

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 309**

51 Int. Cl.:

C07D 253/08	(2006.01)	C07D 237/14	(2006.01)
A61K 31/5395	(2006.01)	C07D 237/32	(2006.01)
A61K 31/498	(2006.01)	C07D 239/88	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01)	C07D 261/20	(2006.01)
C07D 209/46	(2006.01)	C07D 263/20	(2006.01)
C07D 209/48	(2006.01)	C07D 273/04	(2006.01)
C07D 211/76	(2006.01)	C07D 275/06	(2006.01)
C07D 213/64	(2006.01)	C07D 277/34	(2006.01)
C07D 231/56	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)
C07D 233/32	(2006.01)	C07D 253/075	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09732141 .8**
- 96 Fecha de presentación: **06.04.2009**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2268625**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.01.2011**

54 Título: **Derivados de ácido carboxílico sustituidos de manera oxo-heterocíclica y su uso**

30 Prioridad:
14.04.2008 DE 102008018675

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.07.2012

73 Titular/es:
**Bayer Pharma Aktiengesellschaft
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:
HAHN, Michael, G.;
BECKER, Eva-Maria;
KNORR, Andreas;
SCHNEIDER, Dirk;
STASCH, Johannes-Peter;
SCHLEMMER, Karl-Heinz;
WUNDER, Frank;
STOLL, Frederike;
HEITMEIER, Stefan;
MÜNTER, Klaus;
GRIEBENOW, Nils;
LAMPE, Thomas;
EL SHEIKH, Sherif y
LI, Volkhart Min-Jian

74 Agente/Representante:
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 2 384 309 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados de ácido carboxílico sustituidos de manera oxo-heterocíclica y su uso

5 La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de ácido carboxílico con una estructura parcial azaheterocíclica oxo-sustituida, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades así como su uso para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

10 Uno de los sistemas de transmisión celular más importantes en células de mamíferos es el guanosín monofosfato cíclico (GMPc). Junto con el monóxido de nitrógeno (NO), que se libera del endotelio y transmite señales hormonales y mecánicas, forma el sistema NO/GMPc. Las guanilato ciclasas catalizan la biosíntesis de GMPc a partir de
15 guanosín trifosfato (GTP). Los representantes hasta ahora conocidos de esta familia pueden dividirse en dos grupos tanto según las características estructurales como según el tipo de ligandos: las guanilato ciclasas individuales que pueden estimularse mediante péptidos natriuréticos y las guanilato ciclasas solubles que pueden estimularse mediante NO. Las guanilato ciclasas solubles están compuestas por dos subunidades y contienen lo más probablemente un grupo hemo por heterodímero, que es una parte del centro regulador. Esto tiene un significado esencial para el mecanismo de activación. NO puede unirse al átomo de hierro del grupo hemo y así se eleva claramente la actividad de la enzima. Por el contrario, las preparaciones libres de grupo hemo no pueden estimularse por NO. También el monóxido de carbono (CO) puede agarrarse al átomo central de hierro del grupo hemo, siendo claramente más reducida la estimulación mediante CO que la mediante NO.

20 Mediante la formación de GMPc y la regulación de las fosfodiesterasas, los canales internos y las proteínas cinasas que resulta de ello, la guanilato ciclasa desempeña un papel decisivo en distintos procesos fisiológicos, particularmente en la relajación y la proliferación de células del músculo liso, la adhesión y agregación plaquetaria y la transmisión de señales neuronales así como en enfermedades que se basan en una alteración de los procesos mencionados anteriormente. En condiciones fisiopatológicas, el sistema NO/GMPc puede estar suprimido, lo que puede conducir por ejemplo a hipertensión, una activación de plaquetas, un aumento de la proliferación celular,
25 disfunción endotelial, aterosclerosis, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, trombosis, apoplejía e infarto de miocardio.

Una posibilidad de tratamiento independiente de NO que tenga como meta la influencia de la ruta de señalización de GMPc en organismos para enfermedades de este tipo es un planteamiento prometedor debido a los efectos secundarios bajos y a la alta eficacia que ha de esperarse.

30 Para la estimulación terapéutica de la guanilato ciclasa soluble se han usado hasta ahora exclusivamente compuestos tales como nitratos orgánicos, cuya acción se basa en NO. Éste se forma mediante bioconversión y activa la guanilato ciclasa soluble mediante el agarre al átomo central de hierro del grupo hemo. Además de los efectos secundarios, el desarrollo de tolerancia pertenece a los inconvenientes decisivos de este modo de tratamiento [O.V. Evgenov *et al.*, Nature Rev. Drug Disc. 5 (2006), 755].

35 En los últimos años se han identificado sustancias que estimulan la guanilato ciclasa soluble directamente, es decir sin liberación previa de NO. Con el derivado de indazol YC-1 se describió por primera vez un estimulador de GCs independiente de NO, sin embargo dependiente del grupo hemo [Evgenov *et al.*, *ibid.*]. Partiendo de YC-1 se encontraron otras sustancias que tienen una potencia superior que YC-1 y no presenta inhibición relevante de las fosfodiesterasas (PDE). Esto condujo a la identificación de los derivados de pirazolopiridina BAY 41-2272, BAY 41-
40 8543 y BAY 63-2521. Estos compuestos forman, junto con las sustancias CMF-1571 y A-350619 estructuralmente diversas, publicadas recientemente, la nueva clase de estimuladores de GCs [Evgenov *et al.*, *ibid.*]. La característica común de esta clase de sustancias es una activación selectiva e independiente de NO de la GCs que contiene grupo hemo. Además, los estimuladores de GCs en combinación con NO muestran un efecto sinérgico sobre la activación de GCs que se basa en una estabilización del complejo nitrosilo-grupo hemo. Los sitios de unión exactos de los
45 estimuladores de GCs en la GCs es hasta el momento objeto de discusión. Si se elimina de la guanilato ciclasa soluble el grupo hemo, la enzima muestra todavía una actividad basal catalítica detectable, es decir se forma GMPc igual que antes. La actividad basal catalítica que permanece de la enzima libre de grupo hemo no puede estimularse mediante ninguno de los estimuladores mencionados anteriormente [Evgenov *et al.*, *ibid.*].

50 Además se han identificado activadores de GCs independientes de NO y grupo hemo, con BAY 58-2667 como prototipo de este clase. Las características comunes de estas sustancias son que ejercen en combinación con NO sólo un efecto aditivo sobre la activación enzimática, y que la activación de la enzima oxidada o libre de grupo hemo en comparación con la enzima que contiene grupo hemo es claramente más fuerte [Evgenov *et al.*, *ibid.*; J.P. Stasch
55 *et al.*, Br. J. Pharmacol. 136 (2002), 773; J.P. Stasch *et al.*, J. Clin. Invest. 116 (2006), 2552]. Ciertos estudios espectroscópicos pueden determinar que BAY 58-2667 desplaza el grupo hemo oxidado que está unido a la GCs sólo de manera débil mediante la debilitación de la unión de hierro-histidina. También se demostró que el motivo de unión GCs-grupo hemo característico Tyr-x-Ser-x-Arg es necesario tanto para la interacción de los ácidos propiónicos cargados negativamente del grupo hemo como para la acción de BAY 58-2667. Ante estos antecedentes se acepta que el sitio de unión de BAY 58-2667 en la GCs es idéntico al sitio de unión del grupo hemo [J.P. Stasch *et al.*, J. Clin. Invest. 116 (2006), 2552].

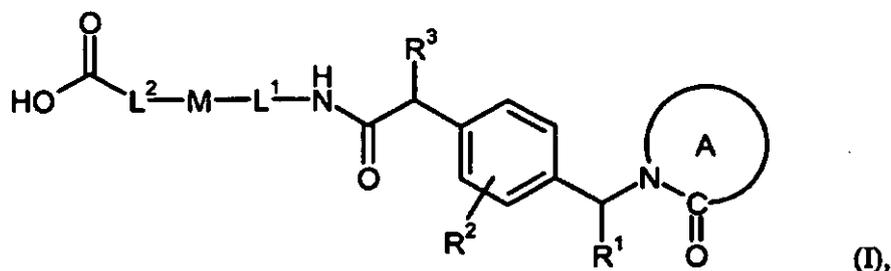
Los compuestos descritos en la presente invención pueden activar ahora igualmente la forma libre de grupo de hemo de la guanilato ciclasa soluble. Esto se demuestra también porque estos activadores novedosos por un lado no muestran en la enzima que contiene grupo hemo ninguna acción sinérgica con NO y por otro lado no puede bloquearse su acción mediante el inhibidor dependiente de grupo hemo de la guanilato ciclasa soluble, 1H-1,2,4-oxadiazol[4,3-a]quinoxalin-1-ona (ODQ), sino que incluso se potencia mediante éste [véase O.V. Evgenov *et al.*, Nature Rev. Drug Disc. 5 (2006), 755; J.P. Stasch *et al.*, J. Clin. Invest. 116 (2006), 2552].

En los documentos WO 00/64876 y WO 00/64888 se reivindican derivados de ácidos di- y triarílicos como ligandos de PPAR para el tratamiento de diabetes, hiperlipidemia, aterosclerosis e hipertensión. Otros derivados de ácidos carboxílicos multicíclicos se describen en los documentos EP 1 357 115-A1, EP 1 394 154-A1 así como EP 1 541 564-A1 como ligandos de PPAR y/o RXR para el tratamiento de diabetes, hiperlipidemia, obesidad e hipertensión. Además se conocen derivados de ácidos multicíclicos por el documento WO 91/19475 como antagonistas de leucotrieno con propiedades anti-inflamatorias y anti-alérgicas. En el documento EP 1 229 010-A1 se dan a conocer determinados derivados de diarilamida para el tratamiento de aterosclerosis y restenosis. Además se describen en los documentos EP 0 779 279-A1 y EP 0 802 192-A1 distintos derivados de fenilacetamida con estructura parcial azaheterocíclica como inhibidores de la apolipoproteína B para el tratamiento de aterosclerosis y enfermedades cardíacas coronarias, y en el documento EP 0 608 709-A1 se dan a conocer fenilacetamidas 2-oxoquinolinilmetil-sustituidas como antagonistas de angiotensina II para el tratamiento de hipertensión arterial y aterosclerosis.

El objetivo de la presente invención era la facilitación de nuevos compuestos que pudieran actuar de la manera descrita anteriormente como activadores de la guanilato ciclasa soluble y pudieran usarse como tales particularmente para el tratamiento y para la prevención de enfermedades cardiovasculares.

Estructuralmente se caracterizan los compuestos de la presente invención por una agrupación terminal de ácido carboxílico que está enlazada de la manera descrita a continuación con un azaheterociclo oxo-sustituido como grupo de cabeza.

El objeto de la presente invención son compuestos de fórmula general (I)



en la que

el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido, saturado o parcialmente insaturado, de 5 a 7 miembros enlazados con N,

que (i) puede contener uno o dos heteroátomos adicionales de la serie N, O y/o S como miembros de anillo,

que (ii) está sustituido con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), heterociclilo de 4 a 7 miembros y fenilo o que está benzocondensado,

pudiendo estar sustituido el sustituyente de fenilo y el anillo de fenilo condensado por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) y trifluorometoxilo, y

que (iii) además puede estar sustituido hasta dos veces, de manera igual o distinta, con restos adicionales seleccionados de la serie flúor, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, oxo, cicloalquilo (C₃-C₇), heterociclilo de 4 a 7 miembros y fenilo, pudiendo estar sustituido fenilo por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) y trifluorometoxilo,

R¹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o ciclopropilo,

R² representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄) o trifluorometilo,

R³ representa alquilo (C₃-C₆) o alqueno (C₃-C₆), que pueden estar sustituidos respectivamente con ciano, alcoxilo (C₁-C₄) o trifluorometoxilo y hasta seis veces con flúor,

o

representa cicloalquilo (C₃-C₇) o cicloalquenilo (C₃-C₇), que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo y alcoxilo (C₁-C₄) así como hasta cuatro veces con flúor,

5

o

representa oxetanilo, tetrahidrofurano o tetrahidropirano,

L¹

representa un enlace o representa metileno, etano-1,2-diilo o propano-1,3-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄),

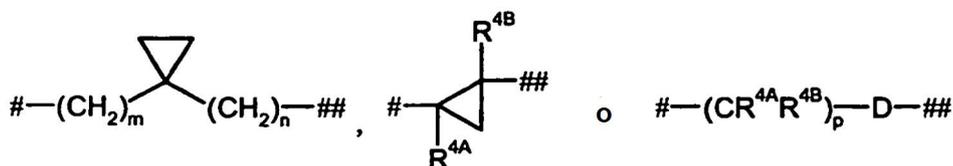
L²

10

representa un enlace o representa metileno, etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, eteno-1,2-diilo o propeno-1,3-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄),

o

representa un grupo de fórmula



15

en la que

señala la posición de enlace con la agrupación de ácido carboxílico,

señala la posición de enlace con el grupo M,

m significa el número 0 ó 1,

n significa el número 0, 1 ó 2,

20

p significa el número 1 ó 2,

D significa O o S

y R^{4A} y R^{4B} independientemente entre sí significan hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

pudiendo ser iguales o distintos respectivamente en el caso de que el grupo -CR^{4A}R^{4B}- aparezca dos veces, los significados individuales de R^{4A} y R^{4B},

25

M representa fenileno y heteroarileno de 5 ó 6 miembros con hasta dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S, pudiendo estar sustituidos fenileno y heteroarileno respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C₁-C₄) y trifluorometoxilo,

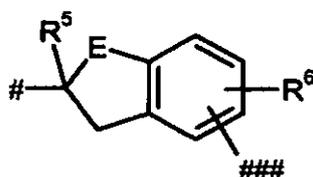
o

30

representa ciclopropano-1,2-diilo, ciclobutano-1,2-diilo, ciclobutano-1,3-diilo, ciclopentano-1,2-diilo, ciclopentano-1,3-diilo, ciclohexano-1,2-diilo, ciclohexano-1,3-diilo o ciclohexano-1,4-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo y alcoxilo (C₁-C₄),

o L² y M

están enlazados entre sí y juntos forman un grupo de fórmula



35

en la que

señala la posición de enlace con la agrupación de ácido carboxílico,

señala la posición de enlace con el grupo L¹,

E significa O, S, CH₂ o CH₂CH₂,

5 R⁵ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o trifluorometilo

y R⁶ significa hidrógeno, halógeno, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) o trifluorometoxilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

10 Los compuestos según la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvato y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos por la fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales así como los compuestos mencionados a continuación como ejemplos de realización, comprendidos por la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en tanto que en caso de los compuestos mencionados a continuación, comprendidos por la fórmula (I), no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

15 Los compuestos según la invención pueden existir dependiendo de su estructura en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereómeros). Por tanto, la invención comprende los enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse los componentes unitarios estereoisoméricos de manera conocida.

Siempre que los compuestos según la invención puedan existir en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

20 Como sales se prefieren en el contexto de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. Están comprendidas también sales que no son adecuadas por sí mismas para las aplicaciones farmacéuticas, sin embargo por ejemplo pueden usarse para el aislamiento o la purificación de los compuestos según la invención.

25 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

30 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden también sales de bases habituales, tales como a modo de ejemplo y preferentemente sales de metal alcalino (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas con de 1 a 16 átomos de C, tales como a modo de ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetlaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

35 Como solvatos se denominan en el contexto de la invención aquellas formas de los compuestos según la invención que forman en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente un complejo. Los hidratos son una forma especial de solvatos, en los que se realiza la coordinación con agua. Como solvatos se prefieren en el contexto de la presente invención hidratos.

40 Además, la presente invención comprende también derivados de éster que pueden hidrolizarse de los ácidos carboxílicos de fórmula (I) según la invención. Por esto se entienden ésteres que en medios fisiológicos, en las condiciones de las pruebas biológicas descritas más adelante y particularmente *in vivo* pueden hidrolizarse de manera enzimática o química para dar los ácidos carboxílicos libres como los compuestos biológicamente activos principalmente. Como ésteres de este tipo se prefieren ésteres alquílicos (C₁-C₄), en los que el grupo alquilo puede ser de cadena lineal o ramificado. Se prefieren especialmente éster metílico, etílico o terc-butílico.

45 En el contexto de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado, en cuanto que no se especifique lo contrario:

50 Alquilo (C₁-C₆) y alquilo (C₁-C₄) representan en el contexto de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con de 1 a 6 o de 1 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo y 3-hexilo.

Alquilo (C₁-C₆) representa en el contexto de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificado con de 3 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquilo ramificado con de 3 a 5 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, n-hexilo, 2-hexilo y 3-hexilo.

5 Alquenilo (C₃-C₆) y alquenilo (C₂-C₄) representan en el contexto de la invención un resto alquenilo de cadena lineal o ramificada con un doble enlace y de 3 a 6 o de 2 a 4 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquenilo ramificado con de 3 a 5 átomos de carbono o un resto alquenilo de cadena lineal con 2 ó 3 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: vinilo, alilo, isopropenilo, n-but-2-en-1-ilo, 2-metilprop-2-en-1-ilo y n-but-3-en-1-ilo.

10 Alcoxilo (C₁-C₄) representa en el contexto de la invención un resto alcoxilo de cadena lineal o ramificado con de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo y terc-butoxilo.

15 Cicloalquilo (C₃-C₇) y cicloalquilo (C₃-C₆) representan en el contexto de la invención un grupo cicloalquilo monocíclico, saturado con de 3 a 7 o de 3 a 6 átomos de carbono. Se prefiere un resto cicloalquilo con de 3 a 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

20 Cicloalquenilo (C₃-C₇) y cicloalquenilo (C₄-C₆) representan en el contexto de la invención un grupo cicloalquilo monocíclico con de 3 a 7 o de 4 a 6 átomos de carbono de anillo y un doble enlace de anillo. Se prefiere un resto cicloalquenilo con de 4 a 6, de manera especialmente preferente con 5 ó 6 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

25 Heterociclilo de 4 a 7 miembros y heterociclilo de 4 a 6 miembros representan en el contexto de la invención un heterociclo monocíclico, saturado con en total de 4 a 7 o de 4 a 6 átomos de anillo que contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S y está enlazado a través de un átomo de carbono de anillo o eventualmente un átomo de nitrógeno de anillo. Se prefiere heterociclilo de 4 a 6 miembros con uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N y/o O. A modo de ejemplo se mencionan: azetidino, oxetanilo, pirrolidino, pirazolidino, tetrahidrofurano, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, morfolino, tiomorfolino, hexahidroazepino y hexahidro-1,4-diazepino. Se prefieren azetidino, oxetanilo, pirrolidino, tetrahidrofurano, piperidino, piperazino, tetrahidropirano y morfolino.

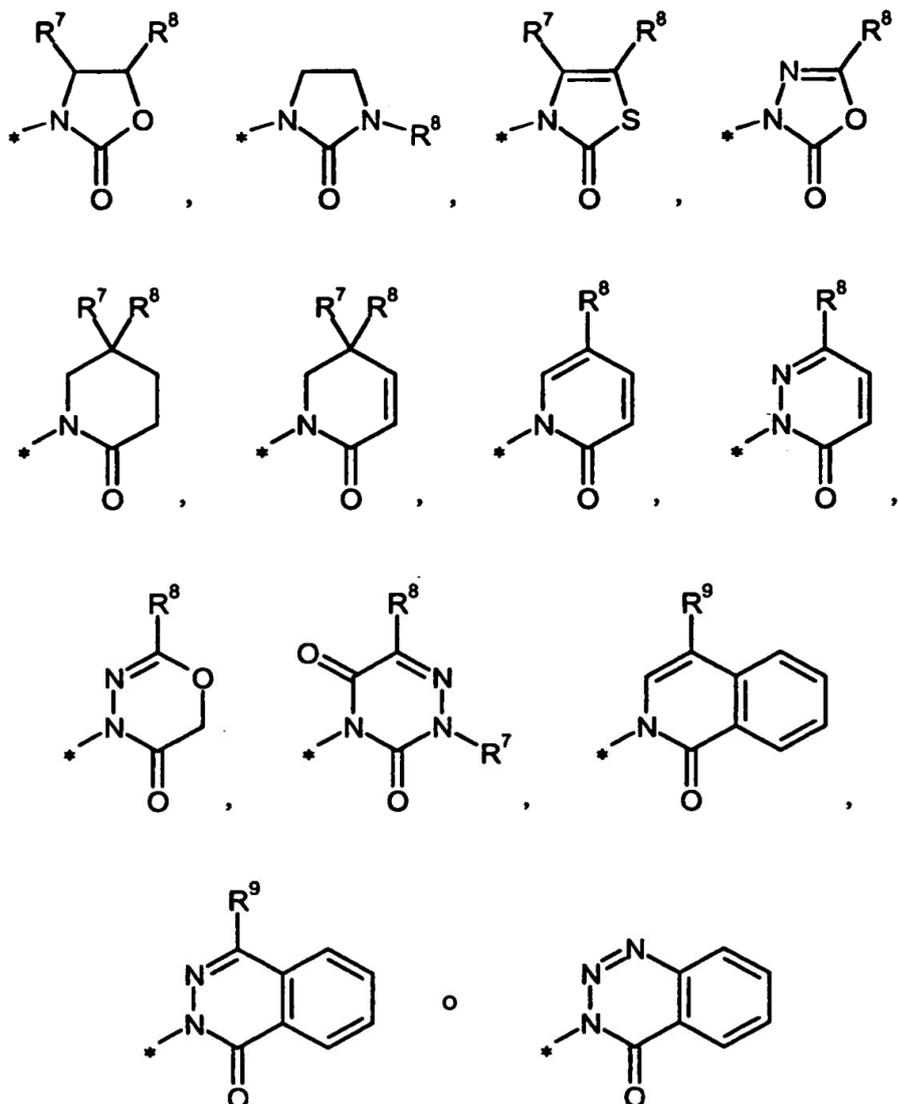
30 Heteroarilos de 5 ó 6 miembros representan en el contexto de la invención un heterociclo (compuesto heteroaromático) aromático divalente con en total de 5 ó 6 átomos de anillo que contiene uno o dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S y está enlazado a través de átomos de carbono de anillo y/o eventualmente un átomo de nitrógeno de anillo. A modo de ejemplo se mencionan: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidino, piridazino y pirazino. Se prefieren furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridilo y pirimidino.

35 Halógeno incluye en el contexto de la invención flúor, cloro, bromo y yodo. Se prefieren cloro, flúor o bromo, de manera especialmente preferente flúor o cloro.

Un sustituyente oxo representa en el contexto de la invención un átomo de oxígeno que está unido a través de un doble enlace a un átomo de carbono.

40 Si los restos en los compuestos según la invención están sustituidos, los restos pueden estar sustituidos una o varias veces, en cuanto no se especifique lo contrario. En el contexto de la presente invención vale que para todos los restos que aparecen varias veces, su significado sea independiente entre sí. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o distintos. Se prefiere especialmente la sustitución con uno o dos sustituyentes.

45 El objeto de la presente invención son particularmente compuestos de fórmula (I) en la que el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido de fórmula



en la que

* señala la posición de enlace con la parte restante de la molécula,

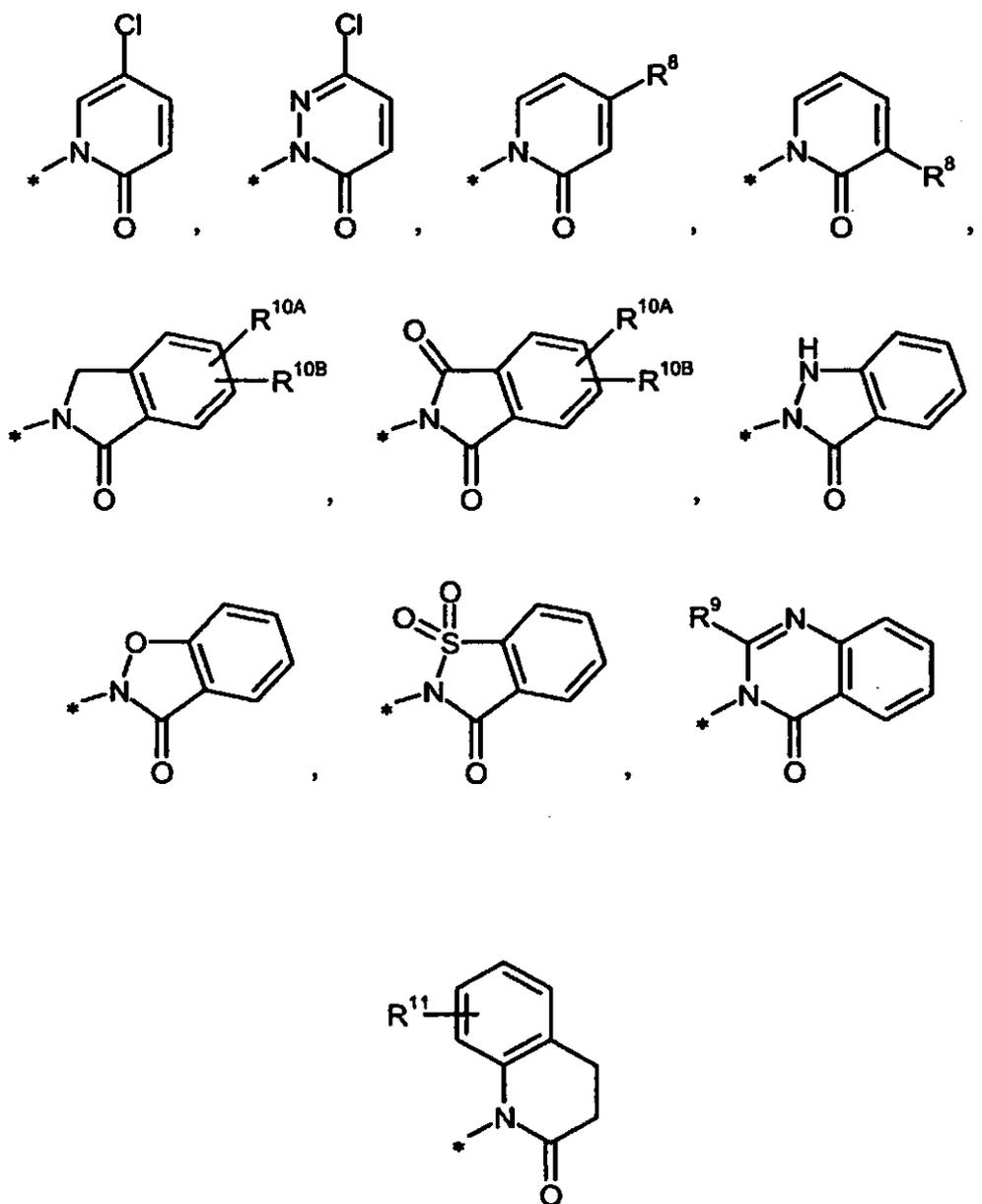
R⁷ significa hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) o cicloalquilo (C₃-C₆),

5 R⁸ significa alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₆), heterociclilo de 4 a 6 miembros o fenilo, pudiendo estar sustituido fenilo por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), vinilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) y trifluorometoxilo,

y R⁹ significa hidrógeno o tiene el significado mencionado anteriormente de R⁸,

10 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

El objeto de la presente invención son particularmente también compuestos de fórmula (I) en la que el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido de fórmula

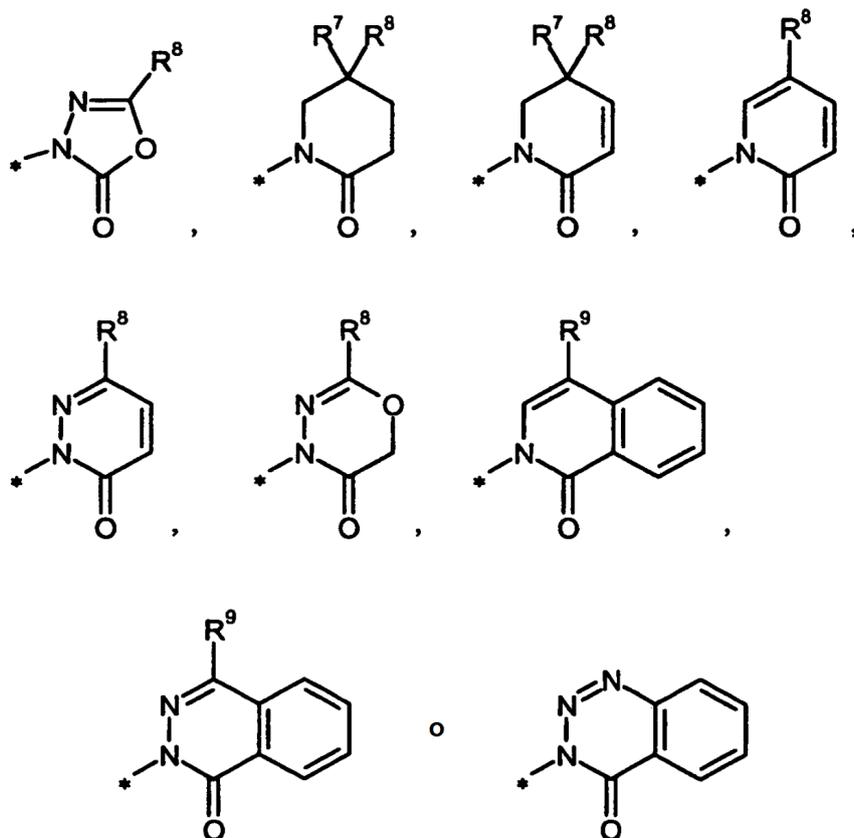


en la que

- 5 * señala la posición de enlace con la parte restante de la molécula,
- R⁸ significa alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₆), heterociclilo de 4 a 6 miembros o fenilo, pudiendo estar sustituido fenilo por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C₁-C₄), vinilo, trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) y trifluorometoxilo,
- 10 R⁹ significa hidrógeno o tiene el significado mencionado anteriormente de R⁸,
- R^{10A} y R^{10B} significan independientemente entre sí hidrógeno, flúor o cloro
- y R¹¹ significa hidrógeno, flúor o cloro,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

- 15 Se prefieren en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido de fórmula



en la que

* señala la posición de enlace con la parte restante de la molécula,

R⁷ significa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

5 R⁸ significa alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo, pudiendo estar sustituido fenilo por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) y trifluorometoxilo,

y R⁹ significa hidrógeno o tiene el significado mencionado anteriormente de R⁸,

R¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

10 R² representa hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo,

R³ representa alquilo (C₃-C₆) o alquenilo (C₃-C₆), que pueden estar sustituidos respectivamente con ciano, metoxilo, etoxilo o trifluorometoxilo y hasta seis veces con flúor,

o

15 representa cicloalquilo (C₃-C₆) o cicloalquenilo (C₄-C₆), que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄) y trifluorometilo así como hasta cuatro veces con flúor,

o

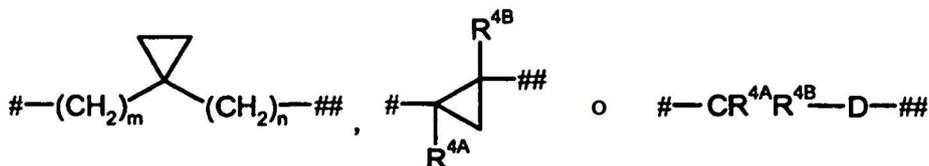
representa oxetaniolo,

20 L¹ representa un enlace o representa metileno, etano-1,2-diilo o propano-1,3-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces con metilo,

L² representa un enlace o representa metileno, etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo o eteno-1,2-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces con metilo,

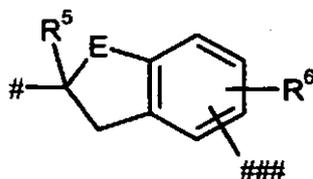
o

representa un grupo de fórmula



en la que

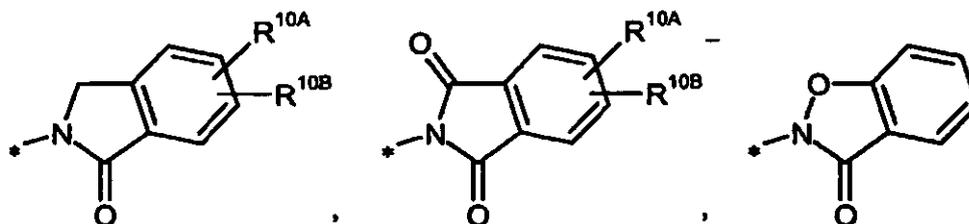
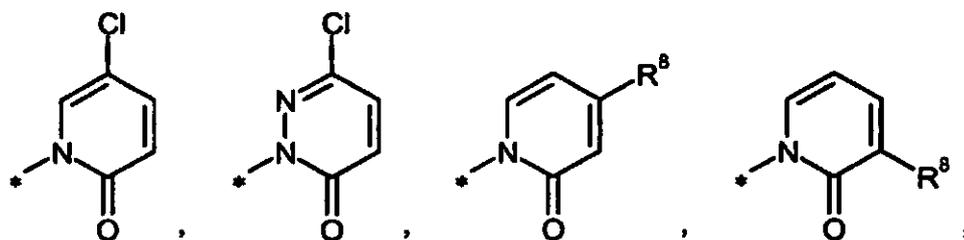
- 5 # señala la posición de enlace con la agrupación de ácido carboxílico,
 ## señala la posición de enlace con el grupo M,
 m significa el número 0 ó 1,
 n significa el número 0, 1 ó 2,
 D significa O o S
 10 y
 R^{4A} y R^{4B} significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,
 M representa fenileno y heteroarileno de 5 ó 6 miembros con hasta dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S, pudiendo estar sustituidos fenileno y heteroarileno respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, metoxilo y trifluorometoxilo, o representa ciclopentano-1,3-diilo, ciclohexano-1,3-diilo o ciclohexano-1,4-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, metilo y trifluorometilo,
 15 o L² y M están enlazados entre sí y juntos forman un grupo de fórmula



- 20 en la que
 # señala la posición de enlace con la agrupación de ácido carboxílico,
 ### señala la posición de enlace con el grupo L¹,
 E significa CH₂ o CH₂CH₂,
 25 R⁵ significa hidrógeno, metilo o trifluorometilo
 y R⁶ significa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxilo o trifluorometoxilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I) en la que el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido de fórmula



o

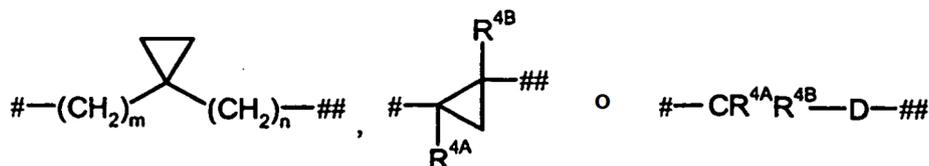


en la que

- 5 * señala la posición de enlace con la parte restante de la molécula,
- R⁸ significa alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo, pudiendo estar sustituido fenilo por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) y trifluorometoxilo,
- R⁹ significa hidrógeno o tiene el significado mencionado anteriormente de R⁸
- 10 y R^{10A} y R^{10B} significan independientemente entre sí hidrógeno, flúor o cloro,
- R¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
- R² representa hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo,
- R³ representa alquilo (C₃-C₆) o alqueno (C₃-C₆), que pueden estar sustituidos respectivamente con ciano, metoxilo, etoxilo o trifluorometoxilo y hasta seis veces con flúor,
- 15 o
- representa cicloalquilo (C₃-C₆) o cicloalqueno (C₄-C₆), que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄) y trifluorometilo así como hasta cuatro veces con flúor,
- o
- 20 representa oxetanio,
- L¹ representa un enlace o representa metileno, etano-1,2-diilo o propano-1,3-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces con metilo,
- L² representa un enlace o representa metileno, etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo o eteno-1,2-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces con metilo,

o

representa un grupo de fórmula



en la que

5 # señala la posición de enlace con la agrupación de ácido carboxílico,

señala la posición de enlace con el grupo M,

m significa el número 0 ó 1,

n significa el número 0, 1 ó 2,

D significa O o S

10 y R^{4A} y R^{4B} significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

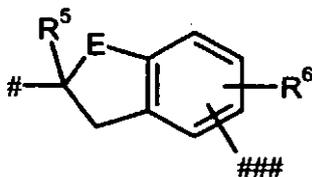
M

representa fenileno y heteroarileno de 5 ó 6 miembros con hasta dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S, pudiendo estar sustituidos fenileno y heteroarileno respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), trifluorometilo, metoxilo y trifluorometoxilo, o

15 representa ciclopentano-1,3-diilo, ciclohexano-1,3-diilo o ciclohexano-1,4-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, metilo y trifluorometilo,

o L^2 y M

están enlazados entre sí y juntos forman un grupo de fórmula



20 en la que

señala la posición de enlace con la agrupación de ácido carboxílico,

señala la posición de enlace con el grupo L^1 ,

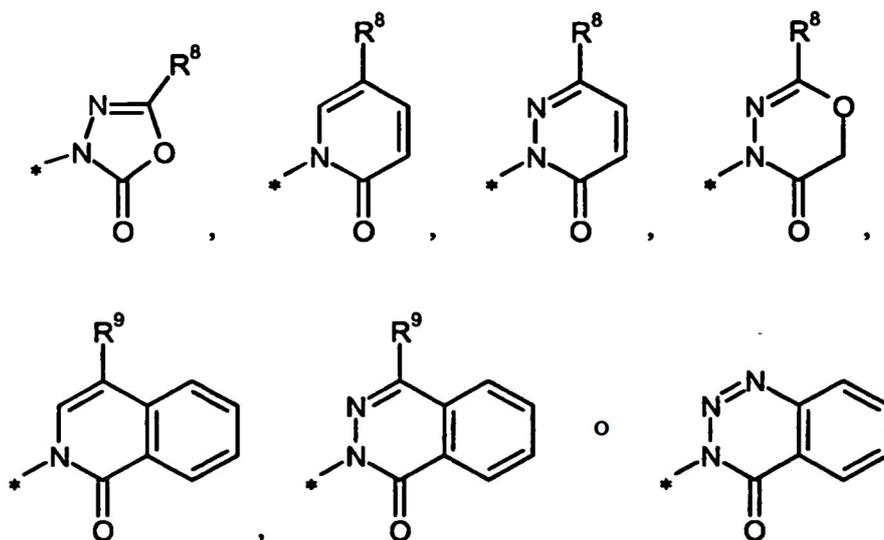
E significa CH_2 o CH_2CH_2 ,

R^5 significa hidrógeno, metilo o trifluorometilo

25 y R^6 significa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxilo o trifluorometoxilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren especialmente en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido de fórmula



en la que

* señala la posición de enlace con la parte restante de la molécula,

5 R⁸ significa trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo, pudiendo estar sustituido fenilo por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxilo y trifluorometoxilo,

y R⁹ significa hidrógeno o tiene el significado mencionado anteriormente de R⁸,

R¹ representa hidrógeno o metilo,

R² representa hidrógeno, flúor o cloro,

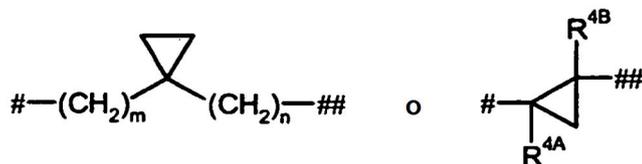
10 R³ representa alquilo (C₃-C₆) o alqueniilo (C₃-C₆), que pueden estar sustituidos respectivamente hasta seis veces con flúor,

o

15 representa cicloalquilo (C₃-C₆), ciclopentenilo o ciclohexenilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con metilo, etilo y trifluorometilo así como hasta cuatro veces con flúor,

L¹ representa un enlace o representa metileno o etano-1,2-diilo,

L² representa un enlace o representa metileno, etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo o eteno-1,2-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces con metilo, o representa un grupo de fórmula



20 en la que

señala la posición de enlace con la agrupación de ácido carboxílico,

señala la posición de enlace con el grupo M,

m significa el número 0 ó 1,

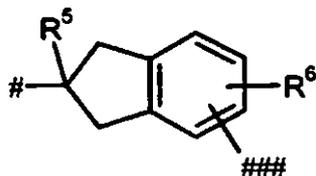
n significa el número 1 ó 2,

25 y R^{4A} y R^{4B} significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

M representa fenileno, piridileno, furileno, tienileno, tiazolileno o isoxazolileno, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, metilo y trifluorometilo, o

representa ciclopentano-1,3-diilo, ciclohexano-1,3-diilo o ciclohexano-1,4-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor y metilo,

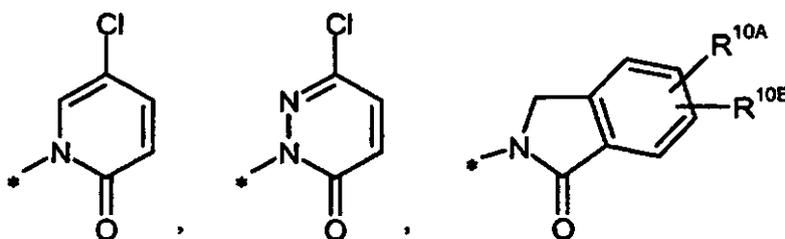
o L² y M están enlazados entre sí y juntos forman un grupo de fórmula



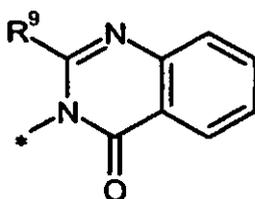
- 5 en la que
 # señala la posición de enlace con la agrupación de ácido carboxílico,
 ### señala la posición de enlace con el grupo L¹,
 R⁵ significa hidrógeno, metilo o trifluorometilo
 y R⁶ significa hidrógeno, flúor o cloro,

10 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren especialmente en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I) en la que el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido de fórmula



o



15 en la que

* señala la posición de enlace con la parte restante de la molécula,

R⁹ significa hidrógeno, metilo o trifluorometilo

y

20 R^{10A} y R^{10B} significan independientemente entre sí hidrógeno o flúor,

R¹ representa hidrógeno o metilo,

R² representa hidrógeno, flúor o cloro,

R³ representa alquilo (C₃-C₆) o alquenilo (C₃-C₆), que pueden estar sustituidos respectivamente hasta seis veces con flúor,

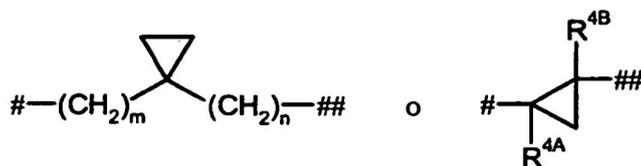
25 o

representa cicloalquilo (C₃-C₆), ciclopentenilo o ciclohexenilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con metilo, etilo y trifluorometilo así como hasta cuatro veces con flúor,

- L¹ representa un enlace o representa metileno o etano-1,2-diilo,
 L² representa un enlace o representa metileno, etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo o eteno-1,2-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces con metilo,

o

- 5 representa un grupo de fórmula

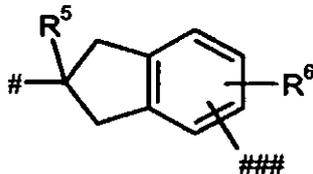


en la que

- 10 # señala la posición de enlace con la agrupación de ácido carboxílico,
 ## señala la posición de enlace con el grupo M,
 m significa el número 0 ó 1,
 n significa el número 1 ó 2,
 y R^{4A} y R^{4B} significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

- M representa fenileno, piridileno, furileno, tienileno, tiazolileno o isoxazolileno, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, metilo y trifluorometilo, o representa ciclopentano-1,3-diilo, ciclohexano-1,3-diilo o ciclohexano-1,4-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor y metilo,

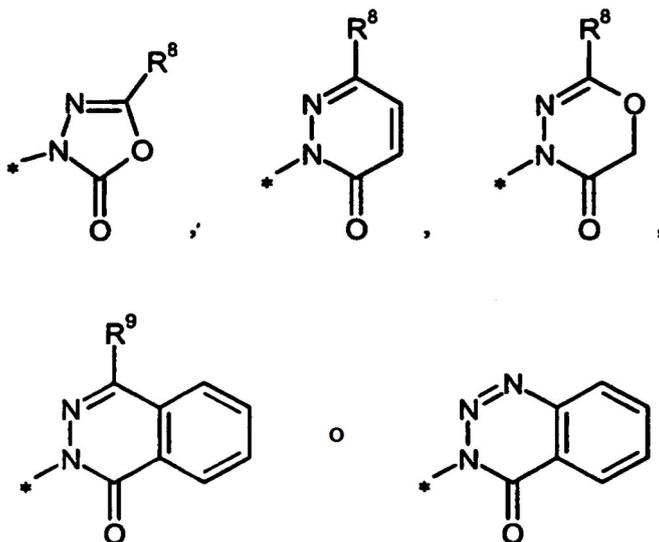
o L² y M están enlazados entre sí y juntos forman un grupo de fórmula



- 20 en la que
 # señala la posición de enlace con la agrupación de ácido carboxílico,
 ### señala la posición de enlace con el grupo L¹,
 R⁵ significa hidrógeno, metilo o trifluorometilo
 y R⁶ significa hidrógeno, flúor o cloro,

- 25 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren muy especialmente en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido de fórmula



en la que

* señala la posición de enlace con la parte restante de la molécula,

5 R⁸ significa trifluorometilo o fenilo, que puede estar sustituido hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, metilo y trifluorometilo,

y R⁹ significa hidrógeno o tiene el significado mencionado anteriormente de R⁸,

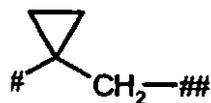
R¹ representa hidrógeno,

R² representa hidrógeno,

10 R³ representa propan-2-ilo, butan-2-ilo, pentan-2-ilo, 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, 1,1,1-trifluorobutan-2-ilo, 4,4,4-trifluorobutan-2-ilo, 4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-1-ilo, ciclopentilo o 3,3-difluorociclopentilo,

L¹ representa un enlace o representa metileno,

L² representa un enlace, representa metileno o etano-1,2-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces con metilo, o representa eteno-1,2-diilo o representa un grupo de fórmula



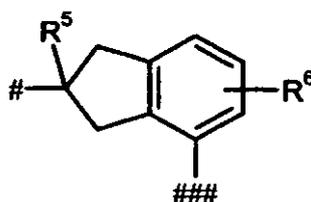
15 en la que

señala la posición de enlace con la agrupación de ácido carboxílico y

señala la posición de enlace con el grupo M,

M representa 1,3-fenileno o 1,4-fenileno, que pueden estar sustituidos hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, metilo y trifluorometilo, o representa ciclohexano-1,3-diilo o ciclohexano-1,4-diilo,

20 o L² y M están enlazados entre sí y juntos forman un grupo de fórmula



en la que

señala la posición de enlace con la agrupación de ácido carboxílico,

señala la posición de enlace con el grupo L¹,

R⁵ significa hidrógeno o metilo

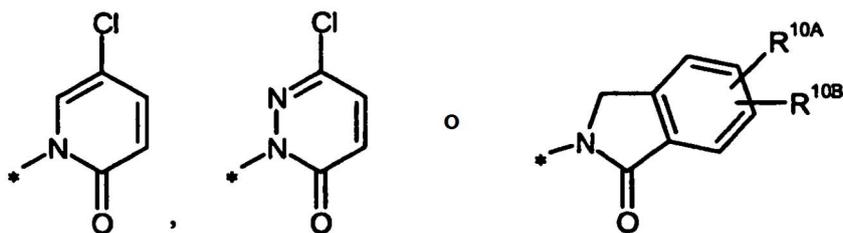
y R⁶ significa hidrógeno o flúor,

5

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren muy especialmente en el contexto de la presente invención también compuestos de fórmula (I) en la que

el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido de fórmula



10

en la que

* señala la posición de enlace con la parte restante de la molécula

y

R^{10A} y R^{10B} significan independientemente entre sí hidrógeno o flúor,

15 R¹ representa hidrógeno,

R² representa hidrógeno,

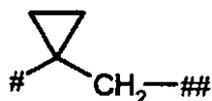
R³ representa propan-2-ilo, butan-2-ilo, pentan-2-ilo, 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, 1,1,1-trifluorobutan-2-ilo, 4,4,4-trifluorobutan-2-ilo, 4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-1-ilo, ciclopentilo o 3,3-difluorociclopentilo,

L¹ representa un enlace,

20 L² representa metileno o etano-1,2-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces con metilo, o representa eteno-1,2-diilo

o

representa un grupo de fórmula



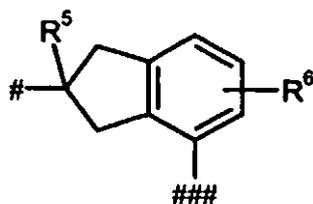
25 en la que

señala la posición de enlace con la agrupación de ácido carboxílico

y ## señala la posición de enlace con el grupo M,

M o representa 1,3-fenileno o 1,4-fenileno, que pueden estar sustituidos hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, metilo y trifluorometilo,

30 L² y M están enlazados entre sí y juntos forman un grupo de fórmula



en la que

señala la posición de enlace con la agrupación de ácido carboxílico,

señala la posición de enlace con el grupo L¹,

R⁵ significa hidrógeno o metilo

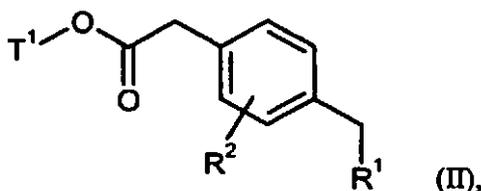
y R⁶ significa hidrógeno o flúor,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las definiciones de restos indicadas en particular en las combinaciones respectivas o combinaciones preferentes de restos se sustituyen independientemente de las respectivas combinaciones indicadas de los restos de manera discrecional también por definiciones de restos de otras combinaciones.

Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o más de los intervalos de preferencia mencionados anteriormente.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para preparar los compuestos según la invención de fórmula (I) caracterizado porque se transforma en primer lugar un compuesto de fórmula (II)



en la que R¹ y R² tienen los significados indicados anteriormente

y

T¹ representa alquilo (C₁-C₄),

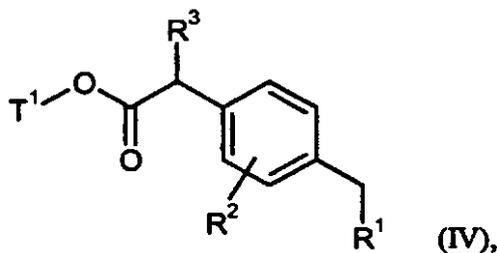
en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III)



en la que R³ tiene el significado indicado anteriormente y

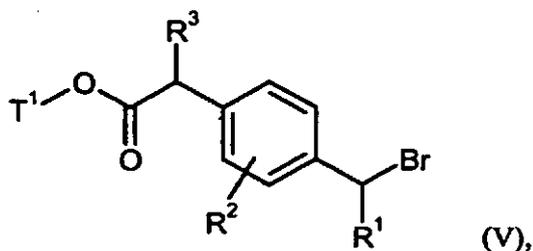
X representa un grupo saliente tal como por ejemplo halógeno, mesilato, tosilato o triflato,

en un compuesto de fórmula (IV)



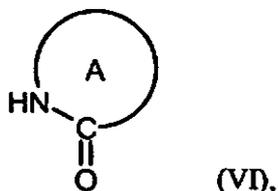
en la que R¹, R², R³ y T¹ respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,

después se broma éste en un disolvente inerte con bromo elemental o con N-bromosuccinimida para dar un compuesto de fórmula (V)



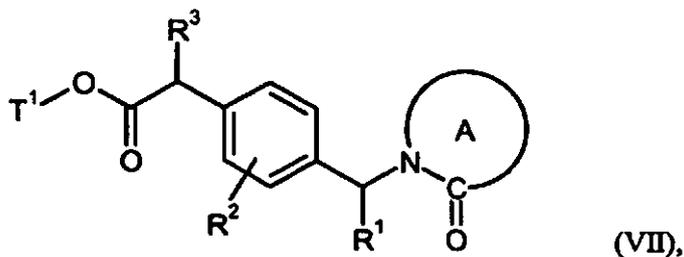
en la que R^1 , R^2 , R^3 y T^1 respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,

a continuación se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (VI)



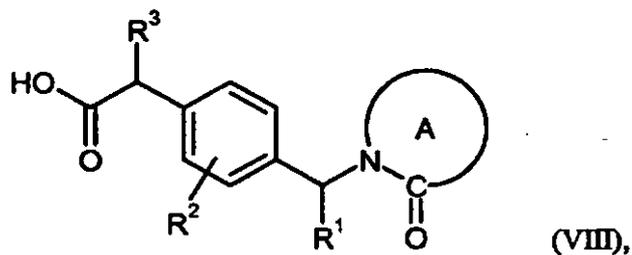
5

en la que el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido, tal como se definió anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (VII)



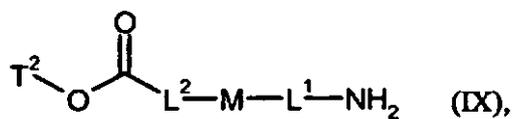
10

en la que el anillo A, R^1 , R^2 , R^3 y T^1 respectivamente tienen los significados indicados anteriormente, posteriormente se separa el resto éster T^1 en (VII) en condiciones básicas o ácidas, el ácido carboxílico resultante de fórmula (VIII)



en la que el anillo A, R^1 , R^2 y R^3 respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,

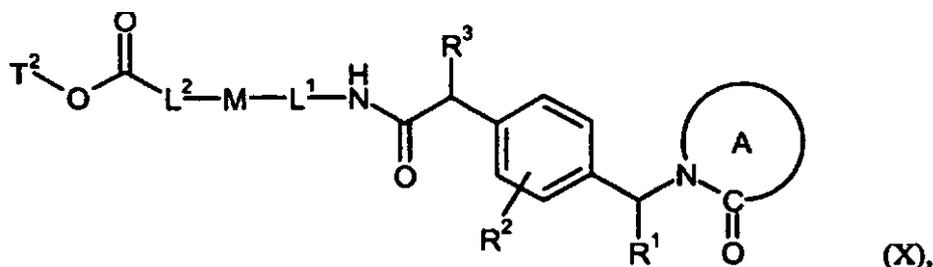
se acopla entonces en un disolvente inerte en presencia de un agente de condensación o a través de la etapa intermedia del correspondiente cloruro del ácido carboxílico en presencia de una base con una amina de fórmula (IX)



15

en la que L^1 , L^2 y M tienen los significados indicados anteriormente y

T² representa alquilo (C₁-C₄),
para dar un compuesto de fórmula (X)

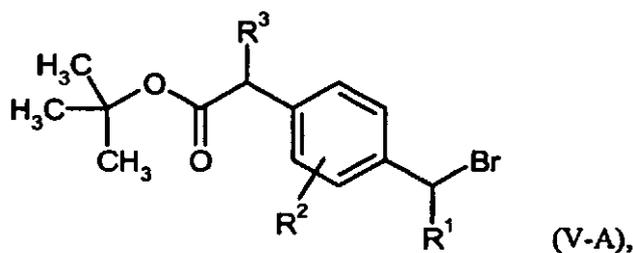


en la que el anillo A, R¹, R², R³, L¹, L², M y T² respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,

5 y finalmente se separa el resto éster T² en (X) mediante solvólisis básica o ácida nueva para dar el ácido carboxílico de fórmula (I)

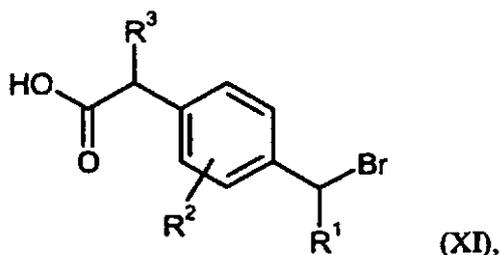
y los compuestos de fórmula (I) se separan eventualmente según procedimientos conocidos por el experto en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se hacen reaccionar eventualmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos para dar sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

10 En la secuencia de reacciones descritas anteriormente puede ser conveniente eventualmente cambiar el orden de las transformaciones individuales. Así es posible por ejemplo transformar el compuesto de fórmula (V-A) [T¹ en (V) = terc-butilo]



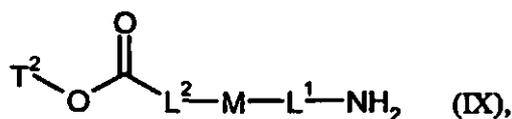
en la que R¹, R² y R³ tienen los significados indicados anteriormente,

15 en primer lugar mediante el tratamiento con un ácido en un ácido carboxílico de fórmula (XI)



en la que R¹, R² y R³ tienen los significados indicados anteriormente,

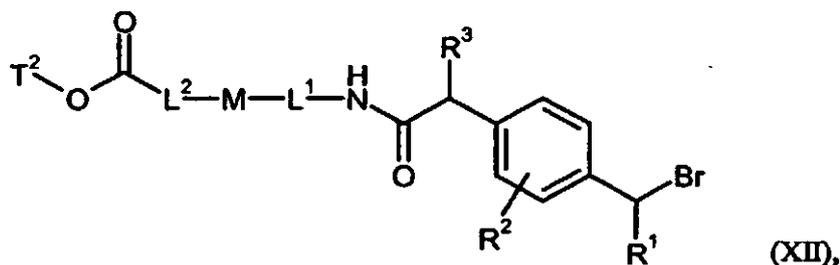
20 y a continuación acoplar éste en un disolvente inerte en presencia de un agente de condensación o a través de la fase intermedia del correspondiente cloruro del ácido carboxílico en presencia de una base con una amina de fórmula (IX)



en la que L¹, L² y M tienen los significados indicados anteriormente y

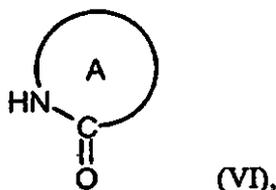
T² representa alquilo (C₁-C₄),

para dar un compuesto de fórmula (XII)



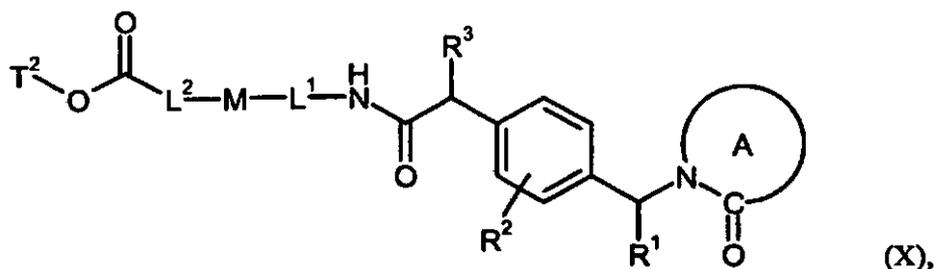
en la que R¹, R², R³, L¹, L², M y T² respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,

5 que se hace reaccionar entonces en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (VI)



en la que el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido, tal como se describió anteriormente,

para dar el compuesto de fórmula (X)



10 en la que el anillo A, R¹, R², R³, L¹, L², M y T² respectivamente tienen los significados indicados anteriormente, y mediante la separación del resto éster T² en (X) se transforma en el ácido carboxílico de fórmula (I).

Una separación de los compuestos según la invención en los correspondientes enantiómeros y/o diastereómeros puede realizarse eventualmente, según en cada caso la conveniencia, también ya en la fase de los compuestos (VII), (VIII) o (X) que entonces se hacen reaccionar posteriormente de forma separada de manera correspondiente a las secuencias de procedimientos descritas anteriormente. Una separación de los estereoisómeros de este tipo puede realizarse según procedimientos habituales, conocidos por el experto; preferentemente se usan procedimientos cromatográficos o una separación mediante sales diastereoméricas.

15 Son disolventes inertes para la etapa de procedimiento (II) + (III) → (IV) por ejemplo éteres tales como dietiléter, metil-terc-butiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, o disolventes apróticos dipolares tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilénurea (DMPU) o N-metilpirrolidona (NMP). Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usan tetrahidrofurano, dimetilformamida o mezclas de los mismos.

25 Como bases para la etapa de procedimiento (II) + (III) → (IV) son adecuadas bases fuertes inorgánicas u orgánicas habituales. A ello pertenecen particularmente alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o terc-butilato de sodio o potasio, hidruros alcalinos tales como hidruro de sodio o potasio, o amidas tales como bis-(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio, diisopropilamida de litio. Preferentemente se usa terc-butilato de potasio, hidruro de sodio o diisopropilamida de litio.

La reacción (II) + (III) → (IV) se realiza en general en un intervalo de temperatura de -100°C a +30°C, preferentemente a -78°C a 0°C.

5 La bromación en la etapa de procedimiento (IV) → (V) se realiza preferentemente en un hidrocarburo halogenado como disolvente, particularmente en diclorometano o tetraclorometano, en un intervalo de temperatura de +40°C a +100°C. Como agente de bromación son adecuados bromo elemental en presencia de luz así como particularmente N-bromosuccinimida (NBS) con la adición de α,α' -azobis(isobutironitrilo) (AIBN) o peróxido de dibenzoilo como iniciador [véase por ejemplo R.R. Kurtz, D.J. Houser, J. Org. Chem. 46, 202 (1981); Z.-J. Yao *et al.*, Tetrahedron 55, 2865 (1999)].

10 Ciertos disolventes inertes para las etapas de procedimiento (V) + (VI) → (VII) y (XII) + (VI) → (X) son por ejemplo éteres tales como dietiléter, metil-terc-butiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, clorobenceno o clorotolueno, u otros disolventes tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU), N-metilpirrolidona (NMP), acetonitrilo o piridina. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usan tetrahidrofurano, dimetilformamida o mezclas de los mismos.

20 Como bases para estas reacciones son adecuadas las bases inorgánicas u orgánicas habituales. A ello pertenecen particularmente hidróxidos alcalinos tales como por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio, carbonatos alcalinos tales como carbonato de litio, sodio, potasio o cesio, alcoholatos alcalinos tales como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o terc-butilato de sodio o potasio, hidruros alcalinos tales como hidruro de sodio o potasio, o amidas tales como bis-(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio o diisopropilamida de litio. Preferentemente se usa carbonato de cesio o hidruro de sodio.

Las reacciones (V) + (VI) → (VII) y (XII) + (VI) → (X) se realizan en general en un intervalo de temperatura de -20°C a +120°C, preferentemente en el intervalo de 0°C a +80°C.

25 La separación de los grupos ésteres T¹ o T² en las etapas de procedimientos (VII) → (VIII), (X) → (I) y (V-A) → (XI) se realiza según procedimientos habituales, tratándose los ésteres en disolventes inertes con ácidos o bases, transformándose en caso de éste último las sales que se producen en primer lugar mediante tratamiento con ácido en los ácidos carboxílicos libres. En el caso del éster terc-butílico se realiza la separación de éster preferentemente con ácidos.

30 Como disolventes inertes son adecuados para estas reacciones agua o los disolventes orgánicos habituales para una separación de éster. A estos pertenecen preferentemente alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o terc-butanol, o éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano o glicoldimetiléter, u otros disolventes tales como acetona, diclorometano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. En el caso de una hidrólisis de éster básica se usan preferentemente mezclas de agua con dioxano, tetrahidrofurano, metanol y/o etanol. En el caso de la reacción con ácido trifluoroacético se usa preferentemente diclorometano y en el caso de la reacción con ácido clorhídrico preferentemente tetrahidrofurano, dietiléter, dioxano o agua.

35 Como bases son adecuadas las bases inorgánicas habituales. A estos pertenecen particularmente hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos tales como por ejemplo hidróxido de litio, sodio, potasio o bario, o carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato de sodio, potasio o calcio. Se prefieren hidróxido de litio, sodio o potasio.

40 Como ácidos son adecuados para la separación del éster en general ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluensulfónico, ácido metansulfónico o ácido trifluorometanosulfónico u otras mezclas eventualmente con la adición de agua. Se prefieren ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético en el caso del éster terc-butílico y ácido clorhídrico en el caso del éster metílico.

45 La separación del éster se realiza en general en un intervalo de temperatura de -20°C a +100°C, preferentemente a 0°C a +60°C.

50 Ciertos disolventes inertes para las etapas de procedimiento (VIII) + (IX) → (X) y (XI) + (IX) → (XII) [acoplamiento de amida] son por ejemplo éteres tales como dietiléter, terc-butil-metiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, u otros disolventes tales como acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, piridina, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF), N,N'-dimetilpropilenurea (DMPU) o N-metilpirrolidinona (NMP). Igualmente es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Se prefieren diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o mezclas de estos disolventes.

55 Como agentes de condensación en estas reacciones de acoplamiento son adecuados por ejemplo carbodiimidas tales como N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-díciclohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), derivados de fosgeno tales como N,N'-carbonildiimidazol (CDI),

5 compuestos de 1,2-oxazolio tales como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-terc-butil-5-metiloxazolio, compuestos de acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o cloroformiato de isobutilo, anhídrido del ácido propanfosfónico, éster dietílico del ácido cianfosfónico, cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris-(pirrolidin)fosfonio (PyBOP), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2H)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TCTU), eventualmente en combinación con otros coadyuvantes tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o N-hidroxisuccinimida (HOSu), así como bases carbonatos alcalinos, por ejemplo carbonato de sodio o potasio, o bases orgánicas tales como trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N,N-diisopropiletilamina, piridina o 4-N,N-dimetilaminopiridina. Preferentemente se usan hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), respectivamente en combinación con piridina o N,N-diisopropiletilamina, o clorhidrato de N-(3-dimetilaminoisopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) conjuntamente con 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y trietilamina.

Los acoplamientos (VIII) + (IX) \rightarrow (X) y (XI) + (IX) \rightarrow (XII) se realizan por regla general en un intervalo de temperatura de 0°C a +60°C, preferentemente a +10°C a +40°C.

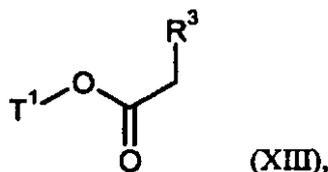
20 En caso del uso de un cloruro de ácido carboxílico que corresponde al compuesto (VIII) o (XI) se realiza el acoplamiento con el componente amina (IX) en presencia de una base auxiliar orgánicas habitual tal como trietilamina, N-metilmorfolina, N-metilpiperidina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, 4-N,N-dimetilaminopiridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-non-5-eno (DBN). Preferentemente se usa trietilamina o N,N-diisopropiletilamina.

La reacción de (IX) con el cloruro de ácido carboxílico se realiza en general en un intervalo de temperatura de -20°C a +60°C, preferentemente en el intervalo de 0°C a +40°C.

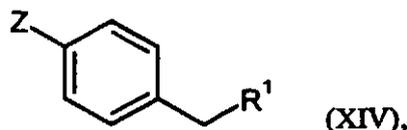
25 La preparación de los propios cloruros de ácido carboxílico se realiza de manera habitual mediante el tratamiento de los ácidos carboxílicos (VIII) o (XI) con cloruro de tionilo.

Las reacciones mencionadas pueden realizarse a presión normal, a presión elevada o a presión reducida (por ejemplo de 50 kPa a 500 kPa). En general se trabaja respectivamente a presión normal.

30 Los compuestos intermedios de fórmula (IV) pueden prepararse también de otras maneras (como alternativas al procedimiento de alquilación descrito anteriormente (II) + (III) \rightarrow (IV)). Así están accesibles compuestos de fórmula (IV) por ejemplo también mediante arilación catalizada por paladio de ésteres de ácidos carboxílicos de fórmula (XIII)



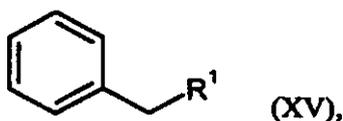
en la que R^3 y T^1 tienen los significados indicados anteriormente, con yoduros o bromuros de fenilo de fórmula (XIV)



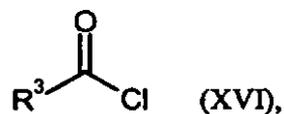
35 en la que R^1 tiene el significado indicado anteriormente y

Z representa bromo o yodo,

o pueden obtenerse a través de una acilación de Friedel-Crafts de derivados de tolueno de fórmula (XV)

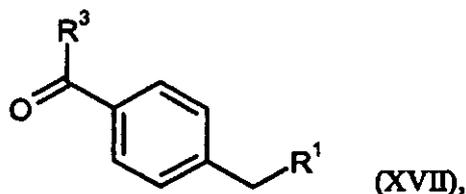


en la que R^1 tiene el significado indicado anteriormente,
con cloruros de ácidos carboxílicos de fórmula (XVI)



en la que R^3 tiene el significado indicado anteriormente,

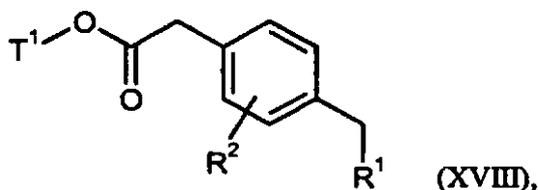
5 para dar fenilcetonas de fórmula (XVII)



en la que R^1 y R^3 tienen los significados indicados anteriormente;

10 los compuestos de fórmula (XVII) pueden transformarse entonces en una secuencia de reacción de múltiples etapas, conocida en la bibliografía en los derivados de ácido fenilacético de fórmula (IV) (véanse los siguientes esquemas de reacción 3 y 4).

En el caso de que R^3 represente un resto ciclopentilo o ciclohexilo eventualmente sustituido, pueden prepararse correspondientes compuestos de fórmula (IV) por ejemplo también a través de la adición de Michael de un éster del ácido fenilacético de fórmula (XVIII)

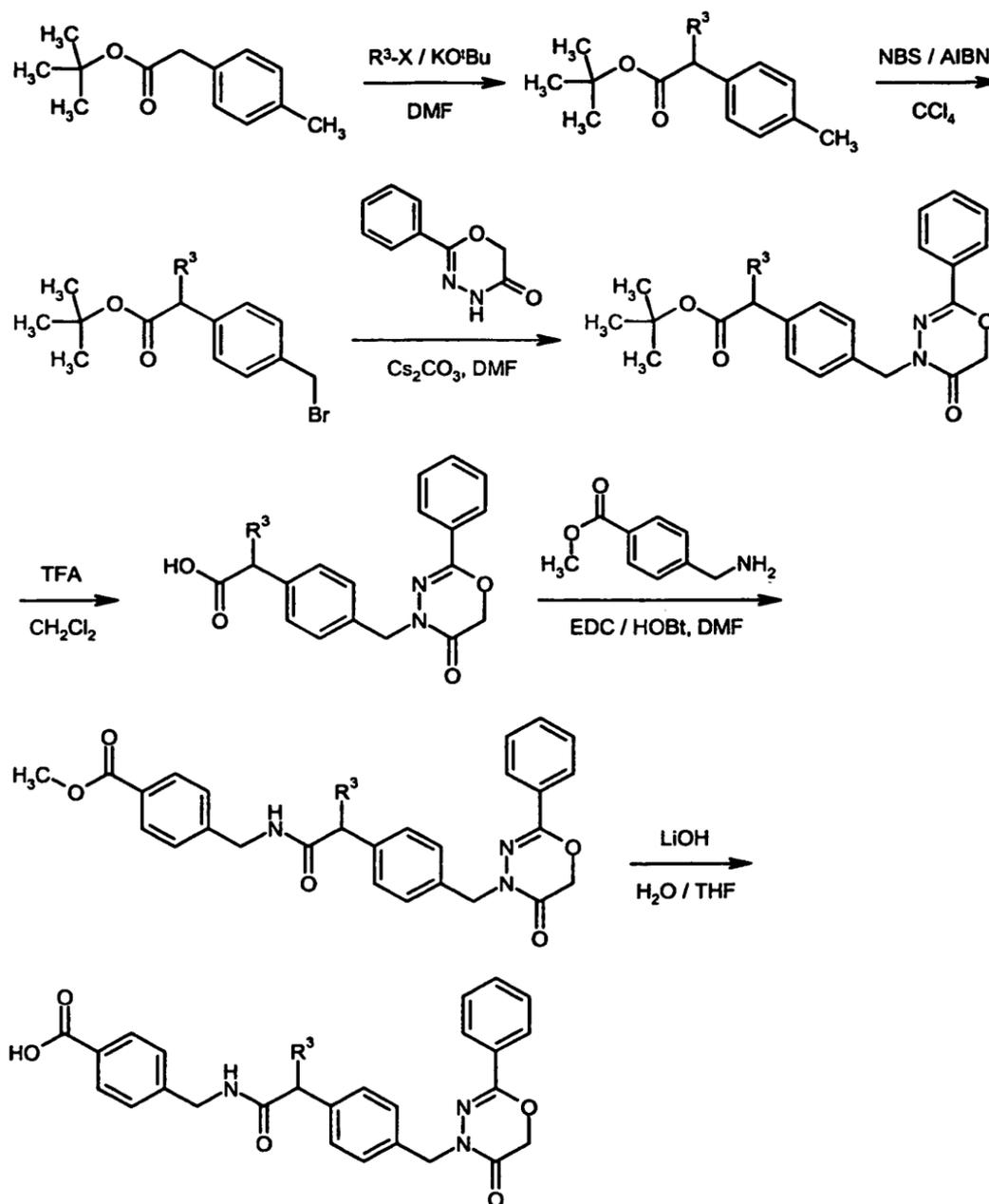


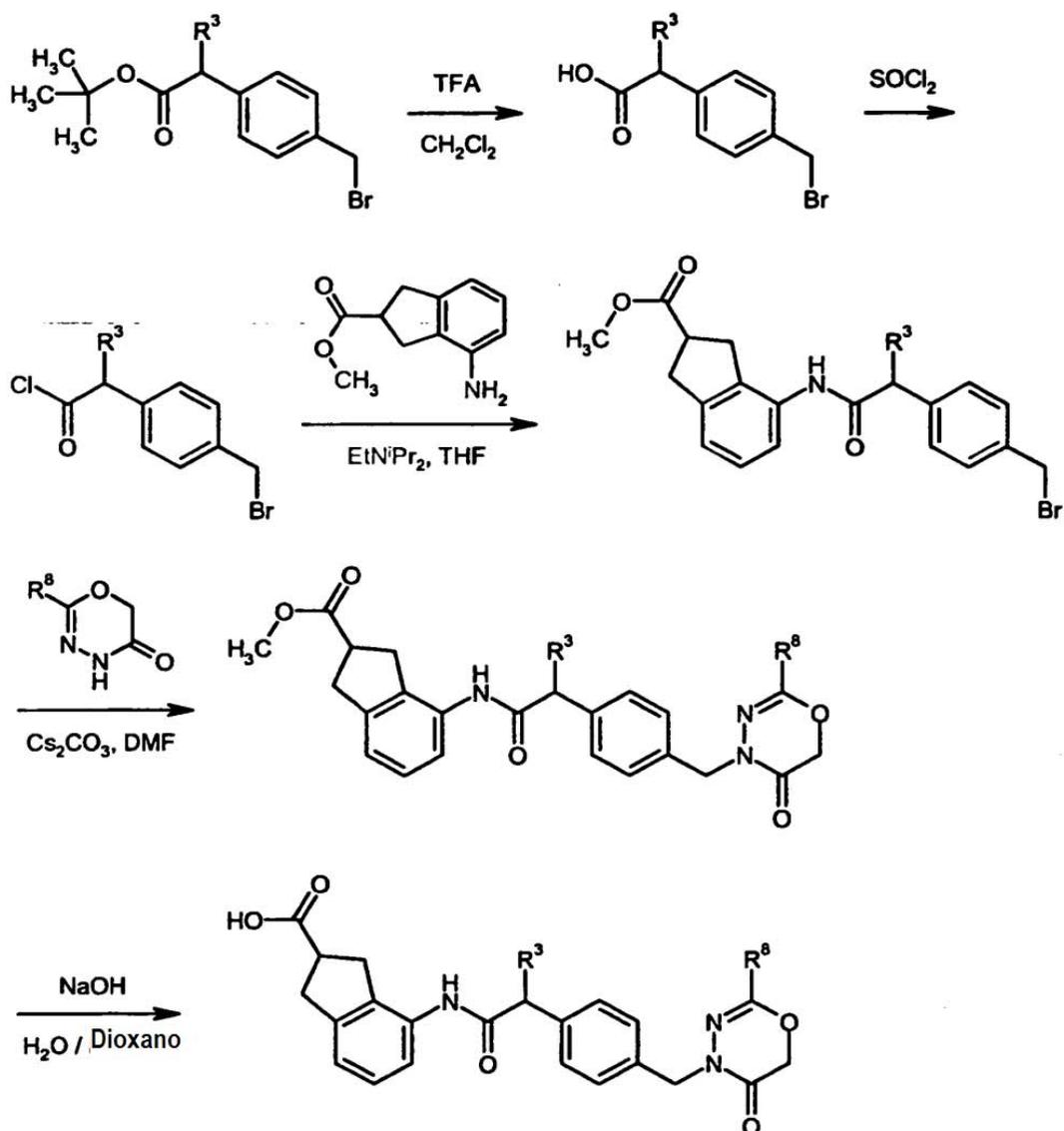
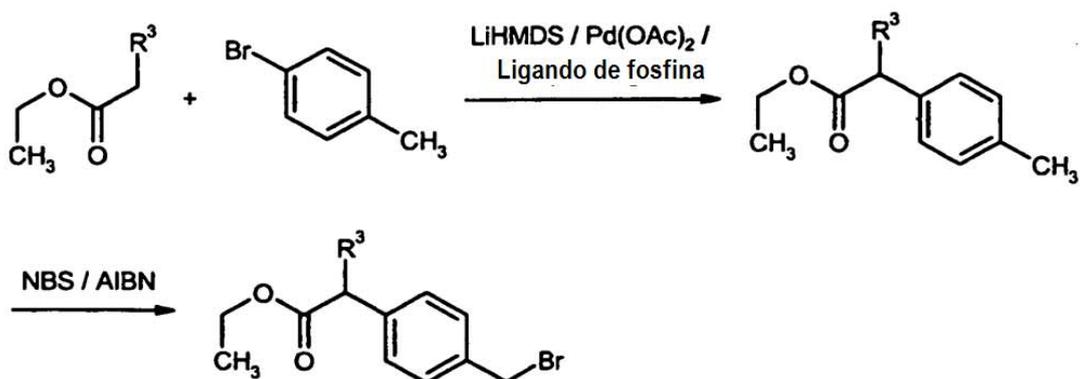
15 en la que R^1 , R^2 y T^1 respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,

a 2-ciclopenten-1-ona o 2-ciclohexen-1-ona y transformación posterior del grupo ceto (véase el siguiente esquema de reacción 5).

20 Los compuestos de fórmula (II), (III), (VI), (IX), (XIII), (XIV), (XV), (XVI) y (XVIII) pueden obtenerse comercialmente, como se describen en la bibliografía tal cual o pueden prepararse en analogía a procedimientos conocidos en la bibliografía (véase también el siguiente esquema de reacción 6).

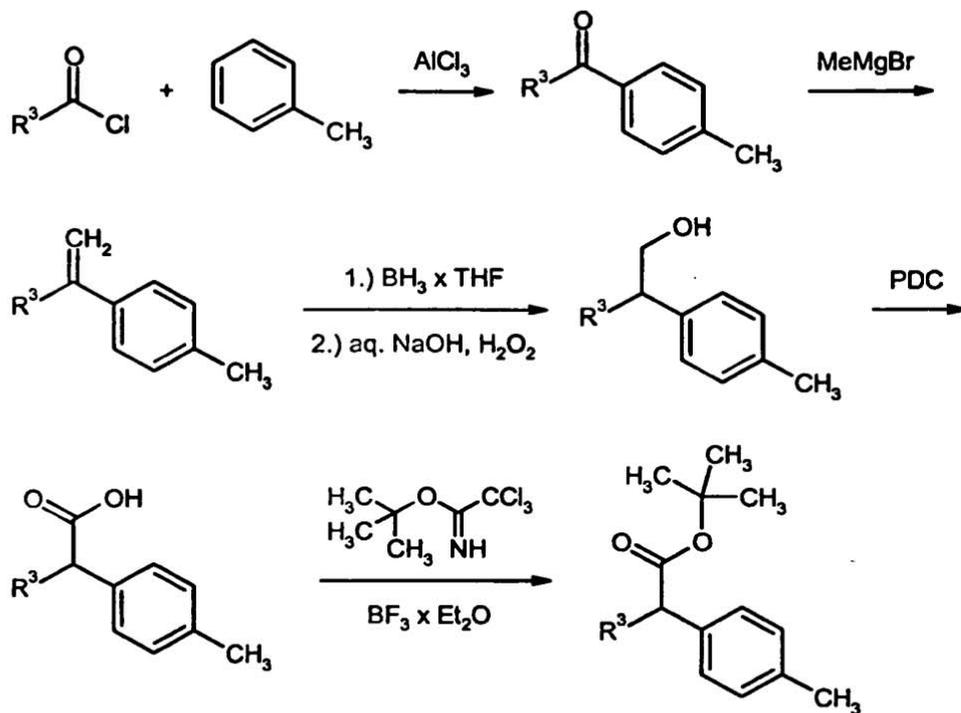
La preparación de los compuestos según la invención puede ilustrarse a modo de ejemplo mediante los siguientes esquemas de síntesis:

Esquema 1

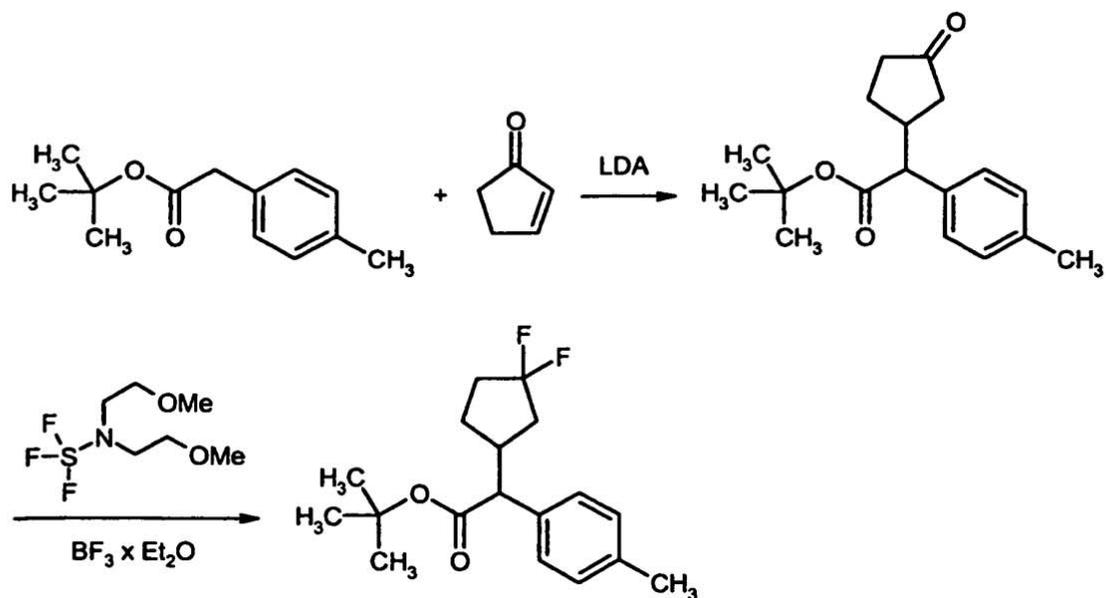
Esquema 2**Esquema 3**

[véase por ejemplo J. Am. Chem. Soc. 2001,123, 7996-8002].

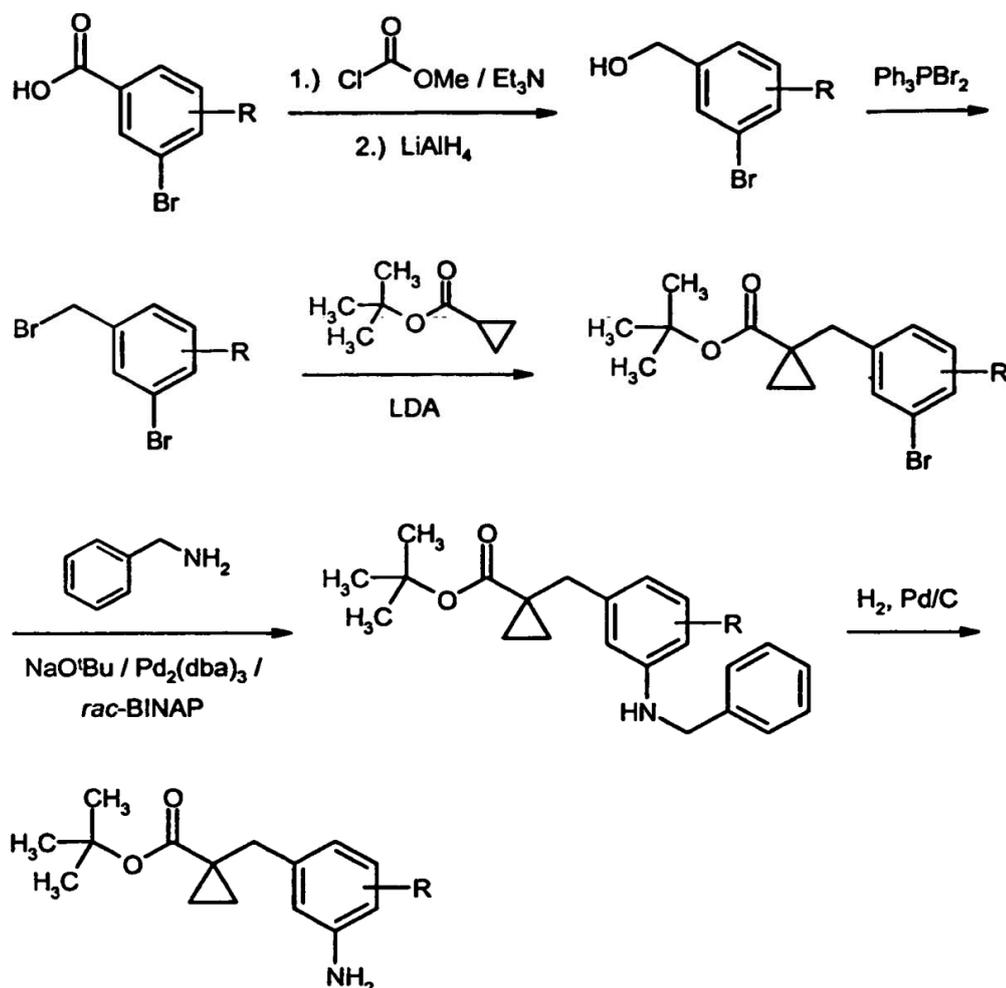
Esquema 4



Esquema 5



[véase por ejemplo J. Org. Chem. 2001, 66 (20), 6775-6786].

Esquema 6

Los compuestos según la invención tienen propiedades farmacológicas valiosas y pueden usarse para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades en seres humanos y animales.

5 Los compuestos según la invención representan activadores potentes de la guanilato ciclasa soluble. Conducen a una relajación vascular, a una inhibición de la agregación de trombocitos y a una disminución de la tensión arterial así como a un aumento del flujo sanguíneo coronario. Estas acciones se consiguen a través de una activación directa, independiente del grupo hemo de la guanilato ciclasa soluble y a un aumento de GMPc intracelular.

10 Los compuestos según la invención pueden usarse, por tanto, en fármacos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como por ejemplo para el tratamiento de la hipertensión y de la insuficiencia cardiaca, angina de pecho estable e inestable, hipertonía pulmonar, hipertonía renal, enfermedades vasculares periféricas y cardiacas, arritmias, para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas e isquemias tales como infarto de miocardio, apoplejía, ataques transitorios e isquémicos, trastornos de la circulación sanguínea periférica, para impedir restenosis tal como tras terapias para la trombólisis, angioplastias transluminales percutáneas (PTA), angioplastias coronarias transluminales percutáneas (PTCA) y bypass así como para el tratamiento de

15 hipertrofia prostática, disfunción eréctil, disfunción sexual femenina e incontinencia, de osteoporosis, glaucoma y gastroparesis.

20 Además pueden usarse los compuestos según la invención para el tratamiento de fenómenos de Raynaud primarios y secundarios, de trastornos de la microcirculación, claudicación, neuropatías periféricas y autónomas, microangiopatías diabéticas, retinopatías diabéticas, úlceras diabéticas en las extremidades, síndrome de CREST, eritematosis, onicomiosis así como de enfermedades reumáticas.

Los compuestos según la invención pueden usarse además para evitar de daños debidos a isquemia y/o reperusión de órganos o tejidos así como aditivos para disoluciones de perfusión y conservación de órganos, partes de órganos,

tejidos o partes de tejidos de origen humano o animal particularmente en caso de intervención quirúrgica o en el campo de la medicina de trasplantes.

Además son adecuados los compuestos según la invención para el tratamiento del síndrome de disneico agudo y enfermedades de vías respiratorias obstructivas crónicas (EPOC), de insuficiencia renal aguda y crónica así como para favorecer la cicatrización de heridas.

Los compuestos descritos en la presente invención representan también principios activos para combatir enfermedades en el sistema nervioso central que se caracterizan por alteraciones del sistema NO/GMPc. Particularmente son adecuados para mejorar la percepción, la capacidad de concentración, la capacidad de aprendizaje o la capacidad de memoria tras trastornos cognitivos, tales como los que aparecen particularmente en situaciones/enfermedades/síndromes tales como "deterioro cognitivo leve", trastornos de aprendizaje y memoria asociados a la edad, pérdida de memoria asociada a la edad, demencia vascular, traumatismo craneoencefálico, apoplejía, demencia, que aparece tras apoplejías ("demencia post-ataque cerebrovascular"), traumatismo craneoencefálico post-traumático, trastornos generales de la concentración, trastornos de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y de memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con degeneración de los lóbulos frontales incluyendo el síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis amiot lateral (ALS), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia por enfermedad de Creutzfeld-Jacob, demencia por VIH, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff. Éstos son adecuados también para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central tales como estado de ansiedad, tensión y depresión, disfunciones sexuales condicionadas de manera nerviosa central y trastornos del sueño así como para la regulación de trastornos patológicos de la ingestión de alimentos, estimulantes y estupefacientes.

Además son adecuados los compuestos según la invención también para la regulación de la circulación sanguínea cerebral y representan agentes eficaces para combatir la migraña. También son adecuados para la profilaxis y para combatir las secuelas de acontecimientos de infarto cerebrales (apoplejía cerebral) tal como apoplejía, isquemias cerebrales y traumatismo craneoencefálico. Igualmente pueden usarse los compuestos según la invención para combatir estados de dolor.

Además, los compuestos según la invención tienen acción anti-inflamatoria y por tanto pueden usarse como agente que inhibe la inflamación.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para preparar un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Los compuestos según la invención pueden usarse solos o en caso necesario en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos uno de los compuestos según la invención y uno o varios principios activos, particularmente para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente. Como principios activos de combinación adecuados se mencionan a modo de ejemplo y preferentemente:

- nitratos orgánicos y donadores de NO, tal como por ejemplo nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO inhalatorio;
- compuestos que inhiben la degradación de guanosín monofosfato cíclico (GMPc), tales como por ejemplo inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1,2 y/o 5, particularmente inhibidores de la PDE 5 tales como sildenafil, vardenafil y tadalafil;
- estimuladores de la guanilato ciclasa independientes de NO, sin embargo dependientes del grupo hemo, tales como particularmente los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;
- agentes de acción antitrombótica, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas;
- principios activos que reducen la tensión arterial, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas de receptores mineralocorticoides así como de los diuréticos; y/o
- principios activos que modifican el metabolismo lipídico, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de la lipasa, adsorbentes poliméricos del ácido biliar, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar y antagonistas de lipoproteína(a).

Por agentes de acción antitrombótica se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas.

5 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la agregación de trombocitos, tal como a modo de ejemplo y preferentemente aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de trombina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente ximelagatran, melagatran, bivalirudina o clexano.

10 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente tirofiban o abciximab.

15 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor del factor Xa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente rivaroxabano, apixabano, fidexabano, razaxabano, fondaparinux, idraparinux, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (LMW).

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de vitamina K, tales como a modo de ejemplo y preferentemente cumarina.

20 Por los agentes que reducen la tensión arterial se entiende preferentemente compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas de receptores mineralocorticoides así como de los diuréticos.

25 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de calcio, tal como a modo de ejemplo y preferentemente nifedipino, amlodipino, verapamilo o diltiazem.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un bloqueador de receptores alfa-1, tal como a modo de ejemplo y preferentemente prazosina.

30 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un bloqueador de receptores beta, tal como a modo de ejemplo y preferentemente propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.

35 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de angiotensina AII, tal como a modo de ejemplo y preferentemente losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embursatán.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de ACE, tal como a modo de ejemplo y preferentemente enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.

40 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de endotelina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente bosentán, darusentán, ambrisentán o sitaxsentán.

45 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de renina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente alisquirino, SPP-600 o SPP-800.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de receptores mineralocorticoides, tal como a modo de ejemplo y preferentemente espironolactona o eplerenona.

50 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un diurético, tal como a modo de ejemplo y preferentemente furosemida.

Por los agentes que modifican el metabolismo lipídico se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como

inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbedores poliméricos del ácido biliar, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar, inhibidores de la lipasa así como de los antagonistas de lipoproteína(a).

- 5 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de CETP, tales como a modo de ejemplo y preferentemente torcetrapib (CP-529 414), JJT-705 o vacuna de CETP (Avant).

- 10 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un agonista de receptores tiroideos, tales como a modo de ejemplo y preferentemente D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitirome (CGS 26214).

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa de la clase de la estatinas, tal como a modo de ejemplo y preferentemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, cerivastatina o pitavastatina.

- 15 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, tal como a modo de ejemplo y preferentemente BMS-188494 o TAK-475.

- 20 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de ACAT, tal como a modo de ejemplo y preferentemente avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de MTP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.

- 25 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un agonista de PPAR-gamma, tal como a modo de ejemplo y preferentemente pioglitazona o rosiglitazona.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un agonista de PPAR-delta, tal como a modo de ejemplo y preferentemente GW 501516 o BAY 68-5042.

- 30 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, tales como a modo de ejemplo y preferentemente ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de lipasa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente orlistat.

- 35 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un adsorbedor polimérico del ácido biliar, tal como a modo de ejemplo y preferentemente colestiramina, colestipol, colesolvam, colestagel o colestimida.

- 40 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un inhibidor de la reabsorción del ácido biliar, tal como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de ASBT (= IBAT) tales como por ejemplo AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos según la invención en combinación con un antagonista de lipoproteína(a), tales como a modo de ejemplo y preferentemente gemcabeno calcio (CI-1027) o ácido nicotínico.

- 45 Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos un compuesto según la invención, habitualmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines mencionados anteriormente.

Los compuestos según la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este fin pueden administrarse de manera adecuada, tal como por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o endoprótesis vascular.

- 50 Para estas vías de administración los compuestos según la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

Para la administración oral son adecuadas formas de administración que suministran los compuestos según la

5 invención de manera rápida y/o modificada, que actúan según el estado de la técnica, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como por ejemplo comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven de manera retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos que se disgregan rápidamente en la cavidad bucal o películas/oblas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), grajeas, gránulos, microgránulos, polvo, emulsiones, suspensiones, aerosoles o disoluciones.

10 La administración parenteral puede efectuarse evitando una etapa de absorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o insertando una absorción (por ejemplo por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración entre otras cosas preparaciones para inyección e infusión en forma de disoluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

15 Para los otros modos de administración son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas para inhalación (entre otros inhaladores de polvo, nebulizadores), pulverizaciones, disoluciones o gotas nasales, comprimidos, películas/oblas o cápsulas que van a aplicarse por vía lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas u oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis vascular.

Se prefiere la administración oral o parenteral, particularmente la administración oral y la intravenosa.

20 Los compuestos según la invención pueden transformarse en las formas de administración mencionadas. Esto puede efectuarse de manera en sí conocida mediante mezclado con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen entre otros vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como por ejemplo óxidos de hierro) y agentes correctores del sabor y/u olor.

25 En general ha resultado ventajoso administrar, en caso de administración parenteral, cantidades de aproximadamente 0,001 mg/kg a 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a 0,5 mg/kg de peso corporal para conseguir resultados eficaces. En caso de administración oral, la dosificación asciende a aproximadamente 0,01 mg/kg a 100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a 20 mg/kg y de manera muy especialmente preferente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal.

30 Aún así puede ser necesario eventualmente desviarse de las cantidades mencionadas, y concretamente dependiendo del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación y momento en o intervalo en el que se realiza la administración. Así puede ser suficiente en algunos casos pasar con menos de las cantidades mínimas mencionadas anteriormente, mientras que en otros casos deben superarse los límites superiores mencionados. En el caso de la administración de cantidades superiores puede ser recomendable distribuir éstas en varias administraciones individuales a lo largo del día.

Los ejemplos de realización siguientes explican la invención. La invención no está limitada a los ejemplos.

40 Los datos de porcentaje en las siguientes pruebas y ejemplos son, siempre que no se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, proporciones de dilución y datos de concentración de disoluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

45	abs.	absoluto
	Ac	acetilo
	AIBN	2,2'-azobis-(2-metilpropionitrilo)
	ac.	acuoso, disolución acuosa
	ATP	adenosín-5'-trifosfato
50	BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
	Boc	terc-butoxicarbonilo
	Brij®	polietilenglicol-dodeciléter
	BSA	albúmina sérica bovina
	Ej.	ejemplo
55	Bu	butilo
	c	concentración
	CI	ionización química (en EM)

	d	día(s)
	dba	dibencilidenacetona
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	CCF	cromatografía en capa fina
5	DCI	ionización química directa (en EM)
	de	exceso diastereomérico
	DIBAH	hidruro de diisobutilaluminio
	DIEA	diisopropiletilamina
	DMF	dimetilformamida
10	DMSO	dimetilsulfóxido
	d. t.	del teórico (en rendimiento)
	DTT	ditiotreitól
	EDC	clorhidrato de N'-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida
	ee	exceso enantiomérico
15	EI	ionización por impacto electrónico (en EM)
	ent	enantioméricamente puro, enantiómero
	eq.	equivalente(s)
	ESI	ionización por electropulverización (en EM)
	Et	etilo
20	CG	cromatografía de gases
	GTP	guanosín-5'-trifosfato
	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	HOBt	hidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol
25	HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución, a alta presión
	ⁱ Pr	isopropilo
	KO ^t Bu	terc-butolato de potasio
	CL-EM	espectroscopia de masas acoplada con cromatografía de líquidos
	LDA	diisopropilamida de litio
30	LiHDMS	hexametildisilazida de litio [bis(trimetilsilil)amida de litio]
	Me	metilo
	min	minuto(s)
	EM	espectroscopia de masas
	NBS	N-bromosuccinimida
35	RMN	espectroscopia de resonancia nuclear
	PDC	dicromato de piridinio
	Ph	fenilo
	Pr	propilo
	rac	racémico, racemato
40	R _f	índice de retención (en caso de CCF)
	RP	reverser phase (fase inversa, en HPLC)
	TA	temperatura ambiente
	R _t	tiempo de retención (en caso de HPLC)
	s.o.	véase anteriormente
45	^t Bu	terc-butilo
	TBTU	tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	TCTU	tetrafluoroborato de O-(1H-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
	TEA	trietanolamina
	TFA	ácido trifluoroacético
50	THF	tetrahidrofurano
	UV	espectroscopia ultravioleta
	v/v	proporción de volumen a volumen (de una disolución)
	zus.	juntos

Procedimientos de CL/EM:**55 Procedimiento 1 (CL-EM)**

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A \rightarrow 2,5 min 30% de A \rightarrow 3,0 min 5% de A \rightarrow 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min \rightarrow 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2 (CL-EM)

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex

Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A \rightarrow 2,5 min 30% de A \rightarrow 3,0 min 5% de A \rightarrow 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min \rightarrow 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 5°C; detección UV: 210 nm.

5 Procedimiento 3 (CL-EM)

Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A \rightarrow 2,5 min 30% de A \rightarrow 3,0 min 5% de A \rightarrow 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min \rightarrow 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 5°C; detección UV: 210 nm.

10 Procedimiento 4 (CL-EM)

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A \rightarrow 2,5 min 30% de A \rightarrow 3,0 min 5% de A \rightarrow 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min \rightarrow 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 5°C; detección UV: 208-400 nm.

15 Procedimiento 5 (CL-EM)

Instrumento: Micromass Platform LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 100% de A \rightarrow 0,2 min 100% de A \rightarrow 2,9 min 30% de A \rightarrow 3,1 min 10% de A \rightarrow 5,5 min 10% de A; horno: 5°C; flujo: 0,8 ml/min; detección UV: 210 nm.

20 Procedimiento 6 (CL-EM)

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Merck Chromolith SpeedROD RP-18e 100 mm x 4,6 mm; eluyente A: agua + 500 ml de ácido fórmico al 50% /1, eluyente B: acetonitrilo + 500 ml de ácido fórmico al 50% /1; gradiente: 0,0 min 10% de B \rightarrow 7,0 min 95% de B \rightarrow 9,0 min 95% de B; flujo: 0,0 min 1,0 ml/min \rightarrow 7,0 min 2,0 ml/min \rightarrow 9,0 min 2,0 ml/min; horno: 35°C; detección UV: 210 nm.

25 Procedimiento 7 (CL-EM)

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; columna: Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3,00 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A \rightarrow 2,5 min 30% de A \rightarrow 3,0 min 5% de A \rightarrow 4,5 min 5% de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min \rightarrow 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

30 Procedimiento 8 (CL-EM)

Instrumento: Micromass Quattro LCZ con HPLC Agilent Serie 1100; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A \rightarrow 2 min 65% de A \rightarrow 4,5 min 5% de A \rightarrow 6 min 5% de A; flujo: 2 ml/min; horno: 40°C; detección UV: 208-400 nm.

35 Procedimiento 9 (CL-EM)

Tipo de aparato de EM: Waters ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100 mm x 3 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A \rightarrow 2 min 65% de A \rightarrow 4,5 min 5% de A \rightarrow 6 min 5% de A; flujo: 2 ml/min; horno: 40°C; detección UV: 210 nm.

40 Procedimiento 10 (CL-EM)

Tipo de aparato de EM: Micromass ZQ; tipo de aparato de HPLC: Waters Alliance 2795; columna: Phenomenex Synergi 2,5 μ MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A \rightarrow 0,1 min 90% de A \rightarrow 3,0 min 5% de A \rightarrow 4,0 min 5% de A \rightarrow 4,01 min 90% de A; flujo: 2 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

45 Procedimiento 11 (CL-EM)

Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 90% de A \rightarrow 0,1 min 90% de A \rightarrow 1,5 min 10% de A \rightarrow 2,2 min 10% de A; flujo: 0,33 ml/min; horno: 50°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 12 (CL-EM)

Tipo de aparato de EM: Waters Micromass Quattro Micro; tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100 Serie; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 100% de A \rightarrow 3,0 min 10% de A \rightarrow 4,0 min 10% de A \rightarrow 4,01 min 100% de A (flujo 2,5 ml/min) \rightarrow 5,00 min 100% de A; horno: 50°C; flujo: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 13 (CL-EM)

Tipo de aparato de EM: Waters ZQ; tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100 Series; UV DAD; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50%; gradiente: 0,0 min 100% de A \rightarrow 3,0 min 10% de A \rightarrow 4,0 min 10% de A \rightarrow 4,1 min 100% de A (flujo 2,5 ml/min); horno: 5°C; flujo: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 14 (CL-EM)

Instrumento de EM: Waters ZQ 2000; Instrumento de HPLC: Agilent 1100, conexión de 2 columnas; automuestreador: HTC PAL; columna: YMC-ODS-AQ, 50 mm x 4,6 mm, 3,0 mm; eluyente A: agua + 0,1% de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo + 0,1% de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 100% de A \rightarrow 0,2 min 95% de A \rightarrow 1,8 min 25% de A \rightarrow 1,9 min 10% de A \rightarrow 2,0 min 5% de A \rightarrow 3,2 min 5% de A \rightarrow 3,21 min 100% de A \rightarrow 3,35 min 100% de A; horno: 40°C; flujo: 3,0 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 15 (CL-EM)

Instrumento: Waters Acquity SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ , 50 mm x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99%; gradiente: 0,0 min 90% de A \rightarrow 1,2 min 5% de A \rightarrow 2,0 min 5% de A; flujo: 0,40 ml/min; horno: 5°C; detección UV: 210-400 nm.

Procedimientos de CG/EM:

Procedimiento 1 (CG-EM)

Instrumento: Micromass GCT, GC 6890; columna: Restek RTX-35MS, 30 m x 250 μ m x 0,25 μ m; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; horno: 6°C; entrada: 250°C; gradiente: 60°C (mantener 0,30 min), 50°C/min \rightarrow 120°C, 16°C/min \rightarrow 250°C, 30°C/min \rightarrow 300°C (mantener 1,7 min).

Procedimiento 2 (CG-EM)

Instrumento: Micromass GCT, GC 6890; columna: Restek RTX-35MS, 30 m x 250 μ m x 0,25 μ m; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; horno: 60°C; entrada: 250°C; gradiente: 60°C (mantener 0,30 min), 50°C/min \rightarrow 120°C, 16°C/min \rightarrow 250°C, 30°C/min \rightarrow 300°C (mantener 8,7 min).

Procedimiento 3 (CG-EM)

Instrumento: Micromass GCT, GC 6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 μ m x 0,33 μ m; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; horno: 70°C; entrada: 250°C; gradiente: 70°C, 30°C/min \rightarrow 310°C (mantener 3 min).

Procedimientos de HPLC:

Procedimiento 1 (HPLC)

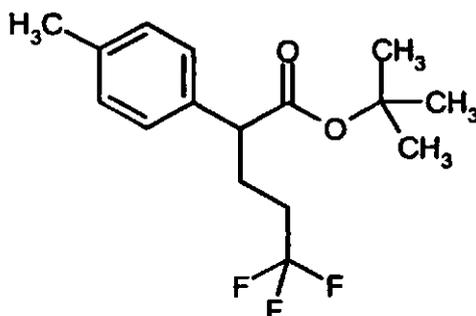
Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 μ m; eluyente A: 5 ml de HClO₄ (al 70%) / l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2% de B \rightarrow 0,5 min 2% de B \rightarrow 4,5 min 90% de B \rightarrow 9 min 90% de B \rightarrow 9,2 min 2% de B \rightarrow 10 min 2% de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura de la columna: 30°C; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 2 (HPLC)

Instrumento: HP 1100 con detección DAD; columna: Kromasil 100 RP-18, 60 mm x 2,1 mm, 3,5 μ m; eluyente A: 5 ml de HClO₄ (al 70%) / l de agua, eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0 min 2% de B \rightarrow 0,5 min 2% de B \rightarrow 4,5 min 90% de B \rightarrow 15 min 90% de B \rightarrow 15,2 min 2% de B \rightarrow 16 min 2% de B; flujo: 0,75 ml/min; temperatura de la columna: 30°C; detección UV: 210 nm.

Compuestos de partida y compuestos intermedios:**Ejemplo 1A**

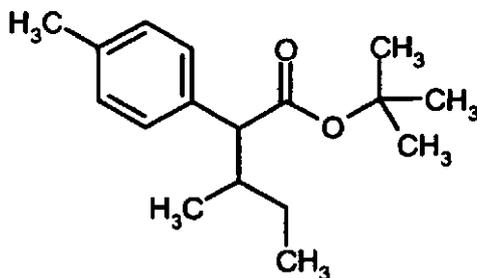
5,5,5-Trifluoro-2-(4-metilfenil)pentanoato de terc-butilo



- 5 Con exclusión de oxígeno se dispusieron 0,88 ml (6,3 mmol) de diisopropilamina en 20 ml de THF, se enfriaron hasta 78°C y se mezclaron lentamente con 2,52 ml (6,3 mmol) de una disolución 2,5 M de n-butil-litio en hexano. A continuación se calentó la disolución de reacción hasta -10°C y se agitó posteriormente durante 10 min a esta temperatura. Entonces se enfrió de nuevo la disolución de reacción hasta -78°C y se mezcló lentamente con 1 g (4,85 mmol) de (4-metilfenil)acetato de terc-butilo, disuelto en 10 ml de THF. A continuación se calentó la disolución de reacción lentamente hasta -30°C y después se enfrió de nuevo hasta -78°C. Tras alcanzar esta temperatura se añadió gota a gotaron lentamente 0,62 ml (5,82 mmol) de 3-bromo-1,1,1-trifluoropropano. Tras finalizar la adición se calentó la disolución lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Tras el control con CCF (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 10:1) se mezcló la mezcla de reacción con disolución saturada de cloruro de amonio y se absorbió en éster etílico del ácido acético. Se extrajo dos veces la fase acuosa con éster etílico del ácido acético. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 10:1). Se aislaron 542 mg (1,79 mmol, 37% d. t.) de un aceite amarillo.

CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 4,41$ min; $m/z = 246$ ($M-C_4H_9+H$)⁺.**Ejemplo 2A**

20 3-Metil-2-(4-metilfenil)pentanoato de terc-butilo



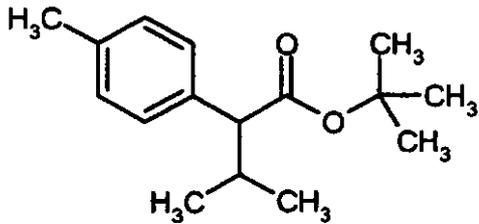
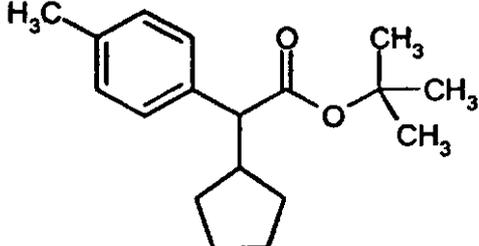
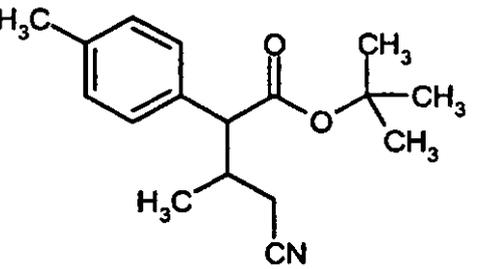
- 25 Bajo argón se dispusieron 19,58 g (174,5 mmol) de terc-butilato de potasio en 200 ml de DMF, se enfriaron hasta 0°C, se mezclaron lentamente con 30 g (145,4 mmol) de (4-metilfenil)acetato de terc-butilo, disueltos en 50 ml de DMF y a continuación se agitaron durante 30 min a 0°C. Posteriormente se añadió gota a gotaron lentamente 18,95 ml (174,5 mmol) de 2-bromobutano y se agitó posteriormente la disolución durante 4 h a 0°C. Entonces se mezcló la disolución de reacción con 200 ml de agua y 200 ml de dietiléter. Se extrajo dos veces la fase acuosa con dietiléter. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio. Tras la filtración se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 20:1). Se aislaron 15,5 g (59,1 mmol, 40,6% d. t.) de un líquido incoloro.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,17 (2H, d), 7,11 (2H, d), 3,11 (1H, d), 2,27 (3H, s), 2,04-1,90 (1H, m), 1,55-

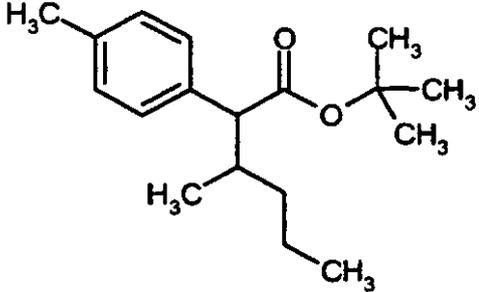
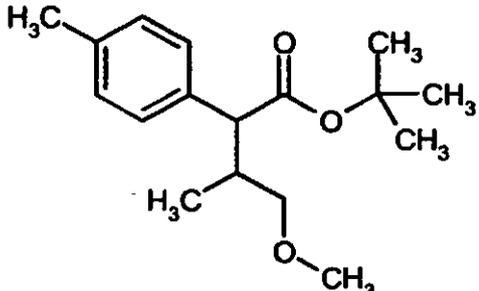
1,42 (1H, m), 1,35 (9H, s), 1,24-1,10 (1H, m), 0,99-0,86 (3H, m), 0,77-0,51 (3H, m).

CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 5,04$ min; $m/z = 206$ ($M-C_4H_9+H$)⁺.

De manera análoga al ejemplo 2A se obtuvieron los compuestos mencionados en la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
3A	3-Metil-2-(4-metilfenil)butanoato de terc-butilo 	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 7,17 (2H, d), 7,11 (2H, d), 3,00 (1H, d), 2,28 (3H, s), 2,21-2,07 (1H, m), 1,35 (9H, s), 0,97 (3H, d), 0,61 (3H, d). CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 4,70$ min; $m/z = 192$ ($M-C_4H_9+H$) ⁺
4A	Ciclopentil(4-metilfenil)acetato de terc-butilo 	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 7,19 (2H, d), 7,11 (2H, d), 3,12 (1H, d), 2,45-2,29 (1H, m), 2,27 (3H, s), 1,89-1,71 (1H, m), 1,67-1,45 (3H, m), 1,44-1,15 (3H, m), 1,36 (9H, s), 1,02-0,84 (1H, m). EM (DCI): $m/z = 292$ ($M+NH_4$) ⁺ ; CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 5,89$ min; $m/z = 218$ ($M-C_4H_9+H$) ⁺ .
5A	4-Ciano-3-metil-2-(4-metilfenil)-butanoato de terc-butilo 	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 7,17 (4H, d), 3,31-3,18 (1H, m), 2,69-2,49 (1H, m), 2,48-2,34 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,08-1,98 (1H, m), 1,34 (9H, s), 1,11 (2H, d), 0,75 (1H, d). CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,35$ y $2,38$ min; $m/z = 274$ ($M+H$) ⁺ .

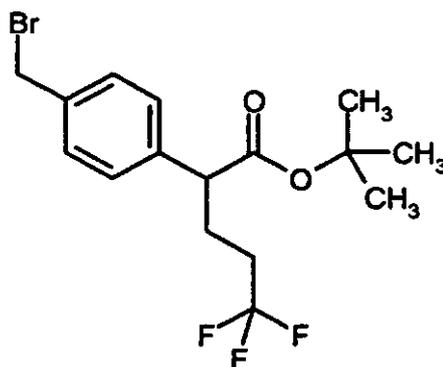
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
6A	3-Metil-2-(4-metilfenil)hexanoato de terc-butilo 	EM (DCI): $m/z = 294 (M+NH_4)^+$; CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 5,30$ min; $m/z = 220 (M-C_4H_9+H)^+$.
7A	4-Metoxi-3-metil-2-(4-metilfenil)butanoato de terc-butilo 	EM (DCI): $m/z = 279 (M+H)^+$; CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 5,34$ y $5,37$ min; $m/z = 222 (M-C_4H_9+H)^+$.

Ejemplo 8A

2-[4-(Bromometil)fenil]-5,5,5-trifluoropentanoato de terc-butilo

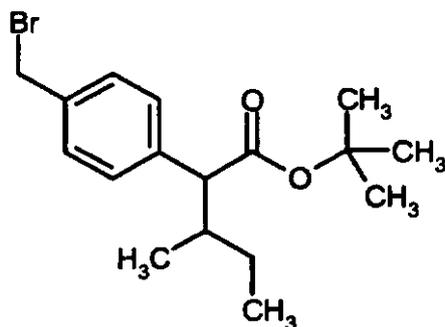
5



10 Se agitaron 540 mg (1,79 mmol) de 5,5,5-trifluoro-2-(4-metilfenil)pentanoato de terc-butilo, 333,8 mg (1,78 mmol) de N-bromosuccinimida y 14,7 mg (0,09 mmol) de 2,2'-azobis-2-metilpropanonitrilo en 10 ml de tetraclorometano durante 2 h a reflujo. Tras completar la reacción se eliminó por filtración la succinimida y el residuo del filtro se lavó posteriormente con diclorometano. Se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 10:1). Se aislaron 659 mg (1,72 mmol, 97% d. t.) de un aceite amarillo.

CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 5,91$ min; $m/z = 301 (M-Br)^+$.**Ejemplo 9A**

15 2-[4-(Bromometil)fenil]-3-metilpentanoato de terc-butilo

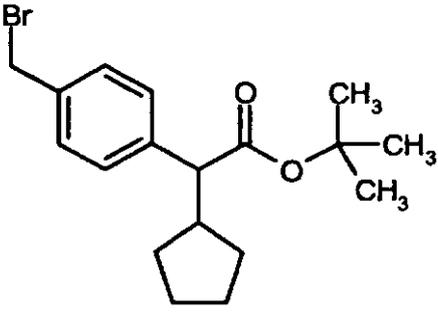
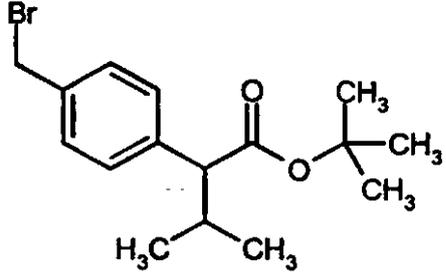


- 5 Se agitaron 15 g (59,1 mmol) de 3-metil-2-(4-metilfenil)pentanoato de terc-butilo, 1l g (62 mmol) de N-bromosuccinimida y 97 mg (0,59 mmol) de 2,2'-azobis-2-metilpropanonitrilo en 150 ml de diclorometano durante 2 h a reflujo. Tras completar la reacción se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 20:1). Se aislaron 16,22 g (47,5 mmol, 80% d. t.) de un aceite incoloro.

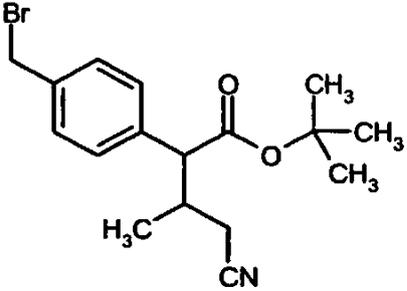
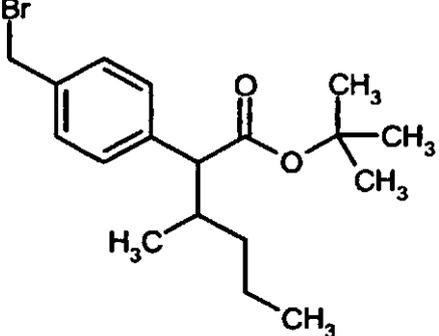
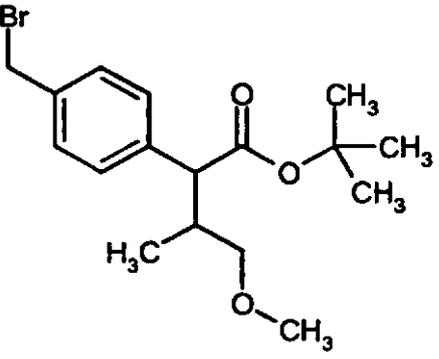
CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 6,41$ min; $m/z = 261$ (M-Br)⁺.

EM (DCI): $m/z = 358/360$ (M+NH₄)⁺.

- 10 De manera análoga se obtuvieron los compuestos mencionados en la siguiente tabla:

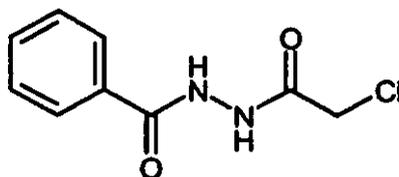
Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
10A	[4-(Bromometil)fenil](ciclopentil)acetato de terc-butilo 	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 7,39 (2H, d), 7,30 (2H, d), 4,68 (2H, s), 3,21 (1H, d), 2,45-2,31 (1H, m), 1,89-1,74 (1H, m), 1,69-1,45 (3H, m), 1,44-1,16 (3H, m), 1,35 (9H, s), 1,02-0,88 (1H, m). EM (DCI): $m/z = 370/372$ (M+NH ₄) ⁺ .
11A	2-[4-(Bromometil)fenil]-3-metil-butanoato de terc-butilo 	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 7,40 (2H, d), 7,29 (2H, d), 4,68 (2H, s), 2,99 (1H, d), 2,23-2,08 (1H, m), 1,36 (9H, s), 0,98 (3H, d), 0,60 (3H, d). CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 6,22$ min; $m/z = 247$ (M-Br) ⁺ .

(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
12A	2-[4-(Bromometil)fenil]-4-ciano-3-metilbutanoato de terc-butilo 	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 7,67-7,26 (4H, m), 4,70 (2H, s), 3,45-3,26 (1H, m), 2,60-2,22 (1H, m), 2,11-1,99 (1H, m), 1,40 y 1,37 (zus. 9H, 2s), 1,15 (2H, d), 0,77 (1H, d). EM (DCI): m/z = 351/353 (M) ⁺ , 369/371 (M+NH ₄) ⁺ .
13A	2-[4-(Bromometil)fenil]-3-metil-hexanoato de terc-butilo 	EM (DCI): m/z = 372/374 (M+NH ₄) ⁺ .
14A	2-[4-(Bromometil)fenil]-4-metoxi-3-metilbutanoato de terc-butilo 	EM (DCI): m/z = 357/359 (M+H) ⁺ , 318/320 (M-C ₄ H ₈ +NH ₄) ⁺ , 301/303 (M-C ₄ H ₈) ⁺ .

Ejemplo 15A

N'-(2-Cloroacetil)bencenocarbohidrazida



5 Se calentó a reflujo una suspensión de 500 g (3,67 mol) de bencenocarbohidrazida en 3,75 litros de THF, disolviéndose bencenocarbohidrazida. A esta disolución se añadió gota a gota 497,7 g (4,41 mol) de cloruro de cloroacetilo, disuelto en 125 ml de THF, y se agitó posteriormente la disolución 30 min a reflujo. Tras completar la reacción (control mediante CCF, (eluyente diclorometano/metanol 9:1) se mezcló la mezcla de reacción con 22,5 litros de agua y 10 litros de éster etílico del ácido acético y se ajustó hasta pH 7 con hidrogenocarbonato de sodio

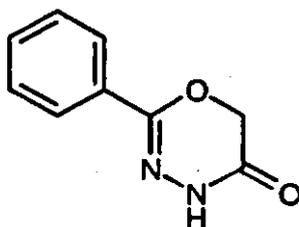
10 sólido. Se extrajo la fase acuosa una vez con 2,5 litros de éster etílico del ácido acético. Se secaron las fases orgánicas combinadas y se concentró la disolución a continuación a vacío hasta sequedad. El sólido blanco obtenido se disolvió en una mezcla 1:1 de diclorometano y metanol y se puso en 3 kg de gel de sílice. En dos porciones de gel de sílice (respectivamente 8 kg) se cromatografió en primer lugar con 50 litros de diclorometano/éster etílico del ácido acético 7:3 y entonces con 125 litros de diclorometano/éster etílico del ácido acético 1:1 como eluyentes. Tras

15 concentrar las fracciones de producto se obtuvieron 424 g (1,99 mol, 54% d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 10,56-10,32 (2H, ancho), 7,88 (2H, d), 7,58 (1H, t), 7,50 (2H, t), 4,21 (2H, s).
EM (DCI): m/z = 213 (M+H)⁺, 230 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 16A

20 2-Fenil-4H-1,3,4-oxadiazin-5(6H)-ona



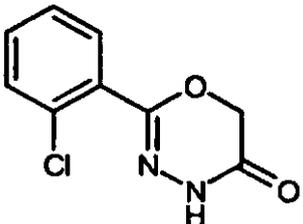
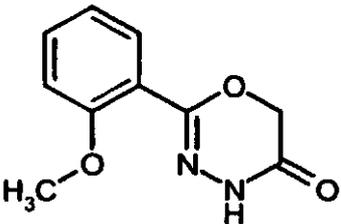
25 Se disolvieron 812 g (3,82 mol) de N'-(2-cloroacetil)bencenocarbohidrazida en 13 litros de DMF seca y se mezclaron con 384,95 g (4,58 mol) de hidrogenocarbonato de sodio. A continuación se calentó la disolución de reacción hasta 100°C y se agitó durante la noche a esta temperatura. Tras completar la reacción (control mediante CCF, eluyente diclorometano/éster etílico del ácido acético 9:1) se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se vertió en 65 litros de agua y se extrajo tres veces con respectivamente 17,5 litros de éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 13,8 litros de disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, se secaron y se concentraron a vacío hasta sequedad. Se disolvió el sólido obtenido en una mezcla 9:1 de

30 diclorometano y metanol y se puso en 17 kg de gel de sílice. En dos porciones de gel de sílice (respectivamente 8 kg) se cromatografió con 260 litros de diclorometano/éster etílico del ácido acético 9:1 como eluyentes. Se concentraron las fracciones de producto combinadas, y se agitó el sólido obtenido con 3 litros de dietiléter. Tras la filtración se obtuvieron 247 g (1,40 mol, 35% d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 11,04 (1H, s), 7,78 (2H, d), 7,53-7,41 (3H, m), 4,79 (2H, s).

35 EM (DCI): m/z = 177 (M+H)⁺.

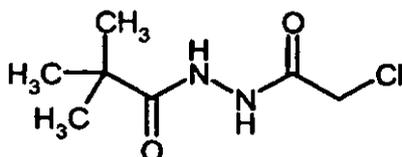
De manera análoga se obtuvieron los compuestos mencionados en la siguiente tabla

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
17A	2-(2-Clorofenil)-4H-1,3,4-oxadiazin-5(6H)-ona 	CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,49$ min; $m/z = 211$ ($M+H$) ⁺ .
18A	2-(2-Metoxifenil)-4H-1,3,4-oxadiazin-5(6H)-ona 	CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 1,54$ min; $m/z = 207$ ($M+H$) ⁺ .

Ejemplo 19A

N'-(Cloroacetil)-2,2-dimetilpropanhidrazida

5

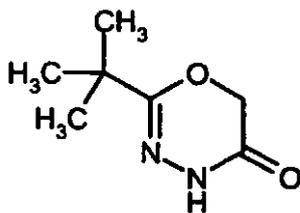


En 600 ml de éster etílico del ácido acético seco se disolvieron 5,8 g (49,929 mmol) de 2,2-dimetilpropanhidrazida y se calentaron a reflujo. A la disolución se añadió gota a gotaron 6,767 g (59,915 mmol) de cloruro de cloroacetilo, disueltos en 45 ml de éster etílico del ácido acético seco. Se agitó posteriormente durante 30 min a reflujo. Tras enfriar se concentró la mezcla de reacción en rotavapor y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 10,14 g del compuesto del título. El producto bruto se hizo reaccionar posteriormente sin purificación adicional.

10

Ejemplo 20A

2-terc-Butil-4H-1,3,4-oxadiazin-5(6H)-ona

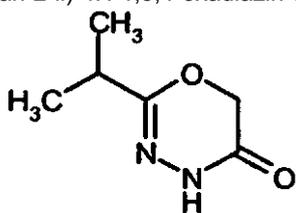
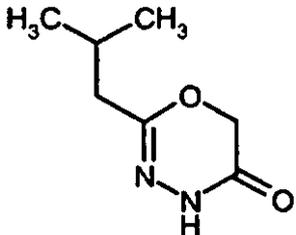


15

En 800 ml de DMF seca se disolvieron 8,34 g (43,29 mmol) de N'-(cloroacetil)-2,2-dimetilpropanhidrazida y se mezclaron con 4,24 g (50,52 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla de reacción se calentó durante la

5 noche hasta 100°C. Tras enfriar se eliminó el disolvente en rotavapor, se mezcló el residuo con agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se extrajo tres veces con éster etílico del ácido acético, se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en rotavapor. Se obtuvieron 5,05 g del compuesto objetivo. El producto bruto se hizo reaccionar posteriormente sin purificación adicional. CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 3,81$ min; $m/z = 156$ (M)⁺.

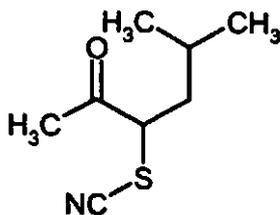
De manera análoga se obtuvieron los compuestos mencionados en la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
21A	2-(Propan-2-il)-4H-1,3,4-oxadiazin-5(6H)-ona 	CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 3,72$ min; $m/z = 142$ (M) ⁺ .
22A	2-(2-Metilpropil)-4H-1,3,4-oxadiazin-5(6H)-ona 	CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 4,14$ min; $m/z = 156$ (M) ⁺ .

Ejemplo 23A

Tiocianato de 5-metil-2-oxohexan-3-ilo

10



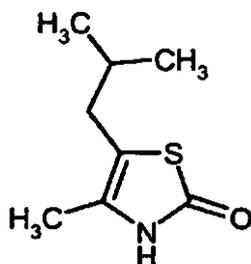
15

Se disolvieron 17,91 g (120,5 mmol) de 3-cloro-5-metilhexan-2-ona en 120 ml de metiletilcetona, se mezclaron con 10,0 g (123,4 mmol) de tiocianato de sodio y se calentó la mezcla de reacción durante 1 h a reflujo. Tras enfriar se filtró la mezcla de reacción, se lavó el residuo con metiletilcetona y los filtrados combinados se concentraron en rotavapor. El residuo oleoso se suspendió en aproximadamente 400 ml de diclorometano y se lavó tres veces con 100 ml en cada caso de agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente en rotavapor. Se obtuvieron 20,07 g del producto bruto que se hizo reaccionar posteriormente como tal.

CL-EM (procedimiento 13): $R_t = 1,99$ min; $m/z = 171$ (M)⁺.

Ejemplo 24A

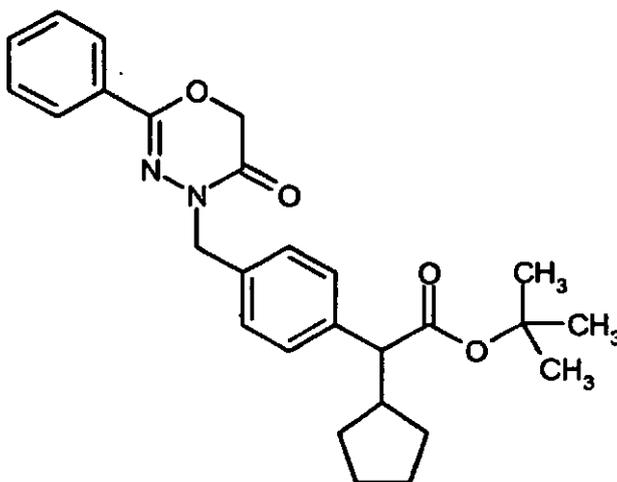
4-Metil-5-(2-metilpropil)-1,3-tiazol-2(3H)-ona



- 5 Se mezclaron 20,07 g (117,26 mmol) de tiocianato de 5-metil-2-oxohexan-3-ilo con 25 ml de ácido fosfórico al 85% y se calentaron en el intervalo de 1 h hasta 95°C. A una temperatura de 95-100°C se agitó posteriormente durante 0,5 h. Tras enfriar se añadió la mezcla de reacción a 40 ml de agua y se extrajo varias veces con terc-butilmetiléter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en rotavapor. Se obtuvieron 18,11 g del compuesto objetivo que se hizo reaccionar posteriormente sin purificación adicional.

CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 5,80$ min; $m/z = 171$ (M)⁺.**10 Ejemplo 25A**

Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetato de terc-butilo

Procedimiento de preparación 1:

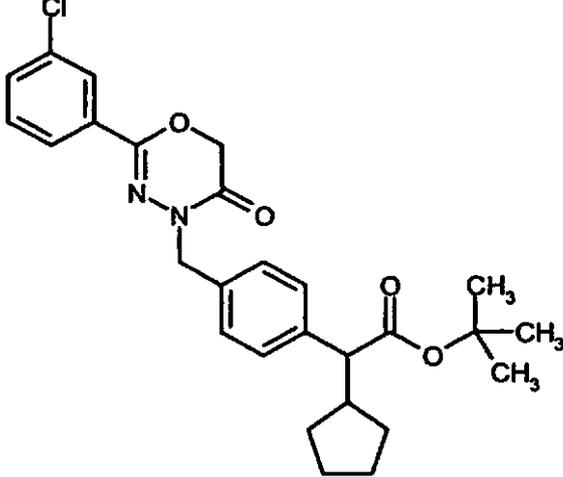
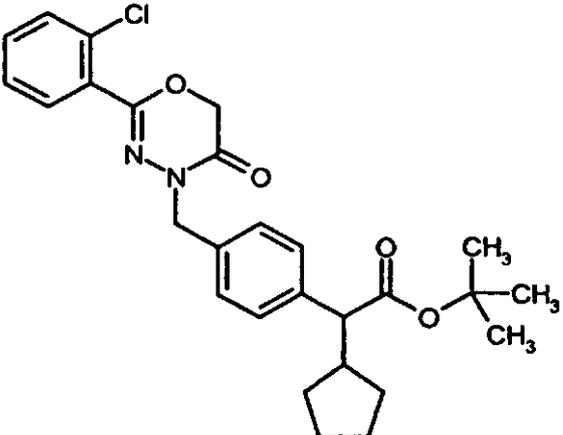
- 15 Se agitaron 9,9 g (28,0 mmol) de [4-(bromometil)fenil](ciclopentil)acetato de terc-butilo, 5,92 g (33,6 mmol) de 2-fenil-4H-1,3,4-oxadiazin-5(6H)-ona y 13,70 g (42,03 mmol) de carbonato de cesio en 100 ml de DMF durante 12 h a 60°C. Tras enfriar se añadió la mezcla de reacción a agua helada y se extrajo con dietiléter. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío hasta sequedad. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 20:1). Se obtuvieron 6,6 g (14,7 mmol, 52% d. t.) del compuesto del título.
- 20

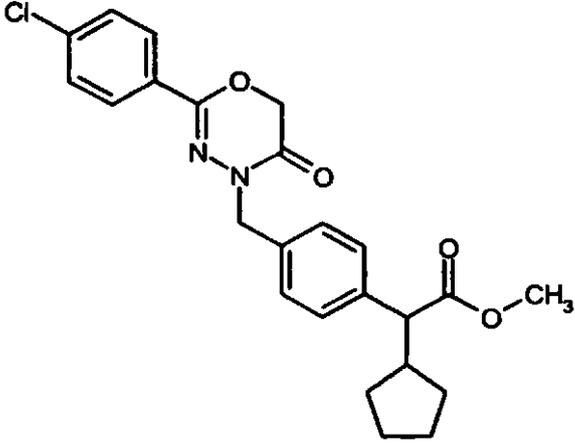
Procedimiento de preparación 2:

- 25 Se agitaron 8,16 g (23,1 mmol) de [4-(bromometil)fenil](ciclopentil)acetato de terc-butilo, 3,7 g (21 mmol) de 2-fenil-4H-1,3,4-oxadiazin-5(6H)-ona y 7,53 g (23,1 mmol) de carbonato de cesio en 147 ml de DMF durante 12 h a temperatura ambiente. A continuación se mezcló agitando la disolución de reacción con disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo dos veces con éster etílico del ácido acético. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 5:1). Se obtuvieron 6,51 g (14,5 mmol, 69% d. t.) del compuesto del título.

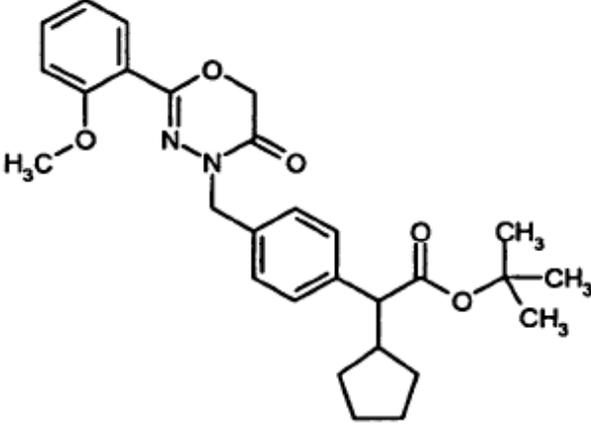
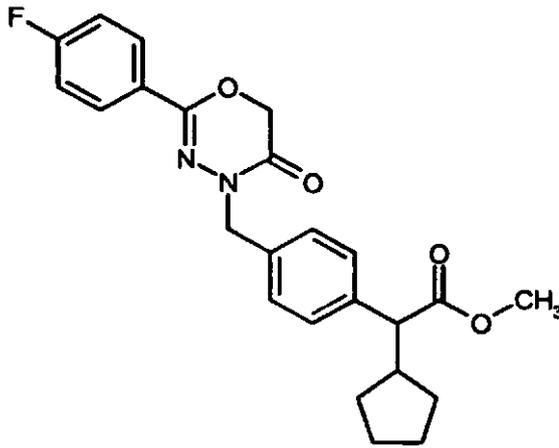
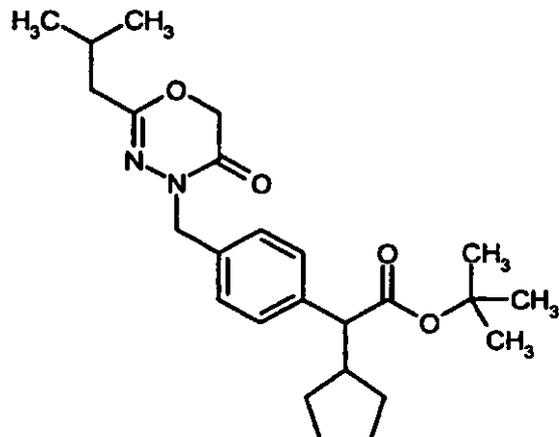
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,76 (2H, d), 7,55-7,42 (3H, m), 7,31 (4H, s), 4,94 (2H, s), 4,87 (2H, s), 3,19 (1H, d), 2,45-2,31 (1H, m), 1,88-1,74 (1H, m), 1,69-1,46 (3H, m), 1,45-1,15 (3H, m), 1,34 (9H, s), 1,03-0,89 (1H, m).
 CL-EM (procedimiento 7): R_t = 3,27 min; m/z = 449 (M+H)⁺.

De manera análoga se obtuvieron los compuestos mencionados en la siguiente tabla:

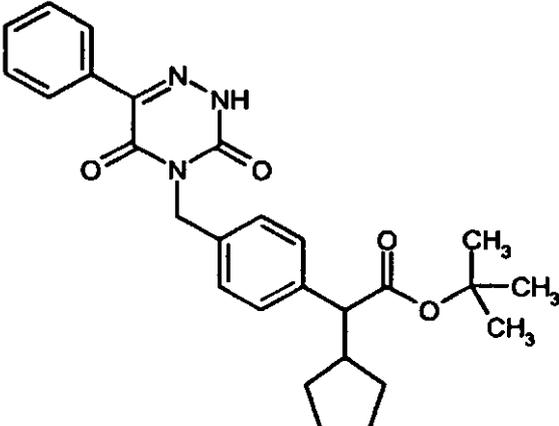
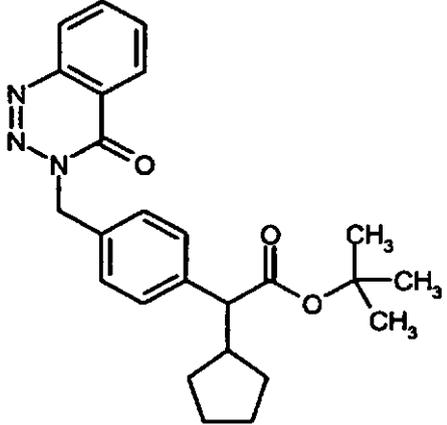
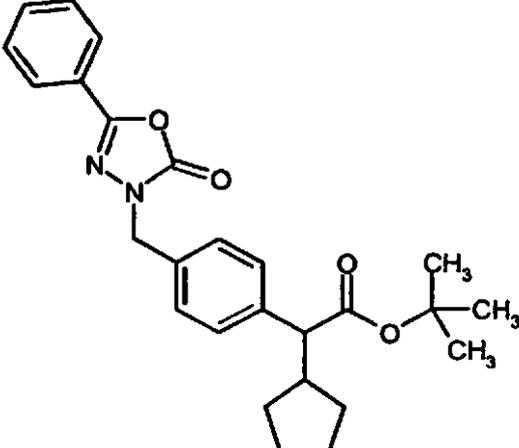
Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
26A	(4-[[2-(3-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil]fenil)(ciclopentil)acetato de terc-butilo 	CL-EM (procedimiento 7): R _t = 3,59 min; m/z = 483 (M) ⁺ .
27A	(4-[[2-(2-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil]fenil)(ciclopentil)acetato de terc-butilo 	CL-EM (procedimiento 7): R = 3,28 min; m/z = 483 (M) ⁺ .

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
28A	<p data-bbox="453 315 1091 376">(4-([2-(4-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil)fenil)(ciclopentil)acetato de metilo</p> 	CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 3,29$ min; $m/z = 441$ (M+H) ⁺ .

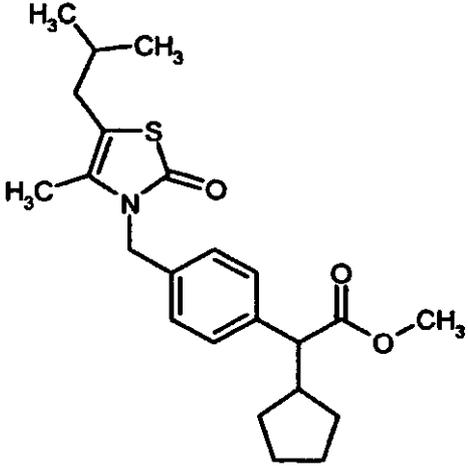
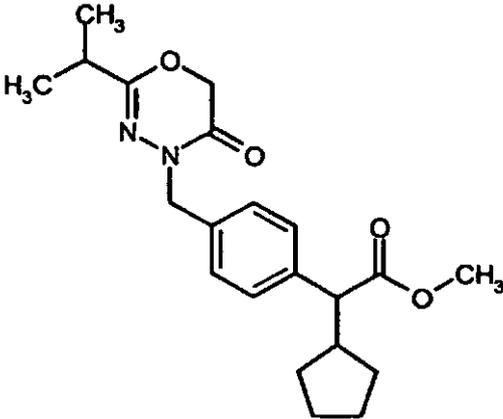
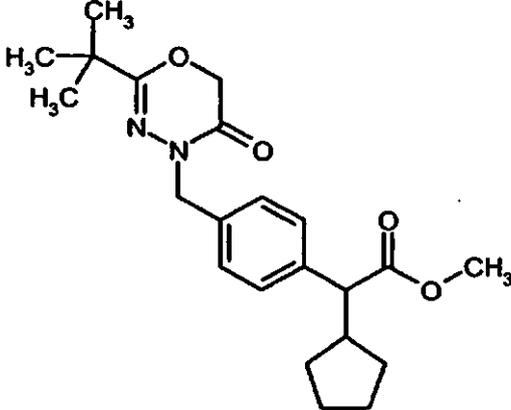
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
29A	<p>Ciclopentil(4-[[2-(2-metoxifenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil]fenil)acetato de terc-butilo</p> 	CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 3,09$ min; $m/z = 479$ (M+H) ⁺ .
30A	<p>Ciclopentil(4-[[2-(4-fluorofenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil]fenil)acetato de metilo</p> 	CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 3,16$ min; $m/z = 425$ (M+H) ⁺ .
31A	<p>Ciclopentil(4-[[2-(2-metilpropil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil]fenil)-acetato de terc-butilo</p> 	CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,92$ min; $m/z = 429$ (M+H) ⁺ .

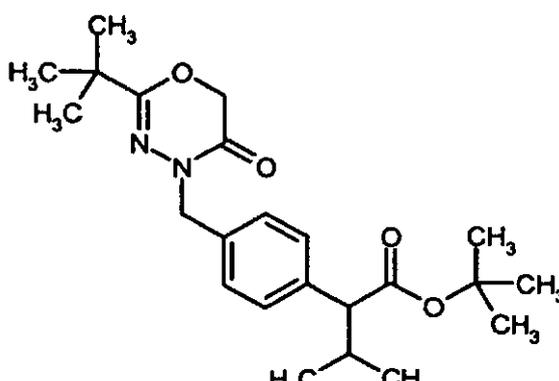
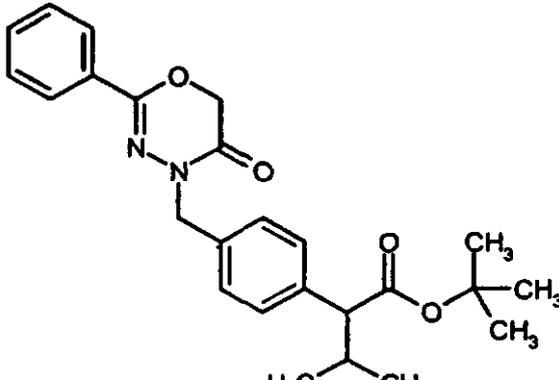
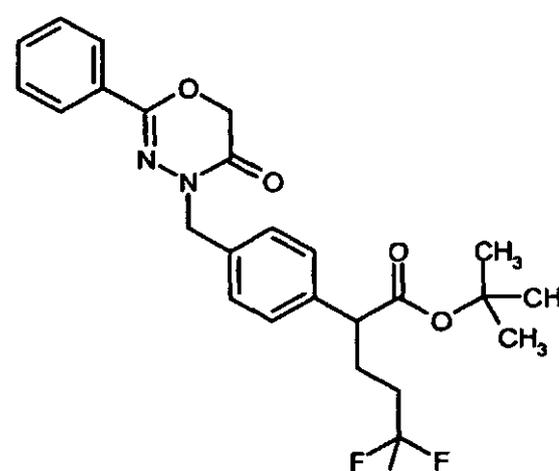
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
32A	Ciclopentil{4-[(3,5-dioxo-6-fenil-2,5-dihidro-1,2,4-triazin-4(3H)-il)metil]fenil}acetato de terc-butilo 	CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 3,04$ min; $m/z = 406$ ($M-C_4H_8+H$) ⁺ .
33A	Ciclopentil{4-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil]fenil}acetato de terc-butilo 	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 8,29-8,11 (2H, m), 8,10 (1H, t), 7,95 (1H, t), 7,37-7,28 (4H, m), 5,58 (2H, s), 3,19 (1H, d), 2,43-2,26 (1H, m), 1,87-1,74 (1H, m), 1,67-1,45 (3H, m), 1,44-1,30 (1H, m), 1,35 (9H, s), 1,30-1,16 (2H, m), 0,99-0,87 (1H, m). CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,73$ min; $m/z = 420$ ($M+H$) ⁺ , 442 ($M+Na$) ⁺ .
34A	Ciclopentil{4-[(2-oxo-5-fenil-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)metil]fenil}acetato de terc-butilo 	CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 3,27$ min; $m/z = 452$ ($M+NH_4$) ⁺ .

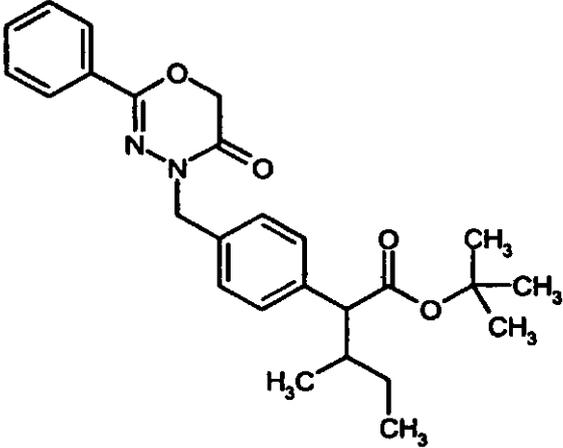
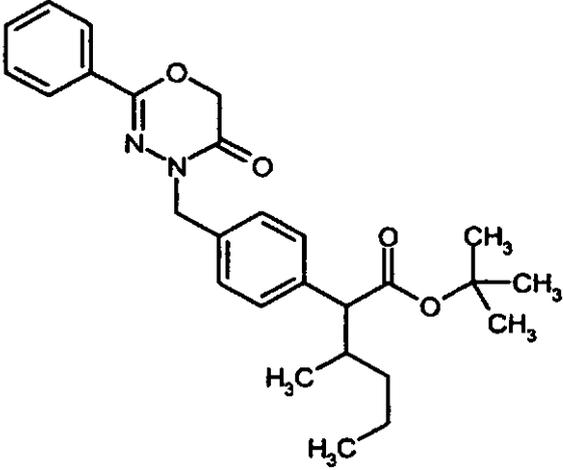
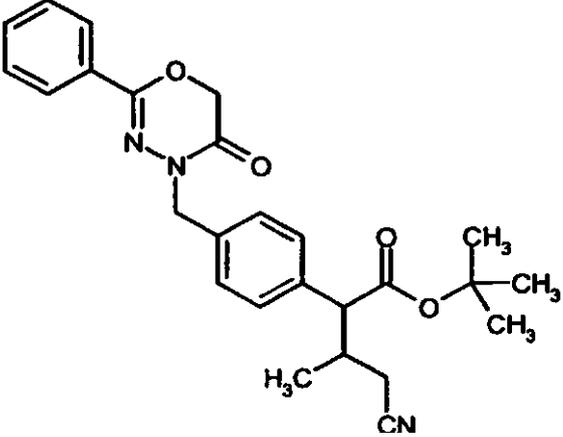
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
35A	Ciclopentil(4-[[4-metil-5-(2-metilpropil)-2-oxo-1,3-tiazol-3(2H)-il]metil]fenil)acetato de metilo 	CL-EM (procedimiento 13): $R_t = 2,99$ min; $m/z = 402$ (M+H) ⁺ .
36A	Ciclopentil(4-[[5-oxo-2-(propan-2-il)-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil]fenil)acetato de metilo 	CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,86$ min; $m/z = 373$ (M+H) ⁺ .
37A	{4-[[2-terc-Butil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil]fenil}(ciclopentil)acetato de metilo 	CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 3,02$ min; $m/z = 387$ (M+H) ⁺ .

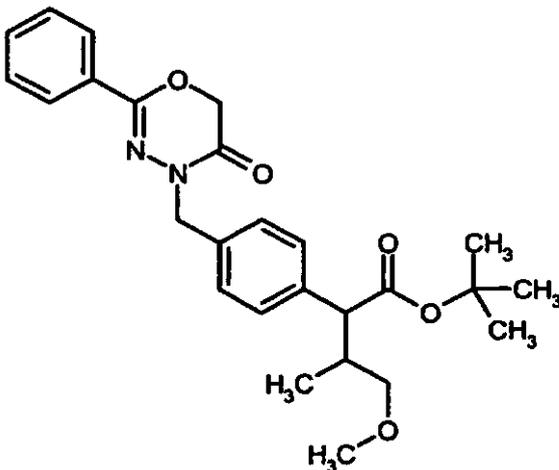
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
38A	<p>2-{4-[(2-terc-Butil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-3-metilbutanoato de terc-butilo</p> 	CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,69$ min; $m/z = 403$ (M+H) ⁺ .
39A	<p>3-Metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoato de terc-butilo</p> 	CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,76$ min; $m/z = 423$ (M+H) ⁺ .
40A	<p>5,5,5-Trifluoro-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-pentanoato de terc-butilo</p> 	CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,69$ min; $m/z = 477$ (M+H) ⁺ .

(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
41A	<p>3-Metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoato de terc-butilo</p> 	CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 3,24$ min; $m/z = 437$ (M+H) ⁺ .
42A	<p>3-Metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}hexanoato de terc-butilo</p> 	CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,76$ min; $m/z = 473$ (M+Na) ⁺ .
43A	<p>4-Ciano-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoato de terc-butilo</p> 	CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,46$ min; $m/z = 448$ (M+H) ⁺ .

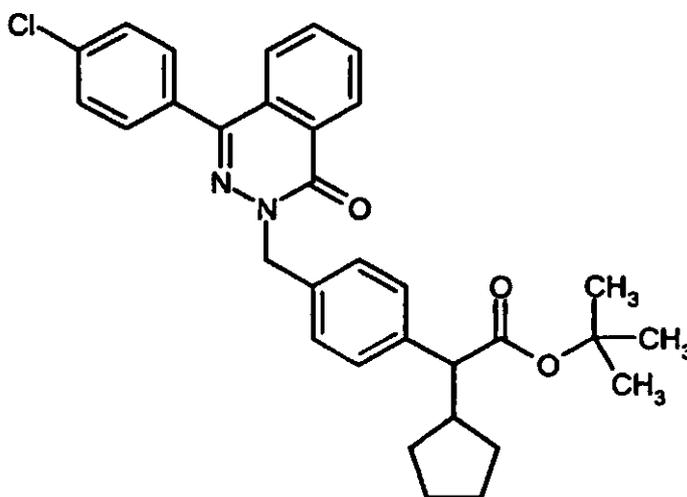
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
44A	4-Metoxi-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-butanoato de terc-butilo 	CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,62$ min; $m/z = 475$ (M+Na) ⁺ .

Ejemplo 45A

(4-{[4-(4-Clorofenil)-1-oxoftalazin-2(1H)-il]metil}fenil)(ciclopentil)acetato de terc-butilo

5

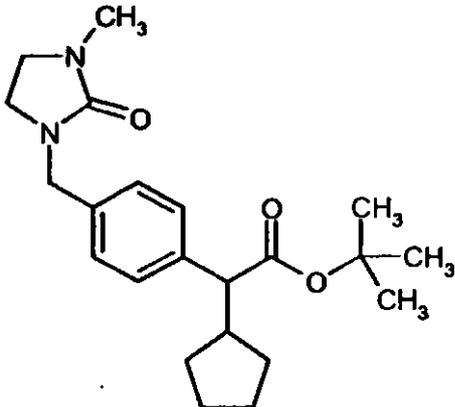
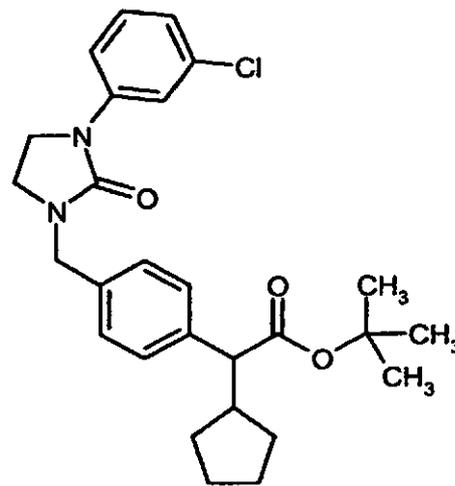
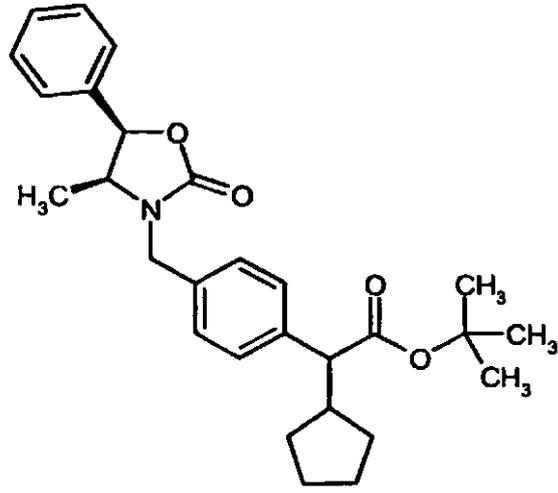


Una disolución de 500 mg (1,95 mmol) de 4-(4-clorofenil)ftalazin-1(2H)-ona [n.º de registro CAS 51334-86-2] en 7,6 ml de THF se mezcló a 0°C en porciones con 54 mg (2,14 mmol) de hidruro de sodio. Tras finalizar el desarrollo de gases se añadió gota a gotaron 688 mg (1,95 mmol) de [4-(bromometil)fenil](ciclopentil)acetato de terc-butilo, disueltos en 4,5 ml de DMF, lentamente a 0°C y se agitó entonces la disolución de reacción durante la noche a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la mezcla de reacción cuidadosamente con agua. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con éster etílico del ácido acético, las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se separó el disolvente a vacío hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente: en primer lugar ciclohexano/éster etílico del ácido acético 3:1, entonces éster etílico del ácido acético). Se obtuvieron 630 mg (93% de pureza, 1,11 mmol, 57% d. t.) de un sólido incoloro.

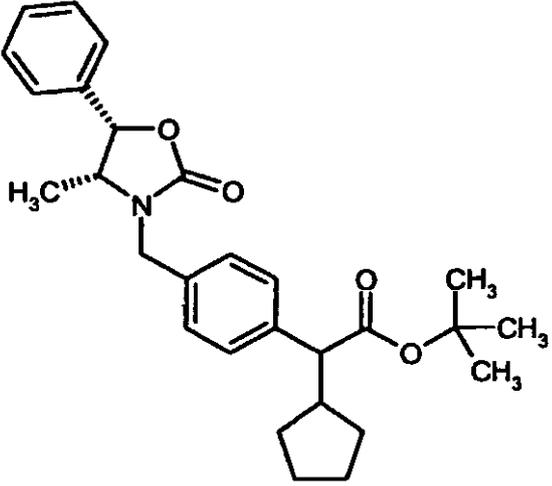
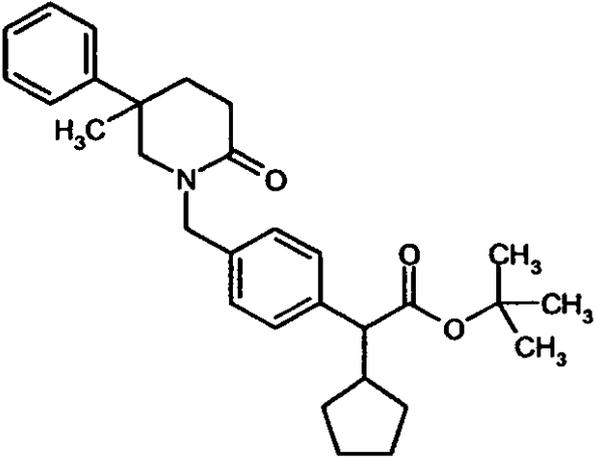
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,43-8,35 (1H, m), 7,98-7,88 (2H, m), 7,74-7,68 (1H, m), 7,57-7,49 (4H, m), 7,37-7,25 (4H, m), 5,37 (2H, s), 3,18 (1H, d), 2,42-2,29 (1H, m), 1,86-1,72 (1H, m), 1,68-1,45 (3H, m), 1,44-1,30 (1H, m), 1,38 (9H, s), 1,29-1,15 (2H, m), 1,00-0,86 (1H, m).

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 3,45$ min; $m/z = 529$ (M+H)⁺.

De manera análoga se obtuvieron los compuestos mencionados en la siguiente tabla:

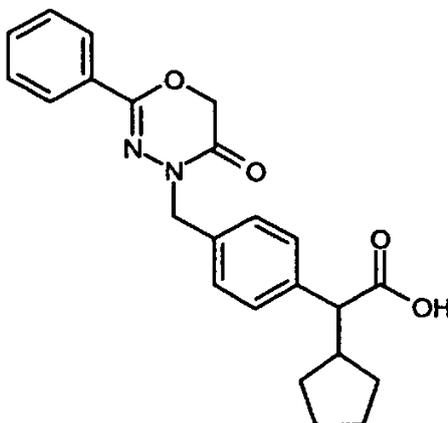
Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
46A	<p>Ciclopentil{4-[(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)metil]fenil}acetato de terc-butilo</p> 	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,28 (2H, d), 7,16 (2H, d), 4,23 (2H, s), 3,24 (2H, t), 3,17 (1H, d), 3,12 (2H, t), 2,44-2,30 (1H, m), 1,87-1,74 (1H, m), 1,67-1,45 (3H, m), 1,44-1,31 (1H, m), 1,35 (9H, s), 1,30-1,17 (2H, m), 1,01-0,90 (1H, m).</p> <p>EM (DCI): m/z = 373 (M+H)⁺.</p>
47A	<p>(4-[[3-(3-Clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il]metil]fenil)(ciclopentil)acetato de terc-butilo</p> 	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,81 (1H, t), 7,44 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,31 (2H, d), 7,24 (2H, d), 7,05 (1H, d), 4,37 (2H, s), 3,83 (2H, t), 3,37 (2H, t), 3,19 (1H, d), 2,45-2,31 (1H, m), 1,88-1,76 (1H, m), 1,69-1,46 (3H, m), 1,45-1,32 (1H, m), 1,36 (9H, s), 1,31-1,17 (2H, m), 1,01-0,90 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,75 min; m/z = 413 (M-C₄H₈)⁺.</p>
48A	<p>Ciclopentil(4-[[[(4S,5R)-4-metil-2-oxo-5-fenil-1,3-oxazolidin-3-il]metil]fenil}acetato de terc-butilo</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 2): R_t = 3,14 min; m/z = 899 (2M+H)⁺.</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
49A	<p>Ciclopentil(4-[[[(4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-1,3-oxazolidin-3-il]metil]fenil]acetato de terc-butilo</p> 	CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 3,14$ min; $m/z = 899$ ($2M+H$) ⁺ .
50A	<p>Ciclopentil{4-[(5-metil-2-oxo-5-fenilpiperidin-1-il)metil]fenil}acetato de terc-butilo</p> 	CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 3,35$ min; $m/z = 923$ ($2M+H$) ⁺ .

Ejemplo 51A

Ácido rac-ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acético



- 5 Una disolución de 6,6 g (14,7 mmol) de ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetato de terc-butilo en 90 ml de diclorometano se mezcló a temperatura ambiente lentamente con 22,67 ml (294,3 mmol) de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó durante la noche. Después se eliminó el disolvente a vacío, se suspendió el residuo en 100 ml de éster etílico del ácido acético y se agitó con 50 ml de agua.
- 10 La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Tras la filtración se eliminó el disolvente a vacío. Se obtuvieron 4,8 g (12,23 mmol, 83% d. t.) de un sólido incoloro.

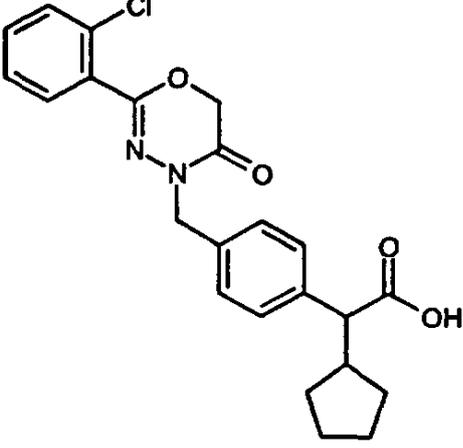
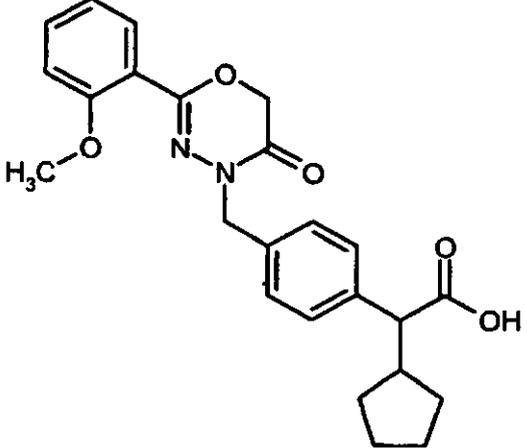
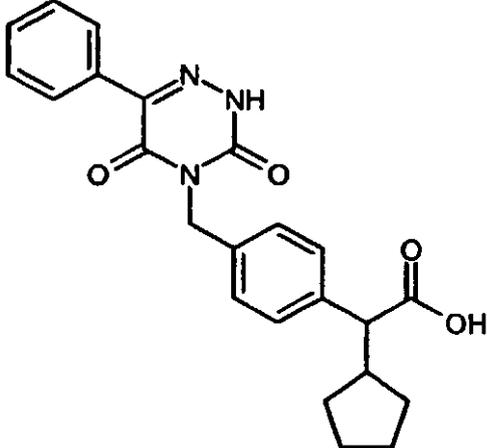
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,35-12,15 (1H, s ancho), 7,78 (2H, d), 7,54-7,40 (3H, m), 7,29 (4H, s), 4,91 (2H, s), 4,83 (2H, s), 3,22 (1H, d), 2,48-2,35 (1H, m), 1,89-1,76 (1H, m), 1,68-1,46 (3H, m), 1,45-1,32 (1H, m), 1,32-1,14 (2H, m), 1,01-0,89 (1H, m).

CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,75 min; m/z = 393 (M+H)⁺.

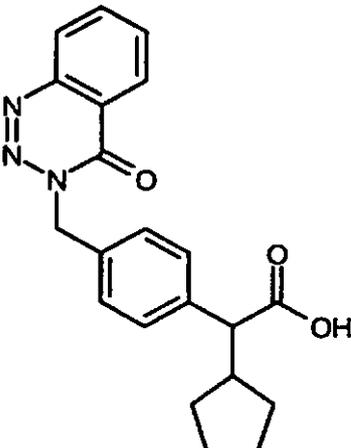
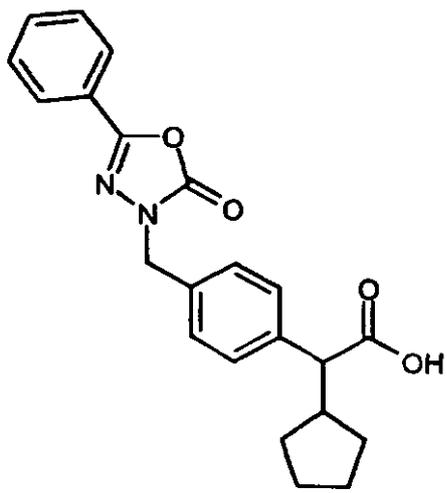
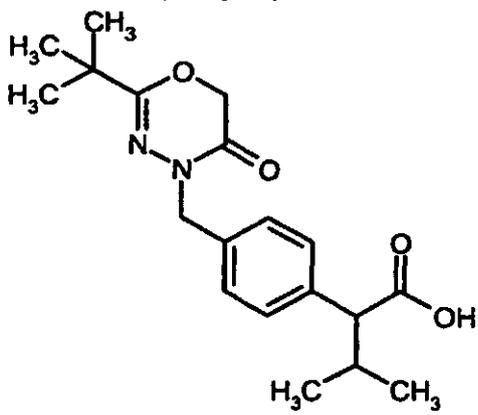
- 15 De manera análoga se obtuvieron los compuestos mencionados en la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
52A	<p>Ácido (4-[[2-(3-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil]fenil)(ciclopentil)acético</p>	CL-EM (procedimiento 7): R _t = 2,78 min; m/z = 427 (M+H) ⁺ .

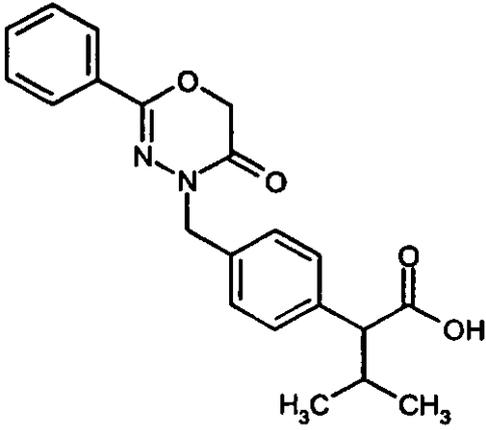
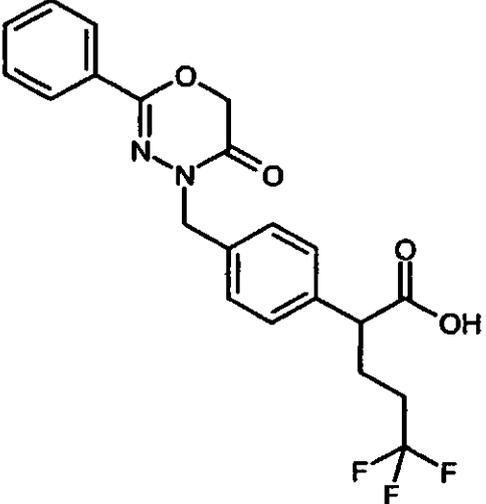
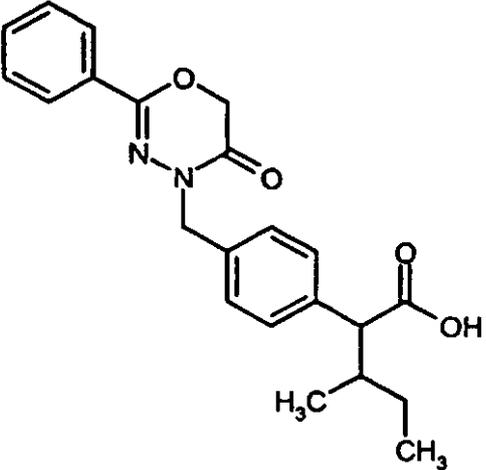
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
53A	<p>Ácido (4-[[2-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil]fenil)(ciclopentil)acético</p> 	CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,74$ min; $m/z = 427$ (M+H) ⁺ .
54A	<p>Ácido ciclopentil(4-[[2-(2-metoxifenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil]fenil)-acético</p> 	CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,66$ min; $m/z = 423$ (M+H) ⁺ .
55A	<p>Ácido ciclopentil(4-[(3,5-dioxo-6-fenil-2,5-dihidro-1,2,4-triazin-4(3H)-il)metil]fenil)acético</p> 	CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 2,28$ min; $m/z = 811$ (2M+H) ⁺ .

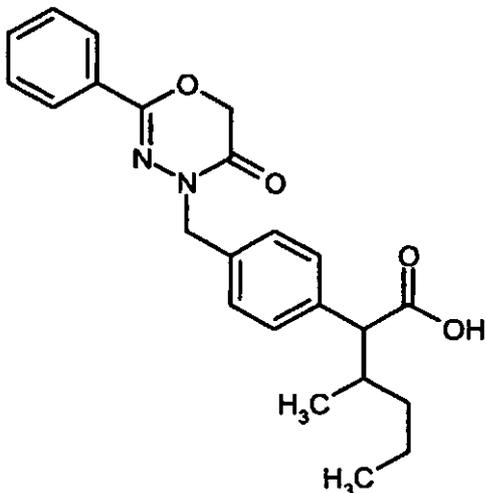
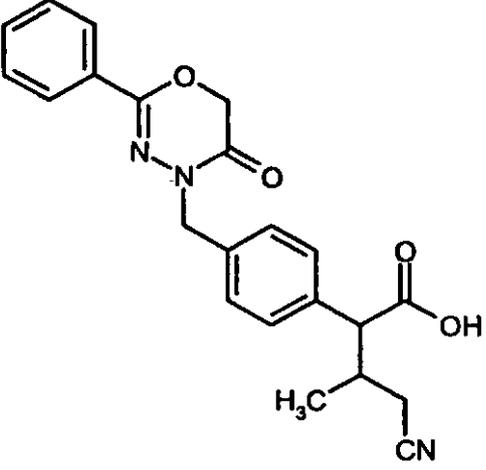
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
56A	<p>Ácido ciclopentil{4-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3 (4H)-il)-metil]fenil}acético</p> 	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,6-11,8 (1H, s ancho), 8,28-8,21 (2H, m), 8,10 (1H, t), 7,94 (1H, t), 7,36-7,28 (4H, m), 5,57 (2H, s), 3,21 (1H, d), 2,48-2,35 (1H, m), 1,87-1,77 (1H, m), 1,66-1,45 (3H, m), 1,45-1,33 (1H, m), 1,31-1,16 (2H, m), 0,98-0,86 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,45 min; m/z = 364 (M+H)⁺.</p>
57A	<p>Ácido ciclopentil{4-[(2-oxo-5-fenil-1,3,4-oxadiazol-3 (2H)-il)metil]fenil}acético</p> 	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,6-11,9 (1H, s ancho), 7,78 (2H, d), 7,62-7,48 (3H, m), 7,39-7,25 (4H, m), 4,95 (2H, s), 3,24 (1H, d), 2,48-2,36 (1H, m), 1,90-1,76 (1H, m), 1,67-1,47 (3H, m), 1,47-1,35 (1H, m), 1,33-1,17 (2H, m), 1,02-0,88 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,64 min; m/z = 379 (M+H)⁺.</p>
58A	<p>Ácido 2-{4-[(2-terc-butil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-3-metilbutanoico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,53 min; m/z = 347 (M+H)⁺.</p>

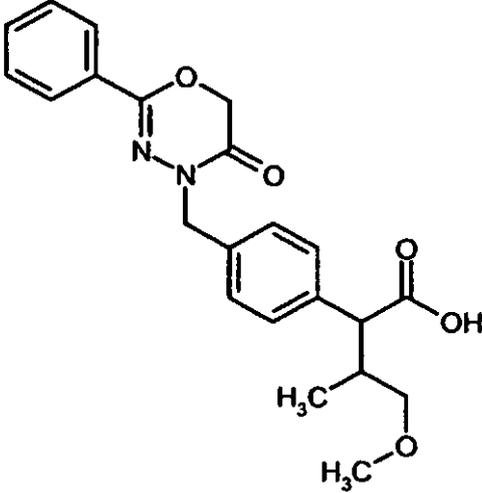
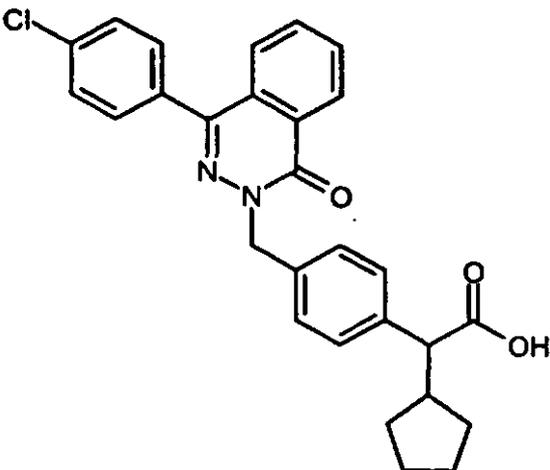
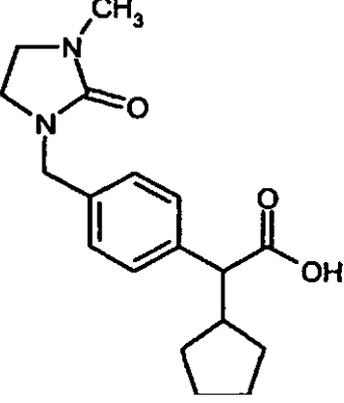
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
59A	<p>Ácido 3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoico</p> 	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,28 (1H, s), 7,76 (2H, d), 7,54-7,40 (3H, m), 7,38-7,24 (4H, m), 4,91 (2H, s), 4,86 (2H, s), 3,09 (1H, d), 2,26-2,11 (1H, m), 0,98 (3H, d), 0,61 (3H, d).</p> <p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,60 min; m/z = 367 (M+H)⁺.</p>
60A	<p>Ácido 5,5,5-trifluoro-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoico</p> 	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 13,0-12,0 (1H, s ancho), 7,77 (2H, d), 7,55-7,41 (3H, m), 7,35 (2H, d), 7,26 (2H, d), 4,92 (2H, s), 4,87 (2H, s), 3,67-3,53 (1H, m), 2,31-1,95 (3H, m), 1,89-1,74 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,47 min; m/z = 421 (M+H)⁺.</p>
61A	<p>Ácido 3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,15 min; m/z = 381 (M+H)⁺.</p>

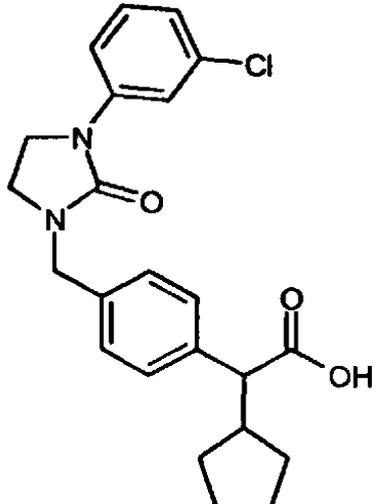
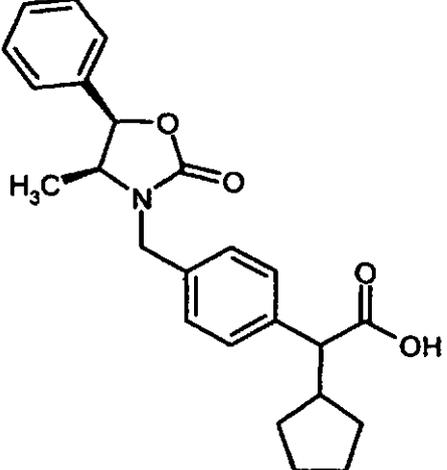
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
62A	<p>Ácido 3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}hexanoico</p> 	CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,52$ min; $m/z = 395$ (M+H) ⁺ .
63A	<p>Ácido 4-ciano-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoico</p> 	CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,13$ min; $m/z = 392$ (M+H) ⁺ .

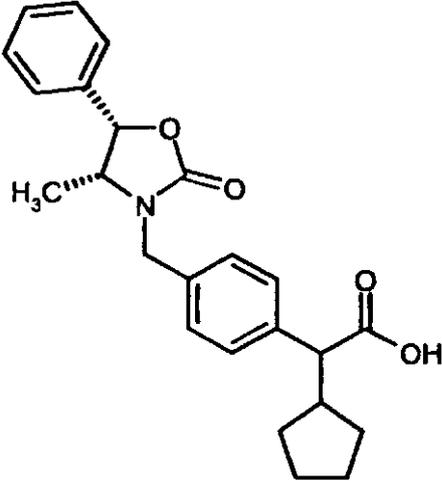
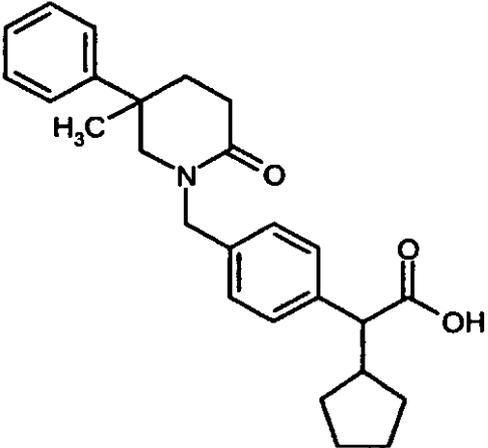
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
64A	<p>Ácido 4-metoxi-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-butanoico</p> 	CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,26$ min; $m/z = 397$ (M+H) ⁺ .
65A	<p>Ácido (4-{[4-(4-clorofenil)-1-oxoftalazin-2 (1 H)-il]-metil}fenil)(ciclopentil)acético</p> 	CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 2,89$ min; $m/z = 473$ (M+H) ⁺ .
66A	<p>Ácido ciclopentil{4-[(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)-metil]fenil}acético</p> 	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆ , δ/ppm): 12,23 (1H, s), 7,28 (2H, d), 7,18 (2H, d), 4,22 (2H, s), 3,28-3,17 (3H, m), 3,11 (2H, t), 2,47-2,35 (1H, m), 1,89-1,77 (1H, m), 1,69-1,48 (3H, m), 1,48-1,34 (1H, m), 1,33-1,15 (2H, m), 1,00-0,88 (1H, m). EM (DCI): $m/z = 317$ (M+H) ⁺ .

(continuación)

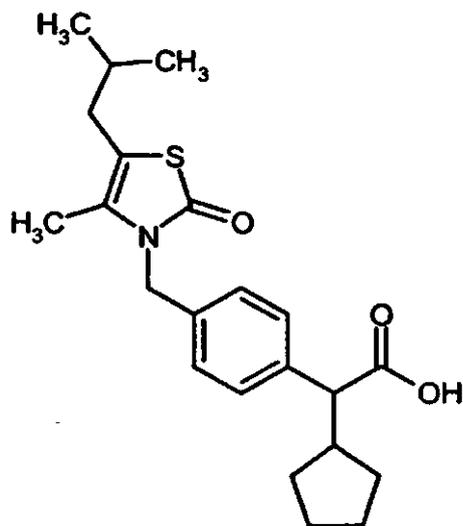
Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
67A	<p>Ácido (4-[[3-(3-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-metil]fenil)(ciclopentil)acético</p> 	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,5-11,9 (1H, s ancho), 7,81 (1H, s), 7,44 (1H, d), 7,38-7,28 (3H, m), 7,25 (2H, d), 7,04 (1H, d), 4,37 (2H, s), 3,81 (2H, t), 3,37 (2H, t), 3,22 (1H, d), 2,48-2,37 (1H, m), 1,89-1,76 (1H, m), 1,68-1,47 (3H, m), 1,47-1,34 (1H, m), 1,33-1,15 (2H, m), 1,01-0,88 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,72 min; m/z = 429/431 (M+NH₄)⁺.</p>
68A	<p>Ácido ciclopentil(4-[[[(4S,5R)-4-metil-2-oxo-5-fenil-1,3-oxazolidin-3-il]metil]fenil)acético</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 2): R_t = 2,38 min; m/z = 787 (2M+H)⁺.</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
69A	<p>Ácido ciclopentil(4-[[[(4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-1,3-oxazolidin-3-il]metil]fenil]acético</p> 	CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 2,38$ min; $m/z = 787$ ($2M+H$) ⁺ .
70A	<p>Ácido ciclopentil{4-[(5-metil-2-oxo-5-fenilpiperidin-1-il]metil]fenil}acético</p> 	CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,66$ min; $m/z = 406$ ($M+H$) ⁺ .

Ejemplo 71A

Ácido ciclopentil(4-[[4-metil-5-(2-metilpropil)-2-oxo-1,3-tiazol-3(2H)-il]metil]fenil)-acético

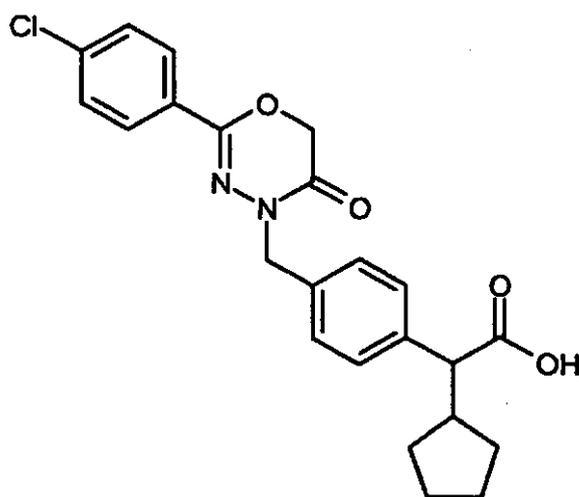


- 5 Se disolvieron 1,01 g (2,515 mmol) de éster metílico del ácido ciclopentil(4-[[4-metil-5-(2-metilpropil)-2-oxo-1,3-tiazol-3(2H)-il]-metil]fenil)acético en 30 ml de THF y se mezclaron con 10 ml de metanol así como 10 ml de disolución de hidróxido de sodio 1 N. La disolución de reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Entonces se añadieron otros 5 ml de disolución de hidróxido de sodio 1 N y se agitó de nuevo durante 2 días a TA. Entonces se añadieron 20 ml de ácido clorhídrico 1 N y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con éster etílico del ácido acético. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente en rotavapor. Se obtuvieron 956 mg (2,47 mmol, 98% d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,95$ min; $m/z = 775,4$ (2M+H)⁺.

10 Ejemplo 72A

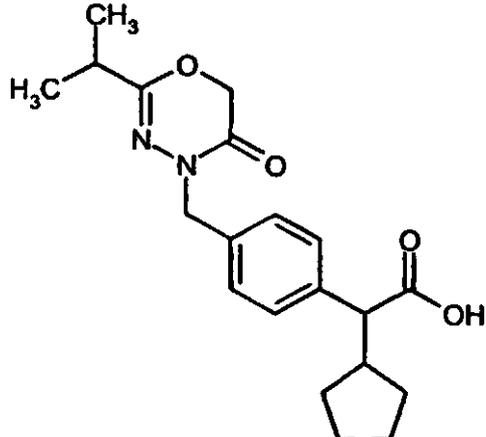
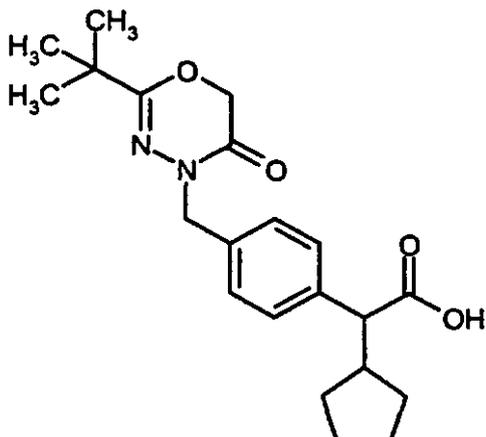
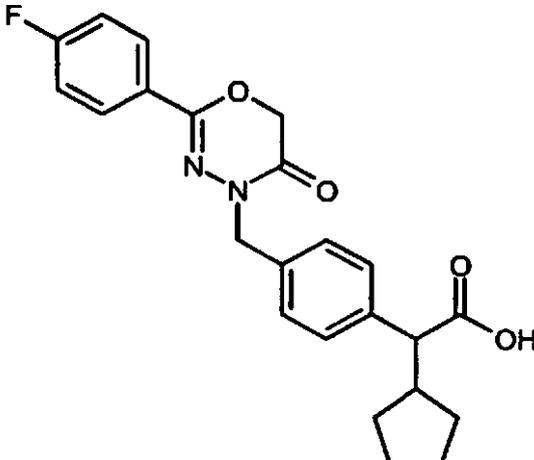
Ácido (4-[[2-(4-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil]fenil)(ciclopentil)-acético



- 15 Una disolución de 450 mg (1,02 mmol) de (4-[[2-(4-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil]fenil)(ciclopentil)acetato de metilo en 10 ml de dioxano y 10 ml de agua se mezcló con 86 mg (2,04 mmol) de hidróxido de litio monohidratado y se agitó durante 12 h a 80°C. Tras eliminar el dioxano a vacío se ajustó la fase acuosa con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2, precipitando el producto en forma de copos. La disolución se filtró y el residuo del filtro se secó a vacío. Se obtuvieron 373 mg (0,87 mmol, 86% d. t.) del compuesto del título como sólido blanco.

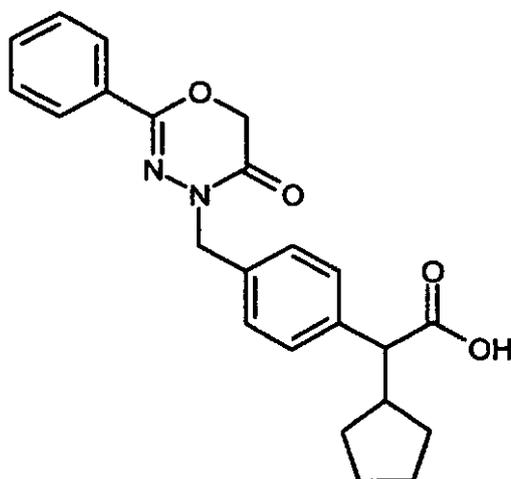
- 20 CL-EM (procedimiento 13): $R_t = 2,67$ min; $m/z = 427$ (M+H)⁺.

De manera análoga al ejemplo 71A y 72A se obtuvieron los compuestos mencionados en la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
73A	<p>Ácido ciclopentil(4-[[5-oxo-2-(propan-2-il)-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil]fenil)acético</p> 	CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,52$ min; $m/z = 359$ (M+H) ⁺ .
74A	<p>Ácido {4-[(2-terc-butil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}(ciclopentil)acético</p> 	CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,70$ min; $m/z = 373$ (M+H) ⁺ .
75A	<p>Ácido ciclopentil(4-[[2-(4-fluorofenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil]fenil)acético</p> 	CL-EM (procedimiento 13): $R_t = 2,53$ min; $m/z = 411$ (M+H) ⁺ .

Ejemplo 76A y ejemplo 77A

Ácido ent-ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acético (enantiómero 1 y 2)



- 5 Se separaron 75 g (191,1 mmol) de ácido ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acético racémico (ejemplo 51A) por medio de HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: fase quiral de gel de sílice basada en el selector poli-(N-metacrilóil-L-isooleucin-3-pentilamida), 430 mm x 40 mm; eluyente: isohexano/acetato de etilo 1:1 (v/v); flujo: 50 ml/min; temperatura: 24°C; detección UV: 270 nm]:

Ejemplo 76A (enantiómero 1):

- 10 Rendimiento: 35 g

CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,75$ min; $m/z = 393$ (M+H)⁺

R_t 5,73 min; pureza >99%; >99% de ee

[columna: fase quiral de gel de sílice basada en el selector poli(N-metacrilóil-L-isooleucin-3-pentilamida), 250 mm x 4.6 mm; eluyente: isohexano/acetato de etilo 1:1 (v/v); flujo: 2 ml/min; temperatura: 24°C; detección UV: 270 nm].

- 15 Ejemplo 77A (Enantiómero 2):

Rendimiento: 32 g

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,35-12,15 (1H, s ancho), 7,78 (2H, d), 7,54-7,40 (3H, m), 7,29 (4H, s), 4,91 (2H, s), 4,83 (2H, s), 3,22 (1H, d), 2,48-2,35 (1H, m), 1,89-1,76 (1H, m), 1,68-1,46 (3H, m), 1,45-1,32 (1H, m), 1,32-1,14 (2H, m), 1,01-0,89 (1H, m).

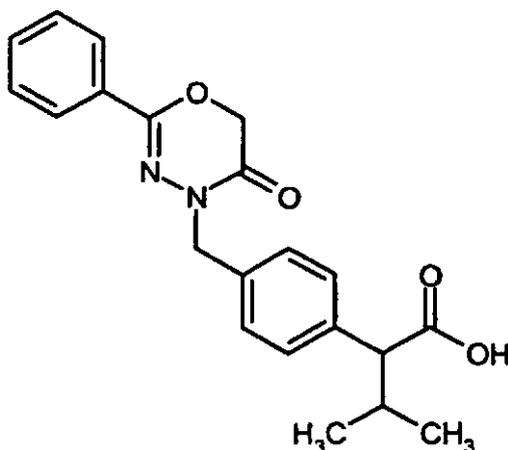
- 20 CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,75$ min; $m/z = 393$ (M+H)⁺

R_t 6.86 min; pureza >99%; >99% de ee

[columna: fase quiral de gel de sílice basada en el selector poli(N-metacrilóil-L-isooleucin-3-pentilamida), 250 mm x 4.6 mm; eluyente: isohexano/acetato de etilo 1:1 (v/v); flujo: 2 ml/min; temperatura: 24°C; detección UV: 270 nm].

Ejemplo 78A y ejemplo 79A

- 25 Ácido ent-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoico (enantiómero 1 y 2)



5 Se separaron 3 g (8,19 mmol) de ácido 3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoico (ejemplo 59A) por medio de HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 50:50 (v/v); flujo: 15 ml/min; temperatura: 40°C; detección UV: 220 nm]:

Ejemplo 78A (*enantiómero 1*):

R_t 4,58 min; pureza >99%; >99% de ee (columna s.o.)

Rendimiento: 1,23 g

CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,26 min; m/z = 367 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 79A (*enantiómero 2*):

R_t 7.,4 min; pureza >99%; >99% de ee (columna s.o.)

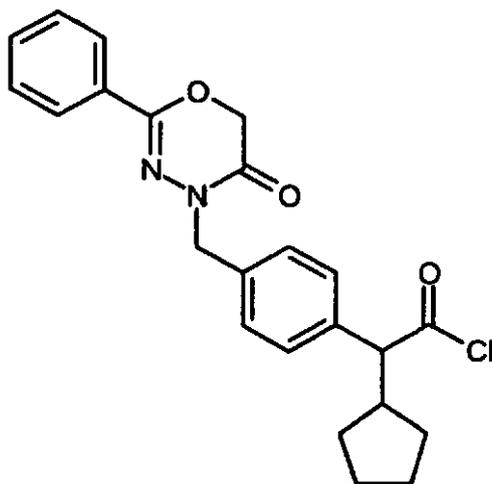
Rendimiento: 1,32 g

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 12,5-12,0 (1H, s ancho), 7,77 (2H, d), 7,55-7,40 (3H, m), 7,38-7,23 (4H, m), 4,91 (2H, s), 4,85 (2H, s), 3,09 (1H, d), 2,27-2,11 (1H, m), 0,99 (3H, d), 0,61 (3H, d).

15 CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,25 min; m/z = 367 (M+H)⁺.

Ejemplo 80A

Cloruro de rac-ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetilo

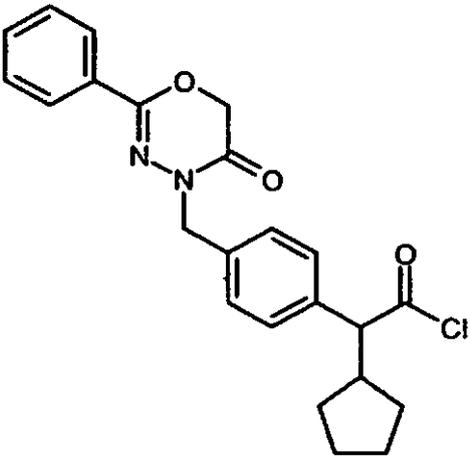
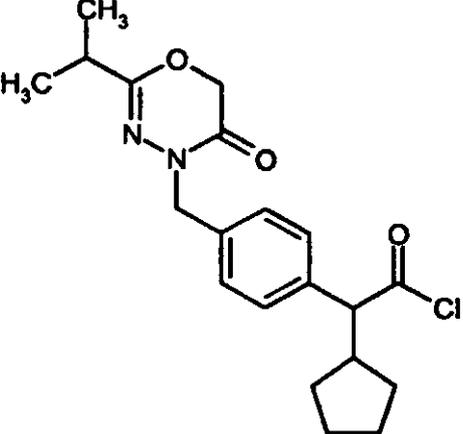


20 Se agitaron 8,9 g (22,68 mmol) de ácido rac-ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)-

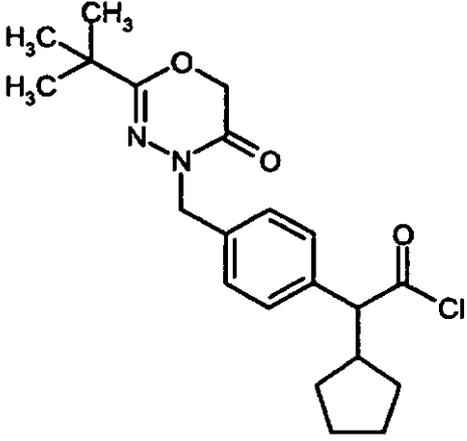
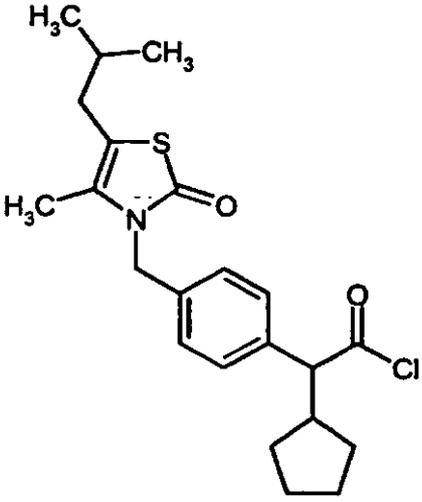
metil]fenil}acético con 63,6 ml (871,5 mmol) de cloruro de tionilo durante 2 h a temperatura ambiente. La disolución de reacción se calentó a continuación hasta 50°C y se agitó posteriormente durante otras 2 h. Tras completar la reacción se liberó la disolución de reacción a vacío del cloruro de tionilo. Se obtuvieron 7,7 g (18,74 mmol, 82% d. t.) del compuesto del título como aceite incoloro que se usó sin purificación posterior en las reacciones siguientes.

- 5 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,76 (2H, d), 7,58-7,36 (3H, m), 7,30 (4H, s), 4,91 (2H, s), 4,82 (2H, s), 3,21 (1H, d), 2,48-2,29 (1H, m), 1,89-1,76 (1H, m), 1,68-1,45 (3H, m), 1,45-1,32 (1H, m), 1,32-1,15 (2H, m), 1,01-0,87 (1H, m). EM (ESI): m/z = 411 (M+H)⁺.

De manera análoga se obtuvieron los compuestos mencionados en la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
81A	<p>Cloruro de ent-ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetilo (enantiómero 1; del ejemplo 77A)</p> 	véase el ejemplo 80A
82A	<p>Cloruro de ciclopentil{4-[[5-oxo-2-(propan-2-il)-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil]fenil}acetilo</p> 	

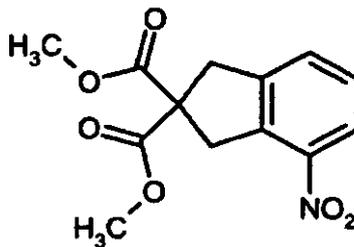
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
83A	<p>Cloruro de {4-[(2-terc-butil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}(ciclopentil)acetilo</p> 	
84A	<p>Cloruro de ciclopentil(4-[[4-metil-5-(2-metilpropil)-2-oxo-1,3-tiazol-3(2H)-il]metil]fenil)acetilo</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,45$ min; $m/z = 388$ ($M-Cl+H_2O$)⁺</p>

Ejemplo 85A

4-Nitro-1,3-dihidro-2H-inden-2,2-dicarboxilato de dimetilo

5



Una disolución de 126,79 g (0,96 mol) de éster dimetílico del ácido malónico, 296,5 g (0,96 mol) de 1,2-

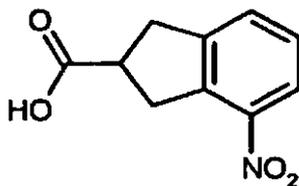
bis(bromometil)-3-nitrobenceno y 530,5 g (3,84 mol) de carbonato de potasio en 5,9 litros de acetonitrilo se agitó durante la noche a reflujo (control mediante CCF: eluyente éter de petróleo/diclorometano 7:3 para identificar el producto de partida 1,2-bis(bromometil)-3-nitrobenceno, diclorometano/éter de petróleo 7:3 para identificar el producto). Tras enfriar hasta temperatura ambiente y filtrar se separó el disolvente a vacío hasta sequedad. El residuo se suspendió en 2 litros de éster etílico del ácido acético y se lavó una vez con 500 ml de disolución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se separó el disolvente a vacío hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en 10 kg de gel de sílice (eluyente diclorometano/éter de petróleo 7:3 → 9:1). Se obtuvieron 191 g (0,63 mol, pureza del 93%, 66% d. t.) de un sólido incoloro.

10 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 8,04 (1H, d), 7,51 (1H, d), 7,37 (1H, t), 4,1l (2H, s), 3,78 (6H, s), 3,68 (2H, s).

EM (DCI, NH₃): m/z = 297 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 86A

Ácido 4-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico



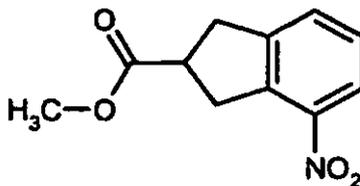
15 Una disolución de 190 g (0,68 mol) de 4-nitro-1,3-dihidro-2H-inden-2,2-dicarboxilato de dimetilo en 1520 ml de dioxano se mezcló a temperatura ambiente con 1520 ml de disolución de hidróxido de sodio 2 N y a continuación se agitó durante dos horas a 50°C. Tras completar la reacción (control mediante CCF: eluyente diclorometano/éter de petróleo 8:2) se ajustó la disolución de reacción lentamente con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 1 y se agitó durante la noche a reflujo. La disolución de reacción se mezcló entonces con 3,4 litros de agua y se extrajo tres veces con respectivamente 3,4 litros de éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se separó el disolvente a vacío hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en 5 kg gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol 95:5). Se obtuvieron 75 g (0,35 mol, 97% de pureza, 51% d. t.) de un sólido incoloro.

20 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,6-12,35 (1H, s ancho), 7,99 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,46 (1H, t), 3,68-3,47 (3H, m), 3,44-3,17 (2H, m).

25 MS (DCI, NH₃): m/z = 225 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 87A

30 4-Nitro-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo



35 En 538 ml de metanol se añadió gota a gota 52,8 ml (0,72 mol) de cloruro de tionilo a -10°C lentamente y se agitaron posteriormente durante 10 min a esta temperatura. A continuación se añadieron 75 g (0,36 mol) de ácido 4-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico en una porción y se mezcló la mezcla durante tres horas a temperatura ambiente. Tras finalizar la reacción (control mediante CCF: eluyente diclorometano/metanol 95:5) se retiró el disolvente a vacío. El residuo obtenido se disolvió en éster etílico del ácido acético, se lavó una vez con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se separó el disolvente a vacío hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en 2,2 kg de gel de sílice (eluyente éter de petróleo/éster etílico del ácido acético 8:2). Se obtuvieron 75 g (0,34 mol, 94% d. t.) de un sólido incoloro.

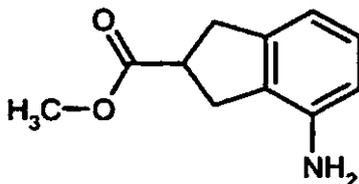
40

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,99 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,47 (1H, t), 3,74-3,43 (3H, m), 3,65 (3H, s), 3,38-3,18 (2H, m).

EM (DCI, NH₃): m/z = 239 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 88A

5 rac-4-Amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo



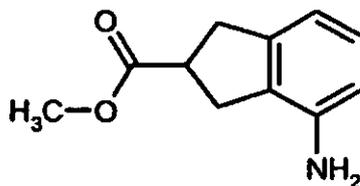
10 Una disolución de 82 g (0,37 mol) de 4-nitro-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo en 800 ml de éster etílico del ácido acético se mezcló a temperatura ambiente con 3 g de paladio sobre carbón (10%) y se hidrogenó durante 22 horas a presión normal. Tras completar la reacción (control mediante CCF: eluyente diclorometano/metanol 95:5) se filtró la disolución de reacción a través de tierras de diatomeas y se concentró el filtrado a vacío. Se obtuvieron 67,5 g (0,35 mol, 95% d. t.) de un sólido incoloro.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 6,83 (1H, t), 6,39 (2H, t), 4,88 (2H, s), 3,64 (3H, s), 3,38-3,27 (1H, m), 3,12-2,80 (4H, m).

15 EM (DCI, NH₃): m/z = 209 (M+NH₄)⁺, 192 (M+H)⁺.

Ejemplo 89A y ejemplo 90A

ent-4-Amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo (enantiómero 1 y 2)



20 Se separaron 67,5 g (0,35 mmol) de 4-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo racémico (ejemplo 88A) por medio de HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak OJ-H, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol/metanol 70:18:12 (v/v); flujo: 25 ml/min; temperatura: 24°C; detección UV: 260 nm]:

Ejemplo 89A (*enantiómero 1*):

25 R_t 11,76 min; pureza >99%; >99,5% de ee (columna s.o.)

Rendimiento: 23,1 g

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 6,83 (1H, t), 6,39 (2H, t), 4,88 (2H, s), 3,64 (3H, s), 3,38-3,27 (1H, m), 3,12-2,80 (4H, m).

EM (DCI, NH₃): m/z = 209 (M+NH₄)⁺, 192 (M+H)⁺.

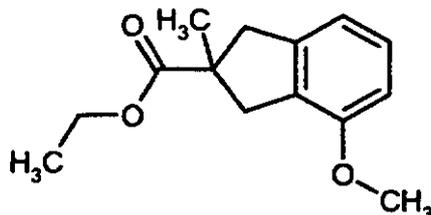
30 Ejemplo 90A (*enantiómero 2*):

R_t 12,65 min; pureza >99%; >99% de ee (columna s.o.)

Rendimiento: 30 g.

Ejemplo 91A

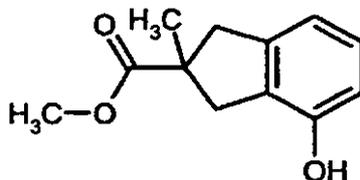
4-Metoxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de etilo



- 5 Una disolución de 0,95 ml de diisopropilamina (6,75 mmol) en 30 ml de THF se mezcló a -78°C con 2,7 ml de una disolución 2,5 M de n-butil-litio en hexano y a continuación se calentó brevemente hasta -10°C . Tras enfriar de nuevo hasta -78°C se añadió gota a gotaron 1,24 g (5,63 mmol) de 4-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de etilo [n.º de registro Beilstein 8980172], disueltos en 10 ml de THF, y se agitó posteriormente la disolución durante una hora. Después se añadió gota a gotaron 0,46 ml (7,32 mmol) de yodometano a la disolución de reacción y se agitó la mezcla de reacción durante otras 2 horas a -78°C . Tras completar la reacción se mezcló la mezcla de reacción
- 10 rápidamente con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Tras separar las fases se extrajo la fase acuosa tres veces con éster etílico del ácido acético y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio. Tras la filtración se separó el disolvente a vacío hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 10:1). Se obtuvieron 1,19 g (5,08 mmol, 90% d. t.) de un sólido incoloro.
- 15 CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,60$ min; $m/z = 235$ (M+H)⁺.

Ejemplo 92A

4-Hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo

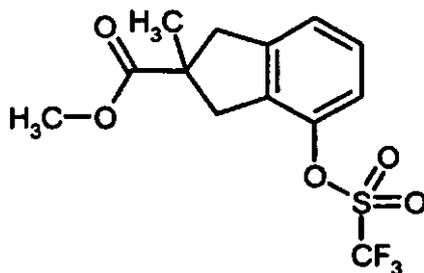


- 20 Una disolución de 1,19 g (5,08 mmol) de 4-metoxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de etilo en 20 ml de diclorometano se mezcló a 0°C con 15,2 ml (15,24 mmol) de una disolución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano. Se dejó reposar posteriormente durante una hora a 0°C . Entonces se añadieron 16 ml de metanol y se agitó posteriormente la mezcla de reacción durante la noche. A continuación se añadieron 10 ml de agua y 10 ml de diclorometano. Tras separar las fases se extrajo la fase acuosa tres veces con diclorometano y se secaron las
- 25 fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio. Tras la filtración se concentró el disolvente a vacío hasta sequedad. Se obtuvieron 897 mg (4,35 mmol, 86% d. t.) de un aceite incoloro.

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,83$ min; $m/z = 207$ (M+H)⁺.**Ejemplo 93A**

2-Metil-4-[(trifluorometil)sulfonil]oxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo

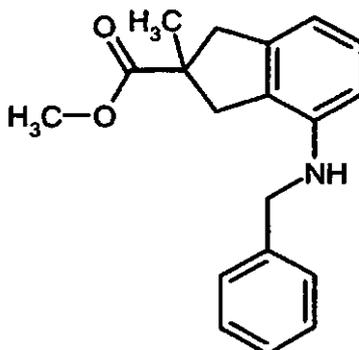
30



- A una disolución de 897 mg (4,35 mmol) de 4-hidroxi-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo en 20 ml de piridina se añadió gota a gota a -15°C 1,5 ml (8,7 mmol) de anhídrido del ácido trifluorometanosulfónico lentamente. Tras calentar hasta temperatura ambiente se agitó posteriormente la mezcla de reacción durante 2 h.
- 5 Después se añadieron 20 ml de agua, y tras separar las fases se extrajo la fase acuosa tres veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se separó el disolvente a vacío hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 10:1). Se obtuvieron 1100 mg (3,25 mmol, 75% d. t.) de un aceite incoloro.
- 10 CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,76$ min; $m/z = 339$ (M+H)⁺.

Ejemplo 94A

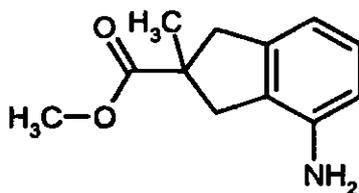
4-(Bencilamino)-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato



- 15 Bajo argón se agitó una disolución de 1 g (2,96 mmol) de 2-metil-4-[[trifluorometil]sulfonyl]oxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo, 290 ml (2,66 mmol) de bencilamina, 2,41 g (7,29 mmol) de carbonato de cesio, 56 mg (0,12 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo y 54 mg (0,059 mmol) de tris(dibencilideno)acetona) dipaladio en 50 ml de dioxano durante la noche a 100°C de temperatura de baño. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se filtró la mezcla de reacción sobre tierra de diatomeas y se lavó posteriormente el residuo varias veces con dioxano.
- 20 Los filtrados combinados se concentraron a vacío hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 20:1 \rightarrow 4:1 \rightarrow 1:1). Se obtuvieron 769 mg (2,42 mmol, 93% de contenido, 82% d. t.) de un sólido incoloro.
- CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,77$ min; $m/z = 296$ (M+H)⁺.

Ejemplo 95A

- 25 4-Amino-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo

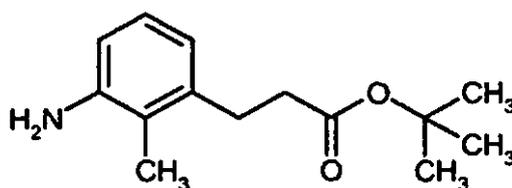


5 Una disolución de 860 mg (2,91 mmol) de 4-(benzilamino)-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo en 84 ml de metanol se mezcló a temperatura ambiente con 50 mg de paladio sobre carbón (10%) y se hidrogenaron durante la noche a presión normal. Tras completar la reacción se filtró la disolución de reacción sobre tierra de diatomeas y se concentró el filtrado a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente ciclohexano/ éster etílico del ácido acético 10:1 → 1:1). Se obtuvieron 483 mg (2,35 mol, 81% d. t.) de un sólido incoloro.

CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 0,81$ min; $m/z = 206$ (M+H)⁺.

Ejemplo 96A

10 3-(3-Amino-2-metilfenil)propanoato de terc-butilo



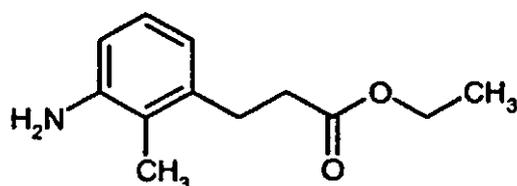
15 Bajo argón se añadió gota a gotaron 201 ml (1,39 mol) de prop-2-enoato de terc-butilo a una disolución de 100 g (463 mmol) de 1-bromo-2-metil-3-nitrobenzono, 322 ml (2,31 mol) de trietilamina, 28,18 g (92,58 mmol) de tri-2-tolilfosfina y 10,39 g (46,29 mmol) de acetato de paladio(II) en 2 litros de DMF y se agitó la mezcla a continuación durante 36 h a 125°C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se mezcló con agitación la mezcla de reacción con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo tres veces con terc-butilmetiléter, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se separó el disolvente a vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente éter de petróleo/éster etílico del ácido acético 9:1). Se obtuvieron 89 g (338 mmol, 73% d. t.) del producto intermedio (2E)-3-(2-metil-3-nitrofenil)prop-2-enoato de terc-butilo como sólido incoloro. Se disolvieron 88 g (334 mmol) de este sólido en 2 litros de etanol, se mezclaron a temperatura ambiente con 7 g de paladio sobre carbón (10%) y se hidrogenaron durante 18 h a presión normal. Tras completar la reacción se filtró la disolución de reacción sobre tierra de diatomeas y se concentró el filtrado obtenido a vacío. Se obtuvieron 61,3 g (260,5 mmol, 78% d. t.) del compuesto del título como sólido incoloro.

25 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 6,77 (1H, t), 6,47 (1H, d), 6,36 (1H, d), 4,72 (2H, s), 2,14 (2H, t), 2,36 (2H, t), 1,95 (3H, s), 1,39 (9H, s).

CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 1,84$ min; $m/z = 236$ (M+H)⁺.

Ejemplo 97A

30 3-(3-Amino-2-metilfenil)propanoato de metilo



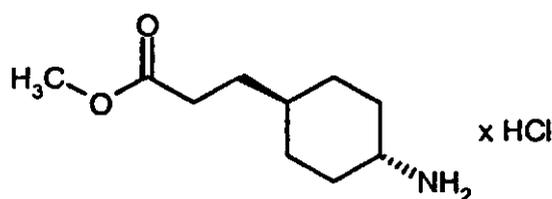
Bajo argón se añadió gota a gotaron 10,844 g (108 mmol) de prop-2-enoato de etilo a una disolución de 7,8 g (36,1

mmol) de 1-bromo-2-metil-3-nitrobenzoceno, 25 ml (180,5 mmol) de trietilamina, 2,197 g (7,22 mmol) de tri-2-tolilfosfina y 810 mg (3,6 mmol) de acetato de paladio (II) en 200 ml de DMF y se agitó la mezcla a continuación durante 36 h a 125°C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se mezcló con agitación la mezcla de reacción con disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo tres veces con terc-butil-metiléter, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se separó el disolvente a vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente éter de petróleo/éster etílico del ácido acético 3:1). Se obtuvieron 6,6 g (27,2 mmol, contenido del 97%, 75% d. t.) del producto intermedio (2E)-3-(2-metil-3-nitrofenil)prop-2-enoato de etilo como sólido incoloro. Se disolvieron 6,6 g (27,2 mmol, contenido del 97%) de este sólido en 200 ml de etanol, se mezclaron a temperatura ambiente con 500 mg de paladio sobre carbón (10%) y se hidrogenaron durante la noche a presión normal. Tras completar la reacción se filtró la disolución de reacción sobre tierra de diatomeas y se concentró el filtrado obtenido a vacío. Se obtuvieron 5,47 g (26,38 mmol, contenido del 97%, 97% d. t.) del compuesto del título como sólido incoloro.

CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 1,07$ min; $m/z = 208$ (M+H)⁺.

15 Ejemplo 98A

Clorhidrato de 3-(trans-4-aminociclohexil)propanoato de metilo



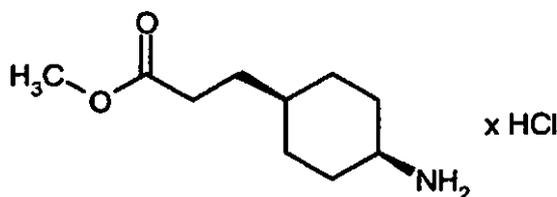
En 100 ml de metanol se añadió gota a gota 2,9 ml (40,5 mmol) de cloruro de tionilo a -5°C lentamente y se agitaron posteriormente durante 10 min a esta temperatura. A continuación se añadieron 5 g (18,4 mmol) de ácido 3-{trans-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}propanoico en una porción y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Tras completar la reacción se evaporó el disolvente a vacío. Se obtuvieron 3,97 g (17,9 mmol, 97% d. t.) de un sólido incoloro.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,18 (3H, s ancho), 3,59 (3H, s), 2,96-2,79 (1H, m), 2,31 (2H, t), 2,03-1,89 (2H, m), 1,81-1,68 (2H, m), 1,49-1,21 (4H, m), 1,21-1,08 (1H, m), 1,00-0,85 (2H, m).

25 EM (ES): $m/z = 186$ (M+H-HCl)⁺.

Ejemplo 99A

Clorhidrato de 3-(cis-4-aminociclohexil)propanoato de metilo



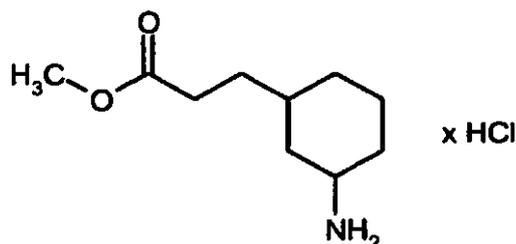
30 En 100 ml de metanol se añadió gota a gota 2,9 ml (40,5 mmol) de cloruro de tionilo a -5°C lentamente y se agitaron posteriormente durante 10 min a esta temperatura. A continuación se añadieron 5 g (18,4 mmol) de 3-{cis-4-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclohexil}propanoico en una porción y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Tras completar la reacción se evaporó el disolvente a vacío. Se obtuvieron 3,95 g (17,8 mmol, 96,7% d. t.) de un sólido incoloro.

35 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,05 (3H, s ancho), 3,59 (3H, s), 3,21-3,05 (1H, m), 2,39-2,24 (2H, m), 1,74-1,31 (11H, m).

EM (ES): $m/z = 186$ (M+H-HCl)⁺.

Ejemplo 100A

Clorhidrato de 3-(3-aminociclohexil)propanoato de metilo

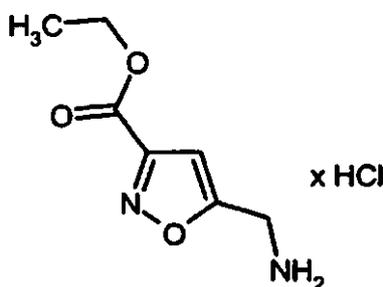


5 En 50 ml de metanol se añadió gota a gotaron 1,9 ml (25,7 mmol) de cloruro de tionilo a -5°C lentamente y se agitó posteriormente durante 10 min a esta temperatura. A continuación se añadieron 2 g (11,7 mmol) de ácido 3-(3-aminociclohexil)propanoico en una porción y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Tras completar la reacción se evaporó el disolvente a vacío. Se obtuvieron 2,46 g (11,1 mmol, 95% d. t.) de un sólido incoloro. RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 8,05 (3H, s ancho), 3,59 (3H, s), 3,01-2,84 (1H, m), 2,39-2,22 (2H, m), 2,01-1,82 (1H, m), 1,80-1,59 (2H, m), 1,59-1,40 (3H, m), 1,40-1,08 (3H, m), 1,01-0,85 (1H, m), 0,85-0,65 (1H, m).

10 CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 4,75$ min; $m/z = 185$ (M-HCl) $^+$.

Ejemplo 101A

Clorhidrato de 5-(aminometil)isoxazol-3-carboxilato de etilo

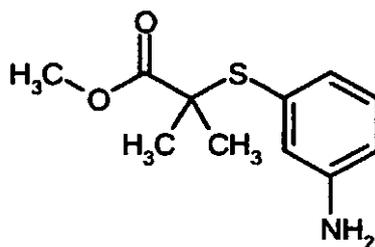


15 Se agitaron 360 mg (1,3 mmol) de 5-[[terc-butoxicarbonil]amino]metil]isoxazol-3-carboxilato de etilo durante la noche en 3,3 ml de una disolución 4 M de ácido clorhídrico en dioxano a temperatura ambiente. Tras finalizar la reacción se evaporó el disolvente a vacío. Se obtuvieron 258 mg (1,25 mmol, 94% d. t.) de un sólido amarillo.

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 0,49$ min; $m/z = 171$ (M+H-HCl) $^+$.

20 Ejemplo 102A

2-[(3-Aminofenil)sulfanil]-2-metilpropanoato de metilo



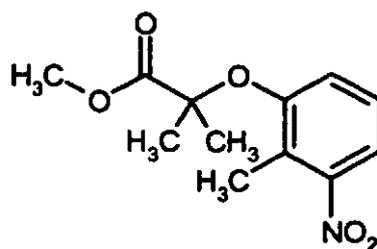
25 Una disolución de 1,2 g (9,6 mmol) de 3-aminobencenotil y 1,046 g (12,5 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio en 6 ml de DMF se mezcló a temperatura ambiente lentamente con 1,36 ml (10,5 mmol) de 2-bromo-2-metilpropanoato

de metilo y se agitó durante la noche. Tras finalizar la reacción se añade la mezcla de reacción a agua. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con dietiléter y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. Tras la filtración se separó el disolvente a vacío hasta sequedad. Se obtuvieron 1,45 g (6,4 mmol, 67% d. t.) de un sólido incoloro.

- 5 CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 0,96$ min; $m/z = 226$ (M+H)⁺.

Ejemplo 103A

2-Metil-2-(2-metil-3-nitrofenoxi)propanoato de metilo

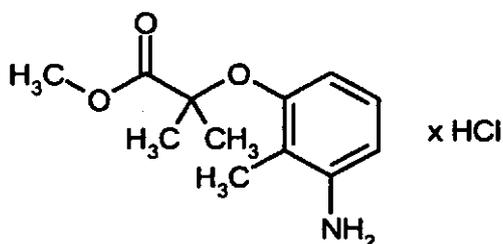


- 10 Se disolvieron 2,00 g (13,06 mmol) de 2-metil-3-nitrofenol en 40 ml de DMF y se mezclaron con 3,55 g (19,59 mmol) de 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo así como 4,68 g (14,37 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se agitó durante 2 d a 100°C y entonces se mezcló con 1,77 g (9,80 mmol) adicionales de 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo. Se agitó de nuevo durante 1 d a 100°C, después se añadieron 1,77 g (9,80 mmol) adicionales de 2-bromo-2-metilpropanoato de metilo y se agitó otra vez durante 1 d a 100°C. Tras enfriar se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo la mezcla varios veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en rotavapor. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa. Se obtuvieron 1,33 g (39% d. t.) del compuesto objetivo.

RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃, δ/ppm): 1,58 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,60 (d, 1H).

20 Ejemplo 104A

Clorhidrato de 2-(3-amino-2-metilfenoxi)-2-metilpropanoato de metilo

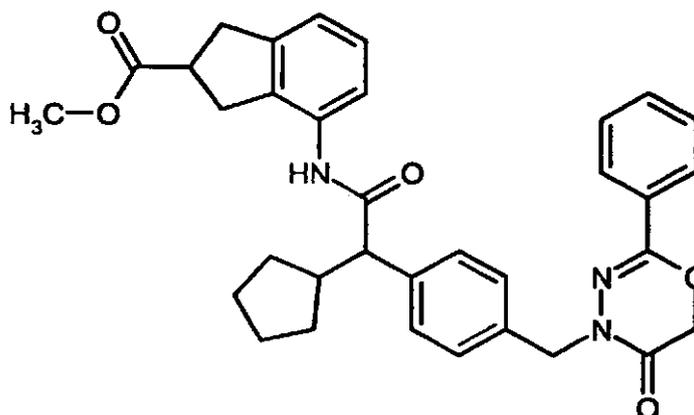


- 25 Se disolvieron 1,33 g (5,25 mmol) de 2-metil-2-(2-metil-3-nitrofenoxi)propanoato de metilo en 60 ml de etanol y se mezclaron con 1 ml de ácido clorhídrico concentrado así como 0,30 g de paladio sobre carbón (10%). Bajo una atmósfera de hidrógeno se hidrogenó durante 3 h a presión normal y temperatura ambiente. Después se filtró la mezcla de reacción a través de tonsil. Se lavó posteriormente con etanol y los filtrados reunidos se concentraron a vacío. Se obtuvieron 1,39 g (89% d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 0,80$ min; $m/z = 225$ (M-Cl+H)⁺.

30 Ejemplo 105

4-[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo



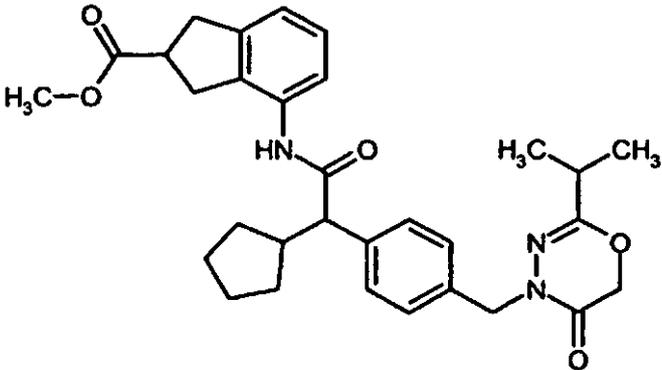
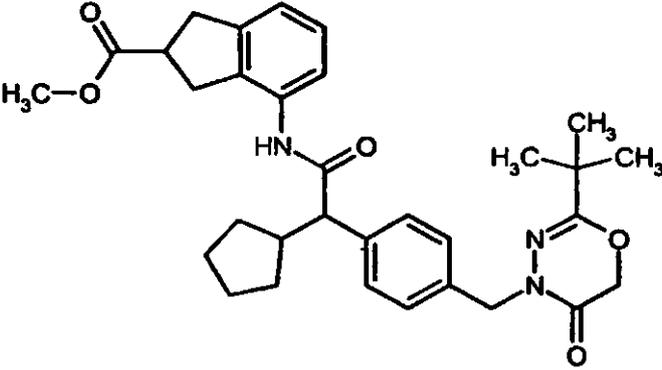
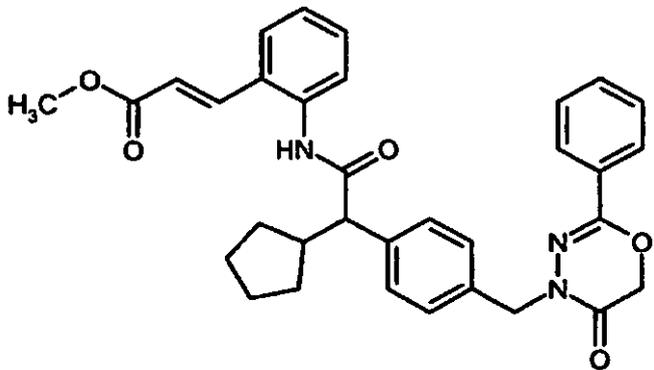
5 Se disolvieron 337 mg (0,821 mmol) de cloruro de ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)-metil]fenil}acetilo (enantiómero 1; ejemplo 81A) en 8 ml de diclorometano y se mezclaron con 83 mg (0,821 mmol) de trietilamina. A la mezcla se añadieron 157 mg (0,821 mmol) de 4-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo (enantiómero 1; ejemplo 89A), disueltos en 2 ml de diclorometano. Se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después se mezcló la disolución de reacción con agua y se extrajo con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron en rotavapor. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 3:1 → 1:1). Se obtuvieron 182 mg (0,32 mmol, 39% d. t.) del compuesto del título.

10 CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,50$ min; $m/z = 566$ (M+H)⁺.

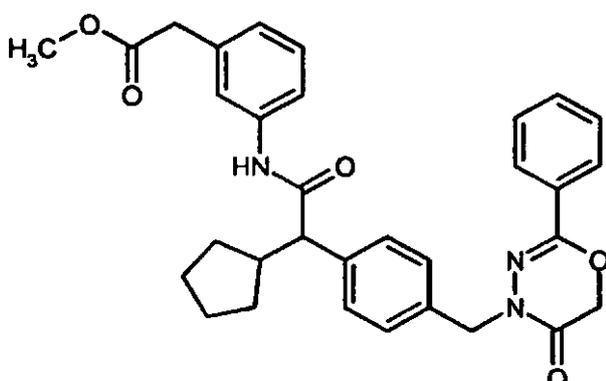
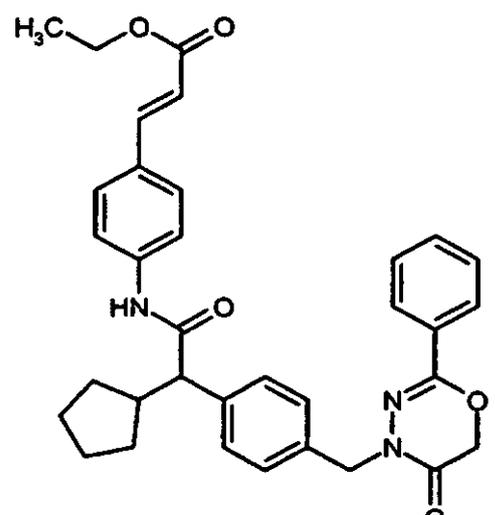
De manera análoga se obtuvieron los compuestos mencionados en la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
106A	<p>4-[[Ciclopentil(4-[[4-metil-5-(2-metilpropil)-2-oxo-1,3-tiazol-3(2H)-il]metil]fenil)acetil]amino]-2,3-dihidro-1 H-inden-2-carboxilato de metilo</p> <p>(a partir del ej. 84A y ej. 88A)</p>	CL-EM(procedimiento 10): $R_t = 2,68$ min; $m/z = 561$ (M+H) ⁺ .

(continuación)

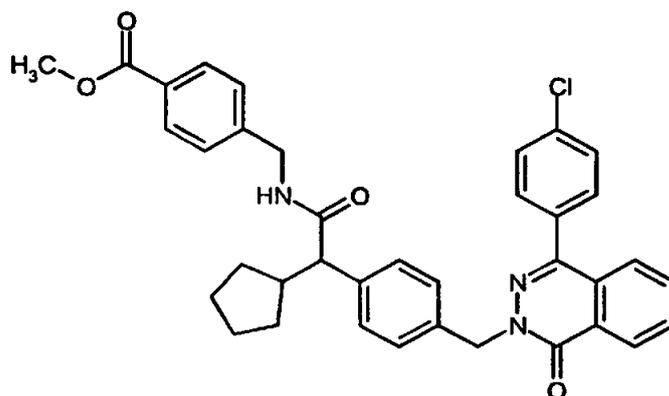
Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
107A	<p>4-[[Ciclopentil(4-[[5-oxo-2-(propan-2-il)-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil]fenil)-acetil]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 82A y ej. 89A)</p>	CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,42$ y $2,47$ min; $m/z = 532$ (M+H) ⁺ (isómero 1 y 2).
108A	<p>4-[[4-[(2-terc-Butil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil](ciclopentil)acetil]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 83A y ej. 89A)</p>	CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,53$ min; $m/z = 546$ (M+H) ⁺ .
109A	<p>(2E)-3-{2-[[Ciclopentil(4-[[5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil)acetil]amino]fenil}prop-2-enoato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 81A y (2E)-3-(2-aminofenil)-prop-2-enoato de metilo [n.º de registro CAS 1664-62-6])</p>	CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,41$ min; $m/z = 552$ (M+H) ⁺ .

(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
110A	<p>{3-[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)amino]-fenil}acetato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 81A y clorhidrato de (3-aminofenil)acetato de metilo [n.º de registro CAS 150319-83-8])</p>	CL-EM(procedimiento 10): $R_t = 2,43$ min; $m/z = 540 (M+H)^+$.
111A	<p>(2E)-3-{4-[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)-amino]fenil}prop-2-enoato de etilo</p>  <p>(a partir del ej. 81 A y (2E)-3-(4-aminofenil)-prop-2-enoato de etilo [n.º de registro CAS 5048-82-8])</p>	CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,89$ min; $m/z = 566 (M+H)^+$

Ejemplo 112A

4-(((4-[[4-(4-Clorofenil)-1-oxoftalazin-2(1H)-il]metil]fenil)(ciclopentil)-acetil)amino)metil)bencen-carboxilato de metilo



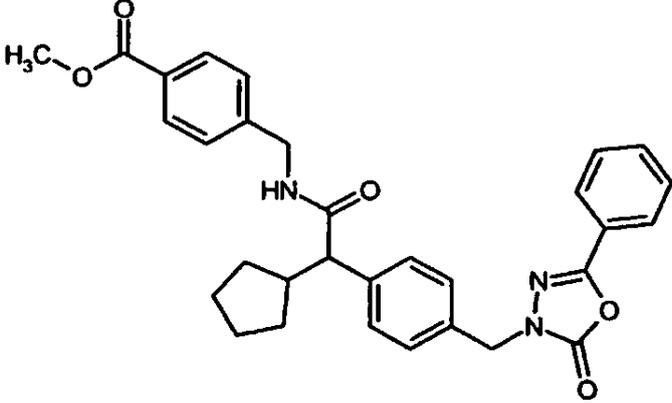
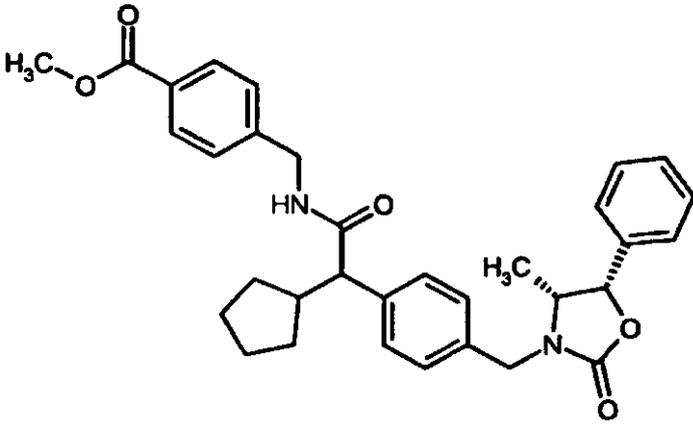
5 Se disolvieron 60 mg (0,127 mmol) de ácido (4-[[4-(4-clorofenil)-1-oxoftalazin-2(1H)-il]metil]fenil)(ciclopentil)acético (ejemplo 65A) en 0,6 ml de diclorometano y se mezclaron sucesivamente con 26 mg (0,127 mmol) de clorhidrato de 4-(aminometil)benzenocarboxilato de metilo, 19 mg (0,140 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol, 28 mg (0,146 mmol) de clorhidrato de 1-(3-di-metilaminopropil)-3-etil-carbodiimida así como 28 mg (0,273 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después se añadió ácido clorhídrico 1 N y se extrajo la mezcla con éster etílico del ácido acético. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron en rotavapor. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 36 mg (46% d. t.) del compuesto del título.

10 CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 3,27$ min; $m/z = 620$ (M+H)⁺.

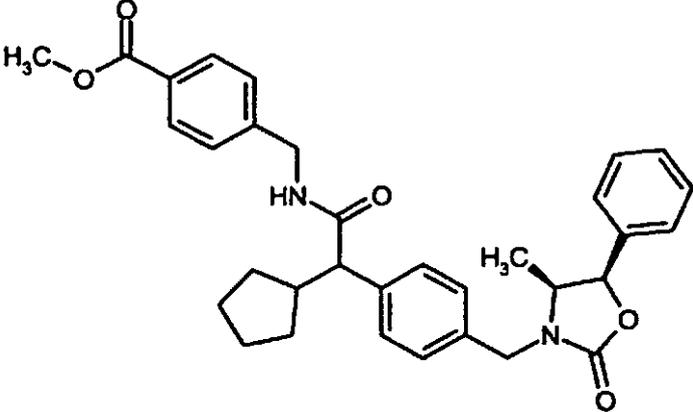
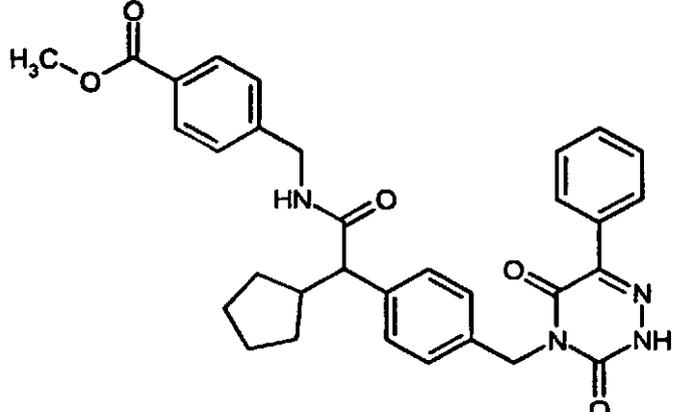
De manera análoga se obtuvieron los compuestos mencionados en la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
113A	<p>4-[[[Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil]acetil]amino]-metil]benzenocarboxilato de metilo</p> <p>(a partir del ej. 51A y clorhidrato de 4-(aminometil)-benzenocarboxilato de metilo)</p>	CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 2,84$ min; $m/z = 540$ (M+H) ⁺ .

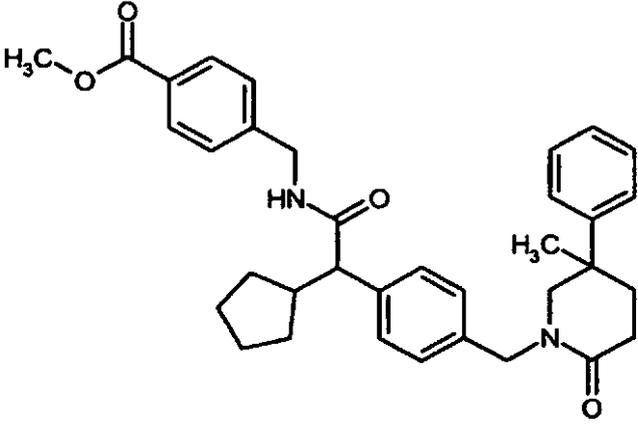
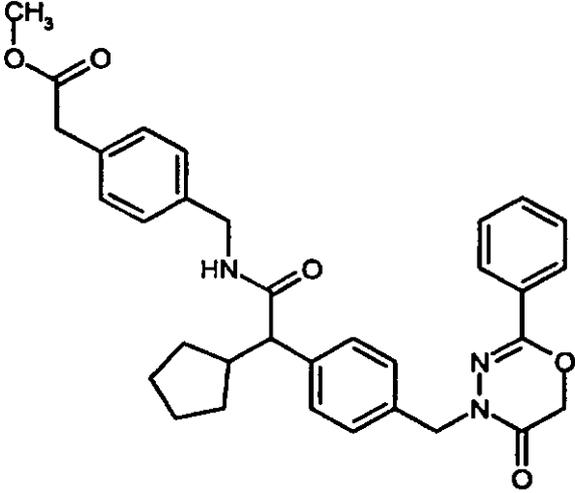
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
114A	<p>4-(((Ciclopentil{4-[(2-oxo-5-fenil-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)metil]fenil}acetil)amino)-metil)bencenocarboxilato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 57A y clorhidrato de 4-(aminometil)-bencenocarboxilato de metilo)</p>	CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 2,71$ min; $m/z = 526$ (M+H) ⁺ .
115A	<p>4-(((Ciclopentil{4-[(4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-1,3-oxazolidin-3-il]metil]fenil}acetil)amino)-metil)bencenocarboxilato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 69A y clorhidrato de 4-(aminometil)-bencenocarboxilato de metilo)</p>	CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 2,76$ min; $m/z = 541$ (M+H) ⁺ .

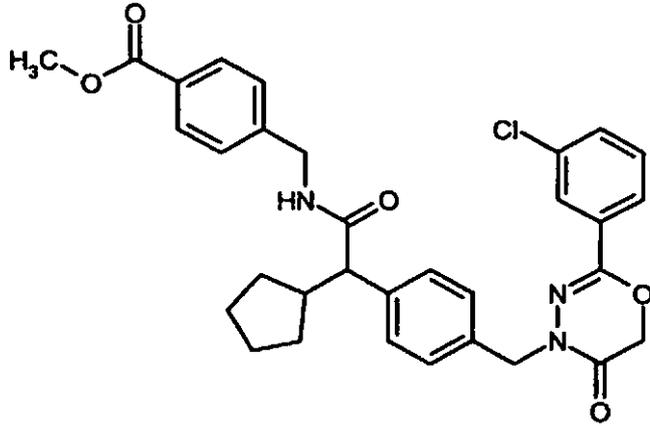
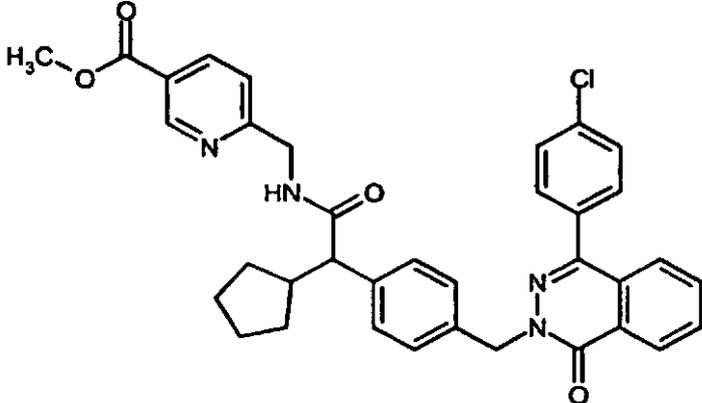
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
<p>116A</p>	<p>4-{{[Ciclopentil(4-[[[(4S,5R)-4-metil-2-oxo-5-fenil-1,3-oxazolidin-3-il]metil]fenil)acetil]amino}-metil]bencenocarboxilato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 68A y clorhidrato de 4-(aminometil)-bencenocarboxilato de metilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 2,76$ min; $m/z = 541$ (M+H)⁺.</p>
<p>117A</p>	<p>4-[[[Ciclopentil{4-[(3,5-dioxo-6-fenil-2,5-dihidro-1,2,4-triazin-4(3H)-il)metil]fenil)acetil]-amino]metil]bencenocarboxilato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 55A y clorhidrato de 4-(aminometil)-bencenocarboxilato de metilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 2,67$ min; $m/z = 553$ (M+H)⁺.</p>

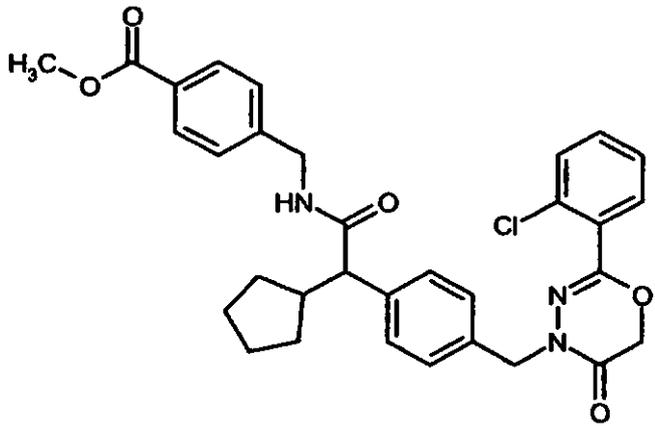
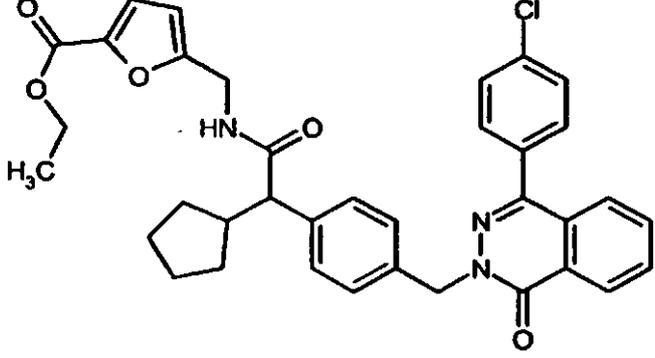
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
<p>118A</p>	<p>4-[[[Ciclopentil{4-[(5-metil-2-oxo-5-fenil-piperidin-1-il)metil]fenil}acetil)amino]metil]-bencenocarboxilato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 70A y clorhidrato de 4-(aminometil)-bencenocarboxilato de metilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 2,69$ min; $m/z = 553$ (M+H)⁺.</p>
<p>119A</p>	<p>(4-[[[Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)amino]-metil]fenil)acetato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 51A y clorhidrato de [4-(aminometil)fenil]acetato de metilo [n.º de registro CAS 99075-26-9])</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 2,77$ min; $m/z = 554$ (M+H)⁺.</p>

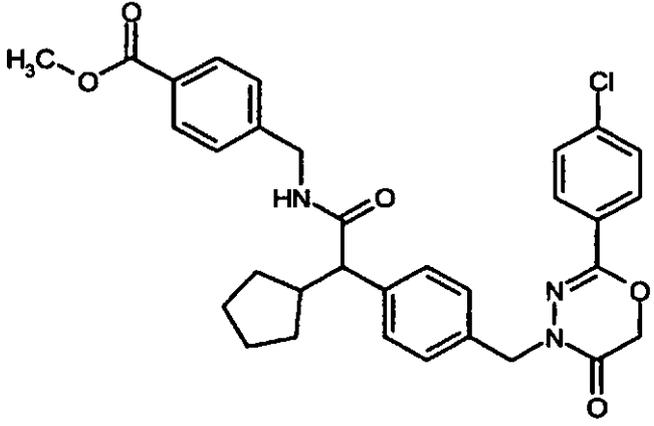
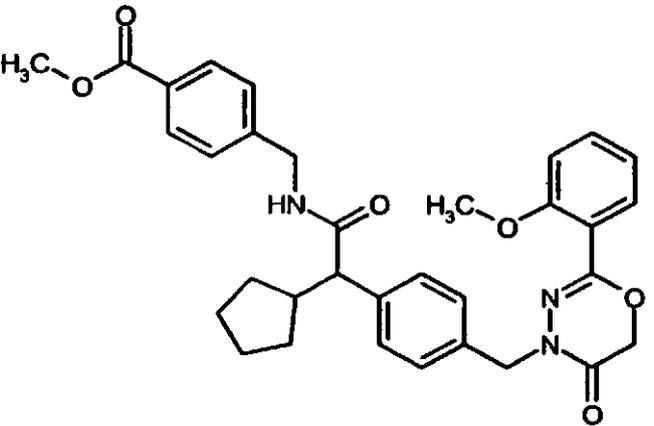
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
<p>120A</p>	<p>4-({(4-{{[2-(3-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil}fenil)ciclopentil}acetil]-amino)metil)bencenocarboxilato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 52A y clorhidrato de 4-(aminometil)-bencenocarboxilato de metilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 2,87$ min; $m/z = 574$ (M+H)⁺.</p>
<p>121A</p>	<p>6-({(4-{{[4-(4-Clorofenil)-1-oxoftalazin-2(1H)-il]metil}fenil}(ciclopentil)acetil]amino)-metil)piridin-3-carboxilato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 65A y clorhidrato de 6-(aminometil)piridin-3-carboxilato de metilo [n.º de registro Beilstein 7701946])</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 2,97$ min; $m/z = 621$ (M+H)⁺</p>

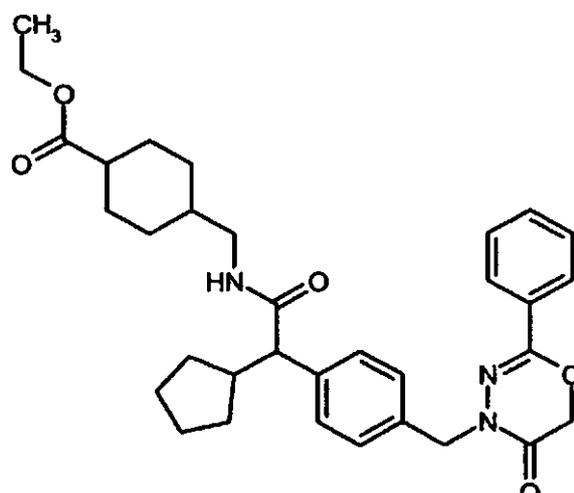
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
<p>122A</p>	<p>4-(((4-([2-(2-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil)fenil)(ciclopentil)acetil]-amino)metil)benzenocarboxilato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 53A y clorhidrato de 4-(aminometil)-benzenocarboxilato de metilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,95$ min; $m/z = 574$ (M+H)⁺.</p>
<p>123A</p>	<p>5-(((4-([4-(4-Clorofenil)-1-oxofalazin-2(1H)-il]metil)fenil)(ciclopentil)acetil]amino)metil)-furan-2-carboxilato de etilo</p>  <p>(a partir del ej. 65A y 5-(aminometil)furan-2-carboxilato de etilo [n.º de registro CAS 18707-63-6])</p>	<p>CL-EM (procedimiento 9): $R_t = 4,74$ min; $m/z = 624$ (M+H)⁺.</p>

(continuación)

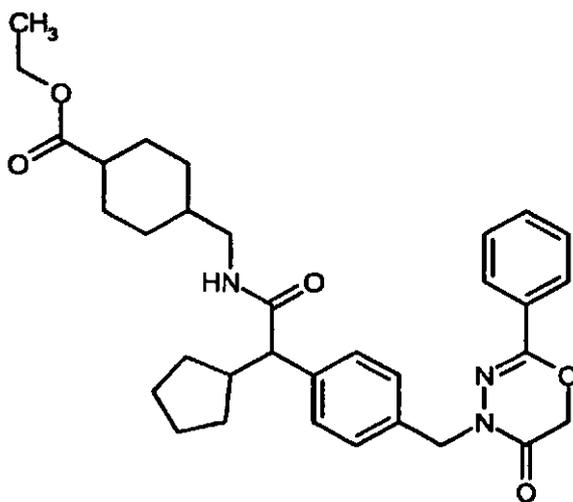
Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
124A	<p data-bbox="343 360 1045 443">4-({(4-{{(2-(4-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil}fenil)(ciclopentil)acetil]-amino}metil)benzenocarboxilato de metilo</p>  <p data-bbox="414 922 965 981">(a partir del ej. 72A y clorhidrato de 4-(aminometil)-benzenocarboxilato de metilo)</p>	CL-EM (procedimiento 9): $R_t = 4,29$ min; $m/z = 574 (M+H)^+$.
125A	<p data-bbox="343 1010 1045 1093">4-({(Ciclopentil(4-{{(2-(2-metoxifenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil}fenil)-acetil]amino}metil)benzenocarboxilato de metilo</p>  <p data-bbox="414 1563 965 1621">(a partir del ej. 54A y clorhidrato de 4-(aminometil)-benzenocarboxilato de metilo)</p>	CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,78$ min; $m/z = 570 (M+H)^+$.

(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
126A	<p>4-[[[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)amino]-metil]ciclohexanocarboxilato de etilo</p>  <p>(a partir del ej. 51A y clorhidrato de 4-(aminometil)-ciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla cis/trans) [n.º de registro Beilstein 10814930])</p>	CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,49$ min; $m/z = 560$ (M+H) ⁺ .

Ejemplos 127A -130A

- 5 4-[[[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]metil]ciclohexanocarboxilato de etilo (*isómero 1-4*)



- 10 Se separaron 297,5 mg del compuesto del ejemplo 126A en primer lugar por medio de HPLC preparativa en los dos diastereómeros cis-y trans racémicos [rendimiento: 63 mg de diastereómero 1, 171 mg de diastereómero 2; columna: Sunfire C18 OBD, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: agua/acetonitrilo 30:70 (v/v); flujo: 25 ml/min; temperatura: 24°C; detección UV: 210 nm]. Estos se separaron entonces a continuación mediante HPLC preparativa en fase quiral en los respectivos enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 250 mm x 20 mm; eluyente: etanol/isohecano 30:70 (v/v); flujo: 1,0 ml/min; temperatura: 30°C; detección UV: 220 nm]:

Ejemplo 127A (*diastereómero 1, enantiómero 1*):

Rendimiento: 31 mg

R_t 5,63 min; pureza >98,5%; >99,0% de ee (columna Daicel s.o.)

Ejemplo 128A (*diastereómero 1, enantiómero 2*):

Rendimiento: 25 mg

5 R_t 6,00 min; pureza >99,0%; >99,0% de ee (columna Daicel s.o.)

Ejemplo 129A (*diastereómero 2, enantiómero 1*):

Rendimiento: 77 mg

R_t 5,81 min; pureza >99,0%; >99,0% de ee (columna Daicel s.o.)

Ejemplo 130A (*diastereómero 2, enantiómero 2*):

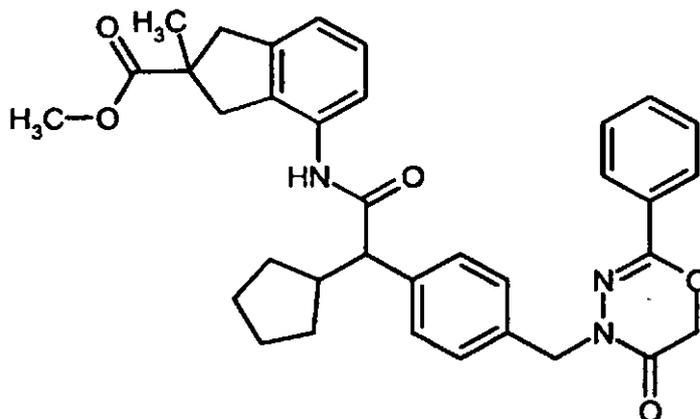
10 Rendimiento: 91 mg

R_t 7,01 min; pureza >99,8%; >99,0% de ee (columna Daicel s.o.).

Ejemplo 131A

4-[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo

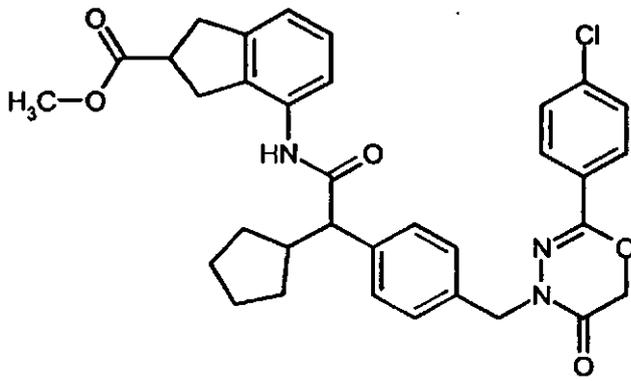
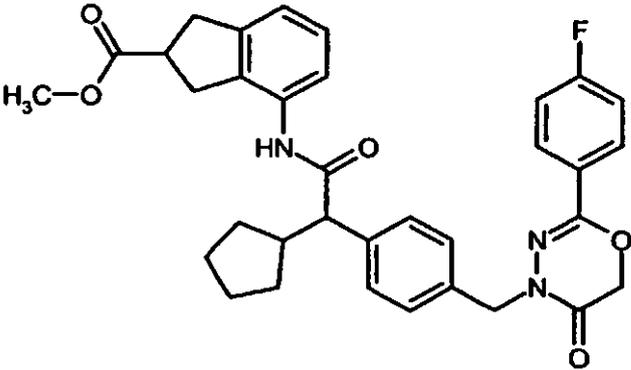
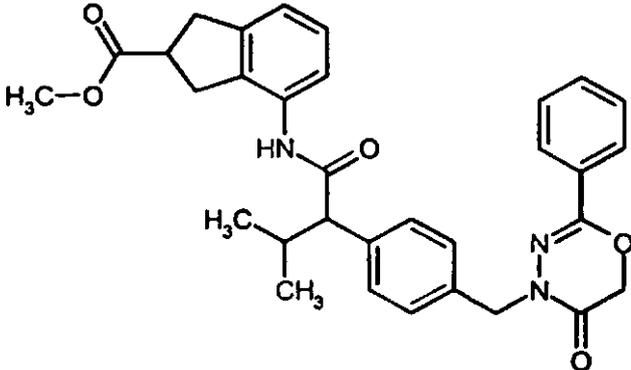
15



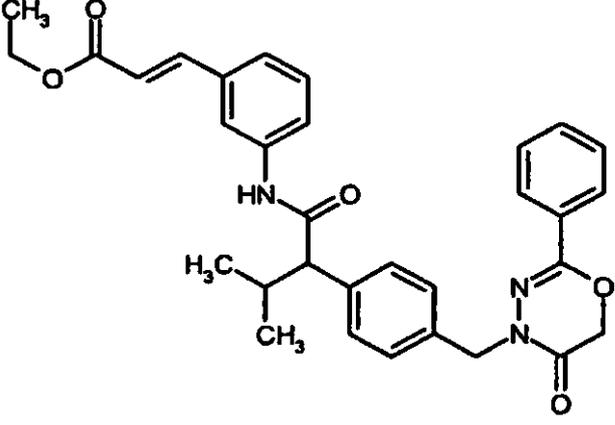
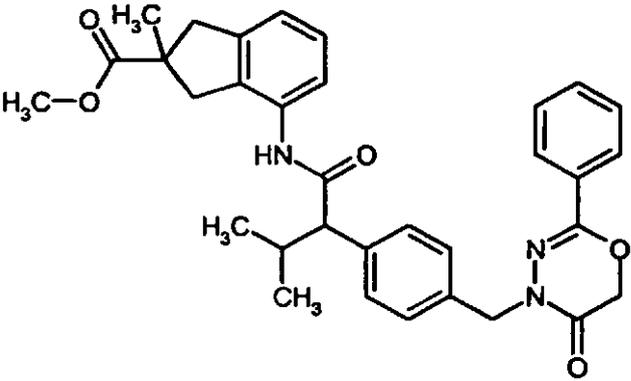
20 Una disolución de 200 mg (0,97 mmol) de ácido ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acético (enantiómero 2, ejemplo 77A), 459 mg (1,2 mmol) de 4-amino-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo (ejemplo 95A), 556 mg (1,46 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) y 5 ml de piridina en 20 ml de DMF se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras finalizar la reacción se vertió la mezcla de reacción en agua helada, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa tres veces con terc-butilmetiléter. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, y tras la filtración se separó el disolvente a vacío hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 448 mg (0,77 mmol, 79% d. t.) de un aceite incoloro.

25 CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,54 min; m/z = 580 (M+H)⁺.

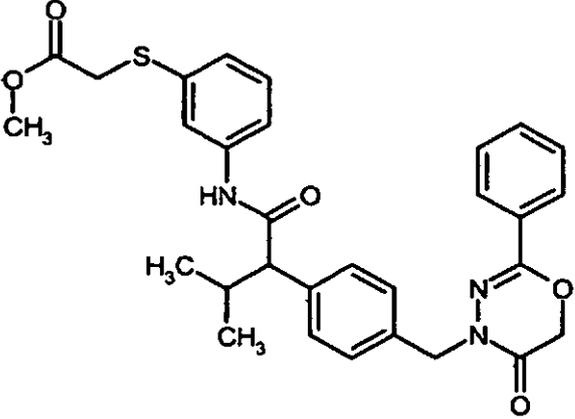
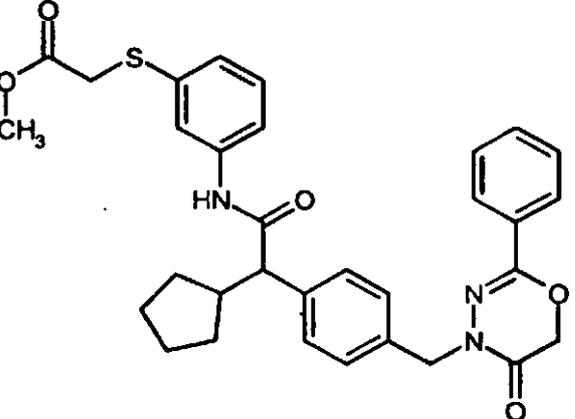
De manera análoga se obtuvieron los compuestos mencionados en la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
132A	<p>4-[[[4-[[2-(4-Clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil]fenil](ciclopentil)-acetil]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 72A y ej. 88A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,47(1H, s), 7,76 (2H, d), 7,51 (2H, d), 7,40 (2H, d), 7,35-7,26 (3H, m), 7,05 (1H, t), 6,95 (1H, d), 4,91 (2H, s), 4,85 (2H, s), 3,62(3H, s), 3,51 (1H, d), 3,39-3,25 (1H, m), 3,20-2,92 (4H, m), 2,61-2,41 (1H, m), 1,88-1,71 (1H, m), 1,71-1,25 (6H, m), 1,04-0,90 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,65 min; m/z = 600 (M)⁺.</p>
133A	<p>4-[[[4-[[2-(4-Fluorofenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil]fenil](ciclopentil)-acetil]amino]-2,3-dihidro-1 H-inden-2-carboxilato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 75A y ej. 88A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 13): R_t = 2,79 min; m/z = 584 (M+H)⁺.</p>
134A	<p>4-[(3-Metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-butanoil)amino]-2,3-dihidro-1 H-inden-2-carboxilato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 59A y ej. 88A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,49 (1H, s), 7,76 (2H, d), 7,53-7,26 (8H, m), 7,05 (1H, t), 6,95 (1H, d), 4,91 (2H, s), 4,86 (2H, s), 3,62 (3H, s), 3,42-3,27 (2H, m), 3,21-2,92 (4H, m), 2,39-2,21 (1H, m), 1,02 (3H, d), 0,65 (3H, d).</p> <p>CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,45 min; m/z = 540 (M+H)⁺.</p>

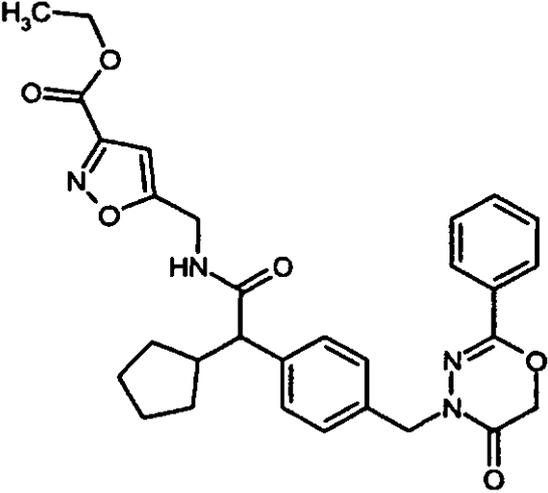
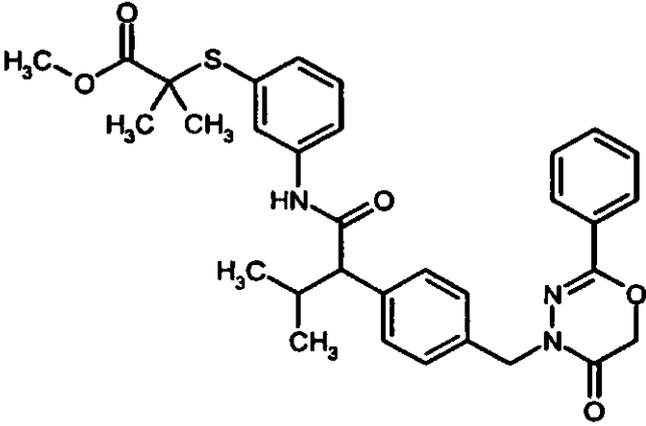
(continuaicón)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
135A	<p>(2E)-3-{3-[(3-Metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil]-butanoil)amino]fenil}prop-2-enoato de etilo</p>  <p>(a partir del ej. 79A y (2E)-3-(3-aminofenil)-prop-2-enoato de etilo [n.º de registro CAS 6328-01-4])</p>	CL-EM (procedimiento 11): R _t = 1,51 min; m/z = 540 (M+H) ⁺ .
136A	<p>2-Metil-4-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil]-butanoil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 79A y ej. 95A)</p>	CL-EM (procedimiento 7): R _t = 2,97 min; m/z = 554 (M+H) ⁺ .

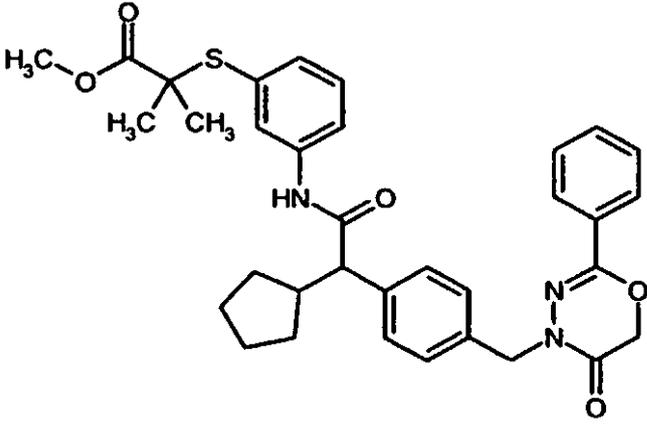
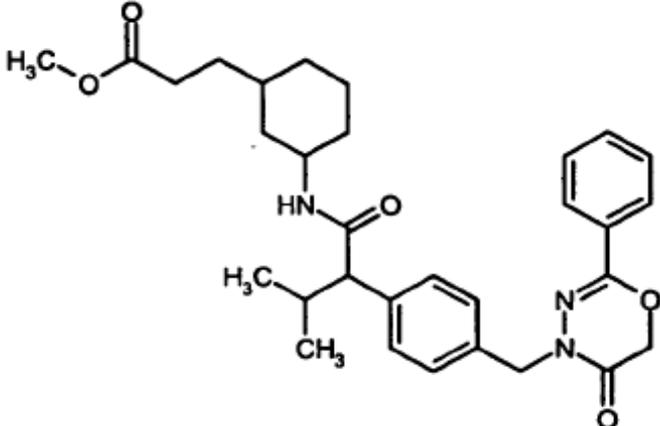
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
137A	<p data-bbox="403 394 1074 450">((3-[(3-Metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-butanoil)amino]fenil)sulfanil)acetato de metilo</p>  <p data-bbox="403 936 1074 992">(a partir del ej. 79A y [(3-aminofenil)-sulfanil]acetato de metilo [n.º de registro CAS 933371-82-5])</p>	<p data-bbox="1106 394 1409 645">RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 10,12 (1H, s), 7,75 (2H, d), 7,63 (1H, s), 7,54-7,28 (8H, m), 7,20 (1H, t), 6,99 (1H, d), 4,89 (2H, s), 4,84 (2H, s), 3,84 (2H, s), 3,59 (3H, s), 3,21 (1H, d), 2,40-2,24 (1H, m), 1,00 (3H, d), 0,68 (3H, d).</p> <p data-bbox="1106 667 1409 745">CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,88 min; m/z = 546 (M+H)⁺.</p>
138A	<p data-bbox="403 1021 1074 1077">((3-[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]fenil)sulfanil)acetato de metilo</p>  <p data-bbox="403 1570 1074 1626">(a partir del ej. 77A y [(3-aminofenil)-sulfanil]acetato de metilo [n.º de registro CAS 933371-82-5])</p>	<p data-bbox="1106 1021 1409 1294">RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 10,08 (1H, s), 7,74 (2H, d), 7,61 (1H, s), 7,52-7,26 (8H, m), 7,19 (1H, t), 6,98 (1H, d), 4,88 (2H, s), 4,83 (2H, s), 3,83 (2H, s), 3,58 (3H, s), 3,31 (1H, d), 2,61-2,45 (1H, m), 1,83-1,69 (1H, m), 1,68-1,15 (6H, m), 1,03-0,85 (1H, m).</p> <p data-bbox="1106 1317 1409 1395">CL-EM (procedimiento 7): R_t = 3,02 min; m/z = 572 (M+H)⁺.</p>

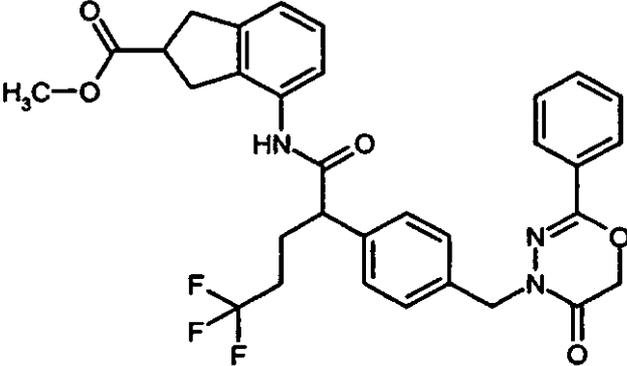
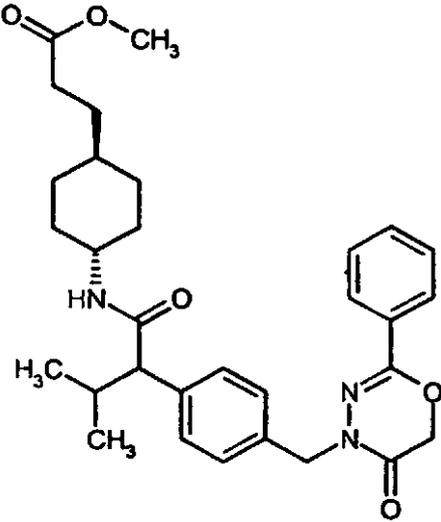
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
139A	<p>5-[[[Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil]acetil-amino]metil]isoxazol-3-carboxilato de etilo</p>  <p>(a partir del ej. 77 A y ej. 101A)</p>	CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,81$ min; $m/z = 545$ $(M+H)^+$.
140A	<p>2-Metil-2-({3-[[[3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil]butanoil-amino]fenil]sulfanil]propanoato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 79A y ej. 102A)</p>	CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 3,01$ min; $m/z = 574$ $(M+H)^+$.

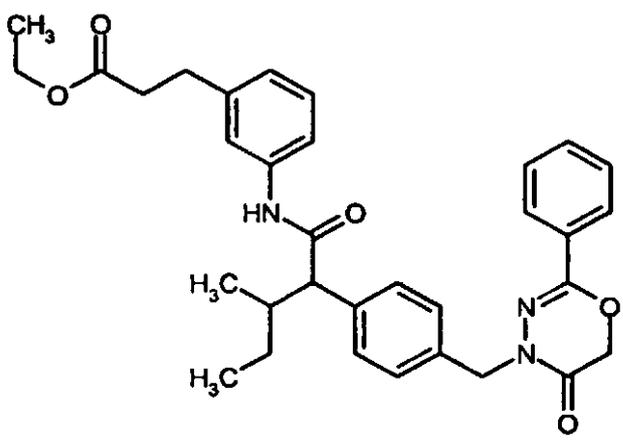
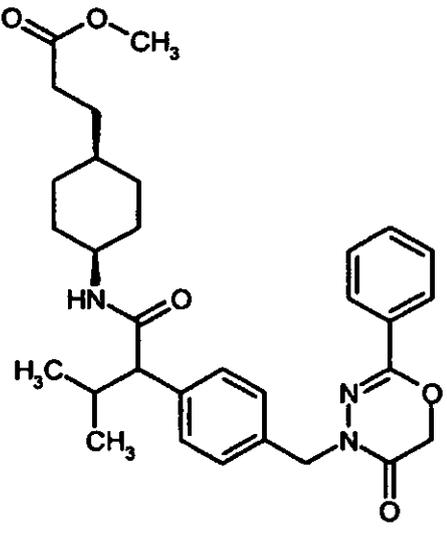
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
141A	<p>2-({3-[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil)-acetil]amino]fenil}sulfanil)-2-metilpropanoato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 77A y ej. 102A)</p>	CL-EM (procedimiento 7): R_t = 3,12 min; m/z = 600 (M+H) ⁺ .
142A	<p>3-{3-[(3-Metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil)-butanoil]amino]ciclohexil}propanoato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 79A y ej. 100A)</p>	CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,78 min; m/z = 534 (M+H) ⁺ .

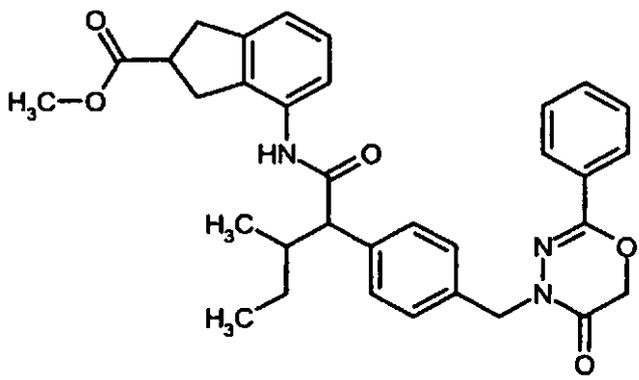
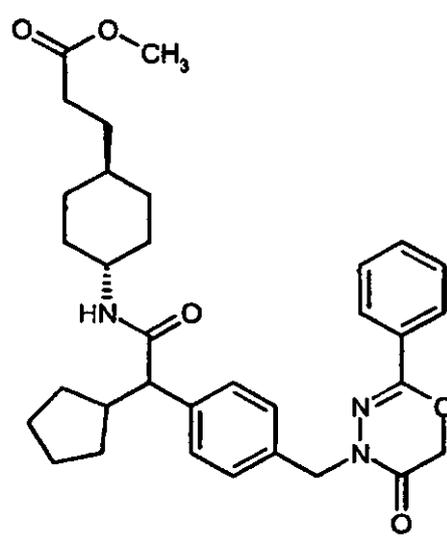
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
143A	<p>4-[(5,5,5-Trifluoro-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-pentanoil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 60A y ej. 89A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,44$ min; $m/z = 594$ $(M+H)^+$.</p>
144A	<p>3-[trans-4-[(3-Metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil}butanoil)amino]ciclohexil]propanoato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 79A y ej. 98A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,83 (1H, d), 7,76 (2H, d), 7,53-7,40 (3H, m), 7,32-7,22 (4H, m), 4,90 (2H, s), 4,84 (2H, s), 3,56 (3H, s), 3,41-3,28 (1H, m), 2,93 (1H, d), 2,27 (2H, t), 2,22-2,11 (1H, m), 1,87-1,75 (1H, m), 1,72-1,49 (2H, m), 1,44-1,31 (2H, m), 1,31-1,18 (2H, m), 1,18-0,95 (2H, m), 0,95-0,77 (2H, m), 0,91 (3H, d), 0,59 (3H, d). CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,41$ min; $m/z = 534$ $(M+H)^+$.</p>

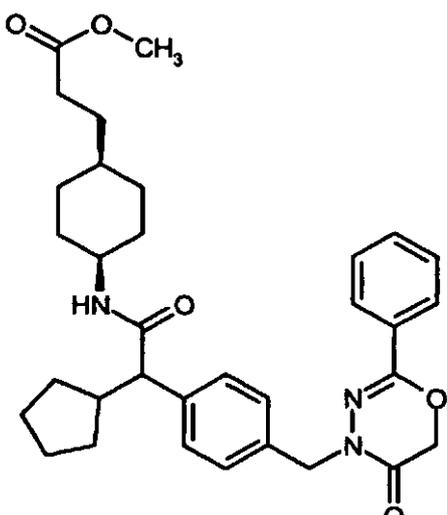
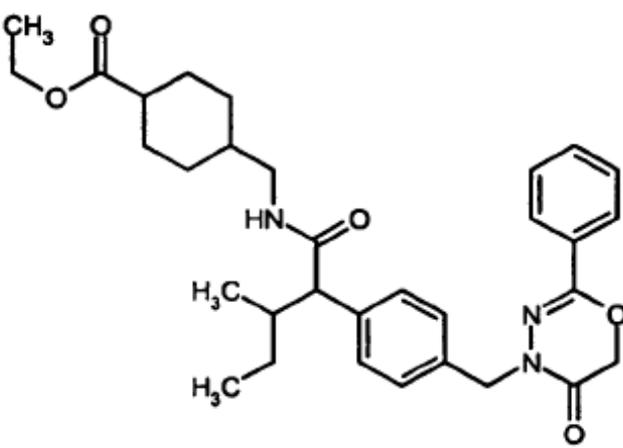
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
145A	<p>3-{cis-4-[(3-Metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-butanoil)amino]ciclohexil}propanoato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 79A y ej. 99A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,95 (1H, s), 7,75 (2H, d), 7,54-7,40 (3H, m), 7,35-7,21 (4H, m), 4,91 (2H, s), 4,84 (2H, s), 3,74-3,62 (1H, m), 3,57 (3H, s), 3,11 (1H, d), 2,28 (2H, t), 2,22-2,11 (1H, m), 1,61-1,19 (11H, m), 0,91 (3H, d), 0,61 (3H, d).</p> <p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,78 min; m/z = 534 (M+H)⁺.</p>
146A	<p>3-{3-[(3-Metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-pentanoil)amino]fenil}propanoato de etilo</p>  <p>(a partir del ej. 61A y 3-(3-aminofenil)propanoato de etilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,54 min; m/z = 556 (M+H)⁺.</p>

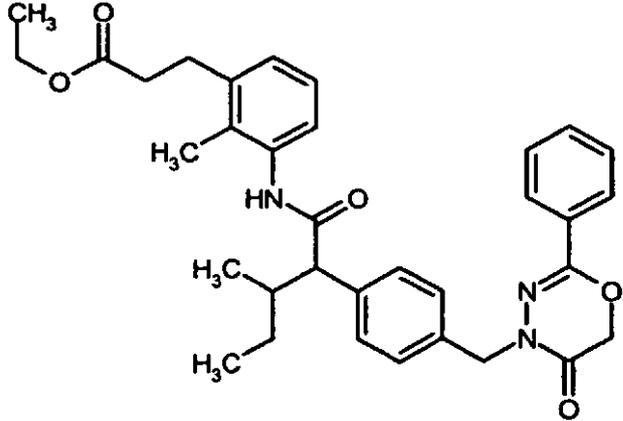
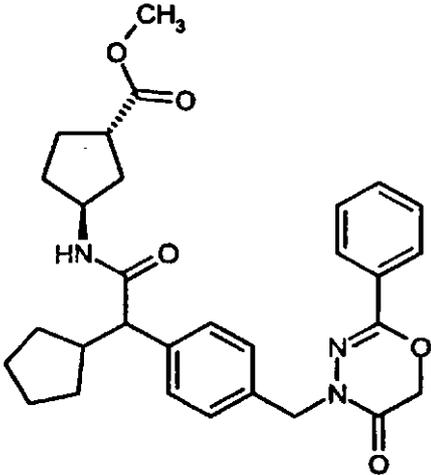
(cotinuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
147A	<p>4-[(3-Metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-pentanoil)amino]-2,3-dihidro-1 H-inden-2-carboxilato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 61A y ej. 89A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,45$ min; $m/z = 554$ $(M+H)^+$.</p>
148A	<p>3-{trans-4-[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]ciclohexil}propanoato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 77A y ej. 98A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,80 (1H, d), 7,76 (2H, d), 7,54-7,41 (3H, m), 7,28 (4H, q), 4,91 (2H, s), 4,83 (2H, s), 3,56 (3H, s), 3,41-3,31 (1H, m), 3,08 (1H, d), 2,55-2,39 (1H, m), 2,27 (2H, t), 1,86-1,75 (1H, m), 1,75-0,78 (18H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,90$ min; $m/z = 560$ $(M+H)^+$.</p>

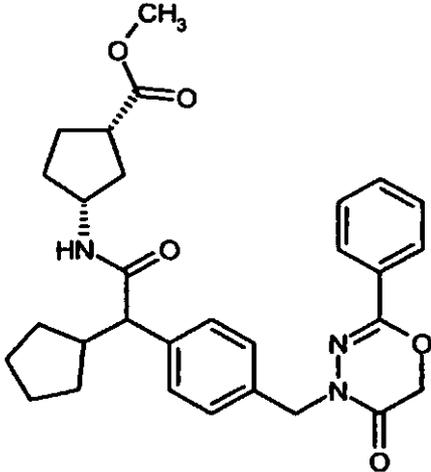
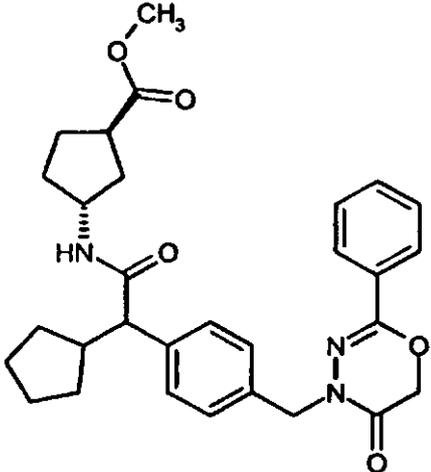
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
149A	<p>3-{cis-4-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil)-acetil]amino]ciclohexil}propanoato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 77 A y ej. 99A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,82-7,69 (3H, m), 7,54-7,40 (3H, m), 7,33 (2H, d), 7,26 (2H, d), 4,91 (2H, s), 4,84 (2H, s), 3,74-3,61 (1H, m), 3,57 (3H, s), 3,26 (1H, d), 2,55-2,39 (1H, m), 2,28 (2H, t), 1,73-1,10 (16H, m), 0,99-0,78 (3H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,90 min; m/z = 560 (M+H)⁺.</p>
150A	<p>4-[[[3-Metil-2-{4-[(5-ovo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil]pentanoil]-amino]metil]ciclohexanocarboxilato de etilo</p>  <p>(a partir del ej. 61A y 4-(aminometil)-ciclohexanocarboxilato de etilo (mezcla de isómeros; n.º de registro Beilstein 10777142))</p>	<p>CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,45 min; m/z = 548 (M+H)⁺.</p>

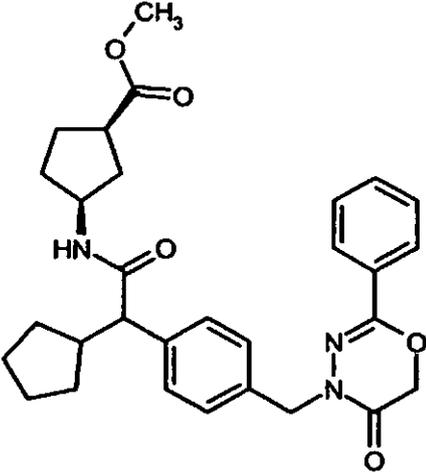
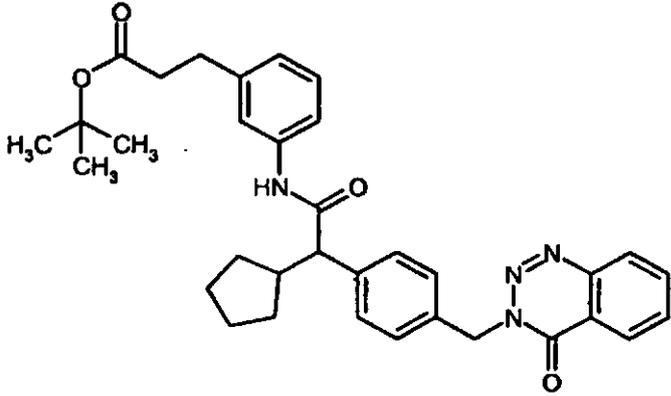
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
151A	<p>3-{2-Metil-3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-pentanoil)amino]fenil}propanoato de etilo</p>  <p>(a partir del ej. 61A y ej. 97A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,49$ min; $m/z = 570$ $(M+H)^+$.</p>
152A	<p>(1S,3S)-3-[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]ciclopentancarboxilato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 77A y clorhidrato de (1S,3S)-3-amino-ciclopentancarboxilato de metilo [n.º de registro CAS 222530-45-2])</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,00 (1H, d), 7,78 (2H, d), 7,54-7,39 (3H, m), 7,37-7,20 (4H, m), 4,91 (2H, s), 4,84 (2H, s), 4,05-3,91 (1H, m), 3,55 (3H, s), 3,08 (1H, d), 2,94-2,81 (1H, m), 2,60-2,39 (1H, m), 1,99-1,78 (3H, m), 1,75-1,10 (10H, m), 0,96-0,81 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,68$ min; $m/z = 518$ $(M+H)^+$.</p>

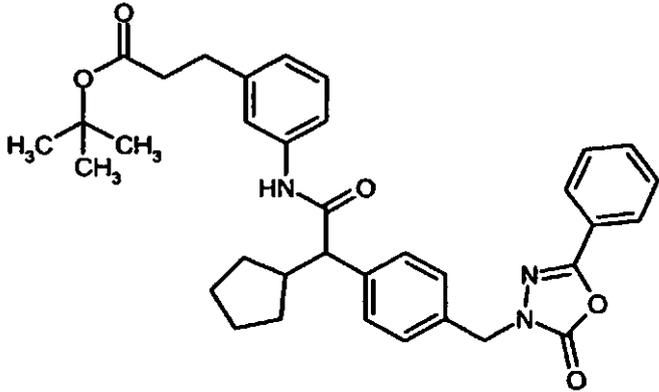
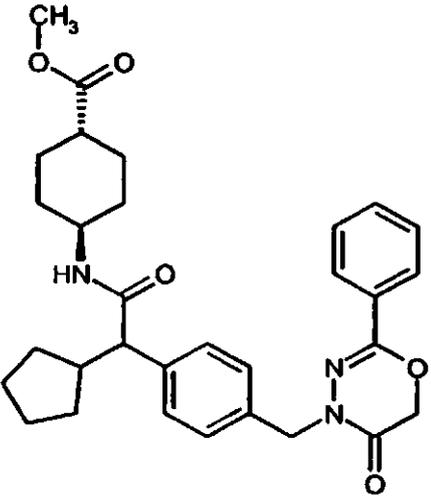
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
153A	<p>(1S,3R)-3-[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]ciclopentancarboxilato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 77A y clorhidrato de (1S,3R)-3-amino-ciclopentancarboxilato de metilo [n.º de registro CAS 180323-49-3])</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 8,01 (1H, d), 7,77 (2H, d), 7,54-7,41 (3H, m), 7,29 (4H, q), 4,91 (2H, s), 4,83 (2H, s), 3,98-3,85 (1H, m), 3,59 (3H, s), 3,10 (1H, d), 2,84-2,70 (1H, m), 2,58-2,39 (1H, m), 2,23-2,10 (1H, m), 1,84-1,11 (12H, m), 0,96-0,81 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,69 min; m/z = 518 (M+H)⁺.</p>
154A	<p>(1R,3R)-3-[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]ciclopentancarboxilato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 77A y clorhidrato de (1R,3R)-3-amino-ciclopentancarboxilato de metilo [n.º de registro CAS 489446-79-9])</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,99 (1H, d), 7,76 (2H, d), 7,55-7,41 (3H, m), 7,28 (4H, q), 4,91 (2H, s), 4,84 (2H, s), 4,04-3,92 (1H, m), 3,58 (3H, s), 3,09 (1H, d), 2,95-2,82 (1H, m), 2,58-2,39 (1H, m), 2,01-1,85 (2H, m), 1,84-1,12 (11H, m), 0,95-0,82 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,66 min; m/z = 518 (M+H)⁺.</p>

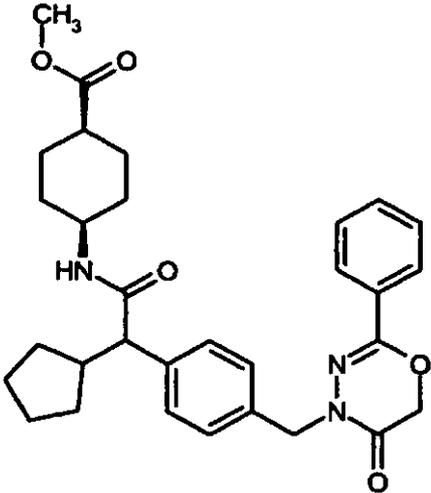
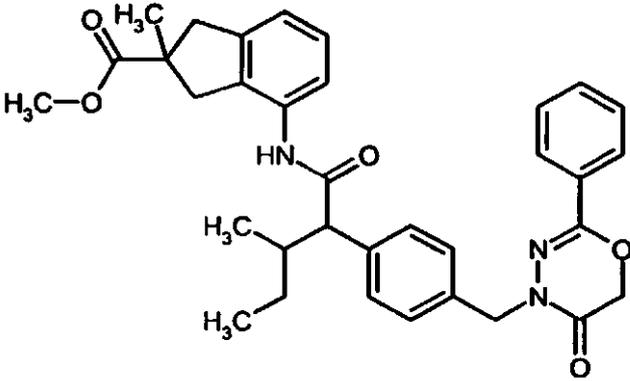
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
155A	<p>(1R,3S)-3-[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]ciclopentancarboxilato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 77A y clorhidrato de (1R,3S)-3-amino-ciclopentancarboxilato de metilo [n.º de registro CAS 180196-56-9])</p>	CL-EM (procedimiento 11): R _t = 1,39 min; m/z = 518 (M+H) ⁺ .
156A	<p>3-{3-[(Ciclopentil{4-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil]fenil}-acetil)amino]-fenil}propanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir del ej. 56A y 3-(3-aminofenil)-propanoato de terc-butilo [n.º de registro Beilstein 10341419])</p>	CL-EM (procedimiento 7): R _t = 3,14 min; m/z = 565 (M-H) ⁻ .

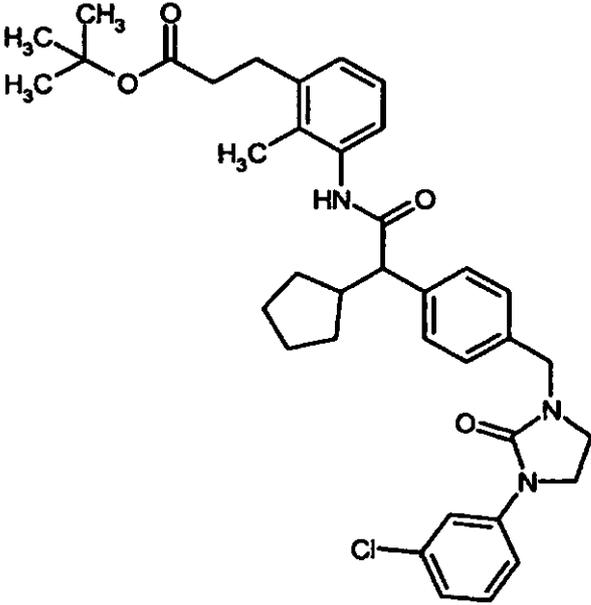
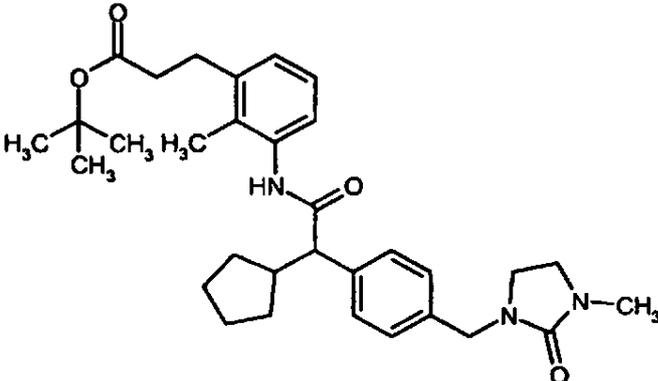
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
157A	<p>3-{3-[(Ciclopentil{4-[(2-oxo-5-fenil-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-fenil}propanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir del ej. 57A y 3-(3-aminofenil)-propanoato de terc-butilo [n.º de registro Beilstein 10341419])</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 3,24$ min; $m/z = 580$ (M-H)⁻</p>
158A	<p>trans-4-[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]ciclohexanocarboxilato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 77A y clorhidrato de trans-4-aminociclohexanocarboxilato de metilo [n.º de registro CAS 61367-07-5])</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,85 (1H, d), 7,76 (2H, d), 7,53-7,40 (3H, m), 7,29 (4H, q), 4,91 (2H, s), 4,83 (2H, s), 3,68-3,55 (1H, m), 3,59 (3H, s), 3,20 (1H, d), 2,48-2,39 (1H, m), 1,88-1,73 (2H, m), 1,73-1,35 (10H, m), 1,35-1,12 (4H, m), 0,99-0,82 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,76$ min; $m/z = 532$ (M+H)⁺.</p>

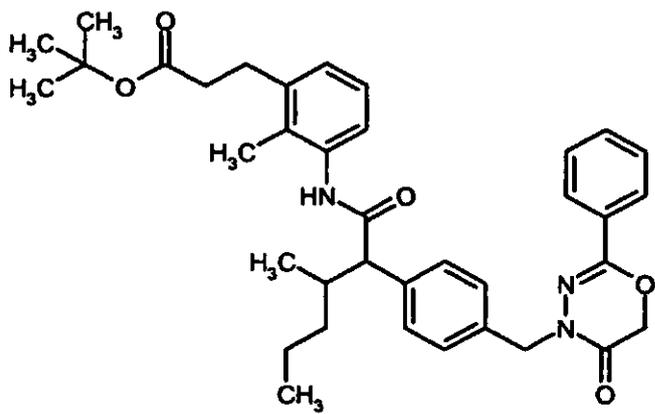
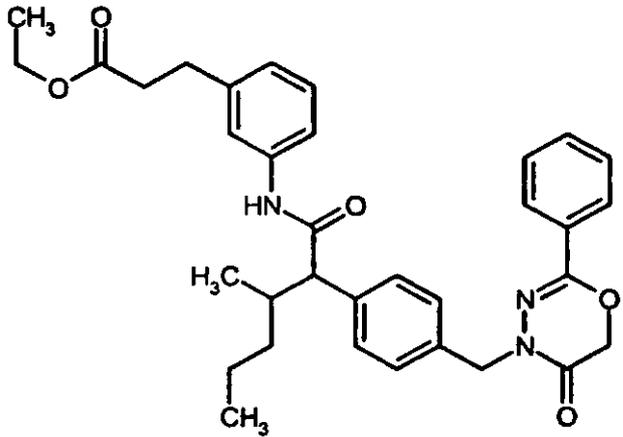
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
159A	<p>cis-4-[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]ciclohexanocarboxilato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 77A y clorhidrato de cis-aminociclohexanocarboxilato de metilo [n.º de registro CAS 61367-16-6])</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,85 (1H, d), 7,76 (2H, d), 7,54-7,41 (3H, m), 7,28 (4H, q), 4,91 (2H, s), 4,83 (2H, s), 3,56 (3H, s), 3,42-3,55 (1H, m), 3,09 (1H, d), 2,57-2,39 (1H, m), 2,29-2,16 (1H, m), 1,94-1,78 (3H, m), 1,77-1,01 (12H, m), 0,95-0,82 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,73 min; m/z = 532 (M+H)⁺.</p>
160A	<p>2-Metil-4-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-pentanoil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 61A y ej. 95A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,53 min; m/z = 568 (M+H)⁺.</p>

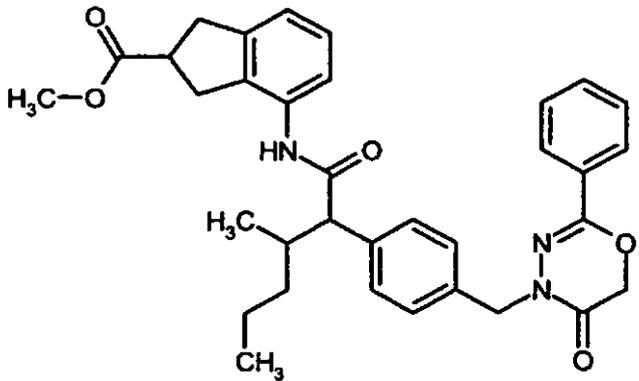
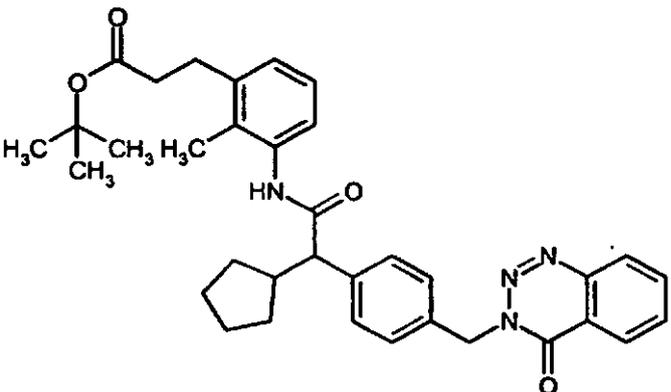
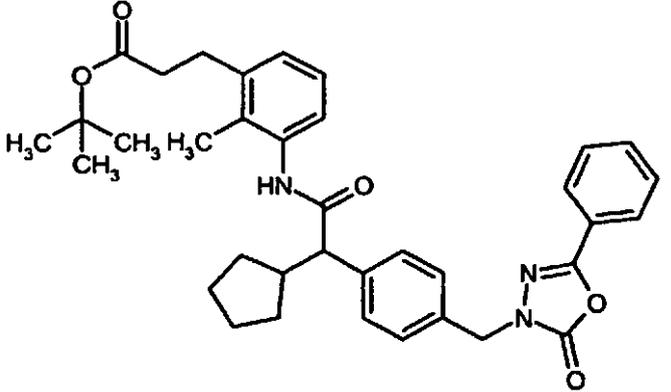
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
161A	<p>3-(3-[[[4-[[3-(3-Clorofenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]metil]fenil](ciclopentil)-acetil]amino]-2-metilfenil]propanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir del ej. 67A y ej. 96A)</p>	CL-EM (procedimiento 10): R _t = 2,83 min; m/z = 648 (M+NH ₄) ⁺ .
162A	<p>3-{3-[(Ciclopentil{4-[(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil]propanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir del ej. 66A y ej. 96A)</p>	CL-EM (procedimiento 11): R _t = 1,43 min; m/z = 551 (M+NH ₄) ⁺ .

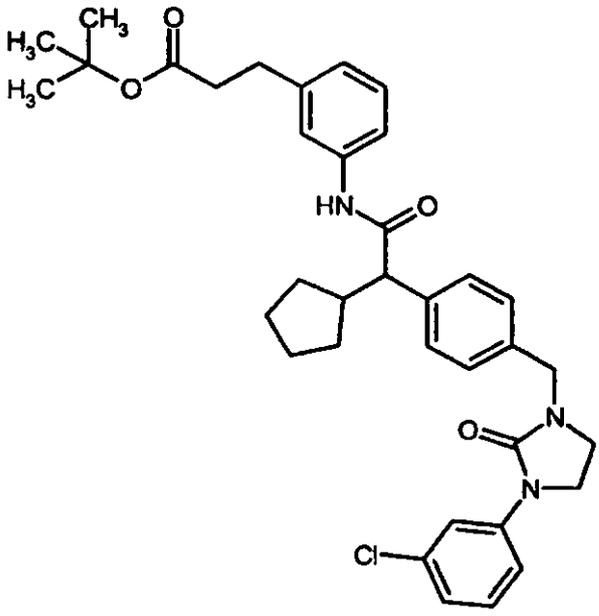
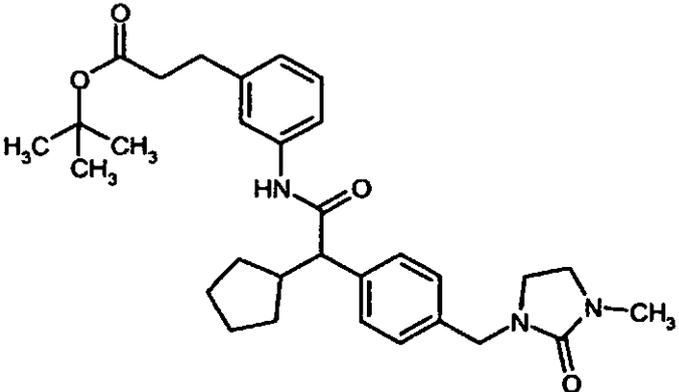
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
163A	<p>3-{2-Metil-3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil}hexanoil)amino]fenil}propanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir del ej. 62A y ej. 96A)</p>	CL-EM (procedimiento 11): R _t = 1,68 min; m/z = 634 (M+Na) ⁺ , 610 (M-H) ⁻ .
164A	<p>3-{3-[(3-Metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil}-hexanoil)amino]fenil}propanoato de etilo</p>  <p>(a partir del ej. 62A y 3-(3-aminofenil)propanoato de etilo)</p>	CL-EM (procedimiento 7): R _t = 3,04 min; m/z = 570 (M+H) ⁺ .

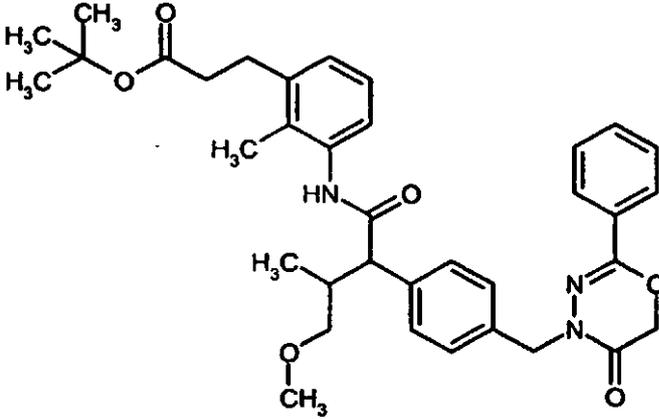
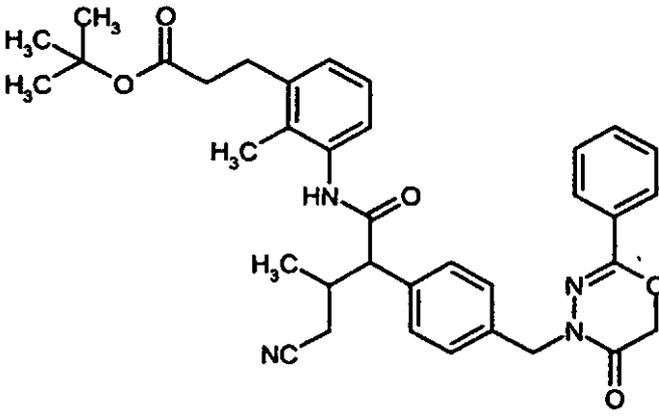
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
165A	<p>4-[(3-Metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-hexanoil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 62A y ej. 89A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,96$ min; $m/z = 568$ $(M+H)^+$.</p>
166A	<p>3-{3-[(Ciclopentil{4-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir del ej. 56A y ej. 96A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,46 (1H, d), 8,28-8,21 (2H, m), 8,10 (1H, t), 7,95 (1H, t), 7,40 (2H, d), 7,33 (2H, d), 7,04-6,92 (3H, m), 5,57 (2H, s), 3,45 (1H, d), 2,77 (2H, t), 2,61-2,48 (1H, m), 2,41 (2H, t), 1,98 (3H, s), 1,89-1,75 (1H, m), 1,74-1,40 (4H, m), 1,40-1,28 (2H, m), 1,36 (9H, s), 1,02-0,88 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,57$ min; $m/z = 603$ $(M+Na)^+$.</p>
167A	<p>3-{3-[(Ciclopentil{4-[(2-oxo-5-fenil-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir del ej. 57A y ej. 96A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,77$ min; $m/z = 613$ $(M+NH_4)^+$.</p>

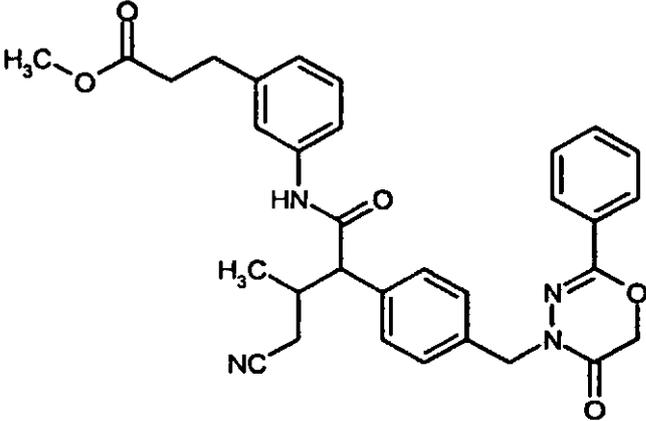
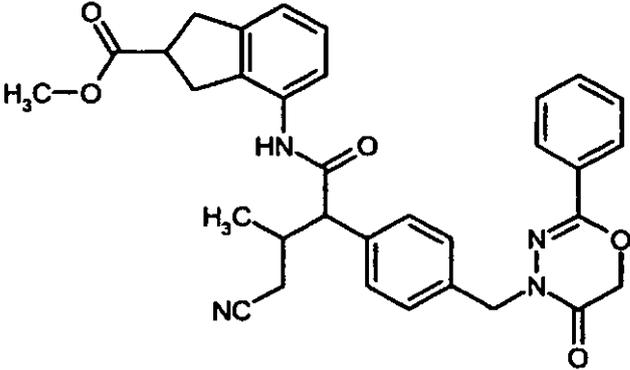
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
168A	<p>3-(3-[[4-[[3-(3-Clorofenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]metil]fenil](ciclopentil)acetil]-amino]fenil)propanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir del ej. 67A y 3-(3-aminofenil)-propanoato de terc-butilo)</p>	CL-EM (procedimiento 10): R _t = 2,86 min; m/z = 634 (M+NH ₄) ⁺ .
169A	<p>3-{3-[(Ciclopentil{4-[(3-metil-2-oxo-imidazolidin-1-il)metil]fenil}acetil)amino]-fenil}propanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir del ej. 66A y 3-(3-aminofenil)-propanoato de terc-butilo)</p>	CL-EM (procedimiento 11): R _t = 1,44 min; m/z = 518 (M-H) ⁻ .

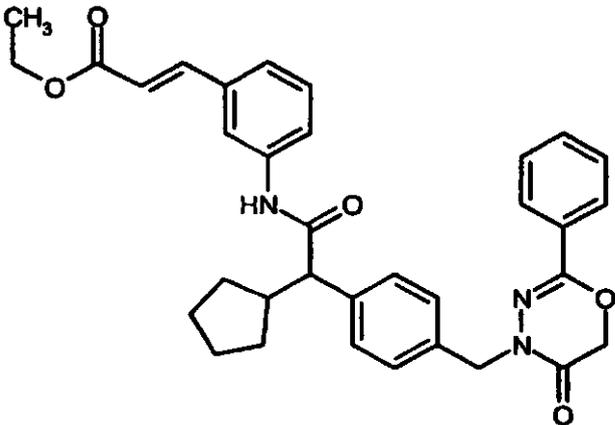
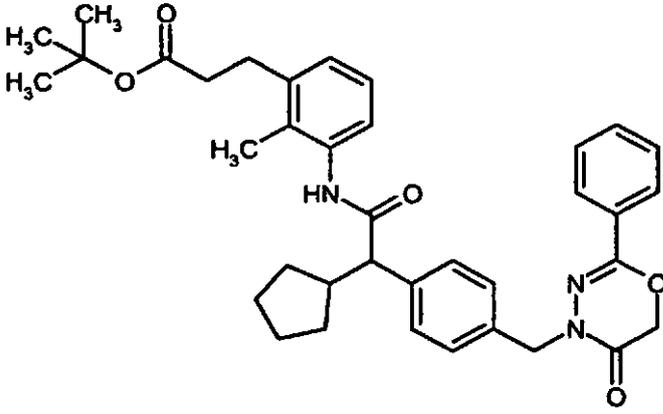
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
<p>170A</p>	<p>3-{3-[(4-Metoxi-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil]butanoil)amino]-2-metilfenil}propanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir del ej. 64A y ej. 96A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,94 min; m/z = 614 $(M+H)^+$.</p>
<p>171A</p>	<p>3-{3-[(4-Ciano-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil]butanoil)amino]-2-metilfenil}propanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir del ej. 63A y ej. 96A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,47 min; m/z = 626 $(M+NH_4)^+$.</p>

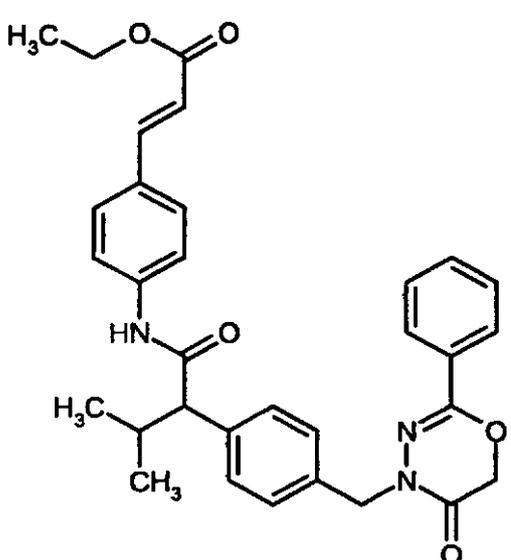
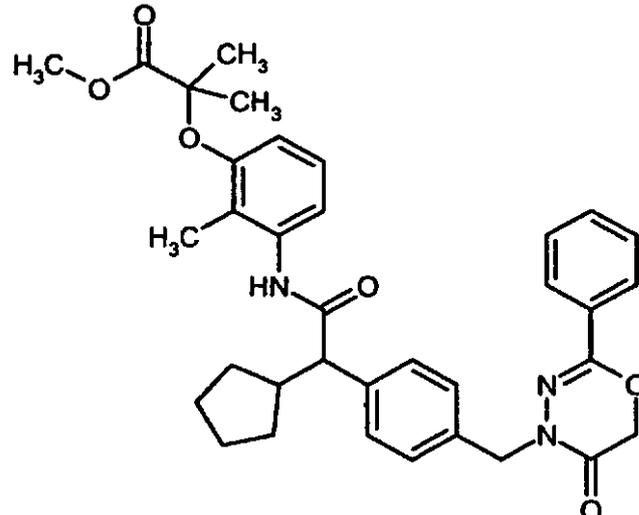
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
172A	<p data-bbox="403 342 1074 427">3-{3-[(4-Ciano-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil]butanoil)amino]fenil}propanoato de metilo</p>  <p data-bbox="416 904 1062 936">(a partir del ej. 63A y 3-(3-aminofenil)-propanoato de metilo)</p>	<p data-bbox="1106 342 1415 427">CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,58 min; m/z = 553 (M+H)⁺.</p>
173A	<p data-bbox="403 965 1074 1050">4-[(4-Ciano-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil]-butanoil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo</p>  <p data-bbox="584 1476 895 1507">(a partir del ej. 63A y ej. 89A)</p>	<p data-bbox="1106 965 1415 1050">CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,59 min; m/z = 565 (M+H)⁺.</p>

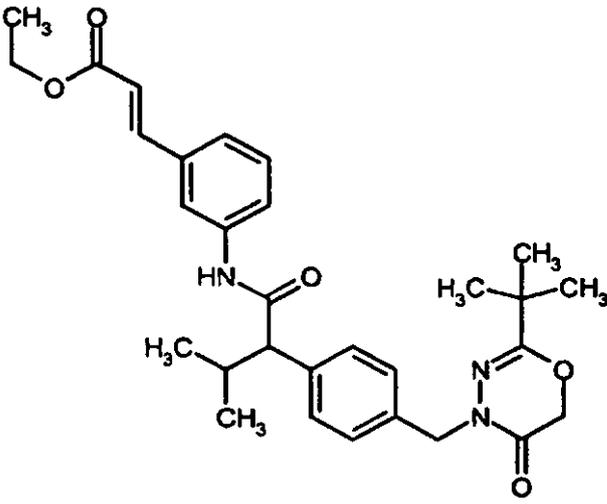
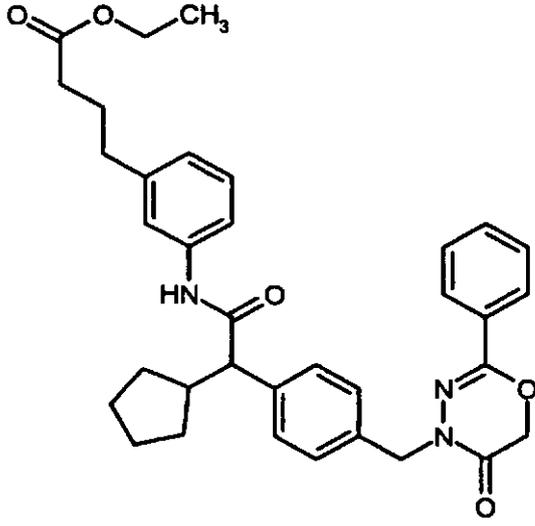
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
174A	<p>(2E)-3-[[3-[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil]-acetil)amino]fenil]prop-2-enoato de etilo</p>  <p>(a partir del ej. 77A y (2E)-3-(3-aminofenil)-prop-2-enoato de etilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,58$ min; $m/z = 566$ $(M+H)^+$.</p>
175A	<p>3-[[3-[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil]-acetil)amino]-2-metilfenil]propanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir del ej. 77A y ej. 96A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,46 (1H, d), 7,78 (2H, d), 7,55-7,38 (5H, m), 7,31 (2H, d), 7,05-6,91 (3H, m), 4,92 (2H, s), 4,86 (2H, s), 3,45 (1H, d), 2,76 (2H, t), 2,61-2,46 (1H, m), 2,40 (2H, t), 1,96 (3H, s), 1,89-1,76 (1H, m), 1,75-1,28 (6H, m), 1,35 (9H, s), 1,06-0,81 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,79$ min; $m/z = 632$ $(M+Na)^+$.</p>

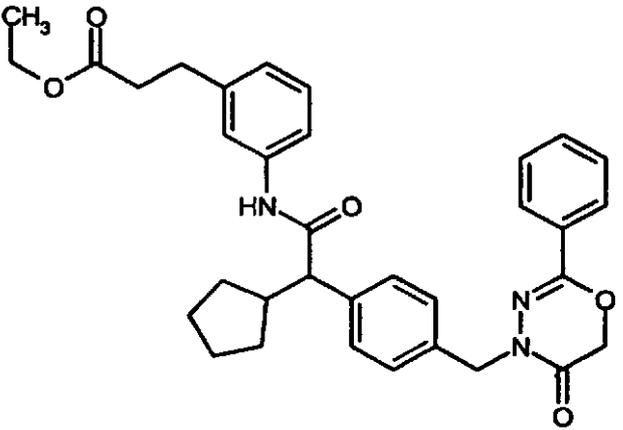
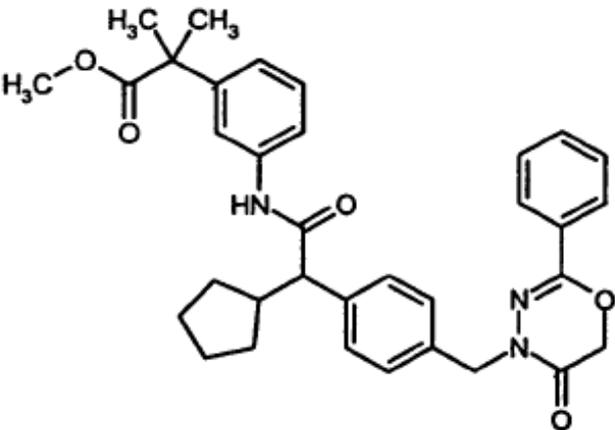
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
176A	<p>(2E)-3-{4-[(3-Metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil)-butanoil)amino]fenil}prop-2-enoato de etilo</p>  <p>(a partir del ej. 79A y (2E)-3-(4-aminofenil)-prop-2-enoato de etilo)</p>	CL-EM (procedimiento 11): R _t = 1,50 min; m/z = 540 (M+H) ⁺ .
177A	<p>2-{3-[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)-amino]-2-metilfenoxi}-2-metilpropanoato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 77 A y ej. 104A)</p>	CL-EM (procedimiento 7): R _t = 3,05 min; m/z = 598 (M+H) ⁺ .

(continuación)

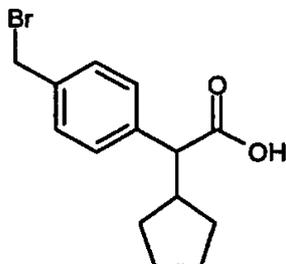
Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
<p>178A</p>	<p>(2E)-3-{3-[(2-{4-[(2-terc-butil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-3-metilbutanoil)amino]fenil}prop-2-enoato de etilo</p>  <p>(a partir del ej. 58A y (2E)-3-(3-aminofenil)-prop-2-enoato de etilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 3,08 min; m/z = 520 (M+H)⁺.</p>
<p>179A</p>	<p>4-{3-[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]fenil}butanoato de etilo</p>  <p>(a partir del ej. 77A y 4-(3-aminofenil)butanoato de etilo [n.º de registro Beilstein 10431434])</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 3,16 min; m/z = 582 (M+H)⁺.</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
180A	<p>3-{3-[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]fenil}propanoato de etilo</p>  <p>(a partir del ej. 77A y 3-(3-aminofenil)propanoato de etilo)</p>	CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 3,03$ min; $m/z = 568$ $(M+H)^+$.
181A	<p>2-{3-[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]fenil}-2-metilpropanoato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 77A y 2-(3-aminofenil)-2-metilpropanoato de metilo)</p>	CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,55$ min; $m/z = 568$ $(M+H)^+$.

Ejemplo 182A

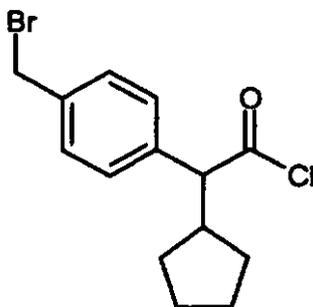
Ácido [4-(bromometil)fenil](ciclopentil)acético



- 5 Una disolución de 500 mg (1,415 mmol) de [4-(bromometil)fenil](ciclopentil)acetato de terc-butilo (ejemplo 10A) en 5 ml de diclorometano se mezcló con 1,635 ml (2,420 g, 21,228 mmol) de ácido trifluoroacético. Se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo la mezcla con éster etílico del ácido acético. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se obtuvieron 364 mg (87% d. t.) del compuesto del título.
- 10 CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,09$ min; $m/z = 295$ (M-H).

Ejemplo 183A

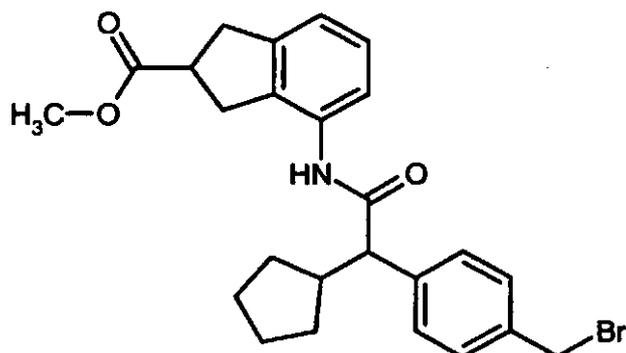
Cloruro de [4-(bromometil)fenil](ciclopentil)acetilo



- 15 Se disolvieron 246 mg (0,766 mmol) de ácido [4-(bromometil)fenil](ciclopentil)acético en 5 ml de cloruro de tionilo y se agitaron durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación durante 1 h a 50°C. Después se concentró la mezcla a vacío. Se obtuvieron 253 mg del compuesto del título que se hizo reaccionar sin purificación posterior en la siguiente etapa.

Ejemplo 184A

- 20 4-([4-(Bromometil)fenil](ciclopentil)acetil)amino)-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo

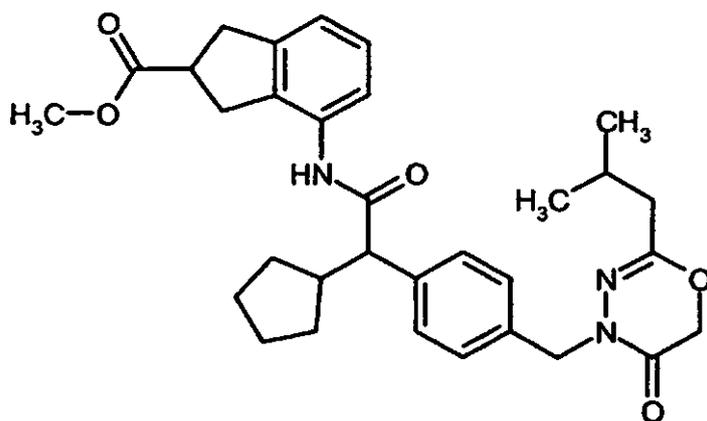


- 5 Se disolvieron 235 mg (1,228 mmol) de 4-amino-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo (racémico; ejemplo 88A) en 10 ml de THF y se mezclaron a 0°C con 428 mg (4,911 mmol) de N,N-diisopropiletilamina así como 388 mg (1,228 mmol) de cloruro de [4-(bromometil)fenil](ciclopentil)acetilo. Se agitó durante 30 min a 0°C. Después se añadió disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo la mezcla con éster etílico del ácido acético. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron en rotavapor. Se obtuvieron 577 mg del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 13): $R_t = 2,72$ min; $m/z = 470$ (M+H)⁺.

Ejemplo 185A

- 10 4-[[Ciclopentil(4-[[2-(2-metilpropil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]-metil]fenil)acetil]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo

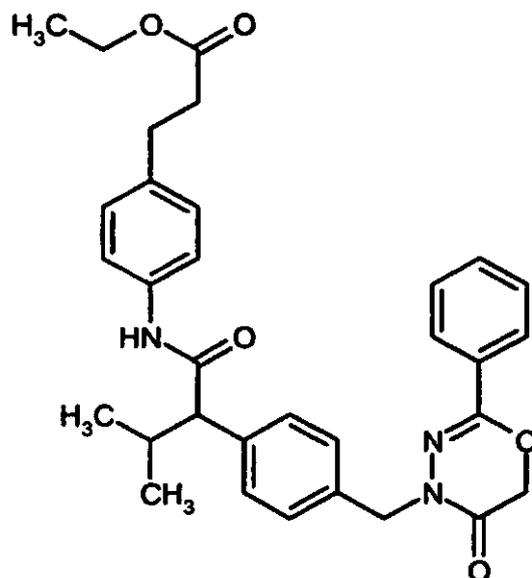


- 15 Se disolvieron 100 mg (0,213 mmol) de 4-[[4-(bromometil)fenil](ciclopentil)acetil]amino)-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo en 3,5 ml de DMF y se mezclaron con 55 mg (0,213 mmol) de 2-(2-metilpropil)-4H-1,3,4-oxadiazin-5(6H)-ona (ejemplo 22A) así como 76 mg (0,234 mmol) de carbonato de cesio. La mezcla de reacción se agitó durante 3 d a temperatura ambiente. Entonces se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó el residuo por medio de HPLC preparativa. Se obtuvieron 8 mg (8% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 3,07$ min; $m/z = 546$ (M-H)⁻.

20 Ejemplo 186A

3-{4-[(3-Metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil}butanoil)amino]fenil}propanoato de etilo

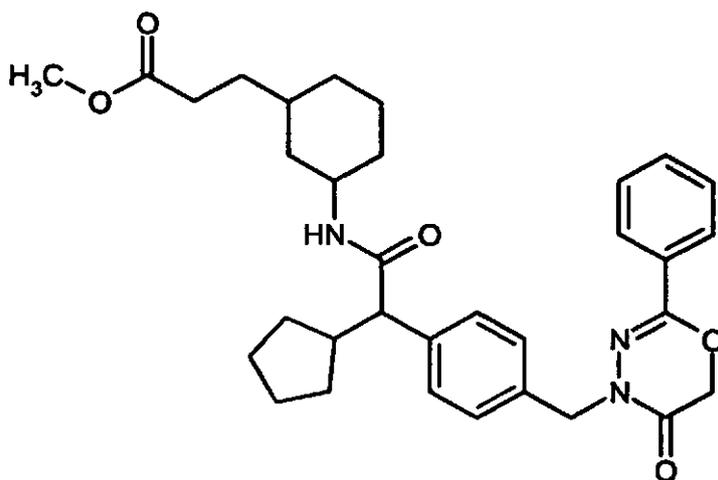


5 Se disolvieron 41 mg (0,076 mmol) de (2E)-3-{4-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil]butanoil)amino]fenil}prop-2-enoato de etilo (ejemplo 176A) en 17 ml de etanol y se mezclaron con 75 mg de paladio sobre carbón (10%). Bajo atmósfera de hidrógeno se hidrogenó durante 2 h a presión normal. Después se filtró la mezcla de reacción a través de celite y se concentró el filtrado a vacío. Se obtuvieron 39 mg (95% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,46$ min; $m/z = 542$ (M+H)⁺.

Ejemplo 187A

10 3-{3-[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil}acetil)amino]ciclohexil}propanoato de metilo

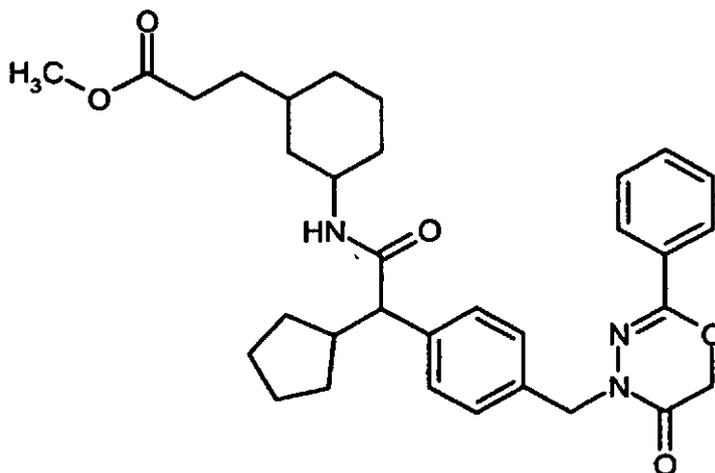


15 Una disolución de 590 mg (1,5 mmol) de ácido ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acético (enantiómero 2; ejemplo 77A), 400 mg (1,8 mmol) de clorhidrato de 3-(3-aminociclohexil)propanoato de metilo (mezcla de isómeros), 1,05 ml (6,0 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 857 mg (2,26 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) en 13 ml de DMF se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras finalizar la reacción se vertió la mezcla de reacción en agua helada, precipitando el compuesto objetivo en forma de cristales blancos. Tras la filtración se lavaron los cristales obtenidos tres veces con agua y a continuación se secaron durante la noche a 40°C en la estufa a vacío. Se
20 obtuvieron 830 mg (1,58 mol, 98% d. t.) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,90$ y $2,92$ min; $m/z = 560$ (M+H)⁺.

Ejemplos 188A-191A

3-{3-[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil}acetil)amino]ciclohexil}propanoato de metilo (isómero 1-4)



5

Se separaron a continuación 830 mg (1,58 mmol) del 3-{3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)amino]ciclohexil}propanoato de metilo obtenido como mezcla diastereomérica (ejemplo 187A) por medio de HPLC preparativa en fase quirál [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/etanol 60:40 (v/v); flujo: 15 ml/min; temperatura: 40°C; detección UV: 220 nm]. Se obtuvieron cuatro diastereómeros en forma isoméricamente pura como sólido incoloro (véanse los ejemplos 188A - 191A).

10

Ejemplo 188A (*diastereómero 1*):

R_t 6,63 min; pureza >95%; >99% de ee (columna s.o.)

Rendimiento: 36 mg

15 CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,50 min; m/z = 560 (M+H)⁺.

Ejemplo 189A (*diastereómero 2*):

R_t 6,98 min; pureza >99%; >96% de ee (columna s.o.)

Rendimiento: 36 mg

CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,49 min; m/z = 560 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 190A (*diastereómero 3*):

R_t 7,39 min; pureza >99%; >99% de ee (columna s.o.)

Rendimiento: 295 mg

CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,89 min; m/z = 560 (M+H)⁺.

Ejemplo 191A (*diastereómero 4*):

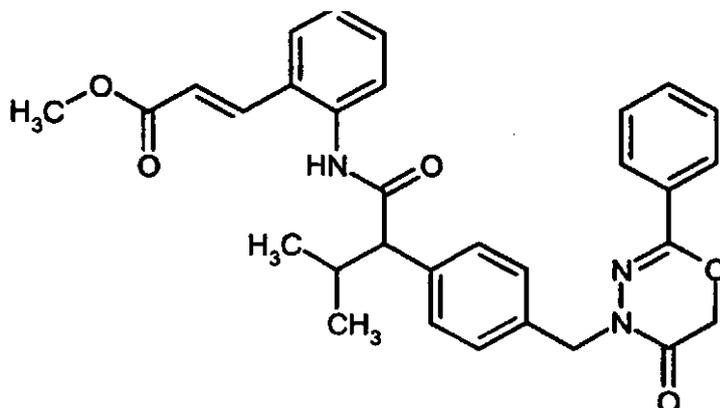
25 R_t 8,48 min; pureza >99%; >99% de ee

Rendimiento: 307 mg

CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,92 min; m/z = 560 (M+H)⁺.

Ejemplo 192A

30 (2E)-3-{2-[(3-Metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil}butanoil)amino]fenil}prop-2-enoato de metilo

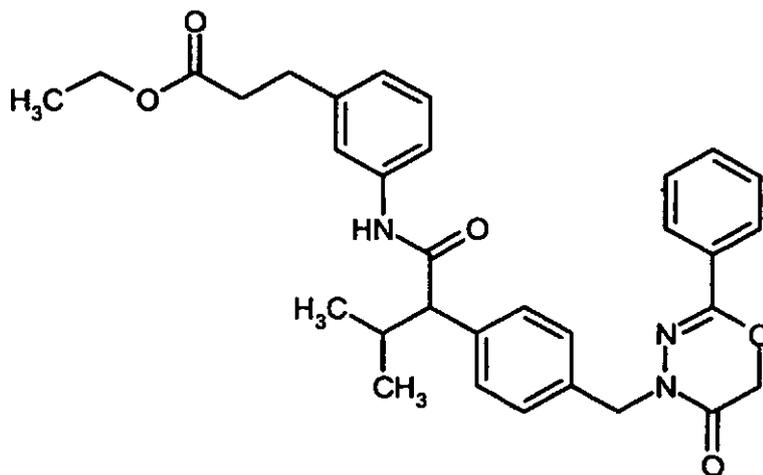


Una disolución de 50 mg (0,14 mmol) de ácido 3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoico (enantiómero 2; ejemplo 79A), 20 mg (0,11 mmol) de (2E)-3-(2-aminofenil)prop-2-enoato de metilo, 1,5 ml de piridina y 65 mg (0,17 mmol) de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU) en 5 ml de DMF se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras finalizar la reacción se vertió a mezcla de reacción en agua helada, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa tres veces con terc-butilmetiléter. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, y tras la filtración se separó el disolvente a vacío hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 7 mg (0,01 mmol, 9,8% d. t.) de un aceite incoloro.

CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,38$ min; $m/z = 526$ (M+H)⁺.

Ejemplo 193A

3-{3-[(3-Metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoil)amino]fenil}propanoato de etilo



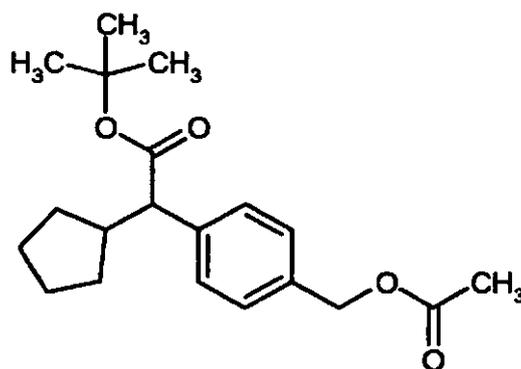
Se disolvieron 130 mg (0,24 mmol) de (2E)-3-{3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoil)amino]fenil}prop-2-enoato de etilo (ejemplo 135A) en 10 ml de etanol y se mezclaron con 10 mg de paladio sobre carbón (10%). Bajo atmósfera de hidrógeno se hidrógeno durante la noche a presión normal. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de celite y se concentró el filtrado a vacío. Se obtuvieron 118 mg (0,22 mmol, 90% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,48$ min; $m/z = 542$ (M+H)⁺.

Ejemplo 194A

Éster terc-butílico del ácido (+/-)-4-[(acetiloxi)metil]fenil}(ciclopentil)acético

25



- 5 A una suspensión de 16,3 g (84,9 mmol) de acetato de cesio en 80 ml de DMF se añadieron 20,0 g (al 75%, 42,5 mmol) de éster terc-butílico del ácido (+/-)-[4-(bromometil)fenil](ciclopentil)acético. La mezcla resultante se calentó durante 1,5 h hasta 50°C. Tras enfriar se diluyó la mezcla con acetato de etilo, posteriormente se lavó con agua y disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 40:1 → aproximadamente 10:1). Se obtuvieron 11,7 g (76,4% d. t.) del compuesto del título.

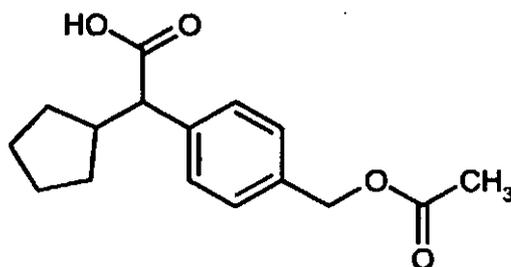
CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 7,16$ min; ninguna ionización.

EM (DCI): $m/z = 350$ ($M+NH_4$)⁺.

- 10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,35-7,29$ (m, 4H), 5,07 (s, 2H), 3,21 (d, 1H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,65-1,38 (m, ca, 4H), 1,37 (s, 9H), 1,30-1,18 (m, 2H), 1,01-0,92 (m, 1H).

Ejemplo 195A

Ácido (+/-)-{4-[(acetiloxi)metil]fenil}(ciclopentil)acético



- 15 Se disolvieron 13,27 g (37,2 mmol, al 95%) de éster terc-butílico del ácido (+/-)-{4-[(acetiloxi)metil]fenil}(ciclopentil)acético en 117 ml de diclorometano, se enfriaron hasta 0°C y se mezclaron con 58,4 ml de ácido trifluoroacético. Se agitó la mezcla de reacción en primer lugar durante 1,5 h a 0°C y entonces durante 1,5 h adicionales a TA. A continuación se concentró la mezcla a vacío y el residuo se secó a alto vacío. Se suspendió el residuo en 50 ml de diclorometano y se lavó la disolución cuatro veces con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Tras secar a alto vacío se obtuvieron 11,41 g del compuesto del título que se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 1,88$ min; $m/z = 275$ ($M-H$)⁻.

- 20 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,35-7,28$ (m, 4H), 5,03 (s, 2H), 3,24 (d, 1H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,65-1,20 (m, ca, 6H), 0,98-0,90 (m, 1H).

Ejemplos 196A

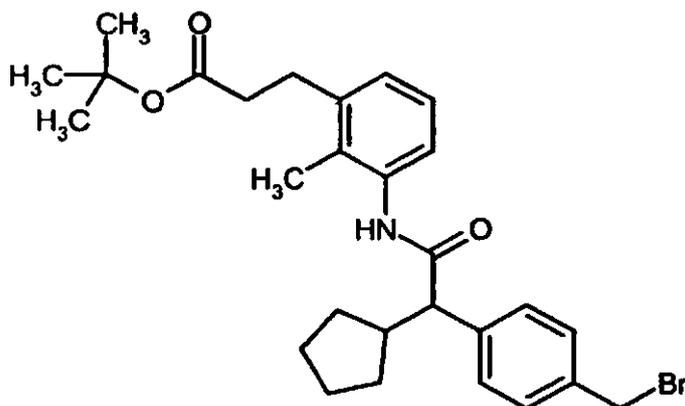
Éster terc-butílico del ácido (+/-)-3-(3-[[4-[(acetiloxi)metil]fenil](ciclopentil)acetil]amino)-2-metilfenil)propanoico

2H), 3,45 (d, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,42 (t, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,73-1,40 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,02-0,95 (m, 1H).

Ejemplo 198A

Éster terc-butílico del ácido (+/-)-3-[3-({[4-(bromometil)fenil](ciclopentil)acetil]amino)-2-metilfenil]propanoico

5



Se disolvieron 6,0 g (13,29 mmol) de éster terc-butílico del ácido (+/-)-3-[3-({ciclopentil[4-(hidroximetil)fenil]acetil]amino)-2-metilfenil]propanoico en 375 ml de THF seco y se mezclaron con 9,25 g (27,9 mmol) de tetrabromuro de carbono. A continuación se añadieron durante 1,5 h en pequeñas porciones 9,06 g (34,54 mmol) de trifenilfosfina. Se agitó la mezcla de reacción durante 5 h a TA, antes de que se separara por filtración el sólido y se concentrara el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 5:1 → 1:1). Se obtuvieron 7,22 g (aproximadamente el 100% d. t. a aproximadamente el 95% de pureza) del compuesto del título.

10

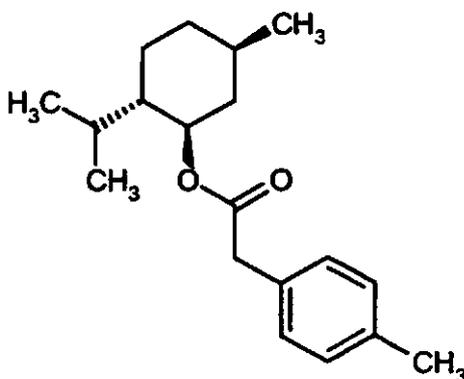
CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 3,07$ min; $m/z = 514/516$ (M+H)⁺.

15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,99$ (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 4H), 7,05-6,95 (m, 3H), 4,70 (d, 2H), 3,48 (d, 1H), 3,30-3,25 (m, ca, 1H), 2,70 (t, 2H), 2,64-2,53 (m, 1H), 2,41 (t, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,73-1,40 (m, 4H), 1,35 (s, 9H), 1,02-0,93 (m, 1H).

Ejemplo 199A

(4-Metilfenil)acetato de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexilo

20

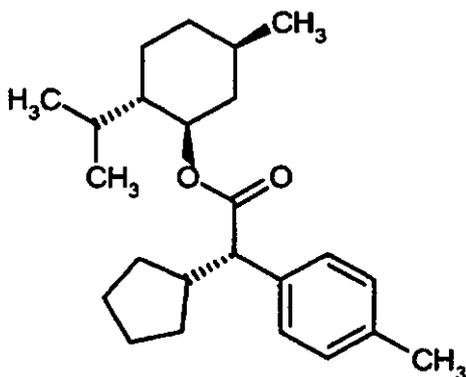


25 Se dispusieron 303,7 g (2022,46 mmol) de ácido (4-metilfenil)acético y 301 g (1926,2 mmol) de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexanol en 933 ml de tolueno, se mezclaron con 2,5 ml (38,5 mmol) de ácido metánsulfónico y se calentó durante la noche a reflujo en un separador de agua. Después se dejó enfriar y se mezcló la disolución de reacción con una mezcla de 30 ml de disolución de hidróxido de sodio al 45% y 400 ml de agua. Tras 30 min se separaron las fases. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en rotavapor. Se obtuvieron 569,5 g (97% d. t.) del compuesto del título.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,12 (s, 4H), 4,56 (td, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,50 (s a, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,84 (d, 1H), 1,77-1,70 (m, 1H), 1,66-1,57 (m, 2H), 1,48-1,37 (m, 1H), 1,32 (t, 1H), 1,10-0,89 (m, 2H), 0,86 (d, 3H), 0,81 (d, 3H), 0,65 (d, 3H).

Ejemplo 200A

5 (2S)-Ciclopentil(4-metilfenil)etanoato de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexilo

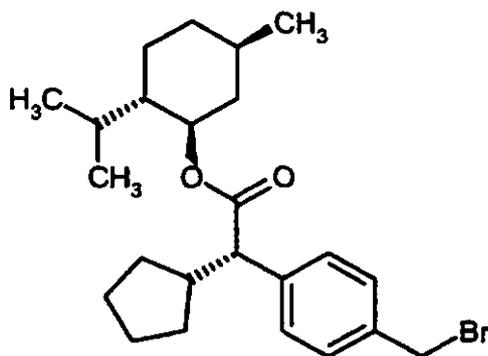


Bajo argón se dispusieron 442,73 g (3945,5 mmol) de terc-butilato de potasio en 1230 ml de DMF a -10°C y se mezclaron en porciones con 569 g (1972,7 mmol) de (4-metilfenil)acetato de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexilo. A continuación se añadió gota a gotaron 352,81 g (2367,8 mmol) de bromociclopentano, manteniéndose la temperatura de reacción entre -5°C y -10°C. Tras 90 min a -10°C se mezcló con 1,6 litros de agua y se agitó durante 15 min a TA. Entonces se añadieron 1,2 litros de éster etílico del ácido acético, se agitó durante 5 min adicionales y a continuación se separaron las fases. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en rotavapor. El producto bruto se recrystalizó en 2 litros de metanol a 50°C. Se obtuvieron 423,0 g (60% d. t.) del compuesto del título.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,19 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,55 (td, 1H), 3,26 (d, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,68-1,24 (m, 11H), 1,23-1,13 (m, 1H), 1,04-0,94 (m, 2H), 0,88-0,77 (m, 8H), 0,66 (d, 3H).

Ejemplo 201A

20 (2S)-[4-(Bromometil)fenil](ciclopentil)-etanoato de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexilo



El compuesto del título puede prepararse según la patente estadounidense 5.714.494 mediante bromación de (2S)-ciclopentil(4-metilfenil)etanoato de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexilo en tetracloruro de carbono de bajo punto de ebullición con N-bromosuccinimida en presencia de 2,2'-azobis-(2-metilpropanitrilo).

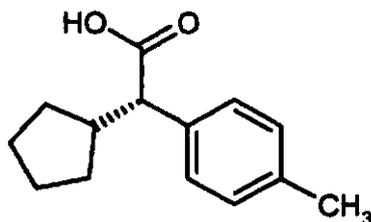
25 CG-EM (procedimiento 3): R_t = 9,15 min; ninguna ionización.

CL-EM (procedimiento 12): R_t = 3,54 min; ninguna ionización.

EM (DCI): m/z = 452/454 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 202A

Ácido (2S)-ciclopentil-(4-metilfenil)acético



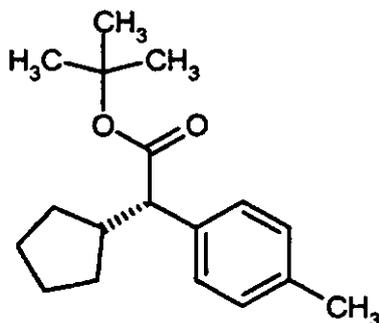
5 Se agitaron 50,0 g (0,140 mol) de (2S)-ciclopentil(4-metilfenil)etanoato de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexilo durante 16 h en 500 ml de ácido trifluoroacético a reflujo. Después se eliminó el ácido trifluoroacético en rotavapor y se suspendió el residuo en 500 ml en cada caso de agua y éster etílico del ácido acético. Tras la extracción se lavó la fase orgánica con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se suspendió el residuo en 1,5 litros de agua, se ajustó con disolución de hidróxido de sodio hasta pH 10 y se lavó dos veces con 300 ml en cada caso de terc-butilmetiléter. Entonces se ajustó la fase acuosa con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 4 y se extrajo dos veces con 300 ml en cada caso de éster etílico del ácido acético. Los extractos de acetato de etil combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en rotavapor. Se obtuvieron 27,4 g (89% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,28$ min; $m/z = 217$ (M-H) $^-$.

15 RMN- 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,19$ (d, 2H), 7,13-7,08 (m, 2H), 3,16 (d, 1H), 2,41 (td, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,66-1,14 (m, 6H), 1,00-0,87 (m, 1H).

Ejemplo 203A

Éster terc-butílico del ácido (2S)-ciclopentil-(4-metilfenil)acético

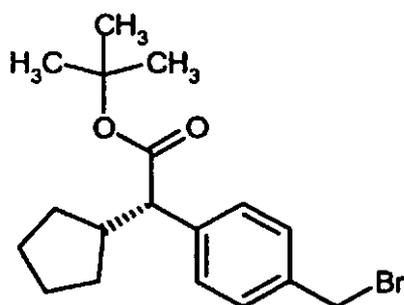


20 Se dispusieron 160 g (732,9 mmol) de ácido (2S)-ciclopentil-(4-metilfenil)acético en 480 ml de diclorometano y se mezclaron a 10°C con 2,1 ml de ácido sulfúrico y 172 ml (1722,4 mmol) de 2-metilprop-1-eno condensado. Se agitó la mezcla durante la noche a TA. En caso necesario se repitió la adición de ácido sulfúrico y 2-metilprop-1-eno hasta que el producto de partida ya no estuviera presente. Tras finalizar la reacción se añadieron 21 g de carbonato de potasio y se agitó posteriormente la mezcla durante 2-3 h (desarrollo de gases). Entonces se diluyó con 700 ml de agua y se extrajo con éster etílico del ácido acético. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en rotavapor. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 4:1). Se obtuvieron 172 g (85% d. t.) del compuesto del título.

25 RMN- 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,19$ (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 3,13 (d, 1H), 2,44-2,31 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,86-1,76 (m, 1H), 1,68-1,36 (m, 4H), 1,34 (s, 9H), 1,31-1,17 (m, 2H), 1,00-0,89 (m, 1H).

Ejemplo 204A

Éster terc-butílico del ácido (2S)-[4-(bromometil)fenil](ciclopentil)acético

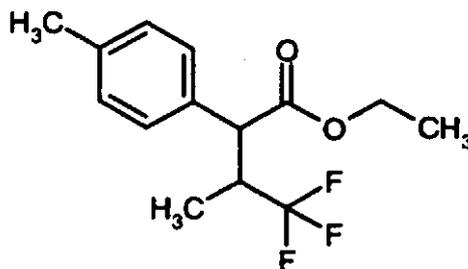


5 Se calentaron 3,0 g (10,93 mmol) de éster terc-butílico del ácido (2S)-ciclopentil-(4-metilfenil)acético en 20 ml de cloroformo a reflujo y entonces se mezclaron con 90 mg (0,55 mmol) de 2,2'-azobis-(2-metilpropanonitrilo) así como 2,72 g (15,31 mmol) de N-bromosuccinimida, en 5 porciones todas durante 30 min Se agitó durante 6 h a reflujo, entonces se enfrió hasta TA y se concentraron en rotavapor. Se purificó el residuo mediante cromatografía en 120 ml de gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 4:1). Se obtuvieron 2,8 g (72% d. t.) del compuesto del título.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,39 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 4,68 (s, 2H), 2,45-2,32 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,69-1,38 (m, 5H), 1,37-1,32 (m, 9H), 1,30-1,16 (m, 2H), 1,00-0,92 (m, 1H).

10 Ejemplo 205A

4,4,4-Trifluoro-3-metil-2-(4-metilfenil)butanoato de etilo

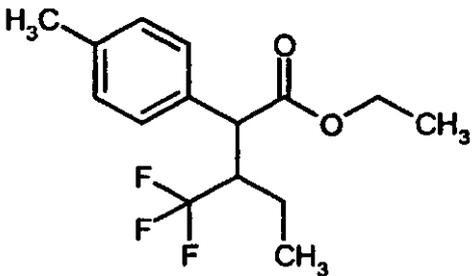


15 Bajo argón se dispusieron 196,9 mg (0,88 mmol) de acetato de paladio (II) y 724,8 mg (1,84 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo en 50 ml de tolueno libre de agua. A continuación se mezcló la disolución de reacción lentamente con 43,8 ml (43,8 mmol) de una disolución 1 M de hexametildisilazida de litio en THF y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. A continuación se enfrió la disolución de reacción hasta -10°C, se mezcló lentamente con 7 g (38,0 mmol) de 4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo y se agitó durante 10 min a -10°C. Después se añadió gota a gota 5 g (29,2 mmol) de 4-bromotolueno, disueltos en 50 ml de tolueno, y se calentó la disolución de reacción en primer lugar hasta temperatura ambiente y entonces hasta 80°C. Se agitó la mezcla durante 2 h a esta temperatura, entonces se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó posteriormente durante la noche. Tras realizar la reacción (control mediante CCF; eluyente ciclohexano/diclorometano 2: 1) se filtró la mezcla de reacción sobre tierra de diatomeas, se lavó el residuo varias veces con éster etílico del ácido acético y diclorometano y se concentraron los filtrados combinados a vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente éter de petróleo/diclorometano 4:1 → 3:1). Se aislaron 3,91 g (14,3 mmol, 48,8% d. t.) del compuesto del título como líquido incoloro.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,26 (2H, d), 7,20-7,12 (2H, m), 4,17-3,95 (2H, m), 3,74 (0,25H, d), 3,66 (0,75H, d), 3,35-3,07 (1H, m), 2,29 (2,25H, s), 2,28 (0,75H, s), 1,17 (0,75H, d), 1,11 (3H, t), 0,76 (2,25H, d) (mezcla de diastereómeros).

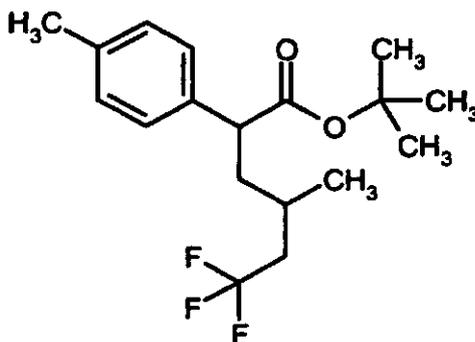
30 CG-EM (procedimiento 3): R_t = 4,20 min; m/z = 275(M+H)⁺ (diastereómero 1); R_t = 4,23 min; m/z = 275(M+H)⁺ (diastereómero 2).

De manera análoga se obtuvo el compuesto mencionado en la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
206A	2-(4-Metilfenil)-3-(trifluorometil)pentanoato de etilo  a partir (de 4-bromotolueno y 3-(trifluorometil)pentanoato de etilo [n.º de registro CAS 400-25-9])	CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 4,57$ min; $m/z = 288$ (M+H) ⁺ .

Ejemplo 207A

6,6,6-Trifluoro-4-metil-2-(4-metilfenil)hexanoato de terc-butilo

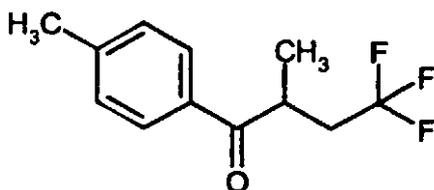


5

Con exclusión de oxígeno se dispusieron 0,44 ml (3,2 mmol) de diisopropilamina en 4 ml de TH, se enfriaron hasta -78°C y se mezclaron lentamente con 1,28 ml (3,2 mmol) de una disolución 2,5 M de n-butil-litio en hexano. A continuación se calentó la disolución de reacción hasta -10°C y se agitó posteriormente durante 10 min a esta temperatura. Entonces se enfrió de nuevo la disolución de reacción hasta -78°C y se mezclaron lentamente con 500 mg (2,32 mmol) de (4-metilfenil)acetato de terc-butilo, disueltos en 6 ml de THF. A continuación se calentó la disolución de reacción lentamente hasta -30°C y después se enfrió de nuevo hasta -78°C. Tras alcanzar esta temperatura se añadió gota a gota 596 mg (2,91 mmol) de 5-bromo-1,1,1-trifluoro-3-metilpentano lentamente. Tras finalizar la adición se calentó la disolución lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Tras el control con CCF (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 10:1) se mezcló la mezcla de reacción con disolución saturada de cloruro de amonio y se suspendió en éster etílico del ácido acético. Se extrajo dos veces la fase acuosa con éster etílico del ácido acético. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 20:1). Se aislaron 490 mg (1,48 mmol, 61% d. t.) de un aceite amarillo.

20 CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 4,89$ min; $m/z = 274$ (M+H)⁺.**Ejemplo 208A**

4,4,4-Trifluoro-2-metil-1-(4-metilfenil)butan-1-ona



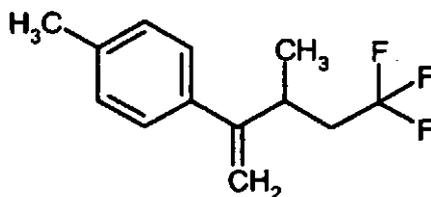
Se mezclaron 12,6 ml (118,6 mmol) de tolueno y 20,9 g (119,7 mmol) de cloruro de 4,4,4-trifluoro-2-metilbutanoilo en 300 ml de 1,2-dicloroetano a 0°C en porciones con 16,44 g (123,3 mmol) de cloruro de aluminio y se agitaron durante una hora a 0°C. A continuación se calentó la mezcla de reacción lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó posteriormente durante tres horas a esta temperatura. Después se añadió la mezcla de reacción lentamente a 300 ml de ácido clorhídrico al 18,5% enfriado en hielo y a continuación se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa aún tres veces con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 4:1). Se obtuvieron 19,96 g (18,7 mmol, 73% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,35$ min; $m/z = 228$ (M-H)⁻.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,92$ (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 3,82-3,98 (m, 1H), 2,70-2,92 (m, 1H), 2,40-2,49 (m, 1H), 2,36-2,40 (m, 3H), 1,18 (d, 3H).

Ejemplo 209A

1-Metil-4-(5,5,5-trifluoro-3-metilpent-1-en-2-il)benceno

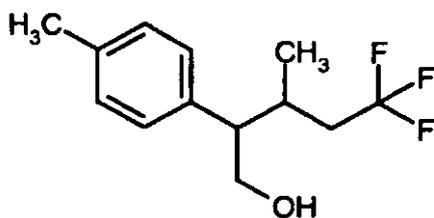


Bajo argón se dispusieron 1,45 ml (4,34 mmol) de una disolución 3 M de yoduro de metilmagnesio en dietiléter en 10 ml de dietiléter y se mezclaron a 0°C lentamente con 1000 mg (4,34 mmol) de 4,4,4-trifluoro-2-metil-1-(4-metilfenil)butan-1-ona, disueltos en 5 ml de dietiléter. A continuación se calentó la mezcla de reacción lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó posteriormente durante la noche. Después se añadió la disolución de reacción lentamente a 15 ml de ácido clorhídrico 1 M y se diluyó con dietiléter. Tras separar la fase orgánica se extrajo la fase acuosa aún tres veces con dietiléter. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 50:1). Se obtuvieron 710 mg (3,11 mmol, 71% d. t.) del compuesto del título como aceite incoloro.

CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 3,23$ min; $m/z = 228$ (M)⁺.

Ejemplo 210A

5,5,5-Trifluoro-3-metil-2-(4-metilfenil)pentan-1-ol



Bajo argón se disolvieron 9,4 g (41,2 mmol) de 1-metil-4-(5,5,5-trifluoro-3-metilpent-1-en-2-il)benceno en 130 ml de THF, se mezclaron con 57,6 ml de una disolución 1 M de complejo borano-THF y se agitaron durante 24 h a

temperatura ambiente. A continuación se añadieron con agitación fuerte en primer lugar 79 ml de agua, entonces 24 ml de disolución 6 M de hidróxido de sodio y finalmente 14,5 ml (475 mmol) de disolución acuosa de peróxido de hidrógeno al 30%. A continuación se añadió la disolución de reacción a 200 ml de disolución saturada de cloruro de sodio, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa aún tres veces con dietiléter. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 4:1 → 2:1). Se obtuvieron 5 g (20,3 mmol, 49% d. t.) del compuesto del título como aceite incoloro.

CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 4,45$ min; $m/z = 246$ (M)⁺ (diastereómero 1); $R_t = 4,54$ min; $m/z = 246$ (M)⁺ (diastereómero 2).

10 Ejemplo 211A

Ácido 5,5,5-trifluoro-3-metil-2-(4-metilfenil)pentanoico

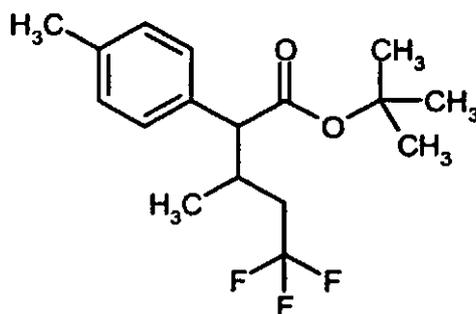


Se mezclaron 5 g (20,3 mmol) de 5,5,5-trifluoro-3-metil-2-(4-metilfenil)pentan-1-ol en 83 ml de DMF con 26,7 g (71,1 mmol) de dicromato de piridinio y se agitaron durante 12 horas a temperatura ambiente. A continuación se añadió la mezcla de reacción a 100 ml de agua, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa aún seis veces con dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron cinco veces con disolución 0,5 M de hidróxido de sodio. A continuación se acidificaron las fases básicas-acuosas combinadas con ácido clorhídrico 3 M hasta aproximadamente pH 3 y se extrajeron seis veces con éster etílico del ácido acético. Las fases de éster acético combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se eliminó el disolvente a vacío. Se obtuvieron 3,79 g (14,56 mmol, 71 % d. t.) del compuesto del título como aceite incoloro.

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 259$ ($M-H$)⁻ (diastereómero 1); $R_t = 1,12$ min; $m/z = 259$ ($M-H$)⁻ (diastereómero 2).

Ejemplo 212A

25 5,5,5-Trifluoro-3-metil-2-(4-metilfenil)pentanoato de terc-butilo



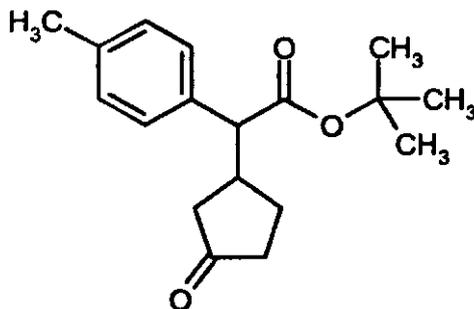
Bajo argón se disolvieron a temperatura ambiente 3,79 g (14,5 mmol) de ácido 5,5,5-trifluoro-3-metil-2-(4-metilfenil)pentanoico en 60 ml de THF y se mezclaron con 27 ml (0,22 mmol) de una disolución 1 M de complejo trifluoruro de boro-dietiléter. A continuación se dosificaron en porciones 3,828 g (17,48 mmol) de 2,2,2-tricloroetanimidoato de terc-butilo y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Tras completar la reacción (control mediante CCF; eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 2:1) se añadieron con agitación fuerte a la disolución de reacción 2 g de hidrogenocarbonato de sodio sólido. Después se filtró la mezcla de reacción y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 5:1). Se obtuvieron 3,25 g (10,27 mmol, 71% d. t.) del compuesto del título como aceite incoloro.

EM (DCI): $m/z = 334 (M+NH_4)^+$.

CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 4,49$ min; $m/z = 260 (M-C_4H_8)^+$ (diastereómero 1); $R_t = 4,52$ min; $m/z = 260 (M-C_4H_8)^+$ (diastereómero 2).

Ejemplo 213A

5 (4-Metilfenil)(3-oxociclopentil)acetato de terc-butilo



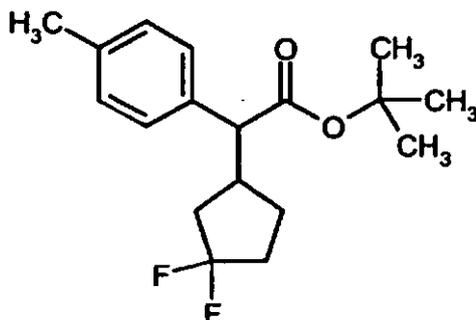
10 Bajo argón se dispusieron 4,4 ml (31,5 mmol) de diisopropilamina en 50 ml de THF, se enfriaron hasta -30°C y se mezclaron lentamente con 13,7 ml (31,5 mmol) de una disolución 2,3 M de n-butil-litio en hexano. A continuación se calentó la disolución de reacción hasta -20°C , se mezcló lentamente con 5 g (24,3 mmol) de (4-metilfenil)acetato de terc-butilo, disueltos en 30 ml de THF, y se agitó posteriormente durante 2 horas a esta temperatura. A continuación se enfrió la disolución de reacción hasta -78°C y se mezcló lentamente con 2,2 ml (25,7 mmol) de 2-ciclopenten-1-ona, disueltos en 20 ml de THF. Tras finalizar la adición se agitó posteriormente la disolución durante una hora a esta temperatura. Tras el control con CCF (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 9:1) se mezcló la mezcla de reacción con disolución saturada de cloruro de amonio y se suspendió en éster etílico del ácido acético. Se extrajo dos veces la fase acuosa con éster etílico del ácido acético. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 9:1). Se aislaron 3020 mg (10,47 mmol, 43% d. t.) del compuesto del título como aceite incoloro.

20 EM (DCI): $m/z = 306 (M+NH_4)^+$.

RMN- ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,20$ (t, 2H), 7,14 (t, 2H), 3,38 (t, 1H), 2,66-2,80 (m, 1H), 2,30-2,39 (m, 1H), 2,28 (d, 3H), 1,92-2,23 (m, 3H), 1,72-1,79 (m, 1H), 1,51-1,66 (m, 1H), 1,35 (d, 9H).

Ejemplo 214A

25 (3,3-Difluorociclopentil)(4-metilfenil)acetato de terc-butilo



30 Bajo argón se dispusieron 4,8 ml (4,85 mmol) de una disolución al 50% de 1,1'-[(trifluoro- λ^4 -sulfanil)-imino]bis(2-metoxietano) (desoxofluor) en THF, disueltos en 5 ml de tolueno, se enfriaron hasta 5°C , se mezclaron lentamente con 22 ml (0,17 mmol) de una disolución 1 M de complejo trifluoruro de boro-dietiléter y se agitaron posteriormente durante dos horas a 5°C . A continuación se mezcló la disolución de reacción lentamente con 1 g (3,45 mmol) de (4-metilfenil)(3-oxociclopentil)acetato de terc-butilato, disuelto en 5 ml de tolueno, entonces se calentó hasta 55°C y se agitó posteriormente durante 24 horas a esta temperatura. Después se añadió la mezcla de reacción a una mezcla enfriada hasta 0°C compuesta por 5 ml de tolueno y 10 ml de disolución de hidróxido de sodio 2 M. Se separó la fase

orgánica y la fase acuosa se extrajo aún dos veces con éster etílico del ácido acético. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 7:1). Se aislaron 701 mg (2,26 mmol, 65% d. t.) del compuesto del título como aceite incoloro.

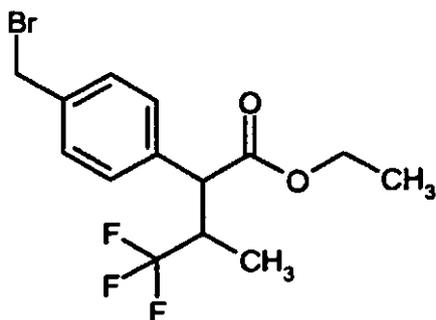
5 EM (DCI): $m/z = 328 (M+NH_4)^+$.

CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 5,64$ min; $m/z = 254 (M-C_4H_8)^+$ (diastereómero 1); $R_t = 5,66$ min; $m/z = 254 (M-C_4H_8)^+$ (diastereómero 2).

Ejemplo 215A

2-[4-(Bromometil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo

10

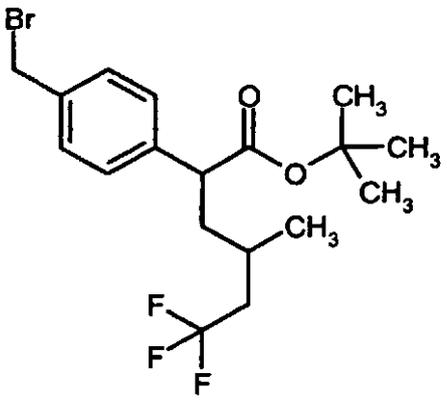


15

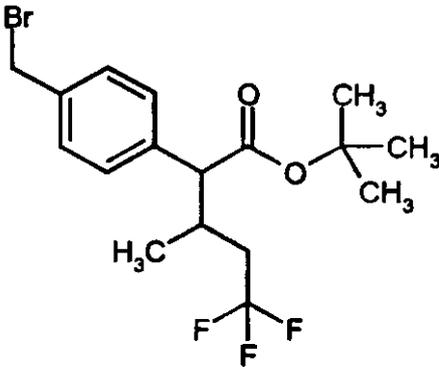
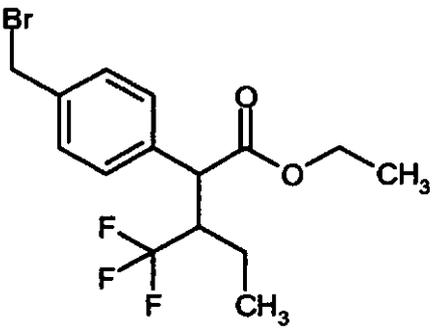
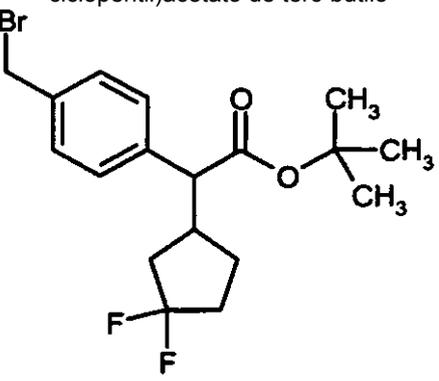
Se agitaron 2,25 g (8,2 mmol) de 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilfenil)butanoato de etilo, 1,53 g (8,6 mmol) de N-bromosuccinimida y 67 mg (0,41 mmol) de 2,2'-azobis-(2-metilpropanonitrilo) en 36 ml de triclorometano durante la noche a reflujo. Tras completar la reacción se eliminó por filtración la succinimida y el residuo del filtro se lavó posteriormente con diclorometano. Se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 40:1). Se aislaron 2,667 g (7,5 mmol, 92% d. t.) de un aceite amarillo.

CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 5,72$ min; $m/z = 373 (M-Br)^+$ (diastereómero 1); $R_t = 5,74$ min; $m/z = 373 (M-Br)^+$ (diastereómero 2).

20 De manera análoga se obtuvieron los compuestos mencionados en la siguiente tabla:

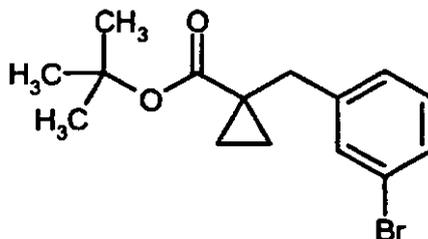
Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
216A	2-[4-(Bromometil)fenil]-6,6,6-trifluoro-4-metilhexanoato de terc-butilo 	CG-EM (procedimiento 3): diastereómero 1 $R_t = 6,27$ min, $m/z = 274 (M-Br-C_4H_8)^+$; diastereómero 2 $R_t = 6,30$ min, $m/z = 274 (M-Br-C_4H_8)^+$.

(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
217A	2-[4-(Bromometil)fenil]-5,5,5-trifluoro-3-metilpentanoato de terc-butilo 	CG-EM (procedimiento 3): diastereómero 1 $R_t = 5,96 \text{ min}$, $m/z = 259$ (M-Br-C ₄ H ₈) ⁺ ; diastereómero 2 $R_t = 6,00 \text{ min}$, $m/z = 259$ (M-Br-C ₄ H ₈) ⁺ . EM (DCI): $m/z = 412/414$ (M+NH ₄) ⁺ .
218A	2-[4-(Bromometil)fenil]-3-(trifluorometil)-pentanoato de etilo 	CG-EM (procedimiento 3): diastereómero 1 $R_t = 6,01 \text{ min}$, $m/z = 287$ (M-Br) ⁺ ; diastereómero 2 $R_t = 6,04 \text{ min}$, $m/z = 287$ (M-Br) ⁺ .
219A	[4-(Bromometil)fenil](3,3-difluorociclopentil)acetato de terc-butilo 	CG-EM (procedimiento 3): diastereómero 1 $R_t = 5,64 \text{ min}$, $m/z = 331/333$ (M-C ₄ H ₉) ⁺ , 254 (M-Br-C ₄ H ₈ +H) ⁺ ; diastereómero 2 $R_t = 5,66 \text{ min}$, $m/z = 331/333$ (M-C ₄ H ₉) ⁺ , 254 (M-Br-C ₄ H ₈ +H) ⁺ .

Ejemplo 220A

Éster terc-butílico del ácido 1-(3-bromobencil)ciclopropanoico



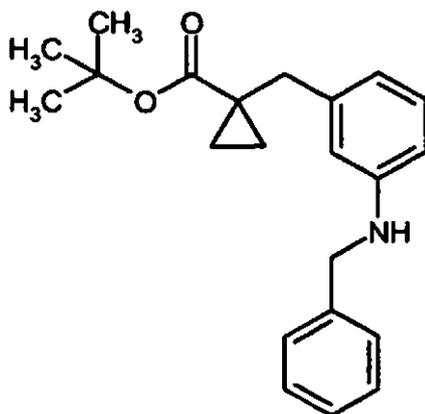
- 5 Se dispusieron 14,8 ml (105,48 mmol) de diisopropilamina bajo argón en 66 ml de THF seco y se enfrió hasta -40°C . Se añadió gota a gotaron lentamente 42,2 ml (105,48 mmol) de disolución de n-butil-litio (2,5 M en hexano) y se agitó posteriormente la mezcla durante 30 min. Después se enfrió la disolución de reacción hasta -78°C y se mezcló con una disolución de 10,0 g (70,32 mmol) de éster butílico del ácido ciclopropanoico en 17 ml de THF. Tras agitar durante 4 h a -78°C se añadió una disolución de 19,34 g (77,36 mmol) de bromuro de 3-bromobencilo en 17 ml de THF.
- 10 Se calentó la mezcla de reacción lentamente durante la noche hasta TA, antes de que se mezclara cuidadosamente con disolución de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en 750 g de gel de sílice (eluyente ciclohexano/diclorometano 50:1, entonces 5:1). Se obtuvieron 13,3 g (60,7% d. t.) del compuesto del título.

- 15 CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 5,94$ min; $m/z = 256$ ($\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8$)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,46$ (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 1,28 (s, 9H), 1,08 (c, 2H), 0,87 (c, 2H).

Ejemplo 221A

Éster terc-butílico del ácido 1-[3-(bencilamino)bencil]ciclopropanocarboxílico



- 20 Bajo argón y en condiciones secas se suspendieron 13,3 g (42,73 mmol) de éster terc-butílico del ácido 1-(3-bromobencil)ciclopropanocarboxílico, 5,6 ml (51,28 mmol) de bencilamina, 1,96 g (2,14 mmol) de tris-(dibencilidenacetona)dipaladio, 4,93 g (51,28 mmol) de terc-butilato de sodio y 1,06 g (1,71 mmol) de (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo en 50 ml de tolueno. Se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 h a 110°C . Entonces
- 25 se separó por filtración con succión la mezcla sobre tierra de diatomeas, se lavó posteriormente el residuo con tolueno y se concentró el filtrado. El residuo del filtrado se suspendió en acetato de etilo y se extrajo dos veces con disolución de cloruro de amonio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 20:1). Se obtuvieron 6,98 g (48,4% d. t.) del compuesto del título.

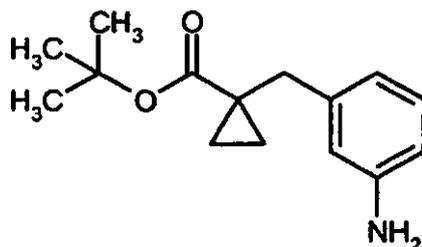
- 30 CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,75$ min; $m/z = 338$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,35$ -7,26 (m, 4H), 7,20 (t, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,38 (m, 2H), 6,12 (t,

1H), 4,23 (d, 2H), 2,69 (s, 2H), 1,28 (s, 9H), 0,99 (q, 2H), 0,69 (c, 2H).

Ejemplo 222A

Éster terc-butílico del ácido 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxílico



5

Se disolvieron 6,98 g (22,43 mmol) de éster butílico del ácido 1-[3-(bencilamino)bencil]ciclopropanocarboxílico en 50 ml de etanol y 50 ml de THF y se mezclaron con 0,48 g (0,45 mmol) de paladio (al 10% sobre carbón). A TA se agitó durante 2 h bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Después se separó por filtración con succión la mezcla de reacción sobre tierra de diatomeas, se lavó posteriormente el residuo con THF y se concentró el filtrado. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtuvieron 3,66 g (65,9% d. t.) del compuesto del título.

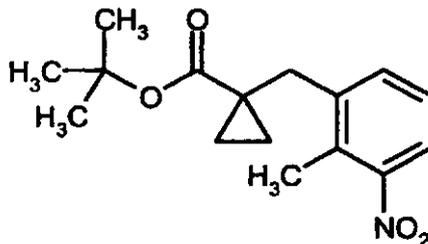
10

CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 1,84$ min; $m/z = 192$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6,88$ (t, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 6,37 (dd, 2 H), 4,89 (d, 2 H), 2,69 (s, 2 H), 1,31 (s, 9 H), 1,03 (c, 2 H), 0,75 (c, 2 H).

15 Ejemplo 223A

Éster terc-butílico del ácido 1-(2-metil-3-nitrobencil)ciclopropanocarboxílico



20

Se dispusieron 1,28 ml (9,15 mmol) de diisopropilamina bajo argón en 6 ml de THF secó y se enfriaron hasta -40°C. Se añadió gota a gota lentamente 4,26 ml (9,15 mmol) de disolución de n-butil-litio (2,5 M en hexano) y se agitó posteriormente la mezcla durante 30 min. Entonces se enfrió la disolución de reacción hasta -78°C y se mezcló con una disolución de 1,30 g (9,15 mmol) de éster terc-butílico del ácido ciclopropanocarboxílico en 2 ml de THF. Tras agitar durante 4 h a -78°C se añadió una disolución de 2,00 g (8,69 mmol) de 1-(bromometil)-2-metil-3-nitrobenceno en 2 ml de THF. Se calentó la mezcla de reacción lentamente durante la noche hasta TA. Entonces se mezcló cuidadosamente con disolución de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/diclorometano 50:1, entonces 5:1). Se obtuvieron 0,78 g (29,3% d. t.) del compuesto del título.

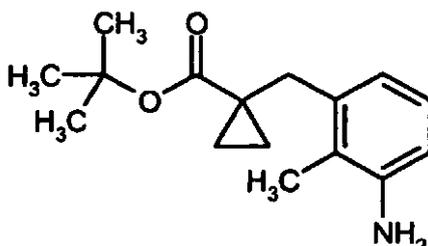
25

30

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,61$ (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,39 (t, 1 H), 2,96 (s, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,26 (s, 9 H), 1,20 (c, 2 H), 0,79 (c, 2 H).

Ejemplo 224A

Éster terc-butílico del ácido 1-(3-amino-2-metilbencil)ciclopropanocarboxílico



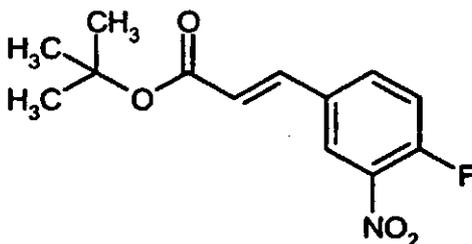
5 Se disolvieron 765 mg (2,63 mmol) de éster terc-butílico del ácido 1-(2-metil-3-nitrobenzil)ciclopropancoarboxílico en 5 ml de etanol y se mezclaron con 139,7 mg (0,13 mmol) de paladio (al 10% sobre carbón). A TA se hidrogenó a presión normal durante 2 h. Se separó por filtración con succión la mezcla de reacción sobre tierra de diatomeas, se lavó posteriormente el residuo con THF y se concentró el filtrado. Se obtuvieron 680 mg (99,1% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 1,96$ min; $m/z = 262$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6,77$ (t, 1 H), 6,47 (d, 1 H), 6,40 (d, 2 H), 4,69 (s, 2 H), 2,88 (s, 2 H), 1,91 (s, 3 H), 1,31 (s, 9 H), 1,03 (c, 2 H), 0,55 (c, 2 H).

10 Ejemplo 225A

Éster terc-butílico del ácido (2E)-3-(4-fluoro-3-nitrofenil)prop-2-enoico



15 Bajo argón se dispusieron 130,1 mg (3,25 mmol) de hidruo de sodio en 2 ml de tolueno y 2 ml de THF. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se mezclaron lentamente con 857,7 mg (3,40 mmol) de (dietoxifosforil)acetato de terc-butilo. Se agitó posteriormente durante 30 min y entonces se añadieron 500 mg (2,96 mmol) de 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído. Se calentó la mezcla de reacción lentamente hasta TA y se agitó durante 3 h. Después se añadió la mezcla de reacción a agua y se extrajo tres veces con éster etílico del ácido acético. La fase orgánica se concentró a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 30:1 → 10:1). Se obtuvieron 543 mg (69% d. t.) del compuesto del título.

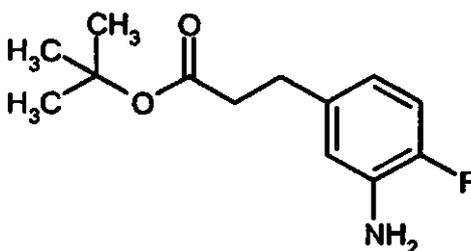
CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,41$ min; $m/z = 212$ (M-C₄H₈+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,51$ (dd, 1 H), 8,19 (ddd, 1 H), 7,69-7,59 (m, 2 H), 6,70 (d, 1 H), 1,49 (s, 9 H).

Ejemplo 226A

Éster terc-butílico del ácido 3-(3-amino-4-fluorofenil)propanoico

25



Se disolvieron 535 mg (2,00 mmol) de éster terc-butílico del ácido (2E)-3-(4-fluoro-3-nitrofenil)prop-2-enoico en 1 ml

de etanol y 1 ml de THF y se mezclaron con 21,3 mg de paladio (al 10% sobre carbón). A TA se hidrogenó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Se separó por filtración con succión sobre tierra de diatomeas, se lavó posteriormente el residuo con THF y se concentró el filtrado. Se obtuvieron 479 mg (100% d. t.) del compuesto del título.

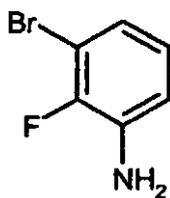
5 CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,06$ min; $m/z = 184$ ($M-C_4H_8$)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6,84$ (dd, 1 H), 6,58 (dd, 1 H), 6,36-6,29 (m, 1 H), 5,00 (s, 2 H), 2,64 (t, 2 H), 2,42 (t, 2 H), 1,36 (s, 9 H).

Ejemplo 227A

3-Bromo-2-fluoroanilina

10



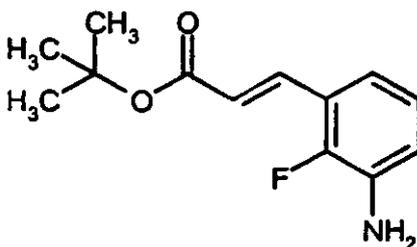
15 Se dispuso 1,0 g (4,54 mmol) de 3-bromo-2-fluoronitrobenzono bajo argón en 5 ml de dioxano y se mezcló con 4,3 g (22,72 mmol) de cloruro de estaño(II) así como un par de gotas de ácido clorhídrico 1 N. Tras agitar durante 2 h se concentró la mezcla de reacción en rotavapor y se suspendió el residuo en éster etílico del ácido acético. La fase orgánica se lavó con disolución de hidróxido de sodio 1 N, agua y disolución saturada de cloruro de sodio, entonces se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se obtuvieron 826 mg (95% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 0,89$ min; $m/z = 190$ ($M+H$)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6,83$ -6,70 (m, 3 H), 5,43 (s, 2 H).

Ejemplo 228A

20 Éster terc-butílico del ácido (2E)-3-(3-amino-2-fluorofenil)prop-2-enoico



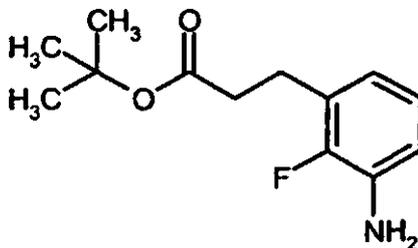
25 En 2,4 ml de DMF se dispusieron 400 mg (2,10 mmol) de 3-bromo-2-fluoroanilina, 809,42 mg (6,32 mmol) de éster terc-butílico de ácido acrílico y 1,47 ml (10,53 mmol) de trietilamina. Se practicó el vacío en el recipiente de reacción tres veces y respectivamente se aireó de nuevo con argón. A continuación se añadieron 47,26 mg (0,21 mmol) de acetato de paladio (II) así como 128,14 mg (0,42 mmol) de tri-2-tolilfosfina y se practicó el vacío en el recipiente de reacción de nuevo dos veces y se aireó de nuevo con argón. Se agitó la mezcla durante la noche a 145°C. Después se enfrió la mezcla de reacción, se añadió a una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante RP-HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 210 mg (42% d. t.) del compuesto del título.

30 CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,27$ min; $m/z = 238$ ($M+H$)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,59$ (d, 1 H), 6,94-6,87 (m, 2 H), 6,85-6,77 (m, 1 H), 6,45 (d, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 1,52-1,43 (m, 9 H).

Ejemplo 229A

Éster terc-butílico del ácido 3-(3-amino-2-fluorofenil)propanoico



5 Se disolvieron 210 mg (0,88 mmol) de éster terc-butílico del ácido (2E)-3-(3-amino-2-fluorofenil)prop-2-enoico en 0,44 ml de etanol y 0,20 ml de THF y se mezclaron con 9,4 mg de paladio (al 10% sobre carbón). A TA se hidrogenó durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno a presión normal. Se separó por filtración con succión sobre tierra de diatomeas, se lavó posteriormente el residuo con THF y se concentró el filtrado. Se purificó el producto bruto mediante una columna Biotage (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtuvieron 116 mg (54% d. t.) del compuesto del título.

10 CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,07$ min; $m/z = 184$ ($M-C_4H_8$)⁺.

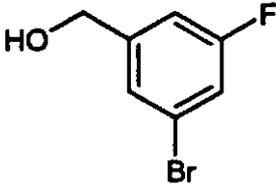
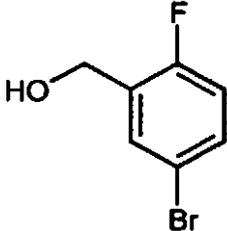
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 6,75$ (t, 1 H), 6,60 (t, 1 H), 6,38 (t, 1 H), 5,01 (s a, 2 H), 2,74 (t, 2 H), 2,48-2,42 (m, 2 H), 1,36 (s, 9 H).

Instrucciones generales 1: Preparación de alcoholes bencílicos a partir de ácidos benzoicos

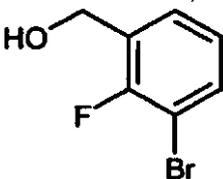
15 Una disolución 0,5 M del respectivo ácido benzoico en tolueno se mezcló a TA con 1,3 eq. de trietilamina y a continuación con 1,2 eq. de éster metílico del ácido clorofórmico y se agitó la mezcla durante la noche a TA. Después se filtró la suspensión generada a través de celite y se lavó posteriormente el residuo con tolueno. Se concentró el filtrado, se disolvió el residuo del filtrado en THF (1,5 ml/ mmol) y entonces se añadió gota a gota a una suspensión enfriada hasta -78°C de 1,2 eq. de hidruro de aluminio y litio en THF (1 ml/mmol). Tras 1,5 h a -78°C se calentó la mezcla de reacción hasta TA y se agitó posteriormente durante la noche. Se vertió la suspensión

20 generada en una disolución al 5% de hidróxido de sodio (5 ml/mmol) y se filtró la mezcla a través de celite y se lavó posteriormente con acetato de etilo. Se extrajo el filtrado varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío.

Según estas instrucciones se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
230A	(3-Bromo-5-fluorofenil)metanol 	CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 0,96$ min; $m/z = 187$ [$M-H_2O$] ⁺
231A	(5-Bromo-2-fluorofenil)metanol 	CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,61$ min; $m/z = 187$ [$M-H_2O$] ⁺

(continuación)

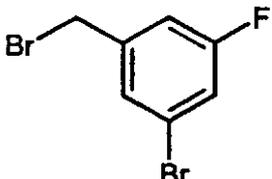
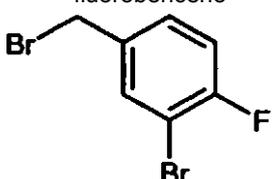
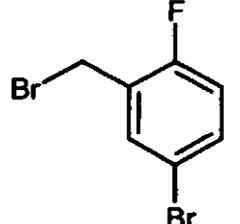
Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
232A	(3-Bromo-2-fluorofenil)metanol 	CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 0,81$ min; $m/z = 187$ $[M-H_2O]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,54-7,66$ (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,39 (t, 1H), 4,56 (d, 2H).

Instrucciones generales 2: Preparación de bromuros de bencilo a partir de alcoholes bencílicos

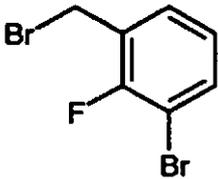
5 Procedimiento 2A: el respectivo alcohol bencílico se dispuso en DMF (2 ml/mmol) y se mezcló con 2 eq. de tetrabromuro de carbono. A continuación se añadieron en porciones en el intervalo de 30 min 2 eq. de trifenilfosfina y se agitó la mezcla durante la noche a TA. Entonces se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con terc-butil-metiléter. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. A continuación se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente ciclohexano).

10 Procedimiento 2B: el respectivo alcohol bencílico se dispuso en diclorometano (2 ml/mmol), se mezcló con 1,2 eq. de dibromuro de trifenilfosfina y se agitó durante la noche a TA. A continuación se lavó la mezcla de reacción con agua y se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente ciclohexano).

Según las instrucciones generales 2A o 2B se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre/estructura	Procedimiento	Datos analíticos
233A	1-Bromo-3-(bromometil)-5-fluorobenceno 	2A	CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,17$ min; $m/z = 289$ $[M+NH_4]^+$.
234A	2-Bromo-4-(bromometil)-1-fluorobenceno 	2B	CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 4,53$ min; $m/z = 268$ $[M]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,84$ (dd, 1H), 7,42-7,59 (m, 1H), 7,33-7,42 (m, 1H), 4,71 (s, 2H).
235A	4-Bromo-2-(bromometil)-1-fluorobenceno 	2B	CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 4,32$ min; $m/z = 268$ $[M]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,80$ (dd, 1H), 7,60 (ddd, 1H), 7,19-7,30 (m, 1H), 4,62-4,73 (m, 2H).

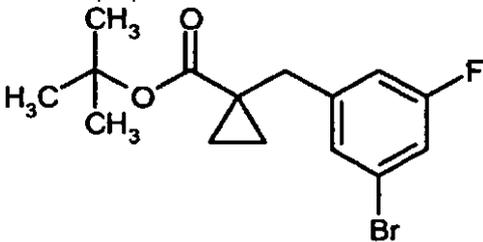
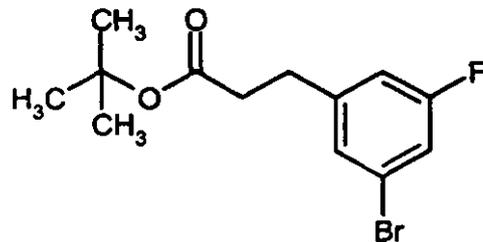
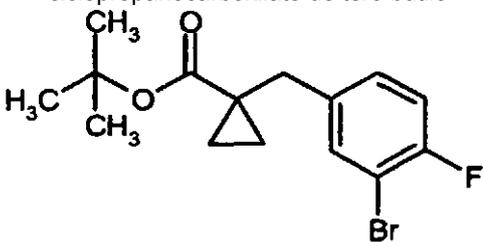
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Procedimiento	Datos analíticos
236A	1-Bromo-3-(bromometil)-2-fluorobenceno 	2B	CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 4,32$ min; $m/z = 268$ $[M]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,66-7,78$ (m, 1H), 7,49-7,63 (m, 1H), 7,18 (t, 1H), 4,73 (s, 2H).

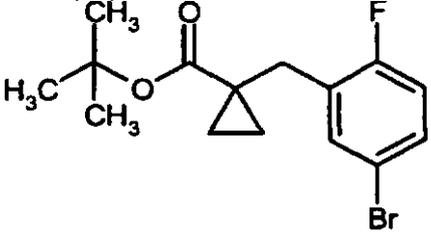
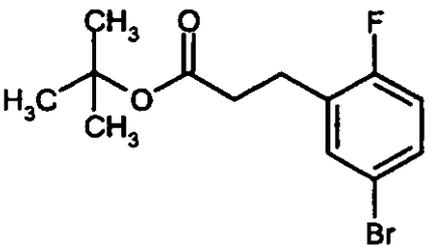
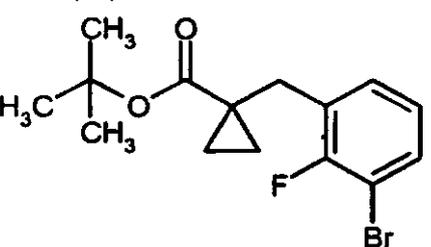
Instrucciones generales 3: alquilación de bromuros de bencilo con enolatos de éster

- 5 Se enfrió una disolución 0,3 M de diisopropilamina en THF bajo argón hasta $-40^\circ C$ y se mezcló con 1 eq. de n-butilio. Tras 30 min se enfrió la disolución hasta $-78^\circ C$ y se mezcló con 0,8 eq. de una disolución del respectivo éster de ácido carboxílico en THF (0,7 M). Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h a $-78^\circ C$ y a continuación se mezcló con 0,75 eq. del respectivo bromuro de bencilo en THF (0,6 M). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche con calentamiento hasta TA. Después se añadió disolución saturada de cloruro de amonio. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se purificó el producto bruto así obtenido mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (típica mezcla de eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 15:1 \rightarrow 10:1).

Según las instrucciones generales 3 se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
237A	1-(3-Bromo-5-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo 	CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 5,64$ min; $m/z = 272/274$ $[M-C_4H_9]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,37$ (dd, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 2,84 (s, 2H), 1,25-1,32 (m, 9H), 1,06-1,14 (m, 2H), 0,89-0,93 (m, 2H).
238A	3-(3-Bromo-5-fluorofenil)propanoato de terc-butilo 	CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 5,24$ min; $m/z = 246/248$ $[M-C_4H_9]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,33-7,40$ (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 2,82 (t, 2H), 2,52-2,58 (m, 2H), 1,35 (s, 9H).
239A	1-(3-Bromo-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo 	CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 5,85$ min; $m/z = 272/274$ $[M-C_4H_9]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,52-7,62$ (m, 1H), 7,22-7,36 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,05-1,10 (m, 2H), 0,86-0,91 (m, 2H).

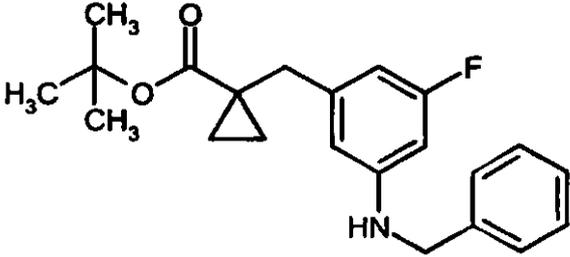
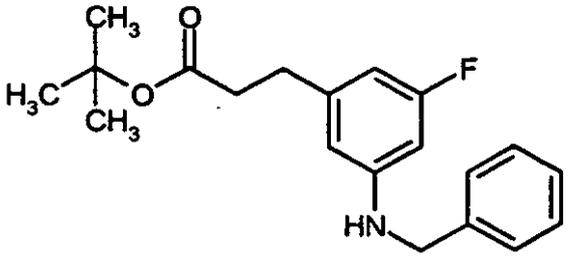
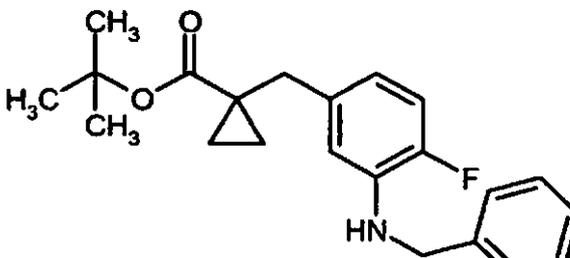
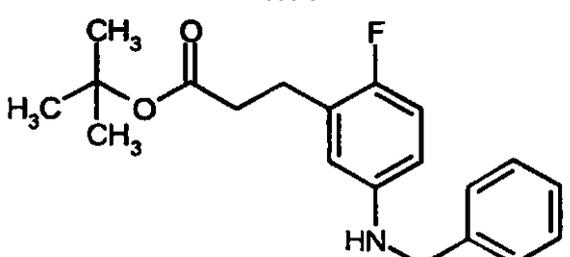
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
240A	1-(5-Bromo-2-fluorobencil)- ciclopropanocarboxilato de terc-butilo 	CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 5,72$ min; $m/z = 272/274$ [$M-C_4H_9$] ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 7,52$ (dd, 1H), 7,39-7,49 (m, 1H), 7,07-7,21 (m, 1H), 2,86 (s, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,10-1,15 (m, 2H), 0,84-0,91 (m, 2H).
241A	3-(5-Bromo-2-fluorofenil)propanoato de terc-butilo 	CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 5,32$ min; $m/z = 246/248$ [$M-C_4H_9$] ⁺ .
242A	1-(3-Bromo-2-fluorobencil)- ciclopropanocarboxilato de terc-butilo 	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 7,50-7,59$ (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,11 (t, 1H), 2,91 (s, 2H), 1,22-1,29 (m, 9H), 1,10-1,16 (m, 2H), 0,84-0,91 (m, 2H).

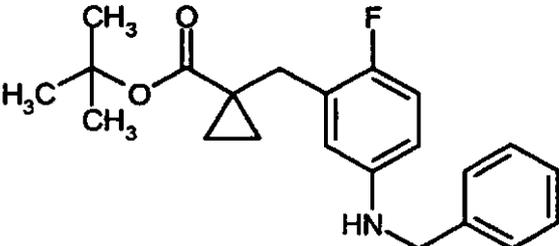
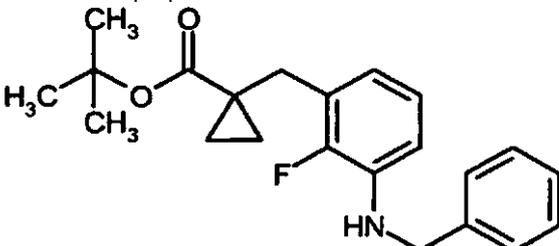
Instrucciones generales 4: reacción de Buchwald-Hartwig de bromuros de fenilo para dar N-bencilfenilaminas

- 5 Bajo atmósfera de argón se suspendieron 1,2 eq. de terc-butilato de sodio en tolueno (1,5 ml/mmol), se mezclaron con 1 eq. del respectivo bromuro de fenilo, 1,2 eq. de bencilamina, 0,05 eq. de tris(dibencilidenacetona)-dipaladio así como 0,04 eq. de rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y se calentó la mezcla durante 2 h hasta 110°C. Tras enfriar hasta TA se mezcló la mezcla de reacción con disolución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo y se filtró a través de celite. Se lavó la fase orgánica en cada caso una vez con disolución saturada de cloruro de amonio y disolución saturada de cloruro de sodio, entonces se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se purificó el
- 10 producto bruto así obtenido mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (típica mezcla de eluyentes: ciclohexano/acetato de etilo 50:1).

Según las instrucciones generales 4 se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
243A	<p>1-[3-(Bencilamino)-5-fluorobencil]-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,60$ min; $m/z = 356$ $[M+H]^+$.</p> <p>RMN-1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,28-7,37$ (m, 4H), 7,16-7,28 (m, 1H), 6,50 (t, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,04-6,20 (m, 2H), 4,23 (d, 2H), 2,68 (s, 2H), 1,22-1,32 (m, 9H), 0,97-1,06 (m, 2H), 0,67-0,79 (m, 2H).</p>
244A	<p>3-[3-(Bencilamino)-5-fluorofenil]-propanoato de terc-butilo</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,35$ min; $m/z = 330$ $[M+H]^+$.</p> <p>RMN-1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,26-7,40$ (m, 4H), 7,18-7,26 (m, 1H), 6,48 (t, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,07-6,20 (m, 2H), 4,24 (d, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,43 (t, 2H), 1,36 (s, 9H).</p>
245A	<p>1-[3-(Bencilamino)-4-fluorobencil]-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,63$ min; $m/z = 356$ $[M+H]^+$.</p> <p>RMN-1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,27-7,39$ (m, 4H), 7,22 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,31-6,38 (m, 1H), 6,02-6,13 (m, 1H), 4,30 (d, 2H), 2,64 (s, 2H), 1,25 (s, 9H), 0,89-0,96 (m, 2H), 0,55-0,63 (m, 2H).</p>
246A	<p>3-[5-(Bencilamino)-2-fluorofenil]-propanoato de terc-butilo</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,34$ min; $m/z = 330$ $[M+H]^+$.</p> <p>RMN-1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7,26-7,46$ (m, 4H), 7,16-7,26 (m, 1H), 6,80 (t, 1H), 6,47 (dd, 1H), 6,37 (td, 1H), 6,04 (t, 1H), 4,21 (d, 2H), 2,69 (t, 2H), 2,42 (t, 2H), 1,36 (s, 9H).</p>

(continuación)

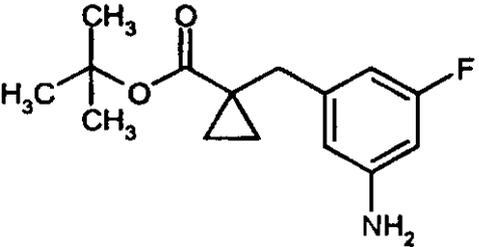
Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
247A	1-[5-(Bencilamino)-2-fluorobencil]-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo 	CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,60$ min; $m/z = 356$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,18-7,35$ (m, 5H), 6,75-6,87 (m, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,37 (td, 1H), 6,11 (t, 1H), 4,19 (d, 2H), 2,76 (s, 2H), 1,29 (s, 9H), 0,92-1,04 (m, 2H), 0,60-0,72 (m, 2H).
248A	1-[3-(Bencilamino)-2-fluorobencil]-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo 	CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,66$ min; $m/z = 356$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7,25-7,41$ (m, 4H), 7,13-7,25 (m, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,48 (t, 1H), 6,39 (t, 1H), 6,02-6,16 (m, 1H), 4,32 (d, 2H), 2,85 (s, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,03-1,12 (m, 2H), 0,70-0,83 (m, 2H).

Instrucciones generales 5: hidrogenación de N-bencilfenilaminas para dar fenilaminas

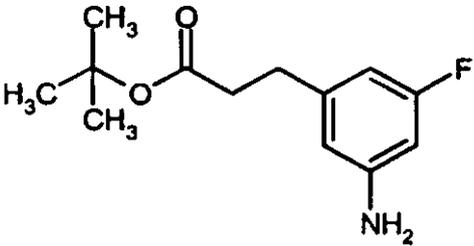
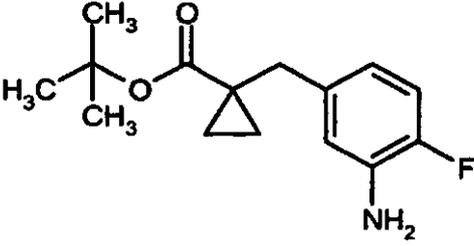
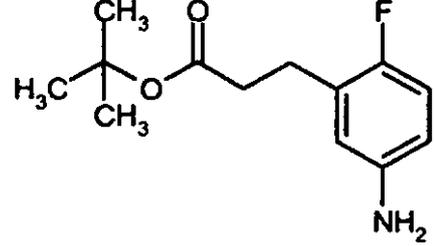
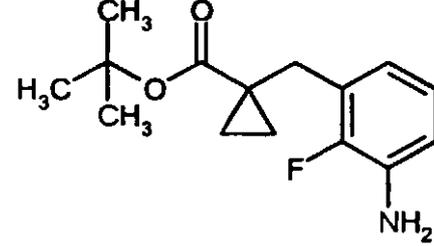
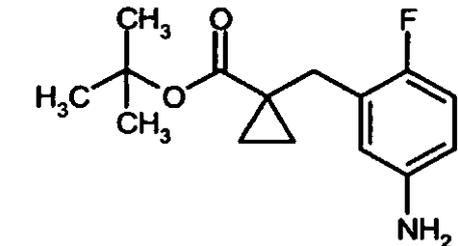
- 5 Se disolvió la respectiva N-bencilfenilamina en una mezcla 1:1 de etanol y THF (5 ml/mmol), se mezcló con paladio al 10% sobre carbón activo (35 mg/mmol) y se agitó la mezcla a TA y 1 bar de atmósfera de hidrógeno durante la noche. A continuación se filtró la mezcla de reacción a través de celite, se lavó posteriormente el residuo con etanol y se concentró el filtrado. Se purificó el producto bruto así obtenido mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (típica mezcla de eluyentes: ciclohexano/acetato de etilo 3:1).

Según las instrucciones generales 5 se prepararon los siguientes compuestos:

10

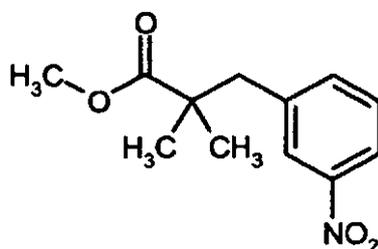
Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
249A	1-(3-Amino-5-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo 	CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,14$ min; $m/z = 266$ $[M+H]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 6,25$ (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,68 (s, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,01-1,11 (m, 2H), 0,71-0,85 (m, 2H).

(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
250A	3-(3-Amino-5-fluorofenil)propanoato de terc-butilo 	CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 5,89$ min; $m/z = 239 [M]^+$. RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 6,20$ (s, 1H), 6,05-6,17 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,43 (t, 2H), 1,37 (s, 9H).
251A	1-(3-Amino-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo 	CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,14$ min; $m/z = 266 [M+H]^+$. RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 6,84$ (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,36 (ddd, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,68 (s, 2H), 1,25-1,35 (m, 9H), 0,96-1,09 (m, 2H), 0,69-0,83 (m, 2H).
252A	3-(5-Amino-2-fluorofenil)propanoato de terc-butilo 	CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,14$ min; $m/z = 240 [M+H]^+$. RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 6,76$ (dd, 1H), 6,29-6,50 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,42 (t, 2H), 1,36 (s, 9H).
253A	1-(3-Amino-2-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo 	CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,14$ min; $m/z = 266 [M+H]^+$. RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 6,68-6,87$ (m, 1H), 6,51-6,66 (m, 1H), 6,39-6,51 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,83 (s, 2H), 1,25-1,38 (m, 9H), 1,01-1,13 (m, 2H), 0,68-0,84 (m, 2H).
254A	1-(5-Amino-2-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo 	CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 6,16$ min; $m/z = 265 [M]^+$.

Ejemplo 255A

2,2-Dimetil-3-(3-nitrofenil)propanoato de metilo

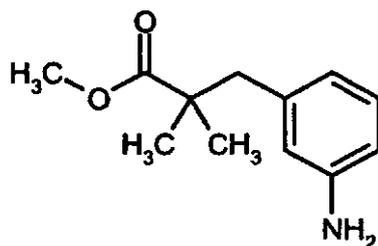


- 5 Bajo argón se disolvieron 11,7 ml (83,32 mmol) de diisopropilamina en 200 ml de THF y se enfriaron hasta -78°C . A esta disolución se añadió gota a gota 33,3 ml (83,32 mmol) de una disolución 2,5 M de n-butil-litio en hexano. A continuación se calentó la disolución de reacción hasta -10°C y se agitó posteriormente durante 10 min a esta temperatura. Entonces se enfrió de nuevo la disolución de reacción hasta -78°C y se mezcló lentamente con 8,4 ml (72,9 mmol) de 2-metilpropanoato de metilo. A continuación se agitó posteriormente durante 30 min a -78°C .
- 10 Después se añadió gota a gota lentamente 15 g (69,4 mmol) de 1-(bromometil)-3-nitrobenceno, disueltos en 150 ml de THF. Tras finalizar la adición se calentó la disolución lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Tras el control con CCF (eluyente: tolueno/éster etílico del ácido acético 10:1) se mezcló la mezcla de reacción con disolución saturada de cloruro de amonio y se suspendió en éster etílico del ácido acético. Se extrajo la fase acuosa tres veces con éster etílico del ácido acético. Se secaron las fases orgánicas combinadas
- 15 sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente tolueno/éster etílico del ácido acético 20:1). Se obtuvieron 12,2 g (51,4 mmol, 74% d. t.) del compuesto del título.

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,11 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,54-7,63 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,54 (s, 2H), 1,14 (s, 6H).

Ejemplo 256A

3-(3-Aminofenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo



- 25 Se mezcló una disolución de 12 g (51,42 mmol) de 2,2-dimetil-3-(3-nitrofenil)propanoato de metilo en 200 ml de etanol a temperatura ambiente con 1 g de paladio sobre carbón (10%) y se hidrogenó durante 12 horas a presión normal. Tras completar la reacción (control mediante CCF; eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 1:1) se filtró la disolución de reacción sobre tierra de diatomeas y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 4:1 \rightarrow 1:1). Se obtuvieron 9,2 g (44,39 mmol, 86% d. t.) del compuesto del título.

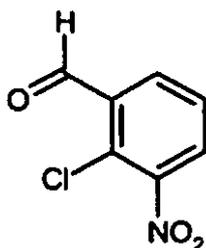
- 30 CL-EM (procedimiento 10): R_t = 1,10 min; m/z = 208 (M+H) $^+$.

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ = 6,88 (t, 1 H), 6,39 (d, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 6,20 (d, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 1,99 (s, 2 H), 1,09 (s, 6 H).

Ejemplo 257A

2-Cloro-3-nitrobenzaldehído

35



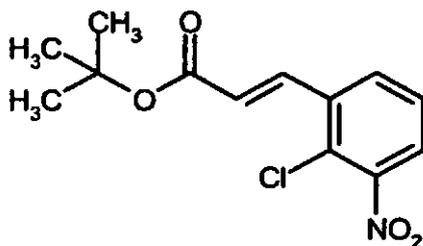
- 5 Se mezcló una disolución de 6,11 g (32,57 mmol) de (2-cloro-3-nitrofenil)metanol en 120 ml de diclorometano con 8,43 g (39,09 mmol) de clorocromato de piridinio (PCC) y se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Tras completar la reacción se concentró el disolvente a vacío hasta sequedad. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol 20:1). Se obtuvieron 4,82 g (25,97 mmol, 79,7% d. t.) del compuesto del título.

CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 5,09$ min; $m/z = 186$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10,35$ (s, 1 H), 8,33 (dd, 1 H), 8,13 (dd, 1 H), 7,77 (t, 1 H).

Ejemplo 258A

- 10 (2E)-3-(2-Cloro-3-nitrofenil)prop-2-enoato de terc-butilo



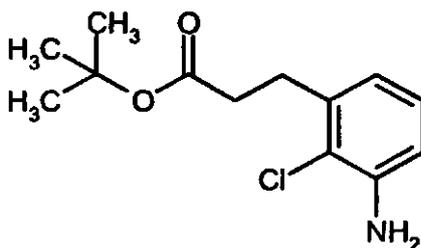
- 15 Bajo argón se suspendieron 98 mg (2,46 mmol, al 60%) de hidruro de sodio en 2 ml de tolueno y 2 ml de THF y se enfriaron hasta 0°C. A continuación se añadió gota a gota lentamente 0,6 ml (2,57 mmol) de (dietoxifosforil)acetato de terc-butilo y se agitó la mezcla durante 30 min a 0°C. Después se añadieron 415 mg (2,24 mmol) de 2-cloro-3-nitrobenzaldehído a la mezcla de reacción y se calentó la mezcla de reacción entonces hasta temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente y a continuación se mezcló con 5 ml de agua. Tras separar la fase orgánica se extrajo la fase acuosa aún tres veces con éster etílico del ácido acético. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se eliminó el disolvente a vacío.
- 20 Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 10:1). Se obtuvieron 429 mg (1,51 mmol, 59% d. t.) del compuesto del título.

EM (DCI): $m/z = 301$ (M+NH₄)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,23$ (d, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 7,84 (d, 1 H), 7,62 (t, 1 H), 6,73 (d, 1 H), 1,50 (s, 9 H).

Ejemplo 259A

- 25 3-(3-Amino-2-clorofenil)propanoato de terc-butilo

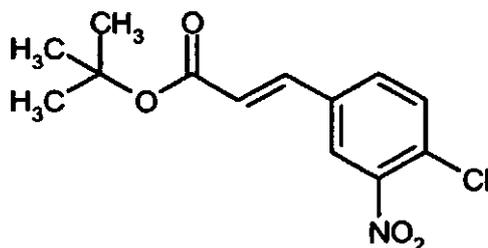


Se mezcló una disolución de 200 mg (0,71 mmol) de (2E)-3-(2-cloro-3-nitrofenil)prop-2-enoato de terc-butilo en 10 ml de éster etílico del ácido acético a temperatura ambiente con 50 mg de platino sobre carbón (5%) y se hidrogenó durante 12 horas a presión normal. Tras completar la reacción (control mediante CCF; eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 1:1) se filtró la disolución de reacción sobre tierra de diatomeas y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el producto bruto por medio de HPLC preparativa. Se obtuvieron 115 mg (0,62 mmol, 64% d. t.) del compuesto del título.

CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 6,42$ min; $m/z = 256$ (M+H)⁺.

Ejemplo 260A

(2E)-3-(4-Cloro-3-nitrofenil)prop-2-enoato de terc-butilo



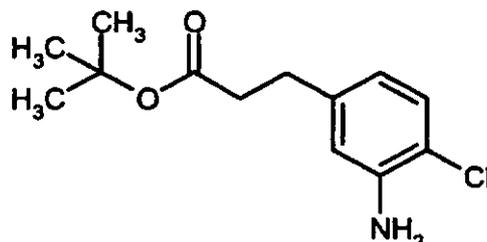
Bajo argón se suspendieron 1,19 g (29,64 mmol, al 60%) de hidruro de sodio en 25 ml de tolueno y 25 ml de THF y se enfriaron hasta 0°C. A continuación se añadió gota a gota lentamente 7,28 ml (30,99 mmol) de (dietoxifosforil)acetato de terc-butilo y se agitó la mezcla durante 30 min a 0°C. Después se añadieron 5 g (26,94 mmol) de 4-cloro-3-nitrobenzaldehído a la mezcla de reacción y entonces se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente y a continuación se mezcló con 50 ml de agua. Tras separar la fase orgánica se extrajo la fase acuosa aún tres veces con éster etílico del ácido acético. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 9:1). Se obtuvieron 6,77 g (23,86 mmol, 77% d. t.) del compuesto del título.

EM (DCI): $m/z = 301$ (M+NH₄)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,46$ (d, 1 H), 8,07 (dd, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,51 (d, 1H), 6,75 (d, 1 H), 1,49 (s, 9 H).

Ejemplo 261A

3-(3-Amino-4-clorofenil)propanoato de terc-butilo



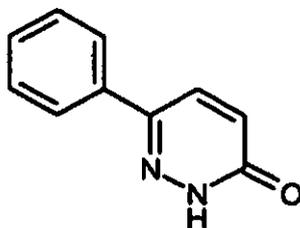
Se mezcló una disolución de 6,74 g (23,76 mmol) de (2E)-3-(4-cloro-3-nitrofenil)prop-2-enoato de terc-butilo en 200 ml de etanol y 20 ml de THF a temperatura ambiente con 500 mg de paladio sobre carbón (10%) y se hidrogenó durante 12 horas a presión normal. Tras completar la reacción (control mediante CCF; eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 1:1) se filtró la disolución de reacción sobre tierra de diatomeas y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 4:1 → 2:1). Se obtuvieron 1,40 g (5,47 mmol, 23% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,14$ min; $m/z = 256$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,08$ (d, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 6,39 (dd, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 2,66 (t, 2 H), 2,45 (t, 2 H), 1,37 (s, 9 H).

Ejemplo 262A

6-Fenilpiridazin-3(2H)-ona



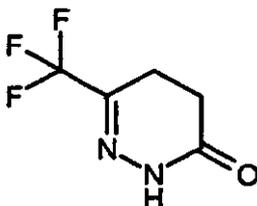
- 5 Se agitaron 19,6 g (162,95 mmol) de 1-feniletanona y 5 g (54,32 mmol) de ácido oxoacético monohidratado durante 2 horas a 100°C. A continuación se enfrió la disolución de reacción hasta 40°C y se mezcló con 20 ml de agua y 4 ml de amoníaco. A continuación se extrajo la mezcla dos veces con 50 ml de diclorometano. Entonces se mezcló la fase acuosa obtenida con 2,64 ml (53,32 mmol) de hidracina monohidratada y se agitó durante 2 horas a 100°C.
- 10 Tras la reacción se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente. Se separaron por filtración con succión los cristales precipitados, se lavaron con agua y se secaron durante la noche en la estufa a vacío a 50°C. Se obtuvieron 4,3 g (24,97 mmol, 15% d. t.) del compuesto del título como cristales incoloros.

CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 1,39$ min; $m/z = 173$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 13,2 (s, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 7,86 (d, 2 H), 7,53-7,41 (m, 3 H), 7,00 (d, 1 H).

Ejemplo 263A

- 15 6-(Trifluorometil)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona



- 20 Se agitaron 8,44 g (26,1 mmol) de 3-[5-oxo-4-(propan-2-il)-2-(trifluorometil)-2,5-dihidro-1,3-oxazol-2-il]propanoato de terc-butilo [n.º de registro CAS 87341-14-8] y 13,44 g (130,5 mmol) de clorhidrato de hidrazina en 100 ml de ácido acético glacial durante 2 horas a 118°C. A continuación se evaporó la disolución de reacción a vacío hasta sequedad. Se suspendió el residuo obtenido en 100 ml de agua y se ajustó de manera a basicidad con carbonato de potasio. A continuación se extrajo la disolución básica tres veces con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol 50:1 → 10:1). Se obtuvieron 2,65 g
- 25 (15,95 mmol, 61% d. t.) del compuesto del título.

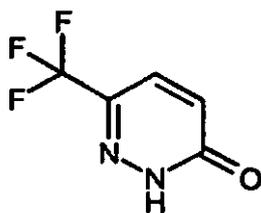
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,33 (s a, 1 H), 2,76 (t, 2 H), 2,52 (t, 2 H).

CG-EM (procedimiento 3): $R_t = 2,76$ min; $m/z = 166$ (M)⁺.

Ejemplo 264A

6-(Trifluorometil)piridazin-3(2H)-ona

30



5 Se disolvieron 2,6 g (15,65 mmol) de 6-(trifluorometil)-4,5-dihidropiridazin-3(2H)-ona en 20 ml de ácido acético glacial y se calentaron hasta 100°C. A continuación se añadió gota a gota a la disolución lentamente 0,81 ml (15,65 mmol) de bromo y se agitaron posteriormente durante 4 horas a 100°C. Tras enfriar la disolución de reacción se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía sobre el de sílice (eluyente diclorometano/metanol 50:1 → 20:1). Se obtuvieron 1,34 g (8,15 mmol, 52% d. t.) del compuesto del título.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 13,73 (s a, 1 H), 7,81 (d, 1 H), 7,11 (d, 1 H).

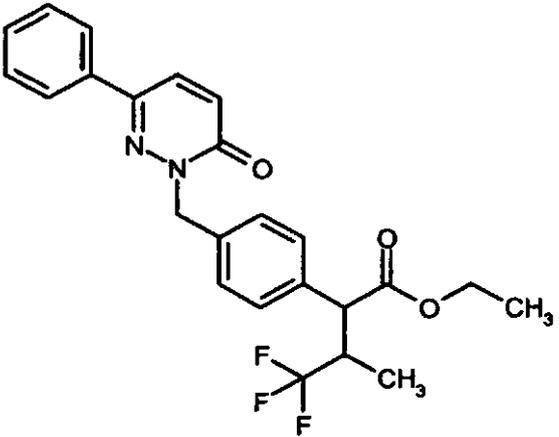
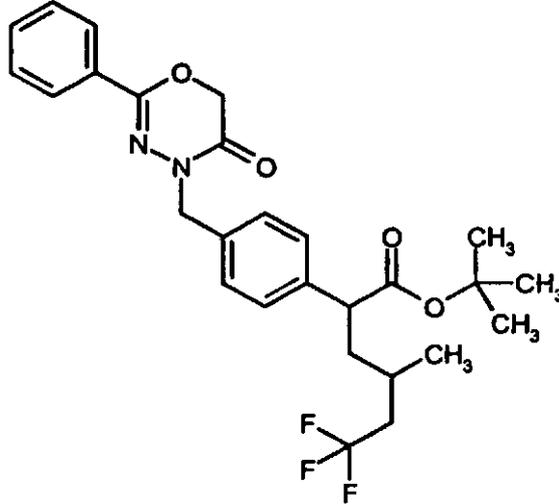
CG-EM (procedimiento 3): R_t = 2,92 min; m/z = 164 (M)⁺.

EM (DCI): m/z = 182 (M+NH₄)⁺.

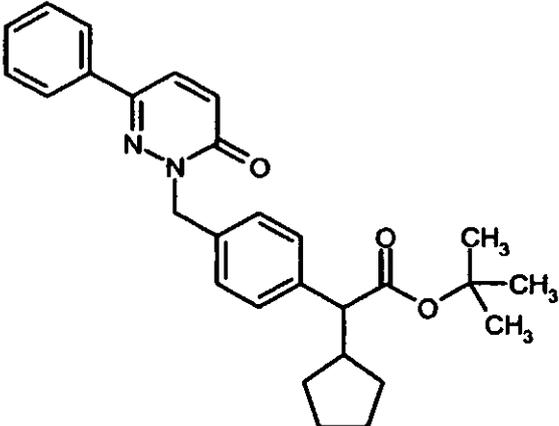
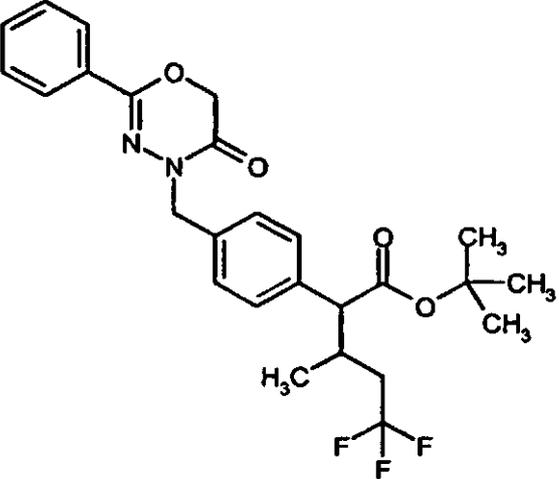
10 De manera análoga al ejemplo 25A se obtuvieron los compuestos mencionados en la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
265A	<p>4,4,4-Trifluoro-3-metil-2-[4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil]butanoato de etilo</p> <p>(a partir de 2-[4-(bromometil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo y 2-fenil-4H-1,3,4-oxadiazin-5(6H)-ona)</p>	<p>CG-EM (procedimiento 3): R_t = 9,98 min; m/z = 449 (M+H)⁺.</p>

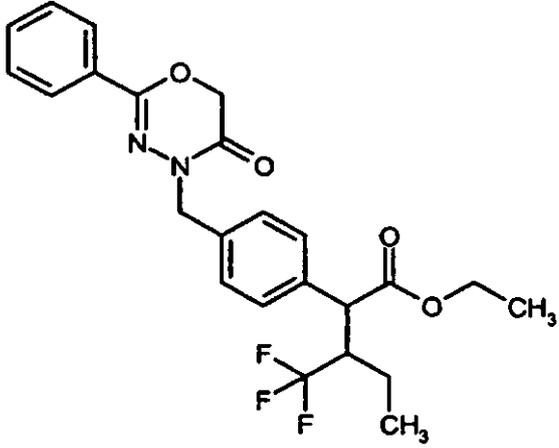
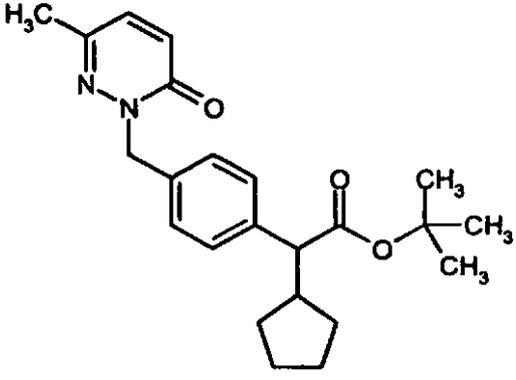
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
266A	<p>4,4,4-Trifluoro-3-metil-2-[4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil]butanoato de etilo</p>  <p>(a partir de 2-[4-(bromometil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo y 6-fenilpiridazin-3(2H)-ona)</p>	CL-EM (procedimiento 7): R _t = 2,78 min; m/z = 445 (M+H) ⁺ .
267A	<p>6,6,6-Trifluoro-4-metil-2-[4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil] fenil]-hexanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de 2-[4-(bromometil)fenil]-6,6,6-trifluoro-4-metilhexanoato de terc-butilo y 2-fenil-4H-1,3,4-oxadiazin-5(6H)-ona)</p>	CL-EM (procedimiento 10): R _t = 2,85 min; m/z = 505 (M+H) ⁺ .

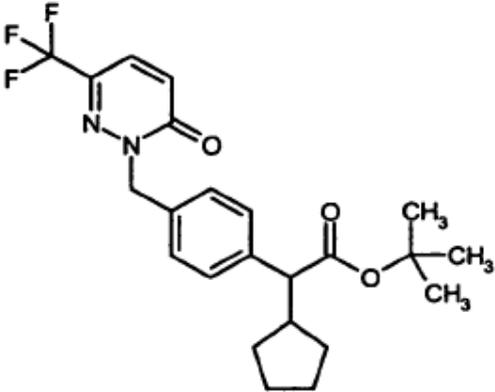
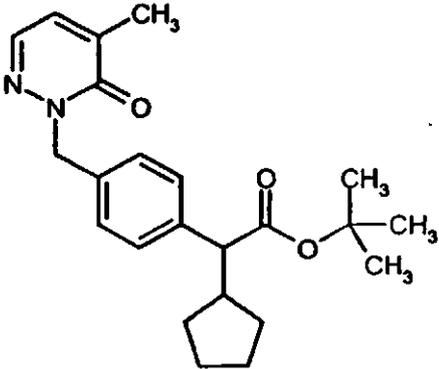
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
268A	<p data-bbox="539 344 991 400">Ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetato de terc-butilo</p>  <p data-bbox="480 898 1050 925">(a partir del ejemplo 10A y 6-fenilpiridazin-3(2H)-ona)</p>	<p data-bbox="1086 344 1382 427">CL-EM (procedimiento 11):R_t =1,70 min; m/z = 445 (M+H)⁺.</p>
269A	<p data-bbox="480 949 1050 1028">5,5,5-Trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-pentanoato de terc-butilo</p>  <p data-bbox="496 1570 1034 1648">(a partir de 2-[4-(bromometil)fenil]-5,5,5-trifluoro-3-metilpentanoato de terc-butilo y 2-fenil-4H-1,3,4-oxadiazin-5(6H)-ona)</p>	<p data-bbox="1086 949 1382 1032">CL-EM (procedimiento 11):R_t =1,63 min; m/z = 491 (M+H)⁺.</p>

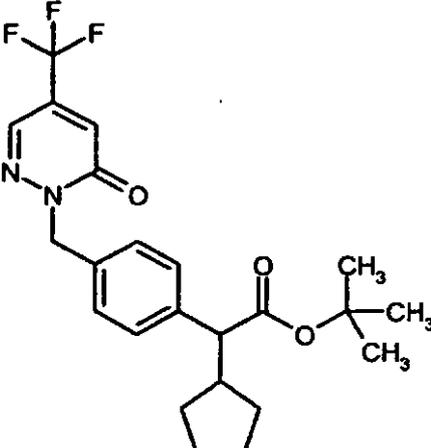
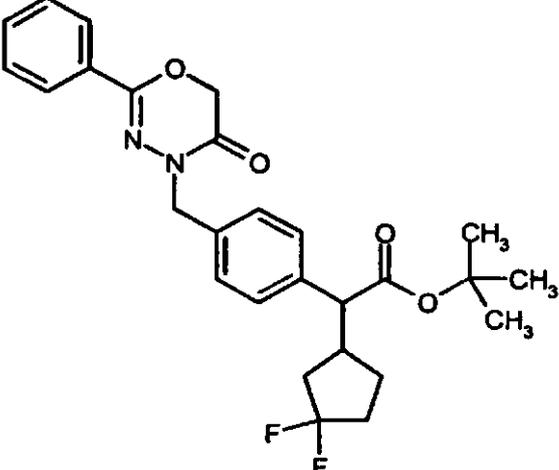
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
270A	<p>2-{4-[(5-Oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-3-(trifluorometil)-pentanoato de etilo</p>  <p>(a partir de 2-[4-(bromometil)fenil]-3-(trifluorometil)-pentanoato de etilo y 2-fenil-4H-1,3,4-oxadiazin-5(6H)-ona)</p>	CL-EM (procedimiento 12): R _t = 2,77 min; m/z = 463 (M+H) ⁺ .
271A	<p>Ciclopentil{4-[(3-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetato de terc-butilo</p>  <p>(a partir del ejemplo 10A y 6-metilpiridazin-3(2H)-ona)</p>	CL-EM (procedimiento 12):R _t = 2,65 min; m/z = 327 (M-C ₄ H ₈ +H) ⁺ .

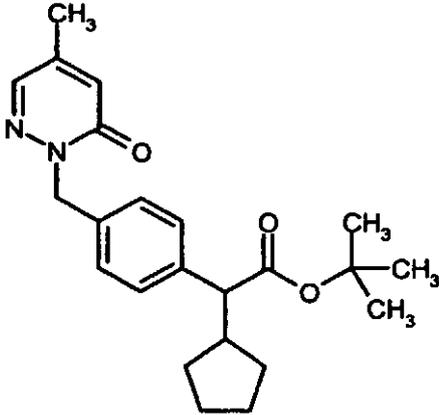
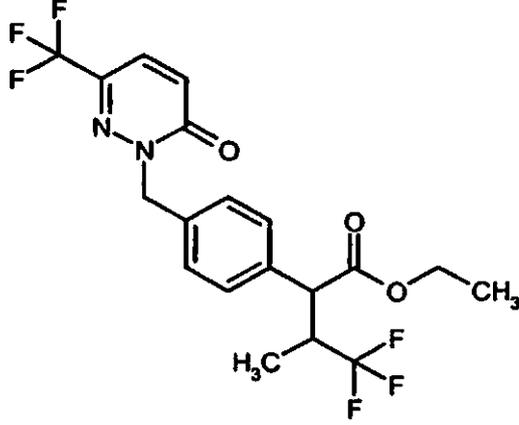
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
272A	<p>Ciclopentil(4-[[6-oxo-3-(trifluorometil)-piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)acetato de terc-butilo</p>  <p>(a partir del ejemplo 10A y 6-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-ona)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15):R_t = 1,45 min; m/z = 381 (M-C₄H₈+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,88 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,18-7,27 (m, 3H), 5,29 (s, 2H), 3,19 (d, 1H), 2,30-2,43 (m, 1H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,57-1,64 (m, 1H), 1,46-1,56 (m, 2H), 1,36-1,45 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,18-1,29 (m, 2H), 0,84-1,02 (m, 1H).</p>
273A	<p>Ciclopentil{4-[(5-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetato de terc-butilo</p>  <p>(a partir del ejemplo 10A y 4-metilpiridazin-3(2H)-ona)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15):R_t = 1,42 min; m/z = 382 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,65 (d, 1H), 7,25-7,34 (m, 3H), 7,17-7,24 (m, 2H), 6,16 (t, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,17 (d, 1H), 2,33-2,42 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,76-1,86 (m, 1H), 1,60 (d, 1H), 1,46-1,56 (m, 2H), 1,37-1,46 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,18-1,29 (m, 2H), 0,89-0,99 (m, 1H).</p>

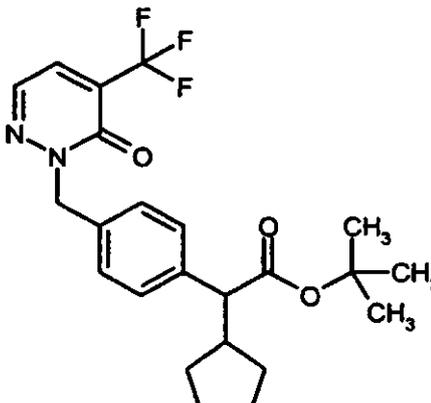
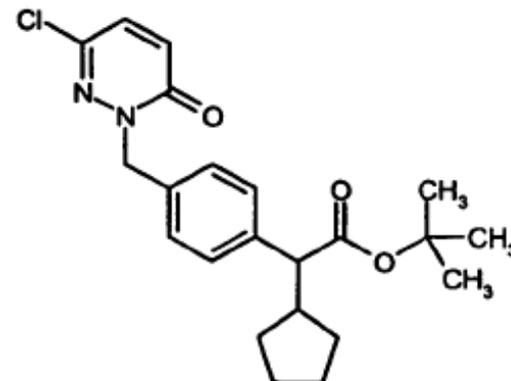
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
274A	<p>Ciclopentil(4-[[6-oxo-4-(trifluorometil)-piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)acetato de terc-butilo</p>  <p>(a partir del ejemplo 10A y 5-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-ona)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,39$ min; $m/z = 380$ ($M-C_4H_8+H$)⁺.</p> <p>RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,10$ (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 6,82 (s, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,18 (d, 1H), 2,29-2,42 (m, 1H), 1,77-1,85 (m, 1H), 1,60(d, 1H), 1,48-1,56 (m, 2H), 1,37-1,44 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,24 (d, 2H), 0,93 (dd, 1H).</p>
275A	<p>(3,3-Difluorociclopentil){4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil] fenil}-acetato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de [4-(bromometil)fenil](3,3-difluorociclopentil)acetato de terc-butilo y 2-fenil-4H-1,3,4-oxadiazin-5(6H)-ona)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,40$ min; $m/z = 485$ ($M+H$)⁺.</p>

(continuación)

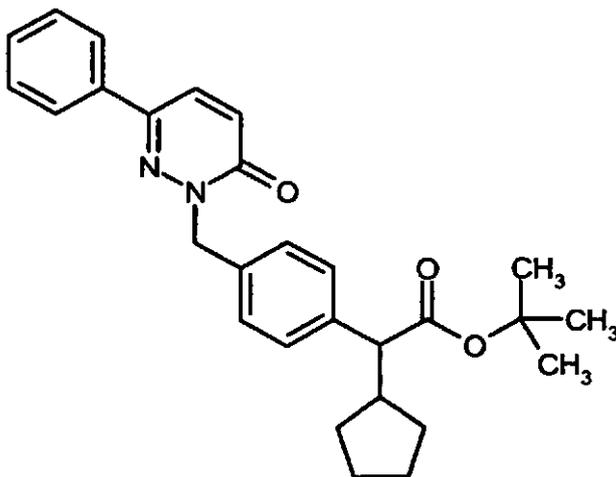
Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
276A	<p>Ciclopentil {4-[(4-metil-6-oxopiridazin-1 (6H)-il)metil]fenil}acetato de terc-butilo</p>  <p>(a partir del ejemplo 10A y 5-metilpiridazin-3(2H)-ona)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,30$ min; $m/z = 326$ ($M-C_4H_8+H$)⁺.</p> <p>RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,66$ (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 6,23 (s, 1H), 6,10 (d, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,16 (d, 1H), 2,33-2,41 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,75-1,84 (m, 1H), 1,45-1,67 (m, 3H), 1,36-1,44 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,17-1,28 (m, 2H), 0,85-0,97 (m, 1H).</p>
277A	<p>4,4,4-Trifluoro-3-metil-2-(4-[[6-oxo-3-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)butanoato de etilo</p>  <p>(a partir de 2-[4-(bromometil)fenil]-3-(trifluorometil)-pentanoato de etilo y 6-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-ona)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,45$ min; $m/z = 437$ ($M+H$)⁺.</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
278A	<p>Ciclopentil(4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)-piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)acetato de terc-butilo</p>  <p>(a partir del ejemplo 10A y 4-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-ona)</p>	CL-EM (procedimiento 15):R _t = 1,37 min; m/z = 380 (M-C ₄ H ₈ +H) ⁺ .
279A	<p>{4-[(3-cloro-6-oxopiridazin-1(6H)-il)etil]fenil}(ciclopentil)acetato de terc-butilo</p>  <p>(a partir del ejemplo 10A y 6-cloropiridazin-3(2H)-ona)</p>	CL-EM (procedimiento 11):R _t = 1,56 min; m/z = 347 (M-C ₄ H ₈ +H) ⁺ .

Ejemplo 280A y ejemplo 281A

Ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetato de terc-butilo (enantiómero 1 y 2)



- 5 Se separaron 7,42 g (16,69 mmol) del ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetato de terc-butilo racémico por medio de HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 75:25 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30°C]:

Ejemplo 280A (enantiómero 1):

- 10 Rendimiento: 4,1 g

R_t 5,28 min; pureza >99%; >99% de ee

[columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 75:25 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40°C].

Ejemplo 281A (enantiómero 2):

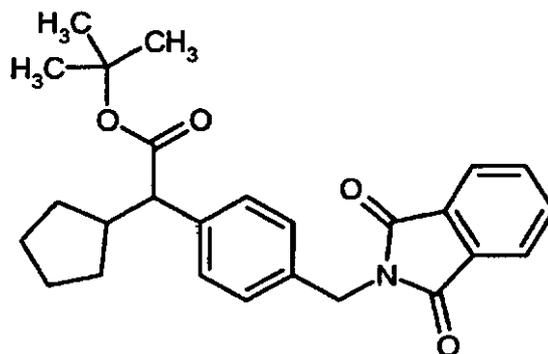
- 15 Rendimiento: 2,8 g

R_t 5,84 min; pureza >98%; >96% de ee

[columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 75:25 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40°C].

Ejemplo 282A

- 20 Ciclopentil{4-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}acetato de terc-butilo



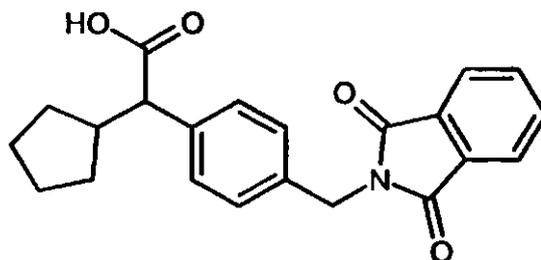
5 Bajo argón se dispusieron 6,49 g (35 mmol) de ftalimida de potasio en 60 ml de DMF, se mezclaron con 15 g (31,8 mmol) de éster terc-butílico del ácido (+/-)-2-(4-(bromometil)fenil)-2-ciclopentilacético y se agitaron durante la noche a 80°C. A continuación se añadieron 0,5 equivalentes adicionales de ftalimida de potasio y se agitaron posteriormente durante 6 h a 80°C. Entonces se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a vacío. Se mezcló con agitación el residuo con etanol y se separó por filtración con succión el sólido, se lavó con etanol y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 8,5 g (aproximadamente el 96% de pureza, 61% d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,87$ min; $m/z = 364$ ($M-C_4H_8+H$)⁺.

10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,9-7,85$ (m, 4 H), 7,29-7,24 (m, 4 H), 4,75 (s, 1 H), 3,17 (d, 1 H), 2,4-2,3 (m, 1 H), 1,80 (ddd, 1 H), 1,66-1,37 (m, 4 H), 1,34 (s, 9 H), 1,28-1,17 (m, 2 H), 1,06 (t, 1 H), 0,93 (m, 1 H).

Ejemplo 283A

Ácido (+/-)-2-ciclopentil-2-(4-((1,3-dioxisoindolin-2-il)metil)fenil)acético



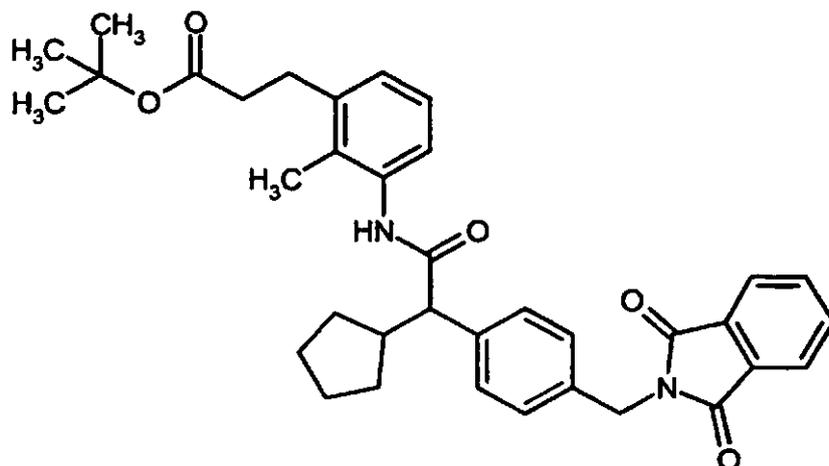
15 Se dispusieron 8,5 g (20,26 mmol) de éster terc-butílico del ácido (+/-)-2-ciclopentil-2-(4-((1,3-dioxisoindolin-2-il)metil)fenil)acético en 95 ml de diclorometano, se mezclaron con 31,2 ml (405,2 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitaron durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación se mezcló la mezcla de reacción con agua (250 ml) y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se obtuvieron 6,98 g (95% d. t.) del compuesto objetivo.

20 CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,28$ min; $m/z = 364$ ($M+H$)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,88$ (m, 4 H), 7,29-7,24 (m, 4 H), 4,74 (s, 2 H), 3,20 (d, 1 H), 2,46-2,33 (m, 1 H), 1,87-1,76 (m, 1 H), 1,65-1,12 (m, 6 H), 0,97-0,87 (m, 1 H).

Ejemplo 284A

25 Éster terc-butílico del ácido (+/-)-3-(3-(2-ciclopentil-2-(4-((1,3-dioxisoindolin-2-il)metil)fenil)acetamido)-2-metilfenil)propanoico

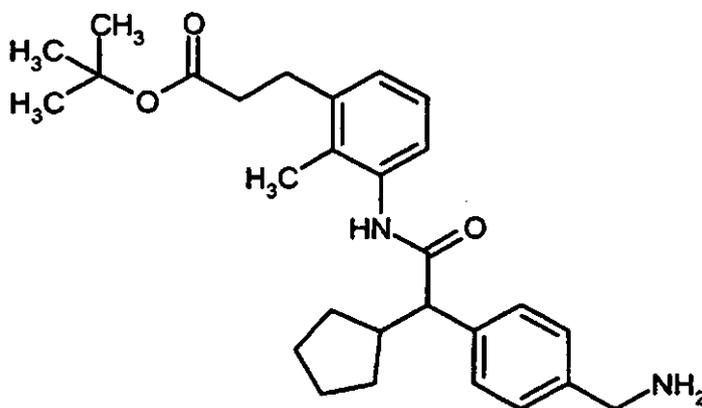


Se disolvieron 7,5 g (20,6 mmol) de ácido (+/-)-2-ciclopentil-2-(4-((1,3-dioxisoindolin-2-il)metil)fenil)acético en una mezcla de 170 ml de DMF y 68 ml de piridina y se mezclaron con 10,2 g (26,8 mmol) de TCTU. Tras agitar durante 30 min a temperatura ambiente se añadieron 4,86 g (20,6 mmol) de éster terc-butílico del ácido 3-(3-amino-2-metilfenil)propanoico. Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente se concentró la mezcla de reacción y se purificó previamente el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol 100:1). Se mezcló con agitación el producto así obtenido sucesivamente con etanol y metanol, se separó por filtración con succión el sólido y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 8,5 g (71% d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,71$ min; $m/z = 581$ (M+H)⁺.

10 Ejemplo 285A

(+/-)-3-[3-((4-(aminometil)fenil)(ciclopentil)acetil)amino]-2-metilfenil]-propanoato de terc-butilo



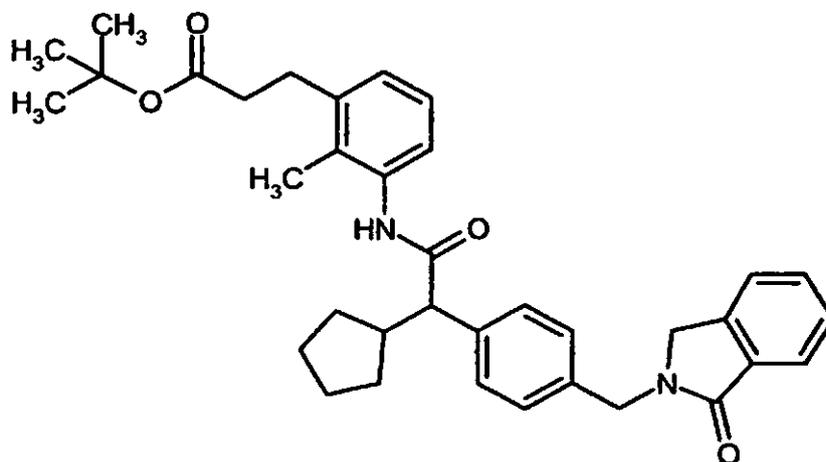
Se dispusieron 8,5 g (14,6 mmol) de éster terc-butílico del ácido (+/-)-3-(3-(2-ciclopentil-2-(4-((1,3-dioxisoindolin-2-il)metil)fenil)acetamido)-2-metilfenil)propanoico en 85 ml de etanol y se mezclaron con 2,35 ml (48,3 mmol) de hidrato de hidrazina. Se calentó la mezcla de reacción durante la noche a reflujo. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se separó por filtración el sólido precipitado y se lavó posteriormente con etanol. Se concentró el filtrado, se mezcló con agitación el residuo con acetonitrilo y se separaron por filtración con succión los cristales precipitados y se descartaron. Se concentraron las aguas madre y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol/amoniaco ac. 100:5:1). Se obtuvieron 4,51 g (68% d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 1,70$ min; $m/z = 451$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,44$ (s, 1 H), 7,31-7,39 (m, 2 H), 7,24-7,30 (m, 2 H), 6,93-7,07 (m, 3 H), 3,68 (s, 2 H), 3,43 (dd, 1 H), 3,12-3,19 (m, 1 H), 2,79 (t, 2 H), 2,38-2,46 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,21-1,92 (m, 16H), 0,91-1,06 (m, 1 H).

Ejemplo 286A

(+/-)-3-{3-[(Ciclopentil{4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}-acetil)amino]-2-metilfenil}propanoato de terc-butilo



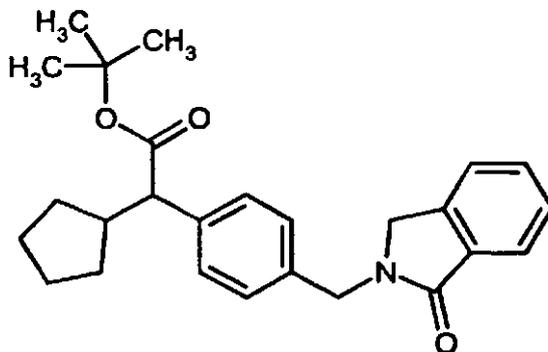
5 Se disolvieron 50 mg (0,11 mmol) de (+/-)-3-[3-({4-(aminometil)fenil}(ciclopentil)acetil)amino]-2-metilfenil]propanoato de terc-butilo y 16,4 mg (0,12 mmol) de ftaldialdehído a TA en 2,5 ml de ácido acético glacial y se dejaron reposar durante 1 h. A continuación se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se purificó el residuo mediante RP-HPLC preparativa. Se obtuvieron 53 mg (85% d. t.) del compuesto objetivo.

10 CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,54$ min; $m/z = 567$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,45$ (s, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,54-7,63 (m, 2 H), 7,47-7,53 (m, 1 H), 7,40 (d, 2 H), 7,23 (d, 2 H), 6,94-7,06 (m, 3 H), 4,71 (s, 2 H), 4,37 (s, 2 H), 3,45 (d, 1 H), 2,78 (t, 2 H), 2,41 (t, 2 H), 1,97 (s, 3 H), 1,27-1,89 (m, 17 H), 0,90-1,05 (m, 1 H).

Ejemplo 287A

15 Éster terc-butílico del ácido (+/-)-ciclopentil{4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}acético



20 Se mezclaron 2,035 g (15,3 mmol) de 1-oxoindolina en 12 ml de DMF a 0°C con 611,3 mg (15,3 mmol, al 60%) de hidruro de sodio. Se agitó durante 30 min y entonces se añadieron a 0°C 6,0 g (12,7 mmol) de éster terc-butílico del ácido (+/-)-[4-(bromometil)fenil](ciclopentil)acético. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h adicionales, se mezcló entonces con agua y se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se trató el producto bruto en baño de ultrasonidos con dietiléter y se aisló el sólido mediante filtración. Se obtuvieron 3,40 g (60,2% d. t.) del compuesto objetivo.

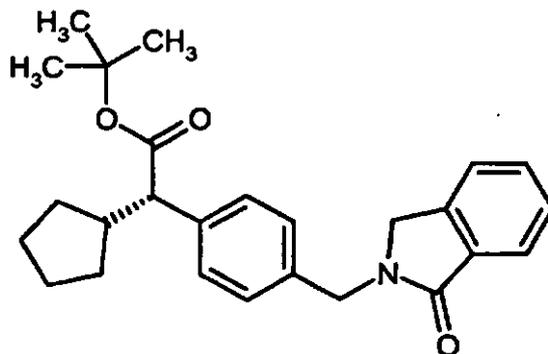
25 CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,57$ min; $m/z = 350$ (M-C₄H₈+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,72 (d, 1 H), 7,60-7,50 (m, 3 H), 7,30 (d, 2 H), 7,21 (d, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 4,38 (s, 2 H), 3,18 (d, 1 H), 2,35 (m, 1 H), 1,85-1,37 (m, 5 H), 1,34 (s, 9 H), 1,20 (m, 2 H), 0,91 (m, 1 H).

Ejemplo 288A

Éster terc-butílico del ácido (+)-(2S)-ciclopentil{4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}acético

5



Se separó el racemato obtenido en el ejemplo 287A mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak IA-H, 5 μm, 250 mm x 20 mm; flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; volumen de inyección: 0,25 ml; temperatura: 30°C; eluyente: 20% acetonitrilo/80% metil-terc-butiléter]. Partiendo de 3,40 g de racemato se obtuvieron 1,50 g del (+)-enantiómero (el otro enantiómero no se aisló de manera pura).

10

CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,58 min; m/z = 350 (M-C₄H₈+H)⁺.

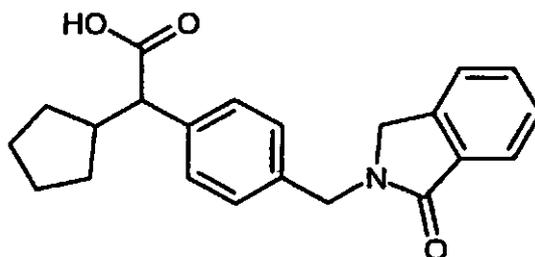
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 7,73 (d, 1 H), 7,58 (m, 2 H), 7,50 (t, 1 H), 7,30 (d, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 4,38 (s, 2 H), 3,18 (d, 1 H), 2,36 (m, 1 H), 1,80 (m, 1 H), 1,66-1,36 (m, 4 H), 1,34 (s, 9 H), 1,24 (m, 2 H), 0,95 (m, 1 H).

15

[α]_D²⁰ = + 8,2°, c = 0,38, cloroformo.

Ejemplo 289A

Ácido (+/-)-ciclopentil{4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}acético



20

Se disolvieron 695 mg (1,71 mmol) de éster terc-butílico del ácido (+/-)-ciclopentil{4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}-acético a TA en 1l ml de una disolución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano y se agitaron durante 12 h. Después se congeló la mezcla de reacción y se liofilizó a alto vacío. Se obtuvieron 700 mg de producto que no se purificó posteriormente.

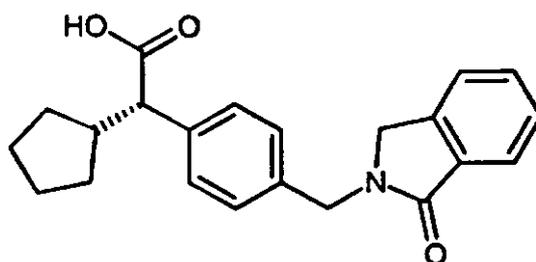
CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,17 min; m/z = 350 (M+H)⁺.

25

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,21 (s, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,62-7,47 (m, 3 H), 7,30 (d, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 4,70 (s, 2 H), 4,37 (s, 2 H), 3,21 (d, 1 H), 2,42 (m, 1 H), 1,89-1,17 (m, 7 H), 0,94 (m, 1 H).

Ejemplo 290A

Ácido (+)-(2S)-ciclopentil{4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}acético



5 Se disolvieron 500 mg (1,23 mmol) de éster terc-butílico del ácido (+)-(2S)-ciclopentil{4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-fenil}acético a TA en 11 ml de una disolución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano y se agitaron durante 12 h. Después se congeló la mezcla de reacción y se liofilizó a alto vacío. Se obtuvieron 450 mg de producto que no se purificó posteriormente.

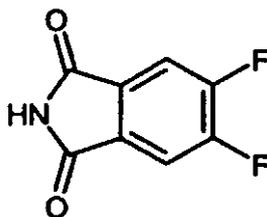
CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,17$ min; $m/z = 350$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,72$ (d, 1 H), 7,57 (m, 2 H), 7,50 (t, 1 H), 7,30 (d, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 4,37 (s, 2 H), 3,21 (d, 1 H), 2,42 (m, 1 H), 1,82 (m, 1 H), 1,66-1,16 (m, 6 H), 0,93 (m, 1 H).

$[\alpha]_D^{20} = +38,1^\circ$, $c = 0,585$, cloroformo.

10 Ejemplo 291A

5,6-Difluoro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



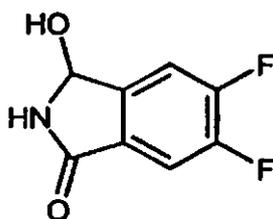
15 Se agitó 1,0 g (5,4 mmol) de anhídrido de ácido 4,5-difluoroftálico en 6 ml de formamida durante 2 h a 130°C. entonces se añadió la mezcla de reacción tras enfriar a agua enfriada con hielo. Se separó por filtración con succión el sólido amarillo precipitado, se lavó básicamente con agua fría y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 744 mg de un sólido blanco (74,8% d. t.).

CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 1,10$ min; $m/z = 182$ (M-H)⁻.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11,58$ (s, 1 H), 8,01 (t, 2 H).

20 Ejemplo 292A

5,6-Difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona

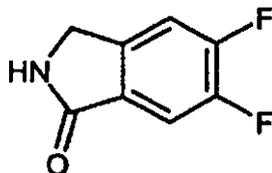


25 Se disolvieron 740 mg (4,04 mmol) de 5,6-difluoro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona en 6,6 ml de etanol, se enfriaron hasta 0°C y se mezclaron en porciones con 76,4 mg (2,02 mmol) de borohidruro de sodio. Tras finalizar la adición se calentó la mezcla de reacción lentamente hasta TA y se agitó posteriormente aún 30 min a TA, antes de que se ajustara la mezcla de reacción de a neutralidad con ácido clorhídrico 1 N. Se concentró la mezcla a vacío hasta sequedad y se secó el residuo a alto vacío posteriormente. Se obtuvieron 800,8 mg de producto bruto que se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción.

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 0,51$ min; $m/z = 184$ (M-H)⁻.

Ejemplo 293A

5,6-Difluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



5

Se dispusieron 748 mg de 5,6-difluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona (producto bruto, aproximadamente 4,04 mmol) en 50 ml de diclorometano, se mezclaron con 3,8 ml (48,5 mmol) de ácido trifluoroacético y 1,3 ml (8,08 mmol) de trietilsilano y se agitaron durante la noche a TA. Después se concentró la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en diclorometano y se lavó con disolución de hidrogenocarbonato de sodio. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 1:1 a 0:1). Se obtuvieron 72 mg (10,6% d. t.) del compuesto objetivo.

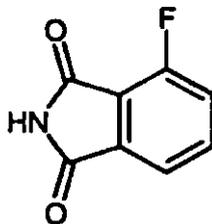
10

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 0,61$ min; $m/z = 170$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,74$ (s a, 1 H), 7,76-7,64 (m, 2 H), 4,36 (s, 2 H).

Ejemplo 294A

15 4-Fluoro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



20

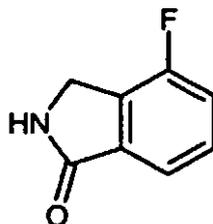
Se agitaron 10,0 g (60,2 mmol) de 4-fluoro-2-benzofuran-1,3-diona bajo argón en 50 ml de formamida durante 1 h a 130°C. entonces se añadió la mezcla de reacción enfriada a agua helada. Precipitó un sólido que se separó por filtración con succión y se lavó con agua. El producto se secó a alto vacío. Se obtuvieron 8,3 g (83% d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 0,57$ min; $m/z = 166$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11,47$ (s a, 1 H), 7,87 (td, 1 H), 7,69-7,61 (m, 2 H).

Ejemplo 295A

25 4-Fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona



A una suspensión enfriada hasta 0°C de 4,0 g (24,2 mmol) de 4-fluoro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona en 40 ml de etanol

5 se añadieron en porciones 458 mg (12,1 mmol) de borohidruro de sodio. Tras finalizar la adición se eliminó la refrigeración y se calentó la mezcla hasta TA. Tras agitar durante 20 min se añadieron a TA 458 mg (12,1 mmol) adicionales de borohidruro de sodio. Tras 30 min adicionales a TA se mezcló la mezcla de reacción cuidadosamente con ácido clorhídrico 1 N y se ajustó el valor de pH a neutralidad. Se concentró la mezcla a vacío y se suspendió el residuo en diclorometano y se filtró a través de celite. El filtrado recogido se concentró a vacío. Se obtuvieron 4,05 g de 4-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona que se usó posteriormente como producto bruto directamente.

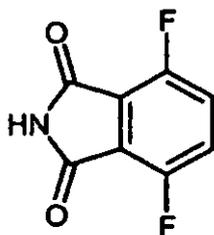
10 Se dispusieron 4,05 g (aproximadamente 24,2 mmol) de 4-fluoro-3-hidroxi-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona en 10 ml de diclorometano, se mezclaron con 22,4 ml (290,8 mmol) de ácido trifluoroacético y 7,7 ml (48,5 mmol) de trietilsilano y se agitaron durante la noche a TA. Después se concentró la mezcla de reacción y se disolvió el residuo en diclorometano y se lavó con disolución de hidrogenocarbonato de sodio. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 3:1 a 1:1). Se obtuvieron 890 mg (24,2% d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 1,18$ min; $m/z = 152$ (M+M)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,77$ (s a, 1 H), 7,58-7,51 (m, 2 H), 7,49-7,40 (m, 1 H), 4,46 (s, 2 H).

15 Ejemplo 296A

4,7-Difluoro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona



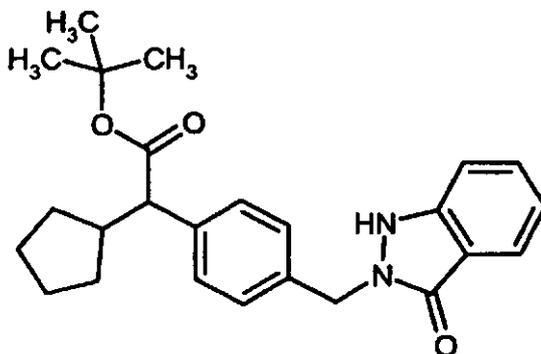
20 Se agitaron 2,15 g (11,68 mmol) de 4,7-difluoro-2-benzofuran-1,3-diona bajo argón en 15 ml de formamida durante 5 h a 130°C. Entonces se añadió la mezcla de reacción enfriada a agua helada. Precipitó un sólido que se separó por filtración con succión y se lavó con agua. Se secó el producto a alto vacío. Se obtuvieron 0,45 g (21% d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 0,56$ min; $m/z = 184$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11,58$ (s a, 1 H), 7,71 (t, 2 H).

25 Ejemplo 297A

Éster terc-butílico del ácido (+/-)-ciclopentil{4-[(3-oxo-1,3-dihidro-2H-indazol-2-il)metil]fenil}acético



30 Se mezclaron 50,9 mg (1,27 mmol, al 60%) de hidruro de sodio en 1,8 ml de DMF a 0°C con 170,9 mg (1,27 mmol) de 1,2-dihidro-3H-indazol-3-ona. Se agitó durante 30 min y entonces se añadieron a 0°C 500 mg (1,06 mmol) de éster terc-butílico del ácido (+/-)-[4-(bromometil)fenil](ciclopentil)acético. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min adicionales y se mezcló entonces con agua y éster etílico del ácido acético. Se lavó la fase orgánica con disolución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se purificó el producto bruto mediante

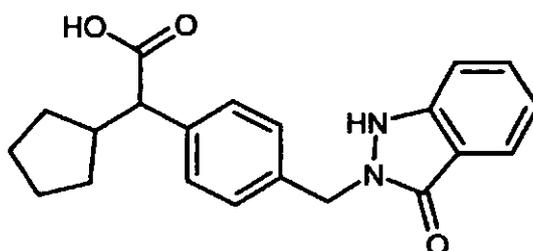
RP-HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 217 mg (50,3% d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,53$ min; $m/z = 407$ (M+H)⁺.

5 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10,67$ (s, 1 H), 7,62 (d, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,32 (t, 1 H), 7,24 (d, 2 H), 7,12 (d, 2 H), 6,99 (t, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 3,14 (d, 1 H), 2,40-2,29 (m, 1 H), 1,84-1,72 (m, 1 H), 1,65-1,35 (m, 5 H), 1,33 (s, 9 H), 1,26-1,15 (m, 2 H).

Ejemplo 298A

Ácido (+/-)-ciclopentil{4-[(3-oxo-1,3-dihidro-2H-indazol-2-il)metil]fenil}acético



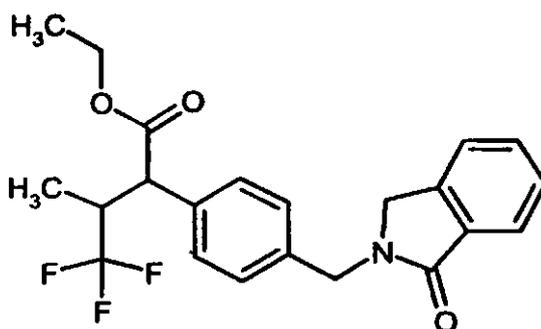
10 Se dispusieron 71,0 mg (0,17 mmol) de éster terc-butílico del ácido (+/-)-ciclopentil{4-[(3-oxo-1,3-dihidro-2H-indazol-2-il)metil]fenil}-acético en 400 ml de diclorometano y se mezclaron con 134 ml de ácido trifluoroacético. Se agitó durante 2 h a TA. Después se concentró la mezcla de reacción en rotavapor y se secó el residuo a alto vacío. Se obtuvieron 82 mg de producto bruto que se usó sin purificación posterior.

15 CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,01$ min; $m/z = 350$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,62$ (d, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,32 (t, 1 H), 7,24 (d, 2 H), 7,12 (d, 2 H), 6,99 (t, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 3,17 (d, 1 H), 2,45-2,35 (m, 1 H), 1,86-1,75 (m, 1 H), 1,63-1,46 (m, 4 H), 1,44-1,33 (m, 1 H), 1,29-1,15 (m, 2 H), 0,96-0,85 (m, 1 H).

Ejemplo 299A

20 Éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil]butanoico



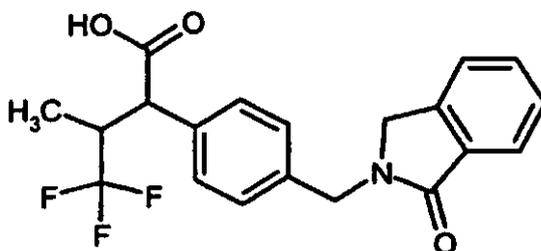
25 Se mezclaron 66,9 mg (1,67 mol, al 60%) de hidruro de sodio en 2 ml de DMF a 0°C con 222,6 mg (1,67 mmol) de 2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona. Se agitó durante 30 min y entonces se añadieron a 0°C 600 mg (1,39 mmol) de 2-[4-(bromometil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h adicionales, antes de que se mezclara con agua y éster etílico del ácido acético. Se lavó la fase orgánica con disolución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se purificó el producto bruto mediante RP-HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua-gradiente). Se obtuvieron 108 mg (19% d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,42$ min; $m/z = 406$ (M+H)⁺.

30 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,73$ (d, 1 H), 7,62-7,47 (m, 3 H), 7,40-7,35 (m, 2 H), 7,30-7,22 (m, 2 H), 4,75-4,70 (m, 2 H), 4,41-4,36 (m, 2 H), 4,15-3,96 (m, 2 H), 3,82-3,68 (m, 1 H), 1,19-1,14 (m, 1 H), 1,13-1,08 (m, 3 H), 0,76 (d, 2 H).

Ejemplo 300A

Ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}butanoico



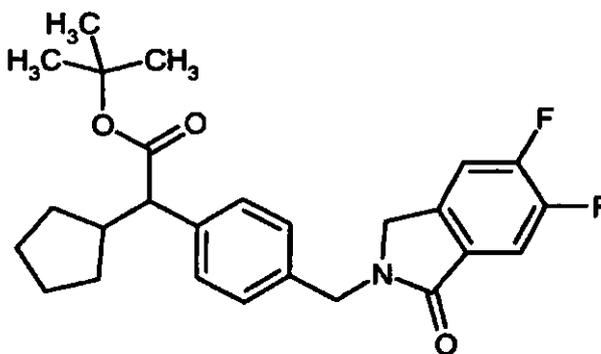
- 5 Bajo argón se disolvieron 270 mg (0,66 mmol) de éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}butanoico en 1 ml cada uno de THF, metanol y agua y se mezclaron con 69,9 mg (1,66 mmol) de hidróxido de litio. Se agitó durante la noche a TA. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se ajustó con ácido clorhídrico 1 N a acidez y se separó por filtración con succión el sedimento precipitado. Se lavó posteriormente el sólido con agua hasta que el agua de lavado permaneció neutra. Se obtuvieron 222 mg (88,3% d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,05$ min; $m/z = 378$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,72$ (s, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,63-7,54 (m, 2 H), 7,50 (t, 1 H), 7,35 (d, 2 H), 7,27 (d, 2 H), 4,73 (s, 2 H), 4,38 (s, 2 H), 3,63-3,57 (m, 1 H), 3,27-3,18 (m, 1 H), 0,75 (d, 3 H).

Ejemplo 301A

- 15 Éster terc-butílico del ácido (+/-)-ciclopentil{4-[(5,6-difluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}acético

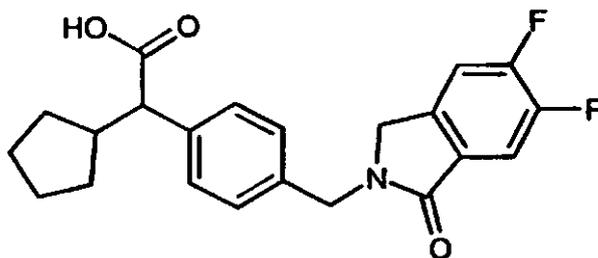


- 20 Se mezclaron 21,3 mg (0,53 mmol, al 60%) de hidruro de sodio en 1 ml de DMF a 0°C con 60 mg (0,355 mmol) de 5,6-difluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona. Se agitó durante 30 min y entonces se añadieron a 0°C 125,3 mg (0,35 mmol) de éster terc-butílico del ácido (+/-)-[4-(bromo-metil)fenil](ciclopentil)acético. Se agitó durante 2 h adicionales y entonces se mezcló la mezcla de reacción con agua y éster etílico del ácido acético. Se lavó la fase orgánica con disolución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 10:1 bis 2:1). Se obtuvieron 30,0 mg (19,2% d. t.) del compuesto objetivo.

- 25 CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,75$ min; $m/z = 442$ (M+H)⁺.

Ejemplo 302A

Ácido acético (+/-)-ciclopentil {4-[(5,6-difluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}acético

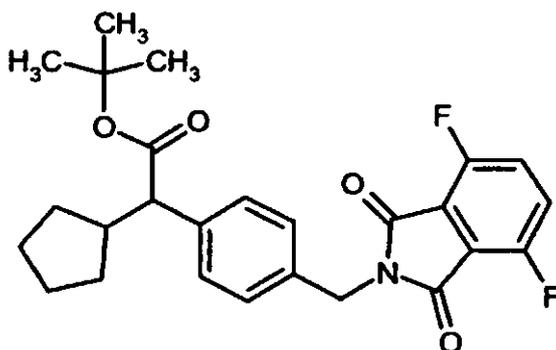


5 Se dispusieron 27,0 mg (0,06 mmol) de éster terc-butílico del ácido (+/-)-ciclopentil{4-[(5,6-difluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-metil]fenil}acético en 200 ml de diclorometano y se mezclaron con 94 ml de ácido trifluoroacético. Se agitó durante 2 h a TA. Entonces se concentró la mezcla de reacción en rotavapor y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 23,5 mg (99,7% d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 386$ (M+H)⁺.

Ejemplo 303A

Éster terc-butílico del ácido (+/-)-ciclopentil{4-[(4,7-difluoro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-metil]fenil}-acético



10

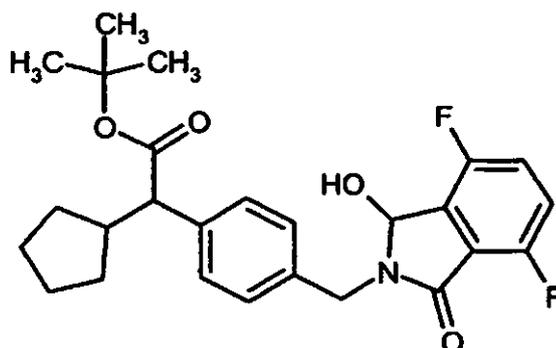
15 A una disolución de 964,7 mg (2,71 mmol) de éster terc-butílico del ácido (+/-)-[4-(bromometil)fenil](ciclopentil)acético en 2 ml de DMF se añadieron 500 mg (2,71 mmol) de 4,7-difluoro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona y 889,7 mg (2,71 mmol) de carbonato de cesio. Se agitó posteriormente durante 2 h a 60°C y entonces se añadió la mezcla de reacción a agua. Se extrajo tres veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de magnesio. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 10:1 a 5:1). Se obtuvieron 424 mg (34,1 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,47$ min; $m/z = 478$ (M+Na)⁺.

20 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,76$ (t, 2 H), 7,31-7,24 (m, 4 H), 4,70 (s, 2 H), 3,18 (d, 1 H), 2,42-2,26 (m, 1H), 1,85-1,75 (m, 1H), 1,66-1,37 (m, 5 H), 1,34 (s, 9 H), 1,30-1,18 (m, 2 H).

Ejemplo 304A

Éster terc-butílico del ácido ciclopentil{4-[(4,7-difluoro-1-hidroxi-3-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}-acético



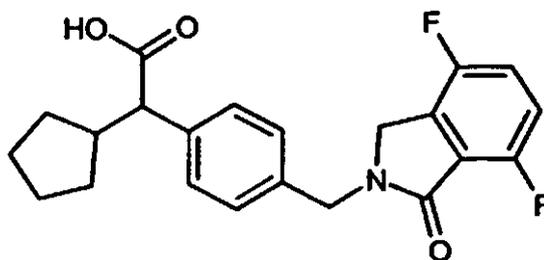
Se enfrió una disolución de 200,0 mg (0,44 mmol) de éster terc-butílico del ácido (+/-)-ciclopentil{4-[(4,7-difluoro-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}acético en 1 ml etanol hasta 0°C y se mezclaron con 18,3 mg (0,48 mmol) de borohidruro de sodio. Se añadieron 0,2 ml de diclorometano y se calentó la mezcla de reacción hasta TA. Tras agitar durante 1 h se concentró la mezcla y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 6:1 a 4:1). Se obtuvieron 182 mg (90,6% d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,49$ min; $m/z = 458$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,55-7,49$ (m, 1 H), 7,41 (td, 1 H), 7,32-7,20 (m, 4 H), 7,03 (dd, 1 H), 5,91-5,82 (m, 1 H), 4,80 (d, 1 H), 4,34 (d, 1 H), 3,18 (d, 1 H), 2,43-2,32 (m, 1 H), 1,86-1,76 (m, 1 H), 1,67-1,46 (m, 3 H), 1,45-1,37 (m, 1 H), 1,35 (s, 9 H), 1,31-1,18 (m, 2 H), 0,95 (dd, 1 H).

Ejemplo 305A

Ácido (+/-)-ciclopentil{4-[(4,7-difluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}acético



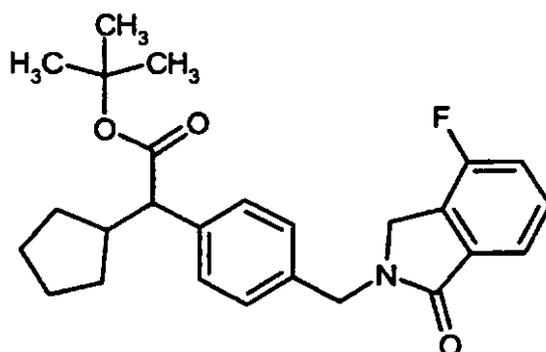
Se dispusieron 90,0 mg (0,20 mmol) de éster terc-butílico del ácido ciclopentil{4-[(4,7-difluoro-1-hidroxi-3-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-metil]fenil}acético en 1 ml de diclorometano y se mezclaron con 300 ml de ácido trifluoroacético así como 62 ml (0,39 mmol) de trietilsilano. Se agitó durante 2 h a TA. Después se concentró la mezcla de reacción en rotavapor, se suspendió el residuo en éster etílico del ácido acético y se lavó la disolución con agua y disolución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se obtuvieron 77,0 mg del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,21$ min; $m/z = 386$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,53-7,45$ (m, 1 H), 7,38-7,32 (m, 1 H), 7,31 (d, 2 H), 7,25 (d, 2 H), 4,66 (s, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 2,47-2,31 (m, 2 H), 1,87-1,77 (m, 1 H), 1,65-1,17 (m, 7 H).

25 Ejemplo 306A

Éster terc-butílico del ácido (+/-)-ciclopentil{4-[(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}acético



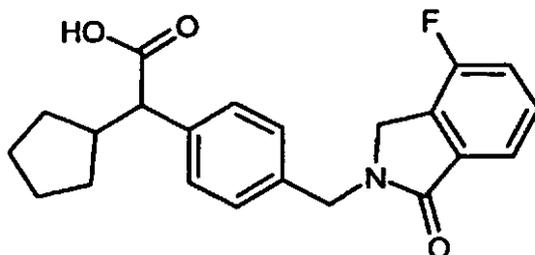
5 Se mezcló una suspensión de 96,3 mg (2,41 mmol, al 60%) de hidruro de sodio en 1 ml de DMF a 0°C con 280 mg (1,85 mmol) de 4-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona. Se agitó durante 30 min y entonces se añadieron a 0°C 654,5 mg (1,85 mmol) de éster terc-butílico del ácido (+/-)-[4-(bromometil)fenil](ciclopentil)acético. Se agitó durante 2 h adicionales, antes de que se mezclara la mezcla de reacción con agua y éster etílico del ácido acético. Se lavó la fase orgánica con disolución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 6:1 a 5:1). Se obtuvieron 394 mg (50,2% d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,44$ min; $m/z = 446$ (M+Na)⁺.

10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,62-7,52$ (m, 2 H), 7,45 (td, 1 H), 7,30 (d, 2 H), 7,24 (d, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 4,49 (s, 2 H), 3,18 (d, 1 H), 2,42-2,32 (m, 1 H), 1,80 (dd, 1 H), 1,66-1,36 (m, 5 H), 1,34 (s, 9 H), 1,30-1,14 (m, 2 H).

Ejemplo 307A

Ácido (+/-)-ciclopentil{4-[(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}acético



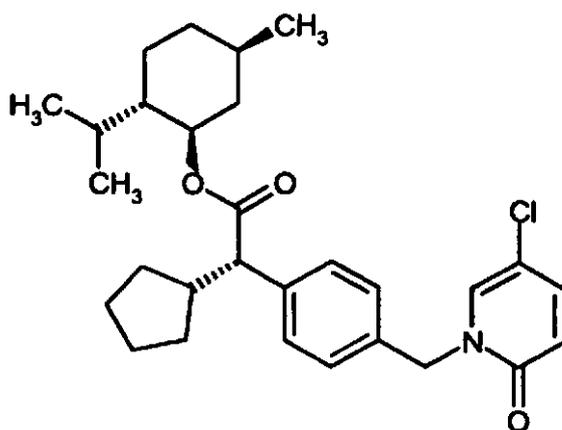
15 Se dispusieron 150,0 mg (0,35 mmol) de éster terc-butílico del ácido (+/-)-ciclopentil{4-[(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}acético en 300 ml de diclorometano y se mezclaron con 515 ml de ácido trifluoroacético. Se agitó durante 1 h a TA. Entonces se concentró la mezcla de reacción en rotavapor y el residuo se secó a alto vacío. Se mezcló el producto con acetonitrilo y se mezcló con agitación el sólido precipitado y entonces se separó por filtración con succión. Se obtuvieron 112,0 mg (86,1 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,08$ min; $m/z = 368$ (M+H)⁺.

20 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,25$ (s a, 1 H), 7,62-7,54 (m, 2 H), 7,44 (t, 1 H), 7,30 (d, 2 H), 7,25 (d, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 3,21 (d, 1 H), 2,48-2,40 (m, 1 H), 1,98-1,80 (m, 1 H), 1,66-1,48 (m, 3 H), 1,45-1,38 (m, 1 H), 1,32-1,18 (m, 2 H), 0,99-0,90 (m, 1H).

25 Ejemplo 308A

(2S)-{4-[(5-Cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-metil]fenil}(ciclopentil)etanoato de (-)-(1R,2S,5R)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexilo



5 Se mezcló una suspensión de 125,4 mg (3,14 mmol, al 60%) de hidruro de sodio en 5 ml de DMF a TA con 406,1 mg (3,14 mmol) de 5-cloropiridin-2(1H)-ona. Se agitó durante 30 min y entonces se añadieron a TA 1050 mg (2,41 mmol) de (2S)-[4-(bromometil)fenil](ciclopentil)etanoato de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexilo. Se agitó durante 2 h adicionales a TA y entonces se añadió la mezcla de reacción a agua. Se separó por filtración con succión el sólido precipitado y se lavó con agua e isohexano. Se obtuvieron 830 mg (71% d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,60$ min; $m/z = 484$ (M+H)⁺.

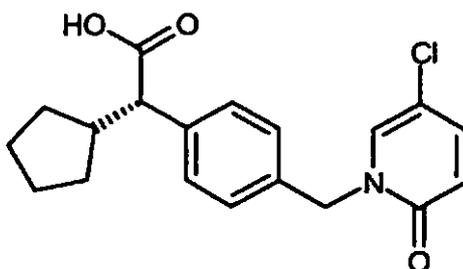
10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,10$ (d, 1 H), 7,49 (dd, 1 H), 7,30 (d, 2 H), 7,25 (d, 2 H), 6,46 (d, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 4,53 (td, 1 H), 2,47-2,38 (m, 1 H), 1,84-1,69 (m, 2 H), 1,68-1,13 (m, 12 H), 1,03-0,91 (m, 2 H), 0,84-0,75 (m, 8 H), 0,61 (d, 3 H).

$[\alpha]_D^{20} = -27^\circ$, c = 0,540, cloroformo.

Ejemplo 309A

Ácido (+)-(2S)-[4-[(5-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]fenil](ciclopentil)acético

15



20 Se mezclaron 800,0 mg (1,65 mmol) de (2S)-[4-[(5-cloro-2-oxo-piridin-1(2H)-il)metil]fenil](ciclopentil)etanoato de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexilo con 50 ml de ácido trifluoroacético. Se agitó durante 48 h a reflujo. Entonces se concentró la mezcla de reacción en rotavapor y el residuo se secó a alto vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 4:1 → 2:1 → 1:1). Se obtuvieron 400 mg (70,0% d. t.) del compuesto objetivo.

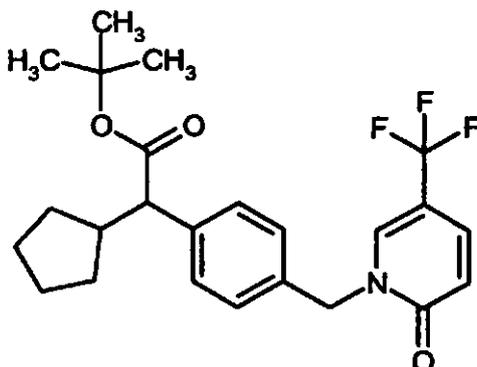
CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,01$ min; $m/z = 346$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,25$ (s, 1 H), 8,11 (d, 1 H), 7,49 (dd, 1 H), 7,29 (d, 2 H), 7,24 (d, 2 H), 6,46 (d, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 3,21 (d, 1 H), 2,47-2,35 (m, 1 H), 1,82 (dd, 1 H), 1,66-1,17 (m, 6 H), 1,00-0,88 (m, 1 H).

25 $[\alpha]_D^{20} = +39,5^\circ$, c = 0,505, cloroformo.

Ejemplo 310A

Éster terc-butílico del ácido (+/-)-ciclopentil(4-[[2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]metil]fenil)acético



- 5 Se mezclaron 300 mg (1,84 mmol) de 5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona en 2,5 ml de DMF con 73,6 mg (1,84 mmol, al 60%) de hidruro de sodio. Tras agitar durante 30 min se añadieron 500 mg (1,42 mmol) de éster terc-butílico del ácido (+/-)-[4-(bromometil)fenil](ciclopentil)acético. Tras agitar durante 2 h adicionales a TA se calentó la mezcla de reacción durante 1 h hasta 40°C. Entonces se mezcló la mezcla con agua y éster etílico del ácido acético y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con disolución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 6:1 a 4:1). Se obtuvieron 522,0 mg (84,7% d. t.) del compuesto objetivo.

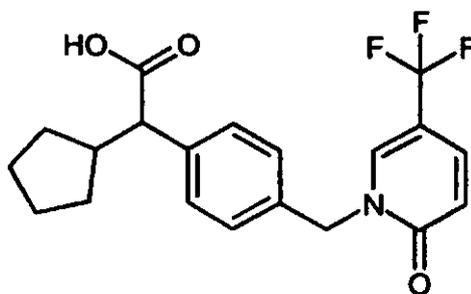
CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,62$ min; $m/z = 380$ ($M+H-C_4H_8$)⁺.

- 10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,54$ (s, 1 H), 7,70 (dd, 1 H), 7,30 (d, 2 H), 7,24 (d, 2 H), 6,57 (d, 1 H), 5,18-5,07 (m, 2 H), 3,18 (d, 1 H), 2,44-2,30 (m, 1 H), 1,88-1,74 (m, 1 H), 1,67-1,38 (m, 4 H), 1,37-1,33 (m, 9 H), 1,30-1,16 (m, 2 H), 1,00-0,86 (m, 1 H).

Ejemplo 311A

Ácido ciclopentil(4-[[2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]metil]fenil)acético

15



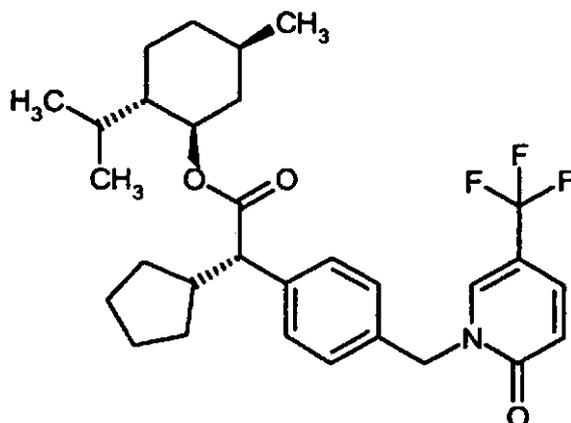
- 20 Se dispusieron 390 mg (0,90 mmol) de éster terc-butílico del ácido (+/-)-ciclopentil(4-[[2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]metil]-fenil)etanoico en 2,7 ml de diclorometano y se mezclaron con 690 ml de ácido trifluoroacético. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a TA, entonces se concentró a vacío y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 523 mg de producto que se usó sin purificación posterior.

CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,23$ min; $m/z = 380$ ($M+H$)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,56$ (s, 1 H), 7,69 (dd, 1 H), 7,30 (d, 2 H), 7,25 (d, 2 H), 6,57 (d, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,21 (d, 1 H), 2,47-2,36 (m, 1 H), 1,91-1,76 (m, 1 H), 1,68-1,13 (m, 6 H), 0,92 (dc, 1 H).

Ejemplo 312A

- 25 (2S)-Ciclopentil(4-[[2-oxo-5-(trifluorometil)-piridin-1(2H)-il]metil]fenil)etanoato de (-)-(1R,2S,5R)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexilo



5 Se mezclaron 238,8 mg (5,97 mmol, al 60%) de hidruro de sodio en 5 ml de DMF a TA con 973,8 mg (5,97 mmol) de 5-(trifluoro-metil)piridin-2(1H)-ona. Se agitó durante 30 min y entonces a TA se añadieron 2,0 g (4,59 mmol) de (2S)-[4-(bromometil)fenil]-(ciclopentil)etanoato de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexilo. Se agitó durante 2 h adicionales a TA. Entonces se mezcló la mezcla de reacción con agua y éster etílico del ácido acético. Tras la separación de fases se lavó la fase orgánica con disolución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 5:1). Se obtuvieron 2,0 g (85,0% d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,65$ min; $m/z = 518$ (M+H)⁺.

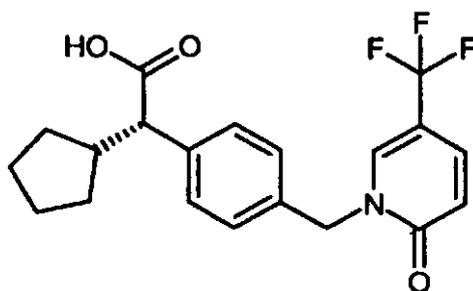
10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,52$ (s, 1 H), 7,69 (dd, 1 H), 7,31 (d, 2 H), 7,26 (d, 2 H), 6,57 (d, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 4,52 (td, 1 H), 2,48-2,42 (m, 2 H), 1,82-1,13 (m, 13 H), 1,00-0,90 (m, 2 H), 0,83-0,74 (m, 8 H), 0,59 (d, 3 H).

$[\alpha]_D^{20} = -21,2^\circ$, $c = 0,515$, cloroformo.

Ejemplo 313A

Ácido (+)-(2S)-ciclopentil-(4-[[2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]metil]fenil)acético

15



20 Se mezcló 1,0 g (1,93 mmol) de (2S)-ciclopentil-(4-[[2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]metil]fenil)etanoato de (1R,2S,5R)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexilo con 50 ml de ácido trifluoroacético. Se agitó durante 48 h a reflujo. Entonces se concentró la mezcla de reacción a vacío y el residuo se secó a alto vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 4:1 → 2:1 → 1:1). Se obtuvieron 670 mg (91,4% d. t.) del compuesto objetivo.

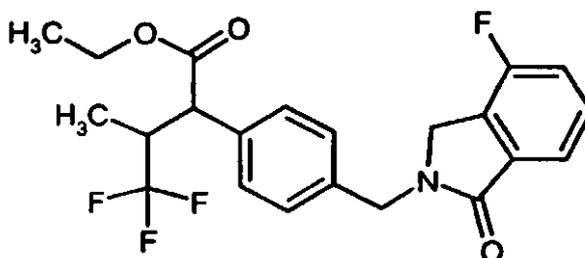
CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,07$ min; $m/z = 380$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,56$ (s, 1 H), 7,69 (dd, 1 H), 7,30 (d, 2 H), 7,25 (d, 2 H), 6,57 (d, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,21 (d, 1 H), 2,47-2,36 (m, 1 H), 1,87-1,77 (m, 1 H), 1,67-1,15 (m, 7 H), 0,99-0,88 (m, 1 H).

25 $[\alpha]_D^{20} = +19,9^\circ$, $c = 0,530$, cloroformo.

Ejemplo 314A

Éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-2-{4-[(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}-3-metilbutanoico



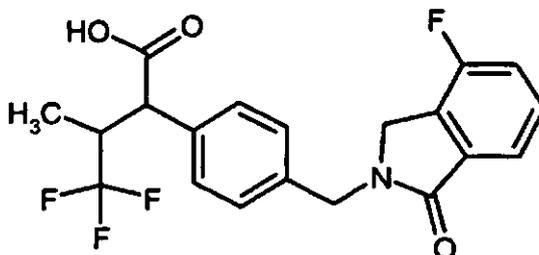
5 Se mezclaron 170,7 mg (4,27 mmol, al 60%) de hidruro de sodio en 4 ml de DMF a 0°C con 645 mg (4,27 mmol) de 4-fluoro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona. Se agitó durante 30 min y entonces se añadieron a 0°C 2,11 g (5,98 mmol) de 2-[4-(bromo-metil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo. Se agitó durante 2 h adicionales y se mezcló la mezcla de reacción entonces con agua y éster etílico del ácido acético. Se lavó la fase orgánica con disolución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 40:1 a 3:1). Se obtuvieron 856 mg (33,9% d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,24$ min; $m/z = 424$ (M+H)⁺.

10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,62-7,53$ (m, 2 H), 7,45 (t, 1 H), 7,38 (d, 2 H), 7,29 (d, 2 H), 4,73 (s, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 4,14-3,95 (m, 2 H), 3,71 (d, 1 H), 1,14-1,08 (m, 4 H), 0,76 (d, 3 H).

Ejemplo 315A

Ácido 4,4,4-trifluoro-2-[4-[(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil]-3-metilbutanoico



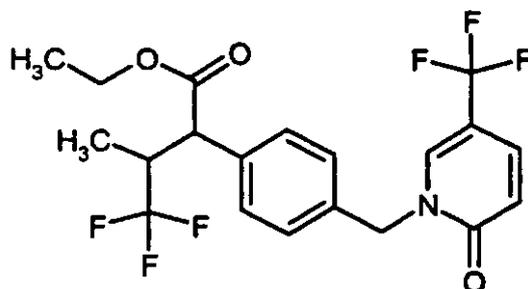
15 Se disolvieron 855 mg (2,02 mmol) de éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-2-[4-[(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-3-metil-butanoico en 5,7 ml en cada caso de THF, metanol y agua y se mezclaron con 16,2 ml (40,39 mmol) de disolución de hidróxido de sodio al 10%. Se agitó durante la noche a TA. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con agua, se ajustó con ácido clorhídrico 1 N a acidez y se extrajo con éster etílico del ácido acético. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante RP-HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 457,2 mg (58,2% d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,01$ min; $m/z = 396$ (M+H)⁺.

25 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,72$ (s a, 1 H), 7,62-7,54 (m, 2 H), 7,48-7,41 (m, 1 H), 7,36 (d, 2 H), 7,29 (d, 2 H), 4,73 (s, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 3,61 (d, 1 H), 3,28-3,19 (m, 1 H), 0,76 (d, 3 H).

Ejemplo 316A

Éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-[[2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]metil]fenil]butanoico (mezcla de isómeros)



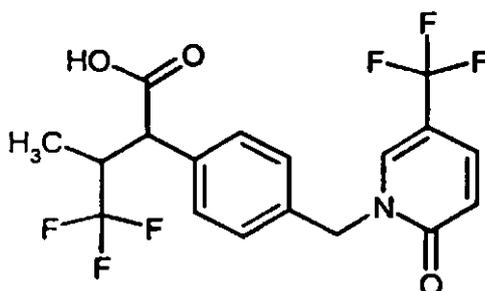
5 Se dispusieron 1,80 g (11,04 mmol) de 5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona en 2,5 ml de DMF y se mezclaron con 0,44 g (11,04 mmol, al 60%) de hidruro de sodio. Se agitó durante 30 min y entonces se mezcló con 3,0 g (8,49 mmol) de 2-[4-(bromometil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo. Tras otras 2 h a TA se mezcló la mezcla de reacción con agua y se extrajo con éster etílico del ácido acético. Se lavó la fase orgánica con disolución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 10:1 a 4:1). Se obtuvieron 2,89 g (78,2% d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,19$ min; $m/z = 436$ (M+H)⁺.

10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 8,61-8,54$ (m, 1 H), 7,70 (dd, 1 H), 7,38 (d, 2 H), 7,29 (d, 2 H), 6,57 (d, 1 H), 5,18-5,07 (m, 2 H), 4,17-3,94 (m, 2 H), 3,71 (d, 1 H), 3,31-3,16 (m, 1 H), 1,14-1,05 (m, 3 H), 0,75 (d, 3 H).

Ejemplo 317A

Ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-[[2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]metil]fenil)butanoico (mezcla de isómeros)



15 Se disolvieron 2,80 g (6,43 mmol) de éster etílico del ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-[[2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]metil]fenil)butanoico en 18,2 ml en cada caso de THF, metanol y agua y se mezclaron con 51,5 ml (128,6 mmol) de disolución de hidróxido de sodio al 10%. Se agitó durante la noche a TA. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con agua, se ajustó con ácido clorhídrico 1 N a acidez y se extrajo con éster etílico del ácido acético. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró. Se obtuvieron 2,82 g de producto que se usó sin purificación posterior.

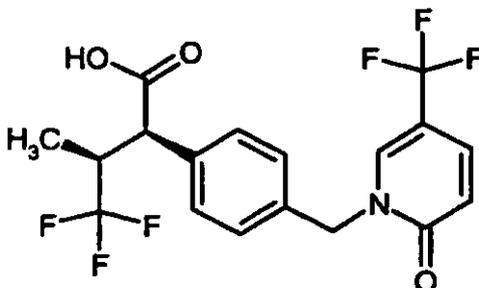
CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,02$ min; $m/z = 408$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,70$ (s a, 1 H), 8,61-8,54 (m, 1 H), 7,70 (dd, 1 H), 7,35 (d, 2 H), 7,28 (d, 2 H), 6,57 (d, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 3,61 (d, 1 H), 3,29-3,18 (m, 1 H), 0,75 (d, 3 H).

25 La mezcla de isómeros obtenida anteriormente se separó mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; volumen de inyección: 0,2 ml; temperatura: 27°C; eluyente: 75% de isohexano / 25% de etanol (con el 0,2% de TFA y el 1% de agua)]. Partiendo de 2810 mg de mezcla de isómeros se aislaron 867 mg de enantiómero 1 y 776 mg de enantiómero 2 (véanse ejemplos 318A y 319A).

Ejemplo 318A

Ácido (-)-(2R,3S)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-[[2-oxo-5-(trifluorometil) piridin-1(2H)-il]metil]-fenil) butanoico
(*enantiómero 1*)

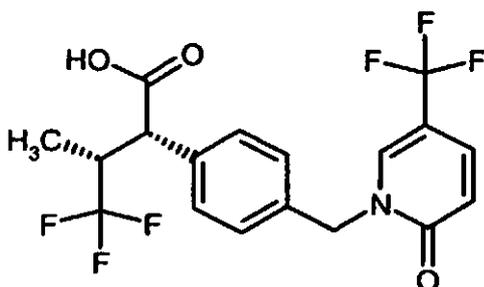


5 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,57 (s, 1 H), 7,70 (dd, 1 H), 7,36 (d, 2 H), 7,29 (d, 2 H), 6,57 (d, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 3,60 (d, 1 H), 3,30-3,17 (m, 1 H), 0,75 (d, 3 H).

[α]_D²⁰ = -45,9°, c = 0,335, cloroformo.

Ejemplo 319A

10 Ácido (+)-(2S,3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-[[2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il] metil]-fenil) butanoico
(*enantiómero 2*)



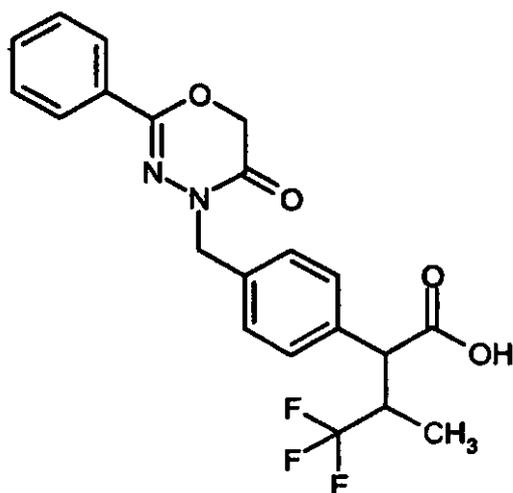
CL-EM (procedimiento 15): R_t = 1,02 min; m/z = 408 (M+M)⁺.

15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 8,57 (s, 1 H), 7,70 (dd, 1 H), 7,35 (d, 2 H), 7,29 (d, 2 H), 6,57 (d, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 3,60 (d, 1 H), 3,31-3,18 (m, 1 H), 0,75 (d, 3 H).

[α]_D²⁰ = +44,8°, c = 0,400, cloroformo.

Ejemplo 320A

Ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil]butanoico



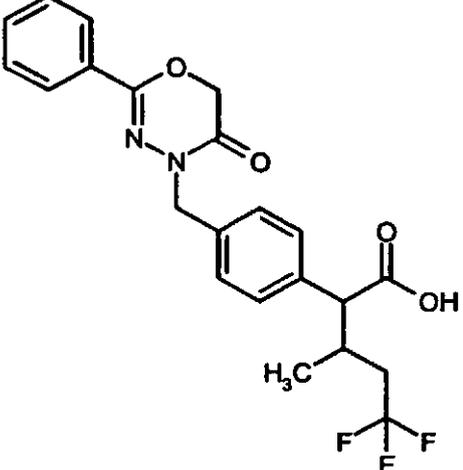
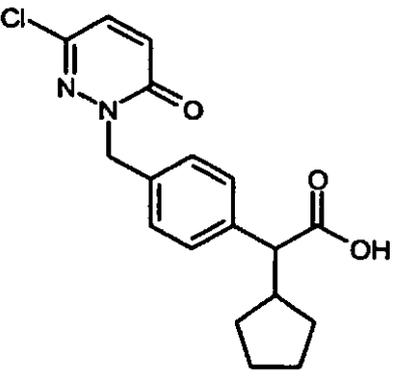
- 5 Se mezcló una disolución de 1283 mg (2,86 mmol) de 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil)butanoato de etilo en 10 ml de dioxano con 11,4 ml (11,4 mmol) de disolución de hidróxido de sodio 1 N y se agitó durante la noche a 80°C. Tras completar la reacción se retiró el dioxano a vacío, se diluyó la disolución que quedaba con agua y a continuación se ajustó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2. Se separó por filtración el sólido precipitado, se lavó con agua y se secó durante la noche a vacío a 45°C. Se obtuvieron 1058 mg (2,52 mmol, 88% d. t.) del compuesto del título como mezcla de isómeros.

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,12$ min; $m/z = 421$ (M+H)⁺ (diastereómero 1); $R_t = 1,13$ min; $m/z = 421$ (M+H)⁺ (diastereómero 2).

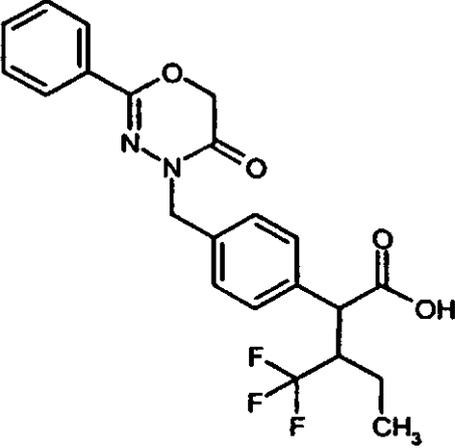
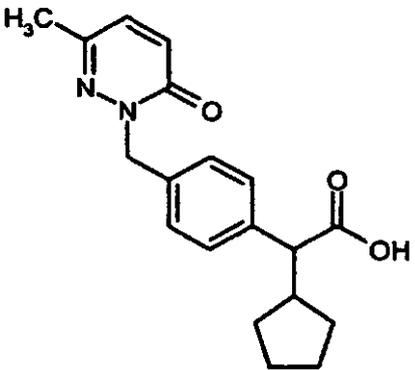
- 10 De manera análoga a los ejemplos 51A, 72A o 320A se prepararon los compuestos mencionados en la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
321A	<p>Ácido 6,6,6-trifluoro-4-metil-2-(4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil)hexanoico</p> <p>(a partir de 6,6,6-trifluoro-4-metil-2-(4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil)hexanoato de terc-butilo)</p>	CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,57$ min; $m/z = 449$ (M+H) ⁺ .

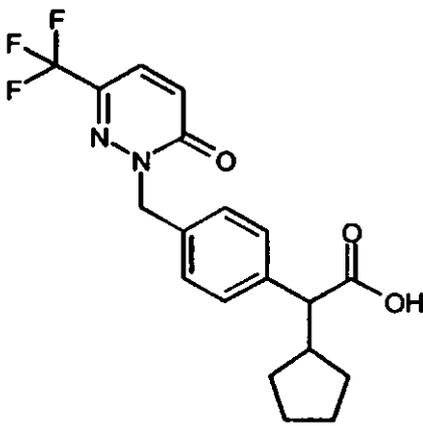
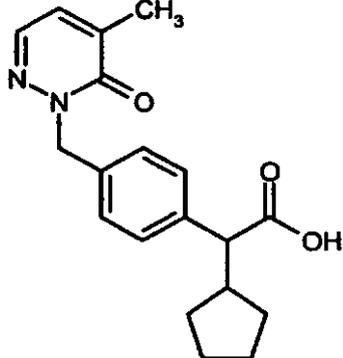
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
322A	<p>Ácido 5,5,5-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-pentanoico</p>  <p>(a partir de 2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-3 (trifluorometil)-pentanoato de terc-butilo</p>	CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,15$ min; $m/z = 435$ (M+H) ⁺ .
323A	<p>Ácido {4-[(3-cloro-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}-(ciclopentil)acético</p>  <p>(a partir de {4-[(3-cloro-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}(ciclopentil)acetato de terc-butilo</p>	CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,41$ min; $m/z = 347$ (M+H) ⁺ .

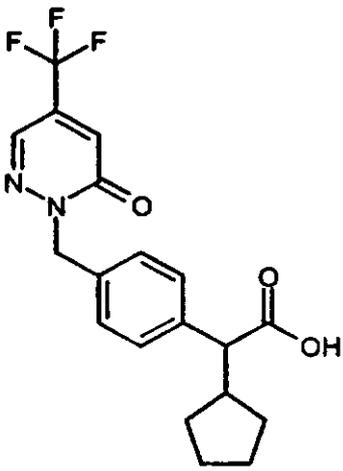
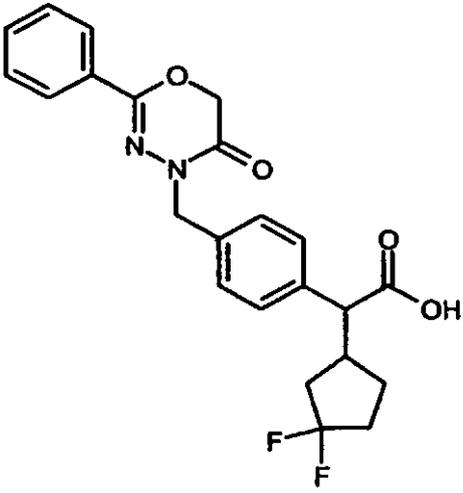
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
<p>324A</p>	<p>Ácido 2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-3-(trifluorometil)pentanoico</p>  <p>(a partir de 2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-3-(trifluorometil)pentanoato de etilo</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15); $R_t = 1,18$ min; $m/z = 435$ (M+H)⁺.</p>
<p>325A</p>	<p>Ácido ciclopentil{4-[(3-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il)-metil]fenil}acético</p>  <p>(a partir de ciclopentil {4-[(3-metil-6-oxo-piridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 12); $R_t = 1,96$ min; $m/z = 327$ (M+H)⁺.</p>

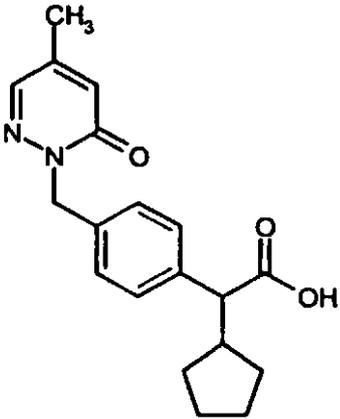
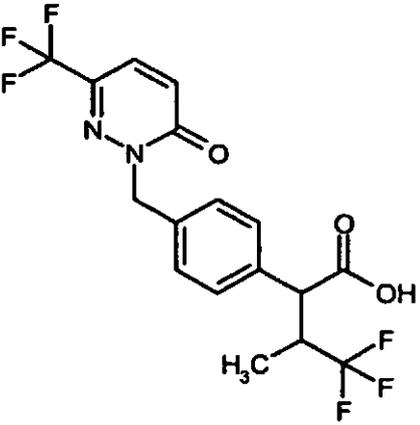
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
326A	<p>Ácido ciclopentil(4-[[6-oxo-3-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)acético</p>  <p>(a partir de ciclopentil(4-[[6-oxo-3-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)acetato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,27$ min; $m/z = 381$ ($M+H$)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,24$ (s a, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,22 (d, 1H), 2,3 8-2,46 (m, 1H), 1,77-1,89 (m, 1H), 1,56-1,67 (m, 1H), 1,48-1,56(m, 2H), 1,34-1,46 (m, 1H), 1,14-1,32(m, 2H), 0,86-0,99 (m, 1H).</p>
327A	<p>Ácido ciclopentil {4-[(5-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il)-metil]fenil}acético</p>  <p>(a partir de ciclopentil{4-[(5-metil-6-oxo-piridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 0,98$ min; $m/z = 326$ ($M+H$)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,24$ (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,26-7,35 (m, 3H), 7,21 (d, 2H), 6,15 (t, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,20 (d, 1H), 2,35-2,47(m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,82 (dd, 1H), 1,47-1,65 (m, 3H), 1,34-1,46(m, 1H), 1,16-1,31 (m, 2H), 0,87-0,99 (m, 1H).</p>

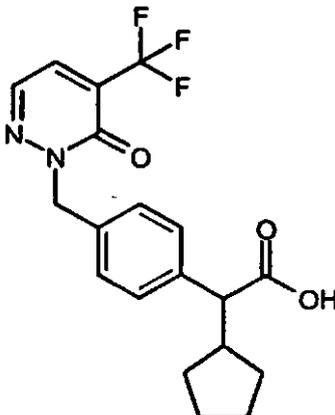
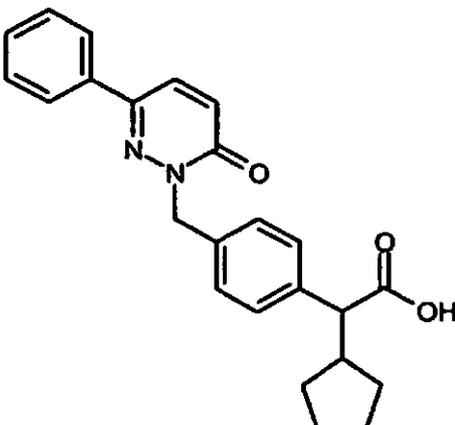
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
328A	<p>Ácido ciclopentil(4-[[6-oxo-4-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)acético</p>  <p>(a partir de ciclopentil(4-[[6-oxo-4-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)acetato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,22$ min; $m/z = 380$ ($M+H$)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,24$ (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,51 (dd, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,21 (d, 1H), 2,36-2,47 (m, 1H), 1,82 (dd, 1H), 1,47-1,65 (m, 3H), 1,35-1,46 (m, 1H), 1,15-1,31 (m, 2H), 0,87-0,98 (m, 1H).</p>
329A	<p>Ácido 3,3-difluorociclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acético</p>  <p>(a partir de (3,3-difluorociclopentil){4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,28$ min; $m/z = 429$ ($M+H$)⁺.</p>

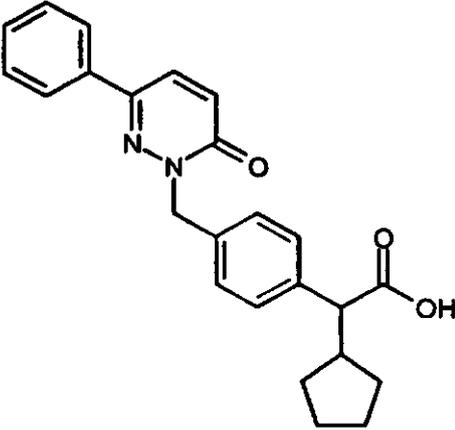
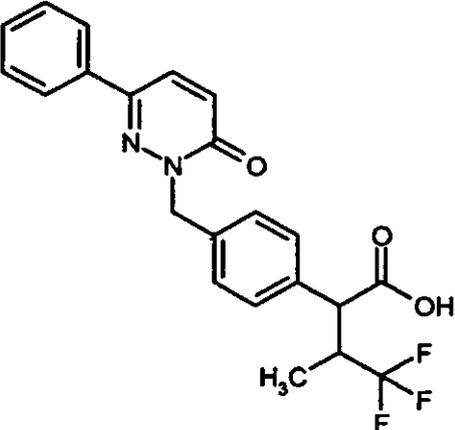
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
330A	<p>Ácido ciclopentil{4-[(4-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il)-metil]fenil}acético</p>  <p>(a partir de ciclopentil{4-[(4-metil-6-oxo-piridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,07$ min; $m/z = 326$ ($M+H$)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 7,64$ (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 6,23 (s, 1H), 6,09 (dd, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,20 (d, 1H), 2,36-2,46 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,82 (dd, 1H), 1,57-1,70 (m, 1H), 1,47-1,56 (m, 2H), 1,35-1,45 (m, 1H), 1,19-1,30 (m, 2H), 0,92 (dd, 1H).</p>
331A	<p>Ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-[[6-oxo-3-(trifluorometil)-piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)butanoico</p>  <p>(a partir de 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-[[6-oxo-3-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il]metil] fenil)-butanoato de etilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,21$ min; $m/z = 409$ ($M+H$)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,74$ (s a, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,61 (d, 1H), 3,17-3,29 (m, 1H), 0,75 (d, 3H).</p>

(continuación)

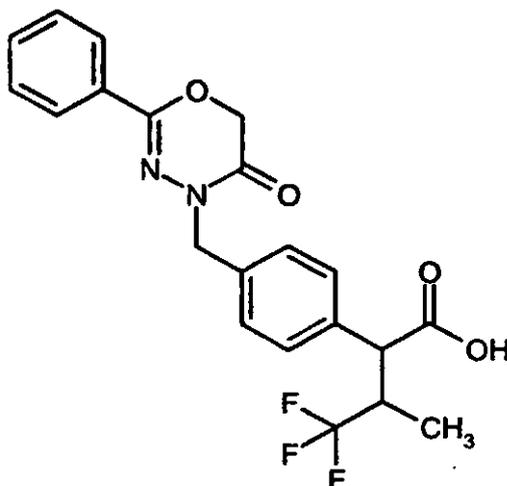
Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
332A	<p>Ácido ciclopentil(4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)acético</p>  <p>(a partir de ciclopentil(4-[[6-oxo-5-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)acetato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,39$ min; $m/z = 380$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,24$ (s a, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 6,40 (t, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,22 (d, 1H), 2,35-2,47 (m, 1H), 1,75-1,89 (m, 1H), 1,48-1,66 (m, 3H), 1,35-1,45 (m, 1H), 1,13-1,32 (m, 2H), 0,87-1,00 (m, 1H).</p>
333A	<p>Ácido ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acético (<i>enantiómero 2</i>)</p>  <p>(a partir de ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetato de terc-butilo (<i>enantiómero 2</i>))</p>	<p>CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,11$ min; $m/z = 389$ (M+H)⁺.</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = -21,0^\circ$, $c = 0,265$, metanol.</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
334A	<p>Ácido ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)-metil]fenil}acético (<i>enantiómero 1</i>)</p>  <p>(a partir de ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetato de terc-butilo (<i>enantiómero 1</i>))</p>	<p>CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,11$ min; $m/z = 389$ (M+H)⁺.</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +37,3^\circ$, $c = 0,315$, metanol.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,15-12,31$ (s a, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,43-7,53 (m, 3H), 7,25-7,34 (m, 4H), 7,09 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,21 (d, 1H), 2,34-2,47 (m, 1H), 1,75-1,89 (m, 1H), 1,32-1,66 (m, 4H), 1,15-1,31 (m, 2H), 0,87-0,99 (m, 1H).</p>
335A	<p>Ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}butanoico</p>  <p>(a partir de 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}butanoato de etilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,27$ min; $m/z = 417$ (M+H)⁺.</p>

Ejemplos 336A-339A

Ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil}butanoico (isómero 1-4)



- 5 Se separaron 630 mg (1,50 mmol) de la mezcla de isómeros de ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoico por medio de HPLC preparativa en fase quiral en los isómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 75:25 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30°C]:

Ejemplo 336A (*isómero 1*):

- 10 Rendimiento: 26 mg

R_t 6,17 min; pureza >99%; >99% de ee

[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 75:25 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25°C].

Ejemplo 337A (*isómero 2*):

- 15 Rendimiento: 35 mg

R_t 6,57 min; pureza >98%; >99% de ee

[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 75:25 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25°C].

Ejemplo 338A (*isómero 3*):

- 20 Rendimiento: 236 mg

R_t 8,03 min; pureza >99%; >99% de ee

[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 75:25 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25°C].

CL-EM (procedimiento 15): R_t = 1,12 min; m/z = 421 (M+H)⁺.

- 25 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 12,60-12,81 (1H, s a), 7,78 (2H, d), 7,41-7,53 (3H, m), 7,37 (4H, s), 4,93 (2H, s), 4,89 (2H, s), 3,61 (1H, d), 3,18-3,32 (1H, m), 0,77 (3H, d).

$[\alpha]_D^{20}$ = +45,6°, c = 0,565, metanol.

Ejemplo 339A (*isómero 4*):

Rendimiento: 247 mg

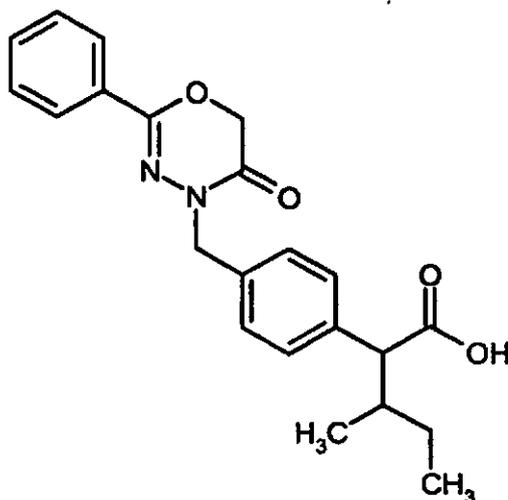
R_t 9,17 min; pureza >99%; >98% de ee

[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 75:25 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25°C].

$[\alpha]_D^{20} = -45,8^\circ$, c = 0,305, metanol.

5 Ejemplos 340A-343A

Ácido 3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoico (isómero 1-4)



- 10 Se separaron 11,8 g (31,02 mmol) de la mezcla de isómeros de ácido 3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoico por medio de HPLC preparativa en fase quiral en primer lugar en los diastereómeros [columna: fase quiral de gel de sílice basada en el selector poli(N-metacrilol-D-valin-3-pentilamida), 500 mm x 75 mm; eluyente: isohexano/éster etílico del ácido acético 30:70 (v/v); flujo: 200 ml/min; detección UV: 290 nm; temperatura: 25°C]. Se obtuvieron 4,1l g o 5,2 g de los dos diastereómeros.

Separación de diastereómero 1:

- 15 Se separaron 4,1l g del diastereómero 1 por medio de HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros (isómeros 1 y 2) [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 95:5 (v/v); flujo: 25 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 24°C]:

Ejemplo 340A (isómero 1):

Rendimiento: 865 mg

- 20 R_t 7,36 min; pureza >91%; >93% de ee

[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 80:20 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 25°C].

CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,16$ min; m/z = 381 (M+H)⁺.

Ejemplo 341A (isómero 2):

- 25 Rendimiento: 1662 mg

R_t 7,91 min; pureza >99%; >97% de ee

[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 80:20 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 25°C].

CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,53$ min; m/z = 381 (M+H)⁺.

- 30 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 12,35-12,15 (1H, s a), 7,78 (2H, d), 7,54-7,40 (3H, m), 7,31 (4H, c), 4,92 (2H, s), 4,86 (2H, s), 3,19 (1H, d), 2,09-1,95 (1H, m), 1,59-1,43 (1H, m), 1,25-1,09 (1H, m), 0,89 (3H, t), 0,58 (3H, d).

$[\alpha]_D^{20} = +21,7^\circ$, $c = 0,525$, metanol.

Separación de diastereómero 2:

Se separaron 5,2 g del diastereómero 2 por medio de HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros (isómeros 3 y 4) [columna: Daicel Chiralcel OJ-H, 5 μm , 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 95:5 (v/v); flujo: 25 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 24°C]:

Ejemplo 342A (isómero 3):

Rendimiento: 2970 mg

R_t 7,21 min; pureza >94%; >99% de ee

[columna: Daicel Chiralcel OJ-H, 5 μm , 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 80:20 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 25°C].

CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,53$ min; $m/z = 381$ (M+H)⁺.

Ejemplo 343A (isómero 4):

Rendimiento: 1350 mg

R_t 7,77 min; pureza >90%; >84% de ee

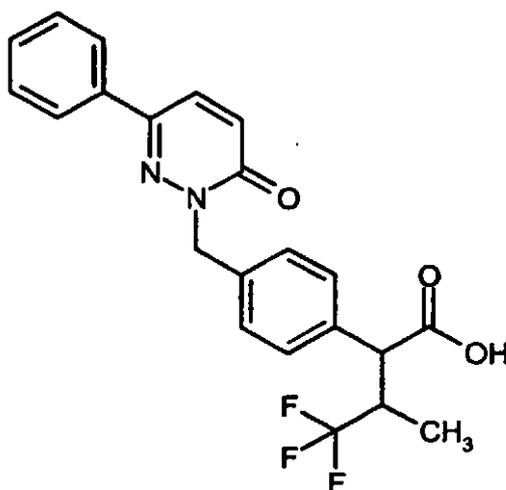
[columna: Daicel Chiralcel OJ-H, 5 μm , 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 80:20 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 25°C].

CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,17$ min; $m/z = 381$ (M+H)⁺.

Ejemplo 344A y ejemplo 345A

Ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}butanoico (isómero 1 y 2)

20



Se separaron 715 mg (1,72 mmol) de la mezcla de isómeros de ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}butanoico por medio de HPLC preparativa en fase quiral en los isómeros [columna: fase quiral de gel de sílice basada en el selector poli(N-metacrilóil-L-isoleucin-3-pentilamida), 430 mm x 40 mm; eluyente: éster etílico del ácido acético; flujo: 80 ml/min; detección UV: 265 nm; temperatura: 26°C]. A este respecto se aislaron sólo los dos enantiómeros (isómeros 1 y 2) de un diastereómero.

Ejemplo 344A (isómero 1):

Rendimiento: 284 mg

R_t 7,71 min; pureza >99%; >99,5% de ee; >99% de de

[columna: fase quiral de gel de sílice basada en el selector poli(N-metacrilóil-L-isoleucin-3-pentilamida), 250 mm x 4.6 mm; eluyente: isohexano/éster etílico del ácido acético 20:80 (v/v); flujo: 2 ml/min; detección UV: 265 nm; temperatura: 25°C].

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,10$ min; $m/z = 417$ (M+H)⁺. $[\alpha]_D^{20} = -45,9^\circ$, $c = 0,48$, metanol.

Ejemplo 345A (isómero 2):

Rendimiento: 293 mg

R_t 13,19 min; pureza >99%; >99,5% de ee; >88% de de

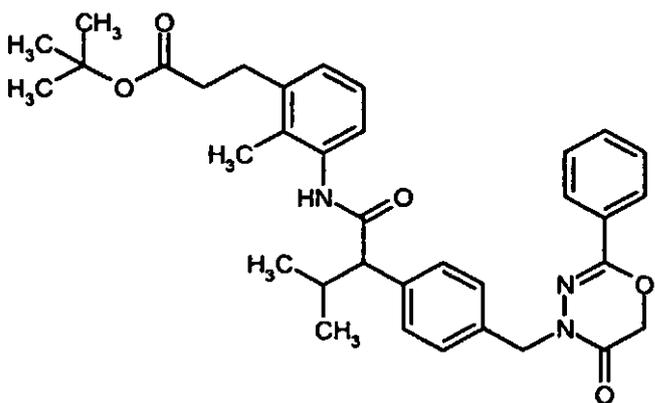
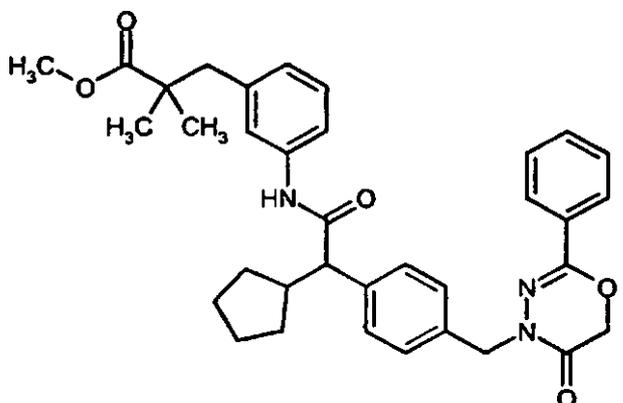
- 5 [columna: fase quiral de gel de sílice basada en el selector poli(N-metacrililoil-L-isoleucin-3-pentilamida), 250 mm x 4.6 mm; eluyente: isohexano/éster etílico del ácido acético 20:80 (v/v); flujo: 2 ml/min; detección UV: 265 nm; temperatura: 25°C].

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,10$ min; $m/z = 417$ (M+H)⁺.

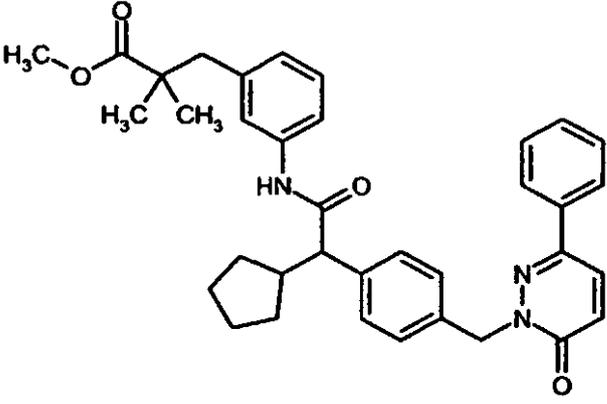
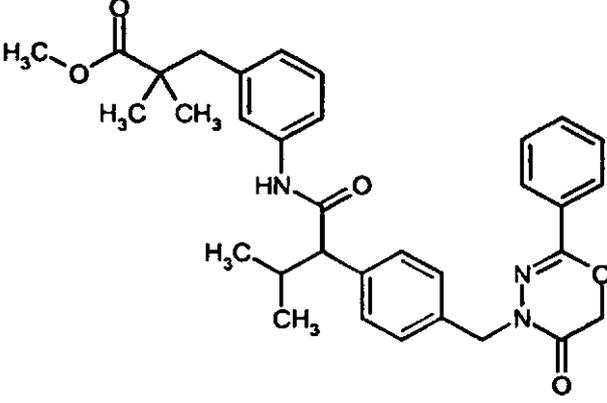
- 10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,72 (1H, s a), 8,09 (1H, d), 7,79 (2H, d), 7,54-7,42 (3H, m), 7,36 (4H, s), 7,09 (1H, d), 5,33 (2H, s), 3,60 (1H, d), 3,30-3,16 (1H, m), 0,75 (3H, d).

$[\alpha]_D^{20} = +48,0^\circ$, $c = 0,49$, metanol.

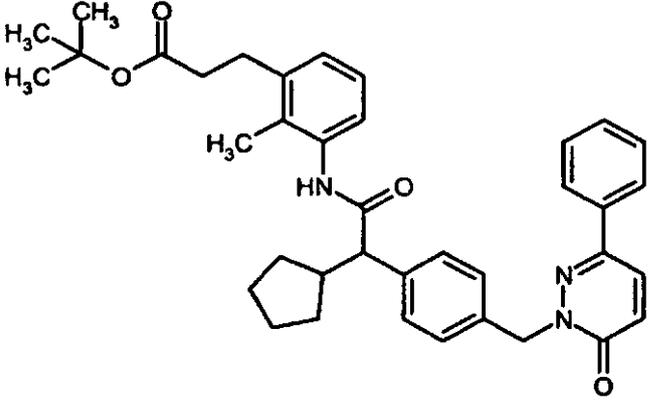
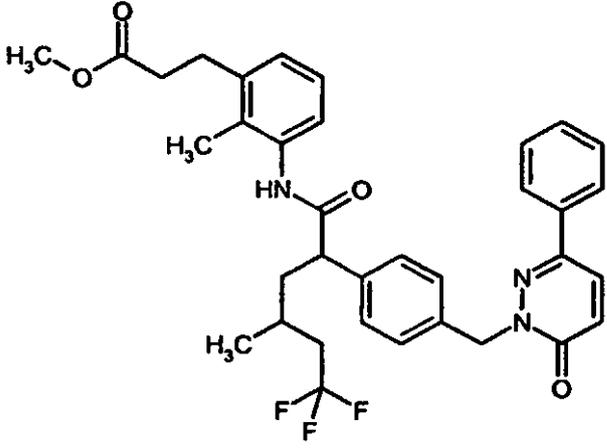
De manera análoga al ejemplo 112A se prepararon los compuestos mencionados en la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
346A	<p>3-{2-Metil-3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil}butanoil)amino]fenil}propanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir del ej. 79A y ej. 96A)</p>	<p>$R_t = 2,33$ min [columna: Onxy Monolithic C18; eluyente: acetonitrilo / (agua + 0,05% de TFA) 1:1 (v/v); flujo: 5 ml/min; detección UV: 214/254 nm; temperatura: 40°C].</p>
347A	<p>3-{3-[(Ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]fenil}-2,2-dimetilpropanoato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 77A y 3-(3-aminofenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 3,06$ min; $m/z = 582$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,97 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,28-7,52 (m, 9H), 7,13 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,37 (d, 1H), 3,32 (s, 2H), 2,71 (s, 2H), 1,72-1,83 (m, 1H), 1,13-1,67 (m, 7H), 1,08 (s, 6H), 0,90-1,02 (m, 1H).</p>

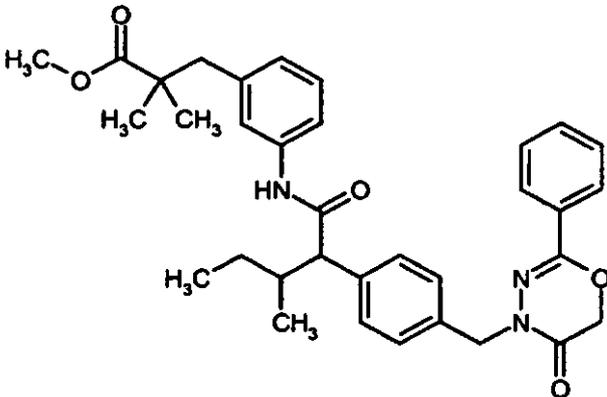
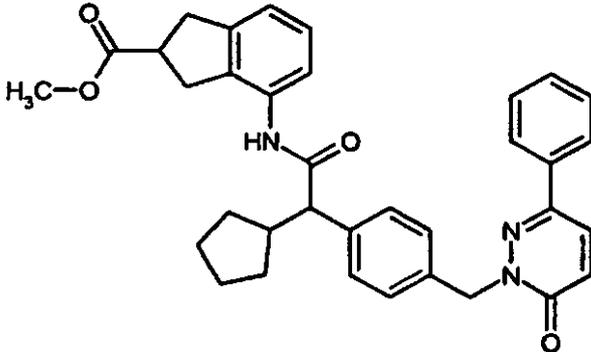
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
348A	<p>3-{3-[(ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetil)amino]fenil}-2,2-dimetilpropanoato de metilo</p>  <p>(a partir de ácido ciclopentil-{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acético y 3-(3-aminofenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,98 min; m/z = 578 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,96 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,42-7,52 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,28-7,35 (m, 4H), 7,13 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,36 (d, 1H), 2,71 (s, 2H), 1,72-1,82 (m, 1H), 1,17-1,67 (m, 6H), 1,08 (s, 6H), 0,88-1,01 (m, 1H).</p>
349A	<p>2,2-Dimetil-3-{3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil}butanoil)amino]fenil}propanoato de metilo</p>  <p>(a partir del ej. 79A y 3-(3-aminofenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,93 min; m/z = 556 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,99 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,40-7,53 (m, 3H), 7,26-7,39 (m, 6H), 7,13 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,22 (d, 1H), 2,71 (s, 2H), 2,26-2,38 (m, 1H), 1,07 (s, 6H), 0,99 (d, 3H), 0,65 (d, 3H).</p>

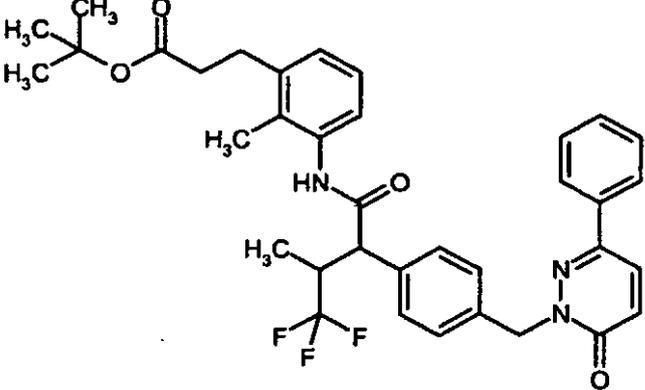
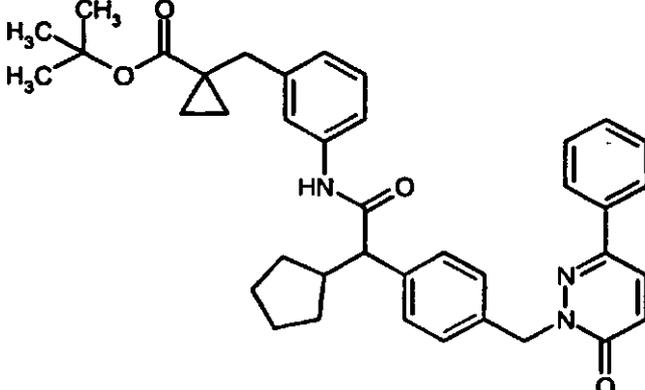
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
350A	<p>3-{3-[(Ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenil-piridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de ácido ciclopentil-{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acético y ej. 96A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 3,07$ min; $m/z = 606$ ($M+H$)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,45$ (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,43-7,53 (m, 3H), 7,41 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,92-7,03 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 3,45(d, 1H), 2,77 (t, 2H), 2,56-2,64 (m, 1H), 2,40 (t, 2H), 1,94-1,99 (m, 3H), 1,41-1,89 (m, 7H), 1,31-1,40 (m, 9H), 0,88-1,06 (m, 1H).</p>
351A	<p>3-{2-Metil-3-[(6,6,6-trifluoro-4-metil-2-{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}-hexanoil)amino]fenil}propanoato de metilo</p>  <p>(a partir de ácido 6,6,6-trifluoro-4-metil-2-{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}hexanoico y ej. 97A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,49$ min; $m/z = 624$ ($M+H$)⁺.</p>

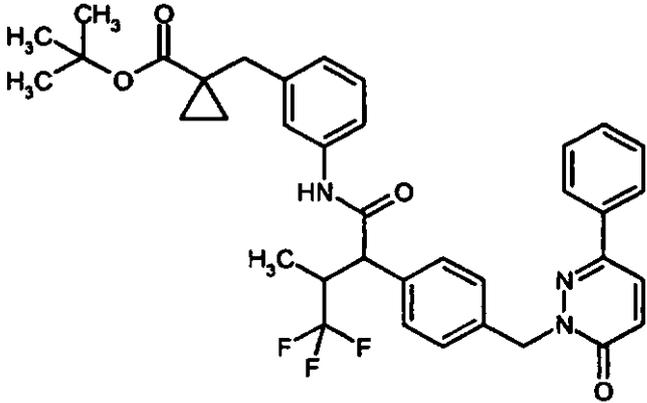
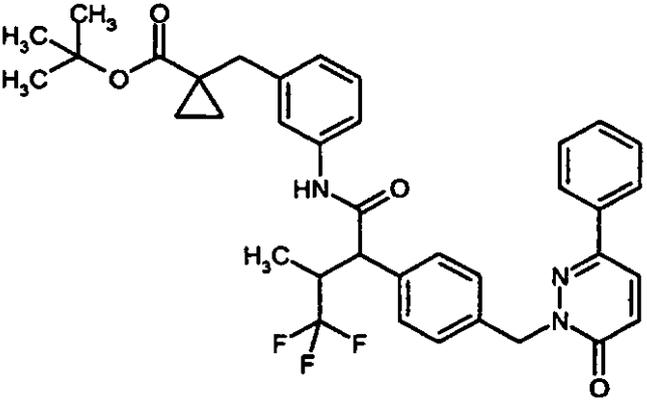
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
352A	<p>2,2-Dimetil-3-{3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoil)amino]fenil}propanoato de metilo</p>  <p>(a partir de ácido 3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoico (isómero 2) y 3-(3-aminofenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 3,02$ min; $m/z = 570$ ($M+H$)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10,00$ (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,41-7,52 (m, 3H), 7,29-7,38 (m, 6H), 7,13 (t, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,34 (d, 1H), 2,71 (s, 2H), 2,12-2,23 (m, 1H), 1,46-1,59 (m, 1H), 1,13-1,25 (m, 1H), 1,07 (s, 6H), 0,85-0,93 (m, 3H), 0,61 (d, 3H).</p>
353A	<p>4-[(Ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo</p>  <p>(a partir de ácido ciclopentil-{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acético y ej. 89A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,45$ min; $m/z = 562$ ($M+H$)⁺.</p>

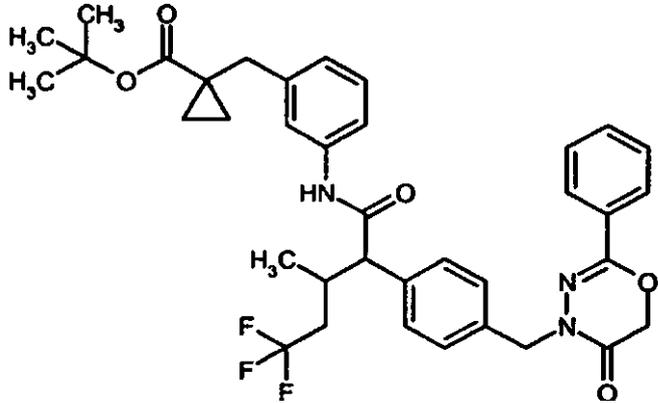
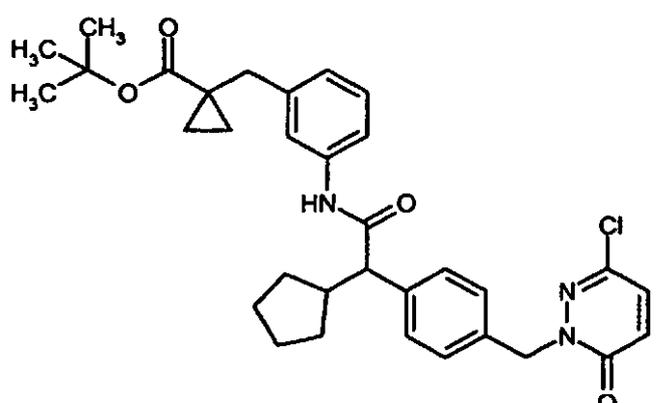
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
354A	<p>3-{2-Metil-3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}butanoil)amino]fenil}propanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}butanoico y ej. 96A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,62$ min; $m/z = 634$ (M+H)⁺.</p>
355A	<p>1-{3-[(Ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetil)amino]bencil}ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de ácido ciclopentil-{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acético (enantiómero 1) y éster terc-butílico del ácido 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxílico)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 3,18$ min; $m/z = 616$ (M-H)⁻. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,93$ (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,47 (d, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,27-7,35 (m, 3H), 7,13 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,37 (d, 1H), 2,75 (s, 2H), 1,74-1,82 (m, 1H), 1,58-1,68 (m, 1H), 1,50-1,58 (m, 2H), 1,41-1,49 (m, 1H), 1,33-1,39 (m, 1H), 1,17-1,30 (m, 11H), 1,01-1,06 (m, 2H), 0,92-1,00 (m, 1H), 0,76-0,81 (m, 2H).</p>

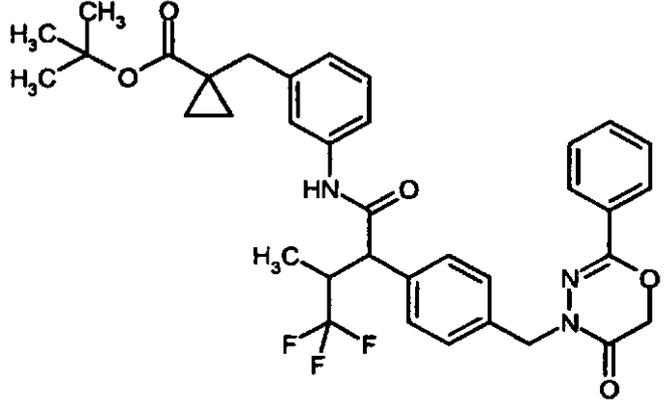
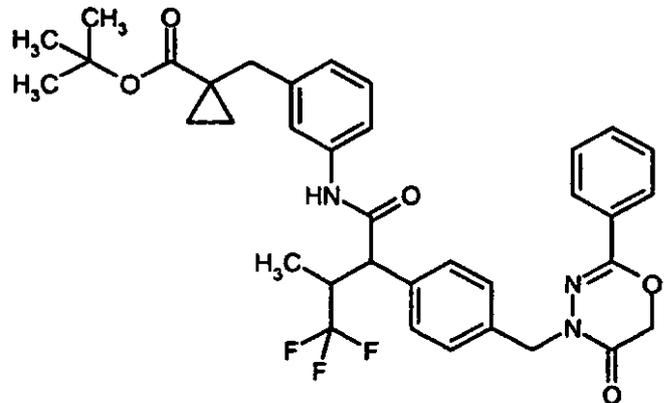
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
356A	<p>1-{3-[(4,4,4-Trifluoro-3-metil-2-{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}butanoil)-amino]bencil}ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (isómero 1)</p>  <p>(a partir de ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}butanoico (isómero 1) y éster terc-butílico del ácido 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxílico)</p>	CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,63$ min; $m/z = 644$ (M-H) ⁻ .
357A	<p>1-{3-[(4,4,4-Trifluoro-3-metil-2-{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}butanoil)-amino]bencil}ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (isómero 2)</p>  <p>(a partir de ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}butanoico (isómero 2) y éster terc-butílico del ácido 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxílico)</p>	CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,63$ min; $m/z = 644$ (M-H) ⁻ .

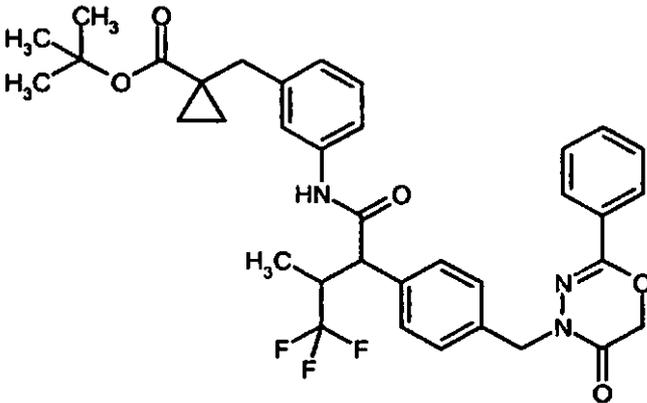
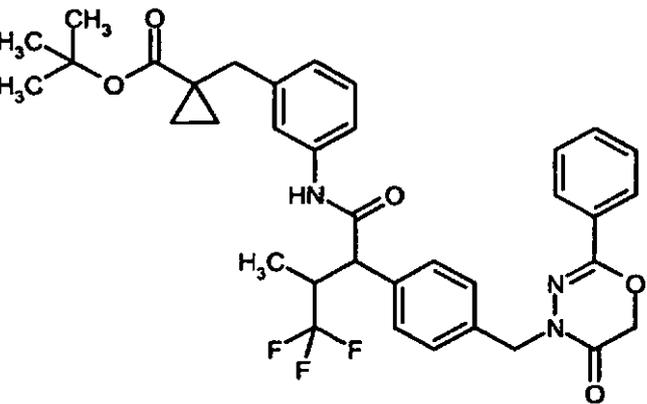
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
358A	<p>1-{3-[(5,5,5-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil}pentanoil)amino]benzil}ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de ácido 5,5,5-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-pentanoico y éster terc-butílico del ácido 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxílico)</p>	CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,49$ min; $m/z = 662$ (M-H) ⁻ .
359A	<p>1-(3-[[4-[(3-cloro-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]fenil](ciclopentil)acetil]amino)benzil}-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de ácido {4-[(3-cloro-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}(ciclopentil)acético y éster terc-butílico del ácido 1-(3-aminobencil)-ciclopropanocarboxílico)</p>	CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,41$ min; $m/z = 520$ (M-C ₄ H ₈) ⁺ .

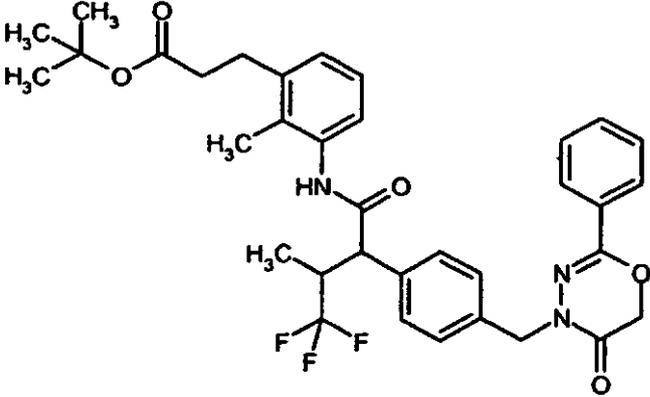
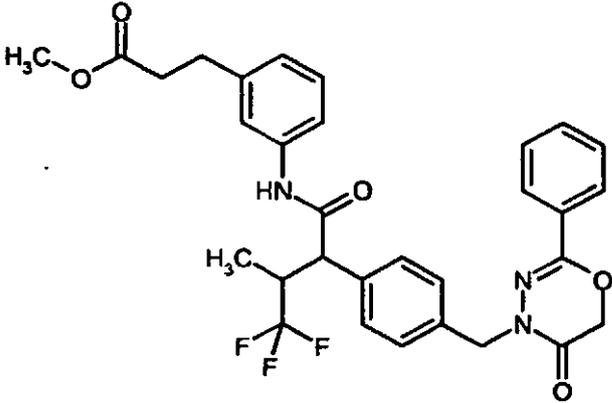
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
360A	<p>1-{3-[(4,4,4-Trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil]butanoil)amino]bencil}ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (isómero 1)</p>  <p>(a partir de ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-butanoico (isómero 1) y éster terc-butílico del ácido 1-(3-aminobencil)-ciclopropanocarboxílico)</p>	CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,46$ min; $m/z = 594$ ($M-C_4H_8+H$) ⁺ .
361A	<p>1-{3-[(4,4,4-Trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil]butanoil)amino]bencil}ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (isómero 2)</p>  <p>(a partir de ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-butanoico (isómero 2) y éster terc-butílico del ácido 1-(3-aminobencil)-ciclopropanocarboxílico)</p>	CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,46$ min; $m/z = 594$ ($M-C_4H_8+H$) ⁺ .

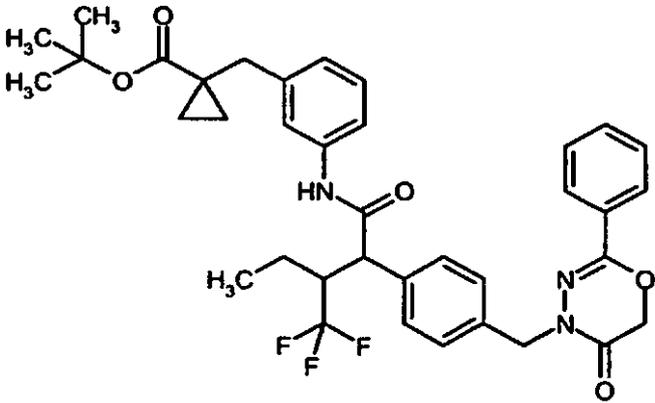
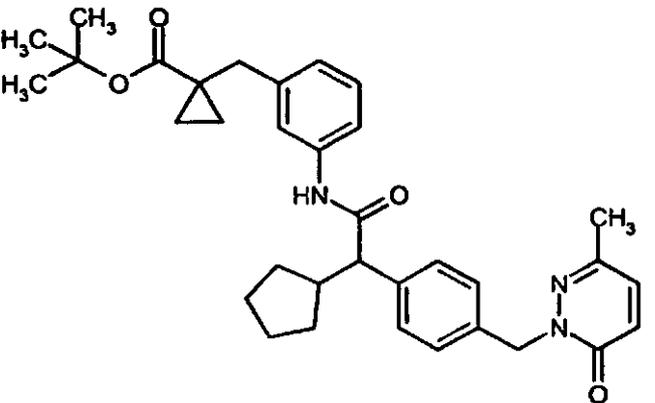
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
362A	<p>1-{3-[(4,4,4-Trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil]butanoil)amino]bencil}ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (isómero 3)</p>  <p>(a partir de ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-butanoico (isómero 3) y éster terc-butílico del ácido 1-(3-aminobencil)-ciclopropanocarboxílico)</p>	CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,46$ min; $m/z = 648$ (M-H) ⁺ .
363A	<p>1-{3-[(4,4,4-Trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil]butanoil)amino]bencil}ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (isómero 4)</p>  <p>(a partir de ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-butanoico (isómero 4) y éster terc-butílico del ácido 1-(3-aminobencil)-ciclopropanocarboxílico)</p>	CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,46$ min; $m/z = 648$ (M-H) ⁺ .

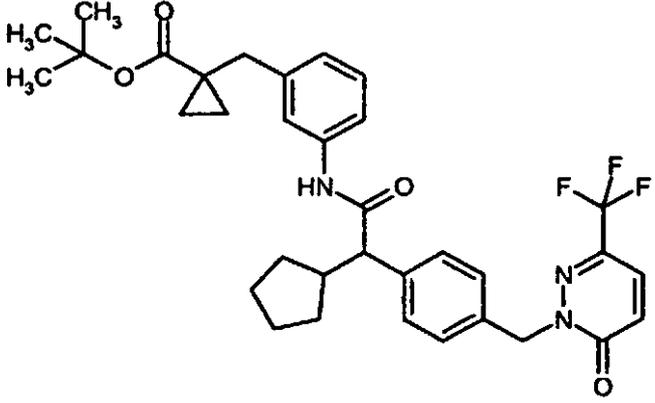
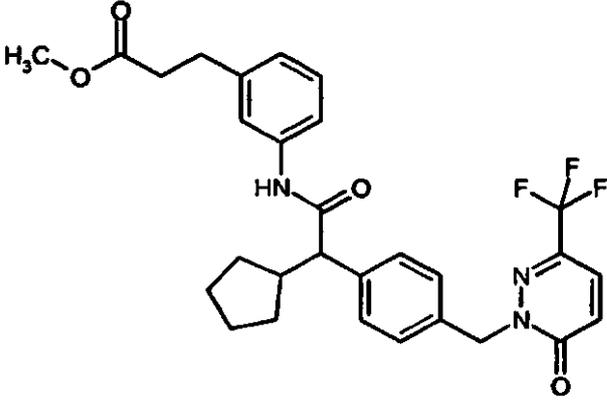
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
364A	<p data-bbox="391 344 1102 427">3-{2-Metil-3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)-metil]fenil}butanoil)amino]fenil}propanoato de terc-butilo</p>  <p data-bbox="411 887 1086 943">(a partir de ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-butanoico y ej. 96A)</p>	<p data-bbox="1129 344 1414 427">CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,61$ min; $m/z = 636$ (M-H)⁻.</p>
365A	<p data-bbox="391 965 1102 1048">3-{3-[(4,4,4-Trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil}butanoil)amino]fenil}propanoato de metilo</p>  <p data-bbox="411 1505 1086 1583">(a partir de ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-butanoico y 3-(3-aminofenil)propanoato de metilo)</p>	<p data-bbox="1129 965 1414 1048">CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,47$ min; $m/z = 582$ (M+H)⁺.</p>

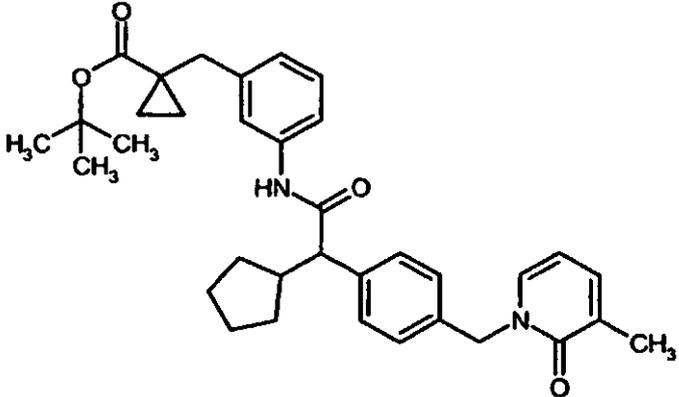
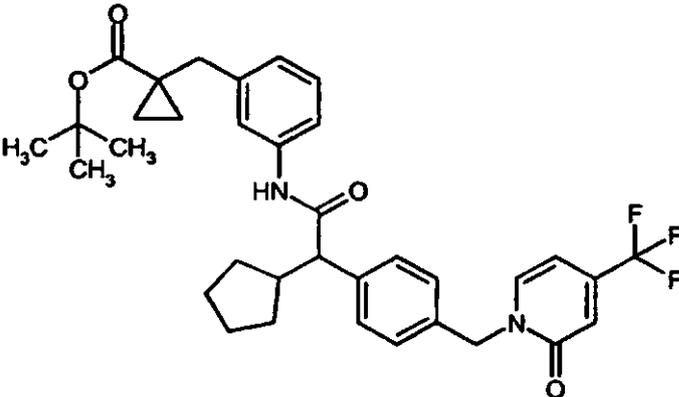
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
366A	<p>1-(3-([2-{4-[(5-Oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-3-(trifluorometil)-pentanoil]amino)bencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de ácido 2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-3-(trifluorometil)pentanoico y éster terc-butílico del ácido 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxílico)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,49$ min; $m/z = 662$ (M-H)⁻.</p>
367A	<p>1-{3-[(Ciclopentil{4-[(3-metil-6-oxo-piridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-bencil}ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de ácido ciclopentil{4-[(3-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acético y éster terc-butílico del ácido 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxílico)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,54$ min; $m/z = 500$ (M-C₄H₈+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,94$ (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,30-7,39 (m, 4H), 7,21 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,86-6,92 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 3,36 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,56-2,62 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,77 (dd, 1H), 1,30-1,67 (m, 5H), 1,16-1,29 (m, 1H), 1,24 (s, 9H), 1,03-1,07 (m, 2H), 0,96 (td, 1H), 0,76-0,82 (m, 2H).</p>

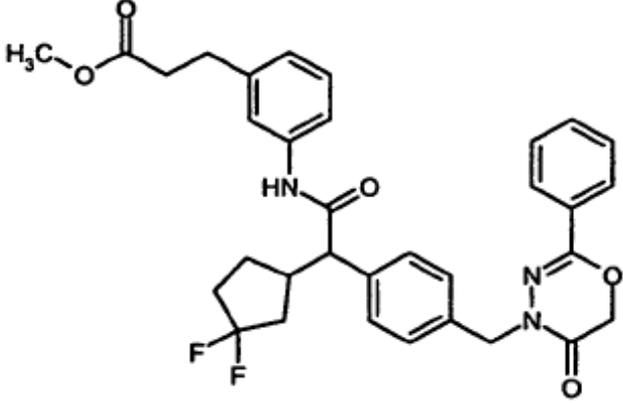
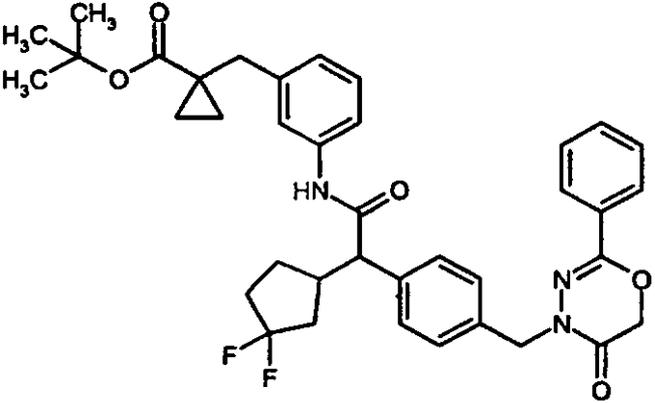
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
368A	<p>1-(3-[[Ciclopentil(4-[[6-oxo-3-(trifluoro-metil)piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)acetil]-amino]bencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de ácido ciclopentil(4-[[6-oxo-3-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il] metil]fenil)acético y éster terc-butílico del ácido 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxílico)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,45$ min; $m/z = 608$ (M-H)⁻.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,95$ (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,37 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,56-2,64 (m, 1H), 1,71-1,84 (m, 1H), 1,29-1,69 (m, 6H), 1,23 (s, 9H), 1,02-1,07(m, 2H), 0,89-1,01 (m, 1H), 0,76-0,82 (m, 2H).</p>
369A	<p>3-(3-[[Ciclopentil(4-[[6-oxo-3-(trifluorometil)-piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)acetil]amino]-fenil)propanoato de metilo</p>  <p>(a partir de ácido ciclopentil(4-[[6-oxo-3-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)acético y 3-(3-aminofenil)propanoato de metilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,45$ min; $m/z = 542$ (m + H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,98$ (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,36-7,44 (m, 4H), 7,26 (d, 2H), 7,12-7,21 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,37 (d, 1H), 2,74-2,82 (m, 2H), 2,54-2,62 (m, 3H), 1,72-1,82 (m, 1H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,50-1,59 (m, 2H), 1,41-1,50 (m, 1H), 1,31-1,38 (m, 1H), 1,22-1,28 (m, 1H), 0,90-1,00 (m, 1H).</p>

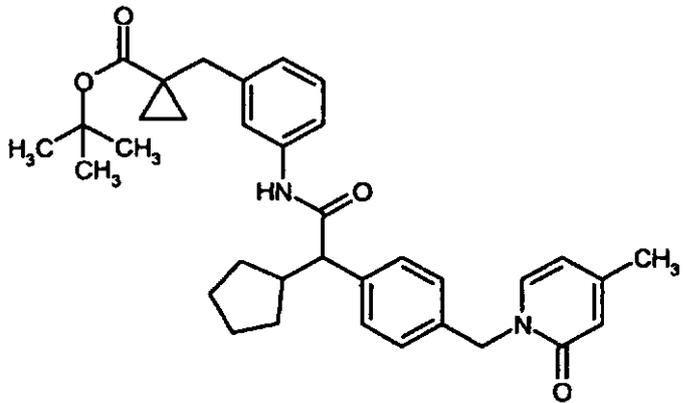
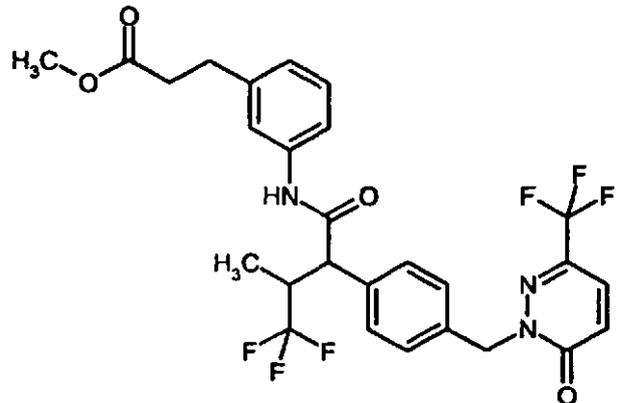
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
370A	<p>1-{3-[(Ciclopentil{4-[(3-metil-2-oxo-piridin-1(2H)-il]metil}fenil)acetil]amino}bencil]-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de ácido ciclopentil{4-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil}fenil}acético y éster terc-butílico del ácido 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxílico)</p>	CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,54$ min; $m/z = 553$ (M-H).
371A	<p>1-(3-[[Ciclopentil(4-[[2-oxo-4-(trifluoro-metil)piridin-1(2H)-il]metil}fenil)acetil]amino]-bencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de ácido ciclopentil(4-[[2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]metil}fenil)acético y éster terc-butílico del ácido 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxílico)</p>	CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,62$ min; $m/z = 607$ (M-H).

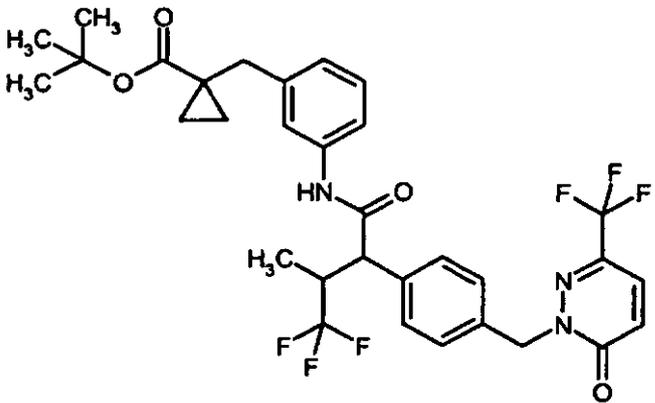
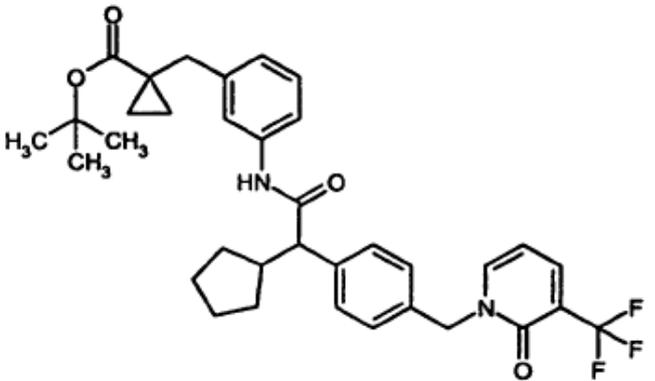
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
372A	<p>3-(3-[[[(3,3-difluorociclopentil){4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil]acetil]amino}fenil]propanoato de metilo</p>  <p>(a partir de ácido (3,3-difluorociclopentil){4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,2,3-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acético y 3-(3-aminofenil)propanoato de metilo)</p>	CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,46$ min; $m/z = 590$ (M+H) ⁺ .
373A	<p>1-(3-[[[(3,3-Difluorociclopentil){4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil]acetil]amino}bencil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de ácido (3,3-difluorociclopentil){4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acético y éster terc-butílico del ácido 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxílico)</p>	CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,66$ min; $m/z = 602$ (M-C ₄ +H) ⁺ .

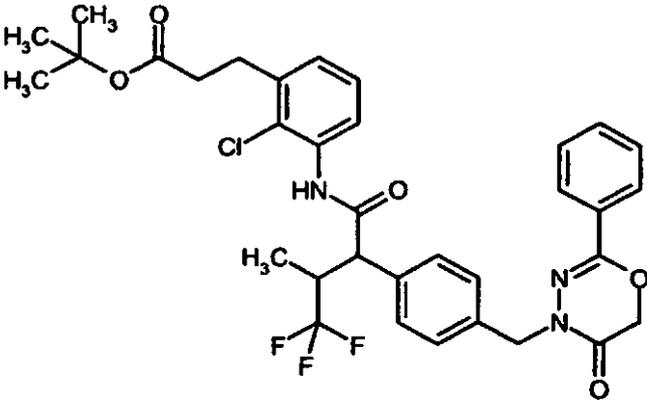
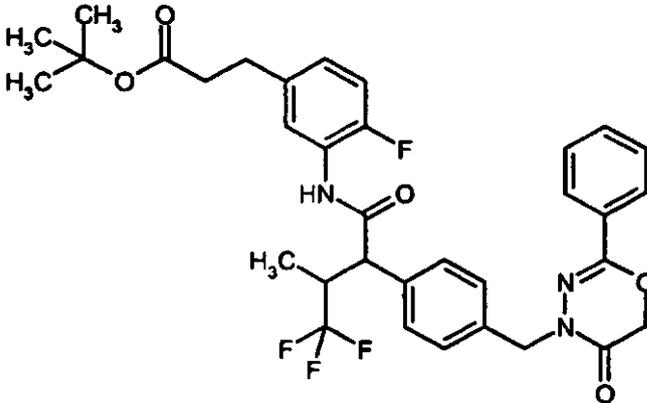
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
374A	<p>1-{3-[(Ciclopentil{4-[(4-metil-2-oxo-piridin-1(2H)-il]metil]fenil)acetil)amino]bencil}-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de ácido ciclopentil{4-[(4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]fenil}acético y éster terc-butílico del ácido 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxílico)</p>	CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,34$ min; $m/z = 555$ (M+H) ⁺ .
375A	<p>3-(3-{[4,4,4-Trifluoro-3-metil-2-(4-{[6-oxo-3-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)-butanoil]amino}fenil)propanoato de metilo</p>  <p>(a partir de ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-{[6-oxo-3-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)butanoico y 3-(3-aminofenil)propanoato de metilo)</p>	CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,40$ min; $m/z = 570$ (M+H) ⁺ .

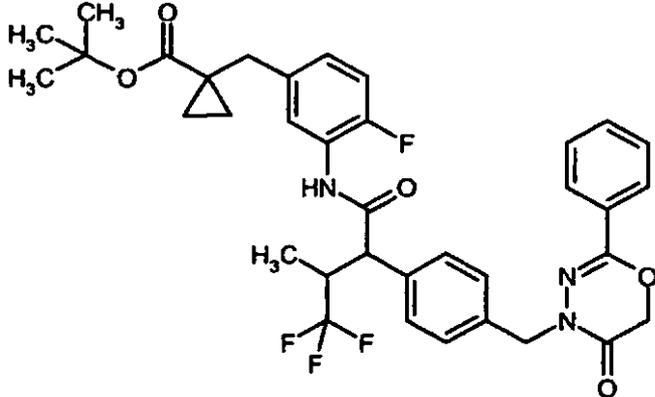
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
376A	<p>1-(3-[[4,4,4-Trifluoro-3-metil-2-(4-[[6-oxo-3-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)-butanoil]amino]bencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-[[6-oxo-3-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)butanoico y éster terc-butílico del ácido 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxílico)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,61$ min; $m/z = 636$ (M-H)⁻.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10,13$ (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,27-7,32 (m, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,81 (d, 1H), 3,34-3,42 (m, 1H), 2,76 (s, 2H), 1,21 (s, 9H), 1,04 (c, 2H), 0,80 (c, 2H), 0,77 (d, 3H).</p>
377A	<p>1-(3-[[Ciclopentil(4-[[2-oxo-3-(trifluoro-metil)piridin-1(2H)-il]metil]fenil)acetil]-amino]bencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de ácido ciclopentil(4-[[2-oxo-3-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]metil]fenil)acético y éster terc-butílico del ácido 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxílico)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,39$ min; $m/z = 553$ (M-C₄H₈+H)⁺.</p>

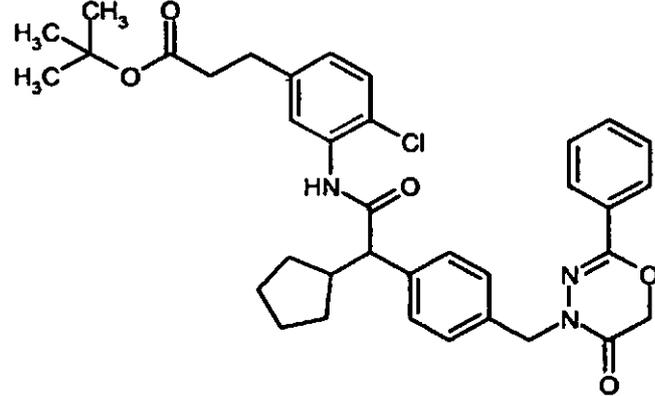
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
378A	<p>3-{2-Cloro-3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)-metil]fenil}butanoil)amino]fenil}propanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoico y 3-(3-amino-2-clorofenil)-propanoato de terc-butilo)</p>	CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,67$ min; $m/z = 657$ (M-H).
379A	<p>3-{4-Fluoro-3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)-metil]fenil}butanoil)amino]fenil}propanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoico (isómero 3) y 3-(3-amino-4-fluoro-fenil)propanoato de terc-butilo)</p>	CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,94$ min; $m/z = 640$ (M-H).

(continuación)

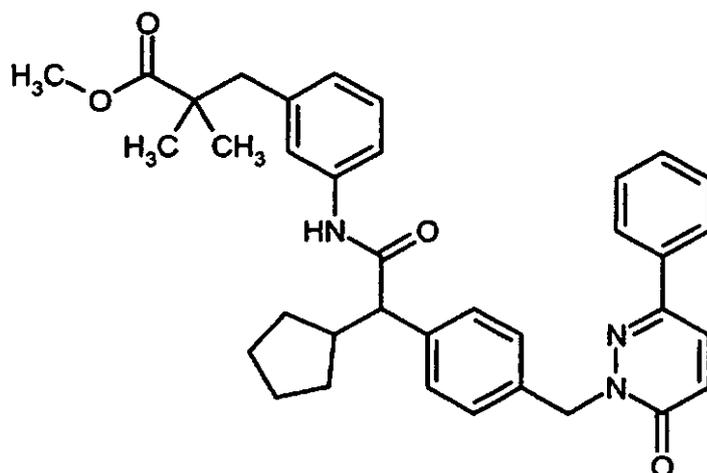
Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
380A	<p>1-[4-Fluoro-3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)-metil]fenil]butanil)amino]bencil]ciclopropan-carboxilato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoico (<i>isómero 3</i>) y 1-(3-amino-4-fluoro-bencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 3,03$ min; $m/z = 666$ (M-H) ⁺ .

De manera análoga al ejemplo 105A se obtuvo el compuesto mencionado en la siguiente tabla:

381A	<p>3-[4-Cloro-3-[(ciclopentil(4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil)acetil)amino]fenil]propanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir del ej. 80A y 3-(3-amino-4-cloro-fenil)propanoato de terc-butilo)</p>	CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,73$ min; $m/z = 629$ (M-H) ⁺ .
------	---	--

5 Ejemplo 382A y ejemplo 383A

3-{3-[(Ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-fenil}-2,2-dimetilpropanoato de metilo (*enantiómero 1 y 2*)



5 Se separaron 100 mg (0,17 mmol) del racemato de 3-{3-[(ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetil)amino]fenil}-2,2-dimetilpropanoato de metilo por medio de HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 75:25 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40°C]:

Ejemplo 382A (*enantiómero 1*):

Rendimiento: 58 mg

R_t 6,81 min; pureza >99%; >99% de ee

10 [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 75:25 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40°C].

Ejemplo 383A (*enantiómero 2*):

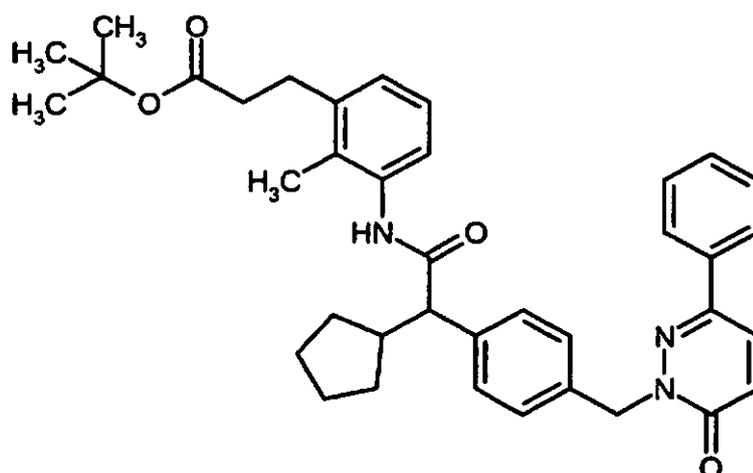
Rendimiento: 41 mg

R_t 8,45 min; pureza >98%; >98,5% de ee

15 [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 75:25 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40°C].

Ejemplo 384A y ejemplo 385A

3-{3-[(Ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetil)-amino]-2-metilfenil}propanoato de terc-butilo (*enantiómero 1 y 2*)



20

Se separaron 920 mg (1,52 mmol) del racemato de 3-{3-[(ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-

il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoato de terc-butilo por medio de HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak IA, 5 μm , 250 mm x 20 mm; eluyente: terc-butilmetiléter/acetonitrilo/metanol 75:20:10 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30°C]:

Ejemplo 384A (*enantiómero 1*):

5 Rendimiento: 345 mg

R_t 4,76 min; pureza >99%; >99% de ee

[columna: Daicel Chiralpak IA, 5 μm , 250 mm x 4,6 mm; eluyente: terc-butilmetiléter/acetonitrilo/metanol 75:20:10 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25°C].

Ejemplo 385A (*enantiómero 2*):

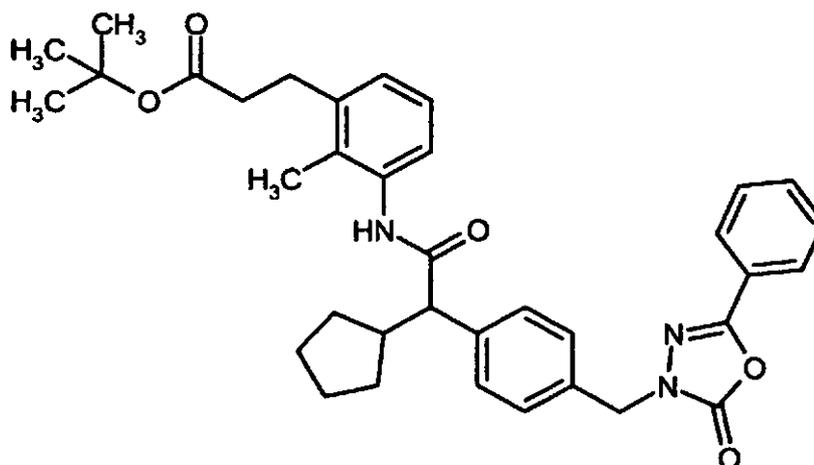
10 Rendimiento: 478 mg

R_t 6,43 min; pureza >98%; >98% de ee

[columna: Daicel Chiralpak IA, 5 μm , 250 mm x 4,6 mm; eluyente: terc-butilmetiléter/acetonitrilo/metanol 75:20:10 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25°C].

Ejemplo 386A y ejemplo 387A

15 3-{3-[(Ciclopentil{4-[(2-oxo-5-fenil-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)metil]fenil}-acetil)amino]-2-metilfenil}propanoato de terc-butilo (*enantiómero 1 y 2*)



20 Se separaron 194 mg (0,32 mmol) del racemato de 3-{3-[(ciclopentil{4-[(2-oxo-5-fenil-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoato de terc-butilo (ejemplo 167A) por medio de HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak IA, 5 μm , 250 mm x 20 mm; eluyente: terc-butilmetiléter/acetonitrilo/metanol 75:20:10 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 27°C]:

Ejemplo 386A (*enantiómero 1*):

Rendimiento: 70 mg

25 R_t 4,15 min; pureza >99%; >99% de ee

[columna: Daicel Chiralpak IA, 5 μm , 250 mm x 4,6 mm; eluyente: terc-butilmetiléter/acetonitrilo/metanol 75:20:10 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25°C].

Ejemplo 387A (*enantiómero 2*):

Rendimiento: 61 mg

30 R_t 5,24 min; pureza >99%; >97,5% de ee

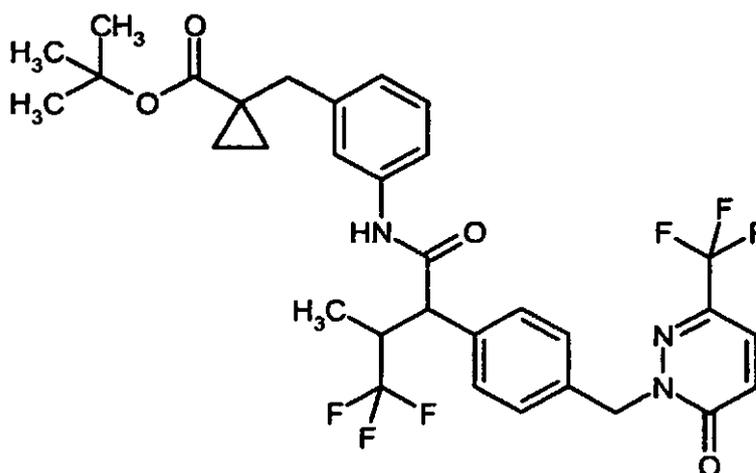
[columna: Daicel Chiralpak IA, 5 μm , 250 mm x 4,6 mm; eluyente: terc-butilmetiléter/acetonitrilo/metanol 75:20:10

(v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25°C].

Ejemplo 388A y ejemplo 389A

1-(3-[[4,4,4-Trifluoro-3-metil-2-(4-[[6-oxo-3-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il]-metil]fenil)butanoil]amino]bencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (enantiómero 1 y 2)

5



10

Se separaron a continuación 150 mg (0,24 mmol) de la mezcla de isómeros de 1-(3-[[4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-[[6-oxo-3-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)butanoil]amino]bencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo por medio de HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/etanol 80:20 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30°C]. A este respecto se aislaron sólo los enantiómeros del diastereómero principal.

Ejemplo 388A (*enantiómero 1*):

Rendimiento: 68 mg

R_t 3,94 min; pureza >95%; >99% de ee

15 [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 80:20 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40°C].

Ejemplo 389A (*enantiómero 2*):

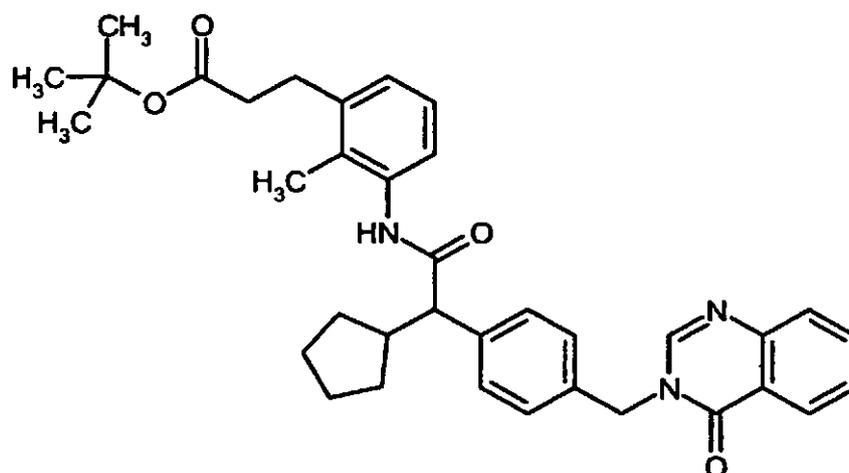
Rendimiento: 72 mg

R_t 4,59 min; pureza >96%; >98,8% de ee

20 [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 80:20 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40°C].

Ejemplo 390A

3-{3-[(Ciclopentil{4-[(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoato de terc-butilo



Procedimiento de preparación 8:

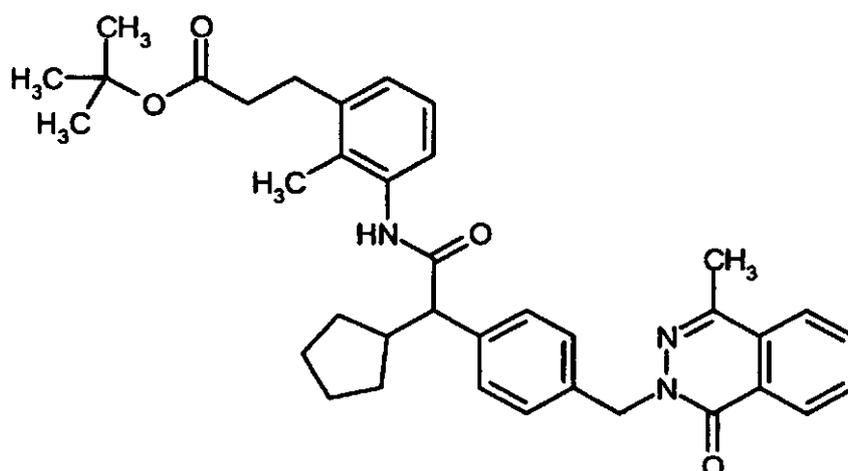
5 Se mezcló una disolución de 34 mg (0,23 mmol) de quinazolin-4(3H)-ona en 5 ml de DMF con 15 mg (0,39 mmol, contenido del 60%) de hidruro de sodio y se agitó durante 30 min a 0°C bajo una atmósfera de argón. A continuación se añadieron 100 mg (0,19 mmol) de 3-[3-[[4erommetil]fenil](ciclopentil)acetil]amino]-2-metilfenil]propanoato de terc-butilo, disueltos en 1 ml de DMF, a la disolución de reacción y ésta se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Tras completar la reacción (control mediante CCF; ciclohexano/éster etílico del ácido acético 2:1) se mezcló la mezcla de reacción con 1 ml de disolución saturada de cloruro de amonio y se purificó directamente por medio de HPLC preparativa. Se obtuvieron 28 mg (0,05 mmol, 25% d. t.) del compuesto del título racémico.

10 CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,51$ min; $m/z = 580$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,45$ (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,80-7,88 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 6,87-7,06 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 3,45 (d, 1H), 2,77 (t, 2H), 2,41 (t, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,82 (dd, 1H), 1,29-1,72 (m, 14H), 0,79-1,03 (m, 1H).

Ejemplo 391A

15 3-[3-[(Ciclopentil{4-[(4-metil-1-oxofalazin-2(1H)-il)metil]fenil}acetil)-amino]-2-metilfenil]propanoato de terc-butilo

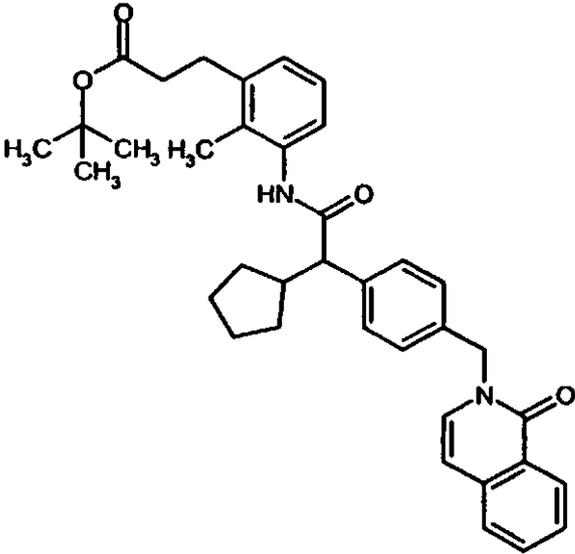
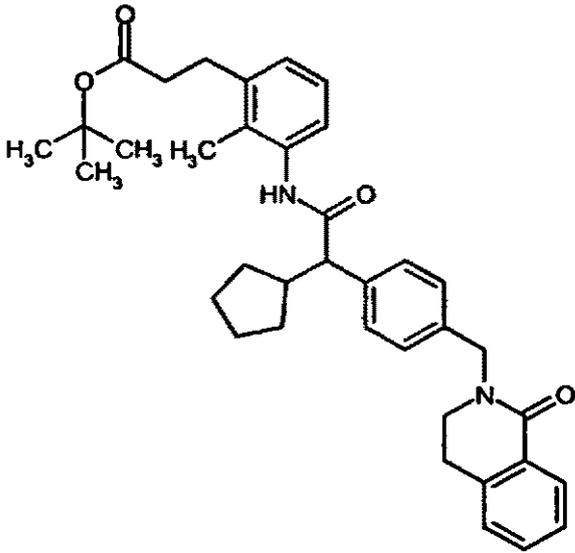


Procedimiento de preparación 9:

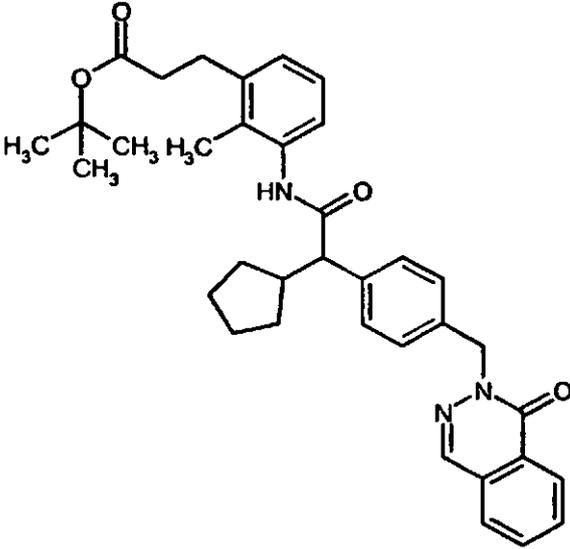
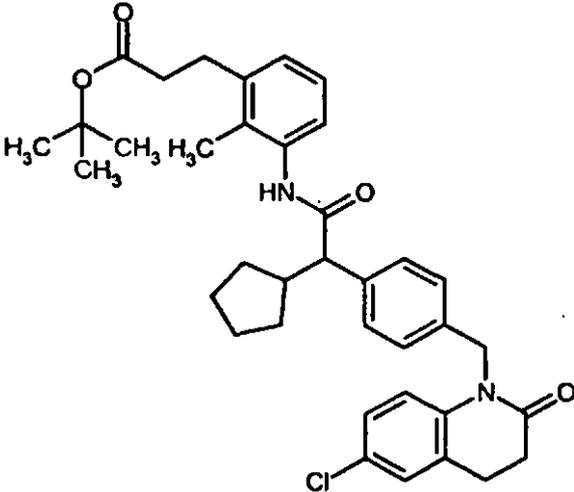
20 Se agitaron 50 mg (0,097 mmol) de 3-[3-([4-(bromometil)fenil](ciclopentil)acetil)amino]-2-metilfenil]propanoato de terc-butilo, 19 mg (0,12 mmol) de 4-metilfalazin-1(2H)-ona así como 47 mg (0,15 mmol) de carbonato de cesio en 5 ml de DMF durante 12 h a 60°C. Tras enfriar se purificó la mezcla de reacción directamente por medio de HPLC preparativa. Se obtuvieron 43 mg (0,07 mmol, 74% d. t.) del compuesto del título racémico.

CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,70$ min; $m/z = 594$ (M+H)⁺.

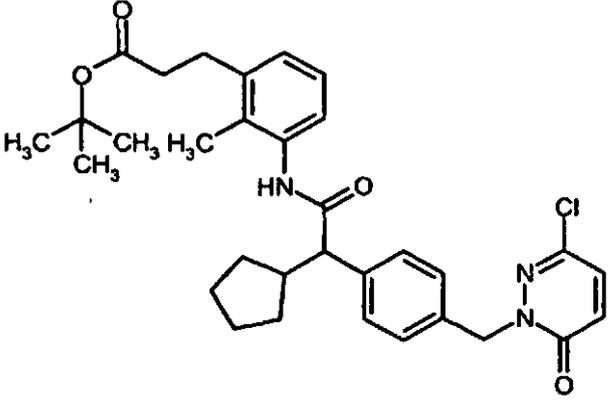
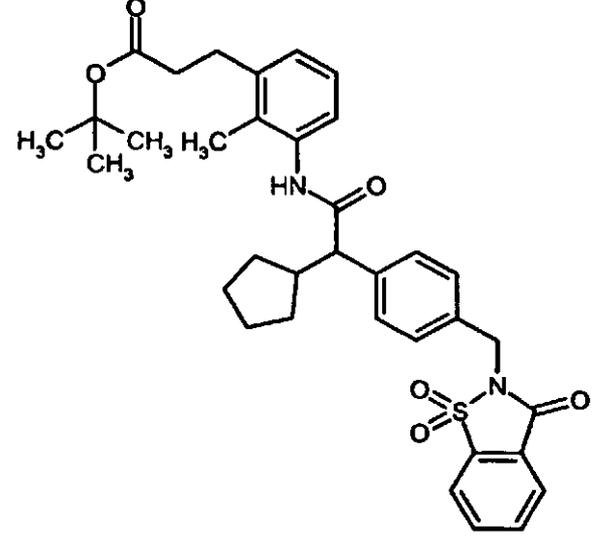
Según los procedimientos de preparación 8 y 9 se prepararon de manera análoga los compuestos mencionados en la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
392A	<p>3-{3-[(Ciclopentil{4-[(1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}-propanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de 3-[3-([4-(bromometil)fenil]-ciclopentil)acetil]amino)-2-metilfenil]propanoato de terc-butilo y isoquinolin-1(2H)-ona)</p>	CL-EM (procedimiento 10): R _t = 2,64 min; m/z = 579 (M+H) ⁺ .
393A	<p>3-{3-[(Ciclopentil{4-[(2-oxo-3,4-dihidro-quinolin-1(2H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de 3-[3-([4-(bromometil)fenil]-ciclopentil)acetil]amino)-2-metilfenil]propanoato de terc-butilo y 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona)</p>	CL-EM (procedimiento 7): R _t = 3,02 min; m/z = 598 (M+NH ₄) ⁺ .

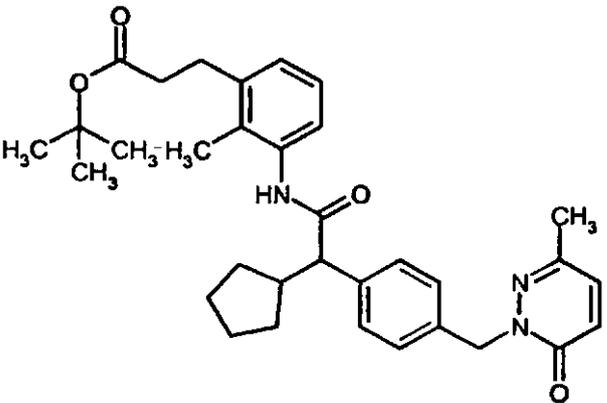
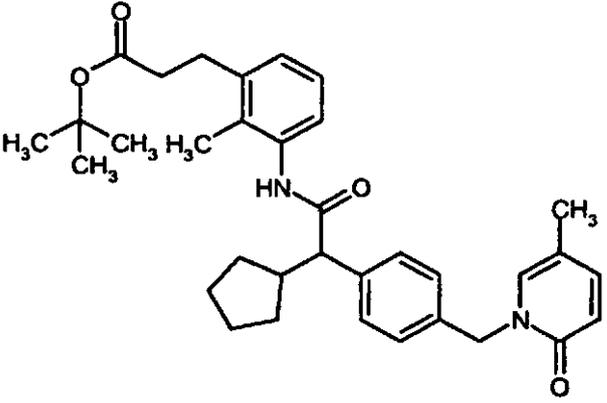
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
394A	<p>3-{3-[(Ciclopentil{4-[(1-oxoftalazin-2(1H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metil-fenil}propanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de 3-[3-([4-(bromometil)fenil]-ciclopentil)acetil]amino)-2-metilfenil]propanoato de terc-butilo y ftalazin-1(2H)-ona</p>	<p>CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,63$ min; $m/z = 578$ (M-H)⁻.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,45$ (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,93-8,01 (m, 2H), 7,84-7,92 (m, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 6,92-7,05 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 3,45 (d, 1H), 2,78 (t, 2H), 2,34-2,42 (m, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,77-1,88 (m, 1H), 1,42-1,71 (m, 4H), 1,30-1,40 (m, 11H), 0,89-1,05 (m, 1H).</p>
395A	<p>3-(3-[[4-[(6-Cloro-2-oxo-3,4-dihidro-quinolin-1(2H)-il)metil]fenil]ciclopentil)acetil]amino)-2-metilfenil]propanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de 3-[3-([4-(bromometil)fenil]-ciclopentil)acetil]amino)-2-metilfenil]propanoato de terc-butilo y 6-cloro-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,64$ min; $m/z = 614$ (M-H)⁻.</p>

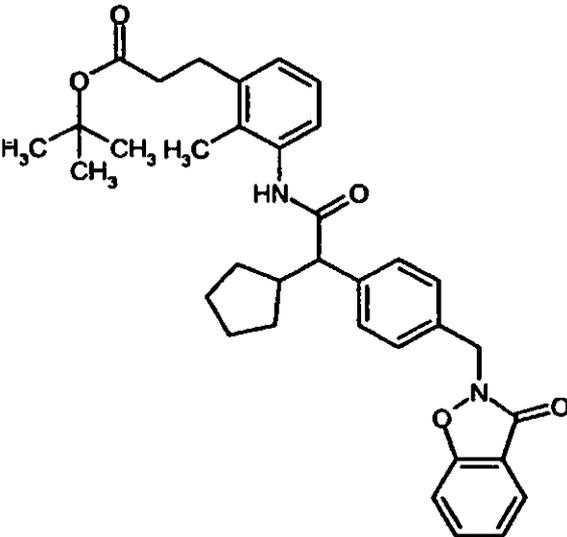
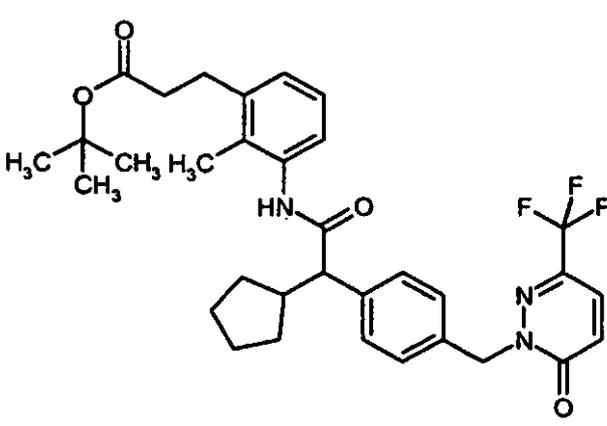
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
396A	<p>3-(3-[[[4-[(3-Cloro-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]fenil](ciclopentil)acetil]amino]-2-metilfenil]propanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de 3-[3-([4-(bromometil)fenil]-(ciclopentil)acetil]amino)-2-metilfenil]propanoato de terc-butilo y 6-cloropiridazin-3(2H)-ona</p>	<p>CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,53 min; m/z = 562 (M-H)⁻.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,47 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,85-7,05 (m, 3H), 5,18 (s, 2H), 3,46 (d, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,41 (t, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,81-1,88 (m, 1H), 1,61-1,74 (m, 1H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,46 (d, 1H), 1,33-1,42 (m, 12H), 0,96 (dd, 1H).</p>
397A	<p>3-{3-[(Ciclopentil{4-[(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisotiazol-2(3H)-il)metil]fenil}acetil]amino)-2-metilfenil]propanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de 3-[3-([4-(bromometil)fenil]-(ciclopentil)acetil]amino)-2-metilfenil]propanoato de terc-butilo y 1,1-dióxido de 1,2-benzisotiazol-3(2H)-ona</p>	<p>CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,65 min; m/z = 615 (M-H)⁻.</p>

(continuación)

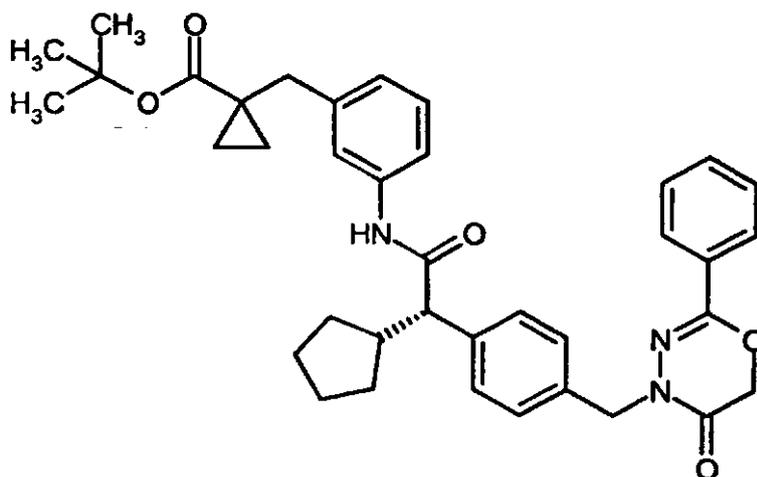
Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
398A	<p>3-{3-[(Ciclopentil{4-[(3-metil-6-oxo-piridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de 3-[3-([4-(bromometil)fenil]-(ciclopentil)acetil)amino]-2-metilfenil]propanoato de terc-butilo y 6-metilpiridazin-3(2H)-ona)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,46$ min; $m/z = 542$ (M-H)⁻.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,46$ (s, 1H), 7,36 (dd, 3H), 7,22 (d, 2H), 6,95-7,04 (m, 3H), 6,91 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,48-3,53 (m, 1H), 3,45 (d, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,83 (dd, 1H), 1,62-1,71 (m, 1H), 1,52-1,61 (m, 2H), 1,41-1,50 (m, 1H), 1,36 (m, 11H), 0,96 (dd, 1H).</p>
399A	<p>3-{3-[(Ciclopentil{4-[(5-metil-2-oxo-piridin-1(2H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de 3-[3-([4-(bromometil)fenil]-(ciclopentil)acetil)amino]-2-metilfenil]propanoato de terc-butilo y 5-metilpiridin-2(1H)-ona)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,27$ min; $m/z = 487$ (M-C₄H₈+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,47$ (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,94-7,05 (m, 3H), 6,37 (d, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,45 (d, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,56-2,65 (m, 1H), 2,41 (t, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,78-1,89 (m, 1H), 1,62-1,74 (m, 1H), 1,52-1,61 (m, 2H), 1,42-1,52 (m, 1H), 1,30-1,40 (m, 11H), 0,91-1,02 (m, 1H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/productos de partida	Datos analíticos
400A	<p>3-{3-[(Ciclopentil{4-[(3-oxo-1,2-benzisoxazol-2(3H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de 3-[3-([4-(bromometil)fenil](ciclopentil)acetil)amino]-2-metilfenil]propanoato de terc-butilo y 1,2-benzisoxazol-3(2H)-ona [n.º de registro CAS 21725-69-9])</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,54$ min; $m/z = 513$ $(M-C_4H_8+H)^+$.</p>
401A	<p>3-(3-[(Ciclopentil{4-[(6-oxo-3-(trifluoro-metil)piridazin-1(6H)-il]metil]fenil}acetil)-amino]-2-metilfenil)propanoato de terc-butilo</p>  <p>(a partir de 3-[3-([4-(bromometil)fenil](ciclopentil)acetil)amino]-2-metilfenil]propanoato de terc-butilo y 6-(trifluorometil)piridazin-3(2H)-ona)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,39$ min; $m/z = 542$ $(M-C_4+H_8+H)^+$.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,45$ (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 6,93-7,05 (m, 3H), 5,75 (s, 2H), 3,46 (d, 1H), 2,78 (t, 2H), 2,53-2,62 (m, 1H), 2,41 (t, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,79-1,89 (m, 1H), 1,42-1,72 (m, 4H), 1,33-1,39 (m, 11H), 0,90-1,02 (m, 1H).</p>

Ejemplo 402A

5 Éster terc-butílico del ácido (+)-1-(3-[(2S)-2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)-metil]fenil}acetil)amino]bencil)ciclopropanocarboxílico



5 A una disolución de 786,8 mg (2,0 mmol) de ácido (2S)-ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}etanoico y 325,1 mg (2,41 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol en 4 ml de DMF se añadieron a 0°C 873 ml (5,01 mmol) de DIEA y 595,0 mg (2,41 mmol) de éster terc-butílico del ácido 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxílico. Se mezcló la mezcla resultante a 0°C en porciones con 838,5 mg (2,21 mmol) de HATU. Entonces se calentó la mezcla de reacción lentamente hasta TA y se agitó durante 3 h a TA. Después se añadió la mezcla a agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 4:1 a 3:1). Se obtuvieron 827 mg (66,4% d. t.) del compuesto del título.

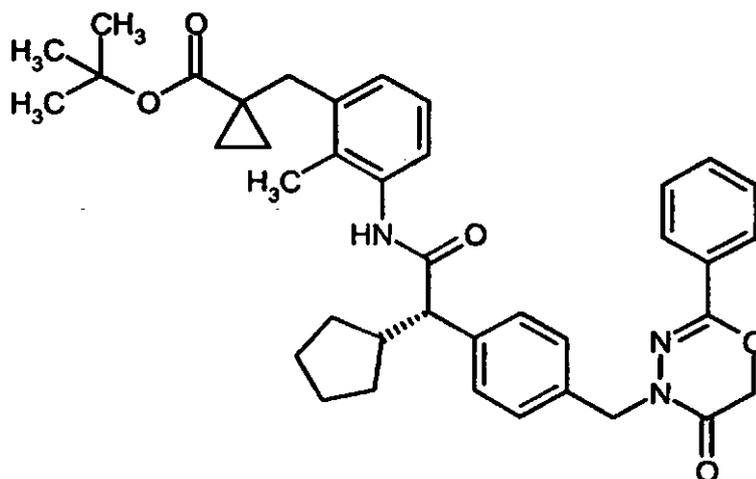
10 CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,92$ min; $m/z = 566$ ($M-C_4H_8$)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,95$ (s, 1 H), 7,77 (d, 2 H), 7,54-7,36 (m, 6 H), 7,37-7,26 (m, 3 H), 7,14 (t, 1 H), 6,88 (d, 1 H), 4,90 (s, 2 H), 4,84 (s, 2 H), 3,38 (d, 1 H), 2,76 (s, 2 H), 2,65-2,56 (m, 1H), 1,85-1,71 (m, 1 H), 1,70-1,30 (m, 5 H), 1,34 (s, 9 H), 1,05 (d, 2 H), 1,03-0,91 (m, 1 H), 0,91-0,81 (m, 1 H), 0,79 (d, 2 H).

$[\alpha]_D^{20} = +27,2^\circ$, $c = 0,455$, cloroformo.

15 Ejemplo 403A

Éster terc-butílico del ácido (+)-1-(3-[[[(2S)-2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)-metil]fenil]acetil]amino}-2-metilbencil]ciclopropanocarboxílico



20 A una disolución de 150,0 mg (0,38 mmol) de ácido (2S)-ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}etanoico y 62 mg (0,46 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol en 500 ml de DMF se añadieron a 0°C 200 ml (1,15 mmol) de DIEA y 149,8 mg (0,57 mmol) de éster terc-butílico del ácido 1-(3-amino-2-metilbencil)ciclopropanocarboxílico. La mezcla resultante se mezcló a 0°C en porciones con 174,4 mg (0,46 mmol) de

HATU. Entonces se calentó la mezcla de reacción lentamente hasta TA y se agitó durante 3 h a TA. Después se añadió la mezcla a agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante RP-HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 175 mg (72,0% d. t.) del compuesto del título.

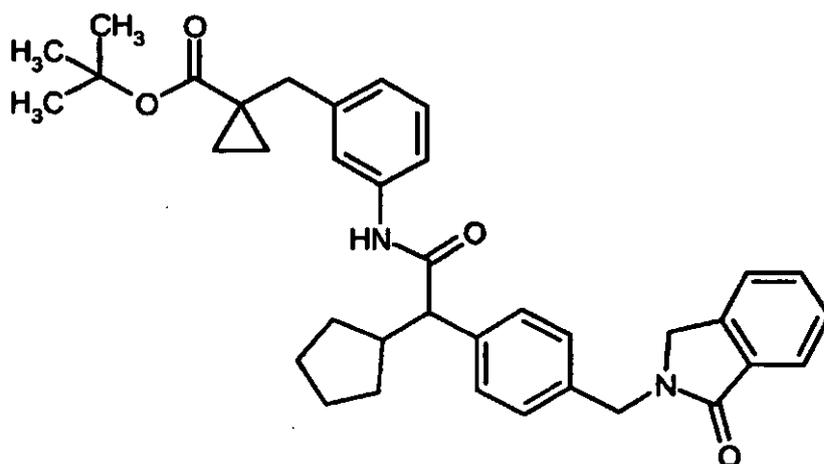
5 CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 3,23$ min; $m/z = 580$ ($M-C_4H_8$)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,48$ (s, 1 H), 7,76 (d, 2 H), 7,54-7,37 (m, 5 H), 7,31 (d, 2 H), 7,06-6,93 (m, 3 H), 4,92 (s, 2 H), 4,86 (s, 2 H), 3,44 (d, 1 H), 2,85 (s, 2 H), 2,63-2,55 (m, 1 H), 1,90 (s, 3 H), 1,88-1,79 (m, 1 H), 1,71-1,41 (m, 4 H), 1,39 (s, 2 H), 1,27 (s, 9 H), 1,10 (d, 2 H), 1,06-0,92 (m, 1 H), 0,62 (c, 2 H).

$[\alpha]_D^{20} = +15,6^\circ$, $c = 0,500$, cloroformo.

10 Ejemplo 404A

Éster terc-butílico del ácido (+/-)-1-{3-[(ciclopropil(4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil)acetil)amino]bencil}ciclopropanocarboxílico



15 Se dispusieron 107,4 mg (0,31 mmol) de ácido (+/-)-ciclopropil[4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil]-acético en 1 ml de DMF y 0,17 ml (2,15 mmol) de piridina, se mezclaron con 128,6 mg (0,34 mmol) de tetrafluoroborato de 1-[bis-(dimetilamino)metilén]-5-cloro-3-oxi-1H-benzotriazol-1-io así como 80 mg (0,31 mmol) de éster terc-butílico del ácido 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxílico y se agitaron durante la noche a TA. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con poco acetonitrilo y se purificó directamente por medio de RP-HPLC preparativa
20 (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 112 mg (50,4% d. t.) del compuesto del título.

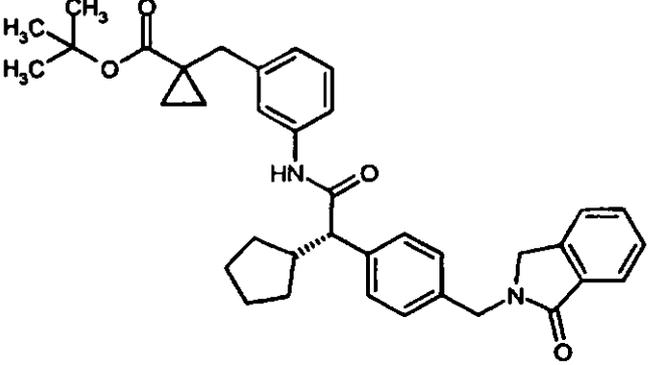
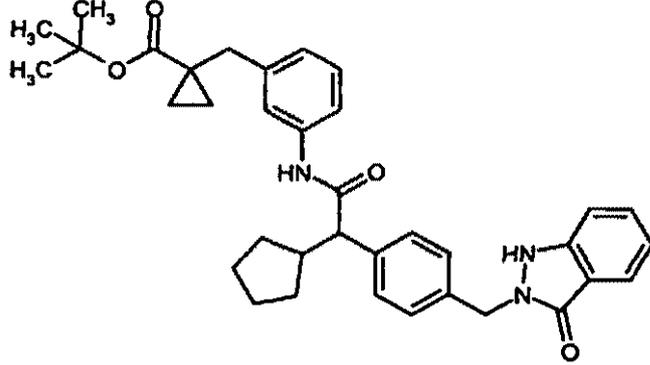
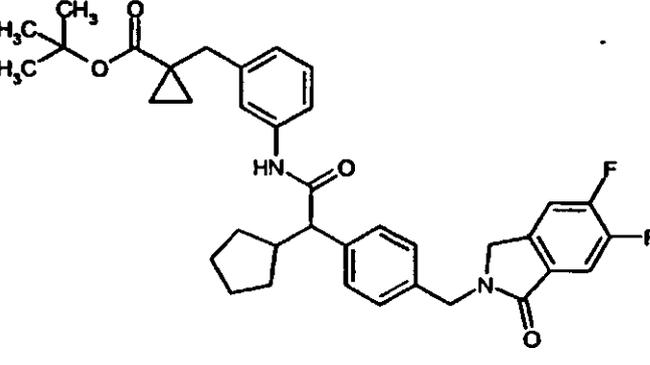
CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 3,03$ min; $m/z = 523$ ($M-C_4H_8+H$)⁺.

25 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,95$ (s, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,62-7,47 (m, 5 H), 7,39 (d, 2 H), 7,22 (d, 2 H), 7,14 (t, 1 H), 6,88 (d, 1 H), 4,73-4,65 (s, 2 H), 4,39-4,31 (s, 2 H), 3,39 (d, 1 H), 2,76 (s, 2 H), 2,64-2,56 (m, 1 H), 1,85-1,70 (m, 1 H), 1,69-1,39 (m, 4H), 1,40-1,29 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 1 H), 1,22 (s, 9 H), 1,05 (c, 2 H), 1,02-0,89 (m, 1 H), 0,78 (c, 2H).

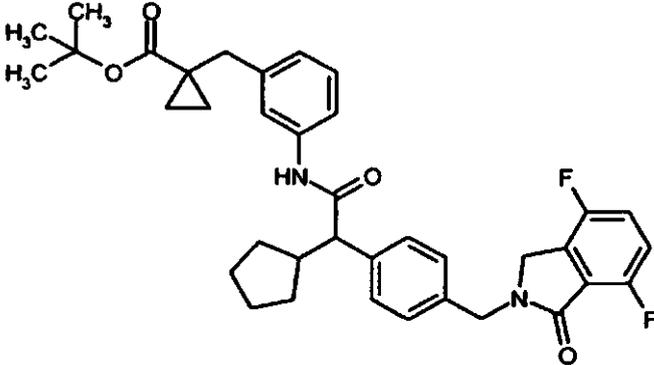
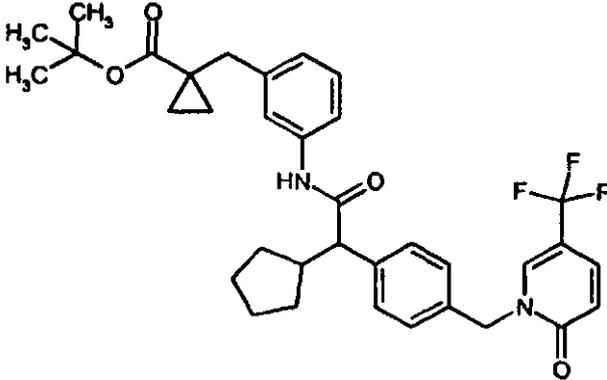
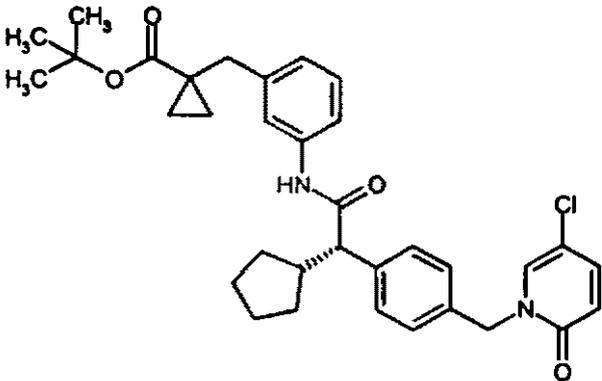
Instrucciones generales 6: acoplamiento de un ácido carboxílico con una amina con activación de HATU

A una disolución de 1 eq. del respectivo ácido carboxílico y de 1,0 eq. a 1,5 eq. de la respectiva amina en DMF (aproximadamente de 0,03 mol/l a 0,5 mol/l) se añadieron a TA de 1,2 eq. a 2,5 eq. de DIEA. Se enfrió la mezcla resultante hasta 0°C y se mezcló en porciones con aproximadamente 1,2 eq. de HATU. Entonces se calentó la mezcla de reacción lentamente hasta TA y se agitó durante de 1 h a 24 h a TA. El producto objetivo pudo obtenerse mediante RP-HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua) directamente de la mezcla de reacción o tras tratamiento acuoso y una etapa de purificación posterior. Para ello se añadió la mezcla de reacción a agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante RP-HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua) o mediante cromatografía en gel de sílice (mezcla de eluyentes de ciclohexano/acetato de etilo o diclorometano/metanol).
35

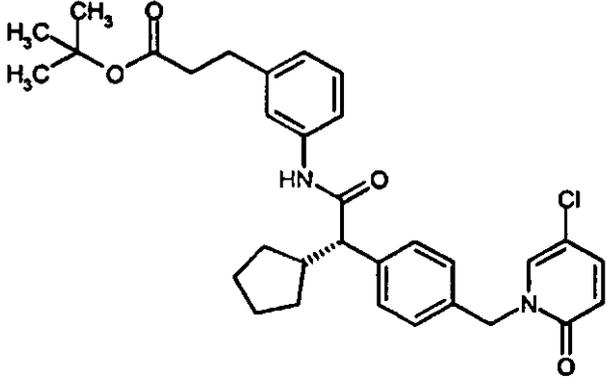
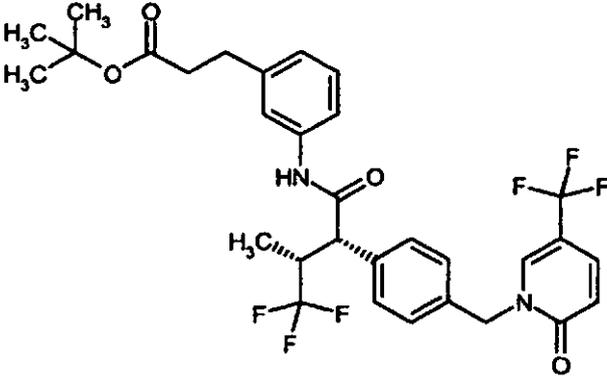
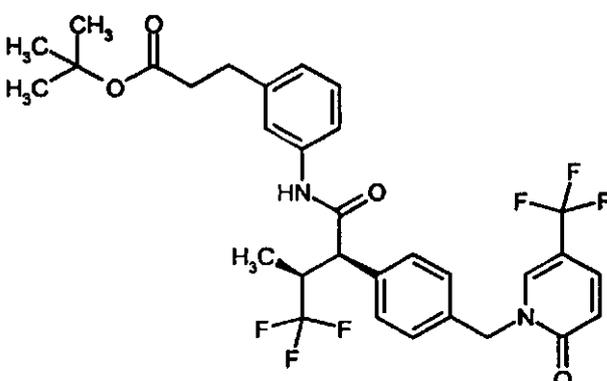
Los siguientes compuestos se prepararon según las instrucciones generales 6:

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
405A	<p>Éster terc-butílico del ácido 1-(3-[[[(2S)-2-ciclopentil-2-{4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil]acetil]amino]-bencil]ciclopropanocarboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,58$ min; $m/z = 523$ ($M-C_4H_8+H$)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,95$ (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,62-7,44 (m, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,63-2,55 (m, 1H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,68-1,41 (m, 4H), 1,40-1,31 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 1H), 1,22 (s, 9H), 1,05 (c, 2H), 1,01-0,90 (m, 1H), 0,79 (c, 2H).</p>
406A	<p>Éster terc-butílico del ácido 1-(3-[(ciclopentil{4-[(3-oxo-1,3-dihidro-2H-indazol-2-il)metil]fenil]acetil]amino]bencil]ciclopropanocarboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,55$ min; $m/z = 524$ ($M-C_4H_8$)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,73$ (d, 1H), 7,40-7,33 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 4H), 7,18 (dd, 3H), 7,11 (t, 1H), 7,05 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,08 (d, 1H), 2,84 (s, 2H), 2,65-2,54 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,64-1,34 (m, 7H), 1,30 (s, 9H), 1,18-1,14 (m, 2H), 0,71-0,66 (m, 2H).</p>
407A	<p>Éster terc-butílico del ácido 1-(3-[(ciclopentil{4-[(5,6-difluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil]acetil]amino]bencil]ciclopropanocarboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,44$ min; $m/z = 559$ ($M-C_4H_8$)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,94$ (s, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,32 (s, 2H), 3,37 (d, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,64-2,54 (m, 2H), 1,83-1,72 (m, 1H), 1,68-1,31 (m, 4H), 1,23 (s, 9H), 1,07-1,02 (m, 1H), 1,01-0,90 (m, 1H), 0,82-0,75 (m, 1H).</p>

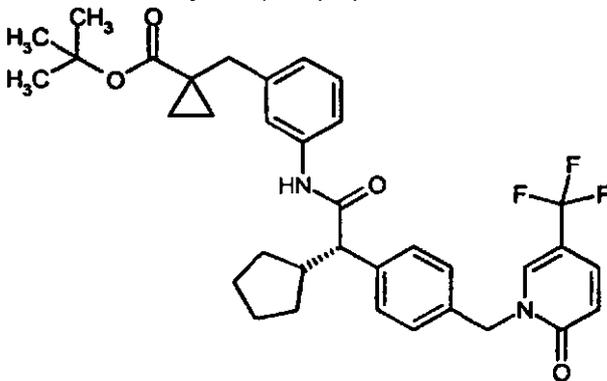
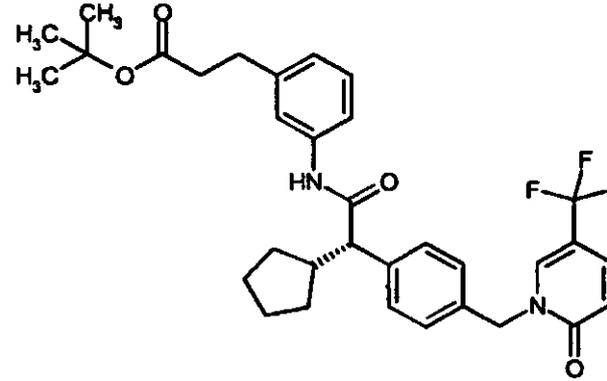
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
408A	<p>Éster terc-butílico del ácido 1-{3-[(ciclopentil{4-[(4,7-difluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}acetil)amino]bencil}ciclopropanocarboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,62$ min; $m/z = 559$ ($M-C_4H_8$)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,95$ (s, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,36-7,31 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,38 (d, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,63-2,56 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,67-1,28 (m, 7H), 1,22 (s, 9H), 1,07-1,03 (m, 2H), 0,81-0,77 (m, 2H).</p>
409A	<p>Éster terc-butílico del ácido 1-(3-[ciclopentil(4-{[2-oxo-5-(trifluorometil)-piridin-1(2H)-il]metil]fenil}acetil)amino]bencil)ciclopropanocarboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,41$ min; $m/z = 553$ ($M-C_4H_8$)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,94$ (s, 1H), 8,54 (s a, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,35 (d, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,37 (s, 1H), 2,35-2,31 (m, 1H), 1,78 (s a, 1H), 1,68-1,40 (m, 4H), 1,40-1,28 (m, 1H), 1,23 (s, 9H), 1,05 (s a, 2H), 0,80 (s a, 2H).</p>
410A	<p>Éster terc-butílico del ácido (+)-1-(3-[(2S)-2-{4-[(5-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-metil]fenil}-2-ciclopentilacetil)amino]bencil)ciclopropanocarboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,72$ min; $m/z = 519$ ($M-C_4H_8$)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,94$ (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,37 (d, 1H), 2,77 (s, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,69-1,27 (m, 8H), 1,24 (s, 9H), 1,07-1,02 (m, 2H), 0,99-0,91 (m, 1H), 0,82-0,78 (m, 2H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +40,9^\circ$ c = 0,455, cloroformo</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
411A	<p>Éster terc-butílico del ácido (+)-3-(3-[[2S]-2-{4-[(5-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)-metil]fenil}-2-ciclopentilacetil]amino)fenil)propanoico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t=1,31$ min; $m/z = 549$ ($M+H$)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,96$ (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,36 (d, 1H), 2,74 (t, 2H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,48-2,42 (m, 2H), 1,81-1,32 (m, 6H), 1,31 (s, 9H), 1,27-1,20 (m, 1H), 1,02-0,90 (m, 1H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +44,4^\circ$, $c = 0,490$, cloroformo.</p>
412A	<p>Éster terc-butílico del ácido (+)-3-(3-[[2S,3R]-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-[[2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]metil]fenil)butanoil]amino)fenil)propanoico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,51$ min; $m/z = 555$ ($M-C_4H_9$)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,66$ (s a, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,57 (d, 1H), 3,45-3,30 (m, 1H), 2,85 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,90 (d, 3H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +17,9^\circ$, $c = 0,360$, cloroformo.</p>
413A	<p>Éster terc-butílico del ácido (-)-3-(3-[[2R,3S]-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-[[2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]metil]fenil)butanoil]amino)fenil)propanoico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,51$ min; $m/z = 555$ ($M-C_4H_9$)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,66$ (s a, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,34-7,29 (m, 3H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,57 (d, 1H), 3,44-3,32 (m, 1H), 2,85 (t, 2H), 2,56-2,45 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,90 (d, 3H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = -74^\circ$, $c = 0,220$, cloroformo.</p>

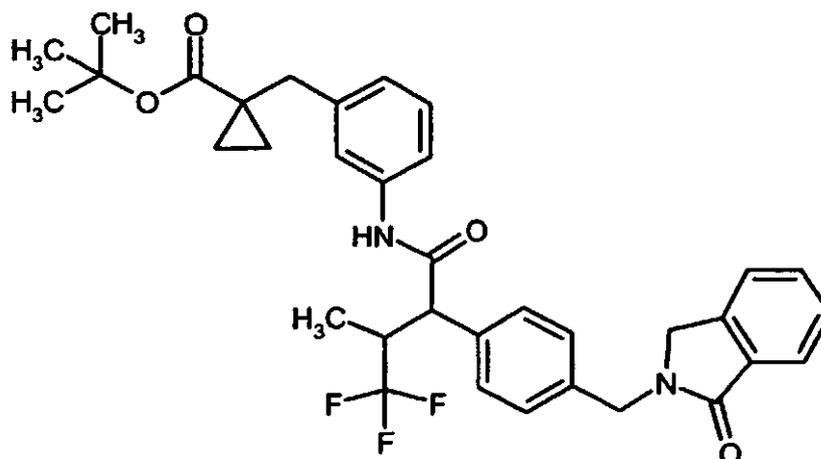
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
414A	<p>Éster terc-butílico del ácido (+)-1-(3-[[2S]-2-ciclopentil-2-(4-[[2-oxo-5-(trifluoro-metil)piridin-1(2H)-il]metil]fenil)acetil]-amino]bencil)ciclopropanocarboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,40$ min; $m/z = 553$ ($M-C_4H_8$)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,94$ (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,37 (d, 1H), 2,76 (d, 2H), 2,63-2,55 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,68-1,29 (m, 6H), 1,23 (s, 9H), 1,08-1,03 (m, 2H), 1,00-0,89 (m, 1H), 0,83-0,75 (m, 2H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +22,1^\circ$, $c = 0,505$, cloroformo.</p>
415A	<p>Éster terc-butílico del ácido (+)-3-(3-[[2S]-2-ciclopentil-2-(4-[[2-oxo-5-(trifluoro-metil)piridin-1(2H)-il]metil]fenil)acetil]-amino]fenil)propanoico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,35$ min; $m/z = 527$ ($M-C_4H_8$)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,97$ (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,36 (d, 1H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,69-1,32 (m, 5H), 1,30 (s, 9H), 1,24 (dd, 1H), 0,88-0,99 (m, 1H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +28,9^\circ$, $c = 0,525$, cloroformo.</p>

Ejemplo 416A

Éster terc-butílico del ácido (+/-)-1-{3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil)-butanoil)amino]bencil}ciclohexanoicarboxílico

5



A una disolución de 206 mg (0,55 mmol) de ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}butanoico, 100,3 mg (0,66 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol y 285 ml (164 mmol) de DIEA en 1 ml de DMF se añadieron 202,5 mg (0,82 mmol) de éster terc-butílico del ácido 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxílico. Se mezcló la mezcla resultante a 0°C en porciones con 249,1 mg (0,66 mmol) de HATU. Entonces se calentó la mezcla de reacción lentamente hasta TA y se agitó durante 2 h a TA. Se añadió la mezcla a agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 3: 1). Se obtuvieron 287 mg (87% d. t.) del compuesto del título.

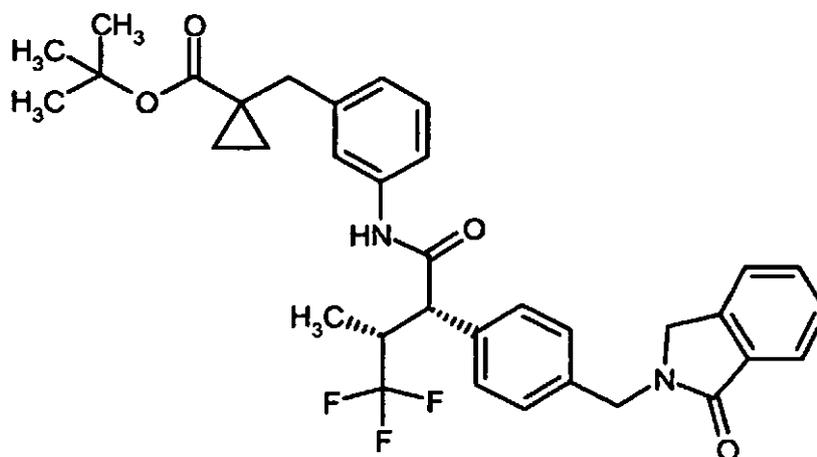
10 CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,72$ min; $m/z = 551$ ($M-C_4H_8$)⁺.

La mezcla de isómeros obtenida anteriormente (en la mayoría de los casos racemato de un diastereómero principal) se separó mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; flujo: 18 ml/min; detección UV: 230 nm; volumen de inyección: 0,5 ml; temperatura: RT; eluyente: 60% de isohexano / 40% de etanol]. Partiendo de 250 mg de mezcla de isómeros se aislaron 115 mg de enantiómero 1 y 99 mg de enantiómero 2 (véanse los ejemplos 417A y 418A).

15

Ejemplo 417A

Éster terc-butílico del ácido (+)-1-{3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}butanoil)amino]bencil}ciclopropanocarboxílico (enantiómero 1)



20

CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,94$ min; $m/z = 551$ ($M-C_4H_8$)⁺.

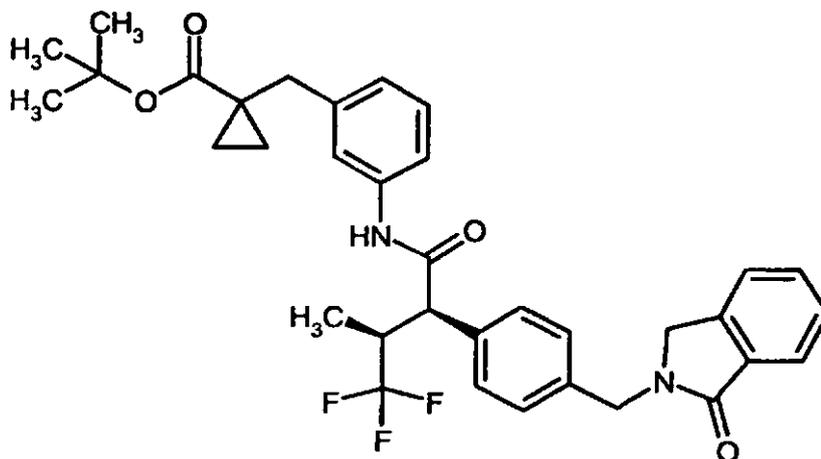
RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10,11$ (s, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,60-7,44 (m, 4 H), 7,40 (d, 2 H), 7,31 (d, 1 H), 7,.: (d, 2 H), 7,14 (t, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,35 (s, 2 H), 3,81 (d, 1 H), 2,76 (s, 2 H), 1,20 (s, 10 H), 1,09 (s, 1 H), 1,04 (s a, 3 H), 0,90-0,82 (m, 1 H), 0,78 (s a, 2 H).

$[\alpha]_D^{20} = +61^\circ$, $c = 0,265$, cloroformo.

Ejemplo 418A

Éster terc-butílico del ácido (-)-1-{3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil]-butanoil)amino]bencil}ciclopropanocarboxílico (*enantiómero 2*)

5



CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,95$ min; $m/z = 551$ ($M-C_4H_8$)⁺.

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10,11$ (s, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,54-7,44 (m, 3 H), 7,40 (d, 2 H), 7,31 (d, 1 H), 7,26 (d, 2 H), 7,14 (t, 1 H), 6,89 (d, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,35 (s, 2 H), 3,81 (d, 1 H), 2,76 (s, 2 H), 1,47-1,40 (m, 1 H), 1,34-1,26 (m, 1 H), 1,20 (s, 9 H), 1,09 (s, 2 H), 1,04 (s a, 3 H), 0,90-0,82 (m, 1 H).

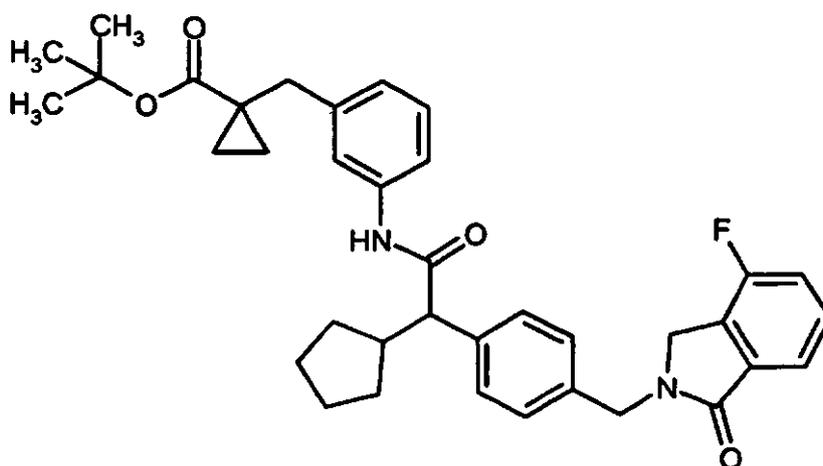
10

$[\alpha]_D^{20} = -61^\circ$, $c = 0,285$, cloroformo.

Ejemplo 419A

Éster terc-butílico del ácido (+/-)-1-{3-[(ciclopentil(4-[(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil)acetil)amino]bencil}ciclopropanocarboxílico

15



20

A una disolución de 96 mg (0,26 mmol) de ácido ciclopentil{4-[(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}acético en 1 ml de DMF se añadieron 77,5 mg (0,31 mmol) de éster terc-butílico del ácido 1-(3-aminobencil)-ciclopropanocarboxílico. Se mezcló la mezcla resultante a 0°C con 136 ml (0,78 mmol) de DIEA y después en porciones con 119,2 mg (0,31 mmol) de HATU. Entonces se calentó la mezcla de reacción lentamente hasta TA y se agitó durante 1 h a TA. Se añadió la mezcla de reacción a agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se

obtuvieron 146 mg (93% d. t.) del compuesto del título.

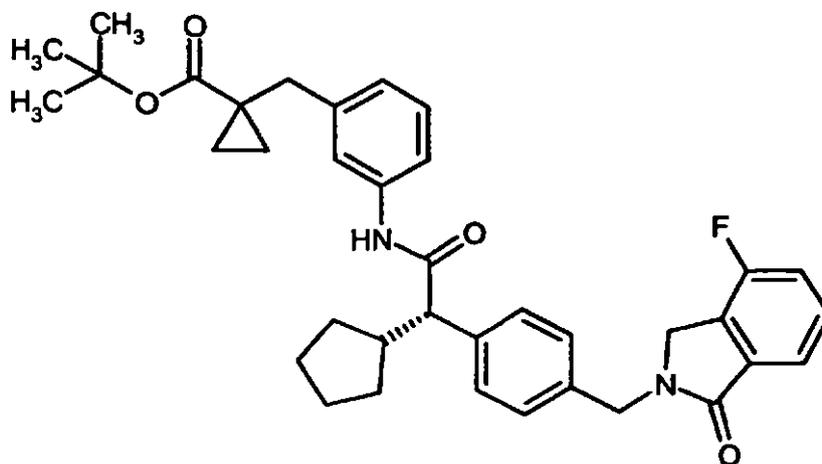
CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,44$ min; $m/z = 541$ ($M-C_4H_8$)⁺.

5 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,95$ (s, 1 H), 7,62-7,53 (m, 2 H), 7,50 (s, 1 H), 7,47-7,42 (m, 1 H), 7,39 (d, 2 H), 7,34 (d, 1 H), 7,24 (d, 2 H), 7,14 (t, 1 H), 6,88 (d, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 3,37 (d, 1 H), 2,76 (s, 2 H), 1,82-1,72 (m, 1 H), 1,68-1,24 (m, 7 H), 1,22 (s, 9 H), 1,09 (s, 1 H), 1,07-1,02 (m, 2 H), 0,81-0,76 (m, 2 H).

El racemato obtenido anteriormente se separó mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; flujo: 15 ml/min; detección UV: 230 nm; volumen de inyección: 0,5 ml; temperatura: 30°C; eluyente: 65% de isohexano / 35% de etanol]. Partiendo de 109 mg de racemato se aislaron 53 mg de enantiómero 1 y 35 mg de enantiómero 2 (véanse los ejemplos 420A y 421A).

10 Ejemplo 420A

Éster terc-butílico del ácido (+)-1-{3-[(ciclopentil{4-[(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}acetil)-amino]bencil}ciclopropanocarboxílico (*enantiómero 1*)



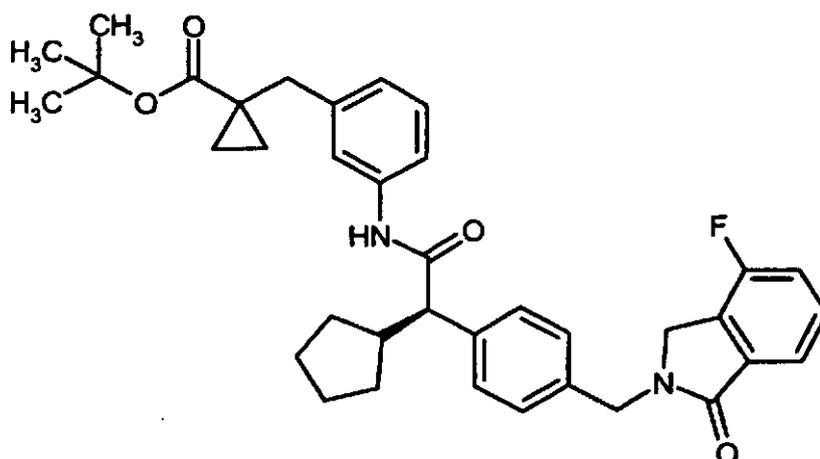
15 CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,84$ min; $m/z = 541$ ($M-C_4H_8$)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,68$ (d, 1 H), 7,50-7,42 (m, 1 H), 7,38 (d, 2 H), 7,32 (s a, 2 H), 7,27 (s a, 2 H), 7,17 (c, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 4,31 (s, 2 H), 3,11 (d, 1 H), 2,87 (s, 2 H), 2,66 (d, 1 H), 2,02 (dd, 1 H), 1,69-1,61 (m, 2 H), 1,48 (td, 2 H), 1,31 (s, 9 H), 1,21-1,16 (m, 2 H), 1,03 (d, 1 H), 0,76-0,68 (m, 2 H).

$[\alpha]_D^{20} = +33^\circ$, $c = 0,205$, cloroformo.

20 Ejemplo 421A

Éster terc-butílico del ácido (-)-1-{3-[(ciclopentil{4-[(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}acetil)-amino]bencil}ciclopropanocarboxílico (*enantiómero 2*)



CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,84$ min; $m/z = 541$ ($M-C_4H_8$)⁺.

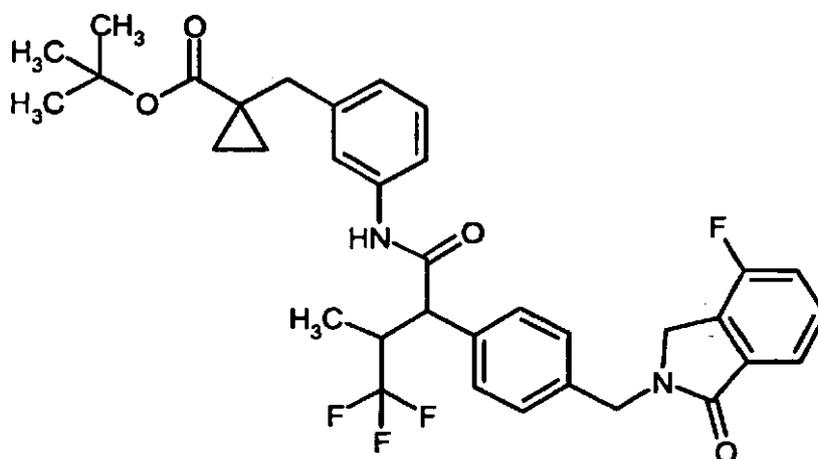
5 RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,68$ (d, 1 H), 7,45 (td, 1 H), 7,38 (d, 2 H), 7,32 (s a, 2 H), 7,27 (s a, 2 H), 7,17 (c, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 6,96 (d, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 4,31 (s, 2 H), 3,11 (d, 1 H), 2,87 (s, 2 H), 2,72-2,59 (m, 1 H), 2,07-1,94 (m, 1H), 1,71-1,57 (m, 3 H), 1,48 (td, 2 H), 1,32 (s, 9 H), 1,21-1,16 (m, 2 H), 1,07-0,82 (m, 1 H), 0,74-0,68 (m, 1 H).

$[\alpha]_D^{20} = -37^\circ$, $c = 0,270$, cloroformo.

Ejemplo 422A

Éster terc-butílico del ácido 1-(3-[[4,4,4-trifluoro-2-{4-[(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil]-3-metilbutanoil]amino)benzil)ciclopropancarboxílico

10



15 A una disolución de 129,0 mg (0,33 mmol) de ácido 4,4,4-trifluoro-2-{4-[(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}-3-metilbutanoico y 52,9 mg (0,39 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol en 1 ml de DMF se añadieron 110,8 mg (0,41 mmol) de éster terc-butílico del ácido 1-(3-aminobencil)ciclopropancarboxílico. Se mezcló la mezcla resultante a 0°C con 142 ml (0,82 mmol) de DIEA y entonces en porciones con 136,5 mg (0,36 mmol) de HATU. Después se calentó la mezcla de reacción lentamente hasta TA y se agitó durante 2,5 h a TA. Se añadió la mezcla a agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante RP-HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 97,4 mg (47,6% d. t.) del compuesto del título.

20 CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,39$ min; $m/z = 623$ ($M-H$)⁻.

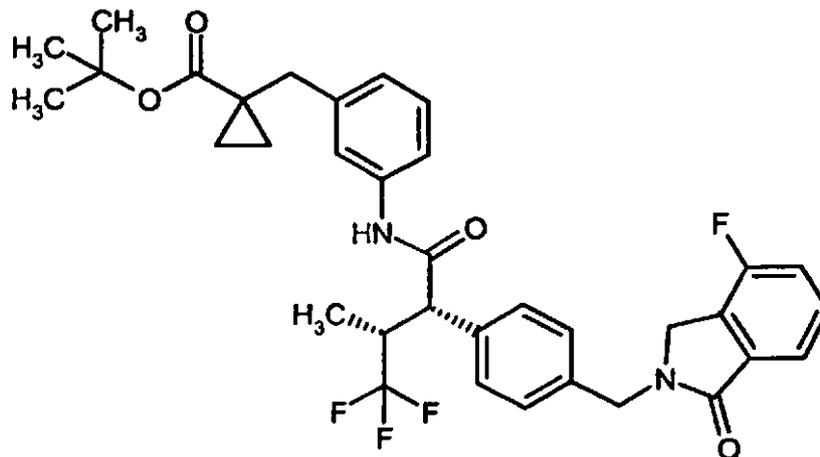
La mezcla de isómeros obtenida anteriormente (en la mayoría de los casos racemato de un diastereómero principal) se separó mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; volumen de inyección: 0,5 ml; temperatura: 30°C; eluyente: 75% de isohexano / 25% de isopropanol]. Partiendo de 94 mg de mezcla de isómeros se aislaron 31 mg de

enantiómero 1 y 32 mg de enantiómero 2 (véanse los ejemplos 423A y 424A).

Ejemplo 423A

Éster terc-butílico del ácido (+)-1-(3-[[[(2S,3R)-4,4,4-trifluoro-2-{4-[(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-fenil]-3-metilbutanoil]amino}bencil]ciclopropanocarboxílico (*enantiómero 1*)

5



CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,38$ min; $m/z = 623$ (M-H) $^-$.

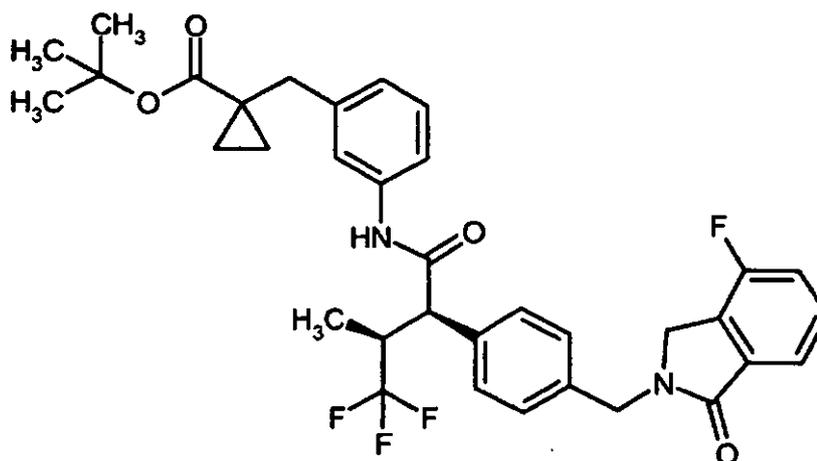
10 RMN- 1 H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7,69$ (d, 1 H), 7,46 (td, 1 H), 7,39-7,33 (m, 2 H), 7,30 (d, 4 H), 7,23-7,11 (m, 3 H), 6,98 (d, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 3,57 (d, 1 H), 3,44-3,34 (m, 1 H), 2,87 (s, 2 H), 1,31 (s, 9 H), 1,22-1,16 (m, 2 H), 0,92-0,87 (m, 3 H), 0,71 (d, 2 H).

$[\alpha]_D^{20} = +34^\circ$, $c = 0,230$, cloroformo.

Ejemplo 424A

Éster terc-butílico del ácido (-)-1-(3-[[[(2R,3S)-4,4,4-trifluoro-2-{4-[(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]-fenil]-3-metilbutanoil]amino}bencil]ciclopropanocarboxílico (*enantiómero 2*)

15



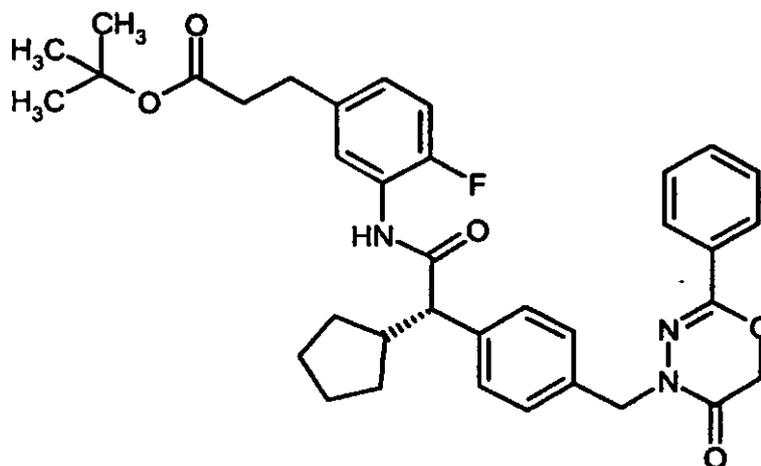
CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,38$ min; $m/z = 623$ (M-H) $^-$.

20 RMN- 1 H (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7,69$ (d, 1 H), 7,46 (td, 1 H), 7,40-7,34 (m, 2 H), 7,30 (d, 4 H), 7,23-7,08 (m, 3 H), 6,98 (d, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 3,57 (d, 1 H), 3,45-3,33 (m, 1 H), 2,87 (s, 2 H), 1,31 (s, 9 H), 1,19 (d, 2 H), 0,89 (d, 3 H), 0,71 (d, 2 H).

$[\alpha]_D^{20} = -85^\circ$, $c = 0,235$, cloroformo.

Ejemplo 425A

Éster terc-butílico del ácido (+)-3-((2S)-2-ciclopentil-2-((4-((5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)-metil]fenil)acetil]amino)-4-fluorofenil)propanoico



5

A una disolución de 150,0 mg (0,38 mmol) de ácido (2S)-ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}etanoico y 70,2 mg (0,46 mmol) de hidrato 1-hidroxi-1H-benzotriazol en 1 ml de DMF se añadieron 109,75 mg (0,46 mmol) de éster terc-butílico del ácido 3-(3-amino-4-fluorofenil)propanoico. Se mezcló la mezcla resultante a 0°C con 200 ml (115 mmol) de DIEA y entonces en porciones con 174,4 mg (0,46 mmol) de HATU. Después se calentó la mezcla de reacción lentamente hasta TA y a continuación se agitó durante 4 h a 60°C. Se añadió la mezcla a agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante RP-HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 104 mg (44,3% d. t.) del compuesto del título.

10

CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,68$ min; $m/z = 612$ (M-H) $^-$.

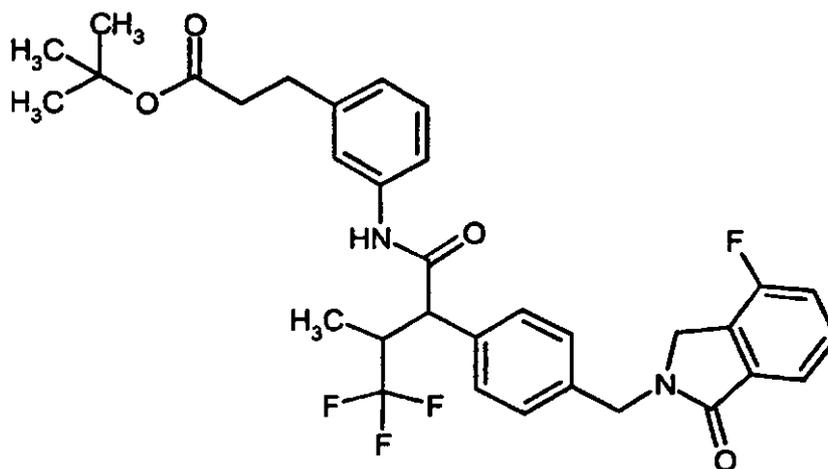
15

RMN- 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,77$ (s, 1 H), 7,76 (d, 2 H), 7,65 (dd, 1 H), 7,52-7,43 (m, 3 H), 7,40 (d, 2 H), 7,31 (d, 2 H), 7,09 (dd, 1 H), 6,98-6,90 (m, 1 H), 4,94 (d, 1 H), 4,90 (s, 2 H), 4,85 (s, 2 H), 3,60 (d, 1 H), 2,72 (t, 2 H), 2,43 (t, 2 H), 1,82-1,31 (m, 7 H), 1,29 (s, 9 H), 1,01-0,92 (m, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +61^\circ$, $c = 0,480$, cloroformo.

Ejemplo 426A

Éster terc-butílico del ácido 3-{3-[(4,4,4-trifluoro-2-[(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil]-3-metil-butanoil]amino]fenil}propanoico



A una disolución de 280,0 mg (0,71 mmol) de ácido 4,4,4-trifluoro-2-(4-[(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil)-3-metilbutanoico y 114,8 mg (0,85 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol en 1,4 ml de DMF se añadieron 215,3 mg (0,89 mmol) de éster terc-butílico del ácido 3-(3-aminofenil)propanoico. Se mezcló la mezcla resultante a 0°C con 308 ml (1,77 mmol) de DIEA y entonces en porciones con 296,2 mg (0,78 mmol) de HATU. Después se calentó la mezcla de reacción lentamente hasta TA y a continuación se agitó 2,5 h a TA. Se añadió la mezcla a agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante RP-HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 333 mg (78,6% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,33$ min; $m/z = 597$ (M-H)⁻.

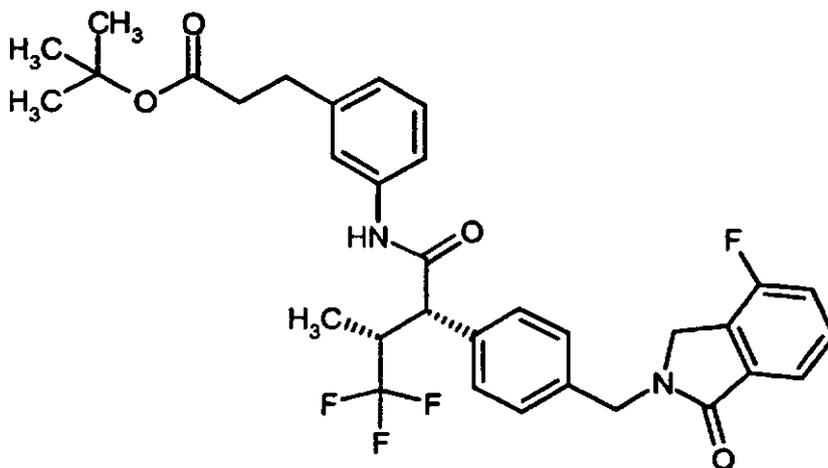
10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10,15$ (s, 1 H), 7,61-7,53 (m, 2 H), 7,46-7,37 (m, 4 H), 7,33 (d, 1 H), 7,29 (d, 2 H), 7,16 (t, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,47 (s, 2 H), 3,81 (d, 1 H), 2,73 (t, 2 H), 2,44 (t, 2 H), 1,40-1,36 (m, 1 H), 1,28 (s, 9 H), 0,78 (d, 3 H).

La mezcla de isómeros obtenida anteriormente (en la mayoría de los casos racemato de un diastereómero principal) se separó mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; volumen de inyección: 0,25 ml; temperatura: 40°C; eluyente: 70% de isohexano / 30% de etanol]. Partiendo de 333 mg mezcla de isómeros se aislaron 138 mg de enantiómero 1 y 134 mg de enantiómero 2 (véanse los ejemplos 427A y 428A).

15

Ejemplo 427A

20 Éster terc-butílico del ácido (+)-3-{3-[(4,4,4-trifluoro-2-(4-[(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil)-3-metilbutanoil)amino]fenil}propanoico (*enantiómero 1*)



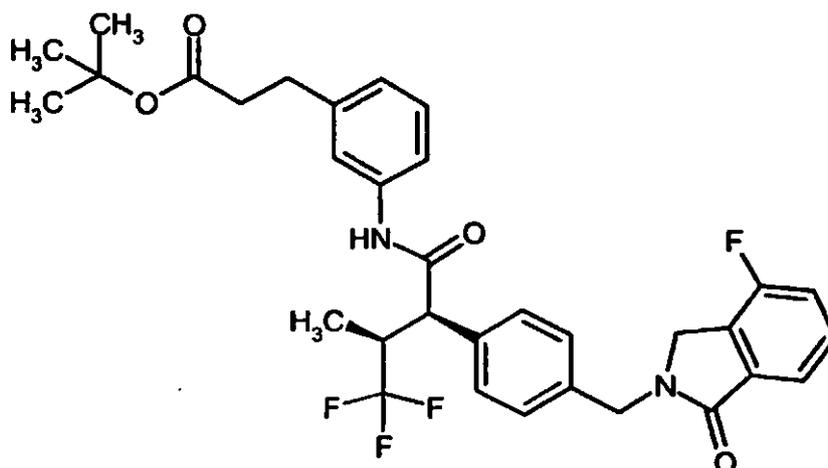
CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,34$ min; $m/z = 597$ (M-H)⁻.

25 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10,15$ (s, 1 H), 7,61-7,53 (m, 2 H), 7,46-7,37 (m, 4 H), 7,33 (d, 1 H), 7,29 (d, 2 H), 7,16 (t, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,47 (s, 2 H), 3,81 (d, 1 H), 3,40-3,30 (m, 1 H), 2,73 (t, 2 H), 2,44 (t, 2 H), 1,40-1,36 (m, 1 H), 1,28 (s, 9 H), 0,78 (d, 3 H).

$[\alpha]_D^{20} = +68,4^\circ$, $c = 0,605$, cloroformo.

Ejemplo 428A

30 Éster terc-butílico del ácido (-)-3-{3-[(4,4,4-trifluoro-2-{4-[(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil)-3-metilbutanoil)amino]fenil}propanoico (*enantiómero 2*)



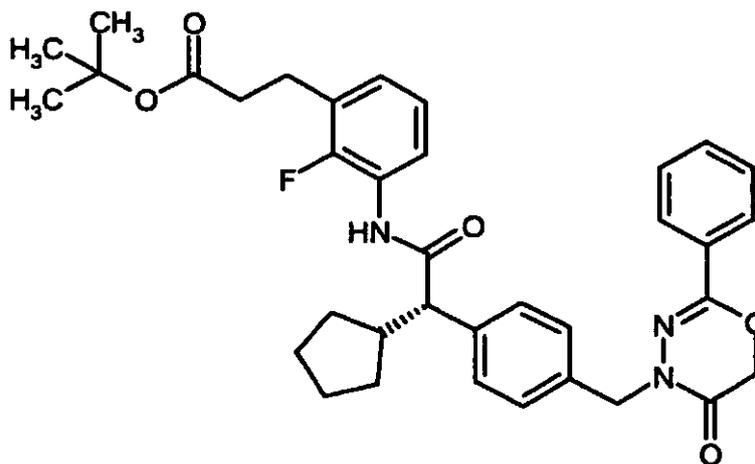
CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,34$ min; $m/z = 597$ (M-H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10,15$ (s, 1 H), 7,61-7,53 (m, 2 H), 7,46-7,37 (m, 4 H), 7,33 (d, 1 H), 7,29 (d, 2 H), 7,16 (t, 1 H), 6,87 (d, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,47 (s, 2 H), 3,81 (d, 1 H), 3,40-3,30 (m, 1 H), 2,73 (t, 2 H), 2,44 (t, 2 H), 1,40-1,36 (m, 1 H), 1,28 (s, 9 H), 0,78 (d, 3 H).

$[\alpha]_D^{20} = -76,8^\circ$, $c = 0,485$, cloroformo.

Ejemplo 429A

Éster butílico del ácido (+)-3-((2S)-2-ciclopentil-2-[[4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)-metil]fenil]acetil]amino)-2-fluorofenil)propanoico



A una disolución de 155,8 mg (0,40 mmol) de ácido (2S)-ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}etanoico en 1 ml de DMF se añadieron 114,0 mg (0,77 mmol) de éster terc-butílico del ácido 3-(3-amino-2-fluorofenil)propanoico y 193 ml (0,99 mmol) de DIEA. Se mezcló la mezcla resultante a 0°C en porciones con 181,1 mg (0,47 mmol) de HATU. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a 0°C, entonces se calentó hasta TA y a continuación se agitó durante 7 h a 60°C. Después se añadió la mezcla de reacción a una disolución saturada de carbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto de reacción mediante RP-HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 125,6 mg (51,6% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 3,19$ min; $m/z = 612$ (M-H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,78$ (s, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,62 (m, 1 H), 7,52-7,49 (m, 5 H), 7,30 (d, 2 H), 7,02-6,98 (m, 2 H), 4,91 (s, 2 H), 4,85 (s, 2H), 3,61 (d, 1 H), 2,81 (t, 2 H), 1,82-1,75 (m, 1 H), 1,70-1,25 (m, 5 H), 1,35 (s, 9 H), 1,01-0,91 (m, 1 H).

$[\alpha]_D^{20} = +6,5^\circ$, $c = 0,34$, cloroformo.

Instrucciones generales 7: acoplamiento de anilinas con ácidos carboxílicos alifáticos

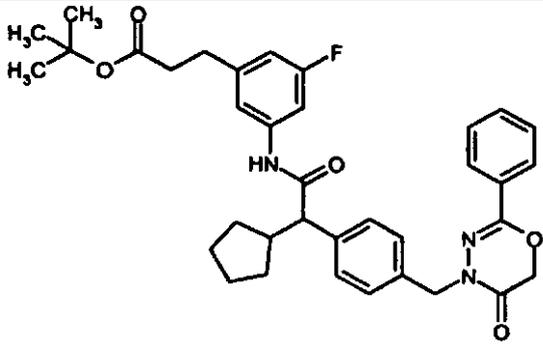
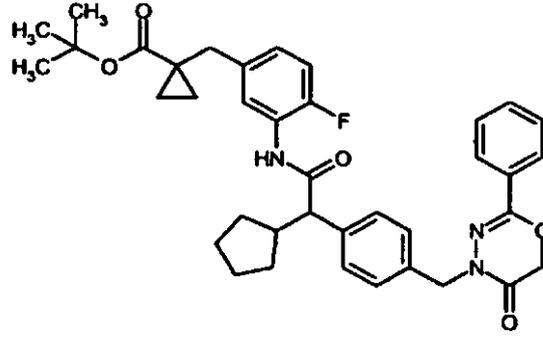
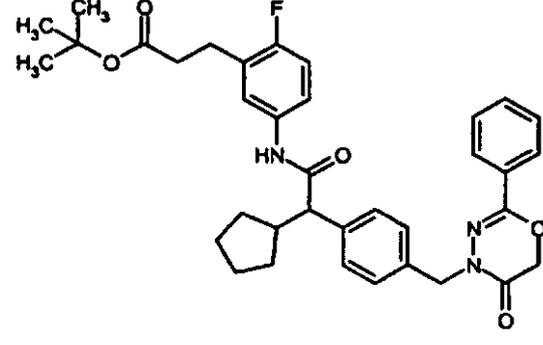
5 Procedimiento 7A: se mezcló una disolución 0,35 M del respectivo ácido carboxílico en DMF con 1,3 eq. de HATU y 3 eq. de N,N-diisopropiletilamina y se agitó durante 30 min a TA. A continuación se añadieron 1,1 eq. de la respectiva anilina. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA y entonces se purificó directamente mediante RP-HPLC preparativa.

10 Procedimiento 7B: se mezcló una disolución 0,15 M del respectivo ácido carboxílico en DMF/piridina (3:1 v/v) con 1,3 eq. de TCTU y se agitó durante 30 min a TA. A continuación se añadió la respectiva anilina y agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. Entonces se concentró la mezcla de reacción con presión reducida y se purificó el residuo mediante RP-HPLC preparativa.

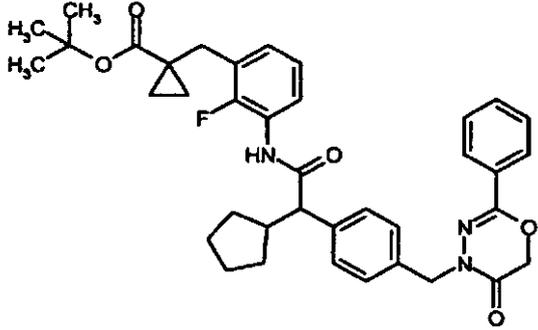
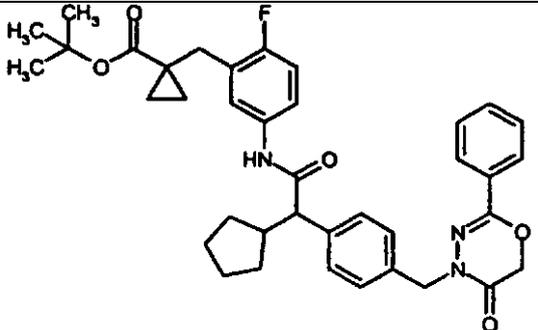
Según las instrucciones generales 7A o 7B se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Estructura	Procedimiento	Datos analíticos
430A		7B	<p>CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 3,08$ min; $m/z = 599$ $[M+H]^+$.</p> <p>RMN-1H(400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9,46$ (s, 1H), 7,79-7,97 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 6,90-7,06 (m, 3H), 4,75 (s, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,38-2,46 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,77-1,87 (m, 1H), 1,18-1,73 (m, 17H), 0,95 (dd, 1H).</p>
431A		7A	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,50$ min; $m/z = 657$ $[M+NH_4]^+$.</p> <p>RMN-1H(400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 10,16$ (s, 1H), 7,68-7,85 (m, 2H), 7,41-7,55 (m, 3H), 7,28-7,40 (m, 5H), 7,21 (s, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,78-4,96 (m, 4H), 3,34-3,42 (m, 2H), 2,74-2,79 (m, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,15-1,68 (m, 15H), 1,04-1,13 (m, 2H), 0,88-1,03 (m, 1H), 0,77-0,87 (m, 2H).</p>

(continuación)

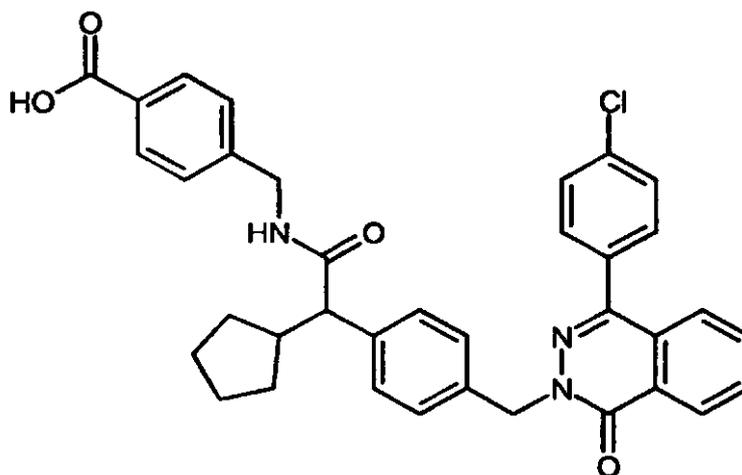
Ejemplo	Estructura	Procedimiento	Datos analíticos
432A		7A	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,46$ min; $m/z = 631$ $[M+NH_4]^+$.</p> <p>RMN-1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 10,18$ (s, 1H), 7,69-7,84 (m, 2H), 7,41-7,54 (m, 3H), 7,28-7,40 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 6,72 (d, 1H), 4,80-4,96 (m, 4H), 3,36 (d, 1H), 2,73 (t, 2H), 2,43-2,48 (m, 2H), 1,71-1,84 (m, 1H), 1,13-1,69 (m, 16H), 0,90-1,02 (m, 1H).</p>
433A		7A	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,50$ min; $m/z = 584$ $[M-C_4H_9]^+$.</p> <p>RMN-1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 9,75$ (s, 1H), 7,74-7,82 (m, 2H), 7,68 (dd, 1H), 7,35-7,53 (m, 5H), 7,25-7,34 (m, 2H), 7,09 (dd, 1H), 6,89-7,01 (m, 1H), 4,80-4,95 (m, 4H), 3,58 (d, 1H), 2,74 (d, 2H), 1,78 (dd, 1H), 1,16-1,71 (m, 16H), 0,99-1,05 (m, 2H), 0,97 (d, 1H), 0,71-0,82 (m, 2H).</p>
434A		7A	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,68$ min; $m/z = 632$ $[M+NH_4]^+$.</p> <p>RMN-1H (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 10,02$ (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,41-7,60 (m, 4H), 7,29-7,41 (m, 5H), 7,02 (t, 1H), 4,80-4,92 (m, 4H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,40-2,47 (m, 2H), 1,71-1,81 (m, 1H), 1,14-1,70 (m, 16H), 0,86-1,04 (m, 1H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Procedimiento	Datos analíticos
435A		7A	CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 3,13$ min; $m/z = 657$ $[M+NH_4]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 9,76$ (s, 1H), 7,72-7,86 (m, 2H), 7,53-7,66 (m, 1H), 7,38-7,53 (m, 5H), 7,31 (d, 2H), 6,95-7,14 (m, 2H), 4,71-4,99 (m, 4H), 3,54-3,65 (m, 1H), 2,87 (s a, 2H), 1,74-1,83 (m, 1H), 1,20-1,71 (m, 15H), 1,06-1,10 (m, 2H), 0,91-1,02 (m, 1H), 0,77-0,81 (m, 2H).
436A		7A	CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 3,13$ min; $m/z = 657$ $[M+NH_4]^+$. RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 10,01$ (s, 1H), 7,73-7,79 (m, 2H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,34-7,53 (m, 7H), 7,28-7,33 (m, 2H), 6,97-7,04 (m, 1H), 4,81-4,94 (m, 4H), 2,78-2,84 (m, 2H), 1,70-1,84 (m, 1H), 1,17-1,68 (m, 15H), 1,05-1,12 (m, 2H), 0,90-1,03 (m, 1H), 0,73-0,84 (m, 2H).

Ejemplos de realización:**Ejemplo 1**

- 5 Ácido 4-(((4-[[4-(4-clorofenil)-1-oxofalazin-2(1H)-il]metil]fenil)(ciclopentil)acetil]-amino)metil)bencencarboxílico (racemato)



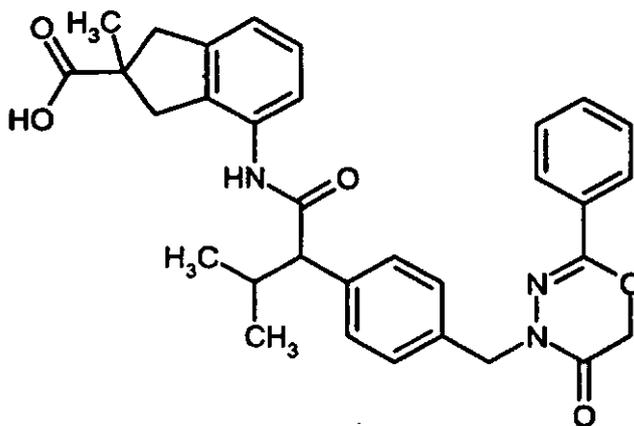
Procedimiento de preparación 1

- 5 Se disolvieron 270 mg (0,435 mmol) de 4-(((4-((4-(4-clorofenil)-1-oxofalazin-2(1H)-il)metil)-fenil)(ciclopentil)acetil]amino)metil)bencenocarboxilato de metilo (ejemplo 112A) en 10 ml de dioxano/agua (3:1 v/v) y se mezclaron con 0,652 ml (0,652 mmol) de disolución de hidróxido de sodio 1 N. Se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se acidificó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se obtuvieron 269 mg del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 3,03$ min; $m/z = 606$ (M+H)⁺.

Ejemplo 2

- 10 Ácido 2-metil-4-[(3-metil-2-(4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil)butanoil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico (mezcla de diastereómeros)

Procedimiento de preparación 2

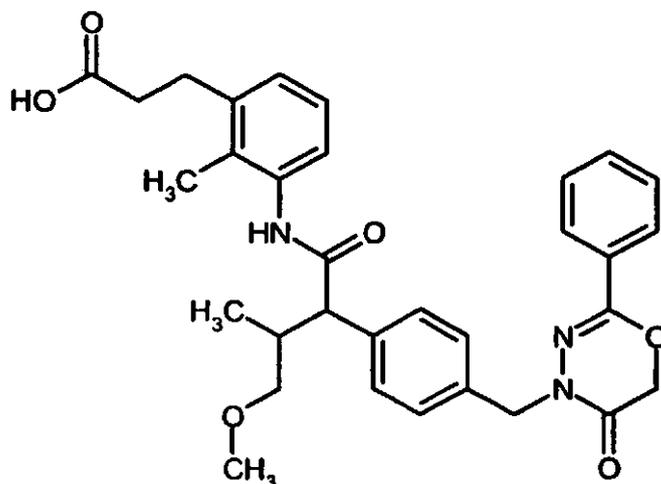
- 15 Una disolución de 60 mg (0,11 mmol) de 2-metil-4-[(3-metil-2-(4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil)butanoil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo (ejemplo 136A) en 2 ml de THF, y 2 ml de agua se mezcló con 9,1 mg (0,22 mmol) de hidróxido de litio monohidratado y se agitó durante 8 h a 60°C. Entonces se ajustó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 4 y se concentró a vacío hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 10:1 → 4:1 → 1:1 o diclorometano/metanol 10:1). Se obtuvieron 43 mg (0,08 mmol, 74% d. t.) del compuesto del título.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,45-12,24 (1H, s ancho), 9,46 (1H, d), 7,76 (2H, d), 7,52-7,26 (8H, m), 7,04 (1H, t), 6,94 (1H, d), 4,91 (2H, s), 4,86 (2H, s), 3,43-3,18 (3H, m), 2,79-2,57 (2H, m), 2,38-2,21 (1H, m), 1,23 (3H, s), 1,02 (3H, d), 0,65 (3H, d).

- 25 CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,34$ min; $m/z = 540$ (M+H)⁺.

Ejemplo 3

Ácido 3-[(4-metoxi-3-metil-2-(4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil)butanoil)amino]-2-metilfenil]propanoico (mezcla de diastereómeros)



Procedimiento de preparación 3

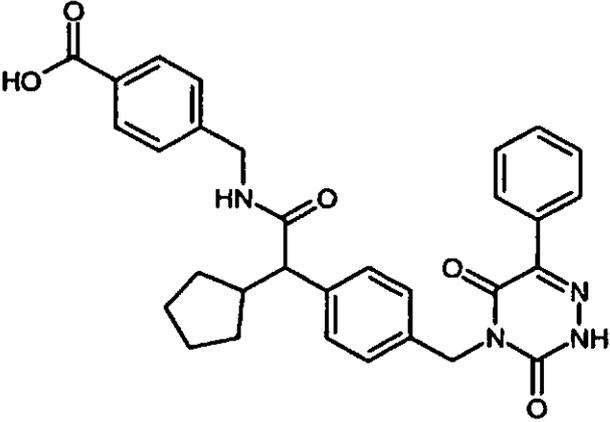
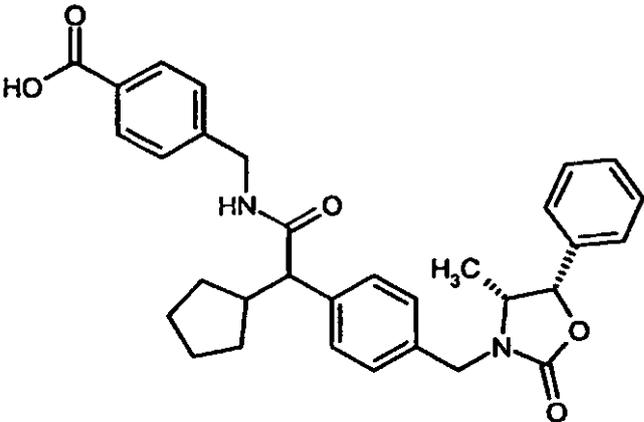
5 A una disolución de 106 mg (0,17 mmol) de 3-{3-[(4-metoxi-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoil)amino]-2-metilfenil}propanoato de terc-butilo (ejemplo 170A) en 2 ml de diclorometano se añadió gota a gotaron 0,27 ml (3,45 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación se concentró la disolución de reacción a vacío hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 66 mg (0,12 mmol, 68% d. t.) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

10 CL-EM (procedimiento 11): diastereómero 1: $R_t = 1,23$ min (28%), $m/z = 558$ (M+H)⁺; diastereómero 2: $R_t = 1,24$ min (72%); $m/z = 558$ (M+H)⁺.

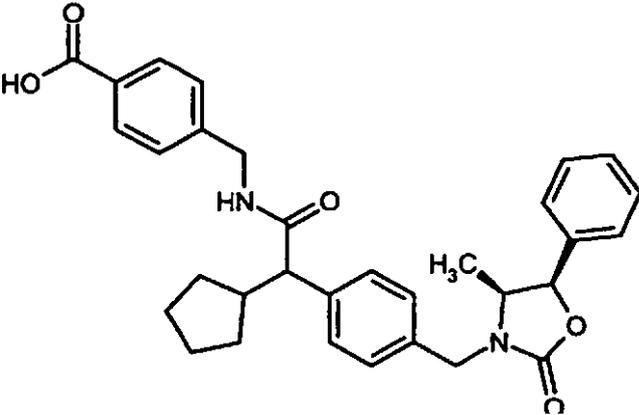
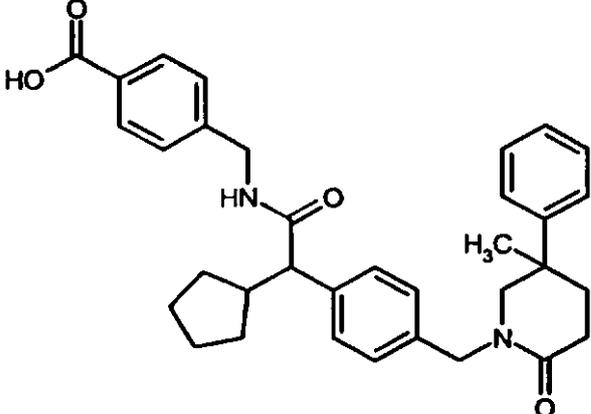
De manera análoga se obtuvieron los compuestos mencionados en la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
4	<p>Ácido 4-[[[ciclopentil{4-[(2-oxo-5-fenil-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)metil]fenil}acetil)amino]metil]-bencencarboxílico (<i>racemato</i>)</p> <p>Procedimiento de preparación 1 (a partir del ej. 114A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 2,38$ min; $m/z = 512$ (M+H)⁺.</p>

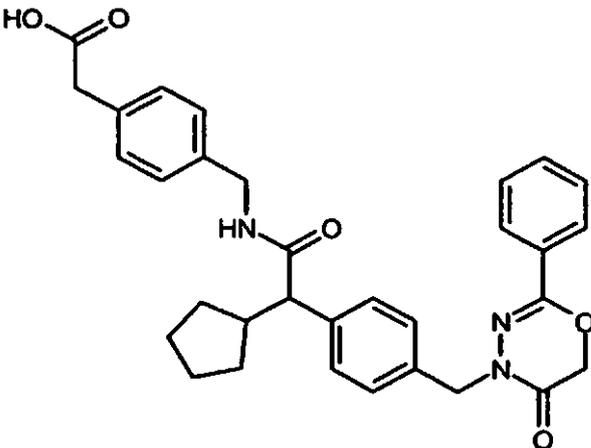
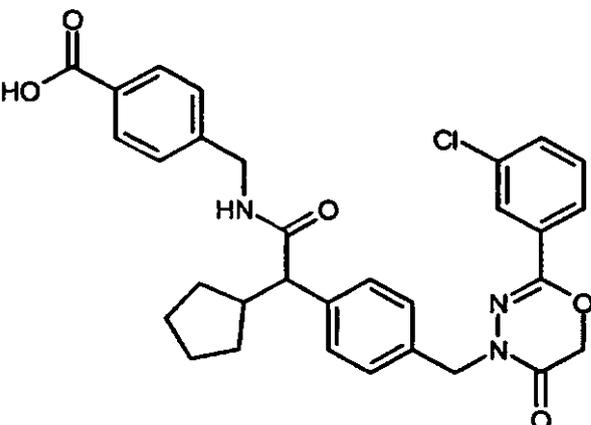
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
5	<p>Ácido 4-{{(ciclopentil{4-[(3,5-dioxo-6-fenil-2,5-dihidro-1,2,4-triazin-4(3H-il)metil]fenil}acetil)amino)-metil}bencencarboxílico (<i>racemato</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 1 (a partir del ej. 117A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): R_t = 2,22 min; m/z = 539 (M+H)⁺.</p>
6	<p>Ácido 4-({(ciclopentil(4-{{(4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-1,3-oxazolidin-3-il}metil}fenil)acetil)amino)-metil}bencencarboxílico (<i>racemato</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 1 (a partir del ej. 115A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,55 min; m/z = 527 (M+H)⁺.</p>

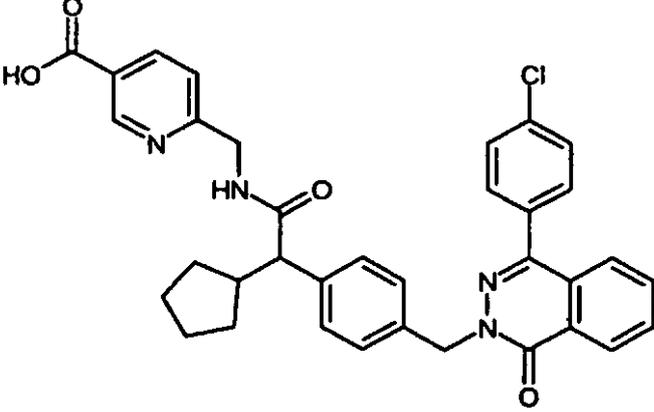
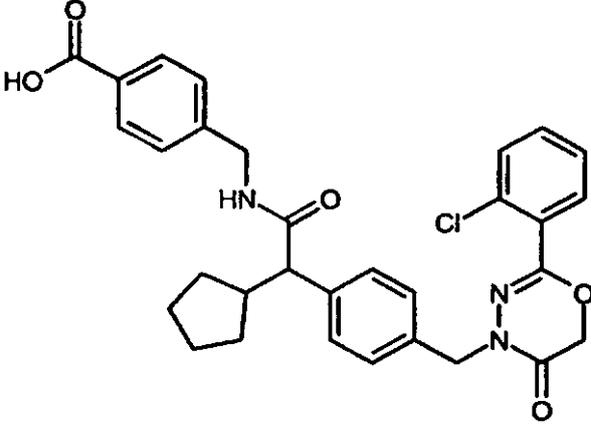
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
7	<p>Ácido 4-([ciclopentil(4-[(4S,5R)-4-metil-2-oxo-5-fenil-1,3-oxazolidin-3-il]metil]fenil)acetil)amino)-metil]bencencarboxílico (<i>racemato</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 1 (a partir del ej. 116A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 2,31$ min; $m/z = 527$ $(M+H)^+$.</p>
8	<p>Ácido 4-([ciclopentil{4-[(5-metil-2-oxo-5-fenil-piperidin-1-il)metil]fenil}acetil)amino)-metil]bencencarboxílico (<i>mezcla de diastereómeros</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 1 (a partir del ej. 118A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,50$ min; $m/z = 539$ $(M+H)^+$</p>

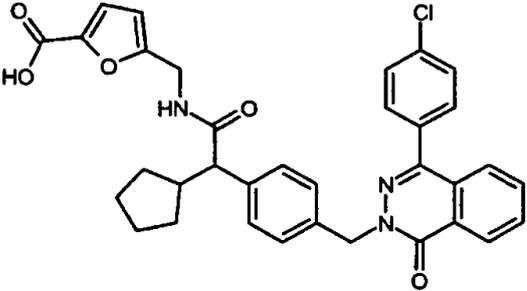
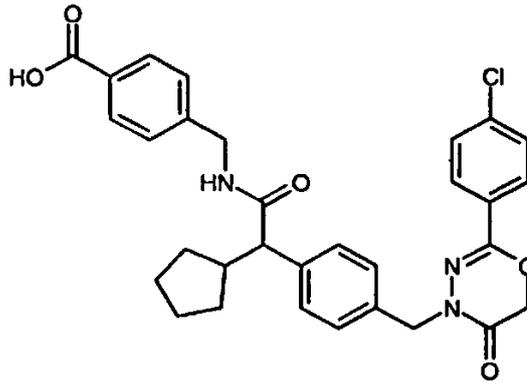
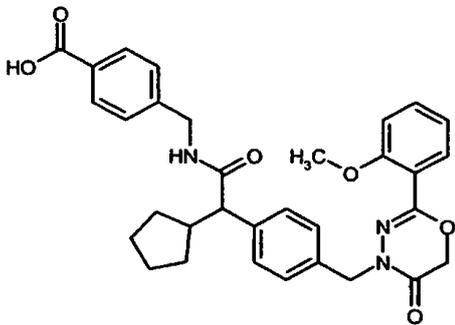
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
9	<p>Ácido 4-[[[(ciclo-pentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)amino]-metil]fenil]acético (<i>racemato</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 1 (a partir del ej. 119A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,53$ min; $m/z = 540$ $(M+H)^+$.</p>
10	<p>Ácido 4-([[(4-[[2-(3-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil]fenil](ciclo-pentil)-acetil)amino]metil]bencencarboxílico (<i>racemato</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 1 (a partir del ej. 120A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 2,57$ min; $m/z = 560$ $(M+H)^+$.</p>

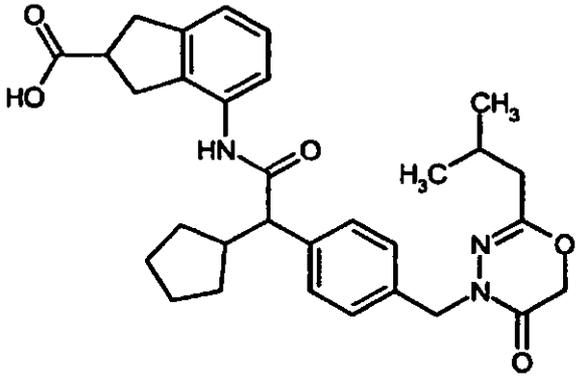
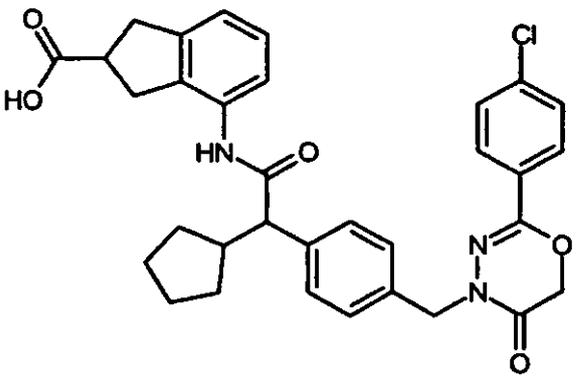
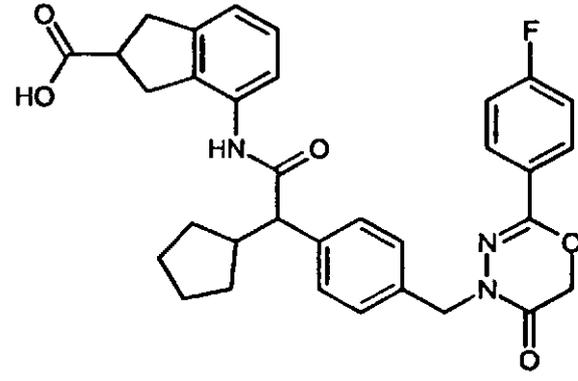
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
11	<p>Ácido 6-(((4-((4-(4-clorofenil)-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-metil)fenil)(ciclopentil)acetil)amino)metil)-piridin-3-carboxílico (<i>racemato</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 1 (a partir del ej. 121A)</p>	CL-EM (procedimiento 2): R _t = 2,60 min; m/z = 607 (M+H) ⁺ .
12	<p>Ácido 4-(((4-((2-(2-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil)fenil)(ciclopentil)acetil)amino)metil)benzencarboxílico (<i>racemato</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 1 (a partir del ej. 122A)</p>	CL-EM (procedimiento 2): R _t = 2,42 min; m/z = 560 (M+H) ⁺ .

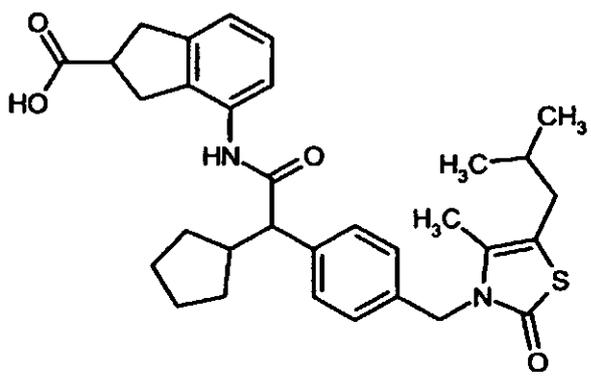
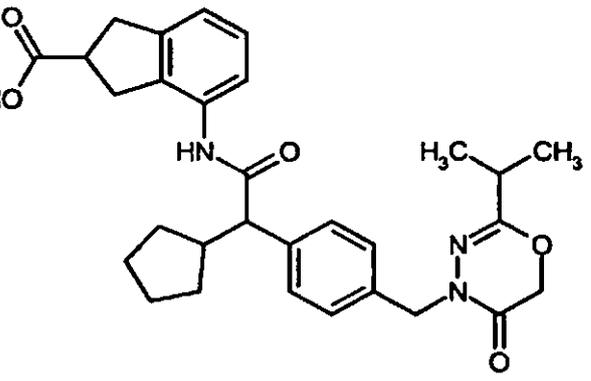
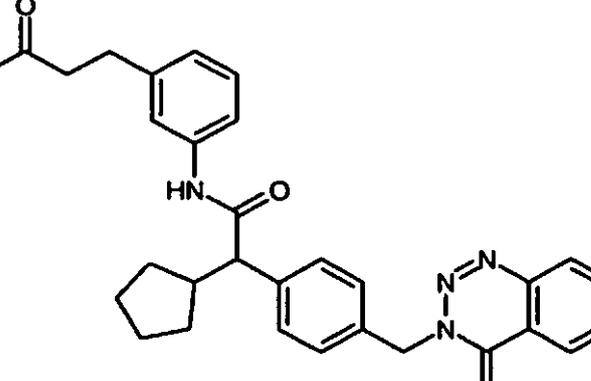
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
13	<p>Ácido 5-(((4-[[4-(4-clorofenil)-1-oxofalazin-2(1H)-il]metil]fenil)(ciclopentil)acetil]amino)metil)-furan-2-carboxílico (<i>racemato</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 1 (a partir del ej. 123A)</p>	CL-EM (procedimiento 9): R _t = 4,09 min; m/z = 596 (M+H) ⁺ .
14	<p>Ácido 4-(((4-[[2-(4-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil]fenil)(ciclopentil)acetil]amino)metil)benzenocarboxílico (<i>racemato</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 1 (a partir del ej. 124A)</p>	CL-EM (procedimiento 7): R _t = 2,90 min; m/z = 560 (M+H) ⁺ .
15	<p>Ácido 4-(((ciclopentil(4-[[2-(2-metoxifenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil]fenil)-acetil]amino)metil)benzenocarboxílico (<i>Racemato</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 1 (a partir del ej. 125A)</p>	CL-EM (procedimiento 8): R _t = 3,57 min; m/z = 566 (M+H) ⁺ .

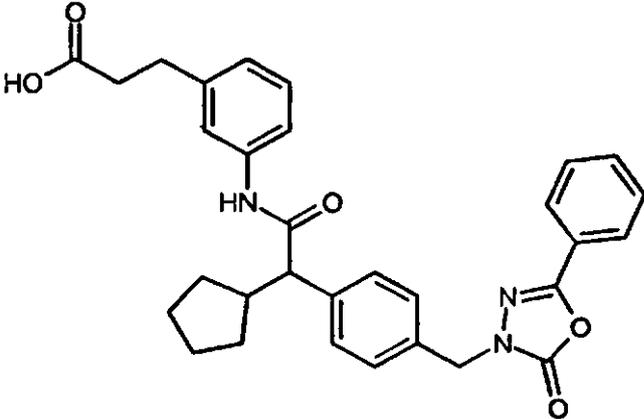
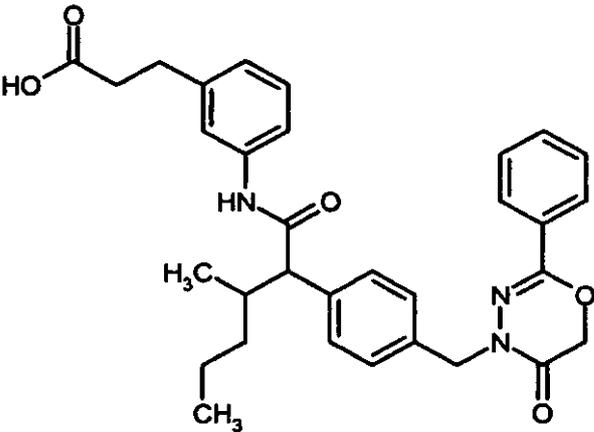
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
16	<p>Ácido 4-[[ciclopentil(4-[[2-(2-metilpropil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil]fenil)-acetil]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>Procedimiento de preparación 1 (a partir del ej. 185A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,38$ min; $m/z = 532$ (M+H)⁺.</p>
17	<p>Ácido 4-[[4-[[2-(4-clorofenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil]fenil](ciclopentil)acetil]-amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>Procedimiento de preparación 2 (a partir del ej. 132A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 3,01$ min; $m/z = 586$ (M+H)⁺.</p>
18	<p>Ácido 4-[[4-[[2-(4-fluorofenil)-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil]fenil](ciclopentil)acetil]-amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>Procedimiento de preparación 2 (a partir del ej. 133A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,35-12,18 (1H, s ancho), 9,47 (1H, d), 7,85-7,75 (2H, m), 7,41 (2H, d), 7,36-7,22 (5H, m), 7,04 (1H, t), 6,96 (1H, d), 4,91 (2H, s), 4,85 (2H, s), 3,52 (1H, d), 3,28-3,15 (1H, m), 3,14-2,97 (4H, m), 2,61-2,46 (1H, m), 1,87-1,74 (1H, m), 1,73-1,21 (5H, m), 1,04-0,90 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,86$ min; $m/z = 570$ (M+H)⁺.</p>

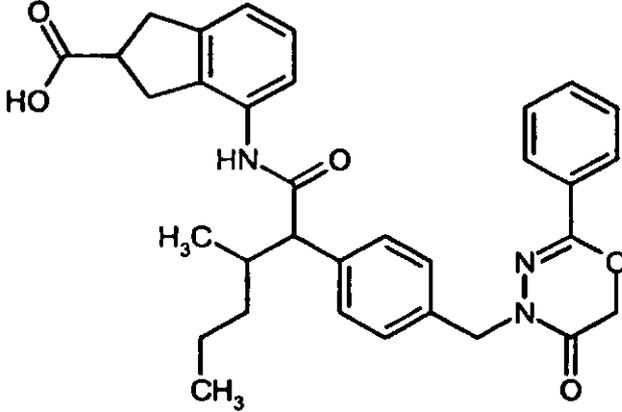
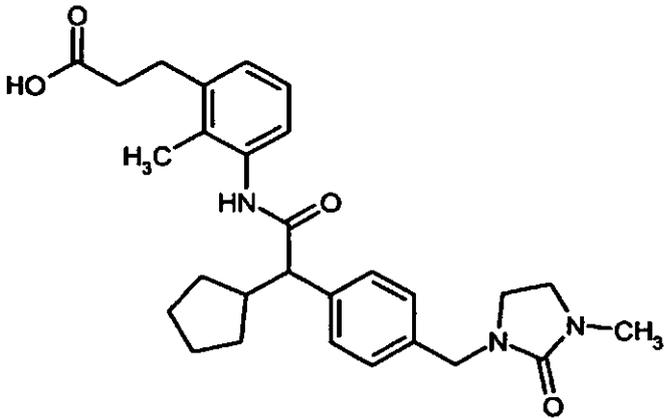
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
19	<p>Ácido 4-[[ciclopentil(4-[[4-metil-5-(2-metilpropil)-2-oxo-1,3-tiazol-3(2H)-il]metil]fenil)acetil]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>Procedimiento de preparación 1 (a partir del ej. 106A)</p>	CL-EM (procedimiento 7): R _t = 3,02 min; m/z = 547 (m + H) ⁺
20	<p>Ácido 4-[[ciclopentil(4-[[5-oxo-2-(propan-2-il)-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil]fenil)acetil]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>Procedimiento de preparación 1 (a partir del ej. 107A)</p>	CL-EM (procedimiento 10): R _t = 2,14 min; m/z = 518 (M + H) ⁺
21	<p>Ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il]metil]fenil)acetil]amino]fenil}propanoico (racemato)</p>  <p>Procedimiento de preparación 3 (a partir del ej. 156A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,2-11,8 (1H, s ancho), 9,98 (1H, d), 8,30-8,18 (2H, m), 8,09 (1H, t), 7,98-7,87 (1H, m), 7,43-7,28 (6H, m), 7,14 (1H, t), 6,86 (1H, d), 5,55 (2H, s), 3,38 (1H, d), 2,73 (2H, t), 2,61-2,46 (1H, m), 2,45 (2H, t), 1,83-1,70 (1H, m), 1,70-1,19 (6H, m), 1,01-0,88 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,28 min; m/z = 511 (M+H)⁺.</p>

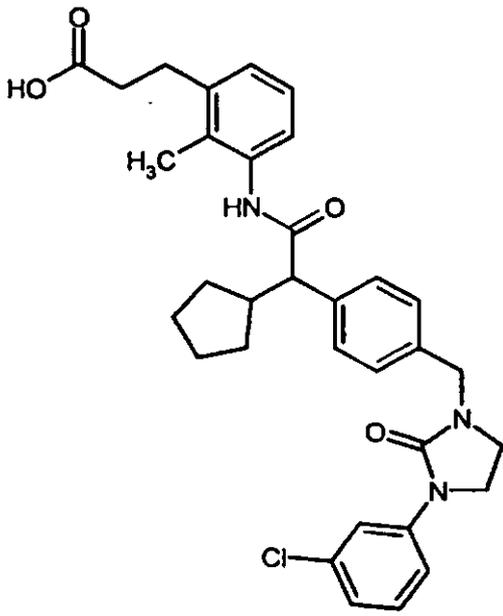
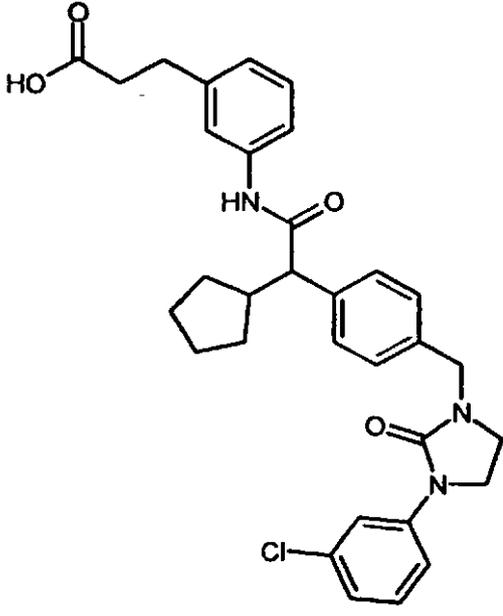
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
22	<p>Ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[(2-oxo-5-fenil-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)metil]fenil}acetil)amino]fenil}-propanoico (<i>racemato</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 3 (a partir del ej. 157A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,25-11,95 (1H, s ancho), 10,00 (1H, d), 7,79 (2H, d), 7,62-7,48 (3H, m), 7,48-7,35 (4H, m), 7,32 (2H, d), 7,15 (1H, t), 6,88 (1H, d), 4,94 (2H, s), 3,39 (1H, d), 2,74 (2H, t), 2,65-2,42 (1H, m), 2,48 (2H, t), 1,88-1,71 (1H, m), 1,70-1,19 (6H, m), 1,07-0,89 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,36 min; m/z = 526 (M+H)⁺.</p>
23	<p>Ácido 3-{3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}hexanoil)amino]-fenil}propanoico (<i>mezcla de diastereómeros</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 2 (a partir del ej. 164A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,70 min; m/z = 542 (M+H)⁺.</p>

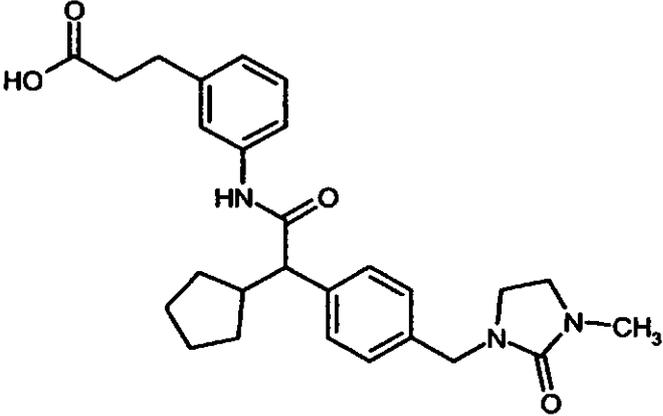
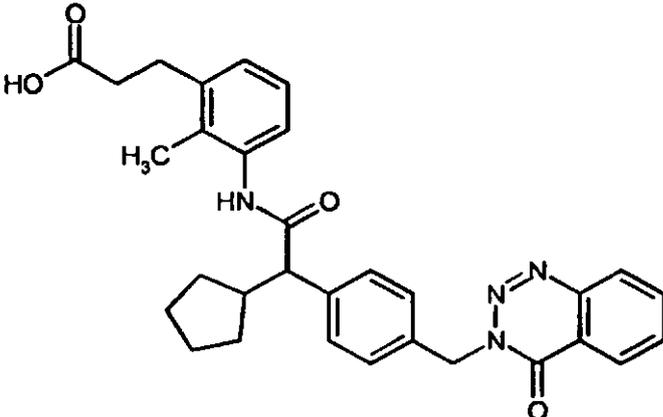
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
24	<p>Ácido 4-[(3-metil-2-[4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil]hexanoil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>Procedimiento de preparación 2 (a partir del ej. 165A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,42$ min; $m/z = 554$ (M+H)⁺.</p>
25	<p>Ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}-propanoico (racemato)</p>  <p>Procedimiento de preparación 3 (a partir del ej. 162A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,3-11,9 (1H, s ancho), 9,46 (1H, d), 7,38 (2H, d), 7,17 (2H, d), 7,08-6,95 (3H, m), 4,23 (2H, s), 3,45 (1H, d), 3,22 (2H, t), 3,11 (2H, t), 2,79 (2H, t), 2,66 (3H, s), 2,64-2,42 (1H, m), 2,43 (2H, t), 1,99 (3H, s), 1,90-1,79 (1H, m), 1,75-1,29 (6H, m), 1,05-0,91 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,12$ min; $m/z = 478$ (M+H)⁺.</p>

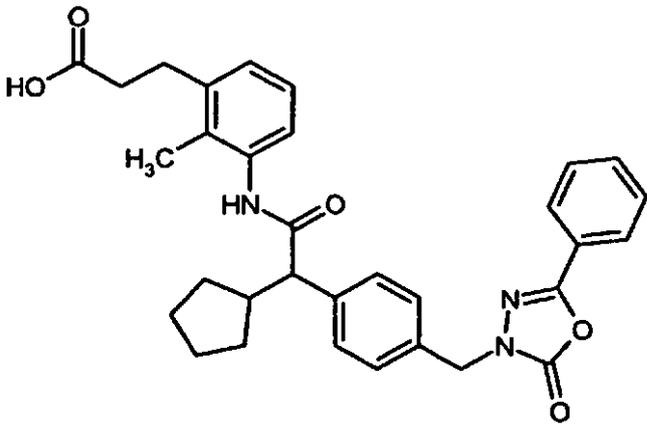
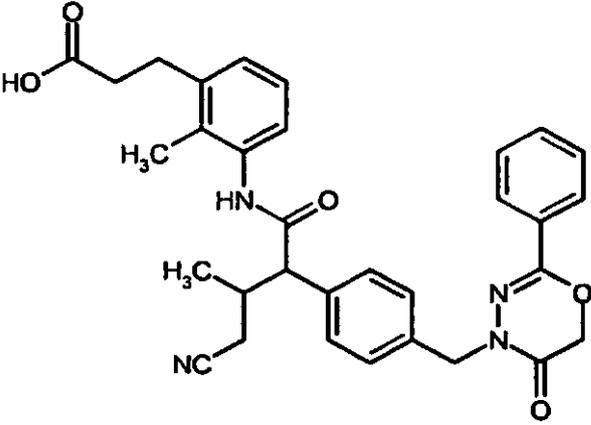
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
26	<p>Ácido 3-(3-[[4-[[3-(3-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-metil]fenil](ciclopentil)acetil]amino)-2-metilfenil)propanoico (<i>racemato</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 3 (a partir del ej. 161A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,3-11,9 (1H, s ancho), 9,47 (1H, d), 7,82 (1H, s), 7,49-7,39 (3H, m), 7,34 (1H, t), 7,26 (2H, d), 7,08-6,94 (4H, m), 4,38 (2H, s), 3,82 (2H, t), 3,47 (1H, d), 3,37 (2H, t), 2,80 (2H, t), 2,65-2,48 (1H, m), 2,43 (2H, t), 2,00 (3H, s), 1,91-1,78 (1H, m), 1,75-1,28 (6H, m), 1,05-0,91 (1H, m).</p> <p>CL-EM(procedimiento 10): R_t = 2,28 min; m/z = 574 (M+H)⁺.</p>
27	<p>Ácido 3-(3-[[4-[[3-(3-clorofenil)-2-oxoimidazolidin-1-il]-metil]fenil](ciclopentil)acetil]amino)fenil)-propanoico (<i>racemato</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 3 (a partir del ej. 168A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,2-12,0 (1H, s ancho), 10,00 (1H, d), 7,81 (1H, s), 7,49-7,38 (5H, m), 7,32 (1H, t), 7,24 (2H, d), 7,16 (1H, t), 7,03 (1H, d), 6,88 (1H, d), 4,36 (2H, s), 3,80 (2H, t), 3,41-3,29 (3H, m), 2,75 (2H, t), 2,69-2,52 (1H, m), 2,65-2,48 (2H, t), 1,86-1,71 (1H, m), 1,69-1,20 (6H, m), 1,03-0,90 (1H, m).</p> <p>CL-EM(procedimiento 10): R_t = 2,33 min; m/z = 560 (M+H)⁺.</p>

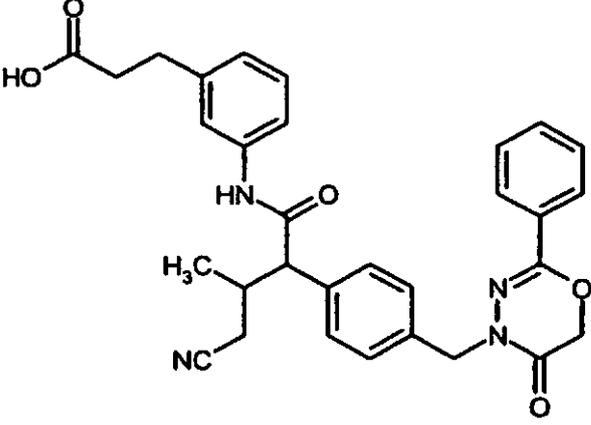
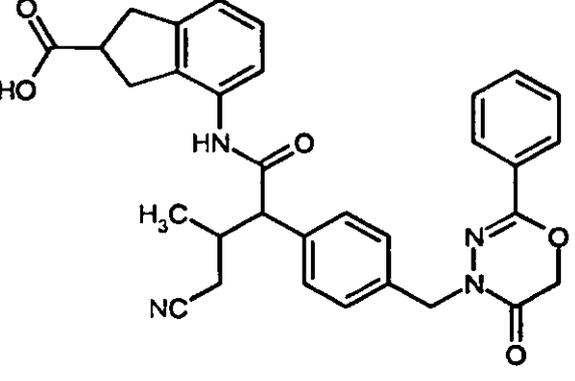
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
28	<p>Ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[(3-metil-2-oxoimidazolidin-1-il)metil]fenil}acetil)amino]fenil}propanoico (<i>racemato</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 3 (a partir del ej. 169A)</p>	<p>CL-EM(procedimiento 10): R_t = 1,77 min; m/z = 464 (M+H)⁺.</p>
29	<p>Ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[(4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3(4H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}-propanoico (<i>racemato</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 3 (a partir del ej. 166A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,13 (1H, s), 9,46 (1H, d), 8,31-8,19 (2H, m), 8,10 (1H, t), 7,95 (1H, t), 7,40 (2H, d), 7,33 (2H, d), 7,07-6,94 (3H, m), 5,57 (2H, s), 3,45 (1H, d), 2,78 (2H, t), 2,59-2,46 (1H, m), 2,42 (2H, t), 1,97 (3H, s), 1,88-1,75 (1H, m), 1,71-1,25 (6H, m), 1,01-0,89 (1H, m).</p> <p>CL-EM(procedimiento 10): R_t = 2,05 min; m/z = 525 (M+H)⁺.</p>

(continuación)

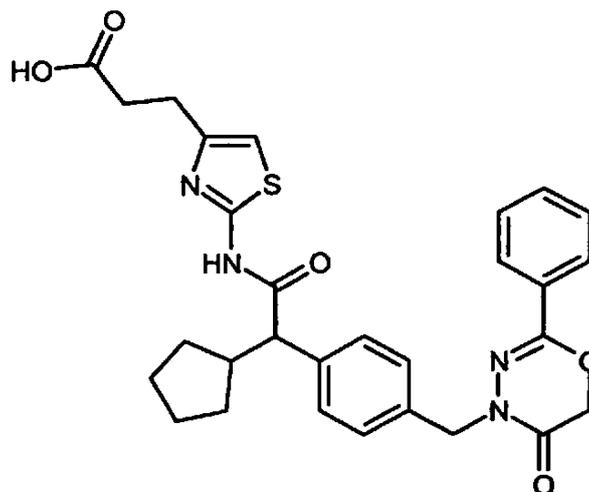
Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
30	<p>Ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[(2-oxo-5-fenil-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metil-fenil}propanoico (<i>racemato</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 3 (a partir del ej. 167A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,3-11,8 (1H, s ancho), 9,48 (1H, d), 7,80 (2H, m), 7,65-7,50 (3H, m), 7,44 (2H, d), 7,32 (2H, d), 7,09-6,92 (3H, m), 4,96 (2H, s), 3,48 (1H, d), 2,78 (2H, t), 2,62-2,48 (1H, m), 2,42 (2H, t), 1,99 (3H, s), 1,90-1,78 (1H, m), 1,72-1,28 (6H, m), 1,05-0,91 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,61 min; m/z = 540 (M+H)⁺.</p>
31	<p>Ácido 3-{3-[(4-ciano-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-butanoil)amino]-2-metilfenil}propanoico (<i>mezcla de diastereómeros</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 3 (a partir del ej. 171A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,14 (1H, s), 9,68 (1H, d), 7,76 (2H, d), 7,54-7,31 (7H, m), 7,08-6,92 (3H, m), 4,92 (2H, s), 4,89 (2H, s), 3,63 (1H, d), 2,76 (2H, t), 2,65-2,48 (1H, m), 2,48-2,35 (3H, m), 2,11-1,98 (1H, m), 1,92 (3H, s), 1,18 y 0,82 (zus, 3H, 2d).</p> <p>CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,18 min; m/z = 553 (M+H)⁺.</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
32	<p>Ácido 3-{3-[(4-ciano-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil)-butanoil)amino]fenil}propanoico (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>Procedimiento de preparación 2 (a partir del ej. 172A)</p>	CL-EM (procedimiento 7): R _t = 2,35 min; m/z = 539 (M+H) ⁺ .
33	<p>Ácido 4-[(4-ciano-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil)-butanoil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>Procedimiento de preparación 2 (a partir del ej. 173A)</p>	CL-EM (procedimiento 7): R _t = 2,36 min; m/z = 551 (M+H) ⁺ .

Ejemplo 34

5 Ácido 3-{2-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]-1,3-tiazol-4-il}propanoico (racemato)

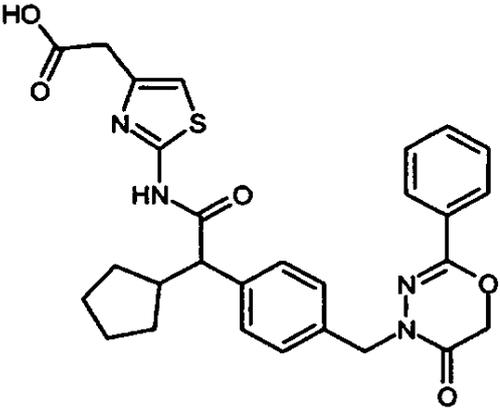


Procedimiento de preparación 4

5 Se mezcló una disolución de 39,2 mg (0,1 mmol) de ácido ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acético (ejemplo 51A) en 0,5 ml de DMSO con 20 mg (0,1 mmol) de 3-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)propanoato de etilo [n.º de registro Beilstein 9762098], 41,7 mg (0,13 mmol) de TBTU y 25,8 mg de etildisopropilamina. Se mezcló con agitación durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se añadieron 0,3 ml de disolución de hidróxido de sodio 2 M y se agitó la mezcla de nuevo durante la noche. Después se eliminó el disolvente por evaporación y se purificó el residuo obtenido directamente mediante HPLC/EM preparativa. Se obtuvieron 7,1 mg (0,013 mmol, 13% d. t.) del compuesto del título.

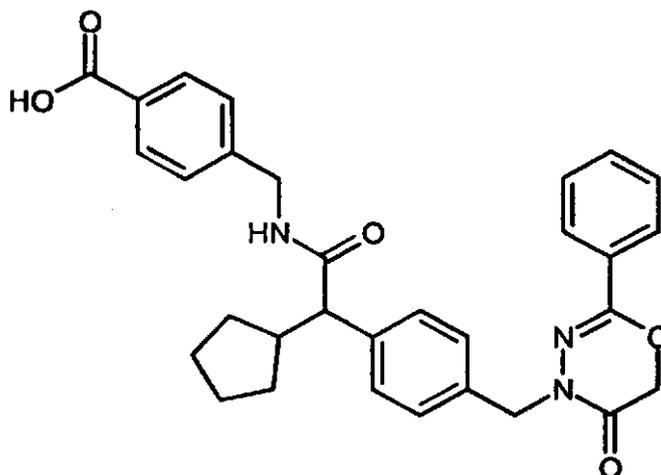
10 CL-EM (procedimiento 14): $R_t = 2,20$ min; $m/z = 547$ (M+H)⁺.

De manera análoga se obtuvo el compuesto mencionado en la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/productos de partida	Datos analíticos
35	<p>Ácido 2-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)amino]-1,3-tiazol-4-il]acético (<i>racemato</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 4 (a partir del ej. 51A y (2-amino-1,3-tiazol-4-il)-acetato [n.º de registro CAS 64987-16-2])</p>	CL-EM (procedimiento 14): $R_t = 2,23$ min; $m/z = 533$ (M+H) ⁺ .

Ejemplo 36

Ácido 4-[[[ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il) metil] fenil}acetil)-amino] metil] bencencarboxílico (racemato)



5

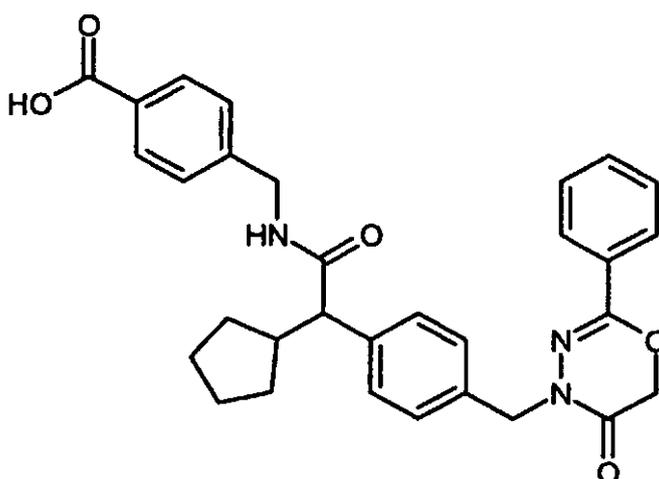
10

Se disolvieron 969 mg (1,757 mmol) de 4-[[[ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)amino]metil]bencencarboxilato de metilo (ejemplo 113A) en 30 ml de dioxano/agua (3:1 v/v) y se mezclaron con 3,87 ml (3,865 mmol) de disolución de hidróxido de sodio 1 N. Se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después se añadió una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla varias veces con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron en rotavapor. Se obtuvieron 803 mg (1,53 mmol, 87% d. t.) del compuesto del título.

Ejemplo 37 y ejemplo 38

Ácido ent-4-[[[ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil) amino] metil] bencencarboxílico (*enantiómero 1 y 2*)

15



20

Se separaron 500 mg del ácido 4-[[[ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il) metil]fenil}acetil)amino]metil]bencencarboxílico racémico obtenido (ejemplo 36) por medio de HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak OJ-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 60:40 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40°C]:

Ejemplo 37 (*enantiómero 1*):

R_t 5,84 min; pureza >96%; >99% de ee (columna s.o.)

Rendimiento: 257 mg

CL-EM (procedimiento 2): R_t = 2,38 min; EM (ESIpos): m/z = 526 (M+H)⁺.

Ejemplo 38 (*enantiómero 2*):

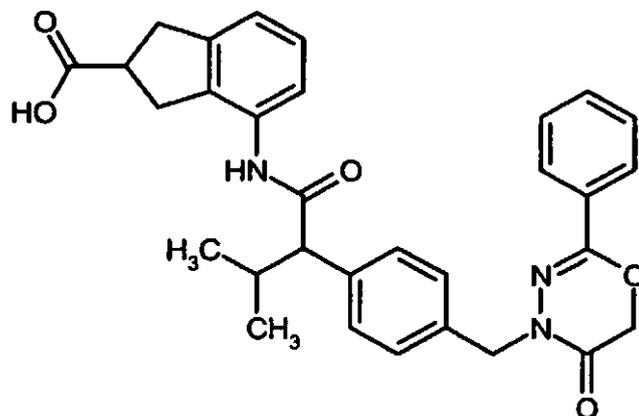
5 R_t 7,61 min; pureza >97,5%; >98% de ee (columna s.o.)

Rendimiento: 214 mg

CL-EM (procedimiento 2): R_t = 2,38 min; EM (ESIpos): m/z = 526 (M+H)⁺.

Ejemplo 39

10 Ácido 4-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico (*mezcla de isómeros*)

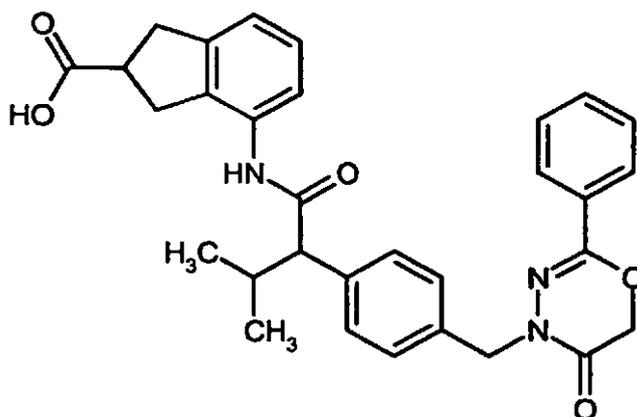


15 Se mezcló una disolución de 170 mg (0,32 mmol) de 4-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo (ejemplo 134A) en 1l ml de THF y 1l ml de agua con 26 mg (0,63 mmol) de hidróxido de litio monohidratado y se agitó durante 12 h a 60°C. Entonces se ajustó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2 y se extrajo dos veces con éster etílico del ácido acético. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentraron a vacío hasta sequedad. Se obtuvieron 141 mg (contenido del 98%, 0,26 mmol, 84% d. t.) del compuesto del título como mezcla de isómeros.

20 CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,30 min; m/z = 526 (M+H)⁺.

Ejemplos 40-43

Ácido 4-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico (isómero 1-4)



5 Se separaron 141 mg (contenido del 98%, 0,26 mmol) de la mezcla de isómeros obtenida de ácido 4-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico (ejemplo 39) por medio de HPLC preparativa en fase quiral en los isómeros individuales [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 70:30 (v/v); flujo: 15 ml/ min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25°C]:

Ejemplo 40 (*isómero 1*):

R_t 7,79 min; pureza >99%; >99% de ee (columna s.o.)

Rendimiento: 36 mg

10 CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,30 min; m/z = 526 (M+H)⁺.

Ejemplo 41 (*isómero 2*):

R_t 8,37 min; pureza 93%; >99% de ee (columna s.o.)

Rendimiento: 13 mg

CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,30 min; m/z = 526 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 42 (*isómero 3*):

R_t 10,70 min; pureza >99%; >98,5% de ee (columna s.o.)

Rendimiento: 41,4 mg

20 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 12,5-12,1 (1H, s ancho), 9,49 (1H, s), 7,76 (2H, d), 7,53-7,25 (8H, m), 7,04 (1H, t), 6,95 (1H, d), 4,91 (2H, s), 4,86 (2H, s), 3,38 (1H, d), 3,28-2,95 (6H, m), 2,35-2,21 (1H, m), 1,02 (3H, d), 0,66 (3H, d).

CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,30 min; m/z = 526 (M+H)⁺.

Ejemplo 43 (*isómero 4*):

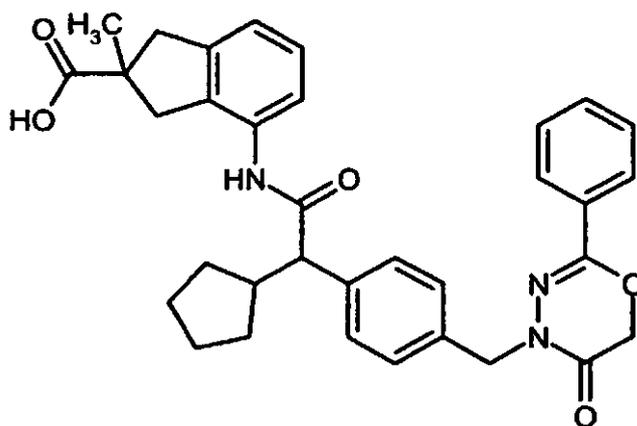
R_t 12,10 min; pureza >94%; >99% de ee (columna s.o.)

Rendimiento: 14 mg

25 CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,30 min; m/z = 526 (M+H)⁺.

Ejemplo 44

Ácido 4-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)-amino]-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico (*mezcla de diastereómeros*)

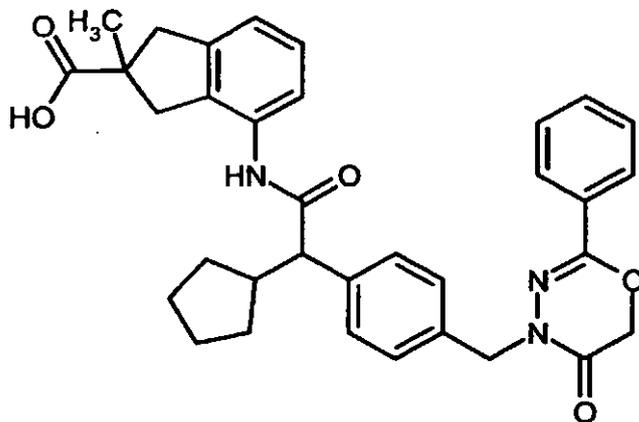


- 5 Se mezcló una disolución de 74 mg (0,13 mmol) de 4-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo (ejemplo 131A) en 2 ml de THF y 1 ml de agua con 11 mg (0,26 mmol) de hidróxido de litio monohidratado y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Entonces se ajustó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2 y se extrajo dos veces con éster etílico del ácido acético. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se concentraron a vacío hasta sequedad. Se obtuvieron 64 mg (0,11 mmol, 88% d. t.) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,40$ min; $m/z = 566$ (M+H)⁺.

10 Ejemplo 45 y ejemplo 46

Ácido 4-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico (*diastereómero 1 y 2*)



- 15 Se separaron a continuación 60 mg (0,11 mmol) de la mezcla de diastereómeros obtenida de ácido 4-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico (ejemplo 44) por medio de HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 70:30 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 35°C]:

Ejemplo 45 (*diastereómero 1*):

- 20 R_t 6,2 min; pureza >99%; >99% de ee (columna s.o.)

Rendimiento: 19 mg

CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,74$ min; $m/z = 566$ (M+H)⁺.

Ejemplo 46 (*diastereómero 2*):

R_t 8,8 min; pureza >95,5%; >99% de ee (columna s.o.)

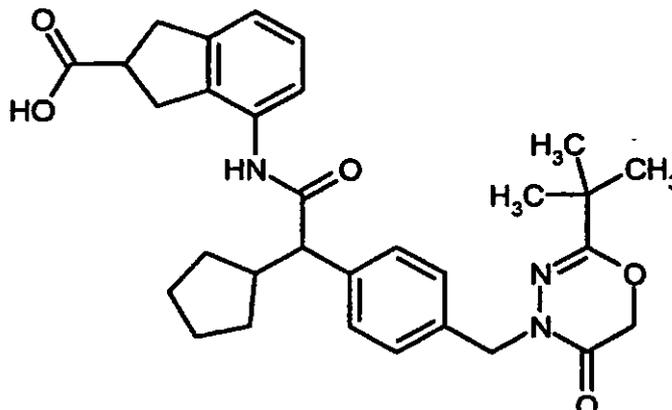
- 25 Rendimiento: 37 mg

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,33 (1H, s), 9,48 (1H, s), 7,76 (2H, d), 7,55-7,38 (5H, m), 7,30 (3H, t), 7,04 (1H, t), 6,94 (1H, d), 4,91 (2H, s), 4,85 (2H, s), 3,53 (1H, d), 3,38-3,28 (1H, m), 3,23 (1H, d), 2,78-2,61 (2H, m), 2,61-2,46 (1H, m), 1,87-1,72 (1H, m), 1,72-1,20 (6H, m), 1,24 (3H, s), 1,04-0,90 (1H, m).

CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,76 min; m/z = 566 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 47

Ácido 4-[[[4-[(2-terc-butil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil](ciclopentil)-acetil]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico (mezcla de diastereómeros)

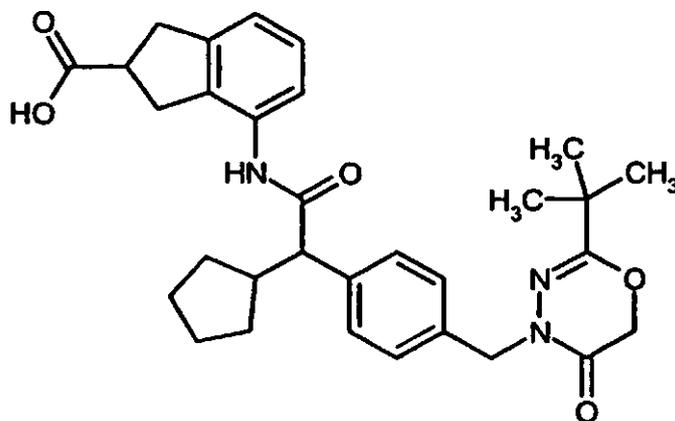


- 10 Se disolvieron 167 mg (0,306 mmol) de 4-[[[4-[(2-terc-butil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil](ciclopentil)acetil]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo (ejemplo 108A) en 14 ml de dioxano/agua (3:1 v/v) y se mezclaron con 0,46 ml de disolución de hidróxido de sodio 1 N. Se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después se acidificó con ácido clorhídrico 1 N, se extrajo la mezcla varias veces con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo por medio de HPLC preparativa. Se obtuvieron 68 mg (42% d. t.) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,28 min; m/z = 532 (M+H)⁺.

Ejemplo 48 y ejemplo 49

- 20 Ácido 4-[[[4-[(2-terc-butil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil](ciclopentil)-acetil]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico (*diastereómero 1 y 2*)



- 25 Se separaron a continuación 62 mg (0,117 mmol) de la mezcla de diastereómeros obtenida de ácido 4-[[[4-[(2-terc-butil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil](ciclopentil)acetil]amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico (ejemplo 47) por medio de HPLC preparativa en fase quiral [columna: fase quiral de gel de sílice basada en el selector poli(N-metacrilóil-L-leucin-terc-butilamida, 670 mm x 40 mm; eluyente: éster etílico del ácido acético; flujo: 80 ml/min; detección UV: 260 nm; temperatura: 24°C]:

Ejemplo 48 (*diastereómero 1*):

R_t 2,63 min; >97,5% de ee (columna s.o.)

Rendimiento: 23 mg

Ejemplo 49 (*diastereómero 2*):

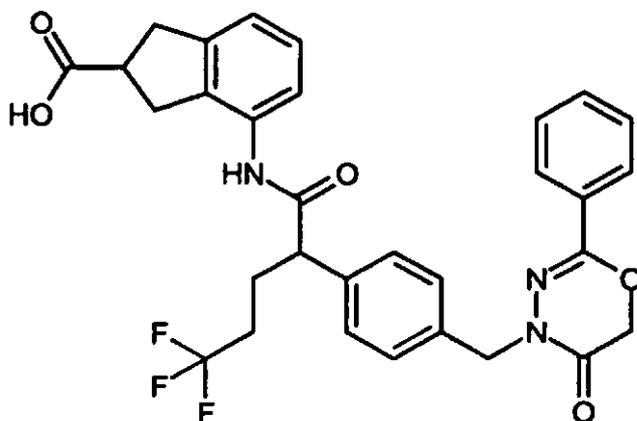
5 R_t 4,04 min; >98% de ee (columna s.o.)

Rendimiento: 27 mg.

Ejemplo 50

Ácido 4-[(5,5,5-trifluoro-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-pentanoil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico (*mezcla de diastereómeros*)

10



15

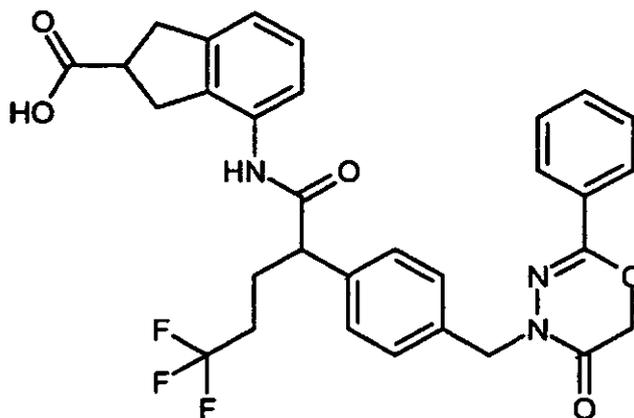
Se mezcló una disolución de 112 mg (0,19 mmol) de 4-[(5,5,5-trifluoro-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo (ejemplo 143A) en 2 ml de THF y 1 ml de agua con 32 mg (0,76 mmol) de hidróxido de litio monohidratado y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se ajustó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2 y se extrajo dos veces con éster etílico del ácido acético. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se concentraron a vacío hasta sequedad. Se purificó el residuo obtenido mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 74 mg (0,13 mmol, 68% d. t.) del compuesto del título como mezcla de diastereómeros.

CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,19 min; m/z = 580 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 51 y ejemplo 52

Ácido 4-[(5,5,5-trifluoro-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-pentanoil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico (*diastereómero 1 y 2*)



5 Se separaron a continuación 74 mg (0,13 mmol) de la mezcla de diastereómeros obtenida de ácido 4-[(5,5,5-trifluoro-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico (ejemplo 50) por medio de HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/ (etanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 50:50 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30°C]:

Ejemplo 51 (*diastereómero 1*):

R_t 5,61 min; pureza >99%; >99% de ee (columna s.o.)

Rendimiento: 20 mg

10 CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,34 min; m/z = 580 (M+H)⁺.

Ejemplo 52 (*diastereómero 2*):

R_t 9,21 min; pureza >99%; >99% de ee (columna s.o.)

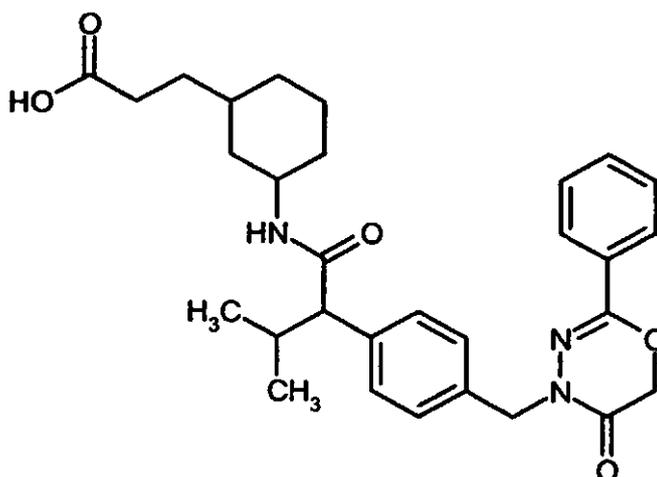
Rendimiento: 39 mg

15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 12,45-12,10 (1H, s), 9,57 (1H, s), 7,76 (2H, d), 7,53-7,31 (8H, m), 7,07 (1H, t), 6,97 (1H, d), 4,91 (2H, s), 4,86 (2H, s), 3,99 (1H, t), 3,24-3,12 (1H, m), 3,08 (2H, d), 2,98 (2H, t), 2,29-2,10 (3H, m), 1,97-1,82 (1H, m).

CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,34 min; m/z = 580 (M+H)⁺.

Ejemplo 53

20 Ácido 3-{3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-butanoil) amino]ciclohexil} propanoico (*mezcla de isómeros*)

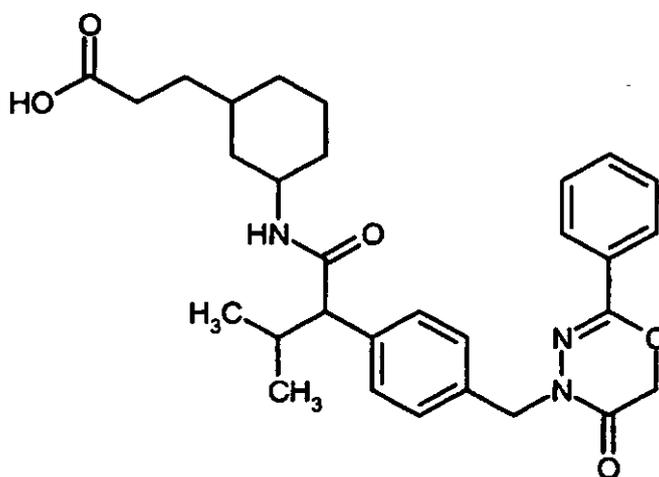


- 5 Se mezcló una disolución de 600 mg (1,12 mmol) de 3-{3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil]butanoil)amino]ciclohexil}propanoato de metilo (ejemplo 142A) en 15 ml de THF y 15 ml de agua con 94 mg (2,25 mmol) de hidróxido de litio monohidratado y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se ajustó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2 y se extrajo dos veces con éster etílico del ácido acético. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y a continuación se concentraron a vacío hasta sequedad. Se obtuvieron 573 mg (1,10 mmol, 98% d. t.) del compuesto del título como mezcla de isómeros.

CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,48$ min, $m/z = 520$ (M+H)⁺ (*diastereómero 1*); $R_t = 2,52$ min, $m/z = 520$ (M+H)⁺ (*diastereómero 2*).

10 Ejemplos 54 -57

Ácido 3-{3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil]butanoil) amino]ciclohexil}propanoico (*isómero 1-4*)



- 15 Se separaron 573 mg (1,10 mmol) de la mezcla de isómeros obtenida de ácido 3-{3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil]butanoil)amino]ciclohexil}propanoico (ejemplo 53) en primer lugar por medio de HPLC preparativa en los dos diastereómeros [columna: Kromasil 100 C18, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: agua/acetonitrilo/1% de ácido trifluoroacético 40:50:10 (v/v); flujo: 25 ml/min; detección UV: 210 nm; temperatura: 40°C; rendimiento: 209 mg de diastereómero 1 $R_t = 7,37$ min, 243 mg de diastereómero 2 $R_t = 7,77$ min].

Entonces se separaron 209 mg del diastereómero 1 así obtenido por medio de HPLC preparativa en fase quiral posteriormente en los enantiómeros [Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 80:20 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30°C].

Ejemplo 54 (*diastereómero 1 / enantiómero 1*):

- 25 R_t 6,24 min; pureza >99%; >99% de ee (columna Daicel s.o.)

Rendimiento: 19 mg

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 11,98 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,76 (2H, d), 7,52-7,41 (3H, m), 7,33-7,22 (4H, m), 4,91 (2H, s), 4,84 (2H, s), 3,48-3,35 (1H, m), 2,93 (1H, d), 2,27-2,12 (3H, m), 1,82 (1H, d), 1,60 (2H, d), 1,52 (1H, d), 1,46-1,34 (2H, m), 1,31-1,05 (2H, m), 1,00-0,87 (1H, m), 0,92 (3H, d), 0,80-0,64 (2H, m), 0,59 (3H, d).

- 30 CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,27$ min; $m/z = 520$ (M+H)⁺.

Ejemplo 55 (*diastereómero 1 / enantiómero 2*):

R_t 14,28 min; pureza >99%; >99% de ee (columna Daicel s.o.)

Rendimiento: 99 mg

CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,27$ min; $m/z = 520$ (M+H)⁺.

- 35 Del mismo modo se separaron 243 mg del diastereómero 2 obtenido anteriormente por medio de HPLC preparativa

en fase quiral posteriormente en los enantiómeros [Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mmx 20 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 80:20 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30°C]:

Ejemplo 56 (*diastereómero 2 / enantiómero 1*):

5 R_t 5,82 min; pureza >99%; >99% de ee (columna Daicel s.o.)

Rendimiento: 17 mg

10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 12,1-11,8 (1H, s ancho), 7,85 (1H, s), 7,76 (2H, d), 7,53-7,41 (3H, m), 7,32-7,22 (4H, m), 4,91 (2H, s), 4,84 (2H, s), 3,48-3,35 (1H, m), 2,93 (1H, d), 2,25-2,15 (1H, m), 2,12 (2H, t), 1,79 (1H, d), 1,67 (1H, d), 1,57 (2H, t), 1,41-1,28 (2H, m), 1,28-1,11 (2H, m), 1,07-0,96 (1H, m), 0,91 (3H, d), 0,79-0,62 (2H, m), 0,59 (3H, d).

CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,53 min; m/z = 520 (M+H)⁺.

Ejemplo 57 (*diastereómero 2 / enantiómero 2*):

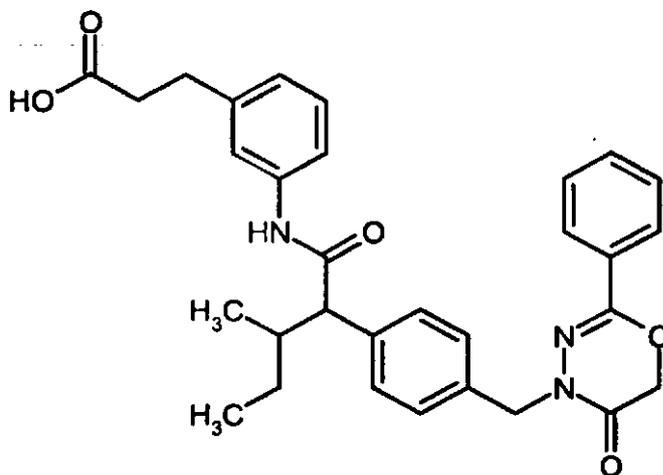
R_t 9,89 min; pureza >99%; >99% de ee (columna Daicel s.o.)

Rendimiento: 100 mg

15 CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,53 min; m/z = 520 (M+H)⁺.

Ejemplo 58

Ácido 3-{3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoil)amino]fenil}propanoico (*mezcla de isómeros*)



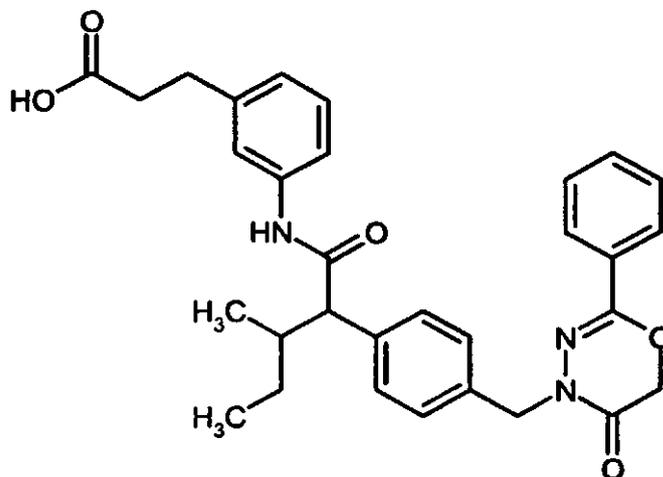
20 Se mezcló una disolución de 167 mg (0,30 mmol) de 3-{3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoil)amino]fenil}propanoato de etilo (ejemplo 146A) en 4 ml de THF con 1,2 ml (1,20 mmol) de disolución de hidróxido de sodio 1 N y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras completar la reacción se retiró el THF a vacío, se diluyó la disolución de reacción con agua y a continuación se ajustó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2. Se separó por filtración el sólido precipitado, se lavó con agua y se secó durante la noche a vacío a 45°C. Se obtuvieron 155 mg (0,29 mmol, 97% d. t.) del compuesto del título como mezcla de isómeros.

25

CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,64 min; m/z = 528 (M+H)⁺.

Ejemplos 59-62

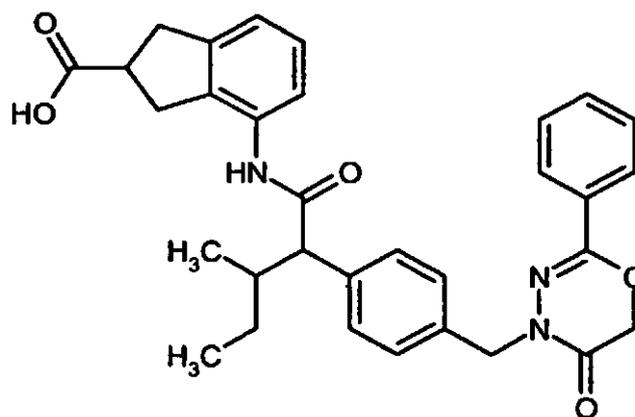
30 Ácido 3-{3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoil)amino]fenil}propanoico (isómero 1-4)



- Se separaron a continuación 155 mg (0,29 mmol) de la mezcla de isómeros obtenida de ácido 3-{3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoil)amino]fenil}propanoico (ejemplo 58) por medio de HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 75:25 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25°C]. Se obtuvieron dos fracciones que se separaron posteriormente, respectivamente, mediante nueva cromatografía HPLC en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 75:25 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25°C]:
- 5 Ejemplo 59 (*isómero 1*):
 R_t 6,81 min; pureza >99%; >99% de ee (columna Daicel AD-H s.o.)
 Rendimiento: 49 mg
 CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,36 min; m/z = 528 (M+H)⁺.
- Ejemplo 60 (*isómero 2*):
- 15 R_t 7,51 min; pureza >99%; >99% de ee (columna Daicel AD-H s.o.)
 Rendimiento: 24 mg
 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 12,09 (1H, s), 10,02 (1H, s), 7,76 (2H, d), 7,52-7,35 (7H, m), 7,31 (2H, d), 7,14 (1H, t), 6,86 (1H, d), 4,90 (2H, s), 4,84 (2H, s), 3,36 (1H, d), 2,74 (2H, t), 2,47 (2H, t), 2,23-2,10 (1H, m), 1,21-1,07 (1H, m), 0,96 (3H, d), 0,94-0,79 (1H, m), 0,74 (3H, t).
- 20 CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,35 min; m/z = 528 (M+H)⁺.
- Ejemplo 61 (*isómero 3*):
 R_t 8,20 min; pureza >99%; >99% de ee (columna Daicel AD-H s.o.)
 Rendimiento: 44 mg
 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 12,09 (1H, s), 10,02 (1H, s), 7,76 (2H, d), 7,53-7,35 (7H, m), 7,31 (2H, d), 7,14 (1H, t), 6,86 (1H, d), 4,90 (2H, s), 4,84 (2H, s), 3,33 (1H, d), 2,73 (2H, t), 2,47 (2H, t), 2,24-2,10 (1H, m), 1,59-1,46 (1H, m), 1,27-1,10 (1H, m), 0,90 (3H, t), 0,61 (3H, d).
- 25 CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,36 min; m/z = 528 (M+H)⁺.
- Ejemplo 62 (*isómero 4*):
 R_t 9,42 min; pureza >99%; >99% de ee (columna Daicel AD-H s.o.)
- 30 Rendimiento: 17 mg
 CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,35 min; m/z = 528 (M+H)⁺.

Ejemplo 63

Ácido 4-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico (*mezcla de isómeros*)



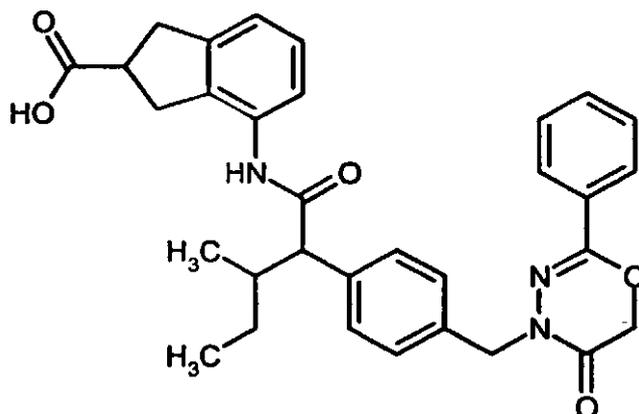
- 5 Se agitó una disolución de 180 mg (0,31 mmol) de 4-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo (ejemplo 147A) en 3,6 ml de THF y 1,3 ml (1,3 mmol) de disolución de hidróxido de sodio 1 N durante la noche a temperatura ambiente. Tras completar la reacción se retiró el THF a vacío, se diluyó la disolución de reacción con agua y a continuación se ajustó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2. Se separó por filtración el sólido precipitado, se lavó con agua y se secó durante la noche a vacío a 45°C. Se obtuvieron 159 mg (0,29 mmol, 91% d. t.) del compuesto del título como mezcla de isómeros.

CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,18$ min; $m/z = 540$ (M+H)⁺.

Ejemplos 64-67

Ácido 4-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico (*isómero 1-4*)

15



- 20 Se separaron a continuación 159 mg (0,29 mmol) de la mezcla de isómeros obtenida de ácido 4-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico (ejemplo 63) por medio de HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 70:30 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30°C]:

Ejemplo 64 (*isómero 1*):

R_t 9,91 min; pureza >99%; >97,5% de ee (columna s.o.)

Rendimiento: 17 mg

CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,65$ min; $m/z = 540$ (M+H)⁺.

Ejemplo 65 (*isómero 2*):

R_t 11,26 min; pureza >99%; >98% de ee (columna s.o.)

Rendimiento: 14 mg

5 CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,60$ min; $m/z = 540$ (M+H)⁺.

Ejemplo 66 (*isómero 3*):

R_t 12,27 min; pureza >99%; >98% de ee (columna s.o.)

Rendimiento: 34 mg

CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,65$ min; $m/z = 540$ (M+H)⁺.

10 Ejemplo 67 (*isómero 4*):

R_t 12,94 min; pureza >99%; >98% de ee (columna s.o.)

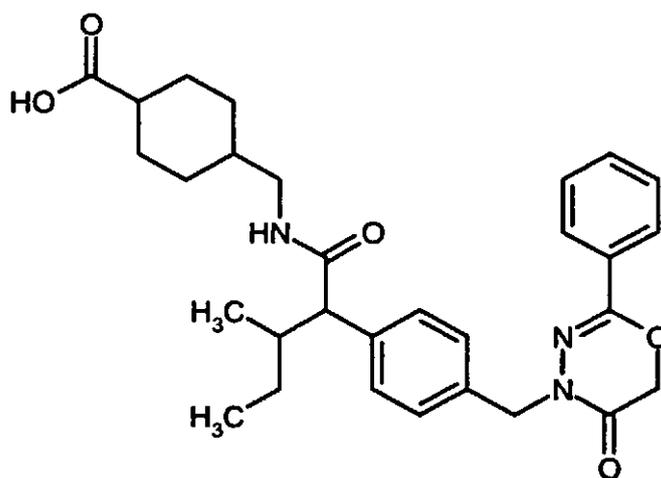
Rendimiento: 35 mg

15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 12,28 (1H, s), 9,49 (1H, s), 7,76 (2H, d), 7,53-7,36 (5H, m), 7,35-7,25 (3H, m), 7,04 (1H, t), 6,95 (1H, d), 4,91 (2H, s), 4,86 (2H, s), 3,49 (1H, d), 3,25-3,18 (1H, m), 3,09 (2H, t), 3,00 (2H, d), 2,22-2,08 (1H, m), 1,62-1,48 (1H, m), 1,29-1,15 (1H, m), 0,92 (3H, t), 0,61 (3H, d).

CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,66$ min; $m/z = 540$ (M+H)⁺.

Ejemplo 68

20 Ácido 4-[[[3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil]-pentanoil)amino]metil]ciclohexancarboxílico (*mezcla de isómeros*)

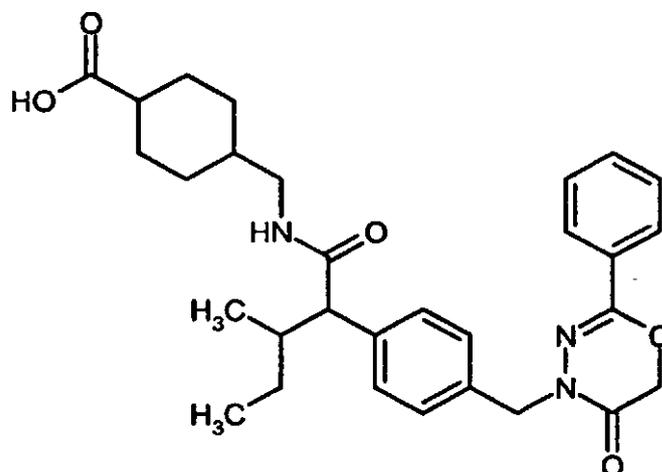


25 Se agitó una disolución de 492 mg (0,90 mmol) de 4-[[[3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil]-pentanoil)amino]metil]ciclohexancarboxilato de etilo (ejemplo 150A) en 8 ml de THF y 4,6 ml (4,6 mmol) de disolución de hidróxido de sodio 1 N durante cuatro días a 60°C. Tras completar la reacción se retiró el THF a vacío, se diluyó la disolución de reacción con agua y a continuación se ajustó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2. Se separó por filtración el sólido precipitado, se lavó con agua y se secó durante la noche a vacío a 45°C. Se obtuvieron 343 mg (0,66 mmol, 73% d. t.) del compuesto del título como mezcla de isómeros.

CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,48$ min y 2,52 min; $m/z = 520$ (M+H)⁺.

Ejemplos 69-75

30 Ácido 4-[[[3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil]-pentanoil)amino]metil]ciclohexancarboxílico (*isómero 1-7*)



- 5 Se separaron 343 mg (0,66 mmol) de la mezcla de isómeros obtenida de ácido 4-[[[3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil]pentanoil)amino]metil]ciclohexancarboxílico (ejemplo 68) por medio de HPLC preparativa en fase quiral en los isómeros individuales [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 75:25 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30°C]. Se obtuvieron 18 fracciones que se cromatografiaron posteriormente otra vez con una composición de eluyentes de isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1 % agua) 75:25 (v/v) en condiciones por lo demás iguales.
- 10 Ejemplo 69 (*isómero 1*):
 R_t 4,71 min; pureza >95% (columna s.o.)
 Rendimiento: 19 mg
 CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,03 min; m/z = 520 (M+H)⁺.
- 15 Ejemplo 70 (*isómero 2*):
 R_t 5,18 min; pureza >88% (columna s.o.)
 Rendimiento: 5 mg
 CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,08 min; m/z = 520 (M+H)⁺.
- Ejemplo 71 (*isómero 3*):
 R_t 5,79 min; pureza >93% (columna s.o.)
- 20 Rendimiento: 5 mg
 CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,08 min; m/z = 520 (M+H)⁺.
- Ejemplo 72 (*isómero 4*):
 R_t 6,92 min; pureza >99% (columna s.o.)
 Rendimiento: 55 mg
- 25 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 12,4-11,6 (1H, s ancho), 7,95 (1H, t), 7,76 (2H, d), 7,53-7,39 (3H, m), 7,32-7,21 (4H, m), 4,91 (2H, s), 4,84 (2H, s), 3,09 (1H, d), 3,04-2,91 (1H, m), 2,78-2,64 (1H, m), 2,40-2,28 (1H, m), 2,12-2,00 (1H, m), 1,82-1,69 (2H, m), 1,54-1,29 (6H, m), 1,18-0,98 (3H, m), 0,86 (3H, t), 0,55 (3H, d).
- CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,08 min; m/z = 520 (M+H)⁺.
- Ejemplo 73 (*isómero 5*):
 30 R_t 7,92 min; pureza >97,5% (columna s.o.)

Rendimiento: 41 mg

CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,08$ min; $m/z = 520$ (M+H)⁺.

Ejemplo 74 (isómero 6):

R_t 9,33 min; pureza >99% (columna s.o.)

5 Rendimiento: 88 mg

CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,07$ min; $m/z = 520$ (M+H)⁺.

Ejemplo 75 (isómero 7):

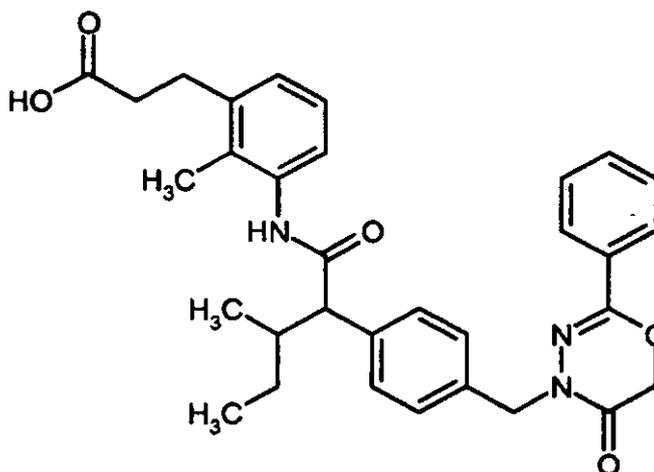
R_t 9,62 min; pureza >93% (columna s.o.)

Rendimiento: 14 mg

10 CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,08$ min; $m/z = 520$ (M+H)⁺.

Ejemplo 76

Ácido 3-{2-metil-3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil} pentanoil) amino] fenil}propanoico (mezcla de isómeros)



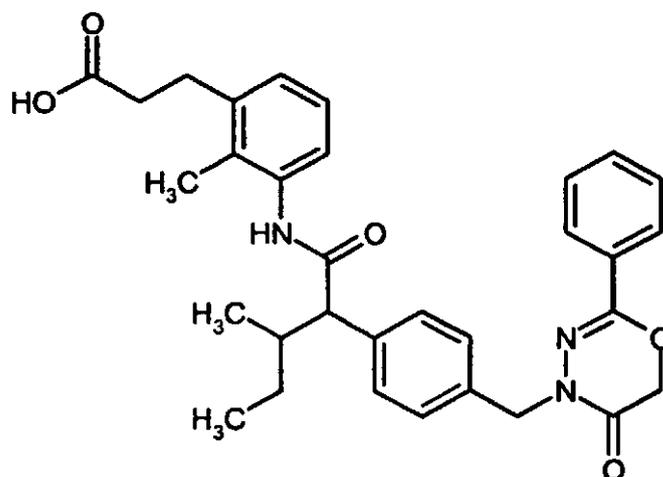
15 Se agitó una disolución de 175 mg (0,31 mmol) de 3-{2-metil-3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoil)amino]fenil}propanoato de etilo (ejemplo 151A) en 5,5 ml de THF y 1,2 ml (1,2 mmol) de disolución de hidróxido de sodio 1 N durante la noche a 60°C. Tras completar la reacción se retiró el THF a vacío, se diluyó la disolución de reacción con agua y a continuación se ajustó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2.

20 Se separó por filtración el sólido precipitado, se lavó con agua y se secó durante la noche a vacío a 45°C. Se obtuvieron 165 mg (0,30 mmol, 99% d. t.) del compuesto del título como mezcla de isómeros.

CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,13$ min; $m/z = 542$ (M+H)⁺.

Ejemplos 77-80

25 Ácido 3-{2-metil-3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil}pentanoil) amino]fenil}propanoico (isómero 1-4)



Se separaron a continuación 240 mg (0,44 mmol) de la mezcla de isómeros obtenida de ácido 4-[[[3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil]pentanoil)amino]metil]ciclohexancarboxílico (ejemplo 76) por medio de HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IC, 5 μ m 250 mm x 20 mm; eluyente: (terc-butilmetiléter + 0,2% de ácido acético glacial)/metanol 90:10 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25°C]:

Ejemplo 77 (*isómero 1*):

R_t 7,72 min; pureza >99%; >98% de ee

[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 75:25 (v/v); flujo: 2 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 45°C]

Rendimiento: 69 mg

RMN- 1 H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,4-11,8 (1H, s ancho), 9,48 (1H, s), 7,76 (2H, d), 7,53-7,42 (3H, m), 7,39 (2H, d), 7,31 (2H, d), 7,06-6,91 (3H, m), 4,92 (2H, s), 4,87 (2H, s), 3,45 (1H, d), 2,76 (2H, t), 2,40 (2H, t), 2,22-2,09 (1H, m), 1,94 (3H, s), 1,30-1,09 (1H, m), 1,01 (3H, d), 0,96-0,81 (1H, m), 0,76 (3H, t).

CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,62 min; m/z = 542 (M+H) $^+$.

Ejemplo 78 (*isómero 2*):

R_t 8,53 min; pureza >99%; >98% de ee (columna analítica s.o.)

Rendimiento: 66 mg

CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,62 min; m/z = 542 (M+H) $^+$.

Ejemplo 79 (*isómero 3*):

R_t 8,84 min; pureza >99%; >98% de ee (columna analítica s.o.)

Rendimiento: 37 mg

CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,62 min; m/z = 542 (M+H) $^+$.

Ejemplo 80 (*isómero 4*):

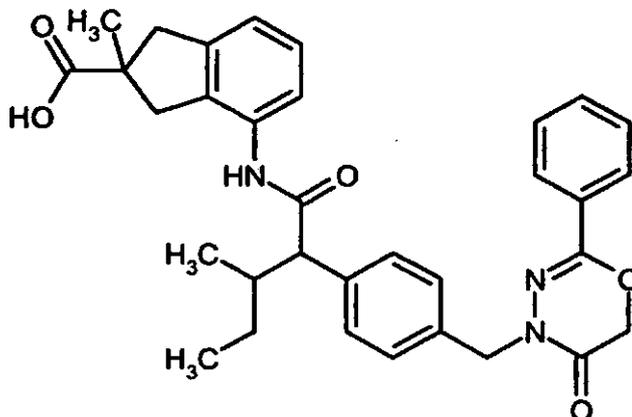
R_t 8,43 min; pureza >99%; >98% de ee (columna analítica s.o.)

Rendimiento: 37 mg

CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,62 min; m/z = 542 (M+H) $^+$.

Ejemplo 81

Ácido 2-metil-4-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil]pentanoil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico (*mezcla de isómeros*)

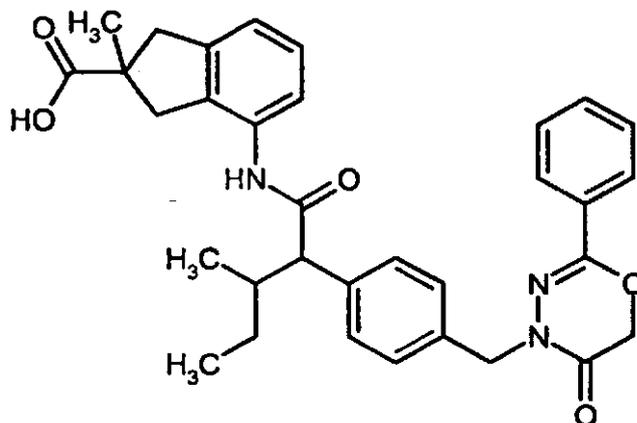


- 5 Se mezcló una disolución de 339 mg (0,60 mmol) de 2-metil-4-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo (ejemplo 160A) en 12 ml de THF y 6 ml de agua con 100 mg (2,39 mmol) de hidróxido de litio monohidratado y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Tras completar la reacción se retiró el THF a vacío, se diluyó la disolución de reacción con agua y a continuación se ajustó con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2. Se separó por filtración el sólido precipitado, se lavó con agua y se secó durante la noche a vacío a 45°C. Se obtuvieron 305 mg (0,55 mmol, 92% d. t.) del compuesto del título como mezcla de isómeros.

CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,13$ min; $m/z = 542$ (M+H)⁺.

10 Ejemplos 82-88

Ácido 2-metil-4-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico (isómero 1-7)



- 15 Se separaron a continuación 300 mg (0,54 mmol) de la mezcla de isómeros obtenida de ácido 2-metil-4-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}pentanoil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico (ejemplo 81) por medio de HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido trifluoroacético +1% de agua) 70:30 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30°C]. Se obtuvieron 7 fracciones que se cromatografiaron posteriormente otra vez en condiciones iguales.

20 Ejemplo 82 (isómero 1):

R_t 7,89 min; pureza >94% (columna s.o.)

Rendimiento: 16 mg

CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,32$ min; $m/z = 554$ (M+H)⁺.

25 Ejemplo 83 (isómero 2):

R_t 8,42 min; pureza >98,5% (columna s.o.)

Rendimiento: 84 mg

CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,32 min; m/z = 554 (M+H)⁺.

Ejemplo 84 (*isómero 3*):

5 R_t 9,22 min; pureza >98% (columna s.o.)

Rendimiento: 14 mg

CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,32 min; m/z = 554 (M+H)⁺.

Ejemplo 85 (*isómero 4*):

R_t 11,61 min; pureza >96,5% (columna s.o.)

10 Rendimiento: 25 mg

CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,32 min; m/z = 554 (M+H)⁺.

Ejemplo 86 (*isómero 5*):

R_t 13,40 min; pureza >97,3% (columna s.o.)

Rendimiento: 66 mg

15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,6-11,9 (1H, s ancho), 9,46 (1H, s), 7,76 (2H, d), 7,53-7,45 (3H, m), 7,39 (2H, d), 7,32 (3H, d), 7,04 (1H, m), 6,93 (1H, d), 4,91 (2H, s), 4,86 (2H, s), 3,49 (1H, d), 3,34-3,20 (2H, m), 2,75-2,61 (2H, m), 2,22-2,07 (1H, m), 1,63-1,49 (1H, m), 1,31-1,15 (1H, m), 1,23 (3H, s), 0,92 (3H, t), 0,62 (3H, d).

CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,32 min; m/z = 554 (M+H)⁺.

Ejemplo 87 (*isómero 6*):

20 R_t 14,78 min; pureza >97,2% (columna s.o.)

Rendimiento: 14 mg

CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,32 min; m/z = 554 (M+H)⁺.

Ejemplo 88 (*isómero 7*):

R_t 16,60 min; pureza >95,5% (columna s.o.)

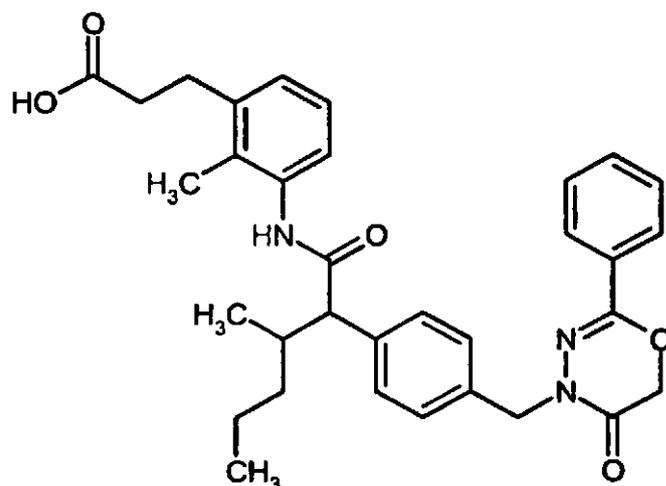
25 Rendimiento: 52 mg

CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,32 min; m/z = 554 (M+H)⁺.

Ejemplo 89

Ácido 3-{2-metil-3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil}hexanoil) amino]fenil}propanoico (*mezcla de isómeros*)

30

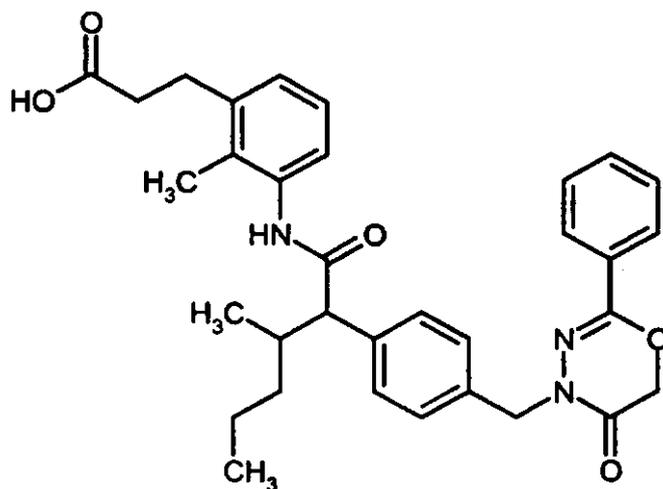


5 Se mezcló una disolución de 460 mg (0,75 mmol) de 3-{2-metil-3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}hexanoil)amino]fenil}propanoato de terc-butilo (ejemplo 163A) en 10 ml de diclorometano con 1,74 ml (22,56 mmol) de ácido trifluoroacético y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Entonces se concentró la mezcla de reacción a vacío hasta sequedad. Se obtuvieron 410 mg (0,74 mmol, 98% d. t.) del compuesto del título como mezcla de isómeros.

CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,40$ min; $m/z = 556$ (M+H)⁺.

Ejemplos 90-93

10 Ácido 3-{2-metil-3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}hexanoil)amino]fenil}propanoico (*isómero 1-4*)



15 Se separaron a continuación 400 mg (0,72 mmol) de la mezcla de isómeros obtenida de ácido 3-{2-metil-3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}hexanoil)amino]fenil}propanoico (ejemplo 89) por medio de HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 70:30 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40°C]. Se obtuvieron cuatro fracciones que se purificaron posteriormente mediante nueva cromatografía HPLC en fase quiral [condiciones como anteriormente, o columna: Daicel Chiralpak IA, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: metanol/(terc-butilmetiléter + 0,2% de ácido acético glacial) 7:93 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40°C].

Ejemplo 90 (*isómero 1*):

R_t 12,02 min; pureza >99%; >99% de ee

[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 80:20 (v/v); flujo: 2 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30°C]

Rendimiento: 94 mg

5 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 12,14 (1H, s), 9,48 (1H, s), 7,76 (2H, d), 7,53-7,41 (3H, m), 7,38 (2H, d), 7,31 (2H, d), 7,05-6,92 (3H, m), 4,92 (2H, s), 4,87 (2H, s), 3,40 (1H, d), 2,76 (2H, t), 2,41 (2H, t), 2,29-2:16 (1H, m), 1,94 (3H, s), 1,59-1,40 (2H, m), 1,34-1,18 (2H, m), 0,89 (3H, t), 0,63 (3H, d).

CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,29 min; m/z = 556 (M+H)⁺.

Ejemplo 91 (*isómero 2*):

R_t 15,06 min; pureza >99%; >99% de ee (columna analítica s.o.)

10 Rendimiento: 95 mg

CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,29 min; m/z = 556 (M+H)⁺.

Ejemplo 92 (*isómero 3*):

R_t 16,42 min; pureza >99%; >99% de ee (columna analítica s.o.)

Rendimiento: 32 mg

15 CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,29 min; m/z = 556 (M+H)⁺.

Ejemplo 93 (*isómero 4*):

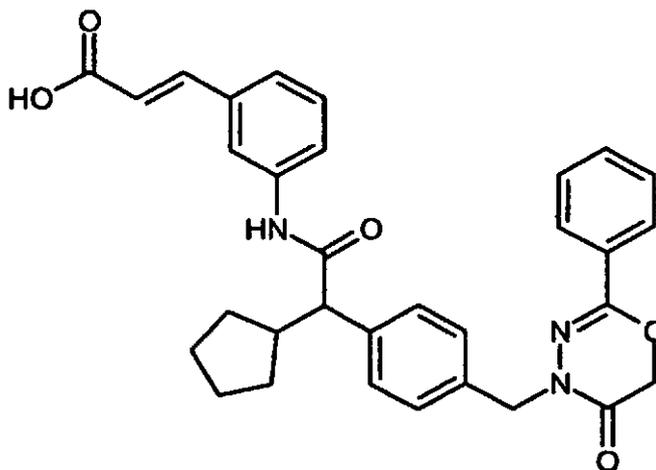
R_t 13,57 min; pureza >99%; >99% de ee (columna analítica s.o.)

Rendimiento: 40 mg

CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,29 min; m/z = 556 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 94

Ácido (2E)-3-{3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]fenil}prop-2-enoico (*enantiómero 1*)

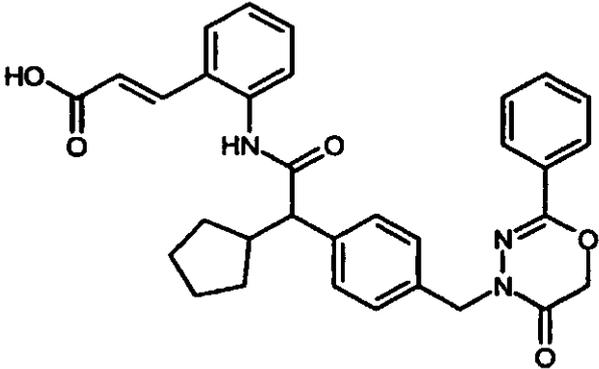
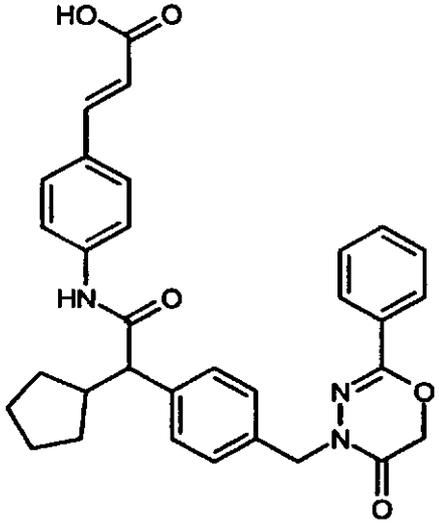


25 Procedimiento de preparación 5

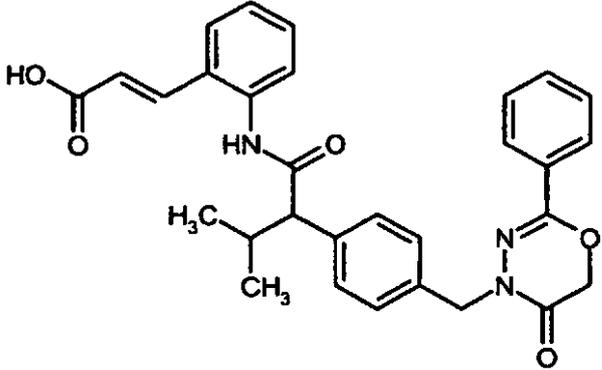
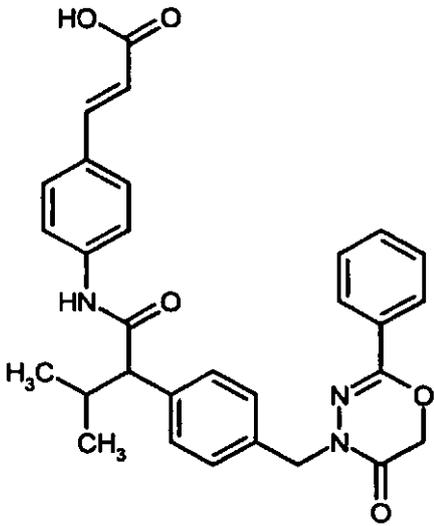
Se disolvieron 827 mg (1,461 mmol) de (2E)-3-{3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)amino]fenil}prop-2-enoato de etilo (ejemplo 174A) en 28 ml de dioxano/agua (3:1 v/v) y se mezclaron con 2,2 ml de disolución de hidróxido de sodio 1 N. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se acidificó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 N hasta pH 1 y se extrajo varias veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se obtuvieron 780 mg (95% d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,52$ min; $m/z = 538$ (M+H)⁺.

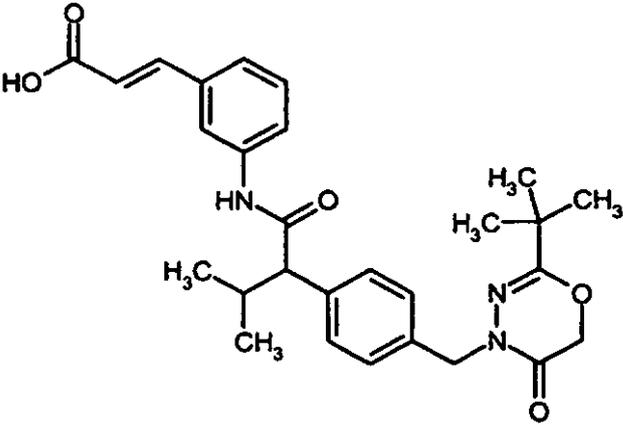
De manera análoga se obtuvieron los compuestos mencionados en la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
95	<p>Ácido (2E)-3-{2-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]fenil}prop-2-enoico (<i>enantiómero 1</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 5 (a partir del ej. 109A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,33$ min; $m/z = 538$ (M+H)⁺.</p>
96	<p>Ácido (2E)-3-{4-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]fenil}prop-2-enoico (<i>enantiómero 1</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 5 (a partir del ej. 111A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 12): $R_t = 2,56$ min; $m/z = 538$ (M+H)⁺.</p>

(continuación)

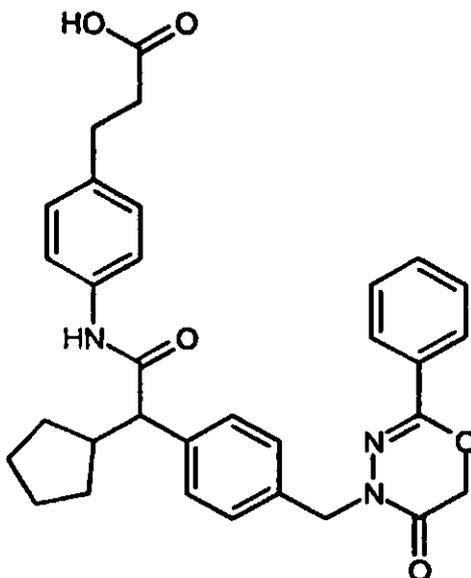
Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
97	<p>Ácido (2E)-3-{2-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-butanoil)amino]fenil}prop-2-enoico (<i>enantiómero 1</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 5 (a partir del ej. 192A)</p>	CL-EM (procedimiento 10): R _t = 2,04 min; m/z = 512 (M+H) ⁺ .
98	<p>Ácido (2E)-3-{4-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-butanoil)amino]fenil}prop-2-enoico (<i>enantiómero 1</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 5 (a partir del ej. 176A)</p>	CL-EM (procedimiento 11): R _t = 1,29 min; m/z = 512 (M+H) ⁺ .

(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
99	<p>Ácido (2E)-3-{3-[(2-{4-[(2-terc-butil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-3-metil-butanoil)amino]fenil}prop-2-enoico (<i>racemato</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 5 (a partir del ej. 178A)</p>	CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,65$ min; $m/z = 492$ (M+H) ⁺ .

Ejemplo 100

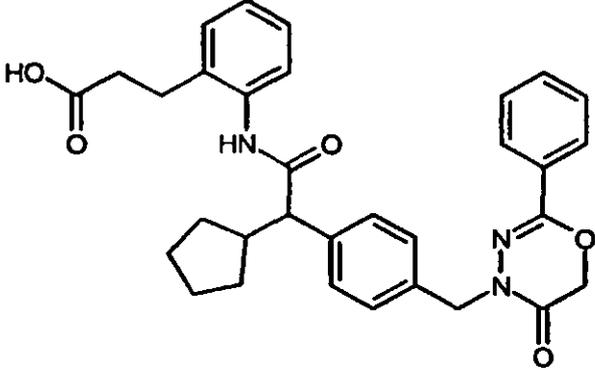
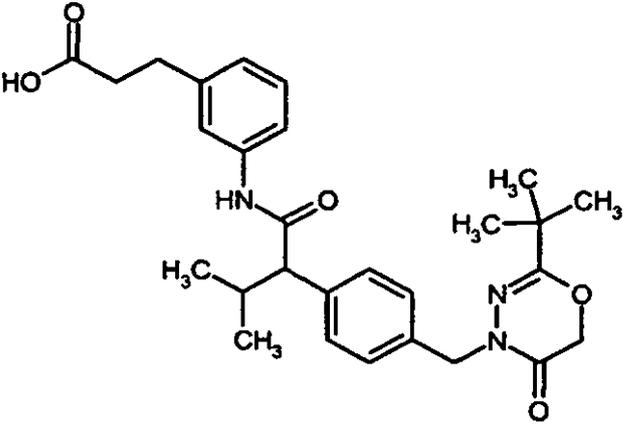
5 Ácido 3-{4-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]fenil}propanoico (*enantiómero 1*)



10 Se mezcló una disolución de 46 mg (0,085 mmol) de ácido (2E)-3-{4-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]fenil}prop-2-enoico (ejemplo 96) en 10 ml de etanol con 50 mg de paladio sobre carbón (10%). Bajo una atmósfera de hidrógeno se hidrogenó a presión normal durante 2 h. Después se filtró la mezcla de reacción a través de tonsil, se lavó posteriormente el residuo del filtro con etanol y los filtrados combinados se concentraron en rotavapor. Se purificó el producto bruto por medio de HPLC preparativa. Se obtuvieron 29 mg (63% d. t.) del compuesto del título.

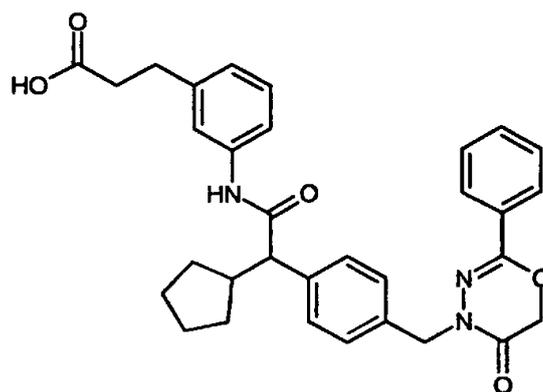
CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,35$ min; $m/z = 540$ (M+H)⁺.

De manera análoga se obtuvieron los compuestos mencionados en la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
<p>101</p>	<p>Ácido 3-{2-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)amino]fenil}propanoico (<i>enantiómero 1</i>)</p>  <p>(a partir del ej. 95)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): R_t= 1,33 min; m/z = 540 (M+H)⁺.</p>
<p>102</p>	<p>Ácido 3-{3-[(2-{4-[(2-terc-butil-5-oxo-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-3-metilbutanoil)-amino]fenil}propanoico (<i>racemato</i>)</p>  <p>(a partir del ej. 99)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): R_t= 1,32 min ;m/z = 494 (M+H)⁺.</p>

Ejemplo 103

5 Ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]fenil}propanoico
(*enantiómero 1*)



Procedimiento de preparación 6

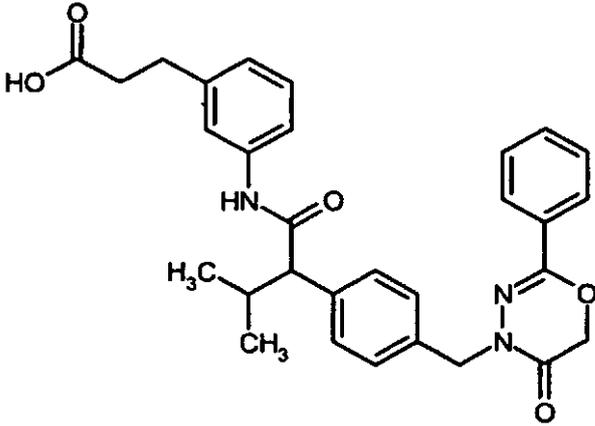
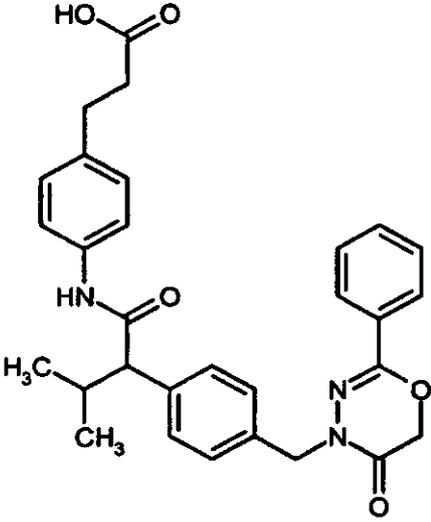
Se mezcló una disolución de 4,18 g (7,363 mmol) de 3-3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)amino]fenil]propanoato de etilo (ejemplo 180A) en 195 ml de dioxano/agua (4:1 v/v) con 11,05 ml de disolución de hidróxido de sodio 1 N. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, entonces se acidificó con ácido clorhídrico 1 N hasta pH 1 y se extrajo varias veces con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron en rotavapor. Se disolvió el producto bruto en éster etílico del ácido acético y se filtró a través de gel de sílice. Se mezcló el filtrado con carbón activo, se calentó a reflujo y se filtró a través de tonsil. Tras concentrar a vacío se obtuvieron 3,20 g (81% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,36$ min; $m/z = 540$ (M+H)⁺.

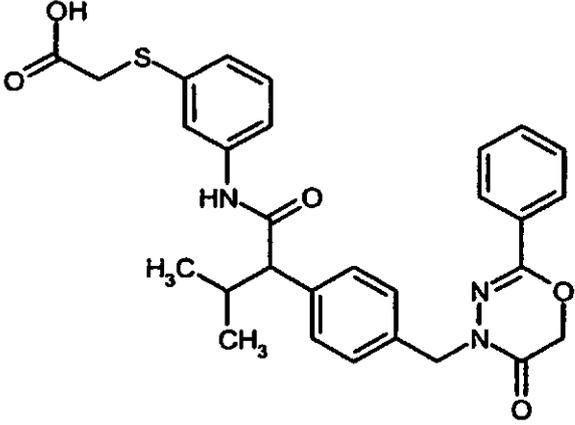
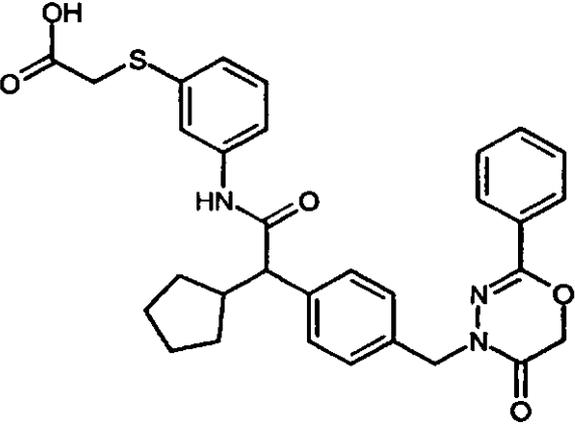
De manera análoga se obtuvieron los compuestos mencionados en la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
104	<p>Ácido {3-[(ciclopentil {4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H 1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)-amino]fenil}acético (<i>enantiómero 1</i>)</p> <p>Procedimiento de preparación 6 (a partir del ej. 110A)</p>	CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,16$ min; $m/z = 526$ (M+H) ⁺ .

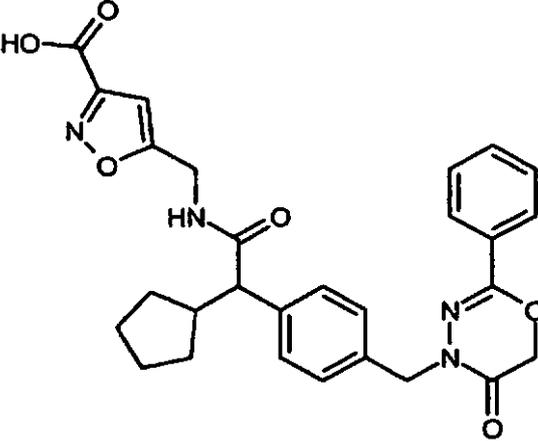
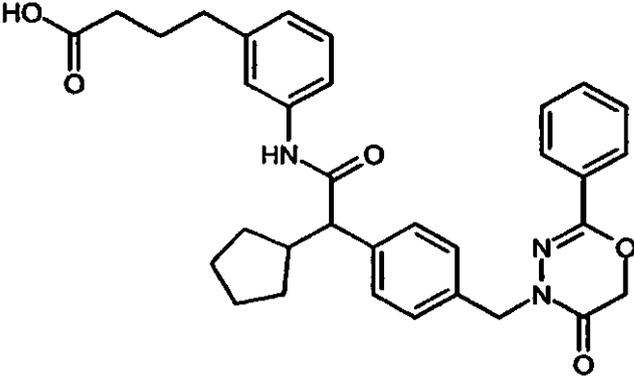
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
105	<p>Ácido 3-{3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoil)-amino]fenil}propanoico (enantiómero 1)</p>  <p>Procedimiento de preparación 6 (a partir del ej. 193A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,25-11,95 (1H, s ancho), 10,01 (1H, s), 7,76 (2H, d), 7,53-7,35 (7H, m), 7,32 (2H, d), 7,14 (1H, t), 6,86 (1H, d), 4,90 (2H, s), 4,84 (2H, s), 3,22 (1H, d), 2,74 (2H, t), 2,48 (2H, t), 2,40-2,22 (1H, m), 1,03 (3H, d), 0,65 (3H, d).</p> <p>CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,29 min; m/z = 514 (M+H)⁺.</p>
106	<p>Ácido 3-{4-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoil)-amino]fenil}propanoico (enantiómero 1)</p>  <p>Procedimiento de preparación 6 (a partir del ej. 186A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,07 min; m/z = 514 (M+H)⁺.</p>

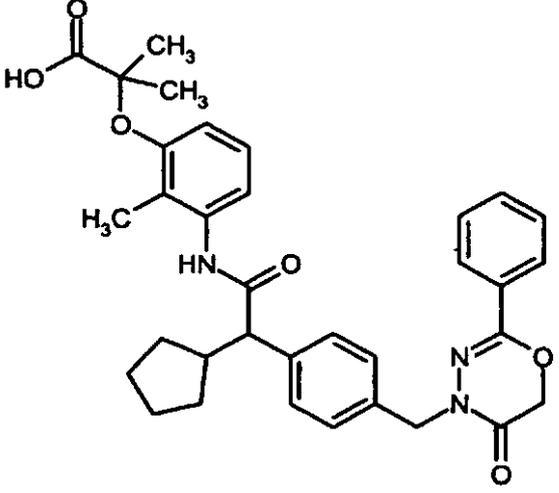
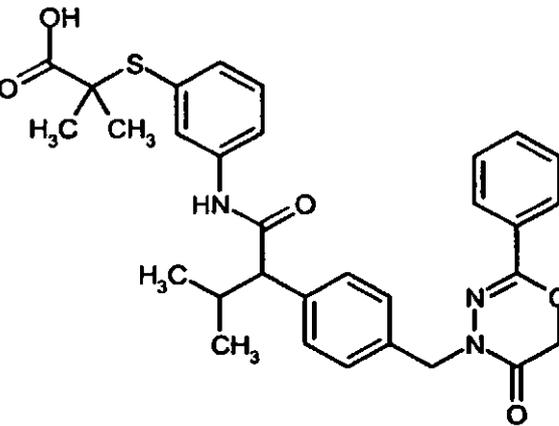
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
107	<p>Ácido ({3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoil)-amino]fenil}sulfanil)acético (<i>enantiómero 1</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 2 (a partir del ej. 137A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,85-12,65(1H, s ancho), 10,11 (1H, s), 7,77 (2H, d), 7,60 (1H, s), 7,53-7,40 (3H, m), 7,40-7,28 (5H, m), 7,19 (1H, t), 6,97 (1H, d), 4,90 (2H, s), 4,84 (2H, s), 3,74 (2H, s), 3,21 (1H, d), 2,39-2,25 (1H, m), 0,99 (3H, d), 0,66 (3H, d).</p> <p>CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,29 min; m/z = 532 (M+H)⁺.</p>
108	<p>Ácido ({3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)-amino]fenil}sulfanil)acético (<i>enantiómero 1</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 2 (a partir del ej. 138A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,85-12,60 (1H, s ancho), 10,09 (1H, s), 7,76 (2H, d), 7,60 (1H, s), 7,53-7,28 (8H, m), 7,20 (1H, t), 6,97 (1H, d), 4,90 (2H, s), 4,84 (2H, s), 3,74 (2H, s), 3,36 (1H, d), 2,64-2,47 (1H, m), 1,86-1,71 (1H, m), 1,71-1,15 (6H, m), 1,03-0,90 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,36 min; m/z = 558 (M+H)⁺.</p>

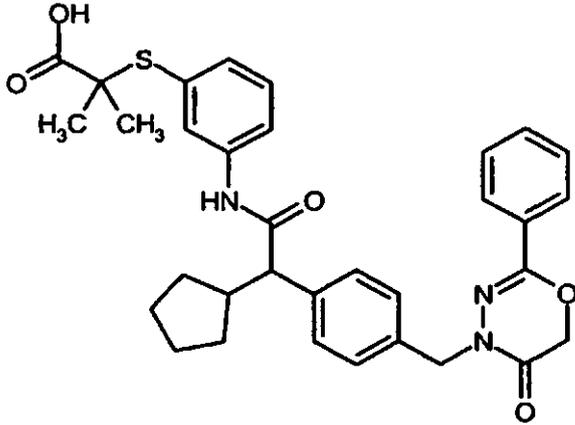
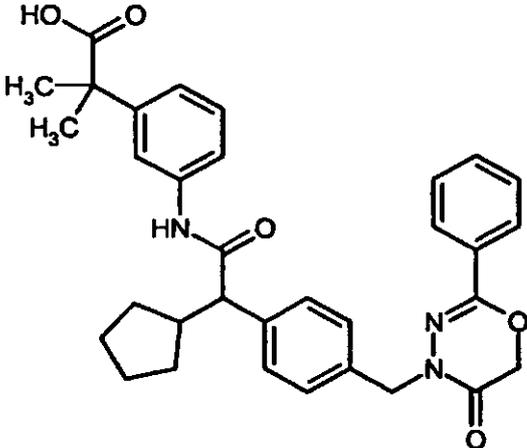
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
109	<p>Ácido 5-[[[ciclopentil {4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)amino]-metil]isoxazol-3-carboxílico (<i>enantiómero 1</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 2 (a partir del ej. 139A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 14,2-13,8 (1H, s ancho), 8,72 (1H, t), 7,77 (2H, d), 7,53-7,40 (3H, m), 7,38-7,22 (4H, m), 6,43 (1H, s), 4,91 (2H, s), 4,84 (2H, s), 4,54-4,40 (1H, m), 4,38-4,22 (1H, m), 3,21 (1H, d), 2,60-2,41 (1H, m), 1,79-1,11 (7H, m), 1,01-0,84 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,97 min; m/z = 517 (M+H)⁺.</p>
110	<p>Ácido 4-{3-[[[ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)-amino]fenil]butanoico</p>  <p>Procedimiento de preparación 1 (a partir del ej. 179A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,39 min; m/z = 554 (M+H)⁺.</p>

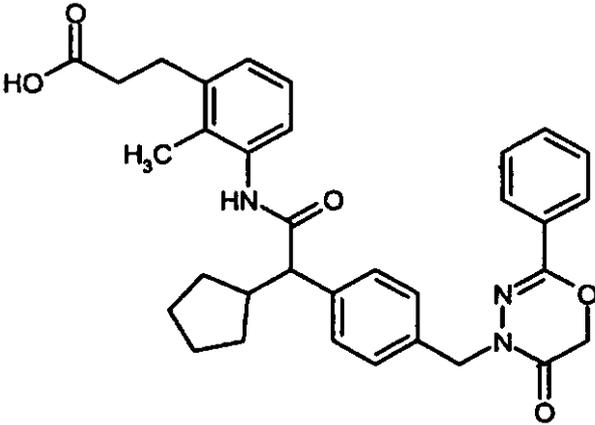
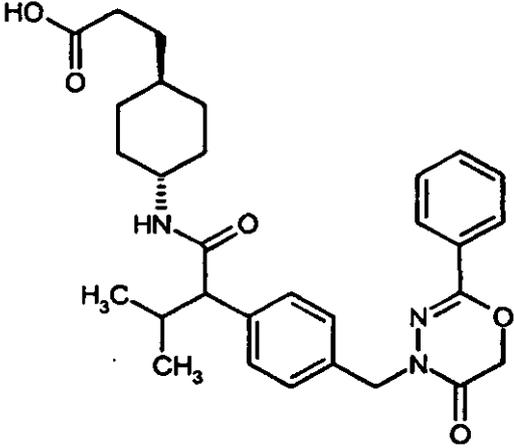
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
111	<p>Ácido 2-{3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil)acetil)-amino]-2-metilfenoxi}-2-metilpropanoico (<i>enantiómero 1</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 1 (a partir del ej. 177A)</p>	CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,40$ min; $m/z = 584$ (M+H) ⁺ .
112	<p>Ácido 2-metil-2-({3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil)-butanoil]amino]fenil]sulfanil)propanoico (<i>enantiómero 1</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 2 (a partir del ej. 140A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,70-12,45 (1H, s ancho), 10,17 (1H, s), 7,81-7,71 (3H, m), 7,59 (1H, d), 7,53-7,41 (3H, m), 7,38 (2H, d), 7,31 (2H, d), 7,26 (1H, t), 7,09 (1H, d), 4,90 (2H, s), 4,85 (2H, s), 3,22 (1H, d), 2,39-2,25 (1H, m), 1,36 (6H, s), 1,00 (3H, d), 0,66 (3H, d).</p> <p>CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,32$ min; $m/z = 560$ (M+H)⁺.</p>

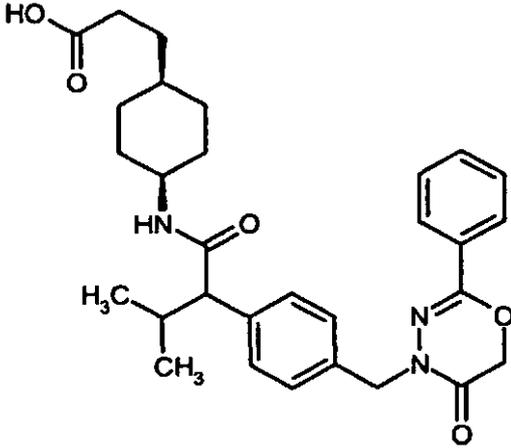
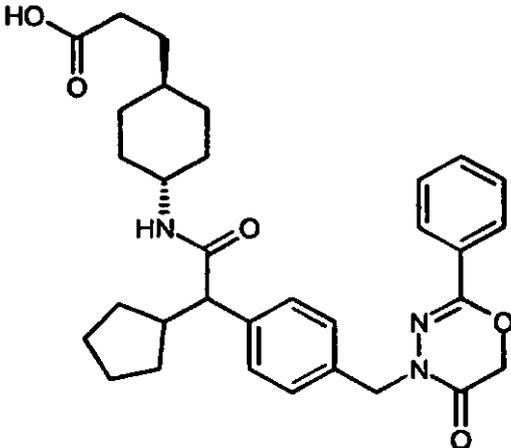
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
113	<p>Ácido 2-({3-[(ciclopentil {4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)-amino]fenil}sulfanil)-2-metilpropanoico (<i>enantiómero 1</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 2 (a partir del ej. 141A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,70-12,45 (1H, s ancho), 10,15 (1H, s), 7,75 (3H, t), 7,58 (1H, d), 7,53-7,40 (3H, m), 7,39 (2H, d), 7,32 (2H, d), 7,26 (1H, t), 7,09 (1H, d), 4,90 (2H, s), 4,84 (2H, s), 3,45-3,29 (1H, d), 2,65-2,47 (1H, m), 1,84-1,71 (1H, m), 1,69-1,41 (4H, m), 1,40-1,30 (1H, m), 1,36 (6H, s), 1,29-1,19 (1H, m), 1,06-0,89 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,43 min; m/z = 586 (M+H)⁺.</p>
114	<p>Ácido 2-3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)-amino]fenil)-2-metilpropanoico (<i>enantiómero 1</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 1 (a partir del ej. 181A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,30 min; m/z = 554 (M+H)⁺.</p>

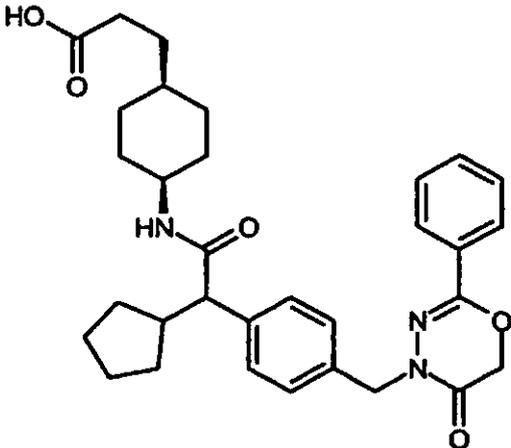
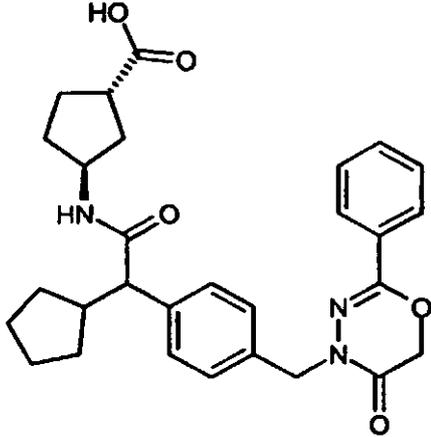
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
115	<p>Ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)-amino]-2-metilfenil}propanoico (<i>enantiómero 1</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 3 (a partir del ej. 175A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,14 (1H, s), 9,46 (1H, s), 7,77 (2H, d), 7,53-7,38 (5H, m), 7,31 (2H, d), 7,05-6,93 (3H, m), 4,92 (2H, s), 4,87 (2H, s), 3,45 (1H, d), 2,77 (2H, t), 2,65-2,47 (1H, m), 2,41 (2H, t), 1,96 (3H, s), 1,89-1,77 (1H, m), 1,74-1,27 (6H, m), 1,05-0,91 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,36 min; m/z = 554 (M+H)⁺.</p>
116	<p>Ácido 3-{trans-4-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-butanoil)amino]ciclohexil}propanoico (<i>enantiómero 1</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 2 (a partir del ej. 144A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,05-11,87 (1H, s ancho), 7,83 (1H, d), 7,76 (2H, d), 7,53-7,40 (3H, m), 7,32-7,22 (4H, m), 4,91 (2H, s), 4,84 (2H, s), 3,42-3,28 (1H, m), 2,93 (1H, d), 2,26-2,12 (3H, m), 1,87-1,76 (1H, m), 1,72-1,49 (3H, m), 1,41-1,32 (2H, m), 1,18-0,96 (3H, m), 0,96-0,77 (2H, m), 0,91 (3H, d), 0,59 (3H, d).</p> <p>CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,03 min; m/z = 520 (M+H)⁺.</p>

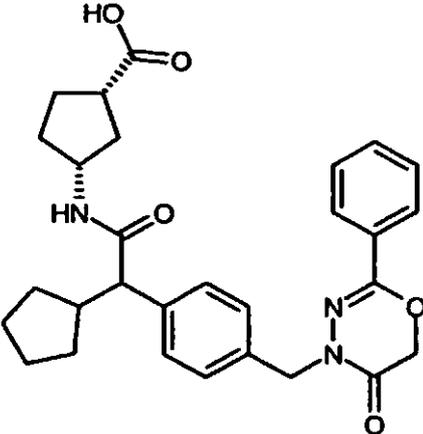
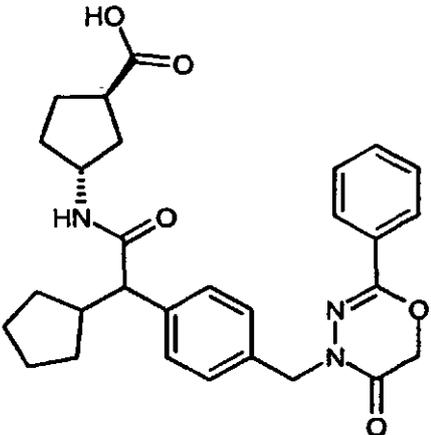
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
117	<p>Ácido 3-{cis-4-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil)-butanoil)amino]ciclohexil}propanoico (<i>enantiómero 1</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 2 (a partir del ej. 145A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,05-11,90 (1H, s ancho), 7,82-7,72 (3H, m), 7,53-7,41 (3H, m), 7,35-7,22 (4H, m), 4,91 (2H, s), 4,84 (2H, s), 3,73-3,62 (1H, m), 3,11 (1H, d), 2,27-2,12 (3H, m), 1,63-1,50 (1H, m), 1,50-1,20 (10H, m), 0,92 (3H, d), 0,61 (3H, d).</p> <p>CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,04 min; m/z = 520 (M+H)⁺.</p>
118	<p>Ácido 3-{trans-4-[(ciclopentil {4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil)-acetil)amino]ciclohexil}propanoico (<i>enantiómero 1</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 2 (a partir del ej. 148A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,2-11,8 (1H, s ancho), 7,81 (1H, d), 7,77 (2H, d), 7,54-7,40 (3H, m), 7,28 (4H, q), 4,91 (2H, s), 4,83 (2H, s), 3,44-3,24 (1H, m), 3,08 (1H, d), 2,57-2,38 (1H, m), 2,17 (2H, t), 1,85-1,74 (1H, m), 1,74-0,96 (15H, m), 0,96-0,77 (3H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,61 min; m/z = 546 (M+H)⁺.</p>

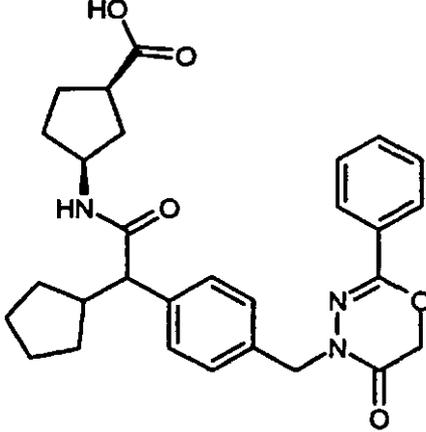
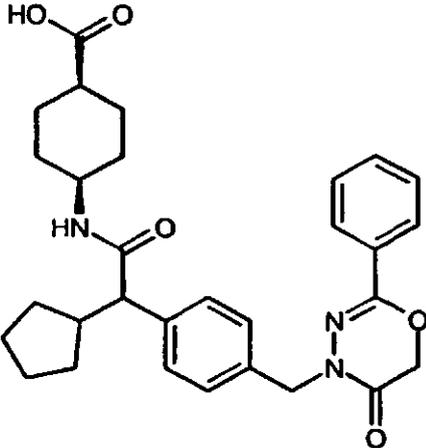
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
119	<p>Ácido 3-{cis-4-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]ciclohexil}propanoico (<i>enantiómero 1</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 2 (a partir del ej. 149A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 11,98 (1H, s), 7,77 (3H, d), 7,54-7,41 (3H, m), 7,33 (2H, d), 7,26 (2H, d), 4,91 (2H, s), 4,84 (2H, s), 3,74-3,62 (1H, m), 3,26 (1H, d), 2,57-2,39 (1H, m), 2,19 (2H, t), 1,72-1,20 (17H, m), 0,99-0,79 (2H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,60 min; m/z = 546 (M+H)⁺.</p>
120	<p>Ácido (1S,3S)-3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]ciclopentancarboxílico (<i>enantiómero 1</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 2 (a partir del ej. 152A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,05 (1H, s), 7,98 (1H, d), 7,77 (2H, d), 7,53-7,41 (3H, m), 7,29(4H, c), 4,91 (2H, s), 4,84 (2H, s), 4,01-3,92 (1H, m), 3,09 (1H, d), 2,84-2,72 (1H, m), 2,58-2,39 (1H, m), 1,96-1,79 (3H, m), 1,74-1,11 (10H, m), 0,95-0,81 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,45 min; m/z = 504 (M+H)⁺.</p>

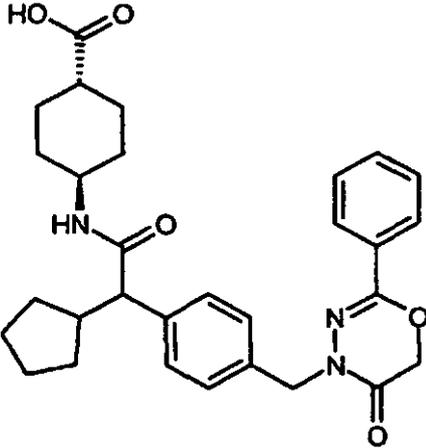
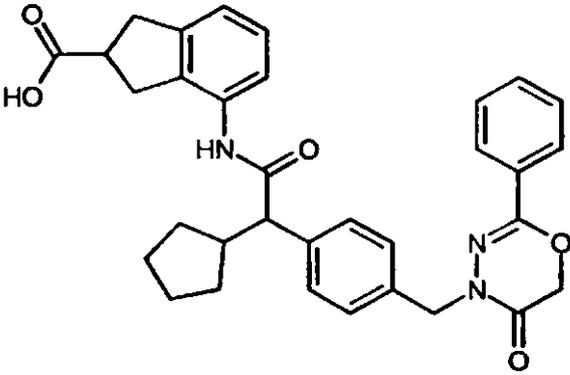
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
121	<p>Ácido (1S,3R)-3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]ciclopentancarboxílico (<i>enantiómero 1</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 2 (a partir del ej. 153A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,06 (1H, s), 8,00 (1H, d), 7,77 (2H, d), 7,53-7,40 (3H, m), 7,28 (4H, c), 4,91 (2H, s), 4,84 (2H, s), 3,97-3,83 (1H, m), 3,10 (1H, d), 2,72-2,60 (1H, m), 2,57-2,38 (1H, m), 2,21-1,98 (1H, m), 1,82-1,25 (11H, m), 1,25-1,12 (1H, m), 0,96-0,81 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,42 min; m/z = 504 (M+H)⁺.</p>
122	<p>Ácido (1R,3R)-3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]ciclopentancarboxílico (<i>enantiómero 1</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 2 (a partir del ej. 154A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,06 (1H, s), 7,97 (1H, d), 7,77 (2H, d), 7,53-7,41 (3H, m), 7,28 (4H, c), 4,91 (2H, s), 4,84 (2H, s), 4,03-3,92 (1H, m), 3,09 (1H, d), 2,84-2,72 (1H, m), 2,58-2,39 (1H, m), 1,99-1,11 (13H, m), 0,95-0,81 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,42 min; m/z = 504 (M+H)⁺.</p>

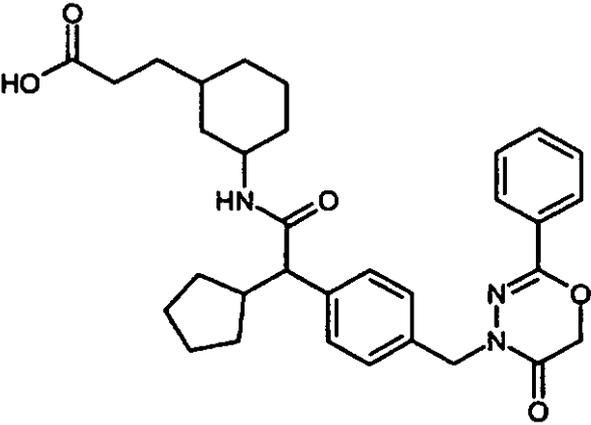
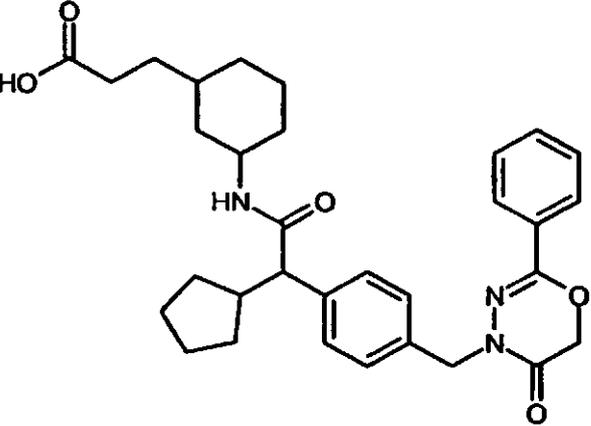
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
123	<p>Ácido (1R,3S)-3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]ciclopentancarboxílico (<i>enantiómero 1</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 2 (a partir del ej. 155A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,05 (1H, s), 8,00 (1H, d), 7,77 (2H, d), 7,53-7,40 (3H, m), 7,28 (4H, c), 4,91 (2H, s), 4,84 (2H, s), 3,97-3,83 (1H, m), 3,10 (1H, d), 2,72-2,60 (1H, m), 2,57-2,38 (1H, m), 2,21-1,98 (1H, m), 1,82-1,25 (11H, m), 1,25-1,12 (1H, m), 0,96-0,81 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,24 min; m/z = 504 (M+H)⁺.</p>
124	<p>Ácido cis-4-[(ciclopentil {4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)-amino]ciclohexancarboxílico (<i>enantiómero 1</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 2 (a partir del ej. 159A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,15-11,92 (1H, s ancho), 7,85 (1H, d), 7,77 (2H, d), 7,53-7,40 (3H, m), 7,28 (4H, q), 4,91 (2H, s), 4,83 (2H, s), 3,45-3,29 (1H, m), 3,09 (1H, d), 2,56-2,39 (1H, m), 2,25-2,04 (1H, m), 1,92-1,77 (3H, m), 1,75-1,63 (1H, m), 1,63-1,01 (10H, m), 0,95-0,81 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,28 min; m/z = 518 (M+H)⁺.</p>

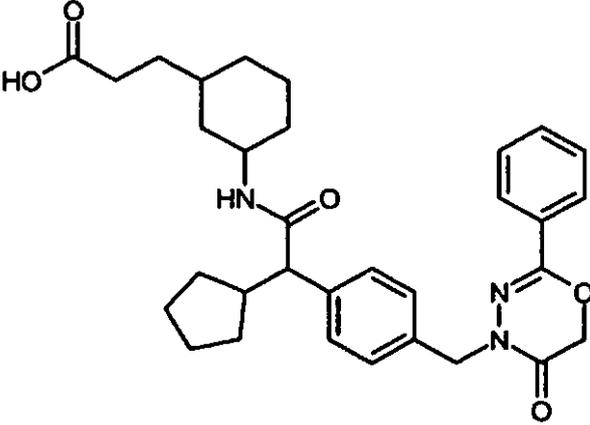
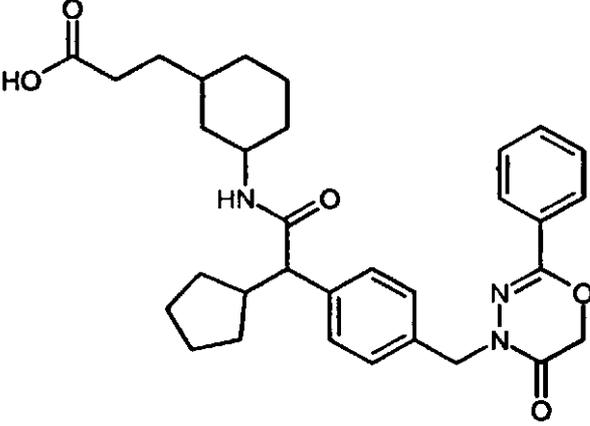
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
125	<p>Ácido trans-4-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]ciclohexancarboxílico (<i>enantiómero 1</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 2 (a partir del ej. 158A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,3-11,9 (1H, s ancho), 7,85 (1H, d), 7,77 (2H, d), 7,53-7,40 (3H, m), 7,29 (4H, c), 4,91 (2H, s), 4,83 (2H, s), 3,67-3,53 (1H, m), 3,21 (1H, d), 2,57-2,39 (1H, m), 2,38-2,27 (1H, m), 1,87-1,72 (2H, m), 1,72-1,36 (10H, m), 1,36-1,24 (2H, m), 1,24-1,13 (1H, m), 0,95-0,81 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,27 min; m/z = 518 (M+H)⁺.</p>
126	<p>Ácido 4-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H 1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico (<i>enantiómero 1</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 2 (a partir del ej. 105A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,4-12,2 (1H, s ancho), 9,48 (1H, s), 7,77 (2H, d), 7,53-7,38 (5H, m), 7,31 (2H, d), 7,27 (1H, d), 7,04 (1H, t), 6,96 (1H, d), 4,91 (2H, s), 4,85 (2H, s), 3,52 (1H, d), 3,28-3,19 (1H, m), 3,14-3,06 (2H, m), 3,06-2,98 (2H, m), 2,63-2,45 (1H, m), 1,85-1,72 (1H, m), 1,72-1,20 (6H, m), 1,02-0,90 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,23 min; m/z = 552 (M+H)⁺.</p>

(continuación)

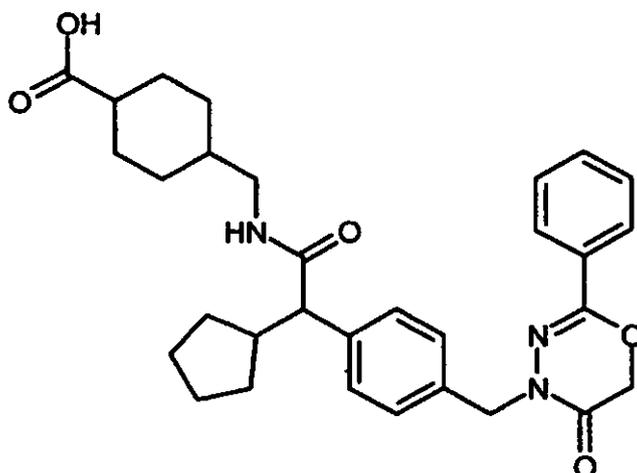
Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
127	<p>Ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)-amino]ciclohexil}propanoico (isómero 1)</p>  <p>Procedimiento de preparación 2 (a partir del ej. 188A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,05-11,85 (1H, s ancho), 7,81-7,71 (3H, m), 7,53-7,41 (3H, m), 7,33 (2H, d), 7,27 (2H, d), 4,91 (2H, s), 4,83 (2H, s), 3,82-3,72 (1H, m), 3,26 (1H, d), 2,57-2,39 (1H, m), 2,08 (2H, t), 1,72-1,57 (2H, m), 1,57-1,28 (12H, m), 1,28-1,17 (2H, m), 1,17-1,06 (1H, m), 1,02-0,82 (2H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,66 min; m/z = 546 (M+H)⁺.</p>
128	<p>Ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)-amino]ciclohexil}propanoico (isómero 2)</p>  <p>Procedimiento de preparación 2 (a partir del ej. 189A)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,60 min; m/z = 546 (M+H)⁺.</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura, procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
129	<p>Ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)-amino]ciclohexil}propanoico (isómero 3)</p>  <p>Procedimiento de preparación 2 (a partir del ej. 190A)</p>	CL-EM (procedimiento 7): R _t = 2,61 min; m/z = 546 (M+H) ⁺ .
130	<p>Ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)-amino]ciclohexil}propanoico (isómero 4)</p>  <p>Procedimiento de preparación 2 (a partir del ej. 191A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 11,94 (1H, s), 7,82 (1H, d), 7,77 (2H, d), 7,53-7,40(3H, m), 7,29(4H, q), 4,91 (2H, s), 4,84 (2H, s), 3,48-3,35 (1H, m), 3,07 (1H, d), 2,57-2,38 (1H, m), 2,13 (2H, t), 1,82-1,72 (1H, m), 1,72-1,11 (13H, m), 1,08-0,94 (2H, m), 0,94-0,79 (1H, m), 0,79-0,62 (2H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,66 min; m/z = 546 (M+H)⁺.</p>

Ejemplo 131

5 Ácido 4-[[[ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1, 3, 4-oxadiazin-4-il)metil]fenil} acetil)-amino] metil] ciclohexancarboxílico (isómero 1)



Procedimiento de preparación 7

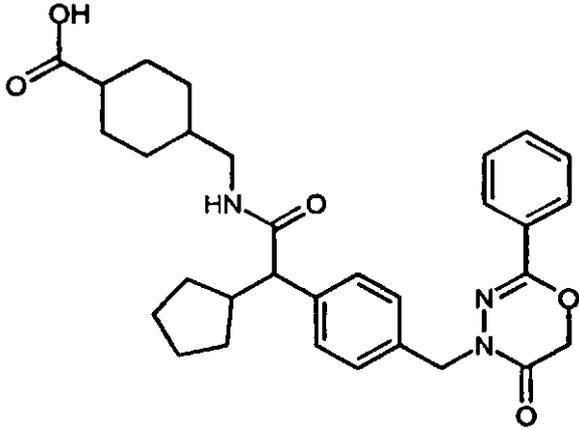
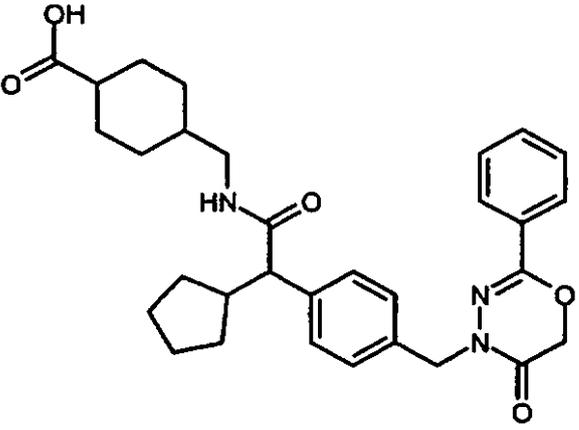
- 5 Se mezcló una disolución de 31 mg (55 mmol) de 4-[[[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)amino]metil]ciclohexanocarboxilato de etilo (ejemplo 127A) en 3 ml de dioxano con 0,55 ml (1,11 mmol) de disolución de hidróxido de sodio 2 M y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Entonces se extrajo la mezcla de reacción una vez con terc-butilmetiléter. A continuación se ajustó la fase acuosa con ácido clorhídrico 1 M hasta pH 2 y se extrajo dos veces con éster etílico del ácido acético. Se combinaron las fases de acetato de etilo y se secaron sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se eliminó el disolvente hasta sequedad. Se obtuvieron 25 mg (47 mmol, 85% d. t.) del compuesto del título como sólido incoloro.
- 10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 11,97 (1H, s ancho), 7,93-7,90 (1H, t), 7,77-7,75 (2H, m), 7,52-7,43 (3H, m), 7,32-7,25 (4H, m), 4,90 (2H, s), 4,83 (2H, s), 3,62-3,59 (1H, m), 3,15-3,13 (1H, d), 2,97-2,90 (1H, m), 2,72-2,66 (1H, m), 2,08-2,02 (1H, m), 1,84-0,78 (17H, m).

CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,09 min; m/z = 531 (M+H)⁺.

De manera análoga se obtuvieron los compuestos mencionados en la siguiente tabla:

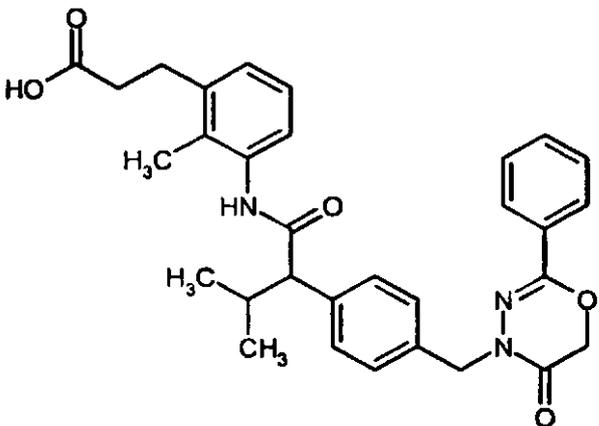
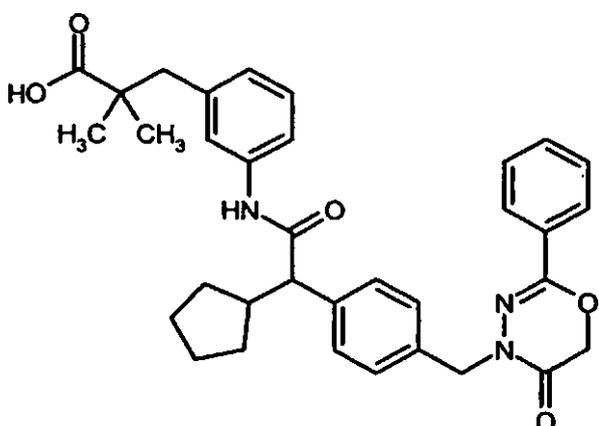
Ejemplo	Nombre/estructura procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
132	<p>Ácido 4-[[[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)amino]metil]ciclohexanocarboxílico (<i>isómero 2</i>)</p> <p>Procedimiento de preparación 7 (a partir del ej. 128A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 11,97 (1H, s ancho), 7,93-7,90 (1H, t), 7,77-7,75 (2H, m), 7,52-7,43 (3H, m), 7,32-7,25 (4H, m), 4,90 (2H, s), 4,83 (2H, s), 3,62-3,58 (1H, m), 3,15-3,13 (1H, d), 2,97-2,91 (1H, m), 2,72-2,63 (1H, m), 2,08-2,02 (1H, m), 1,84-0,78 (17H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,31 min; m/z = 532 (M+H)⁺.</p>

(continuación)

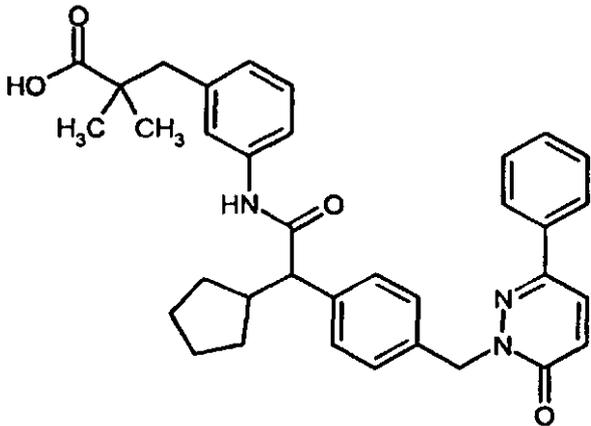
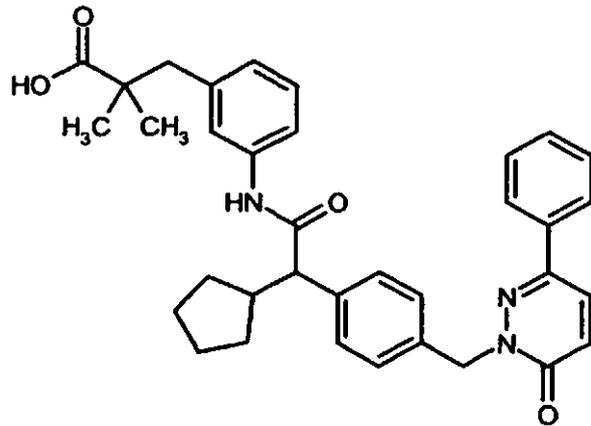
Ejemplo	Nombre/estructura procedimiento de preparación/producto de partida	Datos analíticos
133	<p>Ácido 4-[[[ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)amino]metil]ciclohexancarboxílico (<i>isómero 3</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 7 (a partir del ej. 129A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,00 (1H, s ancho), 7,93-7,90 (1H, t), 7,78-7,75 (2H, m), 7,52-7,43 (3H, m), 7,31-7,23 (4H, m), 4,90 (2H, s), 4,83 (2H, s), 3,13-3,11 (1H, d), 3,00-2,95 (1H, m), 2,73-2,67 (1H, m), 2,37-2,33 (1H, m), 1,76-0,86 (18H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,31 min; m/z = 532 (M+H)⁺.</p>
134	<p>Ácido 4-[[[ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)amino]metil]ciclohexancarboxílico (<i>isómero 4</i>)</p>  <p>Procedimiento de preparación 7 (a partir del ej. 130A)</p>	<p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,01 (1H, s ancho), 7,93-7,90 (1H, t), 7,78-7,75 (2H, m), 7,51-7,43 (3H, m), 7,32-7,25 (4H, m), 4,90 (2H, s), 4,84 (2H, s), 3,14-3,11 (1H, d), 3,02-2,95 (1H, m), 2,73-2,69 (1H, m), 2,36-2,34 (1H, m), 1,80-0,80 (18H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,31 min; m/z = 532 (M+H)⁺.</p>

De manera análoga al ejemplo de realización 1, 2 y 3 se prepararon los compuestos mencionados en la siguiente tabla:

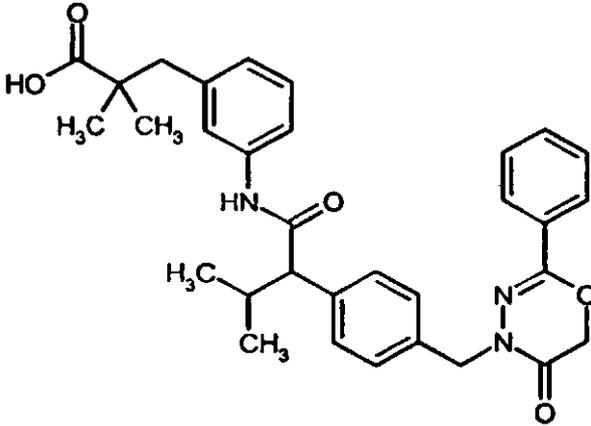
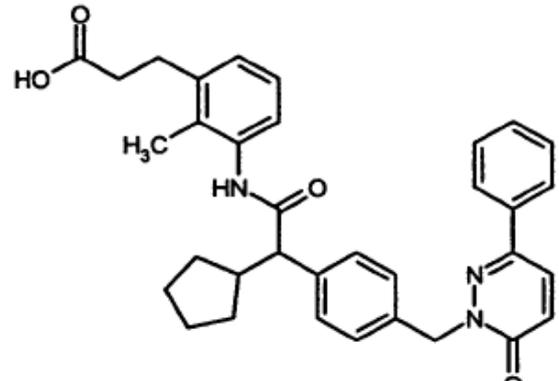
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
135	<p>Ácido 3-{2-metil-3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil)-butanoil)amino]fenil}propanoico</p>  <p>(a partir de 3-{2-metil-3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)-metil]fenil}butanoil)amino]fenil}propanoato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,08 min; m/z = 528 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,48 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,42-7,54 (m, 3H), 7,39 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 6,94-7,04 (m, 3H), 4,92 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,31 (d, 1H), 2,76 (t, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,25-2,37 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,05 (d, 3H), 0,67 (d, 3H).</p>
136	<p>Ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil)acetil)-amino]fenil}-2,2-dimetilpropanoico</p>  <p>(a partir de 3-{3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil)-acetil)amino]fenil}-2,2-dimetilpropanoato de metilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,79 min; m/z = 568 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,01-12,37 (s a, 1H), 9,98 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,36-7,55 (m, 6H), 7,28-7,37 (m, 3H), 7,13 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,31 (d, 1H), 2,67-2,75 (s, 2H), 2,47-2,64 (m, 1H), 1,71-1,85 (m, 1H), 1,18-1,71 (m, 6H), 1,04 (s, 6H), 0,89-0,99 (m, 1H).</p>

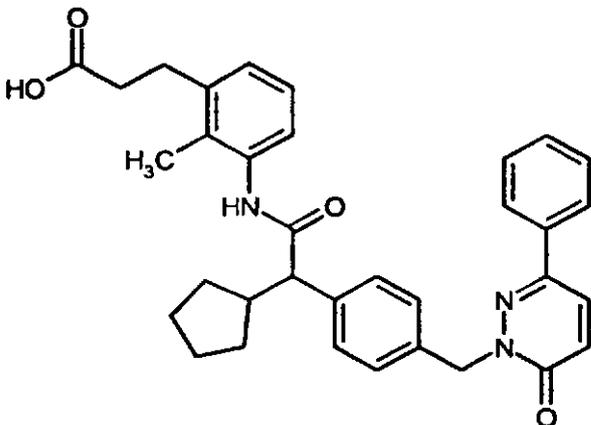
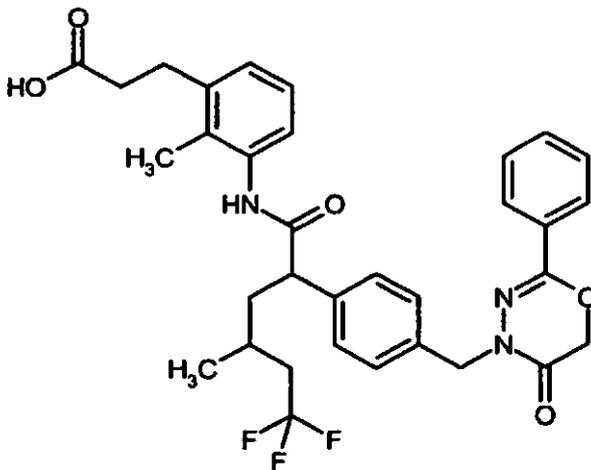
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
137	<p>Ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetil)amino]fenil}-2,2-dimetilpropanoico (<i>enantiómero 1</i>)</p>  <p>(a partir de 3-{3-[(ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenil-piridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-fenil}-2,2-dimetilpropanoato de metilo (<i>enantiómero 1</i>))</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,74 min; m/z = 564 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,10 (s a, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,41-7,52 (m, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,28-7,35 (m, 3H), 7,13 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,37 (d, 1H), 2,70 (s, 2H), 2,47-2,61 (m, 1H), 1,72-1,83 (m, 1H), 1,14-1,68 (m, 6H), 1,05 (s, 6H), 0,91-1,00 (m, 1H).</p>
138	<p>Ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetil)amino]fenil}-2,2-dimetilpropanoico (<i>enantiómero 2</i>)</p>  <p>(a partir de 3-{3-[(ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenil-piridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-fenil}-2,2-dimetilpropanoato de metilo (<i>enantiómero 2</i>))</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,74 min; m/z = 564 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,10 (s a, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,41-7,52 (m, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,28-7,35 (m, 3H), 7,13 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,37 (d, 1H), 2,70 (s, 2H), 2,47-2,61 (m, 1H), 1,72-1,83 (m, 1H), 1,14-1,68 (m, 6H), 1,05 (s, 6H), 0,91-1,00 (m, 1H).</p>

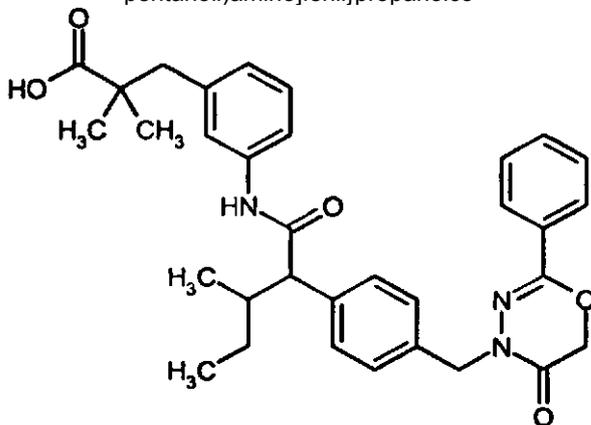
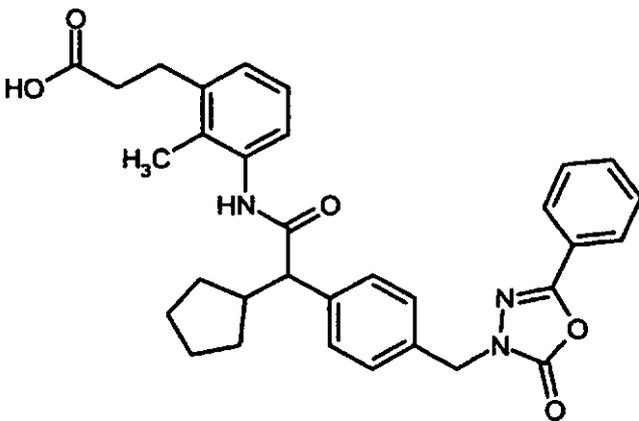
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
139	<p>Ácido 2,2-dimetil-3-{3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil)-butanoil)amino]fenil}propanoico</p>  <p>(a partir de 2,2-dimetil-3-{3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)-metil]fenil}butanoil)amino]fenil}propanoato de metilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,31 min; m/z = 542 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,22 (s a, 1H), 10,00 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,40-7,52 (m, 4H), 7,37 (d, 2H), 7,27-7,35 (m, 3H), 7,13 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 3,23 (d, 1H), 2,70 (s, 2H), 2,24-2,39 (m, 1H), 1,04 (s, 6H), 0,99 (d, 3H), 0,65 (d, 3H).</p>
140	<p>Ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metil-fenil}propanoico (enantiómero 1)</p>  <p>(a partir de 3-{3-[(ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetil)-amino]-2-metilfenil}propanoato de terc-butilo (enantiómero 1))</p>	<p>CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,12 min; m/z = 550 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,83-12,43 (s a, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,44-7,53 (m, 3H), 7,40 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,92-7,05 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 3,45 (d, 1H), 2,78 (t, 2H), 2,55-2,63 (m, 1H), 2,42 (t, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,29-1,88 (m, 7H), 0,96 (dd, 1H).</p>

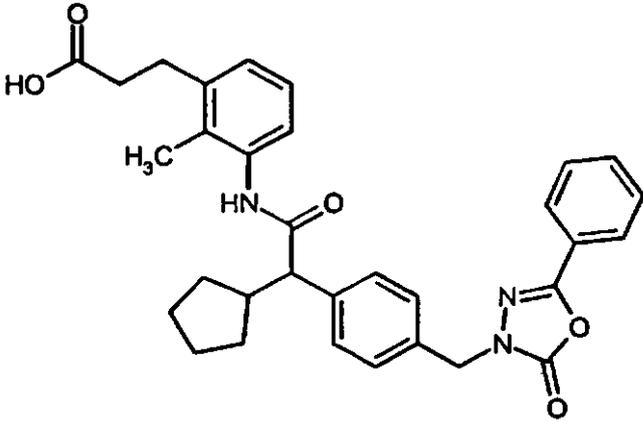
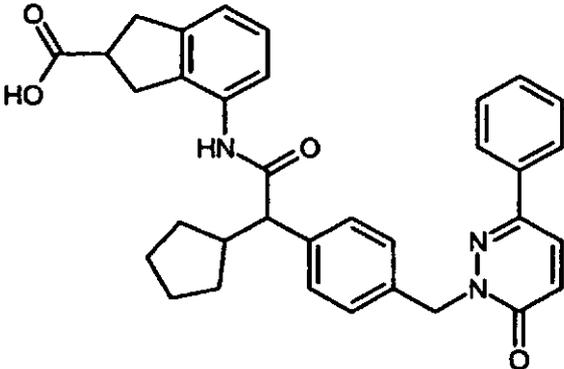
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
141	<p>Ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metil-fenil}propanoico (<i>enantiómero 2</i>)</p>  <p>(a partir de 3-{3-[(ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetil)-amino]-2-metilfenil}propanoato de terc-butilo (<i>enantiómero 2</i>))</p>	<p>CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,12 min; m/z = 550 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,83-12,43 (s a, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,44-7,53 (m, 3H), 7,40 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,92-7,05 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 3,45 (d, 1H), 2,78 (t, 2H), 2,55-2,63 (m, 1H), 2,42 (t, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,29-1,88 (m, 7H), 0,96 (dd, 1H).</p> <p>[α]_D²⁰ = +48,0°, c = 0,26, metanol.</p>
142	<p>Ácido 3-{2-metil-3-[(6,6,6-trifluoro-4-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)-metil]fenil}hexanoil)amino]fenil}propanoico</p>  <p>(a partir de 3-{2-metil-3-[(6,6,6-trifluoro-4-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}hexanoil)amino]fenil}-propanoato de metilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,25 min; m/z = 610 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,14 (s, 1H), 9,54 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,42-7,54 (m, 3H), 7,40 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 6,95-7,05 (m, 3H), 4,91 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,91 (m, 1H), 2,74-2,81 (m, 2H), 2,37-2,45 (m, 2H), 2,26-2,37 (m, 1H), 2,07-2,26 (m, 1H), 1,91-1,99 (m, 3H), 1,75-1,87 (m, 1H), 1,43-1,72 (m, 3H), 1,08 (d, 1H), 1,01 (d, 1H).</p>

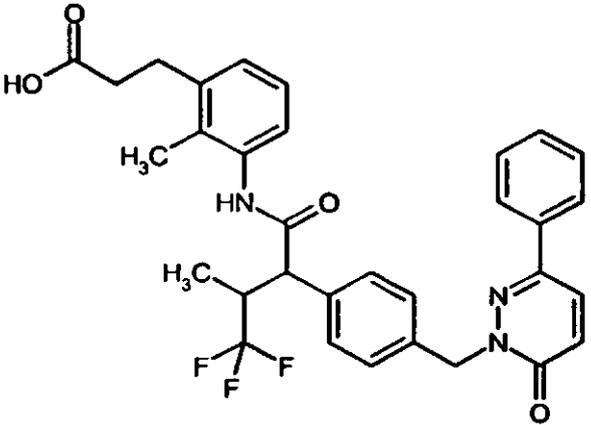
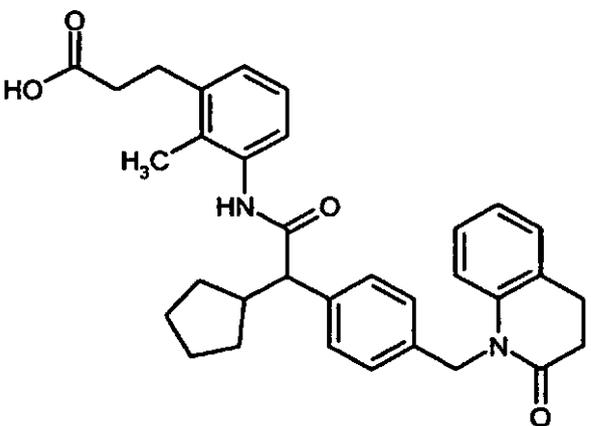
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
143	<p>Ácido 2,2-dimetil-3-{3-[(3-metil-2-(4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil)-pentanoil)amino]fenil}propanoico</p>  <p>(a partir de 2,2-dimetil-3-{3-[(3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)-metil]fenil}pentanoil)amino]fenil}propanoato de metilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): R_t 1,44 min; m/z = 556 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 10,01 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,41-7,52 (m, 4H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 3H), 7,13 (t, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 2,70 (s a, 2H), 2,16 (d, 1H), 1,52 (d, 1H), 1,11-1,25 (m, 2H), 1,04 (s a, 6H), 0,90 (t, 3H), 0,61 (d, 3H).</p>
144	<p>Ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[(2-oxo-5-fenil-1,3,4-oxa-diazol-3(2H-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico (<i>enantiómero 1</i>)</p>  <p>(a partir de 3-{3-[(ciclopentil{4-[(2-oxo-5-fenil-1,3,4-oxadiazol-3(2H-il)metil]fenil}-acetil)amino]-2-metilfenil}propanoato de terc-butilo (<i>enantiómero 1</i>))</p>	<p>CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,22 min; m/z = 540 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,95-12,34 (s a, 1H), 9,48 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,50-7,62 (m, 3H), 7,44 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 6,94-7,06 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 3,48 (d, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,43 (t, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,78-1,90 (m, 1H), 1,30-1,71 (m, 6H), 0,94-1,03 (m, 2H).</p>

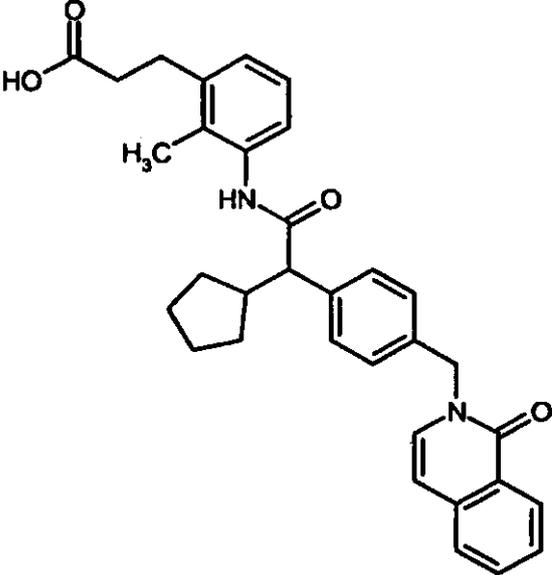
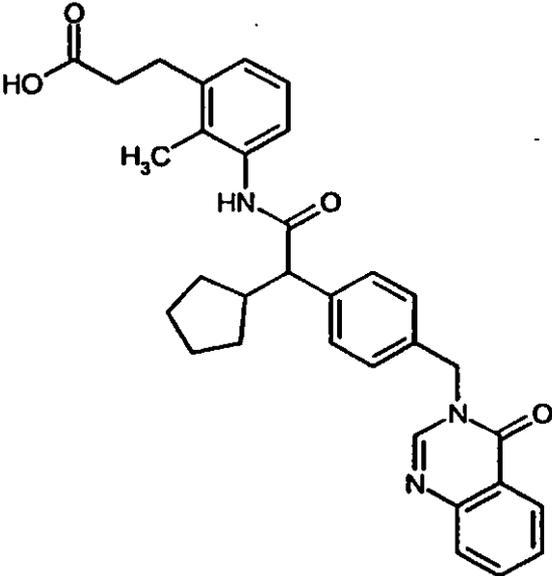
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
145	<p>Ácido 3-{3-[(ciclo-pentil{4-[(2-oxo-5-fenil-1,3,4-oxa-diazol-3(2H)-il)metil]fenil}-acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico (<i>enantiómero 2</i>)</p>  <p>(a partir de 3-{3-[(ciclo-pentil{4-[(2-oxo-5-fenil-1,3,4-oxadiazol-3(2H)-il)metil]fenil}-acetil)amino]-2-metilfenil}propanoato de terc-butilo (<i>enantiómero 2</i>))</p>	<p>CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,22 min; m/z = 540 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,95-12,34 (s a, 1H), 9,48 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,50-7,62 (m, 3H), 7,44 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 6,94-7,06 (m, 3H), 4,96 (s, 2H), 3,48 (d, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,43 (t, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,78-1,90 (m, 1H), 1,30-1,71 (m, 6H), 0,94-1,03 (m, 2H).</p>
146	<p>Ácido 4-[(ciclo-pentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxílico</p>  <p>(a partir de 4-[(ciclo-pentil{4-[(6-oxo-3-fenil-piridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-2,3-dihidro-1H-inden-2-carboxilato de metilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,34 min; m/z = 548 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,01-12,32 (s a, 1H), 9,47 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,45-7,51 (m, 3H), 7,40 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,46-3,57 (m, 4H), 3,07-3,13 (m, 1H), 3,02 (d, 1H), 1,71-1,85 (m, 1H), 1,21-1,71 (m, 6H), 1,04 (d, 1H), 0,91-0,99 (m, 1H).</p>

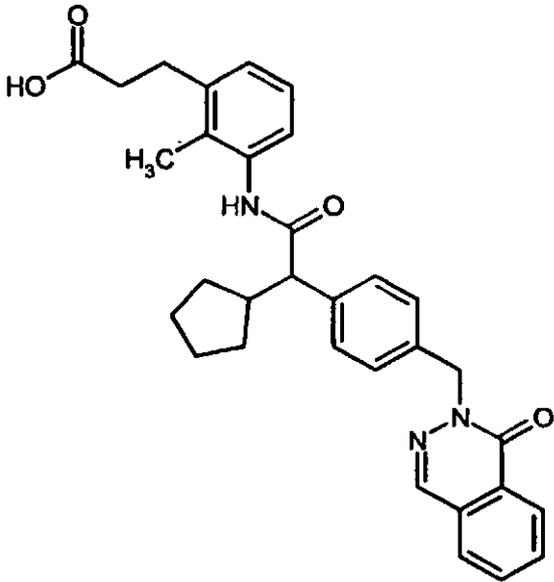
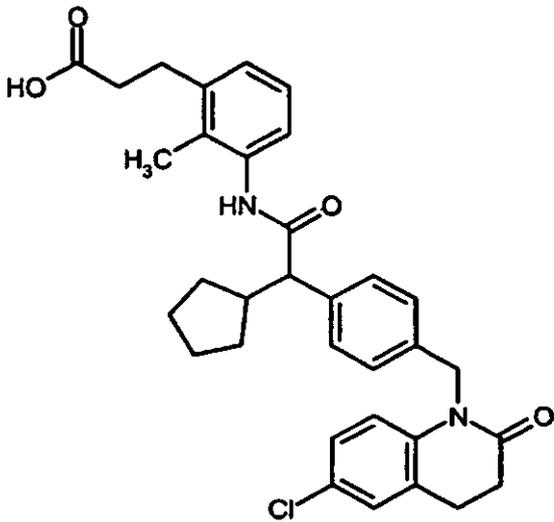
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
147	<p>Ácido 3-{2-metil-3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}butanoil)-amino]fenil}propanoico</p>  <p>(a partir de 3-{2-metil-3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)-metil]fenil}butanoil)amino]fenil}propanoato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): R_t= 1,27 min; m/z = 578 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,89-12,36 (s a, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,40-7,52 (m, 5H), 7,36 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,92-7,04 (m, 3H), 5,34 (s, 2H), 3,91 (d, 1H), 3,28-3,41 (m, 1H), 2,75 (t, 2H), 2,40 (t, 2H), 1,88 (s, 3H), 0,78 (d, 3H).</p>
148	<p>Ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[(2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metil-fenil}propanoico</p>  <p>(a partir de 3-{3-[(ciclopentil{4-[(2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil]fenil}-acetil)amino]-2-metilfenil}propanoato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): R_t= 1,28 min; m/z = 525 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,01-12,29 (s a, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 6,86-7,04 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 2,92-2,98 (m, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,65-2,72 (m, 2H), 2,42 (t, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,79-1,87 (m, 1H), 1,29-1,72 (m, 7H), 1,23 (s, 2H).</p>

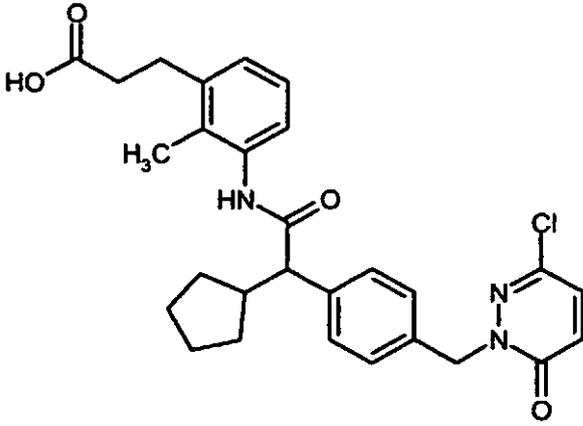
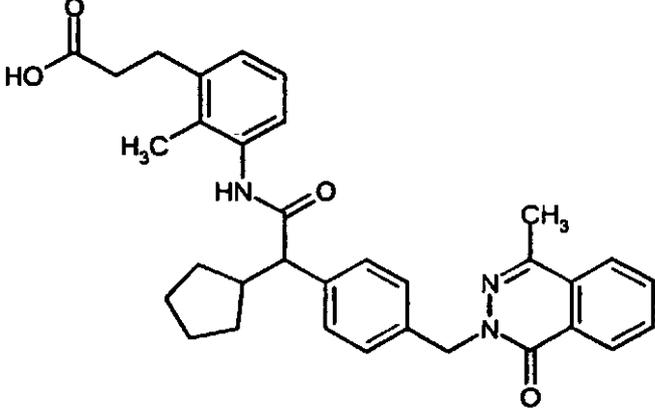
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
149	<p>Ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[(1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)-metil]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}-propanoico</p>  <p>(a partir de 3-{3-[(ciclopentil{4-[(1-oxo-isoquinolin-2(1H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,06$ min; $m/z = 523$ $(M+H)^+$.</p>
150	<p>Ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[(4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-metil]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}-propanoico</p>  <p>(a partir de 3-{3-[(ciclopentil{4-[(4-oxo-quinazolin-3(4H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,42$ min; $m/z = 524$ $(M+H)^+$.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-_d₆): $\delta = 12,03-12,24$ (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,82-7,99 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 6,89-7,04 (m, 3H), 5,32 (s, 2H), 3,44 (d, 1H), 2,78 (t, 2H), 2,42 (t, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,82 (dd, 1H), 1,61-1,72 (m, 1H), 1,29-1,59 (m, 5H), 0,95 (dd, 1H).</p>

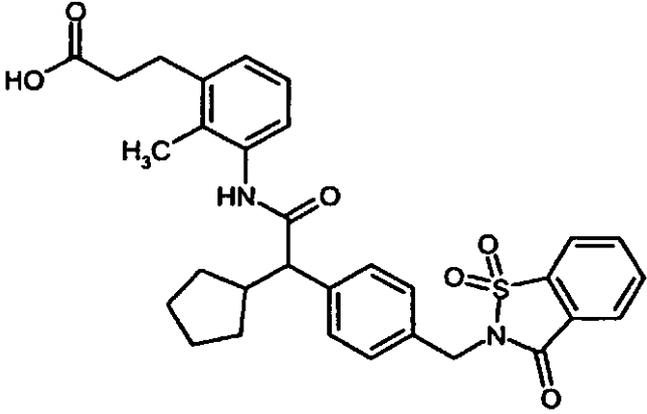
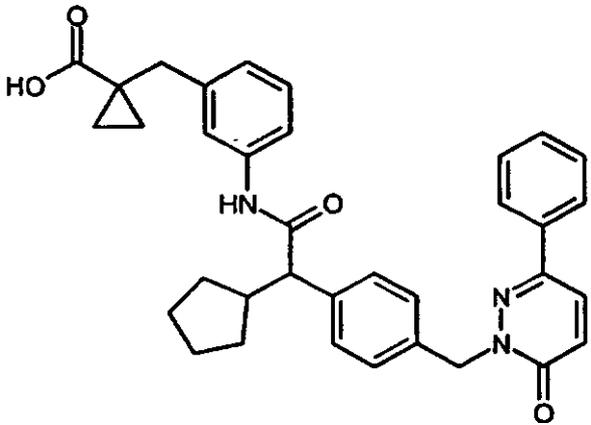
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
151	<p>Ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[(1-oxofalazin-2(1H)-il)-metil]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}-propanoico</p>  <p>(a partir de 3-{3-[(ciclopentil{4-[(1-oxo-ftalazin-2(1H)-il)-metil]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,30$ min; $m/z = 524$ ($M+H$)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,13$ (s a, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,84 (t, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 6,90-7,08 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 3,45 (d, 1H), 2,78 (t, 2H), 2,42 (t, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,78-1,90 (m, 1H), 1,29-1,71 (m, 6H), 0,88-1,01 (m, 1H).</p>
152	<p>Ácido 3-(3-[[4-[(6-cloro-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)metil]fenil](ciclopentil)acetil]amino)-2-metilfenil)propanoico</p>  <p>(a partir de 3-(3-[[4-[(6-cloro-2-oxo-3,4-dihidro-quinolin-1(2H)-il)metil]fenil](ciclopentil)-acetil]amino)-2-metilfenil)propanoato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 10): $R_t = 2,13$ min; $m/z = 560$ ($M+H$)⁺.</p>

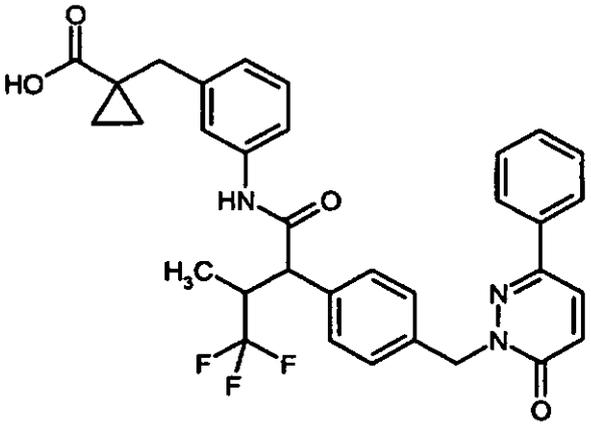
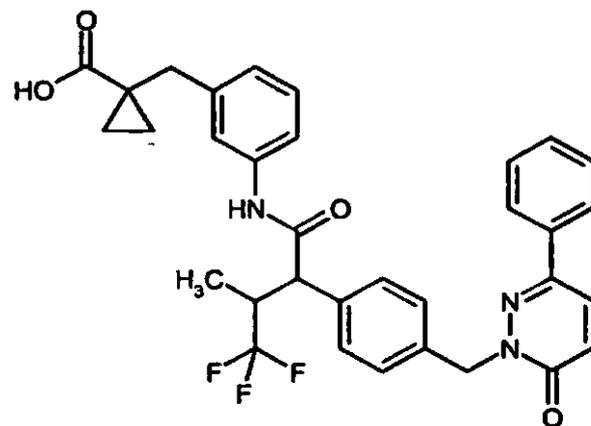
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
153	<p>Ácido 3-(3-[[4-[(3-cloro-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]fenil](ciclopentil)acetil]amino)-2-metilfenil)-propanoico</p>  <p>(a partir de 3-(3-[[4-[(3-cloro-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]fenil](ciclopentil)acetil]amino)-2-metilfenil)propanoato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,30 min; m/z = 508 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,13 (s a, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,95-7,04 (m, 3H), 5,18 (s, 2H), 3,57-3,64 (m, 1H), 3,46 (d, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,43 (t, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,80-1,88 (m, 1H), 1,76 (td, 1H), 1,62-1,72 (m, 1H), 1,52-1,60 (m, 2H), 1,46 (d, 1H), 1,29-1,41 (m, 2H).</p>
154	<p>Ácido 3-(3-[(ciclopentil{4-[(4-metil-1-oxoftalazin-2(1H)-il)metil]fenil}acetil]amino)-2-metil-fenil]propanoico</p>  <p>(a partir de 3-(3-[(ciclopentil{4-[(4-metil-1-oxoftalazin-2(1H)-il)metil]fenil}acetil]amino)-2-metilfenil)propanoato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): R_t = 2,47 min; m/z = 538 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,13 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,84-7,92 (m, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 6,94-7,05 (m, 3H), 5,28 (s, 2H), 3,44 (d, 1H), 2,78 (t, 2H), 2,42 (t, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,78-1,90 (m, 1H), 1,62-1,73 (m, 1H), 1,49-1,60 (m, 2H), 1,40-1,50 (m, 1H), 1,28-1,38 (m, 2H), 0,96 (dd, 1H).</p>

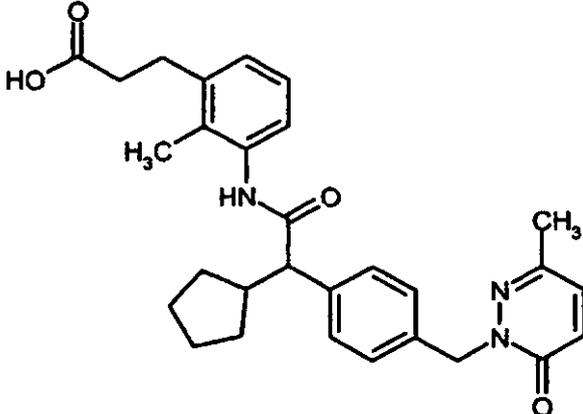
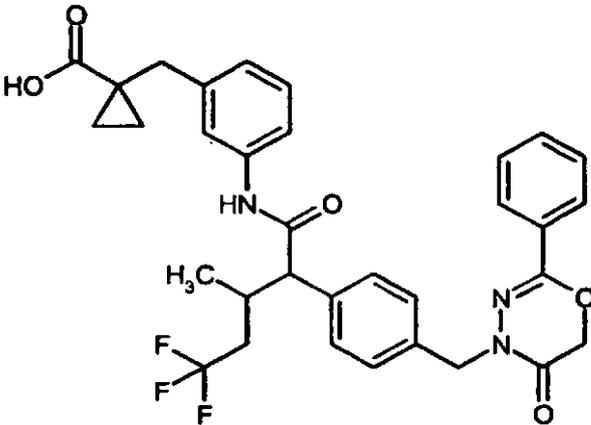
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
155	<p>Ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzotiazol-2(3H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico</p>  <p>(a partir de 3-{3-[(ciclopentil{4-[(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzotiazol-2(3H)-il)metil]fenil}-acetil)amino]-2-metilfenil}propanoato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,09 min; m/z = 561 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,93-12,29 (s a, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,96-8,10 (m, 2H), 7,32-7,45 (m, 4H), 6,92-7,06 (m, 3H), 4,90 (s, 2H), 3,46 (d, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,43 (t, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,77-1,89 (m, 1H), 1,63-1,70 (m, 1H), 1,51-1,62 (m, 2H), 1,41-1,49 (m, 1H), 1,29-1,39 (m, 2H), 1,24 (s, 1H), 0,92-1,05 (m, 1H).</p>
156	<p>Ácido 1-{3-[(ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetil)amino]bencil}-ciclopropanocarboxílico</p>  <p>(a partir de 1-{3-[(ciclopentil{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetil)-amino]bencil}ciclopropanocarboxilato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 10): R_t = 2,29 min; m/z = 562 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,07 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,35-7,55 (m, 7H), 7,31 (d, 2H), 7,12 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,37 (d, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,56-2,64 (m, 1H), 1,72-1,85 (m, 1H), 1,58-1,69 (m, 1H), 1,49-1,58 (m, 2H), 1,38-1,48 (m, 1H), 1,28-1,38 (m, 1H), 1,20-1,28 (m, 1H), 1,10 (d, 2H), 0,91-1,00 (m, 1H), 0,78 (d, 2H).</p>

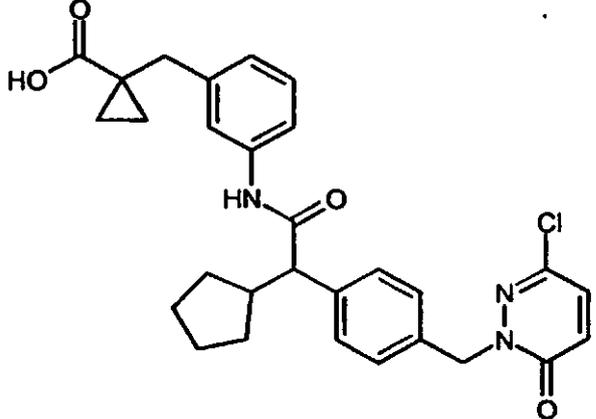
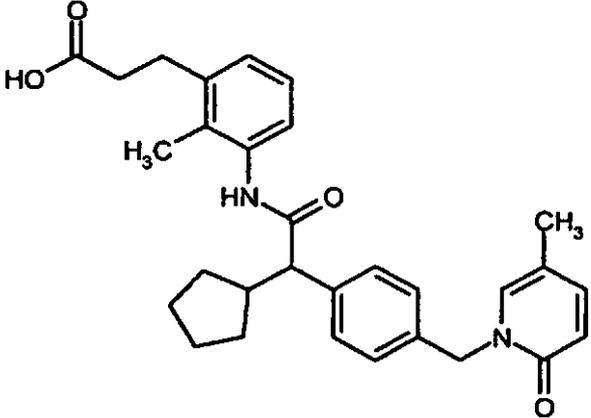
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
157	<p>Ácido 1-{3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(6-oxo-3-fenil-piridazin-1(6H-il)metil]fenil)butanoil]amino]bencil}ciclopropanocarboxílico (isómero 1)</p>  <p>(a partir de 1-{3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H-il)metil]fenil)-butanoil]amino]bencil}ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (isómero 1))</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): R_t= 1,36 min; m/z = 590 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,07 (s a, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,42-7,51 (m, 3H), 7,40 (d, 3H), 7,35 (d, 3H), 7,13 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,81 (d, 1H), 2,80 (s, 2H), 1,17-1,23 (1H, m), 1,06-1,12 (m, 2H), 0,77 (d, 5H).</p>
158	<p>Ácido 1-{3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(6-oxo-3-fenil-piridazin-1(6H-il)metil]fenil)butanoil]amino]bencil}ciclopropanocarboxílico (isómero 2)</p>  <p>(a partir de 1-{3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(6-oxo-3-fenilpiridazin-1(6H-il)metil]fenil)-butanoil]amino]bencil}ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (isómero 2))</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): R_t= 1,36 min; m/z = 590 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,07 (s a, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,42-7,51 (m, 3H), 7,40 (d, 3H), 7,35 (d, 3H), 7,13 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,81 (d, 1H), 2,80 (s, 2H), 1,17-1,23 (1H, m), 1,06-1,12 (m, 2H), 0,77 (d, 5H).</p>

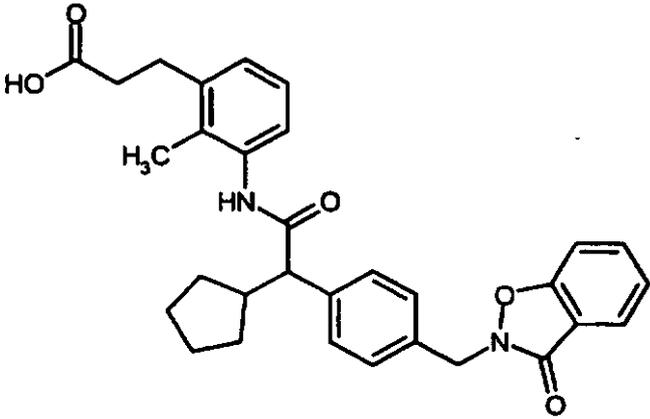
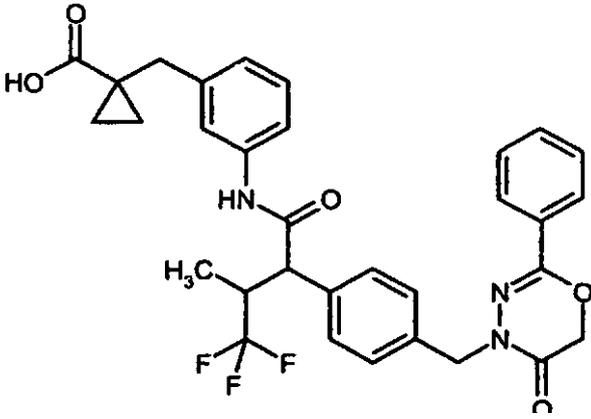
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
159	<p>Ácido 3-{3-[(ciclopropil{4-[(3-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metil-fenil}propanoico</p>  <p>(a partir de 3-{3-[(ciclopropil{4-[(3-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,01$ min; $m/z = 488$ ($M+H$)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 11,79-12,29$ (s a, 1H), 9,46 (s, 1H), 7,36 (dd, 3H), 7,22 (d, 2H), 6,95-7,04 (m, 3H), 6,91 (d, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,45 (d, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,52-2,61 (m, 1H), 2,43 (t, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,77-1,89 (m, 1H), 1,62-1,71 (m, 1H), 1,51-1,61 (m, 2H), 1,42-1,50 (m, 1H), 1,30-1,41 (m, 2H), 0,92-1,02 (m, 1H).</p>
160	<p>Ácido 1-{3-[(5,5,5-trifluoro-3-metil-2-(4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil)-pentanoil)amino]bencil}ciclopropanocarboxílico</p>  <p>(a partir de 1-{3-[(5,5,5-trifluoro-3-metil-2-(4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil)pentanoil)amino]bencil}-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,43$ min; $m/z = 608$ ($M+H$)⁺ (<i>diastereómero 1</i>); $R_t = 1,44$ min; $m/z = 608$ ($M+H$)⁺ (<i>diastereómero 2</i>).</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,07$ (s a, 1H), 10,14 (s, 0,5H), 10,09 (s, 0,5H), 7,75 (d, 2H), 7,31-7,51 (m, 9H), 7,14 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,49 (d, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,49-2,64 (m, 1H), 2,24-2,36 (m, 1H), 2,20-2,37 (m, 1H), 1,95-2,10 (m, 0,5H), 1,76-1,95 (m, 0,5H), 1,07-1,15 (m, 4H), 0,72-0,81 (m, 3H).</p>

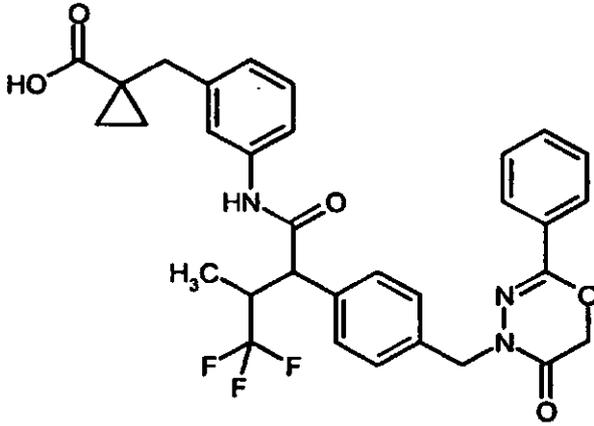
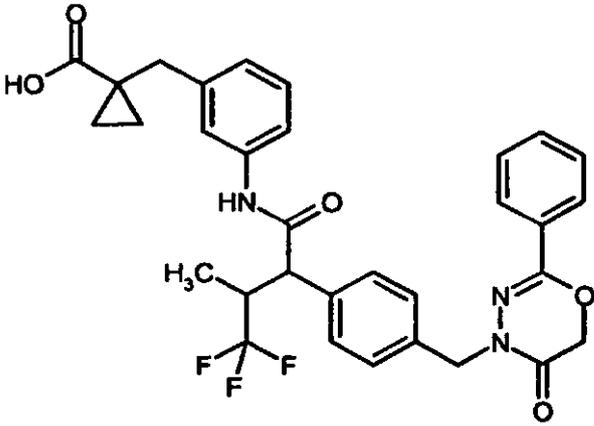
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
161	<p>Ácido 1-(3-[[4-[(3-cloro-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]fenil]ciclopentil]acetil)amino)encil)-ciclopropanocarboxílico</p>  <p>(a partir de 1-(3-[[4-[(3-cloro-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]fenil]ciclopentil]acetil)amino)encil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): R_t= 1,29 min; m/z = 520 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,08 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,89 (d, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,36 (d, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,49-2,63 (m, 1H), 1,72-1,83 (m, 1H), 1,41-1,71 (m, 3H), 1,29-1,40 (m, 1H), 1,19-1,30 (m, 1H), 1,10 (d, 2H), 0,89-1,02 (m, 1H), 0,78 (d, 2H).</p>
162	<p>Ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[(5-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]fenil]acetil)amino]-2-metil-fenil}propanoico</p>  <p>(a partir de 3-{3-[(ciclopentil{4-[(5-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]fenil]acetil)amino]-2-metilfenil}propanoato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): R_t= 1,00 min; m/z = 487 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,90-12,30 (s a, 1H), 9,47 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,93-7,06 (m, 3H), 6,37 (d, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,45 (d, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,53-2,63 (m, 1H), 2,43 (t, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,64-1,73 (m, 1H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,46 (d, 1H), 1,30-1,39 (m, 2H), 0,96 (dd, 1H).</p>

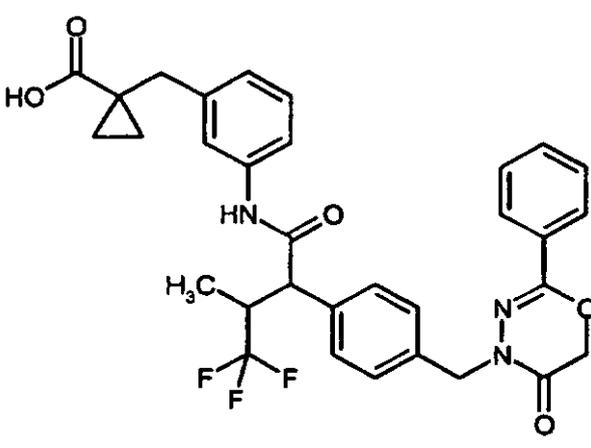
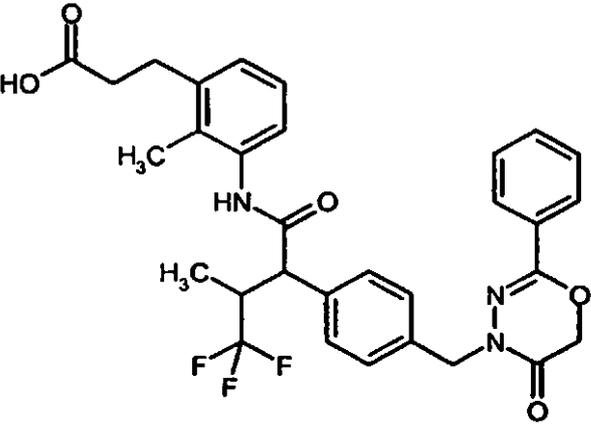
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
163	<p>Ácido 3-{3-[(ciclo-pentil{4-[(3-oxo-1,2-benzoisoxazol-2(3H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metil-fenil}propanoico</p>  <p>(a partir de 3-{3-[(ciclo-pentil{4-[(3-oxo-1,2-benzo-isoxazol-2(3H)-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): R_t= 1,23 min; m/z = 513 (M+H)⁺.</p>
164	<p>Ácido 1-{3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-0-il)metil]fenil}-butanoil)amino]bencil}ciclopropanocarboxílico (<i>isómero 1</i>)</p>  <p>(a partir de 1-{3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoil)amino]bencil}-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (<i>isómero 1</i>))</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): R_t= 1,23 min, m/z = 594 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,08 (s a, 1H), 10,24 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,36-7,51 (m, 7H), 7,32 (d, 2H), 7,12-7,18 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,83-4,87 (m, 2H), 3,87 (d, 1H), 3,15-3,29 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 1,20 (d, 3H), 1,07-1,12 (m, 2H), 0,75-0,81 (m, 2H).</p>

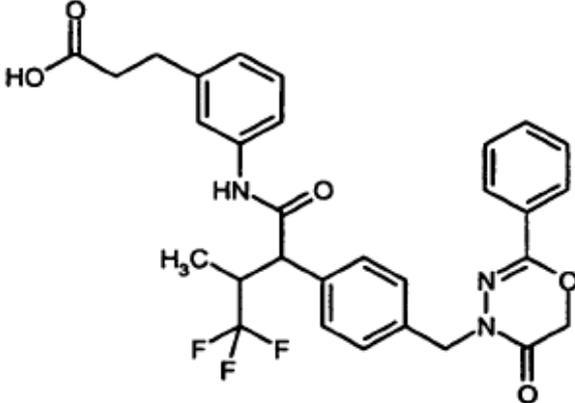
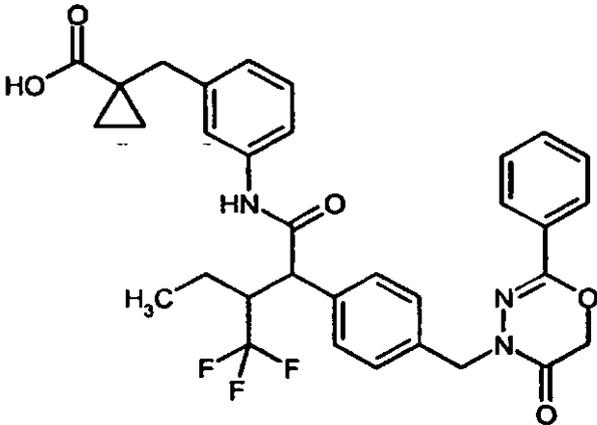
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
165	<p>Ácido 1-{3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-butanoil)amino]bencil}ciclopropanocarboxílico (isómero 2)</p>  <p>(a partir de 1-{3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoil)amino]bencil}-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (isómero 2))</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): R_t= 1,23 min; m/z = 594 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,08 (s a, 1H), 10,24 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,36-7,51 (m, 7H), 7,32 (d, 2H), 7,12-7,18 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,83-4,87 (m, 2H), 3,87 (d, 1H), 3,15-3,29 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 1,20 (d, 3H), 1,07-1,12 (m, 2H), 0,75-0,81 (m, 2H).</p>
166	<p>Ácido 1-{3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-butanoil)amino]bencil}ciclopropanocarboxílico (isómero 3)</p>  <p>(a partir de 1-{3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoil)amino]bencil}-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (isómero 3))</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): R_t= 1,22 min; m/z = 594 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,50-12,50 (s a, 1H), 10,15 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,39-7,51 (m, 7H), 7,36 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,82 (d, 1H), 3,30-3,44 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 1,09 (d, 2H), 0,78 (d, 5H).</p>

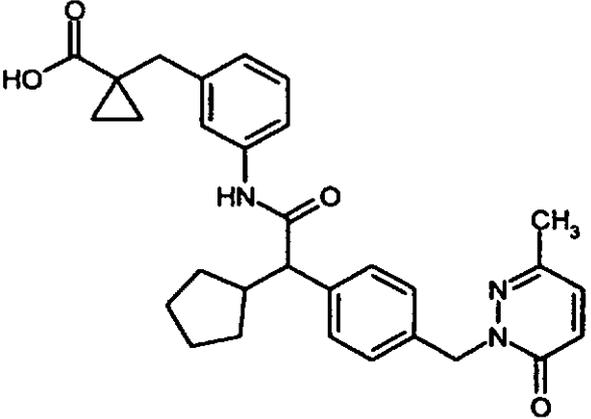
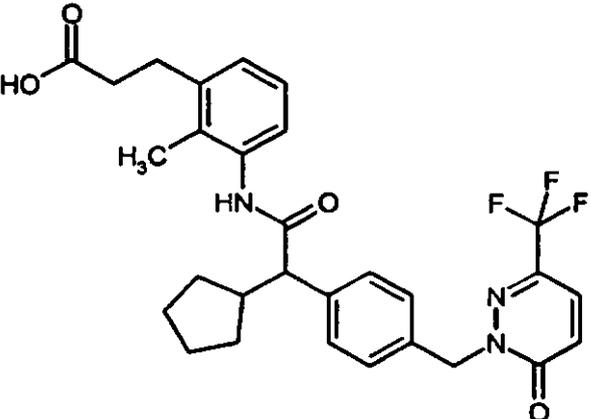
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
167	<p>Ácido 1-{3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-butanoil)amino]bencil}ciclopropanocarboxílico (isómero 4)</p>  <p>(a partir de 1-{3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoil)amino]bencil}-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (isómero 4))</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): R_t= 1,23 min; m/z = 594 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,50-12,50 (s a, 1H), 10,15 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,39-7,51 (m, 7H), 7,36 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,82 (d, 1H), 3,30-3,44 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 1,09 (d, 2H), 0,78 (d, 5H).</p>
168	<p>Ácido 3-{2-metil-3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoil)amino]fenil}propanoico</p>  <p>(a partir de 3-{2-metil-3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoil)amino]-fenil}propanoato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): R_t= 1,14 min; m/z = 582 (M+H)⁺.</p>

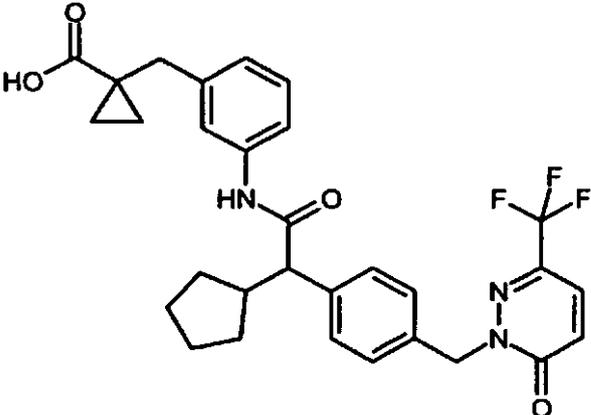
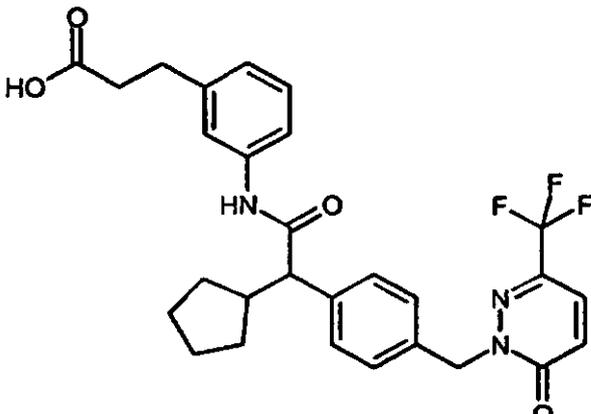
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
169	<p>Ácido 3-{3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-butanoil)amino]fenil}propanoico</p>  <p>(a partir de 3-{3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoil)amino]fenil}propanoato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,17$ min; $m/z = 568$ $(M+H)^+$.</p>
170	<p>Ácido 1-(3-{[2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-3-(trifluorometil)-pentanoil]amino}bencil)ciclopropanocarboxílico</p>  <p>(a partir de 1-(3-{[2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-3-(trifluorometil)pentanoil]amino}bencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,26$ min; $m/z = 608$ $(M+H)^+$.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,10$ (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,28-7,60 (m, 9H), 7,13 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,94 (d, 1H), 3,20-3,31 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 1,20-1,43 (m, 2H), 1,09 (d, 2H), 0,71-0,81 (m, 5H).</p>

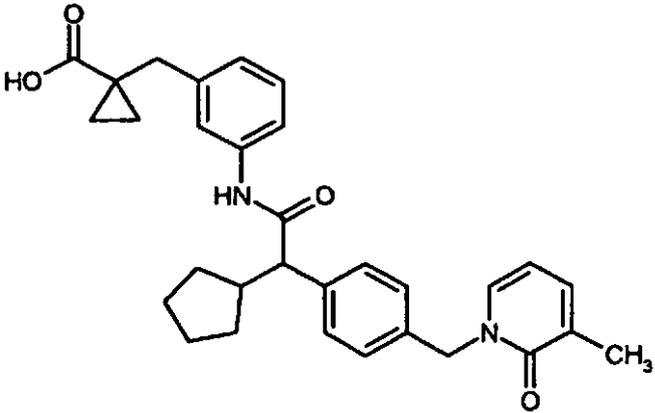
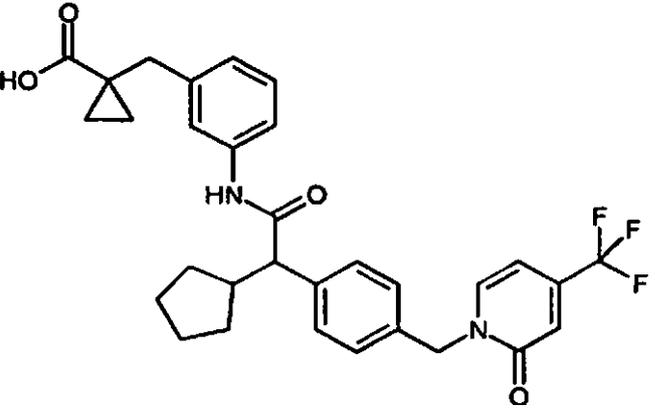
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
171	<p>Ácido 1-{3-[(ciclopentil{4-[(3-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il]metil]fenil)acetil]amino]bencil}-ciclopropanocarboxílico</p>  <p>(a partir de 1-{3-[(ciclopentil{4-[(3-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il]metil]fenil)acetil]amino]-bencil}ciclopropanocarboxilato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): R_t= 1,23 min; m/z = 500 (M+H)⁺.</p>
172	<p>Ácido 3-(3-[(ciclopentil{4-[[6-oxo-3-(trifluorometil)-piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)acetil]amino]-2-metilfenil)propanoico</p>  <p>(a partir de 3-(3-[(ciclopentil{4-[[6-oxo-3-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)-acetil]amino]-2-metilfenil)propanoato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): R_t= 1,13 min; m/z = 542 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,13 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 6,95-7,06 (m, 3H), 5,29 (s, 2H), 3,46 (d, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,43 (t, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,77-1,88 (m, 1H), 1,30-1,72 (m, 6H), 0,96 (dd, 1H).</p>

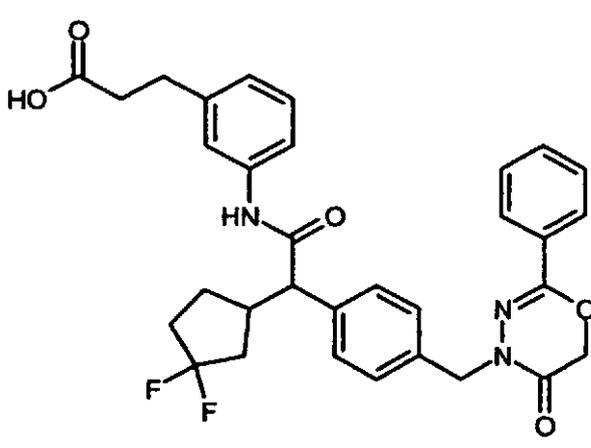
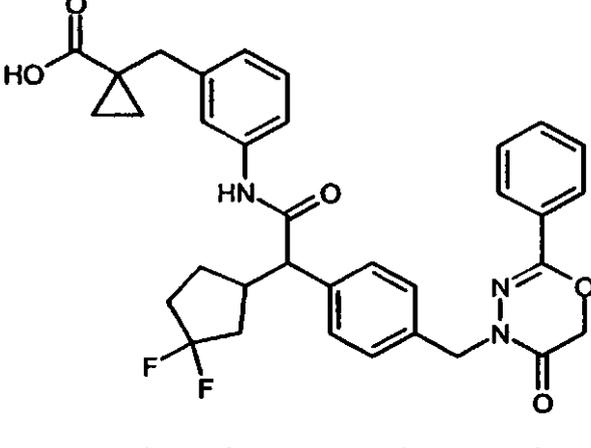
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
173	<p>Ácido 1-(3-[[ciclopentil(4-[[6-oxo-3-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)acetil]amino]-bencil)ciclopropanocarboxílico</p>  <p>(a partir de 1-(3-[[ciclopentil(4-[[6-oxo-3-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)acetil]amino}bencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): R_t= 1,20 min; m/z = 554 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,08 (s a, 1H), 9,98 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,35-7,46 (m, 4H), 7,26 (d, 2H), 7,09-7,21 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,38 (d, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,56-2,64 (m, 1H), 1,73-1,84 (m, 1H), 1,18-1,70 (m, 6H), 1,07-1,13 (m, 2H), 0,85-1,02 (m, 1H), 0,78 (d, 2H).</p>
174	<p>Ácido 3-(3-[[ciclopentil(4-[[6-oxo-3-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)acetil]amino]-fenil)propanoico</p>  <p>(a partir de 3-(3-[[ciclopentil(4-[[6-oxo-3-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)acetil]-amino}fenil)propanoato de metilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): R_t= 1,31 min; m/z = 528 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,07 (s a, 1H), 9,99 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,39 (d, 4H), 7,26 (d, 2H), 7,07-7,20 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,37 (d, 1H), 2,75 (t, 2H), 2,57-2,64 (m, 1H), 2,48 (t, 2H), 1,78 (dd, 1H), 1,59-1,71 (m, 1H), 1,41-1,59 (m, 3H), 1,34 (dd, 1H), 1,25 (dd, 1H), 0,95 (dd, 1H).</p>

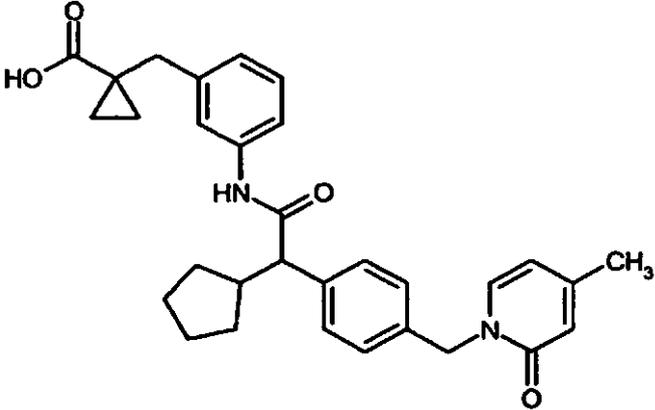
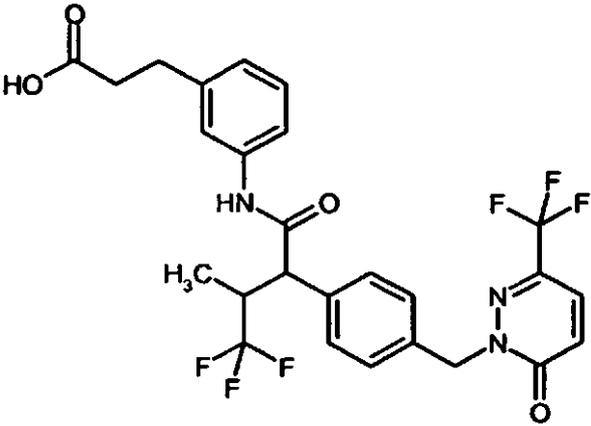
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
175	<p>Ácido 1-{3-[(ciclopentil{4-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]fenil}acetil)amino]bencil}-ciclopropanocarboxílico</p>  <p>(a partir de 1-{3-[(ciclopentil{4-[(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]fenil}acetil)amino]-bencil}ciclopropanocarboxilato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): R_t = 1,11 min; m/z = 499 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,5-12,5 (s a, 1H), 9,97 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,13 (t, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,38 (d, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,58-2,64 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,70-1,82 (m, 1H), 1,58-1,68 (m, 1H), 1,49-1,58 (m, 2H), 1,40-1,49 (m, 1H), 1,29-1,38 (m, 1H), 1,24 (dd, 1H), 1,06-1,13 (m, 2H), 0,94 (dd, 1H), 0,74-0,82 (m, 2H).</p>
176	<p>Ácido 1-(3-[[ciclopentil(4-[[2-oxo-4-(trifluorometil)-piridin-1(2H)-il]metil]fenil]acetil)amino]-bencil)ciclopropanocarboxílico</p>  <p>(a partir de 1-(3-[[ciclopentil(4-[[2-oxo-4-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]metil]fenil]-acetil)amino]-bencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): R_t = 1,17 min; m/z = 553 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,08 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,36-7,46 (m, 4H), 7,25 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,49 (dd, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,38 (d, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,56-2,64 (m, 1H), 1,72-1,83 (m, 1H), 1,59-1,70 (m, 1H), 1,49-1,58 (m, 2H), 1,40-1,49 (m, 1H), 1,28-1,39 (m, 1H), 1,20-1,29 (m, 1H), 1,07-1,12 (m, 2H), 0,89-1,01 (m, 1H), 0,74-0,80 (m, 2H).</p>

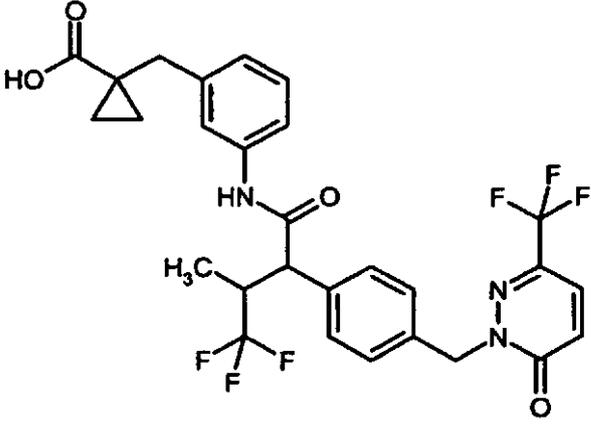
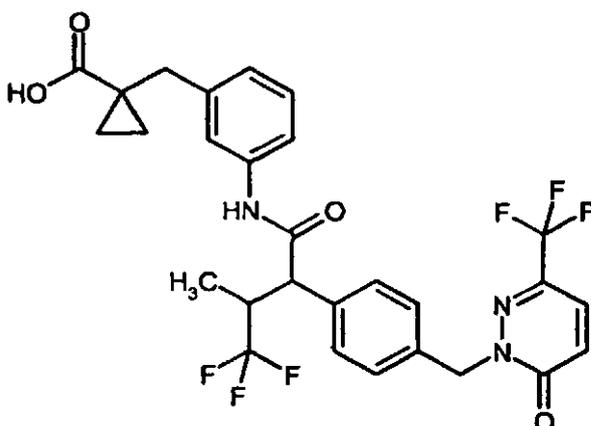
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
177	<p>Ácido 3-(3-[[[3,3-difluorociclopentil]{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil]amino}fenil)propanoico</p>  <p>(a partir de 3-(3-[[[3,3-difluorociclopentil]{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)-metil]fenil}acetil]amino}fenil)propanoato de metilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): R_t= 1,33 min; m/z = 576 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,08 (s a, 1H), 10,06 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,38-7,54 (m, 7H), 7,34 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,52 (d, 1H), 2,82-2,96 (m, 1H), 2,74 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 1,95-2,38 (m, 3H), 1,79-1,92 (m, 1H), 1,44-1,70 (m, 2H).</p>
178	<p>Ácido 1-(3-[[[3,3-difluorociclopentil]{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil]amino}bencil)ciclopropanocarboxílico</p>  <p>(a partir de 1-(3-[[[3,3-difluorociclopentil]{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)-metil]fenil}acetil]amino}bencil)ciclopropan-carboxilato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 11): R_t= 1,39 min; m/z = 602 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,07 (s a, 1H), 10,05 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,38-7,53 (m, 7H), 7,34 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,49-3,55 (m, 1H), 2,88 (dd, 1H), 2,80 (s, 2H), 1,79-2,39 (m, 4H), 1,46-1,65 (m, 1H), 1,21-1,37 (m, 1H), 1,09 (d, 2H), 0,78 (d, 2H).</p>

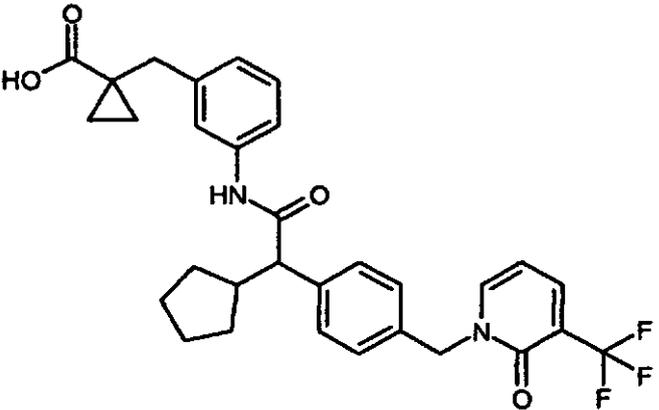
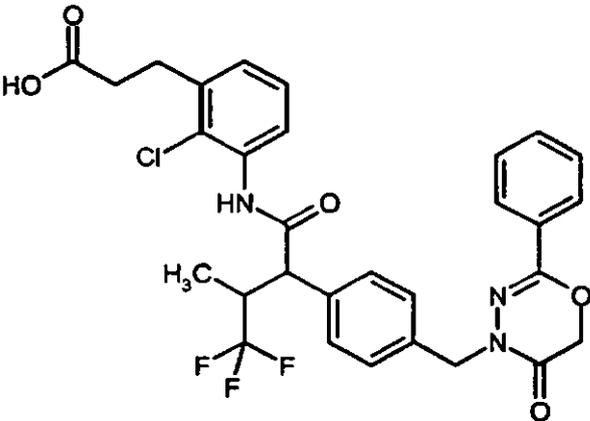
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
179	<p>Ácido 1-{3-[(ciclopentil{4-[(4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]fenil}acetil)amino]bencil}-ciclopropanocarboxílico</p>  <p>(a partir de 1-{3-[(ciclopentil{4-[(4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il]metil]fenil}acetil)amino]-bencil}ciclopropanocarboxilato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): R_t= 1,06 min; m/z = 499 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,10 (s a, 1H), 9,96 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,21 (s a, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,38 (d, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,71-1,83 (m, 2H), 1,19-1,68 (m, 6H), 1,10 (s a, 2H), 0,90-1,01 (m, 1H), 0,78 (s a, 2H).</p>
180	<p>Ácido 3-(3-[[4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-[[6-oxo-3-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)-butanoil]amino]fenil)propanoico</p>  <p>(a partir de 3-(3-[[4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-[[6-oxo-3-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)-butanoil]amino]fenil)propanoato de metilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): R_t= 1,11 min; m/z = 556 (M+H)⁺.</p>

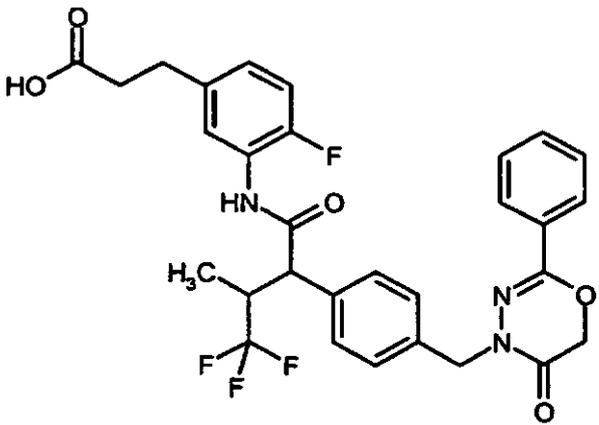
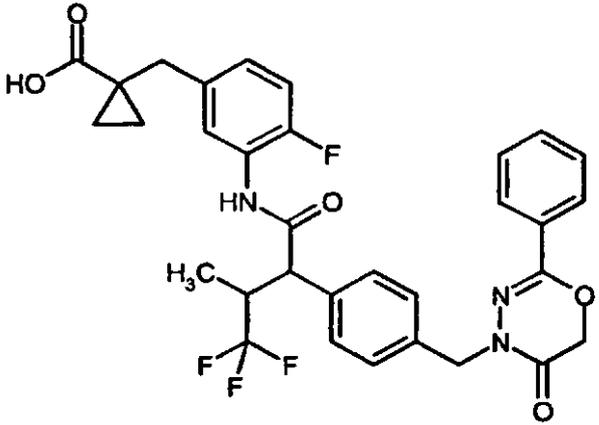
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
181	<p>Ácido 1-(3-[[4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-[[6-oxo-3-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)butanoil]amino]encil)ciclopropanocarboxílico (<i>enantiómero 1</i>)</p>  <p>(a partir de 1-(3-[[4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-[[6-oxo-3-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)butanoil]amino]encil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (<i>enantiómero 1</i>))</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): R_t= 1,14 min; m/z = 582 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,85-12,25 (s a, 1H), 10,15 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,41 (d, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,82 (d, 1H), 3,28-3,44 (m, 1H), 1,06-1,14 (m, 2H), 0,79 (d, 5H).</p>
182	<p>Ácido 1-(3-[[4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-[[6-oxo-3-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)butanoil]amino]encil)ciclopropanocarboxílico (<i>enantiómero 2</i>)</p>  <p>(a partir de 1-(3-[[4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-[[6-oxo-3-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)butanoil]amino]encil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (<i>enantiómero 2</i>))</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): R_t= 1,14 min; m/z = 582 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 11,85-12,25 (s a, 1H), 10,15 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,41 (d, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,82 (d, 1H), 3,28-3,44 (m, 1H), 1,06-1,14 (m, 2H), 0,79 (d, 5H).</p>

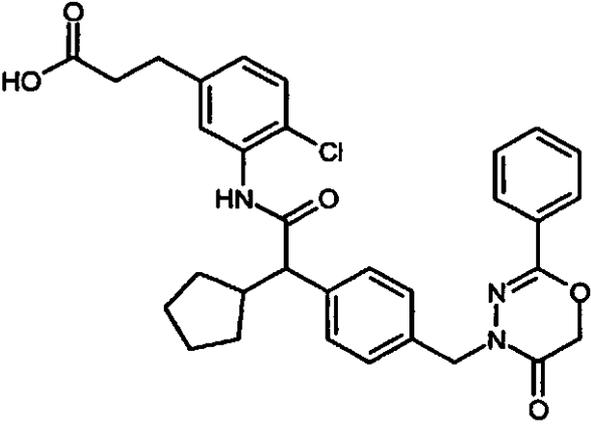
(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
183	<p>Ácido 1-(3-{{ciclopentil(4-{{2-oxo-3-(trifluorometil)-piridin-1(2H)-il}}metil}}fenil)acetil}amino)-bencil)ciclopropanocarboxílico</p>  <p>(a partir de 1-(3-{{ciclopentil(4-{{2-oxo-3-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il}}metil}}fenil)-acetil}amino)bencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): R_t = 1,16 min; m/z = 553 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,07 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,36-7,46 (m, 4H), 7,26 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,38 (t, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,38 (d, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,56-2,64 (m, 1H), 1,77 (dd, 1H), 1,41-1,68 (m, 4H), 1,28-1,38 (m, 1H), 1,23-1,29 (m, 1H), 1,10 (d, 2H), 0,95 (dd, 1H), 0,78 (d, 2H).</p>
184	<p>Ácido 3-{2-cloro-3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil]butanoil)amino]fenil}propanoico</p>  <p>(a partir de 3-{2-cloro-3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil]butanoil)amino]fenil}-propanoato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): R_t = 1,21 min; m/z = 602 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,21 (s a, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,41-7,55 (m, 5H), 7,32-7,39 (m, 3H), 7,19 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,10 (d, 1H), 3,36-3,43 (m, 1H), 2,87 (t, 2H), 2,46 (t, 2H), 0,79 (d, 3H).</p>

(continuación)

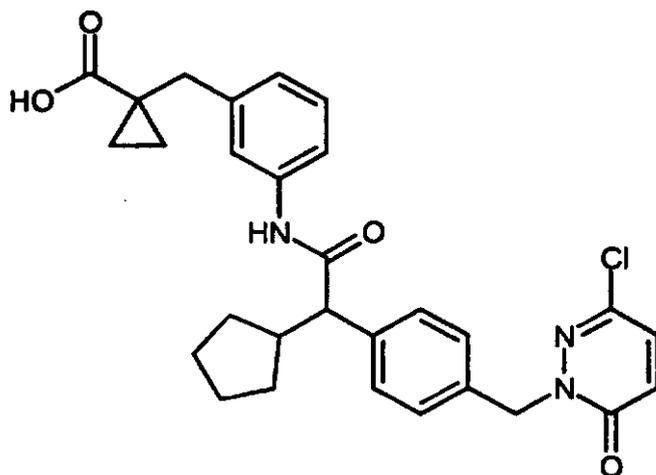
Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
185	<p>Ácido 3-{4-fluoro-3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil]butanoil)amino]fenil}propanoico</p>  <p>(a partir de 3-{4-fluoro-3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoil)amino]fenil}-propanoato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): R_t = 1,15 min; m/z = 586 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,09 (s a, 1H), 9,99 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,40-7,53 (m, 5H), 7,36 (d, 2H), 7,09 (dd, 1H), 6,92-7,00 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,08 (d, 1H), 3,36-3,42 (m, 1H), 2,73 (t, 2H), 2,41-2,48 (m, 2H), 0,77 (d, 3H).</p>
186	<p>Ácido 1-{4-fluoro-3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]-fenil]butanoil)amino]bencil}ciclopropan-carboxílico</p>  <p>(a partir de 1-{4-fluoro-3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoil)amino]bencil}-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): R_t = 1,21 min; m/z = 612 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,11 (s a, 1 H), 9,97 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,67 (d, 1H), 7,40-7,53 (m, 5H), 7,36 (d, 2H), 7,08 (t, 1H), 6,95-7,02 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,07 (d, 1H), 3,29-3,40 (m, 1H), 2,79 (s, 2H), 1,07 (d, 2H), 0,77 (d, 5H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura/producto de partida	Datos analíticos
187	<p>Ácido 3-{4-cloro-3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]fenil}propanoico</p>  <p>(a partir de 3-{4-cloro-3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)-metil]fenil}acetil)amino]fenil}propanoato de terc-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 15): R_t = 1,25 min; m/z = 574 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,01-12,25 (s a, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,38-7,55 (m, 6H), 7,33 (t, 3H), 7,02 (dd, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,59 (d, 1H), 2,75 (t, 2H), 2,49-2,62 (m, 1H), 2,47 (t, 2H), 1,76-1,89 (m, 1H), 1,61-1,75 (m, 1H), 1,49-1,61 (m, 2H), 1,41-1,49 (m, 1H), 1,29-1,41 (m, 2H), 0,89-1,04 (m, 1H).</p>

Ejemplo 188 y ejemplo 189

5 Ácido 1-(3-[[[4-[(3-cloro-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]fenil](ciclopentil)acetil]amino]bencil)-ciclopropanocarboxílico (enantiómero 1 y 2)



10 Se separaron 170 mg (0,33 mmol) del ácido 1-(3-[[[4-[(3-cloro-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]fenil](ciclopentil)acetil]amino]bencil)-ciclopropanocarboxílico racémico por medio de HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 70:30 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30°C]:

Ejemplo 188 (enantiómero 1):

Rendimiento: 93 mg

R_t 7,83 min; pureza >99%; >99% de ee

15 [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido

trifluoroacético + 1 % agua 65:35 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25°C].

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,15$ min; $m/z = 520$ (M+H)⁺.

5 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,98$ (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35-7,46 (m, 4H), 7,25 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,38 (d, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,55-2,62 (m, 1H), 1,77 (dd, 1H), 1,41-1,68 (m, 4H), 1,20-1,40 (m, 2H), 1,07-1,14 (m, 2H), 0,91-1,00 (m, 1H), 0,78 (d, 2H).

Ejemplo 189 (*enantiómero 2*):

Rendimiento: 85 mg

R_t 9,17 min; pureza >99%; >97% de ee

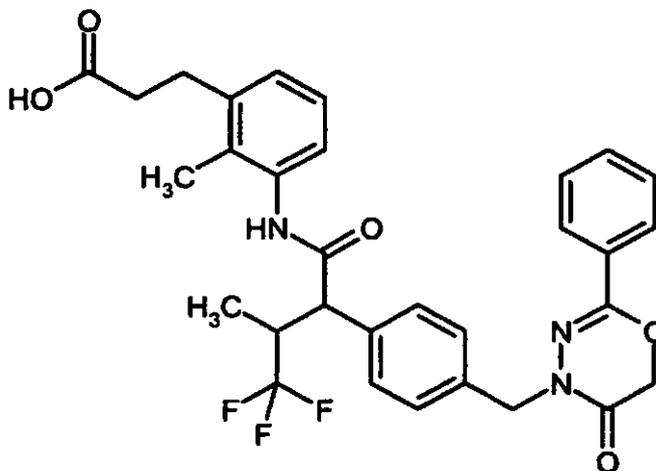
10 [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua 65:35 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25°C].

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,15$ min; $m/z = 520$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,98$ (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,35-7,47 (m, 4H), 7,25 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,38 (d, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,56-2,64 (m, 1H), 1,69-1,84 (m, 1H), 1,40-1,67 (m, 4H), 1,19-1,38 (m, 2H), 1,10 (d, 2H), 0,90-1,01 (m, 1H), 0,78 (d, 2H).

15 Ejemplo 190 y ejemplo 191

Ácido 3-{2-metil-3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil]butanoil)amino]fenil}propanoico (*isómero 1 y 2*)



20 Se separaron a continuación 120 mg (0,21 mmol) de la mezcla de isómeros de ácido 3-{2-metil-3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil]butanoil)amino]fenil}propanoico por medio de HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua 70:30 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30°C]:

25 Ejemplo 190 (*isómero 1*):

Rendimiento: 37 mg

R_t 6,59 min; pureza >99%; >99% de ee

[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua 65:35 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25°C].

30 CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,16$ min; $m/z = 582$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,13$ (s a, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,40-7,55 (m, 5H), 7,36 (d, 2H), 6,92-7,07 (m, 3H), 4,92 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,91 (d, 1H), 3,36-3,44 (m, 1H), 2,73 (t, 2H), 2,39 (t, 2H), 1,87 (s, 3H), 0,79 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = +64,0^\circ$, $c = 0,420$, metanol.

Ejemplo 191 (*isómero 2*):

Rendimiento: 35 mg

R_t 7,25 min; pureza >99%; >96% de ee

5 [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm , 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 65:35 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25°C].

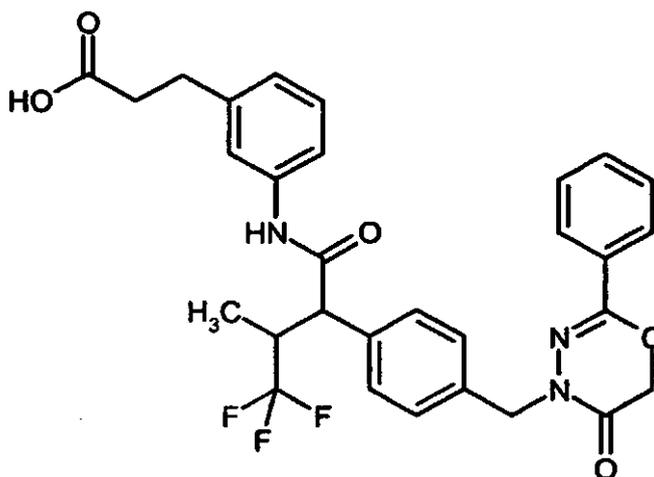
CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,16$ min; $m/z = 582$ (M+H)⁺.

10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,13$ (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,40-7,55 (m, 5H), 7,36 (d, 2H), 6,92-7,07 (m, 3H), 4,92 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,91 (d, 1H), 3,36-3,44 (m, 1H), 2,73 (t, 2H), 2,39 (t, 2H), 1,87 (s, 3H), 0,79 (d, 3H).

$[\alpha]_D^{20} = -62,6^\circ$, $c = 0,420$, metanol.

Ejemplos 192 -195

15 Ácido 3-{3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)-metil]fenil}butanoil)amino]fenil}propanoico (*isómero 1-4*)



20 Se separaron a continuación 125 mg (0,22 mmol) de la mezcla de isómeros de ácido 3-{3-[(4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}butanoil)amino]fenil}propanoico por medio de HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm , 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 70:30 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30°C]. En primer lugar se aislaron 22 mg de isómero 4. La mezcla de los isómeros 1 a 3 obtenida igualmente se separó mediante nueva HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μm , 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 75:25 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30°C]. Se aislaron 26 mg de isómero 1. La mezcla residual de los

25 isómeros 2 y 3 se separó mediante una segunda HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm , 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 75:25 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30°C]. Se aislaron 11 mg de isómero 2 y 19 mg de isómero 3.

Ejemplo 192 (*isómero 1*):

Rendimiento: 26 mg

30 R_t 6,63 min; pureza >98,5%; >97% de ee

[columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μm , 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 75:25 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25°C].

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,16$ min; $m/z = 568$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10,18$ (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,32-7,54 (m, 10H), 7,15 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,90 (s,

2H), 4,86 (s, 2H), 3,82 (d, 1H), 2,73 (t, 2H), 2,46 (t, 2H), 0,78 (d, 3H).

Ejemplo 193 (*isómero 2*):

Rendimiento: 11 mg

R_t 6,36 min; pureza >95%; >97% de ee

- 5 [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 75:25 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25°C].

CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,34 min; m/z = 568 (M+H)⁺.

Ejemplo 194 (*isómero 3*):

Rendimiento: 19 mg

- 10 R_t 7,06 min; pureza >96%; >96% de ee

[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 75:25 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25°C].

CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,34 min; m/z = 568 (M+H)⁺.

Ejemplo 195 (*isómero 4*):

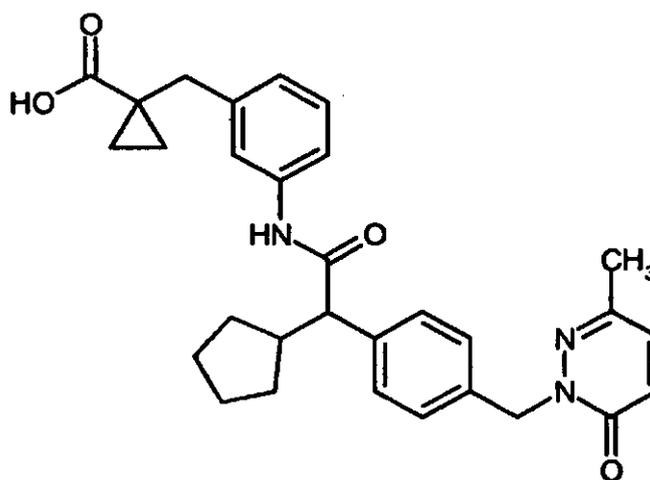
- 15 Rendimiento: 22 mg

R_t 7,82 min; pureza >90%; >98% de ee

[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 75:25 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25°C].

Ejemplo 196 y ejemplo 197

- 20 Ácido 1-{3-[(ciclopentil{4-[(3-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetil)amino]bencil}-ciclopropanocarboxílico (*enantiómero 1 y 2*)



- 25 Se separaron 180 mg (0,36 mmol) del ácido 1-{3-[(ciclopentil{4-[(3-metil-6-oxopiridazin-1(6H)-il)metil]fenil}acetil)amino]bencil}-ciclopropanocarboxílico racémico por medio de HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 70:30 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30°C].

Ejemplo 196 (*enantiómero 1*):

Rendimiento: 94 mg

- 30 R_t 8,74 min; pureza >99%; >99% de ee

[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm , 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 65:35 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25°C].

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 500$ (M+H)⁺.

Ejemplo 197 (*enantiómero 2*):

5 Rendimiento: 84 mg

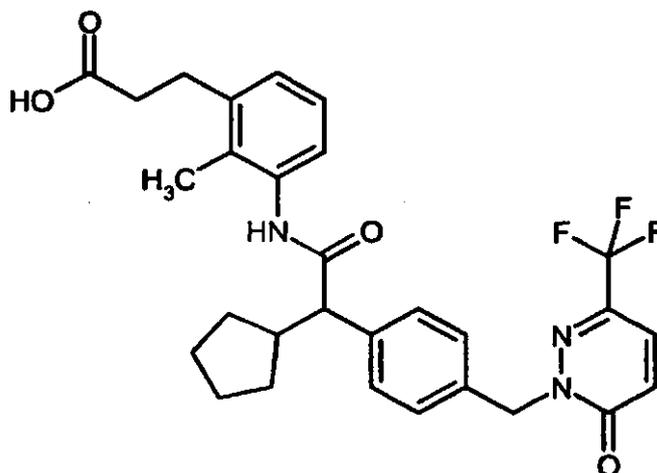
R_t 10,46 min; pureza >99%; >98% de ee

[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm , 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 65:35 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25°C].

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 500$ (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 198 y ejemplo 199**

Ácido 3-(3-[[ciclopentil(4-[[6-oxo-3-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)acetil]amino]-2-metilfenil)propanoico (*enantiómero 1 y 2*)



15 Se separaron 110 mg (0,20 mmol) del ácido 3-(3-[[ciclopentil(4-[[6-oxo-3-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il]metil]fenil)acetil]amino]-2-metilfenil)propanoico racémico por medio de HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm , 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% agua) 70:30 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30°C]:

Ejemplo 198 (*enantiómero 1*):

20 Rendimiento: 94 mg

R_t 9,32 min; pureza >92,5%; >99% de ee

[columna: Chiralcel OD-H, 5 μm , 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 70:30 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25°C].

CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,29$ min; $m/z = 542$ (M+H)⁺.

25 Ejemplo 199 (*enantiómero 2*):

Rendimiento: 84 mg

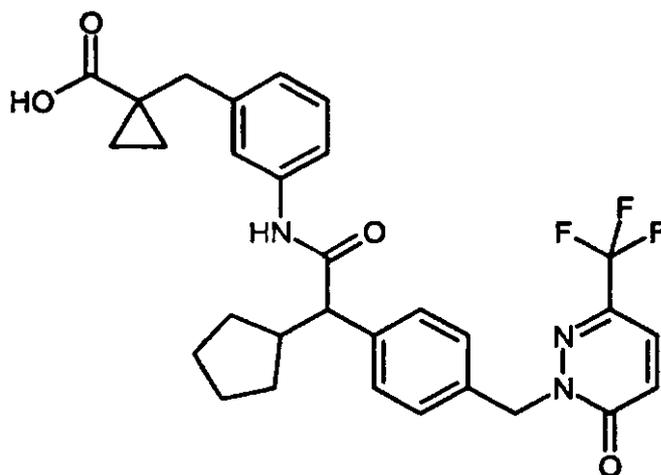
R_t 7,84 min; pureza >98%; >96% de ee

[columna: Chiralcel OD-H, 5 μm , 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 70:30 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25°C].

30 CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,29$ min; $m/z = 542$ (M+H)⁺.

Ejemplo 200 y ejemplo 201

Ácido 1-(3-{{ciclopentil(4-{{6-oxo-3-(trifluorometil)piridazin-1 (6H)-il} metil} fenil) acetil}amino)-bencil) ciclopropanocarboxílico (*enantiómero 1 y 2*)



- 5 Se separaron 130 mg (0,24 mmol) del ácido 1-(3-{{ciclopentil(4-{{6-oxo-3-(trifluorometil)piridazin-1(6H)-il}metil}fenil)acetil}amino)bencil)ciclopropanocarboxílico racémico por medio de HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 70:30 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30°C]:

Ejemplo 200 (*enantiómero 1*):

- 10 Rendimiento: 67 mg

R_t 6,58 min; pureza >99%; >99% de ee

[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 70:30 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25°C].

CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,38 min; m/z = 554 (M+H)⁺.

- 15 Ejemplo 201 (*enantiómero 2*):

Rendimiento: 60 mg

R_t 8,10 min; pureza >99%; >97,5% de ee

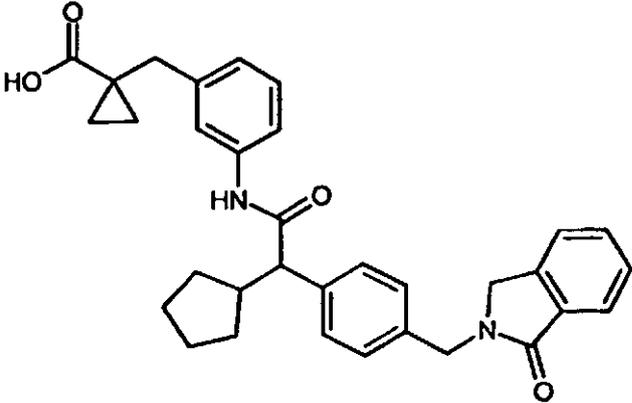
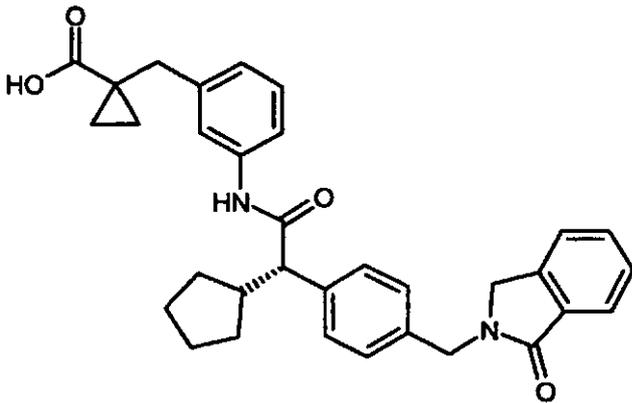
[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 70:30 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25°C].

- 20 CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,38 min; m/z = 554 (M+H)⁺.

Instrucciones generales 8: separación de ésteres terc-butílicos para dar los correspondientes ácidos carboxílicos con ácido clorhídrico

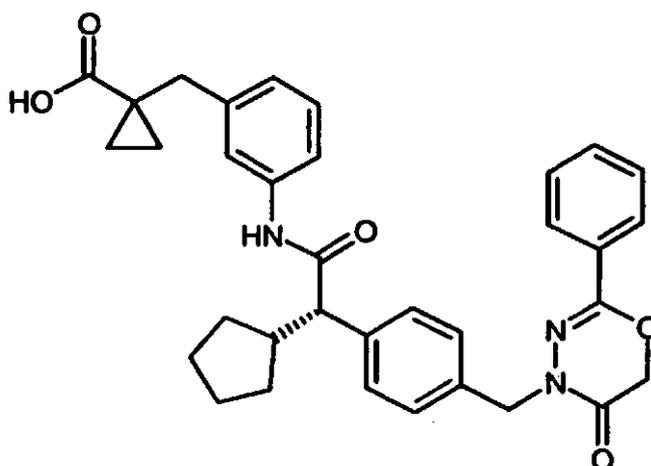
- 25 Se disolvió el respectivo éster terc-butílico a TA en una disolución 4 N de gas de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (aproximadamente de 0,05 mol/l a 0,2 mol/l) y se agitó durante 2-6 h a TA. Entonces se congeló la mezcla de reacción (aproximadamente -76°C) y se liofilizó a alto vacío. En caso necesario se purificó el producto mediante RP-HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua).

Los siguientes ejemplos se prepararon según las instrucciones generales 8:

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
202	<p>Ácido 1-{3-[(ciclopentil{4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2H-iso-indol-2-il)metil]fenil}acetil)amino]bencil}-ciclopropancarboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 12): R_t = 2,38 min; m/z = 523 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 9,98 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61-7,36 (m, 8H), 7,22 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,37 (d, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,69-1,18 (m, 6H), 1,10 (c, 2H), 0,86-1,00 (m, 1H), 0,78 (c, 2H).</p>
203	<p>Ácido 1-(3-[[[(2S)-2-ciclopentil-2-{4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}acetil]amino]-bencil]ciclopropancarboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 11): R_t = 1,29 min; m/z = 523 (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ = 12,07 (s a, 1H), 9,98 (s, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,62-7,36 (m, 7H), 7,22 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,65-2,59 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,69-1,42 (m, 4H), 1,40-1,30 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 1H), 1,13-1,07 (m, 2H), 1,02-0,89 (m, 1H), 0,83-0,75 (m, 2H).</p>

Ejemplo 204

5 Ácido (+)-1-(3-[[[(2S)-2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)-metil]fenil}acetil]amino]-bencil]ciclopropancarboxílico



5 Se dispusieron 4,24 g (0,682 mmol) de 1-(3-(((2S)-2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)amino)encil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo en 20 ml de diclorometano y se mezclaron con 5,25 ml de ácido trifluoroacético. Se agitó durante 2,5 h a TA. Entonces se concentró la mezcla de reacción a vacío, se añadió el residuo a agua y se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 2:1 + 0,1% de ácido acético). Se obtuvieron 3,6 g (89% d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,27$ min; $m/z = 566$ (M+H)⁺.

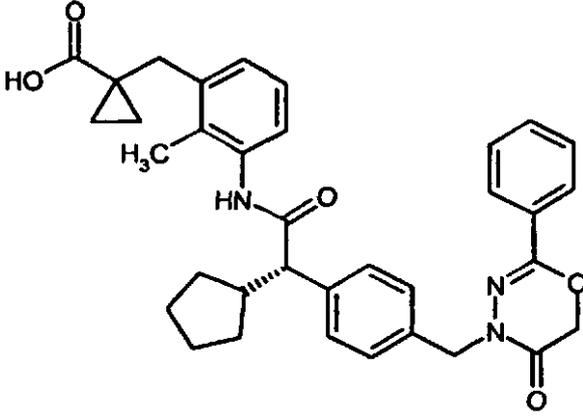
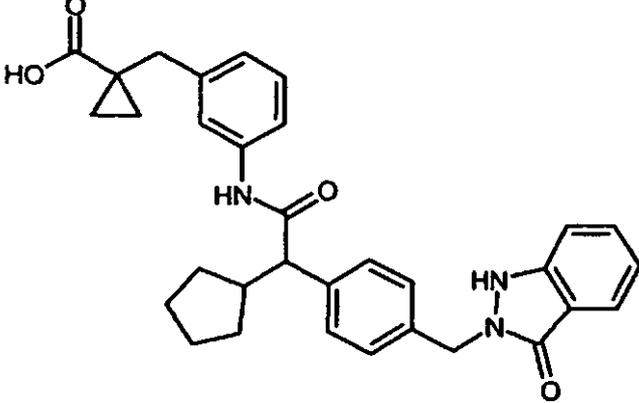
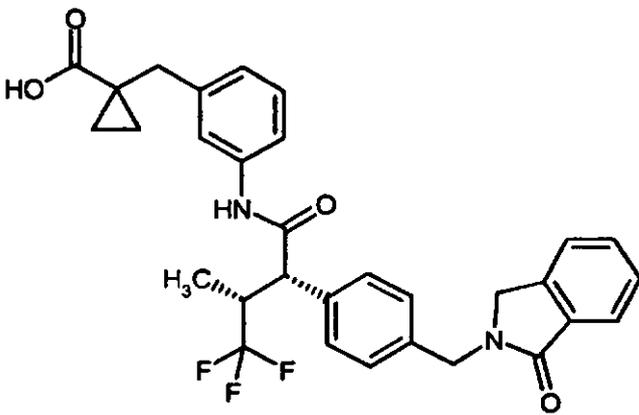
10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,05$ (s a, 1 H), 9,97 (s, 1 H), 7,76 (d, 2 H), 7,54-7,35 (m, 7 H), 7,31 (d, 2 H), 7,13 (t, 1 H), 6,88 (d, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 4,84 (s, 2 H), 3,38 (d, 1 H), 2,80 (s, 2 H), 2,66-2,56 (m, 1 H), 1,85-1,21 (m, 6 H), 1,09 (c, 3 H), 1,02-0,93 (m, 1 H), 0,81-0,74 (m, 2 H).

$[\alpha]_D^{20} = +28,0^\circ$, $c = 0,570$, cloroformo.

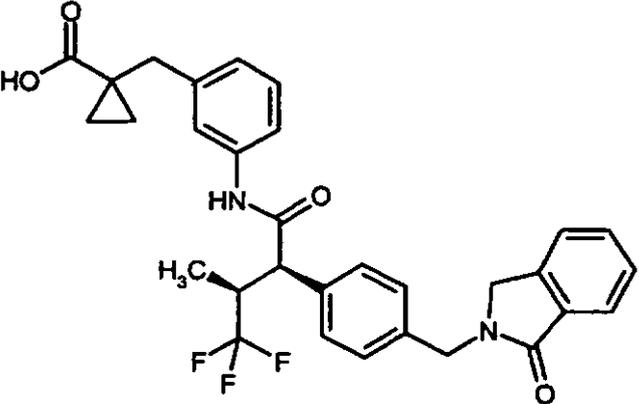
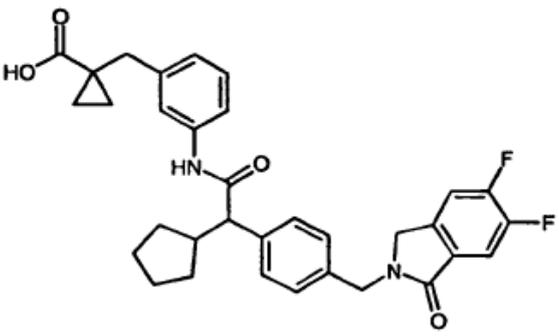
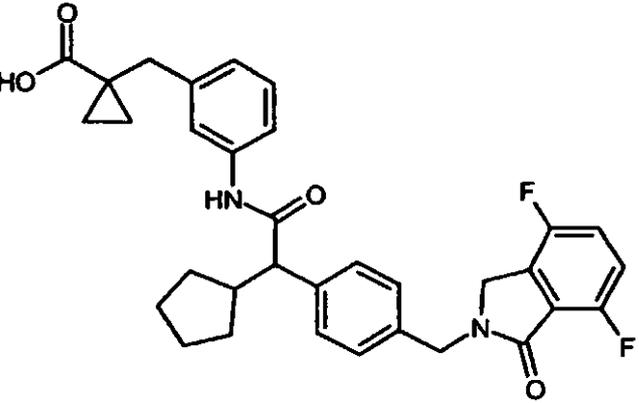
15 Instrucciones generales 9A: separación de ésteres terc-butílicos para dar los correspondientes ácidos carboxílicos con ácido trifluoroacético

A una disolución del respectivo éster terc-butílico en diclorometano (concentración de 0,1 mol/l a 1,0 mol/l; además opcionalmente una gota de agua) se añadió a de 0°C a TA gota a gota ácido trifluoroacético (TFA), hasta que se alcanzó una proporción de diclorometano-TFA de aproximadamente 2:1 a 1:2 (v/v). Se agitó la mezcla durante 1-18 h a TA (eventualmente calentamiento hasta 40°C, hasta que se alcanzó la reacción completa) y entonces se concentró a vacío. El producto bruto se purificó, en caso necesario, mediante cristalización en mezclas de agua/acetonitrilo o mediante RP-HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua).

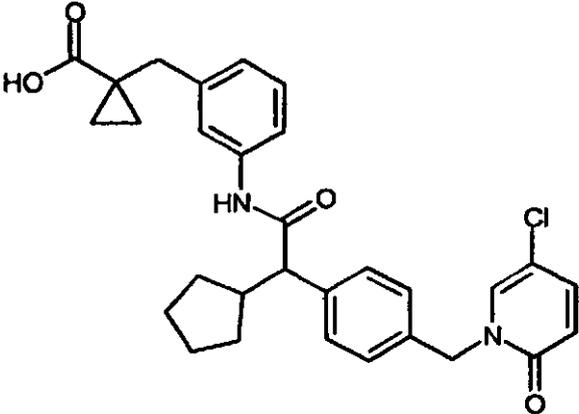
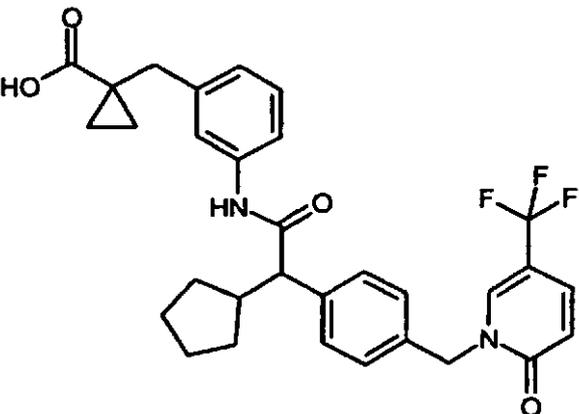
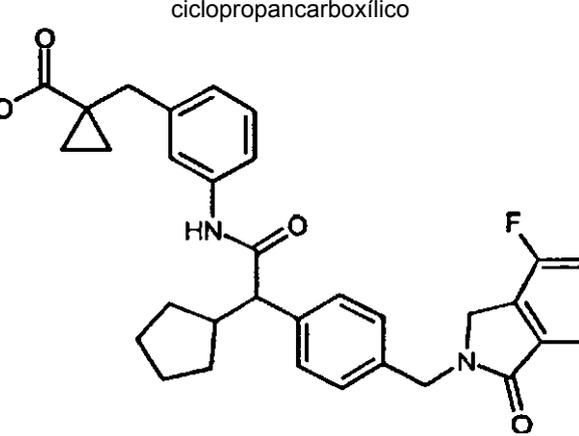
Los siguientes ejemplos se prepararon según las instrucciones generales 9A:

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
205	<p>Ácido (+)-1-(3-[[[(2S)-2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil]-acetil] amino}-2-metilbencil]ciclopropancarboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,71$ min; $m/z = 580$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,28-12,06$ (m, 1H), 9,48 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,55-7,35 (m, 5H), 7,31 (d, 2H), 7,06-6,91 (m, 3H), 4,92 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,49-3,41 (m, 1H), 2,89 (s, 2H), 2,65-2,57 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,87-1,78 (m, 1H), 1,73-1,61 (m, 1H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,50-1,42 (m, 1H), 1,40-1,29 (m, 2H), 1,13 (d, 2H), 1,03-0,91 (m, 1H), 0,59 (d, 2H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +21,0^\circ$, $c = 0,500$, cloroformo.</p>
206	<p>Ácido 1-{3-[(ciclopentil{4-[(3-oxo-1,3-dihidro-2H indazol-2-il)metil]fenil]acetil)amino]bencil}-ciclopropancarboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,27$ min; $m/z = 524$ (M+H)⁺.</p>
207	<p>Ácido 1-(3-[[[(2S,3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil]-butanoil]amino]bencil]ciclopropancarboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,11$ min; $m/z = 551$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10,15$ (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61-7,46 (m, 3H), 7,447,39 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,82 (d, 1H), 2,81 (s, 2H), 1,09 (d, 2H), 0,81-0,73 (m, 5H).</p>

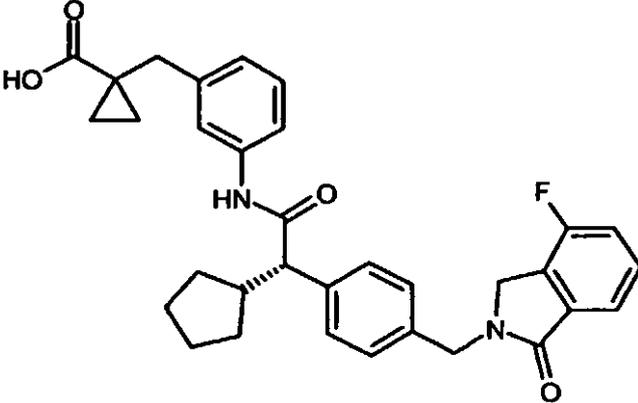
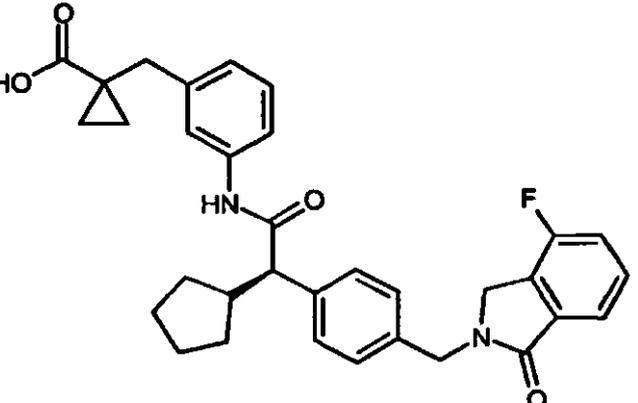
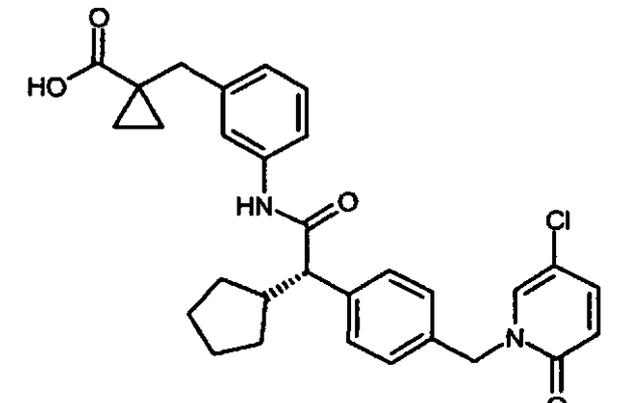
(Continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
208	<p>Ácido 1-(3-[[[(2R,3S)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-{4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isindol-2-il)metil]fenil]-butanoil]amino}bencil]ciclopropanocarboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,11$ min; $m/z = 551$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10,15$ (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,62-7,46 (m, 3H), 7,45-7,39 (m, 3H), 7,36 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,82 (d, 1H), 2,81 (s, 2H), 1,13-1,07 (m, 2H), 0,77 (d, 5H).</p>
209	<p>Ácido 1-(3-[[[ciclopentil{4-[(5,6-difluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isindol-2-il)metil]fenil]acetil]amino]-bencil]ciclopropanocarboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,35$ min; $m/z = 559$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,98$ (s, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,47-7,36 (m, 4H), 7,22 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,38 (d, 1H), 3,17 (d, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,64-2,56 (m, 1H), 1,38-1,18 (m, 6H), 1,14-1,07 (m, 2H), 0,99-0,91 (m, 1H), 0,81-0,74 (m, 2H).</p>
210	<p>Ácido 1-(3-[[[ciclopentil{4-[(4,7-difluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isindol-2-il)metil]fenil]acetil]amino]-bencil]ciclopropanocarboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,34$ min; $m/z = 559$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,98$ (s, 1H), 7,51-7,37 (m, 5H), 7,33 (td, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,38 (d, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,63-2,56 (m, 1H), 1,84-1,20 (m, 8H), 1,13-1,08 (m, 2H), 1,02-0,91 (m, 1H), 0,81-0,74 (m, 2H).</p>

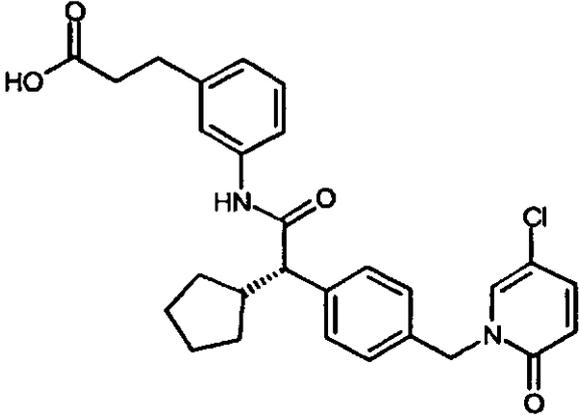
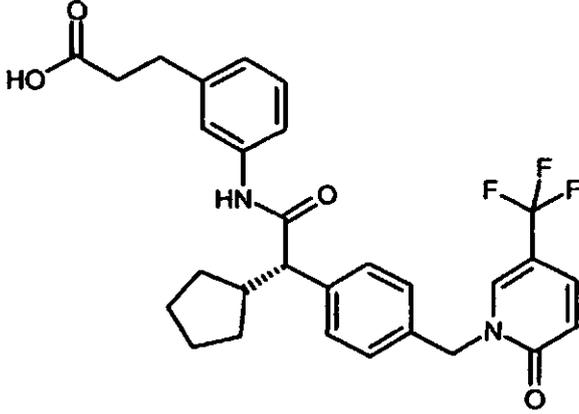
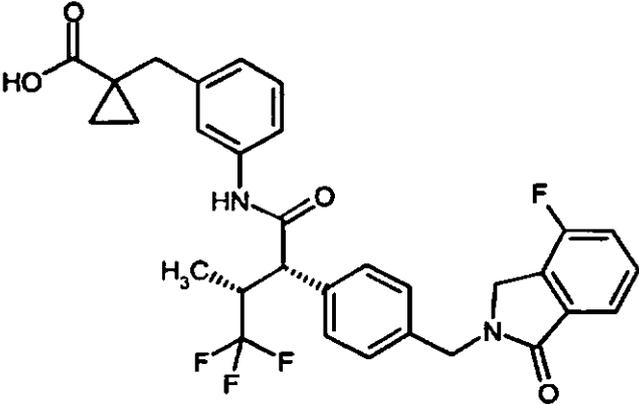
(Continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
211	<p>Ácido 1-(3-[[[4-[(5-cloro-2-oxipiridin-1(2H)-il)metil]fenil]ciclopentil]acetil]amino]bencil)-ciclopropanocarboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,12$ min; $m/z = 519$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,97$ (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,39 (d, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,63-2,56 (m, 1H), 1,84-1,72 (m, 1H), 1,69-1,19 (m, 6H), 1,10 (c, 2H), 1,00-0,89 (m, 1H), 0,81-0,75 (m, 2H).</p>
212	<p>Ácido 1-(3-[[[ciclopentil(4-[[2-oxo-5-(trifluorometil)-piridin-1(2H)-il]metil]fenil]acetil]amino]bencil)ciclopropanocarboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,17$ min; $m/z = 553$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,97$ (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,47-7,35 (m, 4H), 7,25 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,37 (d, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,65-2,56 (m, 1H), 1,84-1,19 (m, 4H), 1,13-1,07 (m, 2H), 1,03-0,88 (m, 1H), 0,81-0,74 (m, 2H).</p>
213	<p>Ácido 1-(3-[[[ciclopentil(4-[[4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il]metil]fenil]acetil]amino]bencil)-ciclopropanocarboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,18$ min; $m/z = 541$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,98$ (s, 1H), 7,61-7,53 (m, 2H), 7,46-7,36 (m, 5H), 7,24 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,38 (d, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,63-2,55 (m, 1H), 1,83-1,21 (m, 7H), 1,10 (c, 2H), 1,00-0,91 (m, 1H), 0,78 (c, 2H).</p>

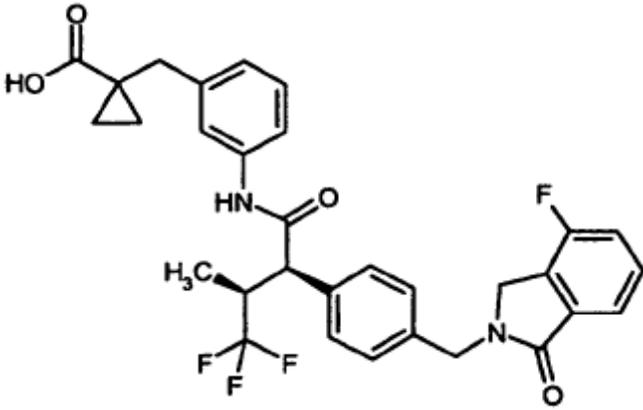
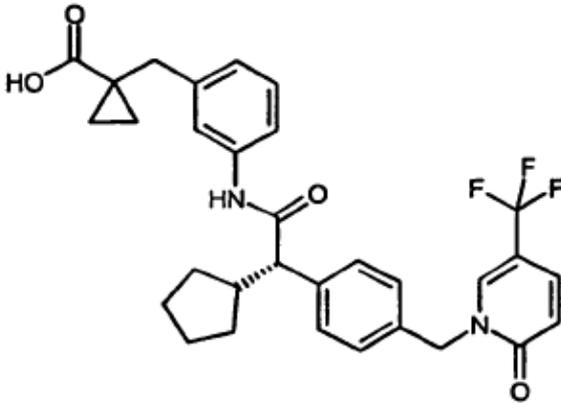
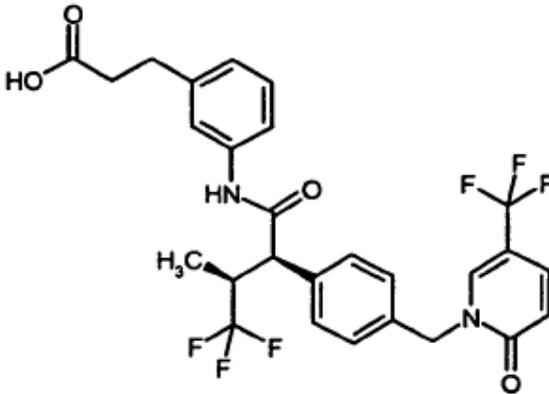
(Continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
214	<p>Ácido (+)-1-(3-[[[(2S)-2-ciclopentil-2-{4-[(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil]acetil]-amino}bencil]ciclopropanocarboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,16$ min; $m/z = 541$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,08$ (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 7,61-7,51 (m, 2H), 7,47-7,36 (m, 5H), 7,24 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,38 (d, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,63-2,55 (m, 1H), 1,85-1,20 (m, 7H), 1,10 (c, 2H), 1,01-0,91 (m, 1H), 0,78 (c, 2H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +45^\circ$, $c = 0,112$, cloroformo.</p>
215	<p>Ácido (-)-1-(3-[[[(2R)-2-ciclopentil-2-{4-[(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil]acetil]-amino}bencil]ciclopropanocarboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,16$ min; $m/z = 541$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,08$ (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 7,63-7,52 (m, 2H), 7,47-7,36 (m, 5H), 7,24 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,38 (d, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,63-2,55 (m, 1H), 1,83-1,18 (m, 7H), 1,10 (c, 2H), 1,01-0,92 (m, 1H), 0,78 (c, 2H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$, $c = 0,210$, cloroformo.</p>
216	<p>Ácido (+)-1-(3-[[[(2S)-2-{4-[(5-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]fenil]-2-ciclopentilacetil]-amino}bencil]ciclopropanocarboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,12$ min; $m/z = 519$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,97$ (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,44-7,33 (m, 4H), 7,25 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,37 (d, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,66-2,55 (m, 1H), 1,85-1,18 (m, 7H), 1,13-1,08 (m, 2H), 0,94 (dd, 1H), 0,77 (c, 2H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +40^\circ$, $c = 0,550$, cloroformo.</p>

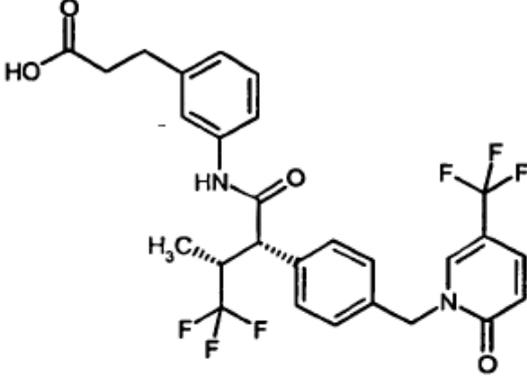
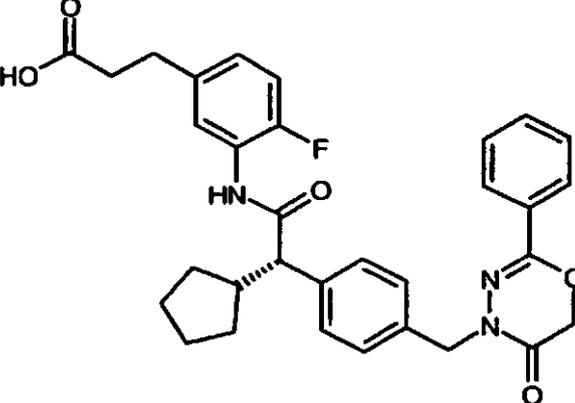
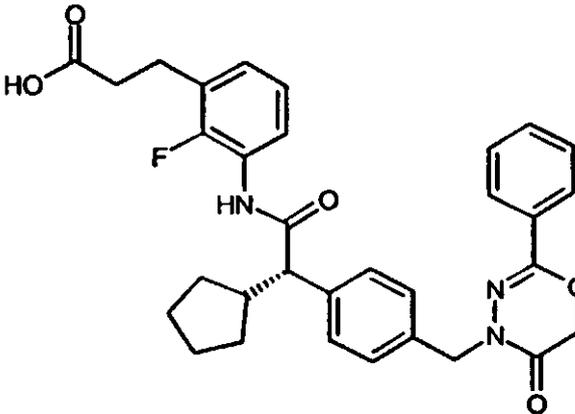
(Continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
217	<p>Ácido (+)-3-(3-[[[(2S)-2-{4-[(5-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]fenil]-2-ciclopentilacetil]-amino]fenil]propanoico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,06$ min; $m/z = 493$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,98$ (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,42-7,35 (m, 4H), 7,25 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,03 (c, 1H), 3,37 (d, 1H), 2,79-2,70 (m, 2H), 2,67-2,55 (m, 1H), 1,84-1,20 (m, 7H), 1,21-1,14 (m, 1H), 1,17 (t, 1H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +27,6^\circ$, $c = 0,485$, cloroformo.</p>
218	<p>Ácido 3-(3-[[[(2S)-2-ciclopentil-2-(4-[[2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]metil]fenil]acetil]-amino]fenil]propanoico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,10$ min; $m/z = 527$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,09$ (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,45-7,36 (m, 4H), 7,26 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,37 (d, 1H), 2,80-2,71 (m, 2H), 2,64-2,55 (m, 1H), 1,84-1,18 (m, 7H), 0,94 (dd, 1H).</p>
219	<p>Ácido (+)-1-(3-[[[(2S,3R)-4,4,4-trifluoro-2-{4-[(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil]-3-metilbutanoil]amino]bencil]ciclopropan-carboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,29$ min; $m/z = 569$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10,14$ (s, 1H), 7,52-7,61 (m, 2H), 7,38-7,47 (m, 4H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,82 (d, 1H), 3,37-3,48 (m, 1H), 2,81 (s, 2H), 1,04-1,13 (m, 2H), 0,78 (d, 5H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +45,1^\circ$, $c = 0,575$, cloroformo</p>

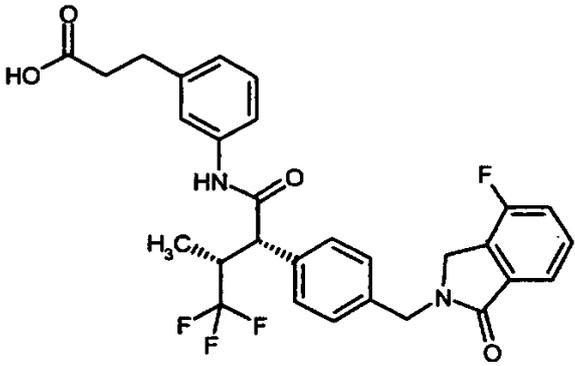
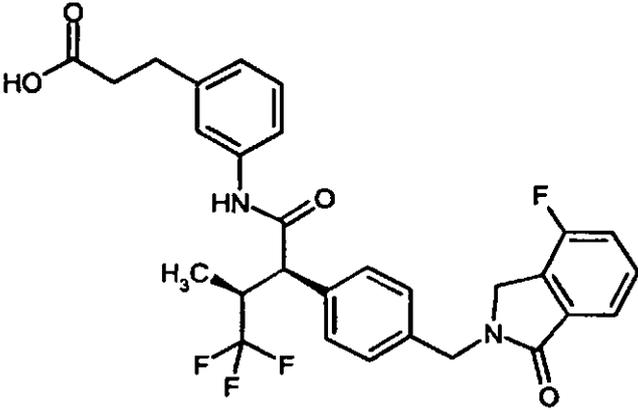
(Continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
220	<p>Ácido (-)-1-(3-[[[(2R,3S)-4,4,4-trifluoro-2-{4-[(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil]-3-metilbutanoil]amino}bencil]ciclopropan-carboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,29$ min; $m/z = 569$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,00$ (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 7,62-7,51 (m, 2H), 7,49-7,38 (m, 4H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,14 (t, 2H), 6,90 (d, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,51-4,46 (m, 2H), 3,82 (d, 1H), 2,81 (s, 2H), 1,10 (d, 2H), 0,78 (d, 5H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = -32,9^\circ$, $c = 0,555$, cloroformo.</p>
221	<p>Ácido 1-(3-[[[(2S)-2-ciclopentil-2-(4-{(2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]metil}fenil)acetil)-amino}bencil]ciclopropan-carboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,15$ min; $m/z = 553$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,07$ (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,45-7,36 (m, 4H), 7,25 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,37 (d, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,67-2,55 (m, 1H), 1,84-1,19 (m, 7H), 1,10 (c, 2H), 1,02-0,88 (m, 1H), 0,78 (c, 2H).</p>
222	<p>Ácido (-)-3-(3-[[[(2R,3S)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-{[2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]metil}fenil)butanoil]amino}fenil]propanoico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,23$ min; $m/z = 555$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10,15$ (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,42-7,33 (m, 4H), 7,29 (d, 2H), 7,16 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,81 (d, 1H), 3,57 (s, 4H), 2,74 (t, 2H), 0,77 (d, 3H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = -45,4^\circ$, $c = 0,545$, cloroformo.</p>

(Continuación)

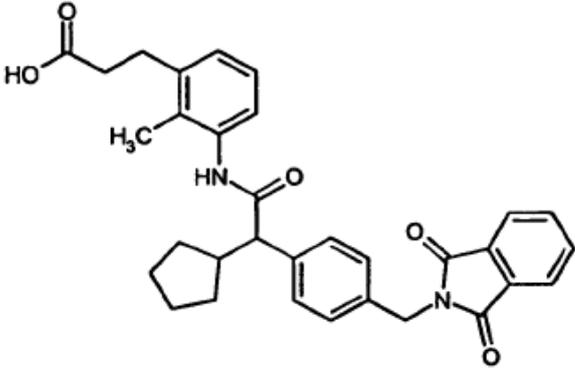
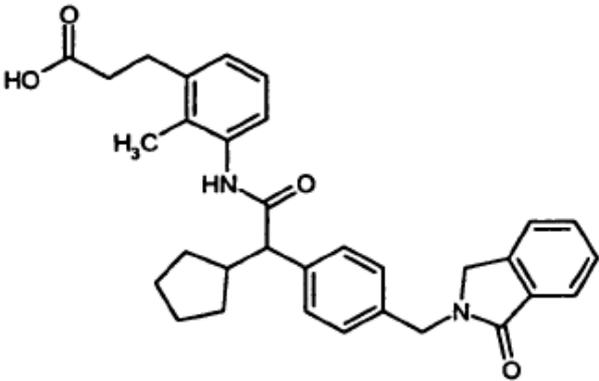
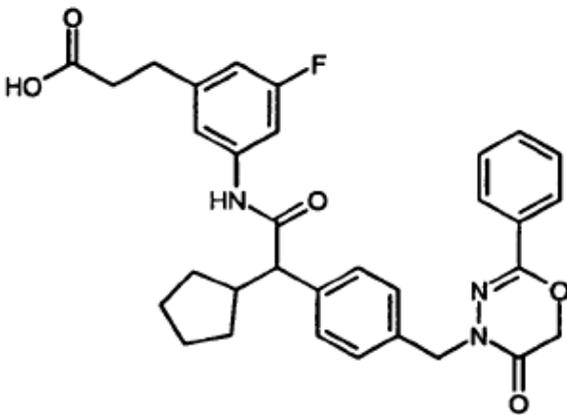
Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
223	<p>Ácido (+)-3-(3-[[[(2S,3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-[[2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]metil]-fenil)butanoil]amino]fenil]propanoico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,23$ min; $m/z = 555$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 10,15$ (s, 1H), 8,54 (s a, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,43-7,33 (m, 4H), 7,29 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,81 (d, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,77-2,72 (m, 2H), 1,35 (s, 1H), 0,77 (d, 3H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +66^\circ$, $c = 0,205$, cloroformo.</p>
224	<p>Ácido (+)-3-(3-[[[(2S)-2-ciclopentil-2-{4-[[5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil]fenil]-acetil]amino}-4-fluorofenil]propanoico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,22$ min; $m/z = 558$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,78$ (s, 1H), 7,81-7,74 (m, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,50-7,42 (m, 3H), 7,40 (d, 2H), 7,35-7,27 (m, 3H), 7,09 (dd, 1H), 7,00-6,92 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,59 (d, 1H), 2,73 (t, 2H), 2,46 (t, 2H), 0,86-1,87 (m, 9H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +52,6^\circ$, $c = 0,515$, cloroformo.</p>
225	<p>Ácido (+)-3-(3-[[[(2S)-2-ciclopentil-2-{4-[[5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il]metil]fenil]-acetil]amino}-2-fluorofenil]propanoico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,70$ min; $m/z = 558$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,19$ (s a, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,52-7,48 (m, 5H), 7,31 (d, 2H), 7,03-6,98 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,61 (d, 1H), 2,81 (t, 2H), 1,83-1,75 (m, 1H), 1,70-1,25 (m, 5H), 1,01-0,92 (m, 1H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +9,5^\circ$, $c = 0,455$, cloroformo.</p>

(Continuación)

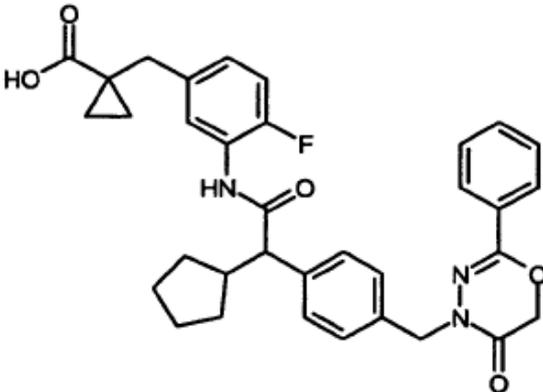
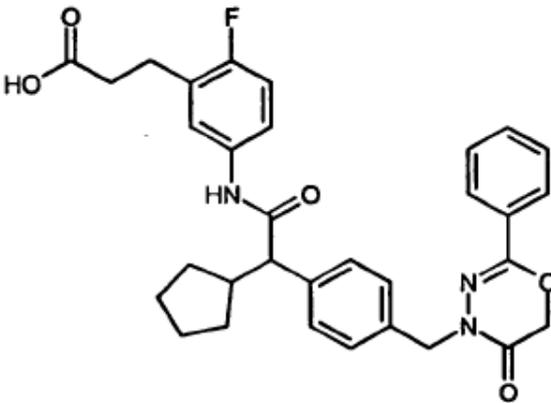
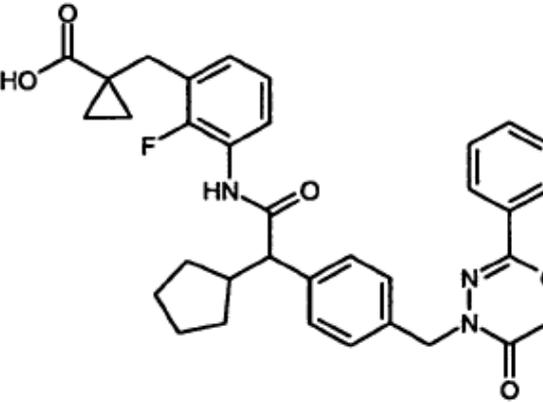
Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
226	<p>Ácido (+)-3-(3-[[[(2S,3R)-4,4,4-trifluoro-2-{4-[(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil]-3-metilbutanoil]amino]fenil]propanoico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 543$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,11$ (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,48-7,35 (m, 5H), 7,30 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,72 (d, 1H), 3,42-3,30 (m, 1H), 2,79-2,70 (m, ca, 2H), 0,78 (d, 3H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +85^\circ$, $c = 0,300$, cloroformo.</p>
227	<p>Ácido (-)-3-(3-[[[(2R,3S)-4,4,4-trifluoro-2-{4-[(4-fluoro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil]-3-metilbutanoil]amino]fenil]propanoico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,08$ min; $m/z = 543$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,12$ (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,48-7,35 (m, 5H), 7,30 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,72 (d, 1H), 3,40-3,30 (m, 1H), 2,72 (t, 2H), 2,49 (m, ca, 2H), 0,78 (d, 3H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = -73,6^\circ$, $c = 0,375$, cloroformo.</p>

Instrucciones generales 9B: separación de ésteres terc-butílicos para dar los correspondientes ácidos carboxílicos con ácido trifluoroacético

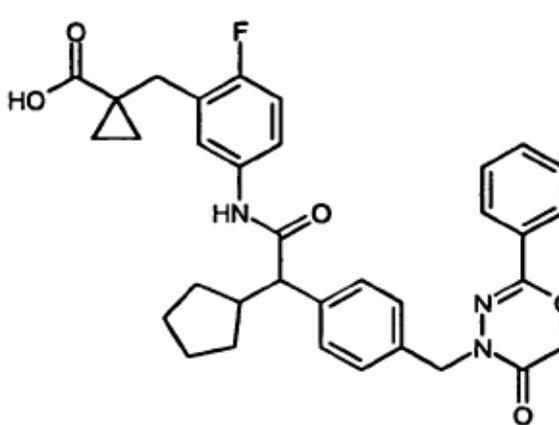
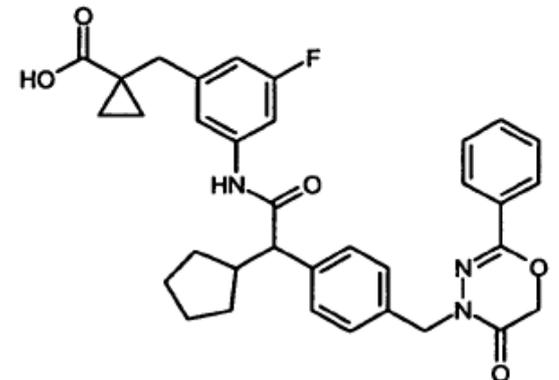
- 5 A una disolución del respectivo éster terc-butílico en diclorometano (aproximadamente 0,1 mol/l) se añadieron 20 eq. de ácido trifluoroacético. Se agitó la disolución de reacción durante la noche a temperatura ambiente y a continuación se añadió a una mezcla de agua y éster etílico del ácido acético (1:1 v/v). Se lavó la fase orgánica tres veces con agua y una vez con disolución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Eventualmente se purificó el producto obtenido mediante RP-HPLC preparativa.
- 10 De manera correspondiente a las instrucciones generales 9B se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
228	<p>Ácido (+/-)-3-{3-[(ciclopentil{4-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 7): $R_t = 2,50$ min; $m/z = 525$ $[M+H]^+$.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,18$ (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 7,91-7,85 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,04-6,96 (m, 3H), 4,75 (s, 2H), 3,44 (d, 1H), 2,78 (t, 2H), 2,42 (t, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,87-1,29 (m, 8H), 1,0-0,9 (m, 1H).</p>
229	<p>Ácido (+/-)-3-{3-[(ciclopentil{4-[(1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 2,50$ min; $m/z = 511$ $[M+H]^+$.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 9,46$ (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,54-7,63 (m, 2H), 7,46-7,53 (m, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 6,94-7,07 (m, 3H), 4,71 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,45 (d, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,43 (t, 2H), 1,98 (d, 4H), 1,26-1,90 (m, 7H), 0,97 (dc, 1H).</p>
230	<p>Ácido (+/-)-3-{3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]-5-fluorfenil}propanoico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,43$ min; $m/z = 558$ $[M+H]^+$.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,13$ (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 7,66-7,83 (m, 2H), 7,41-7,53 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 4,76-4,95 (m, 4H), 3,27-3,43 (m, 3H), 2,70-2,79 (m, 2H), 1,70-1,85 (m, 1H), 1,17-1,69 (m, 6H), 1,09 (t, 1H), 0,90-1,02 (m, 1H).</p>

(continuación)

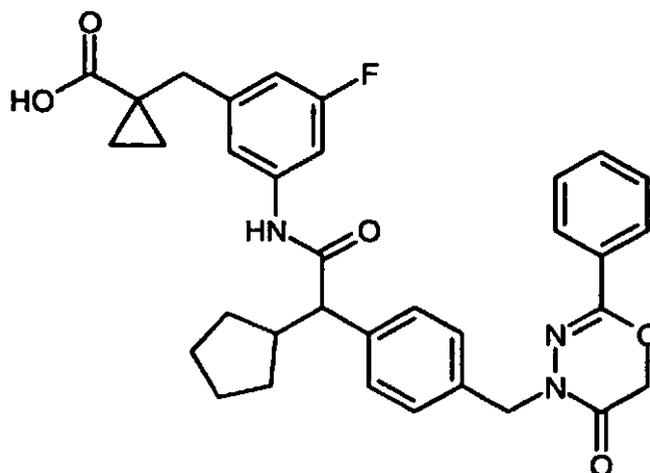
Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
231	<p>Ácido (+/-)-1-{3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]-4-fluorobencil}ciclopropanocarboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,45$ min; $m/z = 584$ $[M+H]^+$.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,10$ (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,73-7,82 (m, 2H), 7,65 (dd, 1H), 7,42-7,53 (m, 3H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,08 (dd, 1H), 6,96-7,03 (m, 1H), 4,81-4,95 (m, 4H), 3,58 (d, 1H), 2,79 (s, 2H), 1,20-1,86 (m, 8H), 1,07 (c, 2H), 0,91-1,02 (m, 1H), 0,73-0,82 (m, 2H).</p>
232	<p>Ácido (+/-)-3-(5-{2-ciclopentil-2-{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil]amino}-2-fluorofenil)propanoico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,41$ min; $m/z = 558$ $[M+H]^+$.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,05$-12,34 (m, 1H), 10,04 (s, 1H), 7,69-7,83 (m, 2H), 7,40-7,56 (m, 5H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,27-7,34 (m, 2H), 7,02 (t, 1H), 4,69-4,96 (m, 4H), 3,17 (d, 1H), 2,72-2,81 (m, 2H), 2,42-2,48 (m, 2H), 1,72-1,87 (m, 1H), 1,16-1,72 (m, 7H), 0,90-1,04 (m, 1H).</p>
233	<p>Ácido 1-{3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil)-amino]-2-fluorobencil}ciclopropanocarboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 11): $R_t = 1,45$ min; $m/z = 584$ $[M+H]^+$.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,19$ (s a, 1H), 9,77 (s, 1H), 7,73-7,82 (m, 2H), 7,55-7,65 (m, 1H), 7,36-7,53 (m, 5H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,05-7,13 (m, 1H), 6,96-7,05 (m, 1H), 4,77-4,97 (m, 4H), 3,60 (d, 1H), 2,90 (s, 2H), 1,72-1,86 (m, 1H), 1,21-1,72 (m, 6H), 1,09-1,16 (m, 2H), 0,90-1,02 (m, 1H), 0,70-0,83 (m, 2H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre/estructura	Datos analíticos
234	<p>Ácido (+/-)-1-{5-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]-2-fluorobencil}ciclopropancarboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,29$ min; $m/z = 584$ $[M+H]^+$.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,16$ (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 7,71-7,82 (m, 2H), 7,41-7,56 (m, 5H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 2H), 6,95-7,06 (m, 1H), 4,79-4,96 (m, 4H), 2,85 (s, 2H), 1,71-1,83 (m, 1H), 1,18-1,68 (m, 6H), 1,09-1,15 (m, 2H), 0,91-1,02 (m, 1H), 0,71-0,81 (m, 2H).</p>
235	<p>Ácido (+/-)-1-{3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]-5-fluorobencil}ciclopropancarboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,30$ min; $m/z = 584$ $[M+H]^+$.</p> <p>RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 12,13$ (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 7,67-7,83 (m, 2H), 7,41-7,54 (m, 5H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,78-4,94 (m, 4H), 2,80 (s, 2H), 1,71-1,84 (m, 1H), 1,17-1,70 (m, 6H), 1,09-1,16 (m, 2H), 0,96 (dd, 1H), 0,77-0,87 (m, 2H).</p>

Ejemplo 236 y ejemplo 237

5 Ácido 1-{3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}-acetil)amino]-5-fluorobencil} ciclopropancarboxílico (*enantiómero 1 y 2*)



5 Se separaron 57 mg del ácido 1-{3-[(ciclopentil{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil) amino]-5-fluorobencil}ciclopropanocarboxílico racémico mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; volumen de inyección: 0,2 ml; temperatura: 40°C; eluyente: 30% de isopropanol / 70% de isohexano]:

Ejemplo 236 (*enantiómero 1*):

Rendimiento: 30 mg

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,30$ min; $m/z = 584$ $[M+H]^+$.

10 RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12,13$ (s a, 1 H), 10,20 (s, 1 H), 7,67-7,83 (m, 2 H), 7,41-7,54 (m, 5 H), 7,36-7,40 (m, 2 H), 7,28-7,35 (m, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 6,71 (d, 1 H), 4,78-4,94 (m, 4 H), 2,80 (s, 2 H), 1,71-1,84 (m, 1 H), 1,17-1,70 (m, 6 H), 1,09-1,16 (m, 2 H), 0,96 (dd, 1 H), 0,77-0,87 (m, 2 H).

$[\alpha]_D^{20} = -26^\circ$, $c = 0,28$, cloroformo.

Ejemplo 237 (*enantiómero 2*):

Rendimiento: 32 mg (ligeramente impurificado)

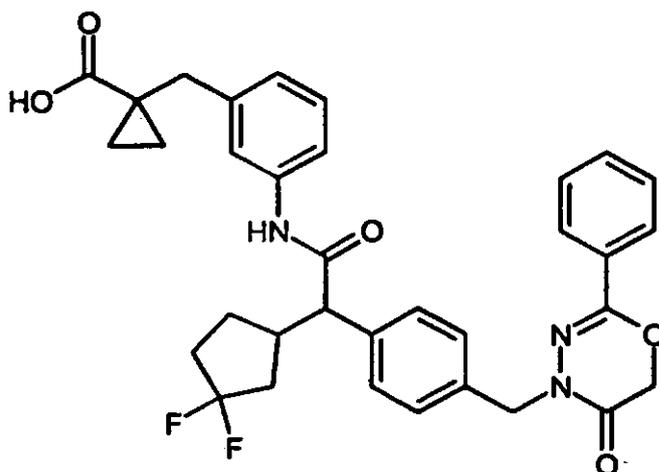
15 CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,30$ min; $m/z = 584$ $[M+H]^+$.

RMN- 1H (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 12,13$ (s a, 1 H), 10,20 (s, 1 H), 7,67-7,83 (m, 2 H), 7,41-7,54 (m, 5 H), 7,36-7,40 (m, 2 H), 7,28-7,35 (m, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 6,71 (d, 1 H), 4,78-4,94 (m, 4 H), 2,80 (s, 2 H), 1,71-1,84 (m, 1 H), 1,17-1,70 (m, 6 H), 1,09-1,16 (m, 2 H), 0,96 (dd, 1 H), 0,77-0,87 (m, 2 H).

$[\alpha]_D^{20} = +23^\circ$, $c = 0,26$, cloroformo.

20 Ejemplos 238 -241

Ácido 1-(3-[(3,3-difluorociclopentil){4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il) metil]-fenil}acetil) amino)bencil) ciclopropanocarboxílico (*isómero 1-4*)



- 5 Se separaron a continuación 90 mg (0,15 mmol) de la mezcla de isómeros de ácido 1-(3-[[3,3-difluorociclopentil]{4-[(5-oxo-2-fenil-5,6-dihidro-4H-1,3,4-oxadiazin-4-il)metil]fenil}acetil]amino)encil)ciclopropanocarboxílico por medio de HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralcel OD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 75:25 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40°C]. Se aislaron tres fracciones, estando constituida la fracción 2 por dos isómeros. Esta fracción mixta se separó posteriormente mediante una segunda HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 70:30 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30°C].
- 10 Ejemplo 238 (*isómero 1*):
Rendimiento: 15 mg
R_t 9,61 min; pureza química >99%; pureza isomérica: impurificado con el 1,2% de isómero 2
[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 70:30 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40°C].
- 15 CL-EM (procedimiento 15): R_t = 1,22 min; m/z = 602 (M+H)⁺.
Ejemplo 239 (*isómero 2*):
Rendimiento: 12 mg
R_t 8,68 min; pureza >99%; >99% de ee
[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 70:30 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40°C].
- 20 CL-EM (procedimiento 15): R_t = 1,22 min; m/z = 602 (M+H)⁺.
Ejemplo 240 (*isómero 3*):
Rendimiento: 15 mg
R_t 10,28 min; pureza química >99%; pureza isomérica: impurificado con el 10,9% de isómero 1 y el 3,8% de isómero 2 [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 70:30 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40°C].
- 25 CL-EM (procedimiento 15): R_t = 1,22 min; m/z = 602 (M+H)⁺.
Ejemplo 241 (*isómero 4*):
Rendimiento: 19 mg
- 30 R_t 7,96 min; pureza >99%; >99% de ee
[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2% de ácido trifluoroacético + 1% de agua) 70:30 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40°C].

CL-EM (procedimiento 15): $R_t = 1,22$ min; $m/z = 602$ (M+H)⁺.

B. Evaluación de la actividad farmacológica

La acción farmacológica de los compuestos según la invención puede mostrarse en los siguientes ensayos:

B-1. Acción relajante vascular *in vitro*:

- 5 Se anestesian o se sacrifican conejos mediante inyección intravenosa de tiopental sódico (aproximadamente 50 mg/kg) y desangran. Se extrae la arteria safena y se divide en anillos de 3 mm de ancho. Los anillos se montan individualmente en cada caso en un par de ganchos triangulares, abiertos en el extremo compuestos por alambre especial de 0,3 mm de grosor (Remanium®). Cada anillo se llevó con tensión previa a baños de órganos de 5 ml con solución de Krebs-Henseleit gasificada con carbógeno, caliente de 37°C de la siguiente composición: NaCl 119 mM; KC1 4,8 mM; CaCl₂ x2 H₂O 1 mM; MgSO₄ x7 H₂O 1,4 mM; KH₂PO₄ 1,2 mM; NaHCO₃ 25 mM; glucosa 10 mM; albúmina sérica bovina al 0,001%. La fuerza de contracción se determina con células Statham UC2, se refuerza y se digitaliza mediante transformadores A/D (DAS-1802 HC, KeithleyInstruments, Múnich) así como se registra de manera paralela en registradores de trazo continuo. Las contracciones se inducen mediante la adición de fenilefrina.
- 10
- Tras varios ciclos de control (generalmente 4) se añade la sustancia que va a someterse a ensayo en cada paso posterior en dosificación creciente y se compara la altura de la contracción obtenida con la influencia de la sustancia de prueba con la altura de la contracción alcanzada en el último paso previo. A partir de esto se calcula la concentración que es necesaria para reducir la contracción alcanzada en el control previo en un 50% (valor CI₅₀). El volumen de administración convencional asciende a 5 ml. La proporción de DMSO en la solución del baño corresponde al 0,1%.
- 15
- 20 En la tabla 1 se exponen resultados representativos para los compuestos según la invención:

Tabla 1: acción relajante vascular *in vitro*

Ejemplo n.º	CI₅₀ [nM]
46	110
77	625
86	180
103	120
115	163
126	145
138	52
143	345
156	45
164	26
166	4.9
185	64
186	37
192	356
204	86
214	11
224	490
237	158

B-2. Estimulación de la guanilato ciclasa soluble (GCs) recombinante *in vitro*:

Los ensayos para la estimulación de la guanilato ciclasa soluble (GCs) recombinante mediante los compuestos según la invención con y sin nitroprusiato de sodio así como con y sin el inhibidor de GCs dependiente del grupo hemo 1H-1,2,4-oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-ona (ODQ) se realizan según el procedimiento descrito en detalle en la siguiente cita bibliográfica: M. Hoenicka, E.M. Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer y J.-P. Stasch, "Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: Stimulation by YC-1, nitric oxide, and carbon oxide", *J. Mol. Med.* 77(1999), 14-23. La guanilato ciclasa libre de grupo hemo se obtiene mediante la adición de Tween20 al tampón de muestra (0,5% en la concentración final).

La activación de la GCs mediante una sustancia de prueba se indica como estimulación de n veces de la actividad basal. El resultado para el ejemplo 103 está mostrado en la tabla 2:

Tabla 2: estimulación (n veces) de la guanilato ciclasa soluble (GCs) recombinante *in vitro* mediante el ejemplo 103

Concentración de ejemplo 103 [μM]	GCs que contiene grupo hemo			GCs sin grupo hemo basal
	basal	+ DEA/NO 0,1 μM	+ ODQ 10 μM	
0	1,0	6,5	5,7	1,0
0,1	1,2	6,9	5,8	1,1
1	1,4	7,8	8,5	2,4
10	6,2	13,5	36,8	13,9
100	22,3	35,6	91,8	56,1

[DEA/NO = 2-óxido de 2-(N,N-dietilamino)diazénolato; ODQ = 1H-1,2,4-oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-ona].

A partir de la tabla 2 es evidente que se alcanza una estimulación tanto de la enzima que contiene el grupo hemo como de la enzima libre de grupo. Además, la combinación del ejemplo 103 y 2-óxido de 2-(N,N-dietilamino)diazénolato (DEA/NO), un donador de NO, no muestra ningún efecto sinérgico, es decir la acción de DEA/NO no se potencia, tal como se esperaría esto en caso de un activador de GCs que actuase a través de un mecanismo dependiente del grupo hemo. Además no se bloquea la acción del activador de GCs según la invención mediante el inhibidor dependiente del grupo hemo de la guanilato ciclasa soluble ODQ, sino que incluso aumenta. Por consiguiente, los resultados de la tabla 2 demuestran el mecanismo de acción de los compuestos según la invención como activadores de la guanilato ciclasa soluble.

B-3. Acción en línea celular indicadora de la guanilato ciclasa recombinante

La acción celular de los compuestos según la invención se determina en una línea celular indicadora de guanilato ciclasa recombinante, tal como se describe en F. Wunder *et al.*, *Anal. Biochem.* 339, 104-112 (2005).

En la tabla 3 se exponen resultados representativos para los compuestos según la invención:

Tabla 3: acción que activa GCs en células indicadoras CHO *in vitro*

Ejemplo n.º	CEM [nM]
1	10
3	300
11	300
21	30
22	300
26	300
29	30

ES 2 384 309 T3

(continuación)

30	30
38	30
46	3
62	3
77	1
86	1
103	10
105	10
106	10
115	3
118	30
126	30
138	10
143	3
156	3
160	30
164	0,3
166	0,3
170	3
171	30
176	30
181	0,7
184	3
185	0,3
186	0,2
187	1
192	3
204	1
207	3
213	3
214	0,1
219	0,2
220	0,3
224	1

(continuación)

230	30
231	0,2
232	20
233	0,3
234	1
237	1
241	3
(CEM = concentración eficaz mínima).	

B-4. Estimulación de la actividad enzimática de GCs

5 La guanilato ciclasa soluble (GCs) transforma con estimulación GTP en GMPc y pirofosfato (PPi). El PPi se detecta con ayuda de la siguiente prueba descrita. La señal generada en la prueba aumenta con la transformación progresiva y sirve como medida para determinar la actividad enzimática de GCs con la estimulación dada.

10 Para realizar la prueba se disponen 29 μ l de disolución enzimática [guanilato ciclasa soluble 0-10 nM (preparada según Hönicka *et al.*, J. Mol. Med. 77, 14-23 (1999)) en TEA 50 mM, MgCl₂ 2 mM, 0,1% de BSA (fracción V), 0,005% de Brij[®], pH 7,5] en una microplaca y se añade 1 μ l de la sustancia que va a someterse a prueba (como disolución diluida en serie en DMSO). La mezcla de reacción se incuba durante 10 min a temperatura ambiente. A continuación se añaden 20 μ l de mezcla de detección [luciferasa de luciérnaga 1,2 nM (luciferasa de *Photinus pyralis*, empresa Promega), deshidro-luciferina 29 μ M (preparada según Bitler & McElroy, Arch. Biochem. Biophys. 72, 358 (1957)), luciferina 122 μ M (empresa Promega), ATP 153 μ M (empresa Sigma) y DTT 0,4 mM (empresa Sigma) en TEA 50 mM, MgCl₂ 2 mM, 0,1% de BSA (fracción V), 0,005% de Brij[®], pH 7,5]. La reacción enzimática se inicia mediante la

15 adición de 20 μ l de disolución de sustrato [guanosín-5'-trifosfato 1,25 mM (empresa Sigma) en TEA 50 mM, MgCl₂ 2 mM, 0,1% de BSA (fracción V), 0,005% de Brij[®], pH 7,5] y se mide continuamente de manera luminométrica. La medida de la estimulación mediante la sustancia que va a someterse a prueba puede determinarse con respecto a la señal de la reacción no estimulada.

20 Mediante la adición de 1H-1,2,4-oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-ona (ODQ) 25 μ M a la disolución enzimática e incubación posterior de 30 minutos se somete a ensayo la activación de la guanilato ciclasa libre de grupo hemo y se compara con la estimulación de la enzima nativa.

En la tabla 4 se exponen resultados representativos para los compuestos según la invención:

Tabla 4: acción de activación de la enzima GCs *in vitro*

Ejemplo n.º	CEM [nM]	CE ₅₀ [nM]
46	4,1	130
77	0,4	24
86	1,4	73
103	20	381
115	1,6	40
126	10	320
138	5,1	330
156	0,2	5,4
160	3,4	35

(continuación)

164	0,5	6,1
166	0,4	2,4
170	1	11
171	3,7	59
176	10	320
181	1,4	69
184	7	240
186	0,1	1,5
192	2,5	30
204	0,5	18
207	0,5	11
213	1,2	24
214	0,4	19
219	0,2	3,6
220	2	75
224	1	20
230	8,1	420
231	0,4	5,2
232	93	1100
233	3,3	78
234	4,1	220
237	0,9	21
241	1,2	17
(CEM = concentración eficaz mínima; CE ₅₀ = concentración a un 50% der la actividad máxima).		

B-5. Medición radiotelemétrica de la tensión arterial y frecuencia cardiaca en ratas SH despiertas

5 Para las mediciones descritas a continuación en ratas SH despiertas se usa un sistema de telemetría que puede obtenerse en el comercio de la empresa Data Sciences International DSI, EE.UU..

El sistema está constituido por 3 componentes principales: (1) emisor implantable, (2) receptor que está conectado a través de un multiplexor con un (3) ordenador de adquisición de datos. El dispositivo de telemetría permite un registro continuo de la tensión arterial y frecuencia cardiaca en animales despiertos en su hábitat habitual.

10 Los ensayos se realizan en ratas hembras adultas, espontáneamente hipertensas (ratas SH) con un peso corporal de >200 g. Los animales de ensayo se mantienen tras la implantación del emisor individualmente en jaulas de makrolon tipo 3. Tienen libre acceso a pienso convencional y agua. El ritmo de día/noche en el laboratorio de ensayo se cambia por iluminación ambiente a las 6:00 horas de la mañana y a las 19:00 horas de la tarde.

Los emisores de telemetría usados (TAM PA-C40, DSI) se implantan quirúrgicamente en condiciones asépticas en los animales de ensayo al menos 14 días antes del primer uso de ensayo.

15 Los animales así equipados pueden usarse de manera repetida tras la cicatrización de la herida y el encarnamiento

del implante.

5 Para la implantación se anestesian los animales en ayunas con pentobarbital (Nembutal, Sanofi, 50 mg/kg i.p.) y se rasura de manera espaciosa y se desinfecta el lado abdominal. Tras abrir el espacio abdominal a lo largo de la línea alba se introduce el catéter de medición del sistema relleno de líquido por encima de la bifurcación postcraneal en la aorta descendente y se fija con adhesivo para tejidos (VetBonD™, 3M). La carcasa del emisor se fija intraperitonealmente a la musculatura de la pared abdominal y se cierra la herida por capas. De manera postoperatoria se administra un antibiótico para la profilaxis de infecciones (tardomiocel COMP, Bayer AG, 1 ml/kg s.c.).

Procedimiento del ensayo:

10 Las sustancias que van a someterse a prueba se administran por vía oral respectivamente a un grupo de animales (n = 6) por alimentación forzada. De manera correspondiente a un volumen de administración de 5 ml/kg de peso corporal se disuelven las sustancias de prueba en mezclas de disolventes adecuadas o se suspenden en tilosa al 0,5%. Un grupo de animales tratado con disolvente se usa como control.

15 El dispositivo de medición de telemetría está configurado para 24 animales. Cada ensayo se registra con un número de ensayo.

20 A las ratas equipadas que viven en el dispositivo se le asigna respectivamente una propia antena de recepción (1010 Receiver, DSI). Los emisores implantados pueden activarse desde el exterior mediante un interruptor magnético instalado y se conectan en caso de inicio de ensayo de emisión. Las señales emitidas pueden registrarse en línea mediante un sistema de adquisición de datos (Dataquest™ A.R.T. for Windows, DSI) y pueden procesarse de manera correspondiente. El depósito de los datos se realiza respectivamente en una carpeta abierta para ello que lleva el número de ensayo.

En el procedimiento convencional se miden durante cada 10 segundos de duración: (1) tensión arterial sistólica (TAS), (2) tensión arterial diastólica (TAD), (3) tensión media arterial (TAM) y (4) frecuencia cardíaca (FC).

25 El registro de los valores de medición se repite de manera controlada por ordenador en intervalos de 5 minutos. Los datos fuente recogidos como valor absoluto se corrigen en el diagrama con la presión barométrica medida actualmente y se depositan en datos individuales. Otros detalles técnicos se mencionan en la documentación de la empresa productora (DSI).

30 La administración de las sustancias de prueba se realiza en el día del ensayo a las 9:00 horas. A continuación de la administración se miden los parámetros descritos anteriormente durante 24 horas. Tras finalizar el ensayo se clasifican los datos individuales recogidos con el software de análisis (Dataquest™ A.R.T. Analysis). Como valor en blanco se acepta el momento 2 horas antes de la administración de la sustancia, de modo que el registro seleccionado comprende el espacio de tiempo desde la 7:00 horas del día de ensayo hasta las 9:00 horas del día siguiente.

35 Los datos se ajustan durante un tiempo prefijado mediante la determinación del valor promedio (valor promedio de 15 minutos, valor promedio de 30 minutos) y se transfieren a un soporte de datos como fichero de texto. Los valores de medición así clasificados previamente y comprimidos se transfieren a hojas de Excel y se representan en forma de tabla.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos según la invención pueden convertirse de la siguiente manera en preparaciones farmacéuticas:

40 **Comprimido:**

Composición:

100 mg del compuesto según la invención, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de convexidad 12 mm.

45 **Preparación:**

La mezcla del compuesto según la invención, lactosa y almidón se granula con una disolución al 5% (p/p) de PVP en agua. El granulado se mezcla después del secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime con una máquina prensadora de comprimidos habitual (véase anteriormente el formato del comprimido). Como norma para la operación de prensado se usa una fuerza de prensado de 15 kN.

Suspensión administrable por vía oral:

Composición:

1000 mg del compuesto según la invención, 1000 mg de etanol (96%), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la empresa FMC, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

Una monodosis de 100 mg del compuesto según la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

5 Preparación:

Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade el compuesto según la invención a la suspensión. Con agitación se realiza la adición de agua. Se agita durante aproximadamente 6 h hasta que termina el hinchamiento de Rhodigel.

Disolución administrable por vía oral:

Composición:

10 500 mg del compuesto según la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una monodosis de 100 mg del compuesto según la invención corresponde a 20 g de disolución oral.

Preparación:

El compuesto según la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El procedimiento de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto según la invención.

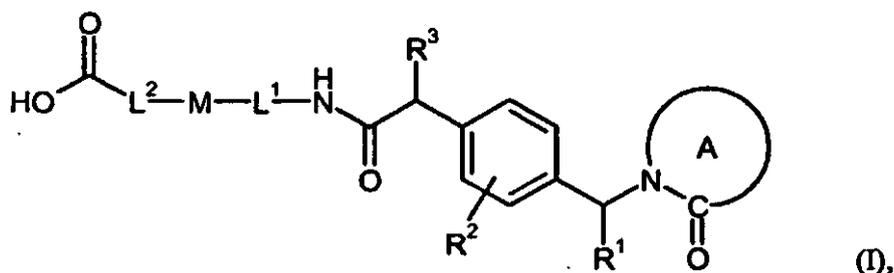
15 **Disolución i.v.:**

El compuesto según la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo disolución de cloruro de sodio isotónica, disolución de glucosa al 5% y/o disolución de PEG 400 al 30%). La disolución se esteriliza por filtración y se envasa en recipientes para inyección estériles y libres de pirógenos.

20

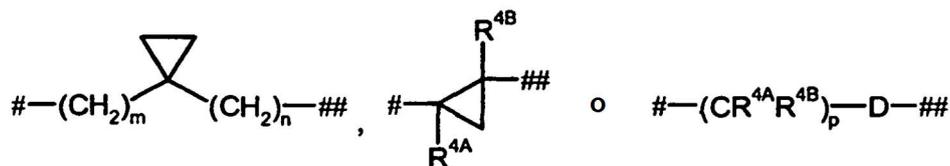
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

- 5 el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido, saturado o parcialmente insaturado, de 5 a 7 miembros enlazado por medio de N,
- que (i) puede contener uno o dos heteroátomos adicionales de la serie N, O y/o S como miembros de anillo,
- que (ii) está sustituido con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₇), heterociclilo de 4 a 7 miembros y fenilo o que está benzocondensado,
- 10 pudiendo estar sustituido el sustituyente fenilo y el anillo de fenilo condensado por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) y trifluorometoxilo,
- y
- 15 que (iii) además puede estar sustituido hasta dos veces, de manera igual o distinta, con restos adicionales seleccionados de la serie flúor, alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, oxo, cicloalquilo (C₃-C₇), heterociclilo de 4 a 7 miembros y fenilo,
- pudiendo estar sustituido fenilo por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) y trifluorometoxilo,
- 20 R¹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) o ciclopropilo,
- R² representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo (C₁-C₄) o trifluorometilo,
- R³ representa alquilo (C₃-C₆) o alquenilo (C₃-C₆), que pueden estar sustituidos respectivamente con ciano, alcoxilo (C₁-C₄) o trifluorometoxilo y hasta seis veces con flúor,
- o
- 25 representa cicloalquilo (C₃-C₇) o cicloalquenilo (C₃-C₇), que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo y alcoxilo (C₁-C₄) así como hasta cuatro veces con flúor,
- o
- representa oxetanilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropiranilo,
- 30 L¹ representa un enlace o representa metileno, etano-1,2-diilo o propano-1,3-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄),
- L² representa un enlace o representa metileno, etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, eteno-1,2-diilo o propeno-1,3-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄),
- 35 o
- representa un grupo de fórmula



en la que

señala la posición de enlace con la agrupación de ácido carboxílico,

señala la posición de enlace con el grupo M,

5 m significa el número 0 ó 1,

n significa el número 0, 1 ó 2,

p significa el número 1 ó 2,

D significa O o S

10 y R^{4A} y R^{4B} significan independientemente entre sí hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), pudiendo ser iguales o distintos respectivamente en el caso de que el grupo $-CR^{4A}R^{4B}-$ aparezca dos veces, los significados individuales de R^{4A} y R^{4B} ,

M representa fenileno y heteroarileno de 5 ó 6 miembros con hasta dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S, pudiendo estar sustituidos fenileno y heteroarileno respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie halógeno, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, hidroxilo, alcoxilo (C_1-C_4) y trifluorometoxilo,

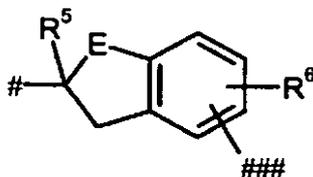
15

o

representa ciclopropano-1,2-diilo, ciclobutano-1,2-diilo, ciclobutano-1,3-diilo, ciclopentano-1,2-diilo, ciclopentano-1,3-diilo, ciclohexano-1,2-diilo, ciclohexano-1,3-diilo o ciclohexano-1,4-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo y alcoxilo (C_1-C_4),

20

o L^2 y M están enlazados entre sí y juntos forman un grupo de fórmula



en la que

señala la posición de enlace con la agrupación de ácido carboxílico,

25 ### señala la posición de enlace con el grupo L^1 ,

E significa O, S, CH_2 o CH_2CH_2 ,

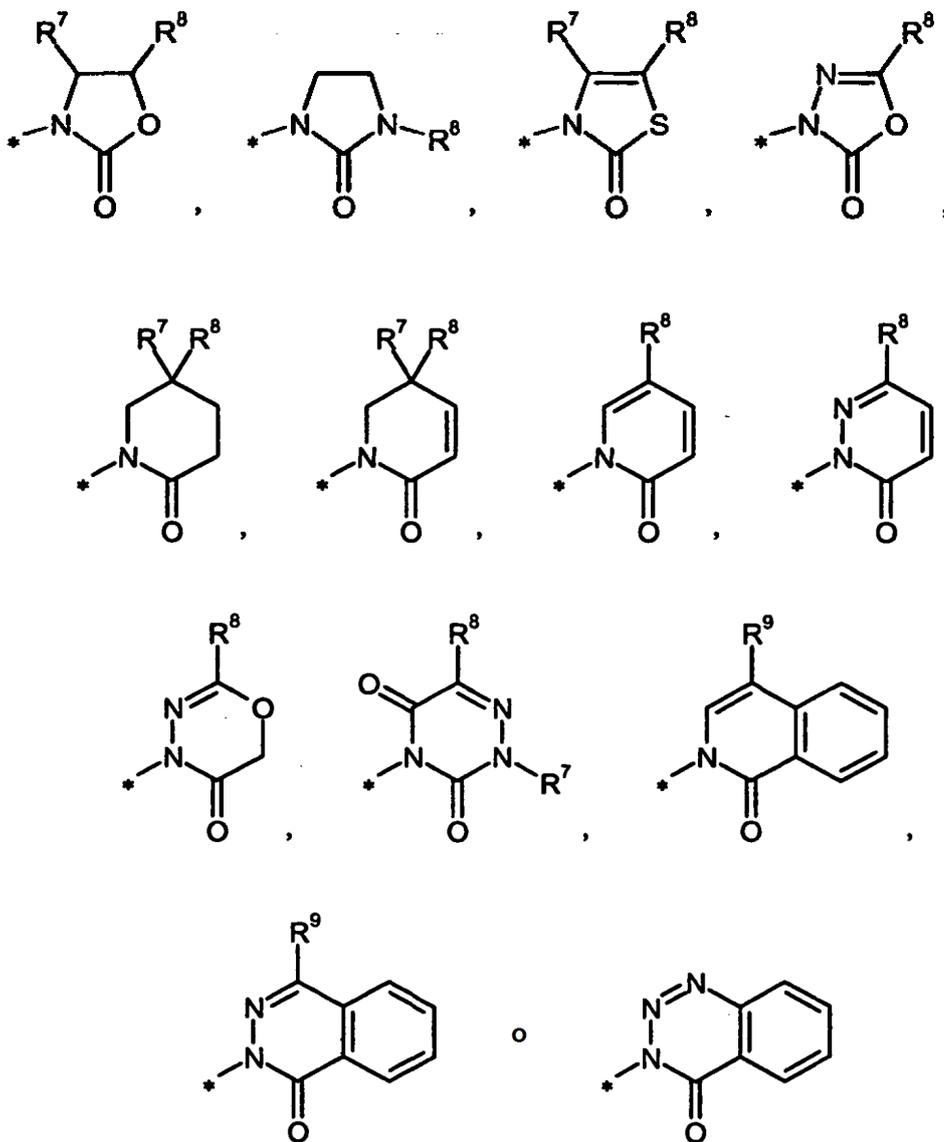
R^5 significa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o trifluorometilo,

y R^6 significa hidrógeno, halógeno, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxilo (C_1-C_4) o trifluorometoxilo,

30 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido de fórmula



en la que

* señala la posición de enlace con la parte restante de la molécula,

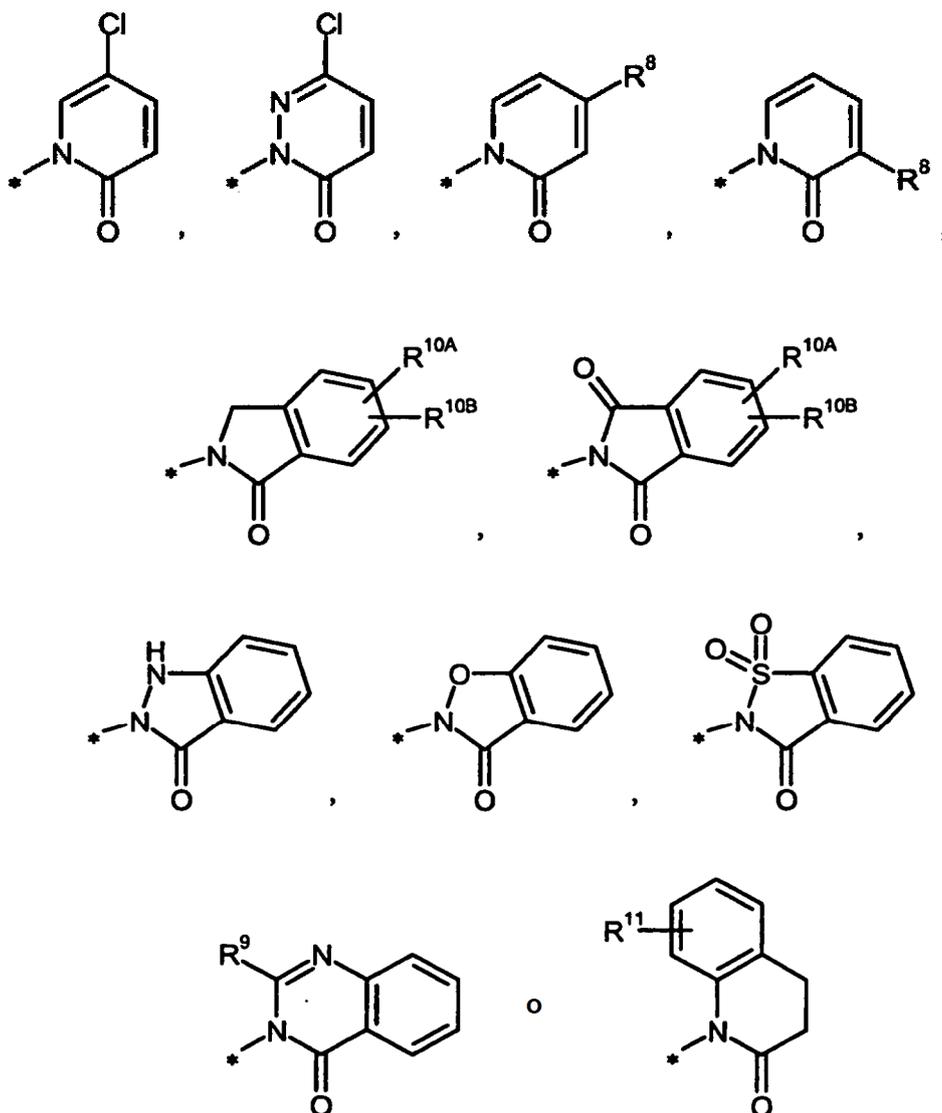
5 R^7 significa hidrógeno, alquilo (C_1-C_6) o cicloalquilo (C_3-C_6),

R^8 significa alquilo (C_1-C_6), trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_6), heterociclilo de 4 a 6 miembros o fenilo, pudiendo estar sustituido fenilo por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C_1-C_4), vinilo, trifluorometilo, alcoxilo (C_1-C_4) y trifluorometoxilo,

10 y R^9 significa hidrógeno o tiene el significado mencionado anteriormente de R^8 ,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

3. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido de fórmula



en la que

* señala la posición de enlace con la parte restante de la molécula,

5 R^8 significa alquilo (C_1-C_6), trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_6), heterociclilo de 4 a 6 miembros o fenilo, pudiendo estar sustituido fenilo por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C_1-C_4), vinilo, trifluorometilo, alcoxilo (C_1-C_4) y trifluorometoxilo,

R^9 significa hidrógeno o tiene el significado mencionado anteriormente de R^8 ,

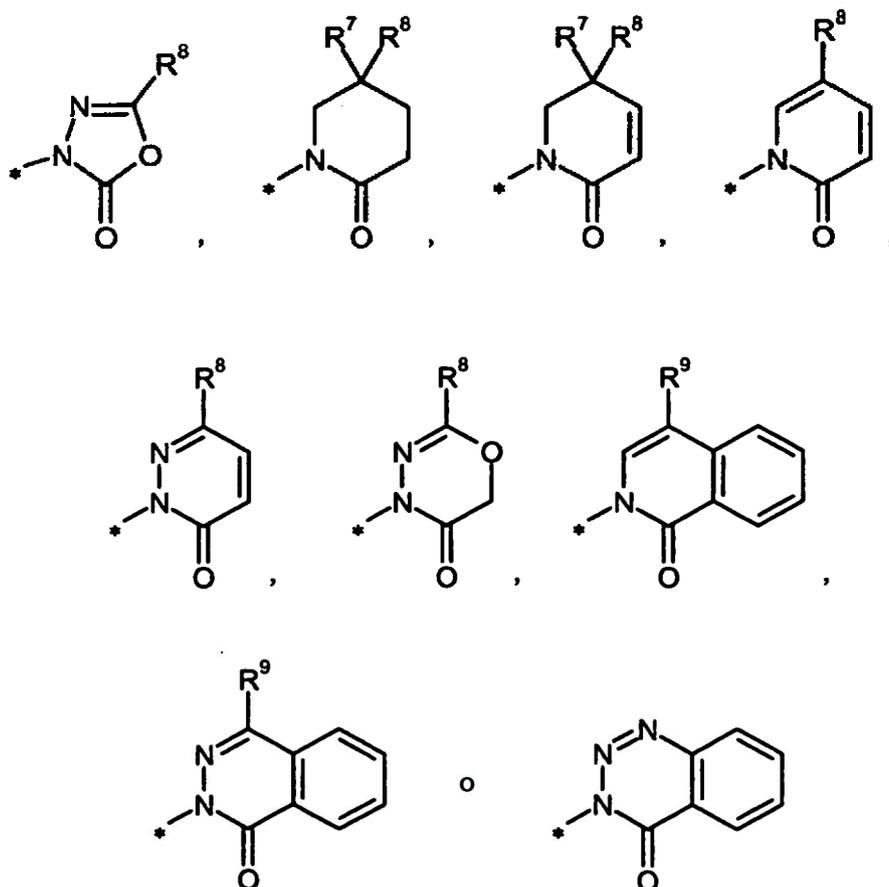
10 R^{10A} y R^{10B} significan independientemente entre sí hidrógeno, flúor o cloro

y R^{11} significa hidrógeno, flúor o cloro,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

4. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 2, en la que

el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido de fórmula



en la que

* señala la posición de enlace con la parte restante de la molécula,

5 R^7 significa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^8 significa alquilo (C_1-C_6), trifluorometilo, cicloalquilo (C_3-C_6) o fenilo, pudiendo estar sustituido fenilo por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, alquilo (C_1-C_4), trifluorometilo, alcoxilo (C_1-C_4) y trifluorometoxilo,

y

10 R^9 significa hidrógeno o tiene el significado mencionado anteriormente de R^8 ,

R^1 representa hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),

R^2 representa hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo,

R^3 representa alquilo (C_3-C_6) o alquenilo (C_3-C_6), que pueden estar sustituidos respectivamente con ciano, metoxilo, etoxilo o trifluorometoxilo y hasta seis veces con flúor,

15 o

representa cicloalquilo (C_3-C_6) o cicloalquenilo (C_4-C_6), que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C_1-C_4) y trifluorometilo así como hasta cuatro veces con flúor,

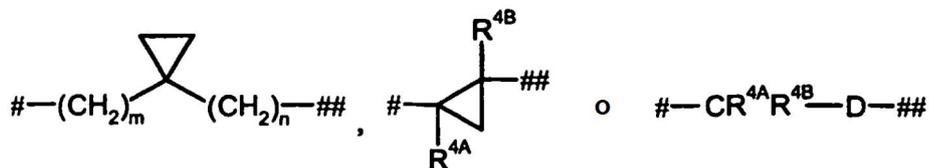
o

20 representa oxetanilo,

L^1 representa un enlace o representa metileno, etano-1,2-diilo o propano-1,3-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces con metilo,

L^2 representa un enlace o representa metileno, etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo o eteno-1,2-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces con metilo

o representa un grupo de fórmula



5 en la que

señala la posición de enlace con la agrupación de ácido carboxílico,

señala la posición de enlace con el grupo M,

m significa el número 0 ó 1,

n significa el número 0, 1 ó 2,

10 D significa O o S

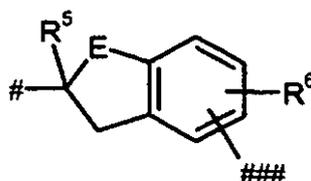
y R^{4A} y R^{4B} significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

M representa fenileno y heteroarileno de 5 ó 6 miembros con hasta dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S, pudiendo estar sustituidos fenileno y heteroarileno respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, alquilo (C_1 - C_4), trifluorometilo, metoxilo y trifluorometoxilo,

o

representa ciclopentano-1,3-diilo, ciclohexano-1,3-diilo o ciclohexano-1,4-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, metilo y trifluorometilo,

20 o L^2 y M están enlazados entre sí y juntos forman un grupo de fórmula



en la que

señala la posición de enlace con la agrupación de ácido carboxílico,

señala la posición de enlace con el grupo L^1 ,

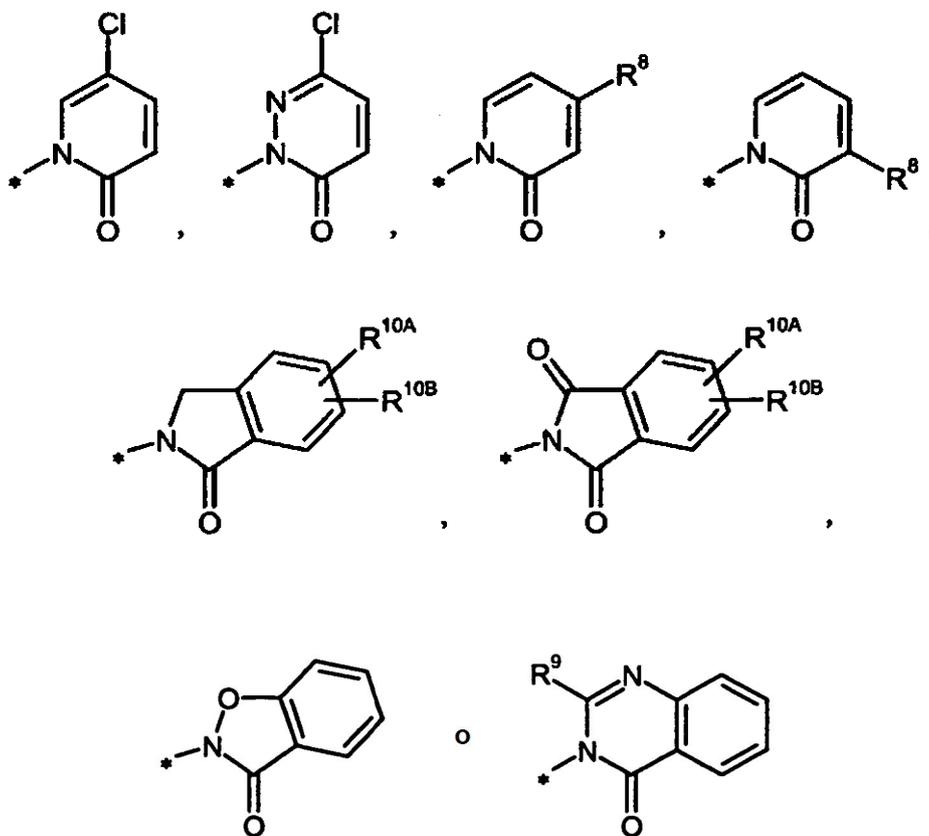
25 E significa CH_2 o CH_2CH_2 ,

R^5 significa hidrógeno, metilo o trifluorometilo

y R^6 significa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxilo o trifluorometoxilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

30 5. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 ó 3, en la que el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido de fórmula



en el que

* señala la posición de enlace con la parte restante de la molécula,

5 R⁸ significa alquilo (C₁-C₆), trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo, pudiendo estar sustituido fenilo por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, alcoxilo (C₁-C₄) y trifluorometoxilo,

R⁹ significa hidrógeno o tiene el significado mencionado anteriormente de R⁸

y R^{10A} y R^{10B} significan independientemente entre sí hidrógeno, flúor o cloro,

10 R¹ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R² representa hidrógeno, flúor, cloro o trifluorometilo,

R³ representa alquilo (C₃-C₆) o alqueno (C₃-C₆), que pueden estar sustituidos respectivamente con ciano, metoxilo, etoxilo o trifluorometoxilo y hasta seis veces con flúor,

o

15 representa cicloalquilo (C₃-C₆) o cicloalqueno (C₄-C₆), que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con alquilo (C₁-C₄) y trifluorometilo así como hasta cuatro veces con flúor,

o

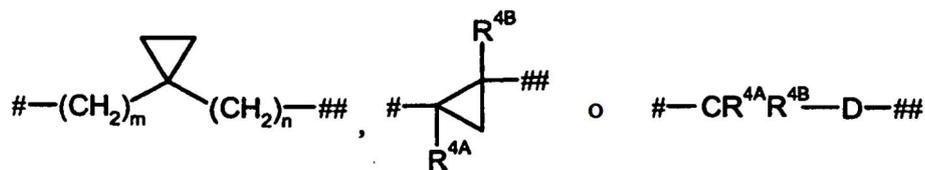
representa oxetaniolo,

20 L¹ representa un enlace o representa metileno, etano-1,2-diilo o propano-1,3-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces con metilo,

L² representa un enlace o representa metileno, etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo o eteno-1,2-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces con metilo

o

representa un grupo de fórmula



en la que

señala la posición de enlace con la agrupación de ácido carboxílico,

5 ## señala la posición de enlace con el grupo M,

m significa el número 0 ó 1,

n significa el número 0, 1 ó 2,

D significa O o S

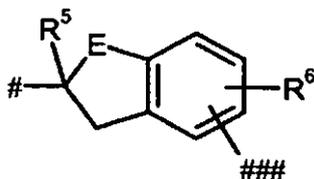
y R^{4A} y R^{4B} significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

10 M representa fenileno y heteroarileno de 5 ó 6 miembros con hasta dos heteroátomos de anillo de la serie N, O y/o S, pudiendo estar sustituidos fenileno y heteroarileno respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄), trifluorometilo, metoxilo y trifluorometoxilo,

o

15 representa ciclopentano-1,3-diilo, ciclohexano-1,3-diilo o ciclohexano-1,4-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, metilo y trifluorometilo,

o L² y M están enlazados entre sí y juntos forman un grupo de fórmula



20 en la que

señala la posición de enlace con la agrupación de ácido carboxílico,

señala la posición de enlace con el grupo L¹,

E significa CH₂ o CH₂CH₂,

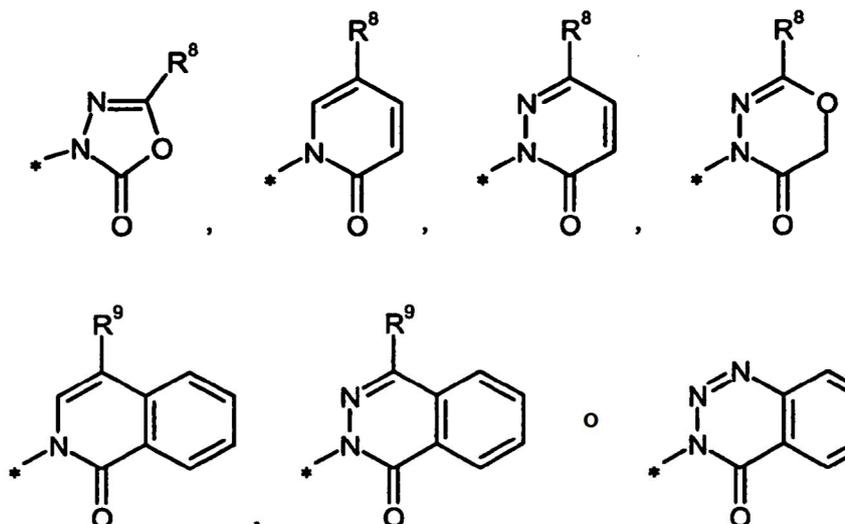
R⁵ significa hidrógeno, metilo o trifluorometilo

25 y R⁶ significa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, metoxilo o trifluorometoxilo,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

6. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, 2 ó 4, en la que

el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido de fórmula



en la que

* señala la posición de enlace con la parte restante de la molécula,

5 R⁸ significa trifluorometilo, cicloalquilo (C₃-C₆) o fenilo, pudiendo estar sustituido fenilo por su parte hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, metoxilo y trifluorometoxilo,

y

R⁹ significa hidrógeno o tiene el significado mencionado anteriormente de R⁸,

R¹ representa hidrógeno o metilo,

10 R² representa hidrógeno, flúor o cloro,

R³ representa alquilo (C₃-C₆) o alqueno (C₃-C₆), que pueden estar sustituidos respectivamente hasta seis veces con flúor,

o

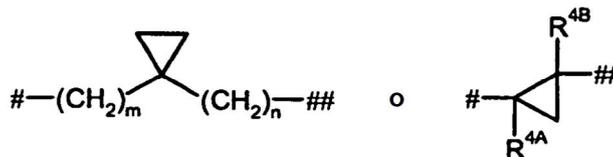
15 representa cicloalquilo (C₃-C₆), ciclopentenilo o ciclohexenilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con metilo, etilo y trifluorometilo así como hasta cuatro veces con flúor,

L¹ representa un enlace o representa metileno o etano-1,2-diilo,

L² representa un enlace o representa metileno, etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo o eteno-1,2-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces con metilo,

20 o

represent un grupo de fórmula



en la que

señala la posición de enlace con la agrupación de ácido carboxílico,

25 ## señala la posición de enlace con el grupo M,

m significa el número 0 ó 1,

n significa el número 1 ó 2,

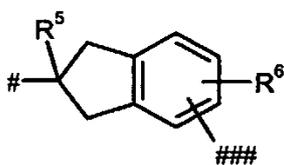
y R^{4A} y R^{4B} significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

5 M representa fenileno, piridileno, furileno, tienileno, tiazolileno o isoxazolileno, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, metilo y trifluorometilo,

o

representa ciclopentano-1,3-diilo, ciclohexano-1,3-diilo o ciclohexano-1,4-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor y metilo,

10 o L² y M están enlazados entre sí y juntos forman un grupo de fórmula



en la que

señala la posición de enlace con la agrupación de ácido carboxílico,

señala la posición de enlace con el grupo L¹,

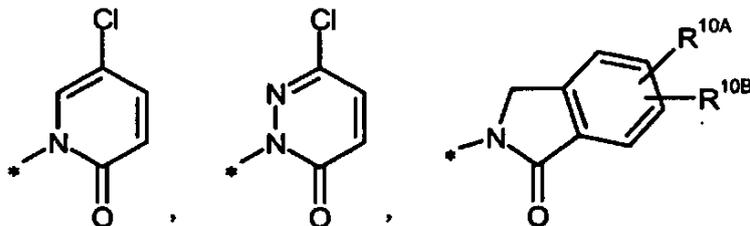
15 R⁵ significa hidrógeno, metilo o trifluorometilo

y R⁶ significa hidrógeno, flúor o cloro,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

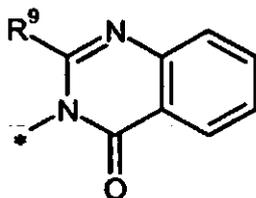
7. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, 3 ó 5, en la que

el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido de fórmula



20

o



en la que

* señala la posición de enlace con la parte restante de la molécula,

25 R⁹ significa hidrógeno, metilo o trifluorometilo

y R^{10A} y R^{10B} significan independientemente entre sí hidrógeno o flúor,

R¹ representa hidrógeno o metilo,

R² representa hidrógeno, flúor o cloro,

5 R³ representa alquilo (C₃-C₆) o alqueno (C₃-C₆), que pueden estar sustituidos respectivamente hasta seis veces con flúor,

o

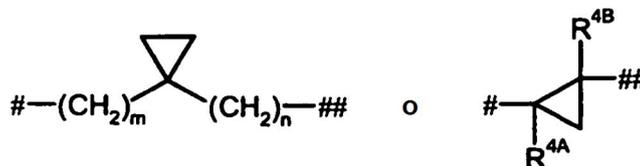
representa cicloalquilo (C₃-C₆), ciclopentenilo o ciclohexenilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con metilo, etilo y trifluorometilo así como hasta cuatro veces con flúor,

10 L¹ representa un enlace o representa metileno o etano-1,2-diilo,

L² representa un enlace o representa metileno, etano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo o eteno-1,2-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces con metilo,

o

representa un grupo de fórmula



15

en la que

señala la posición de enlace con la agrupación de ácido carboxílico,

señala la posición de enlace con el grupo M,

m significa el número 0 ó 1,

20 n significa el número 1 ó 2,

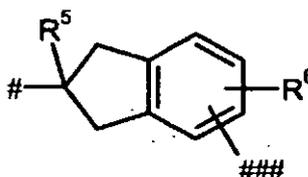
y R^{4A} y R^{4B} significan independientemente entre sí hidrógeno o metilo,

M representa fenileno, piridileno, furileno, tienileno, tiazolileno o isoxazolileno, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, metilo y trifluorometilo,

25 o

representan ciclohexano-1,3-diilo, ciclohexano-1,3-diilo o ciclohexano-1,4-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor y metilo,

o L² y M están enlazados entre sí y juntos forman un grupo de fórmula



30 en la que

señala la posición de enlace con la agrupación de ácido carboxílico,

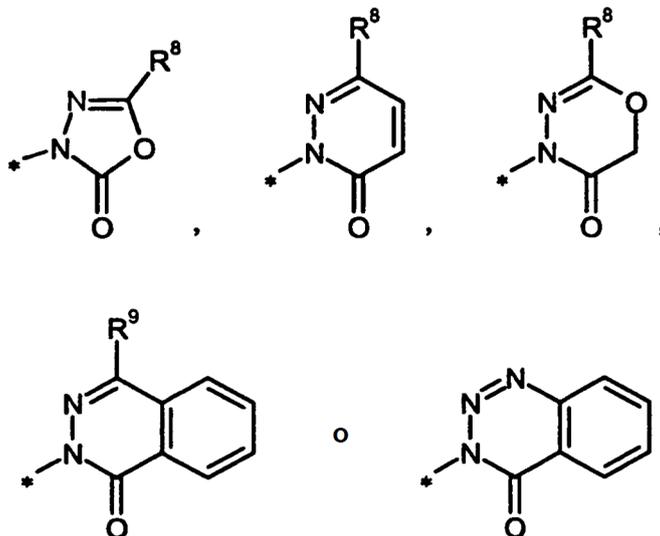
señala la posición de enlace con el grupo L¹,

R⁵ significa hidrógeno, metilo o trifluorometilo

y R⁶ significa hidrógeno, flúor o cloro,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

8. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, 2, 4 ó 6, en la que el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido de fórmula



5

en la que

* señala la posición de enlace con la parte restante de la molécula,

R⁸ significa trifluorometilo o fenilo, que puede estar sustituido hasta dos veces, de manera igual o distinta, con un resto seleccionado de la serie flúor, cloro, metilo y trifluorometilo,

10

y R⁹ significa hidrógeno o tiene el significado mencionado anteriormente de R⁸,

R¹ representa hidrógeno,

R² representa hidrógeno,

R³ representa propan-2-ilo, butan-2-ilo, pentan-2-ilo, 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, 1,1,1-trifluorobutan-2-ilo, 4,4,4-trifluorobutan-2-ilo, 4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-1-ilo, ciclopentilo o 3,3-difluorociclopentilo,

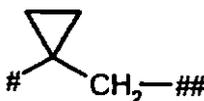
15

L¹ representa un enlace o representa metileno,

L² representa un enlace, representa metileno o etano-1,2-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces con metilo, o representa eteno-1,2-diilo

o

representa un grupo de fórmula



20

en la que

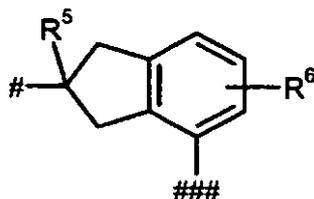
señala la posición de enlace con la agrupación de ácido carboxílico

y ## señala la posición de enlace con el grupo M,

25

M representa 1,3-fenileno o 1,4-fenileno, que pueden estar sustituidos hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, metilo y trifluorometilo, o representa ciclohexano-1,3-diilo o ciclohexano-1,4-diilo,

o L² y M están enlazados entre sí y juntos forman un grupo de fórmula



en la que

señala la posición de enlace con la agrupación de ácido carboxílico,

5 ### señala la posición de enlace con el grupo L¹,

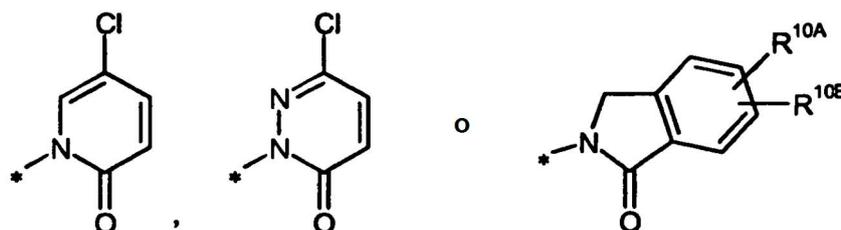
R⁵ significa hidrógeno o metilo

y R⁶ significa hidrógeno o flúor,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

9. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, 3, 5 ó 7, en la que

10 el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido de fórmula



en la que

* señala la posición de enlace con la parte restante de la molécula

y R^{10A} y R^{10B} significan independientemente entre sí hidrógeno o flúor,

15 R¹ representa hidrógeno,

R² representa hidrógeno,

R³ representa propan-2-ilo, butan-2-ilo, pentan-2-ilo, 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, 1,1,1-trifluorobutan-2-ilo, 4,4,4-trifluorobutan-2-ilo, 4,4,4-trifluoro-2-metilbutan-1-ilo, ciclopentilo o 3,3-difluorociclopentilo,

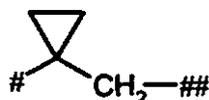
L¹ representa un enlace,

20 L² representa metileno o etano-1,2-diilo, que pueden estar sustituidos respectivamente hasta dos veces con metilo, o

representa eteno-1,2-diilo

o

representa un grupo de fórmula



25

en la que

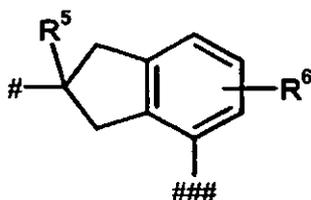
señala la posición de enlace con la agrupación de ácido carboxílico

y

señala la posición de enlace con el grupo M,

5 M representa 1,3-fenileno o 1,4-fenileno, que pueden estar sustituidos hasta dos veces, de manera igual o distinta, con flúor, cloro, metilo y trifluorometilo,

o L² y M están enlazados entre sí y juntos forman un grupo de fórmula



en la que

señala la posición de enlace con la agrupación de ácido carboxílico,

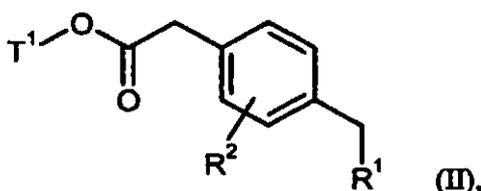
10 ### señala la posición de enlace con el grupo L¹,

R⁵ significa hidrógeno o metilo

y R⁶ significa hidrógeno o flúor,

así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

15 10. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) tal como se define en las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado porque** se transforma en primer lugar un compuesto de fórmula (II)



en la que R¹ y R² tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 9 y

T¹ representa alquilo (C₁-C₄),

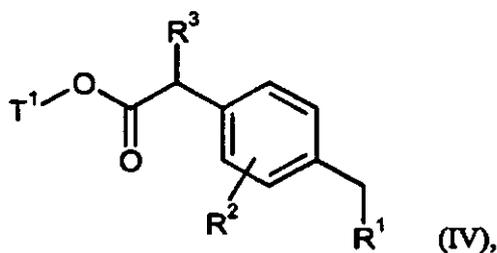
en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (III)



en la que R³ tiene el significado indicado en las reivindicaciones 1 a 9 y

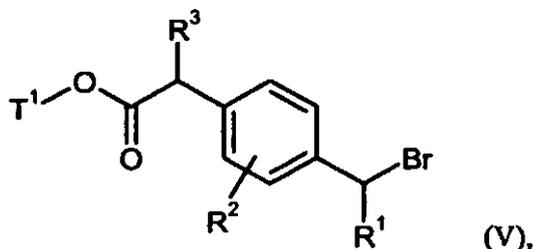
X representa un grupo saliente tal como por ejemplo halógeno, mesilato, tosilato o triflato,

en un compuesto de fórmula (IV)



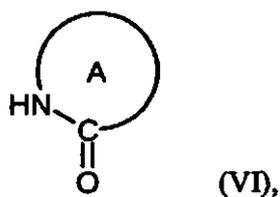
en la que R^1 , R^2 , R^3 y T^1 respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,

después se broma éste en un disolvente inerte con bromo elemental o con N-bromosuccinimida para dar un compuesto de fórmula (V)

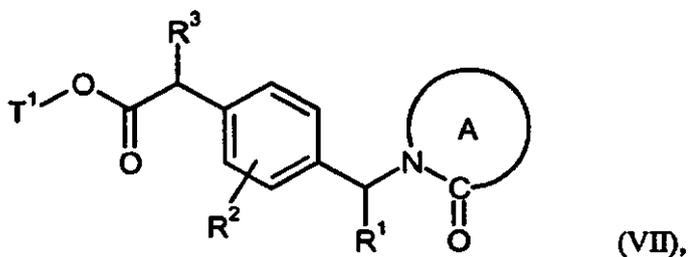


5 en la que R^1 , R^2 , R^3 y T^1 respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,

a continuación se hace reaccionar en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (VI)

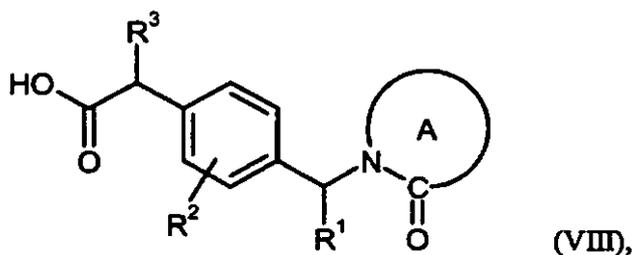


10 en la que el anillo A representa un azaheterociclo oxo-sustituido, tal como se define en las reivindicaciones 1 a 9, para dar un compuesto de fórmula (VII)

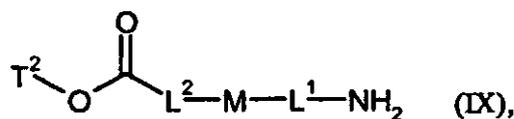


en la que el anillo A, R^1 , R^2 , R^3 y T^1 respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,

posteriormente se separa el resto éster T^1 en (VII) en condiciones básicas o ácidas, el ácido carboxílico resultante de fórmula (VIII)

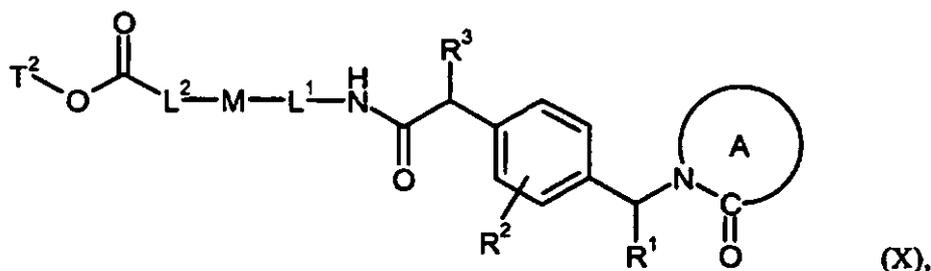


15 en la que el anillo A, R^1 , R^2 y R^3 respectivamente tienen los significados indicados anteriormente,
se acopla entonces en un disolvente inerte en presencia de un agente de condensación o a través de la etapa intermedia del correspondiente cloruro del ácido carboxílico en presencia de una base con una amina de fórmula (IX)



en la que L^1 , L^2 y M tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 9 y

T^2 representa alquilo (C_1 - C_4), para dar un compuesto de fórmula (X)



- 5 en la que el anillo A, R^1 , R^2 , R^3 , L^1 , L^2 , M y T^2 respectivamente tienen los significados indicados anteriormente, y finalmente se separa el resto éster T^2 en (X) mediante solvólisis básica o ácida nueva para dar el ácido carboxílico de fórmula (I)
- y los compuestos de fórmula (I) se separan eventualmente según procedimientos conocidos por el experto en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se hacen reaccionar eventualmente con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos para dar sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.
- 10
11. Compuesto, tal como se define en alguna de las reivindicaciones 1 a 9, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.
12. Compuesto, tal como se define en alguna de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, enfermedades tromboembólicas y arteriosclerosis.
- 15
13. Uso de un compuesto, tal como se define en alguna de las reivindicaciones 1 a 9, para preparar un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, enfermedades tromboembólicas y arteriosclerosis.
- 20
14. Fármaco que contiene un compuesto, tal como se define en alguna de las reivindicaciones 1 a 9, en combinación con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados.
15. Fármaco que contiene un compuesto, tal como se define en alguna de las reivindicaciones 1 a 9, en combinación con uno o varios principios activos adicionales seleccionados del grupo constituido por nitratos orgánicos, donadores de NO, inhibidores de GMPc-PDE, estimuladores de la guanilato ciclasa, agentes de acción antitrombótica, agentes que reducen la tensión arterial así como agentes que modifican el metabolismo lipídico.
- 25
16. Fármaco según la reivindicación 14 ó 15 para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, enfermedades tromboembólicas y arteriosclerosis.