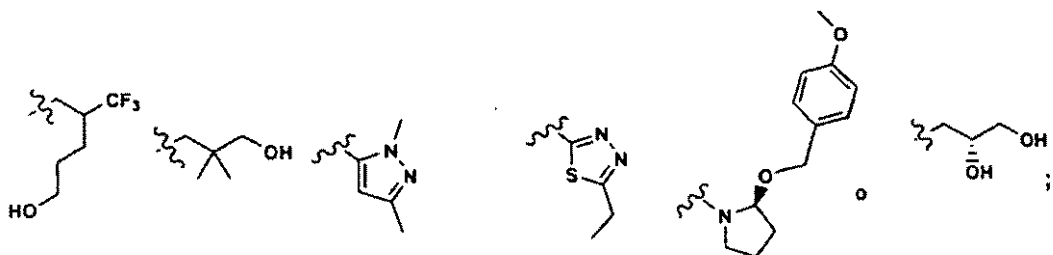
(b) -C(O)NHR₃, en la que R₃ es:



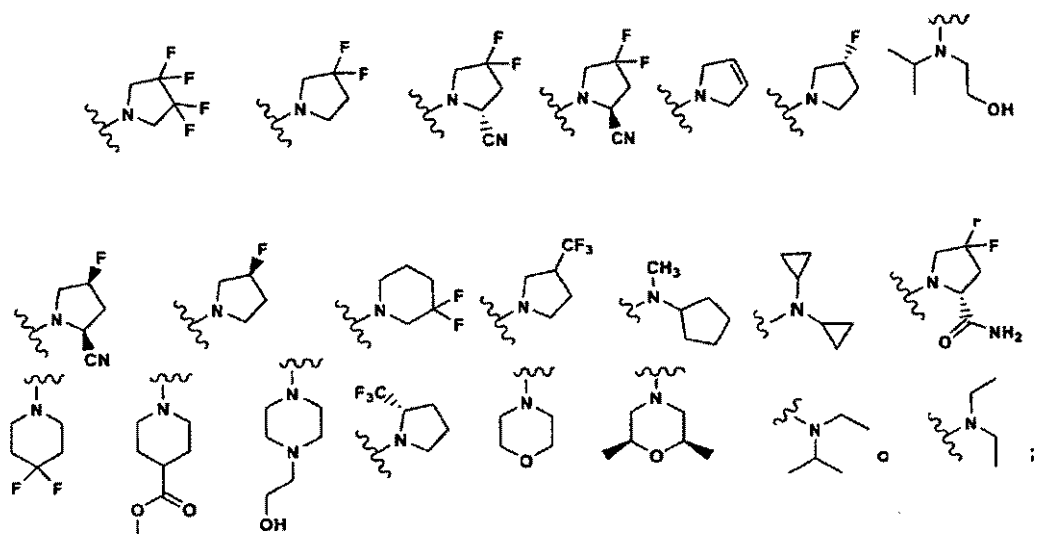




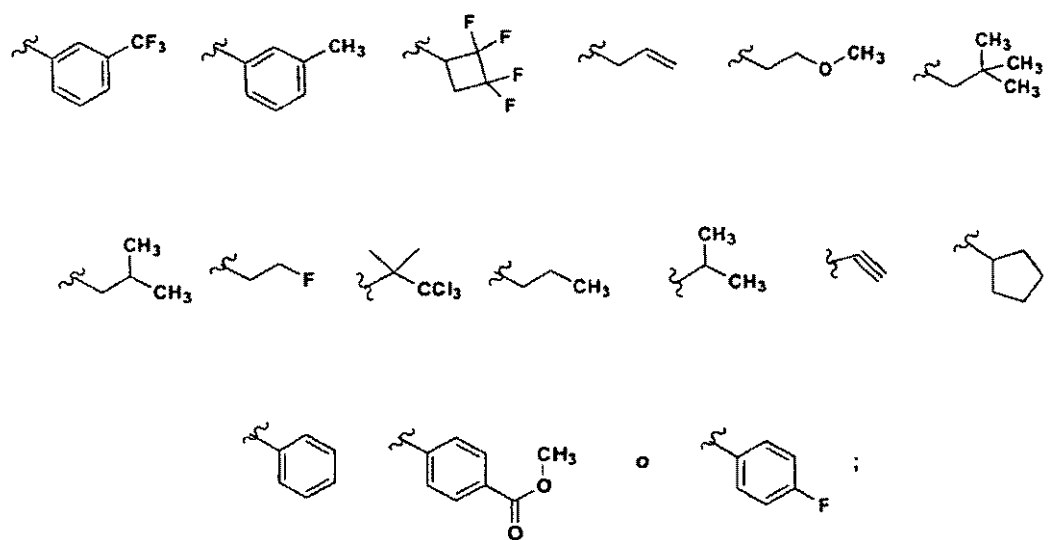




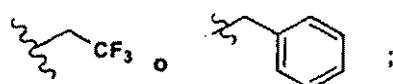
(c) $-C(O)NR_2R_3$, en la que el NR_2R_3 es:

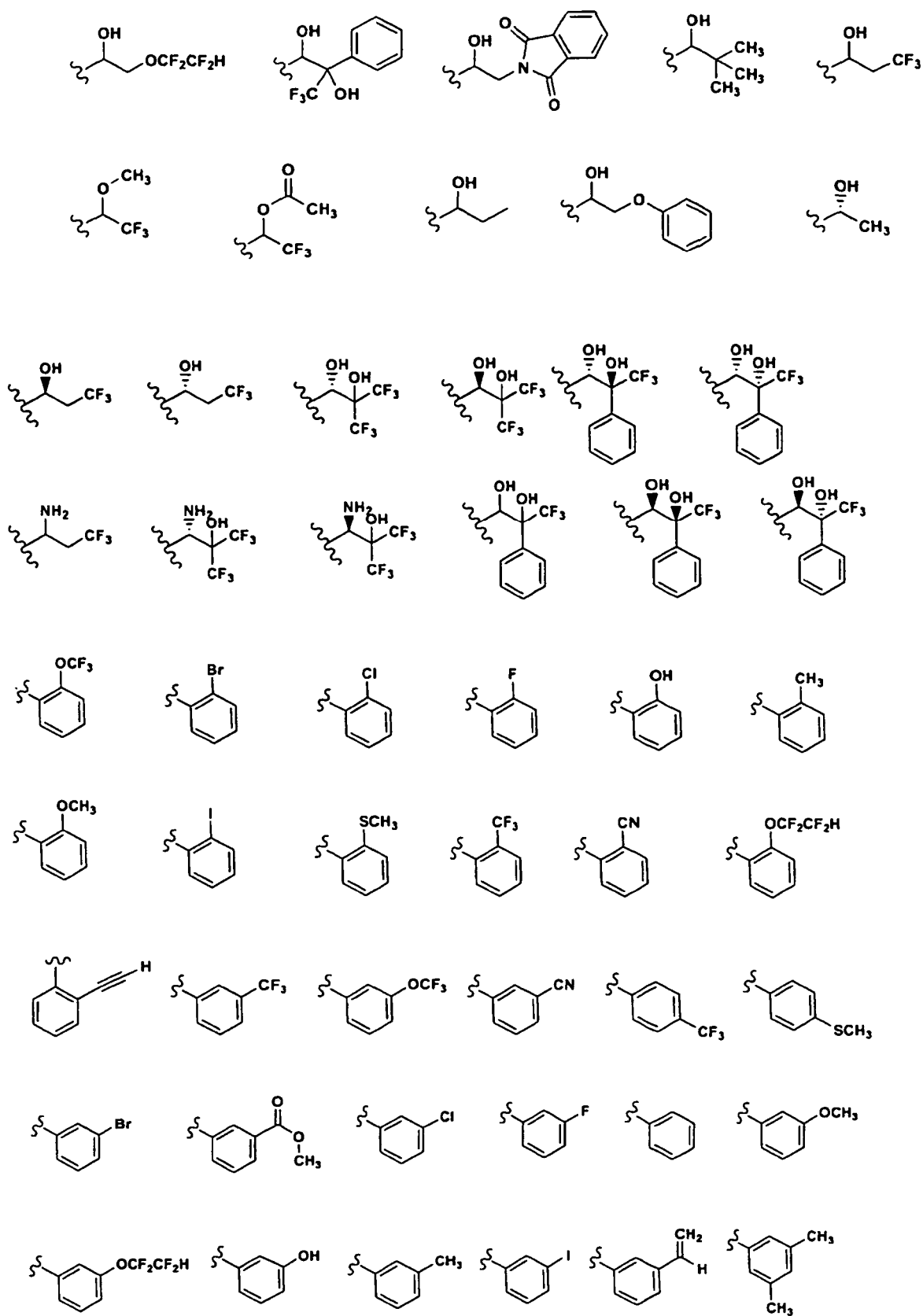


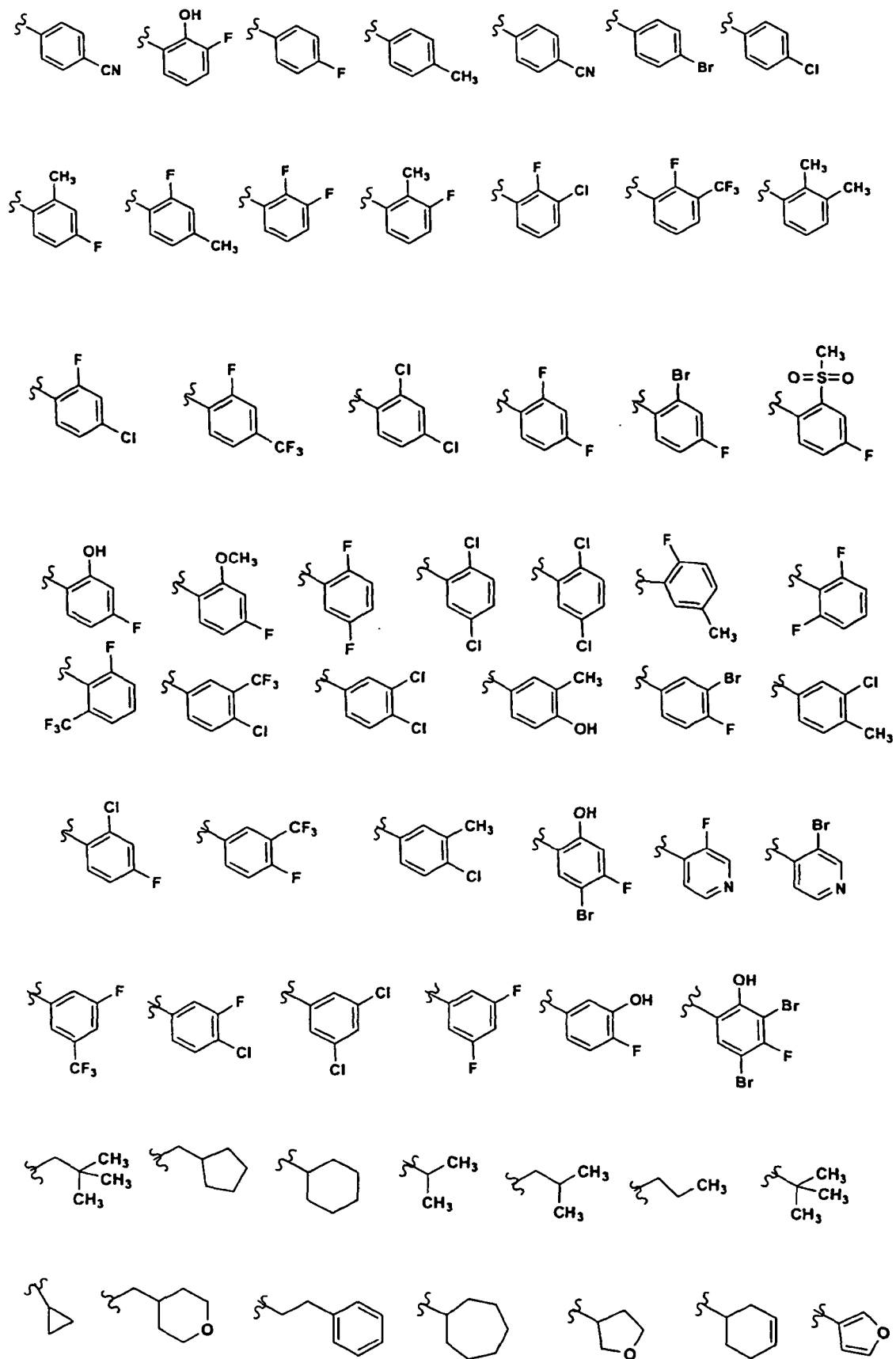
(d) $-C(O)OR_4$, en la que el R_4 es:

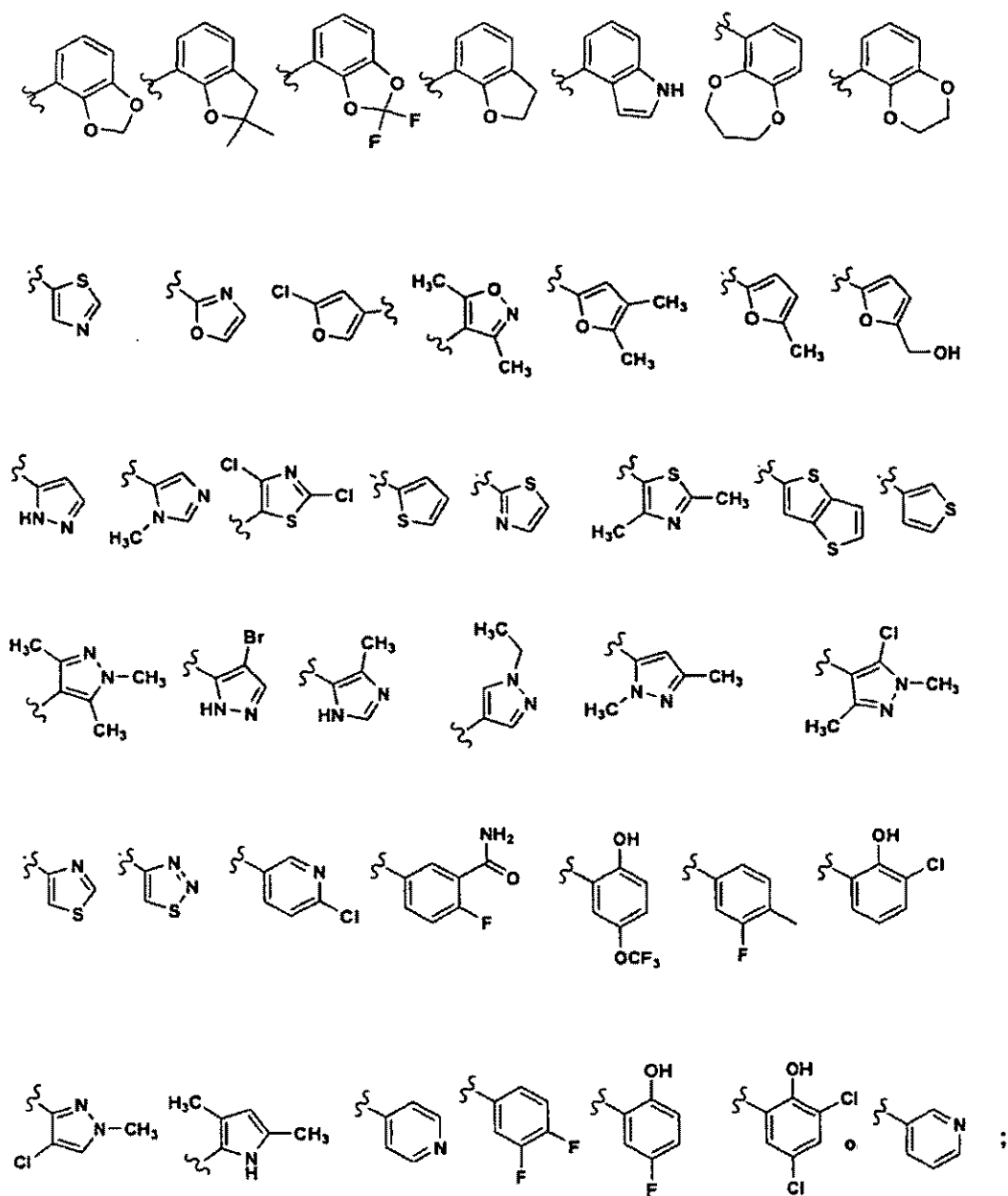


(e) $-\text{SO}_2\text{R}_5$, en la que el R_5 es:

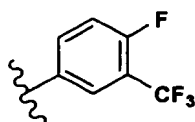








(h) $-C(S)R_3$, en la que R_3 es:



3. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

Nº	Nombre del Compuesto
2	(R)-4-Fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
56	(R)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
57	(S)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
271	(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(metilsulfonamidometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
272	carbamato de (R)-2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(trifluorometil)benzamido)etil)fenilometilo

(Cont.)

Nº	Nombre del Compuesto
273	(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
274	(R)-N-(1-(3-(1-amino-2-metil-1-oxopropan-2-iloxi)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
275	(R)-N-(1-(3-(2-cianopropan-2-iloxi)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
305	(R)-N-(1-(3-ciclopropoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida
306	(R)-N-(1-(3-terc-butoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida
309	(R)-N-(1-(3-ciclopropil-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida
310	(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isobutilfenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
316	(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,2,2-trifluoroviniloxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
337	2-amino-N-(R)-1-(3-ciclopropoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxil-3-(trifluorometil)bitanamida
338	(R)-N-(1-(3-ciclopentil-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida
339	2-(2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(trifluorometil)benzamido)etil)fenoxi)-2-metilpropanoato de (R)-metilo
340	(R)-N-(1-(3-(bencilamino)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida
341	3-(2-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)fenil)acrilato de (R,E)-metilo
344	((R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(hidrazinacarbonil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
345	(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
348	(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-(hidroximetil)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida
349A	(R)-N-(1-(3-ciclopropoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida
572	4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-metilfenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
579	(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
580	4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
586	(R)-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
587	5-(2-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)fenoxi)pentanoato de (R)-metilo

(Cont.)

Nº	Nombre del Compuesto
588	(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(2-hidroxietoxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
589	Ácido (R)-5-(2-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)fenoxi)pentanoico
590	2,2-difluoro-2-(2-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)fenoxi)acetato de (R)-etilo
592	(R)-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-4-metoxi-3-(trifluorometil)benzamida
593	(R)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)-3-metoxibenzamida
607	(S)-N-(1-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida
610	(R)-N-(1-(3-etoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida
617	(S)-N-(1-(3-bromo-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida
621	(R)-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
622	(R)-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
624	(R)-N-(1-(3-(ciclopentiloxi)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida
626	(R)-N-(1-(3-(ciclohexilmetoxi)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida
627	(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isobutoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
628	propionato de (R)-2-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)fenilo
629	(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
630	(R)-N-(1-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida
631	(R)-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
632	carbamato de (R)-2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(trifluorometil)benzamido)etil)fenilodimetilo
633	(R)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
636	(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropoxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
637	(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-propoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
638	(R)-N-(1-(3-(cianometoxi)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida

(Cont.)

N°	Nombre del Compuesto
639	2-(2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(trifluorometil)benzamido)etil)fenoxi)-2-metilpropanoato de (R)-etilo
640	carbamato de (R)-2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(trifluorometil)benzamido)etil)feniloisopropilo
641	etilcarbamato de (R)-2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(trifluorometil)benzamido)etil)fenilo
642	N-((1R)-1-(3-(1-cianoetoxi)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
643	(R)-3-ciano-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)benzamida
644	(R)-N-(1-(3-etoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
645	Ácido (R)-2-(2-fluoro-5-(1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(trifluorometil)benzamido)etil)fenoxi)-2-metilpropanoico
646	2-(2-fluoro-5-((R)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-fenil-1-(3-(trifluorometil)benzamido)etil)fenoxi)propanoato de metilo
647	(R)-4,4,4-trifluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)butanamida
648	(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isobutilfenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
649	(R)-2-ciano-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-feniletil)benzamida
652	(R)-N-(1-(4-fluoro-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo)fenil)-1-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
653	(S)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
654	(S)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
655	(S)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
656	(R)-3-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)benzamida
657	(R)-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometoxi)benzamida
658	(R)-3,4-difluoro-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)benzamida
659	(R)-3-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)benzamida
660	(R)-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometoxi)benzamida
661	(R)-3,4-difluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)benzamida
662	(R)-3-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-5-(trifluorometil)benzamida
663	N-(1-(3-ciano-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida

(Cont.)

Nº	Nombre del Compuesto
676	carbamato de (R)-metil-2-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)bencilo
677	(R)-N-(1-(3-ciclobutoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida
678	N-((1R)-1-(3-((2,2-difluorociclopropil)metoxi)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida
680	2-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)benzoato de metilo
681	(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-neopentilfenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
684	(R)-N-(1-(3-((dimetilamino)metil)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida
687	2-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-N-metilbenzamida
688	2-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-N,N-dimetilbenzamida
690	2-fluoro-5-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)benzoato de metilo
694	(R)-2,4-difluoro-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)benzamida
695	(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)benzamida
696	(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)benzamida
697	(R)-2,4-difluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)benzamida
700	(S)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
701	(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
708	Ácido 2-(2-fluoro-5-((R)-1-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)fenoxi)propanoico
709	4-fluoro-N-((1R)-1-(4-fluoro-3-(1-hidroxipropan-2-iloxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
710	(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(viniloxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
711	(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(prop-1-en-2-iloxi)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
714	(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-((isopropilamino)metil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
715	(R)-N-(1-(3-((ciclopropilamino)metil)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida
716	(R)-N-(1-(3-((butilamino)metil)-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida

(Cont.)

Nº	Nombre del Compuesto
717	(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-((isobutilamino)metil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
718	(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(morfolinometil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
719	N-(1-(3-carbamoil-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida
720	(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-((2-metoxietilamino)metil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
726	(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
728	(R)-N-(1-(3-ciclobutil-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida
729	(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopentilfenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida
730	(R)-N-(1-(3-ciclohexil-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida
731	(R)-3-ciano-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)benzamida
958	(S)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida
959	(R)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-(4-metoxifenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida
960	(S)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-(4-hidroxifenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida
961	(R)-4-fluoro-N-(1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-1-(4-fluorofenil)-2-(4-hidroxifenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida
962	4-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)etil)fenoxi)butanoato de (R)-metilo
963	Ácido (R)-4-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)etil)fenoxi)butanoico
964	Ácido (S)-4-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)etil)fenoxi)butanoico
965	5-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)etil)fenoxi)pentanoato de (R)-metilo
966	Ácido (R)-5-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)etil)fenoxi)pentanoico
977	6-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)etil)fenoxi)hexanoato de (R)-etilo
978	Ácido (R)-6-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)etil)fenoxi)hexanoico
983	Ácido (1r,4r)-4-((4-((R)-2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)etil)fenoxi)metil)ciclohexanocarboxílico

(Cont.)

Nº	Nombre del Compuesto
985	Ácido (R)-7-(4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-fluorofenil)etil)fenoxi)heptanoico
1030	4-(2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamido)-2-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-2-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)benzoato de metilo
1031	4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-(hidroximetil)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida
1032	N-(2-(4-carbamoilfenil)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida
1033	N-(2-(4-carbamoilfenil)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida
1034	(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-(hidroximetil)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida
1035	(R)-N-(2-(4-bromofenil)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida
1036	(S)-N-(2-(4-bromofenil)-1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)etil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida
1040	(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida
1041	(S)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-hidroxifenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida y
1042	(R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-(4-hidroxifenil)etil)-3-(trifluorometil)benzamida,

estereoisómeros o formas salinas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

4. Un compuesto de la reivindicación 3 que es (R)-N-(1-(3-ciclopropoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)-benzamida, estereoisómeros y formas salinas farmacéuticamente aceptables del mismo.
5. Un compuesto de la reivindicación 3, en el que el compuesto es (R)-4-fluoro-N-(1-(4-fluoro-3-isopropoxifenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)-2-feniletil)-3-(trifluorometil)benzamida, estereoisómeros y formas salinas farmacéuticamente aceptables del mismo.
6. Un compuesto de la reivindicación 3, en el que el compuesto es 2-amino-N-((R)-1-(3-ciclopropoxi-4-fluorofenil)-1-(3-fluoro-5-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)fenil)-2-feniletil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-(trifluorometil)butanamida, estereoisómeros y formas salinas farmacéuticamente aceptables del mismo.
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
8. Una composición farmacéutica de la reivindicación 6 que adicionalmente comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable.
9. Una composición farmacéutica de la reivindicación 7 que adicionalmente comprende al menos un agente terapéutico adicional.
10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en un procedimiento para inhibir la proteína de transferencia de ésteres de colesterol.
11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en un procedimiento para el tratamiento, la prevención o la disminución de la progresión de enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, trombosis venosa, enfermedad vascular periférica, dislipidemia, hiperbetalipoproteinemia, hipoalfalipoproteinemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia familiar, enfermedades cardiovasculares, angina de pecho, isquemia, isquemia cardíaca, ictus, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, reestenosis por angioplastia, hipertensión, complicaciones vasculares de diabetes, obesidad o endotoxemia en un mamífero.

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en un procedimiento para el tratamiento, la prevención o la disminución de la progresión de una enfermedad que requiere terapia inhibidora de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol.
- 5 13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en un procedimiento para inhibir la producción de lipoproteína sobrante.
14. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en un procedimiento para elevar el colesterol HDL en un mamífero.