

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 419**

51 Int. Cl.:

C07C 59/68 (2006.01)

C07C 59/72 (2006.01)

C07D 261/08 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/19 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2008 E 08742774 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 2139843**

54 Título: **Moduladores de GPR40 de ácidos bifenilfenoxi, tiofenil y aminofenilpropanoico sustituidos**

30 Prioridad:

16.04.2007 US 925014 P

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

07.03.2014

73 Titular/es:

**AMGEN, INC (100.0%)
ONE AMGEN CENTER DRIVE
THOUSAND OAKS CA 91320, US**

72 Inventor/es:

**BROWN, SEAN P.;
DRANSFIELD, PAUL;
FU, ZICE;
HOUZE, JONATHAN;
JIAO, XIAN YUN;
KOHN, TODD J.;
PATTAROPONG, VATEE;
VIMOLRATANA, MARC y
SCHMITT, MICHAEL J.**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 446 419 T3

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

DESCRIPCIÓN

Moduladores de GPR40 de ácidos bifenilfenoxi, tiofenil y aminofenilpropanoico sustituidos

La presente invención se refiere a compuestos que pueden modular el receptor acoplado a proteínas G, GPR40, a composiciones que comprenden los compuestos, y a compuestos para su uso en el tratamiento de diabetes tipo II.

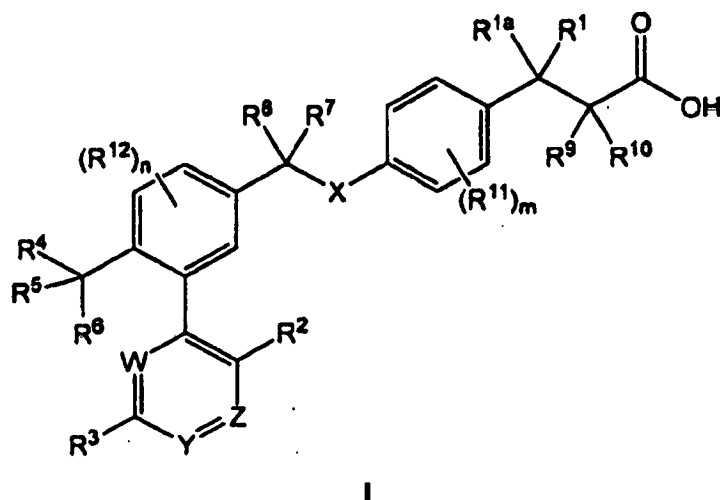
5 La producción de insulina es fundamental para la regulación del metabolismo de lípidos e hidratos de carbono. Los desequilibrios de insulina conducen a estados tales como diabetes mellitus tipo II, una enfermedad metabólica grave que afecta a aproximadamente el 5% de la población en las sociedades occidentales y a más de 150 millones de personas en todo el mundo. La insulina se secreta por las células β pancreáticas en respuesta a la glucosa plasmática elevada que se ve aumentada por la presencia de ácidos grasos. El reconocimiento reciente de la
10 función del receptor acoplado a proteínas G, GPR40, en la modulación de la secreción de insulina ha proporcionado una comprensión sobre la regulación del metabolismo de lípidos e hidratos de carbono en vertebrados, y ha proporcionado además dianas para el desarrollo de agentes terapéuticos para trastornos tales como obesidad, diabetes, enfermedad cardiovascular y dislipidemia.

15 GPR40 es un miembro de la superfamilia de genes de receptores acoplados a proteínas G ("GPCR"). Los GPCR son proteínas de membrana caracterizadas porque tienen siete supuestos dominios transmembrana que responden a una variedad de moléculas mediante la activación de rutas de señalización intracelular críticas para una diversidad de funciones fisiológicas. GPR40 se identificó por primera vez como un receptor huérfano (es decir, un receptor sin un ligando conocido) a partir de un fragmento de ADN genómico humano. Sawzdargo *et al.*, (1997) Biochem. Biophys. Res. Commun. 239:543-547. GPR40 se expresa altamente en líneas de células β pancreáticas y células
20 secretoras de insulina. La activación de GPR40 está relacionada con la modulación de la familia G_q de proteínas de señalización intracelular y la inducción concomitante de niveles de calcio elevados. Se ha reconocido que los ácidos grasos sirven como ligandos para GPR40 y que los ácidos grasos regulan la secreción de insulina a través de GPR40. Itoh *et al.*, (2003) Nature 422: 173-176; Briscoe *et al.* (2003), J. Biol. Chem. 278:11303-11311; Kotarsky *et al.* (2003), Biochem. Biophys. Res. Commun. 301:406-410.

25 Diversos documentos han dado a conocer compuestos que según se informa tienen actividad con respecto a GPR40. Por ejemplo, los documentos WO 2004/041266 y EP 1559422 dan a conocer compuestos que supuestamente actúan como reguladores de la función del receptor GPR40. Los documentos WO 2004/106276 y EP 1630152 se refieren a compuestos de anillos condensados que supuestamente presentan la acción de modulación de la función del receptor GPR40. Más recientemente, el documento WO 2005/086661, la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2006/0004012, la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2006/0270724 y la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2007/0066647 dan a conocer compuestos útiles para
30 modular los niveles de insulina en sujetos y útiles para tratar diabetes tipo II.

Aunque se han dado a conocer varios compuestos que según se notifica modulan la actividad de GPR40, la prevalencia de diabetes tipo II, obesidad, hipertensión, enfermedad cardiovascular y dislipidemia subraya la
35 necesidad de nuevas terapias para tratar o prevenir de manera eficaz estos estados.

La presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula I



o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo; o un tautómero o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo; o una mezcla de los mismos, en la que

40 X es O;

W, Y y Z son todos C-H;

R¹ se selecciona de H, alquilo (C₁-C₆), alqueno (C₂-C₆) o alquino (C₂-C₆);

R^{1a} es H;

R² se selecciona de F o alcoilo (C₃-C₆);

5 R³ es alcoilo (C₁-C₂);

R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de H y grupos alquilo (C₁-C₄) y al menos dos de R⁴, R⁵ y R⁶ son grupos alquilo (C₁-C₄), y dos de R⁴, R⁵ y R⁶ pueden unirse entre sí para formar un anillo de 3 a 7 miembros;

R⁷ y R⁸ son H;

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H y alquilo (C₁-C₄);

10 cada R¹¹ se selecciona independientemente de F, Cl, alquilo (C₁-C₄) o alcoilo (C₁-C₄) y m es 0; y

cada R¹² se selecciona independientemente de F, Cl, alquilo (C₁-C₄) o alcoilo (C₁-C₄) y n es 0.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende: un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, y el compuesto de fórmula I.

15 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento de diabetes tipo II. En otra realización, la invención proporciona el uso del compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento para tratar diabetes tipo II.

Se exponen realizaciones preferidas en las reivindicaciones dependientes.

En algunas de tales realizaciones R¹⁰ se selecciona de H. En otras de tales realizaciones, R¹⁰ es un alquilo (C₁-C₄) tal como un grupo metilo.

20 En algunas de tales realizaciones, cada uno de R⁴, R⁵ y R⁶ son grupos metilo.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, R² es F o butoxilo. En algunas de tales realizaciones, R² es F mientras que en otras de tales realizaciones, R² es butoxilo.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, R³ es metoxilo.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, R⁹ y R¹⁰ con ambos H.

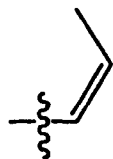
25 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, R¹ es alquilo (C₁-C₄). En algunas de tales realizaciones, R¹ es un grupo metilo, etilo, propilo o butilo. En algunas de tales realizaciones, R¹ es un grupo propilo.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, R¹ es alqueno (C₂-C₄). En algunas de tales realizaciones, R¹ se selecciona de -CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -CH=CH-CH₂-CH₃ o -CH₂-CH=CH₂. En algunas de tales realizaciones, R¹ es -CH=CH-CH₃. En algunas de tales realizaciones, R¹ tiene la fórmula



30

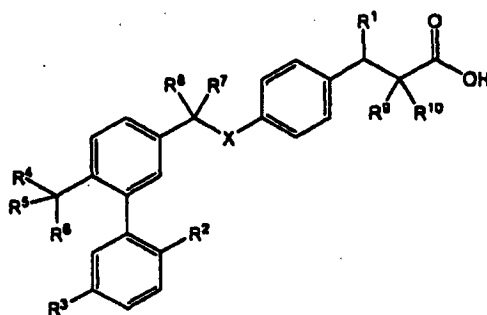
En otras de tales realizaciones, R¹ tiene la fórmula



En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, R¹ es un alquino (C₂-C₄). Por ejemplo, en algunas realizaciones, R¹ es -C≡C-CH₃.

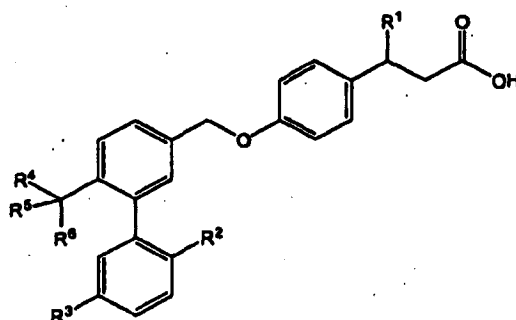
35 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, m es 0; n es 0; R^{1a} es H; W es C-H; Y, es C-H; Z es C-H; R¹ es un alqueno (C₂-C₄); R² es F; R³ es metoxilo; R⁴ es metilo; R⁵ es metilo; R⁶ es metilo; R⁷ es H; R⁸ es H; R⁹ es H; R¹⁰ es H y X es O.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto tiene la fórmula IA tal como se muestra a continuación en la que las variables mostradas en la fórmula IA tienen las mismas definiciones tal como se describió anteriormente con respecto al compuesto y realizaciones del mismo que tienen la fórmula I:



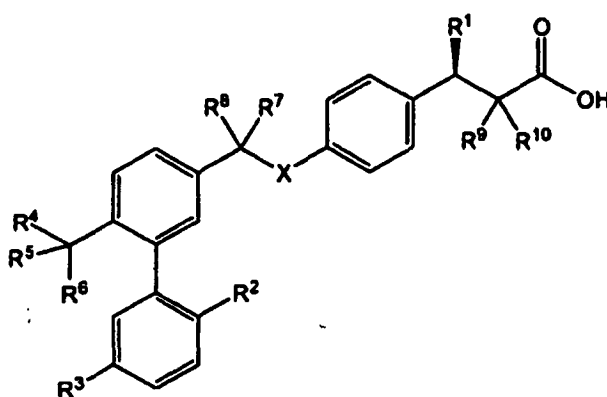
IA.

- 5 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto tiene la fórmula IB tal como se muestra a continuación en la que las variables mostradas en la fórmula IB tienen las mismas definiciones tal como se describió anteriormente con respecto al compuesto y realizaciones del mismo que tienen la fórmula I:



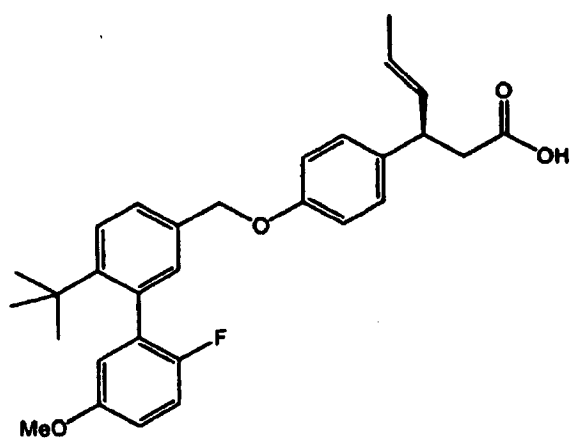
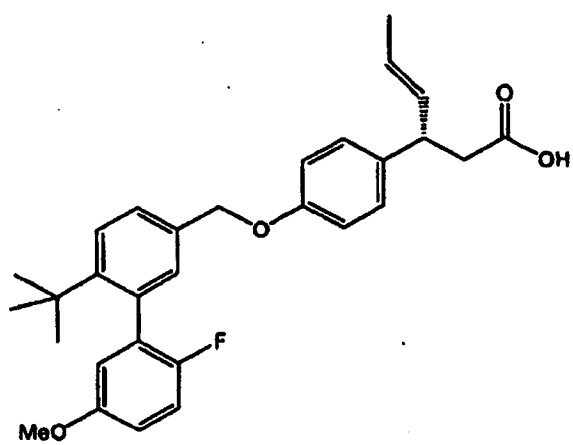
IB.

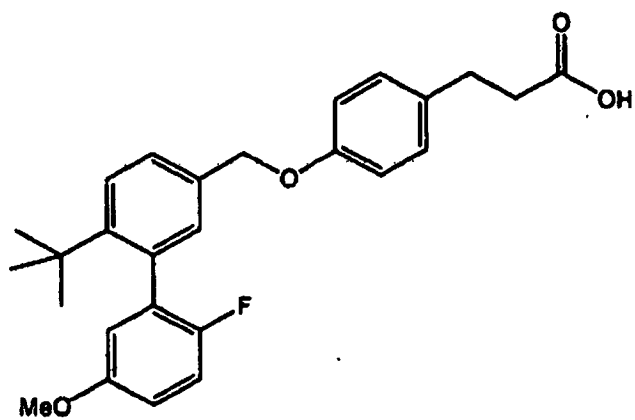
- 10 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula II o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o un tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o una mezcla de los mismos. El compuesto de fórmula II tiene la siguiente estructura:



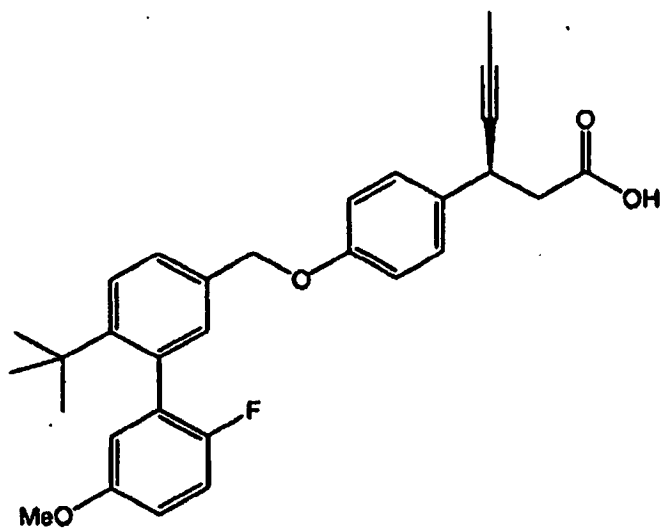
II.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I se selecciona de

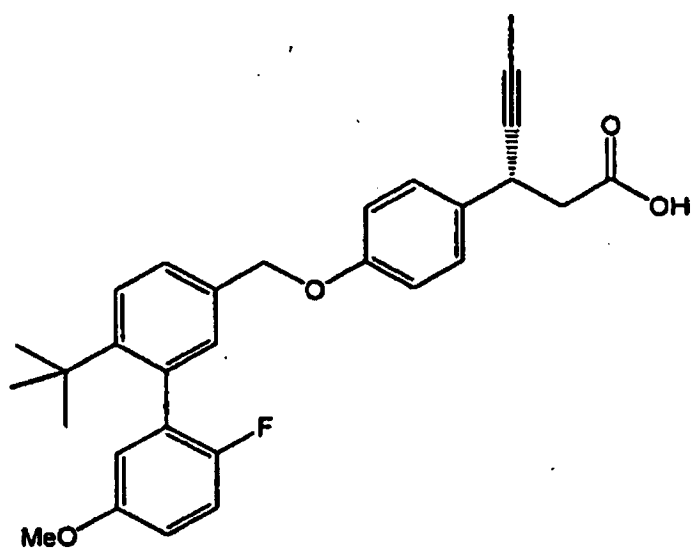




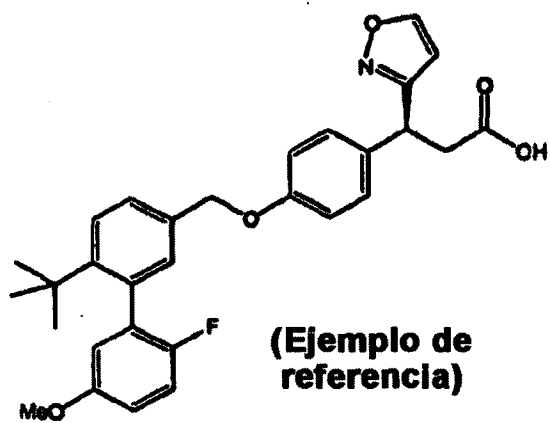
;



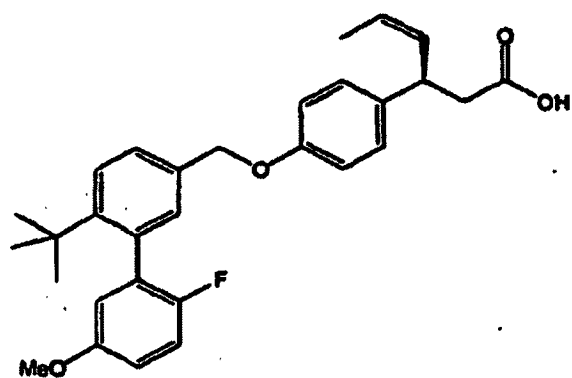
;



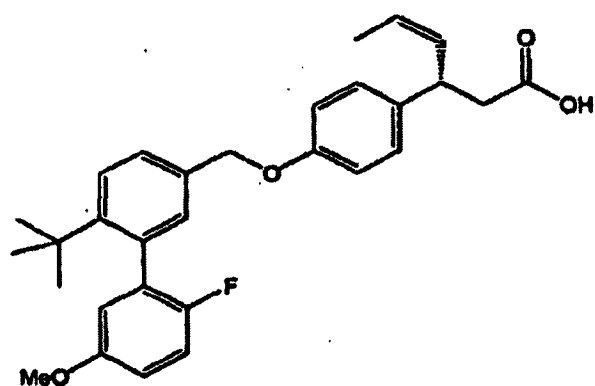
;



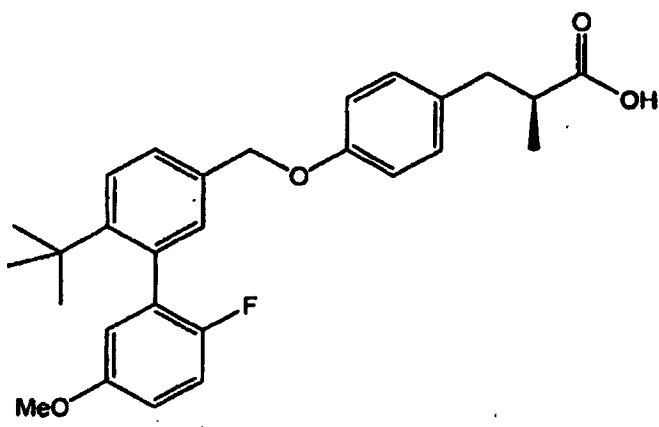
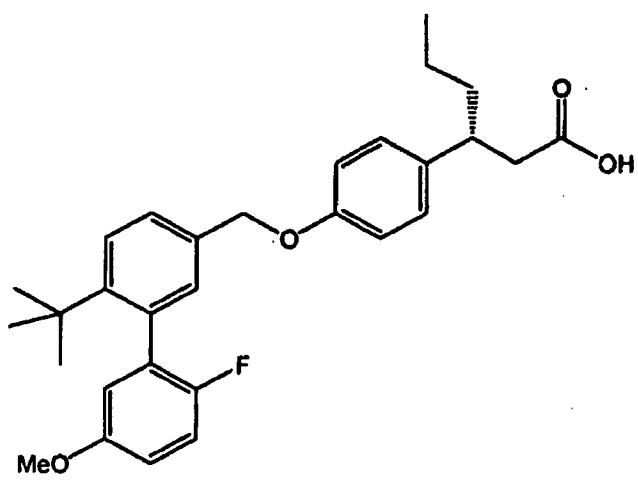
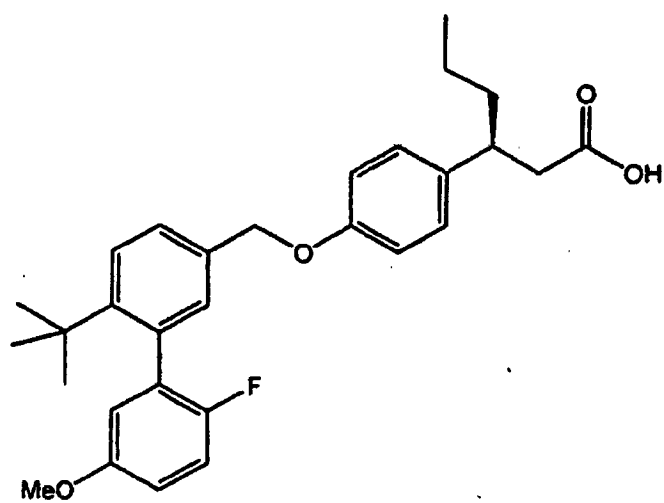
;

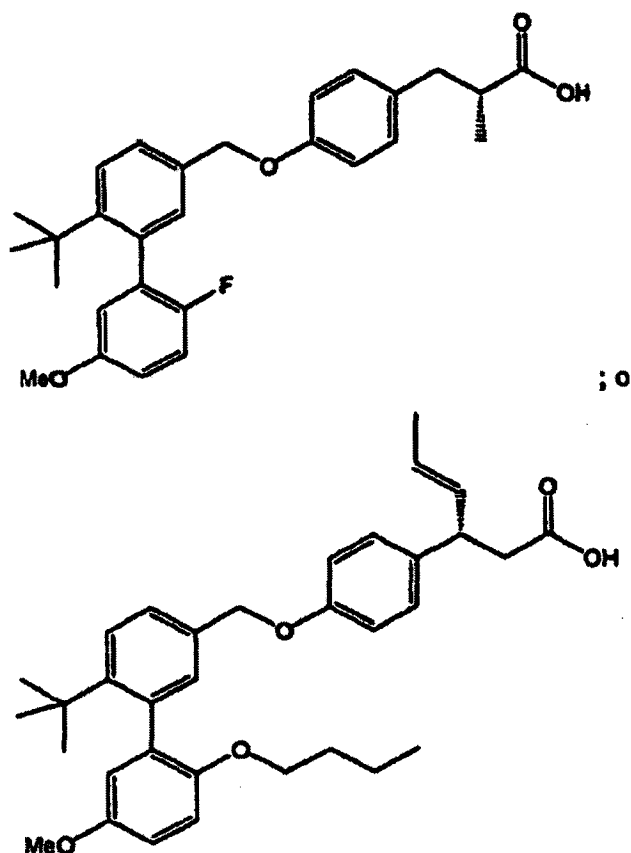


;



;





o es una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones, el compuesto de cualquiera de las realizaciones es una sal.

- 5 En algunas realizaciones, el compuesto comprende un enantiómero S estereoméricamente puro. En otras realizaciones, el compuesto comprende un enantiómero R estereoméricamente puro. Aún en otras realizaciones, el compuesto comprende una mezcla de enantiómeros S y R.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, y un compuesto de cualquiera de las realizaciones de la invención.

- 10 La presente memoria descriptiva da a conocer métodos para tratar o prevenir una enfermedad o un estado seleccionado del grupo que consiste en diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos tromboticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema. Tales métodos incluyen administrar a un
15 sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones. En algunas de tales realizaciones, la enfermedad o el estado es diabetes tipo II. En algunas realizaciones, un compuesto de cualquiera de las realizaciones se administra en combinación con un segundo agente terapéutico. En algunas de tales realizaciones, el segundo agente terapéutico es metformina o es una tiazolidindiona. El segundo agente terapéutico puede administrarse antes, durante o después de la administración del compuesto de cualquiera
20 de las realizaciones.

La presente memoria descriptiva da a conocer métodos para tratar o prevenir una enfermedad o un estado sensible a la modulación de GPR40. Tales métodos incluyen administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones.

- 25 La presente memoria descriptiva da a conocer métodos para tratar o prevenir una enfermedad o un estado mediado, regulado o influenciado por células β pancreáticas. Tales métodos incluyen administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones.

La presente memoria descriptiva da a conocer métodos para modular la función de GPR40 en una célula. Tales

métodos incluyen poner en contacto una célula con un compuesto de cualquiera de las realizaciones.

La presente memoria descriptiva da a conocer métodos para modular la función de GPR40. Tales métodos incluyen poner en contacto GPR40 con un compuesto de cualquiera de las realizaciones.

5 La presente memoria descriptiva da a conocer métodos para modular la concentración de la insulina circulante en un sujeto. Tales métodos incluyen administrar un compuesto de cualquiera de las realizaciones al sujeto. En algunas de tales realizaciones, la concentración de la insulina circulante aumenta en el sujeto tras la administración mientras que en otras de tales realizaciones, la concentración de la insulina circulante disminuye en el sujeto tras la administración.

10 La presente memoria descriptiva da a conocer el uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones para tratar una enfermedad o un estado o para preparar un medicamento para tratar una enfermedad o un estado seleccionándose la enfermedad o el estado del grupo que consiste en diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema. En algunas de tales realizaciones, la enfermedad o el estado es diabetes tipo II. Los compuestos de la invención también pueden usarse para preparar medicamentos que incluyen un segundo agente terapéutico tal como metformina o una tiazolidindiona.

20 La presente memoria descriptiva da a conocer el uso de un compuesto de cualquiera de las realizaciones para modular GPR40 o para su uso en la preparación de un medicamento para modular GPR40.

La presente memoria descriptiva da a conocer una composición terapéutica que incluye un compuesto de cualquiera de las realizaciones y un segundo agente terapéutico tal como los descritos en el presente documento, por ejemplo, metformina o una tiazolidindiona, como una preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de una enfermedad o un estado mediado por GPR40. En algunas de tales realizaciones, la enfermedad o el estado es diabetes tipo II. En algunas realizaciones, el compuesto de cualquiera de las realizaciones y el segundo agente terapéutico se proporcionan como una única composición, mientras que en otras realizaciones se proporcionan por separado como partes de un kit.

Otros objetos, características y ventajas de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción y las reivindicaciones.

30 Los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento", tal como se usan en el presente documento, pretenden incluir aliviar o suprimir un estado o una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes. Los términos "prevenir", "que previene" y "prevención", tal como se usa en el presente documento, se refieren a un método de retardar o impedir la aparición de un estado o una enfermedad y/o sus síntomas acompañantes, bloqueando que un sujeto adquiera un estado o una enfermedad, o reduciendo el riesgo de que un sujeto adquiera un estado o una enfermedad.

35 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto que provocará la respuesta médica o biológica de un tejido, sistema o sujeto que está buscándose. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas del estado o trastorno que está tratándose en un sujeto. La cantidad terapéuticamente eficaz en un sujeto variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, el peso, etc., del sujeto que va a tratarse.

El término "sujeto" se define en el presente documento para incluir animales tales como mamíferos, incluyendo primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas y ratones. En realizaciones preferidas, el sujeto es un ser humano.

45 Los términos "modular" y "modulación" se refieren a la capacidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función o actividad de GPR40 o bien directa o bien indirectamente. Los inhibidores son compuestos que, por ejemplo, se unen a, bloquean parcial o totalmente la estimulación, disminuyen, previenen, retardan la activación, inactivan, desensibilizan o regulan por disminución la transducción de señales, tales como, por ejemplo, antagonistas. Los activadores son compuestos que, por ejemplo, se unen a, estimulan, aumentan, activan, facilitan, potencian la activación, sensibilizan o regulan por incremento la transducción de señales, tales como agonistas por ejemplo. La modulación puede producirse *in vitro* o *in vivo*.

50 Tal como se usa en el presente documento, los términos "estado o trastorno mediado por GPR40" y "enfermedad o estado mediado por GPR40" se refieren a un estado o trastorno caracterizado por una actividad de GPR40 inapropiada, por ejemplo, menor o mayor de lo normal. Un estado o trastorno mediado por GPR40 puede estar mediado completa o parcialmente por una actividad de GPR40 inapropiada. Sin embargo, un estado o trastorno mediado por GPR40 es uno en el que la modulación de GPR40 da como resultado algún efecto sobre el estado o la enfermedad subyacente (por ejemplo, un modulador de GPR40 da como resultado cierta mejora en el bienestar del paciente al menos en algunos pacientes). Los ejemplos de estados y trastornos mediados por GPR40 incluyen

cáncer y trastornos metabólicos, por ejemplo, diabetes, diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, cetoacidosis, hipoglucemia, trastornos trombóticos, síndrome metabólico, síndrome X y trastornos relacionados, por ejemplo, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia y edema.

El término "alquil(o)", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, o cíclico, o una combinación de los mismos, que está completamente saturado, que tiene el número de átomos de carbono designado (por ejemplo, C₁-C₁₀ significa de uno a diez carbonos). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo y homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo.

El término "alquenil(o)", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, o cíclico, o una combinación de los mismos, que puede ser mono o poliinsaturado, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, C₂-C₈ significa de dos a ocho carbonos) y uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), e isómeros y homólogos superiores de los mismos.

El término "alquini(o)", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, o una combinación de los mismos, que puede ser mono o poliinsaturado, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, C₂-C₈ significa de dos a ocho carbonos) y uno o más triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquino incluyen etinilo, 1 y 3-propinilo, 3-butinilo, e isómeros y homólogos superiores de los mismos.

El término "alcoxi(lo)" se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo en la que alquilo tiene la definición proporcionada anteriormente. Un grupo alcóxido puede tener un número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo metóxido (-OCH₃) es un grupo alcóxido C₁. Los grupos alcóxido tienen normalmente desde 1 hasta 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupo alcóxido incluyen metóxido, etóxido, propóxido, butóxido, pentóxido, hexóxido y heptóxido.

El término "cicloalquil(o)" por sí mismo o en combinación con otros términos, representa, a menos que se indique lo contrario, una versión cíclica de "alquil(o)". Por tanto, el término "cicloalquil(o)" pretende incluirse en el término "alquil(o)". Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término "heterocicli(o)" por sí mismo o en combinación con otros términos, representa, a menos que se indique lo contrario, un sistema de anillos en el que uno o más miembros de anillo es un heterátomo seleccionado de N, O o S. El heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo se une al resto de la molécula. Un grupo heterociclico también puede unirse al resto de la molécula a través de un átomo de carbono del anillo. Los grupos heterociclico incluyen normalmente desde 3 hasta 10 miembros de anillo. Los grupos heterociclico pueden ser saturados o pueden incluir alguna insaturación. Los ejemplos de grupos heterociclico incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo y 4,5-dihidroisoxazol-3-ilo.

Los términos "halo" o "halógeno," por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, los términos tales como "haloalquil(o)", pretenden incluir alquilo sustituido con átomos de halógeno que pueden ser iguales o diferentes, en un número que oscila entre uno y (2m' + 1), en el que m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término "haloalquil(o) (C₁-C₄)" pretende incluir trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo y 3-bromopropilo. Por tanto, el término "haloalquil(o)" incluye monohaloalquilo (alquilo sustituido con un átomo de halógeno) y polihaloalquilo (alquilo sustituido con átomos de halógeno en un número que oscila entre dos y (2m' + 1) átomos de halógeno). El término "perhaloalquil(o)" significa, a menos que se indique lo contrario, alquilo sustituido con (2m' + 1) átomos de halógeno, en el que m' es el número total de átomos de carbono en el grupo alquilo. Por ejemplo, el término "perhaloalquil(o) (C₁-C₄)", pretende incluir trifluorometilo, pentacloroetilo y 1,1,1-trifluoro-2-bromo-2-cloroetilo.

El término "aril(o)" significa, a menos que se indique lo contrario, un sustituyente hidrocarbonado, normalmente aromático, poliinsaturado que puede ser un único anillo o múltiples anillos (hasta tres anillos) que están condensados juntos o se unen de manera covalente. El término "heteroaril(o)" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen desde uno hasta cuatro miembros de anillo de heteroátomo seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, en los que los átomos de nitrógeno y azufre se oxidan opcionalmente, y el/los átomo(s) de nitrógeno se cuaterniza(n) opcionalmente. En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo incluye 1 ó 2 heteroátomos. Un grupo heteroarilo puede unirse al resto de la molécula a través de un heteroátomo o a través de un átomo de carbono del anillo. Los ejemplos no limitativos de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, dibenzofurilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 2-pirimidinilo, 4-

pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-benzotiazolilo, 2-benzoxazolilo, 5-benzoxazolilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1H-indazolilo, carbazolilo, α -carbolinilo, β -carbolinilo, γ -carbolinilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo y 8-quinolilo.

- 5 Preferiblemente, el término "aril(o)" se refiere a un grupo fenilo o naftilo que no está sustituido o está sustituido. Preferiblemente, el término "heteroaril(o)" se refiere a un grupo pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, pirazinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, furilo, tienilo (tiofenilo), piridilo, pirimidilo, benzotiazolilo, purinilo, bencimidazolilo, indolilo, isoquinolilo, triazolilo, tetrazolilo, quinoxalinilo o quinolilo que no está sustituido o está sustituido.

- 10 En resumen, el término "aril(o)" cuando se usa en combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxilo, arilalcoxilo, ariltioxilo, arilalquilo) incluye anillos tanto de arilo como heteroarilo tal como se definió anteriormente. Por tanto, el término "arilalquilo(o)" pretende incluir los radicales en los que un grupo arilo se une a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo y piridilmetilo) incluyendo los grupos alquilo en los que un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno) se ha sustituido por, por ejemplo, un átomo de oxígeno (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo y 3-(1-naftiloxi)propilo). Como otro ejemplo, el término "aril-alcoxilo (C₁-C₄)" pretende incluir radicales en los que un grupo
- 15 arilo se une a un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono que se une a un O que se une al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen fenilmetoxilo, feniletoxilo, fenilpropoxilo y piridilmetoxilo, sustituidos y no sustituidos.

Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, "alquil(o)", "aril(o)" y "heteroaril(o)") pretende incluir formas tanto sustituidas como no sustituidas del radical indicado, a menos que se indique lo contrario. A continuación se proporcionan sustituyentes preferidos para cada tipo de radical.

- 20 Los sustituyentes para los radicales alquilo (así como los grupos denominados alqueno, alquino, cicloalquilo y heterociclo) pueden ser una variedad de grupos seleccionados de: -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', halógeno, -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR'R'', -NR'-SO₂NR'R'', -NR''CO₂R', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -SiR'R'R'', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -CN, -alquino (C₂-C₅), -alqueno (C₂-C₅) y -NO₂, en un número que oscila entre cero y tres, prefiriéndose
- 25 particularmente los grupos que tienen cero, uno o dos sustituyentes. R', R'' y R''' se refieren cada uno independientemente a hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) y heteroalquilo no sustituidos, arilo no sustituido, arilo sustituido con de uno a tres halógenos, alquilo no sustituido, grupos alcoxilo o tioalcoxilo, grupos haloalquilo (C₁-C₄) o aril-alquilo (C₁-C₄). Cuando R' y R'' se unen al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' pretende incluir 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo.
- 30 Normalmente, un grupo alquilo tendrá desde cero hasta tres sustituyentes, prefiriéndose los grupos que tienen dos o menos sustituyentes en la presente invención. Más preferiblemente, un radical alquilo no estará sustituido o estará monosustituido. Lo más preferiblemente, un radical alquilo no estará sustituido. A partir del análisis anterior de sustituyentes, un experto en la técnica entenderá que el término "alquil(o)" pretende incluir grupos tales como trihaloalquilo (por ejemplo, -CF₃ y -CH₂CF₃).

- 35 Sustituyentes preferidos para los radicales alquilo se seleccionan de: -OR', =O, -NR'R'', -SR', halógeno, -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR''CO₂R', -NR'-SO₂NR'R'', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -CN, -alquino (C₂-C₅), -alqueno (C₂-C₅) y -NO₂, en los que R' y R'' son tal como se definieron anteriormente. Sustituyentes preferidos adicionales se seleccionan de: -OR', =O, -NR'R'', halógeno, -OC(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR''CO₂R', -NR'-SO₂NR'R'', -SO₂R', -SO₂NR'R'', -NR''SO₂R', -CN, -alquino (C₂-C₅), -alqueno (C₂-C₅) y -NO₂.
- 40

De manera similar, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan de: -halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR''C(O)₂R', -NR'-C(O)NR'R'', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'H', -N₃, -CH(Ph)₂, perfluoroalcoxilo (C₁-C₄), y perfluoroalquilo (C₁-C₄), en un número que oscila entre cero y el número total

45 de valencias abiertas en el sistema de anillos aromático; y en los que R', R'' y R''' se seleccionan independientemente de hidrógeno, heteroalquilo y alquilo (C₁-C₈), arilo y heteroarilo no sustituidos, (arilo no sustituido)-alquilo (C₁-C₄), (arilo no sustituido)oxi-alquilo (C₁-C₄), -alquino (C₂-C₅) y -alqueno (C₂-C₅).

- 50 Dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo opcionalmente pueden sustituirse por un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CH₂)_q-U-, en la que T y U son independientemente -NH-, -O-, -CH₂-, o un enlace sencillo, y q es un número entero de desde 0 hasta 2. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo opcionalmente pueden sustituirse por un sustituyente de fórmula -A-(CH₂)_r-B-, en la que A y B son independientemente -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'-, o un enlace sencillo, y r es un número entero de desde 1 hasta 3. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado
- 55 opcionalmente puede sustituirse por un doble enlace. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo opcionalmente pueden sustituirse por un sustituyente de fórmula -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, en la que s y t son independientemente números enteros de desde 0 hasta 3, y X es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -S(O)₂NR'-. El sustituyente R' en -NR'- y -S(O)₂NR'- se selecciona de hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) no sustituido. Por lo demás, R' es tal como se definió anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N) y azufre (S).

El término "sal farmacéuticamente aceptable" pretende incluir una sal del compuesto activo que se prepara con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares que se encuentran en el compuesto descrito en el presente documento. Cuando un compuesto de la invención contiene funcionalidades relativamente ácidas, puede obtenerse una sal de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de tal compuesto con una cantidad suficiente de la base deseada, o bien pura o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando un compuesto de la invención contiene funcionalidades relativamente básicas, puede obtenerse una sal de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de tal compuesto con una cantidad suficiente del ácido deseado, o bien puro o bien en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como ácido acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico y metanosulfónico. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginina y sales de ácidos orgánicos como ácido glucurónico o galacturónico (véase, por ejemplo, Berge *et al.* (1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19). Determinados compuestos específicos de la invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición o bien de bases o bien de ácidos.

Las formas neutras de los compuestos pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original de manera convencional. La forma original del compuesto se diferencia de las diversas formas de sal en determinadas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás, las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los propósitos de la invención.

Tal como se usa en el presente documento, "solvato" se refiere a un compuesto de la presente invención o una sal del mismo, que incluye adicionalmente una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido mediante fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

Determinados compuestos de la invención pueden existir en múltiples formas amorfas o cristalinas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la invención y pretenden estar dentro del alcance de la invención.

Tal como conocen los expertos en la técnica, determinados compuestos de la invención pueden existir en una o más formas tautoméricas. Debido a que sólo puede usarse una estructura química para representar una forma tautomérica, se entenderá que por conveniencia, referente a un compuesto de una fórmula estructural dada incluye tautómeros de la estructura representada mediante la fórmula estructural.

Determinados compuestos de la invención tienen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; se pretenden que los racematos, enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales estén todos abarcados dentro del alcance de la invención.

Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoisómero" o "estereoméricamente puro" significa un estereoisómero de un compuesto que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más de aproximadamente el 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más de aproximadamente el 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 10% en peso de los demás estereoisómeros del compuesto, incluso más preferiblemente más de aproximadamente el 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 5% en peso de los demás estereoisómeros del compuesto, y lo más preferiblemente más de aproximadamente el 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente el 3% en peso de los demás estereoisómeros del compuesto. Debe observarse que si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no se indica con, por ejemplo, líneas discontinuas o en negrita, la estructura o parte de la estructura debe interpretarse como que abarca todos los estereoisómeros de la misma. Un enlace trazado con una línea ondulada indica que están abarcados ambos estereoisómeros.

Diversos compuestos de la invención contienen uno o más centros quirales, y pueden existir como mezclas racémicas de enantiómeros, mezclas de diastereómeros o compuestos enantiomérica u ópticamente puros. Esta invención abarca el uso de formas estereoméricamente puras de tales compuestos, así como el uso de mezclas de aquellas formas. Por ejemplo, las mezclas que comprenden cantidades iguales o distintas de los enantiómeros de un compuesto particular de la invención pueden usarse en composiciones de la invención. Estos isómeros pueden sintetizarse de manera asimétrica o resolverse usando técnicas convencionales tales como columnas quirales o

agentes de resolución quirales. Véanse, por ejemplo, Jacques, J., *et al*, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., *et al*. (1997) Tetrahedron 33:2725; Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

- 5 Los compuestos de la invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden radiomarcarse con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos o profilácticos, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo de GPR40, y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de obtención de imágenes *in vivo*.
- 10 Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención, ya sean radiactivas o no, estén abarcadas dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, si se dice que una variable es H, esto significa que la variable también puede ser deuterio (D) o tritio (T).

- En un aspecto, se describe una clase de los compuestos que modula GPR40 en el presente documento. Dependiendo del entorno biológico (por ejemplo, tipo celular, estado patológico del sujeto, etc.), estos compuestos pueden modular, por ejemplo, activar o inhibir, las acciones de GPR40. Modulando GPR40, los compuestos encuentran uso como agentes terapéuticos que pueden regular los niveles de insulina en un sujeto. Los compuestos encuentran uso como agentes terapéuticos para modular enfermedades y estados sensibles a la modulación de GPR40 y/o mediados por GPR40 y/o mediados por células β pancreáticas. Tal como se observó anteriormente, los ejemplos de tales enfermedades y estados incluyen diabetes, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, cáncer, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, cetoacidosis, hipoglucemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, nefropatía, trastornos tromboticos, neuropatía diabética, retinopatía diabética, dermatopatía, dispepsia y edema. Adicionalmente, los compuestos son útiles para el tratamiento y/o la prevención de complicaciones de estas enfermedades y trastornos (por ejemplo, diabetes tipo II, disfunción sexual, dispepsia, etc.).
- 15
- 20
- 25

Aunque se cree que los compuestos de la invención ejercen sus efectos interaccionando con GPR40, el mecanismo de acción mediante el cual actúan los compuestos no es una realización limitativa de la invención.

Los compuestos contemplados por la invención incluyen los compuestos a modo de ejemplo proporcionados en el presente documento.

30 Compuestos

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula I según la reivindicación 1.

En algunas de tales realizaciones, los tres de R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de grupos alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$). En algunas de tales realizaciones, cada uno de R^4 , R^5 y R^6 es un grupo metilo.

- En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, dos de R^4 , R^5 y R^6 , junto con el átomo de C al que están unidos, se unen para formar un anillo de 3 a 7 miembros, y los demás de R^4 , R^5 y R^6 se selecciona de H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$). En algunas realizaciones, el anillo es un anillo carbocíclico que puede ser anillo de cicloalquilo completamente saturado. En algunas de tales realizaciones, el anillo de 3 a 7 miembros es un anillo de 3 a 6 o de 3 a 5 miembros. Los ejemplos de tales anillos incluyen anillos de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. En algunas de tales realizaciones, dos de R^4 , R^5 y R^6 se unen para formar un anillo de ciclopropilo. En algunas de tales realizaciones, el otro de R^4 , R^5 y R^6 es H.
- 35
- 40

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, R^2 es F o butoxilo. En algunas de tales realizaciones, R^2 es F mientras que en otras de tales realizaciones, R^2 es butoxilo. Todavía en otras realizaciones, R^2 es propoxilo, pentoxilo o hexoxilo. Todavía en realizaciones adicionales, R^2 se selecciona de F o alcoxilo ($\text{C}_3\text{-C}_4$).

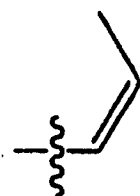
- En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, R^3 es metoxilo o etoxilo. En algunas de tales realizaciones, R^3 es metoxilo.
- 45

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, R^9 y R^{10} son ambos H. En otras realizaciones, R^9 y R^{10} se seleccionan de H y metilo. En algunas de tales realizaciones, uno de R^9 y R^{10} es H y el otro de R^9 y R^{10} es metilo.

- En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, R^1 es un grupo cis-alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_6$) mientras que en otras realizaciones R^1 es un grupo trans-alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_6$). En algunas realizaciones, R^1 es una mezcla de grupos cis y trans-alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_6$). En algunas realizaciones, alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_4$). En algunas realizaciones, R^1 es un grupo cis-alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_4$) mientras que en otras realizaciones R^1 es un grupo trans-alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_4$). En algunas realizaciones, R^1 es una mezcla de grupos cis y trans-alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_4$). En algunas realizaciones, R^1 se selecciona de $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ o $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$. En algunas de tales realizaciones, R^1 es $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$. En algunas de tales realizaciones, R^1 tiene la fórmula
- 50



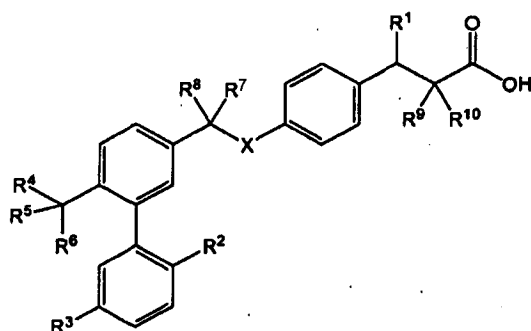
En otras de tales realizaciones, R^1 tiene la fórmula



5 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, R^1 es un alquínilo (C_2-C_4). Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^1 es $-C\equiv C-CH_3$.

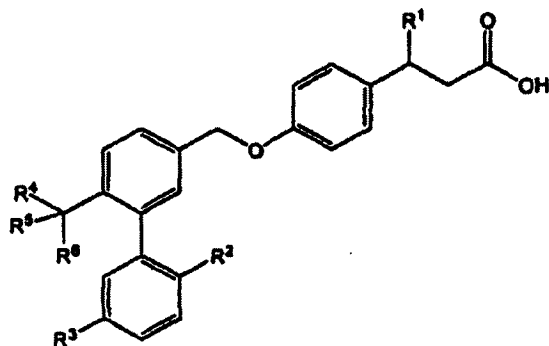
En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, m es 0; n es 0; R^{1a} es H; W es C-H; Y, es C-H; Z es C-H; R^1 es un alquénilo (C_2-C_4); R^2 es F; R^3 es metoxilo; R^4 es metilo; R^5 es metilo; R^6 es metilo; R^7 es H; R^8 es H; R^9 es H; R^{10} es H; y X es O.

10 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, m es 0; n es 0; W, Y y Z son cada uno C-H; y R^{1a} es H de modo que el compuesto tiene la fórmula IA tal como se muestra a continuación en la que las variables mostradas en la fórmula IA tienen las mismas definiciones tal como se describió anteriormente con respecto al compuesto que tiene la fórmula I o cualquier realización del mismo:



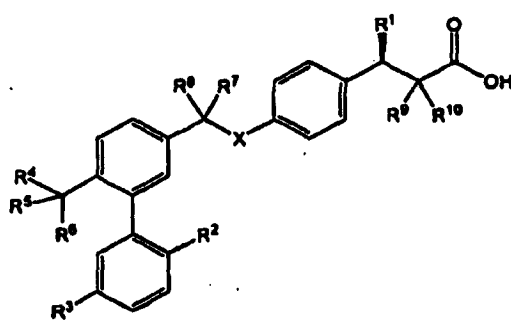
IA.

15 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I, el compuesto tiene la fórmula IB tal como se muestra a continuación en la que las variables mostradas en la fórmula IB tienen las mismas definiciones tal como se describió anteriormente con respecto al compuesto y realizaciones que tienen la fórmula I:



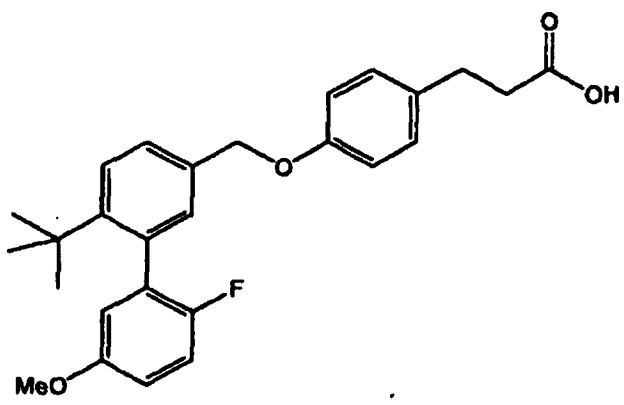
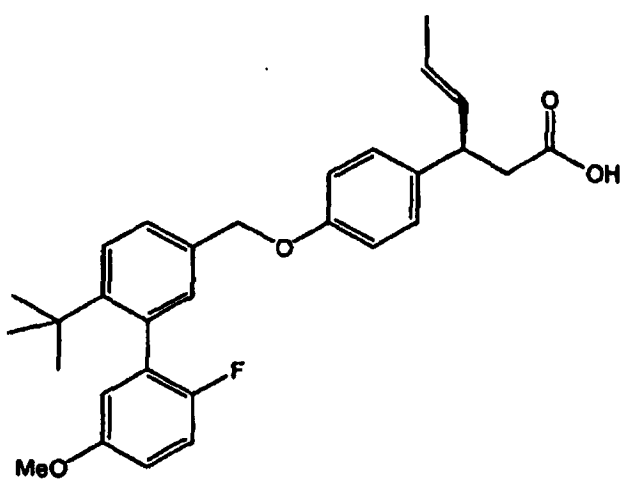
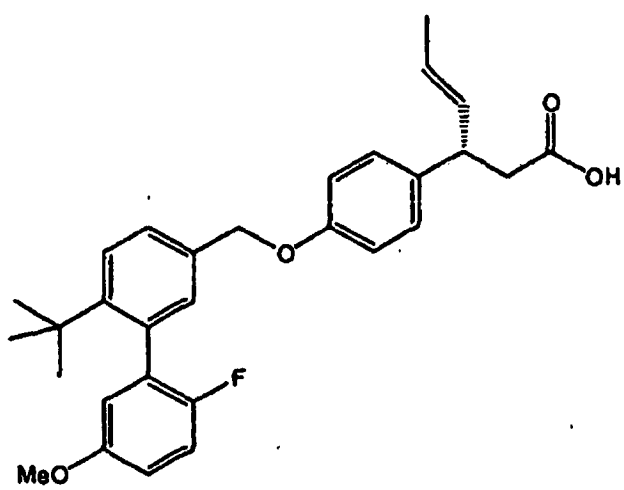
IB.

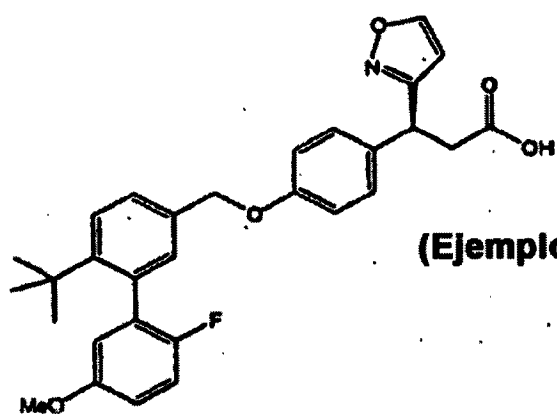
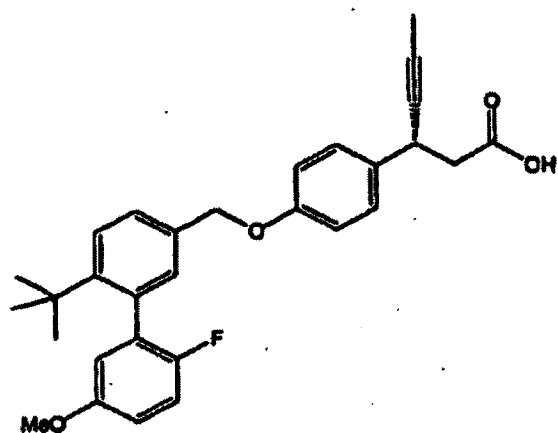
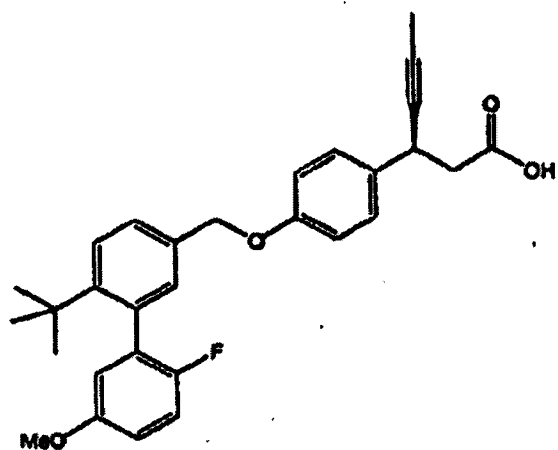
20 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula II o una sal, solvato, farmacéuticamente aceptable del mismo; o un tautómero o una sal, solvato, farmacéuticamente aceptable; o una mezcla de los mismos. El compuesto de fórmula II tiene la siguiente estructura:



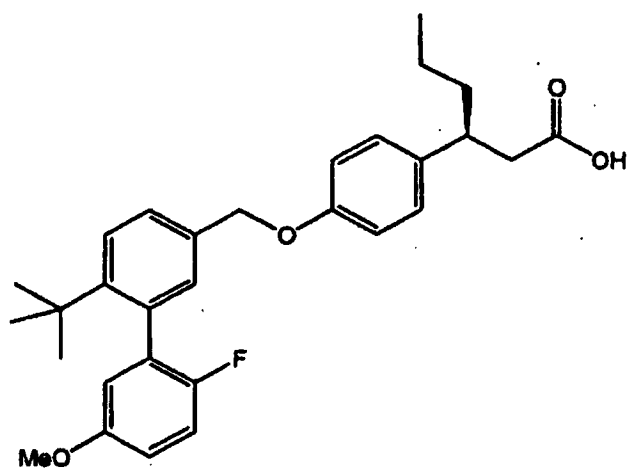
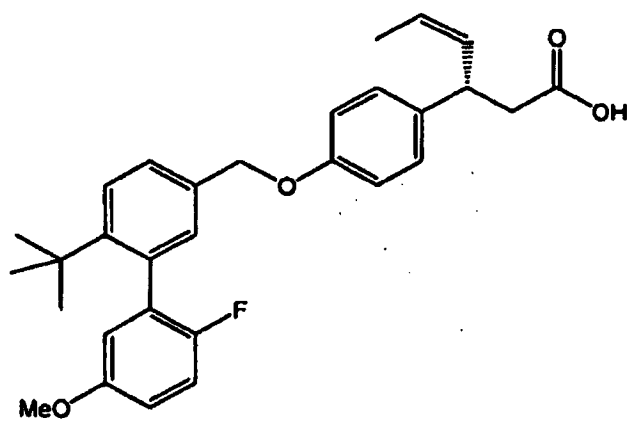
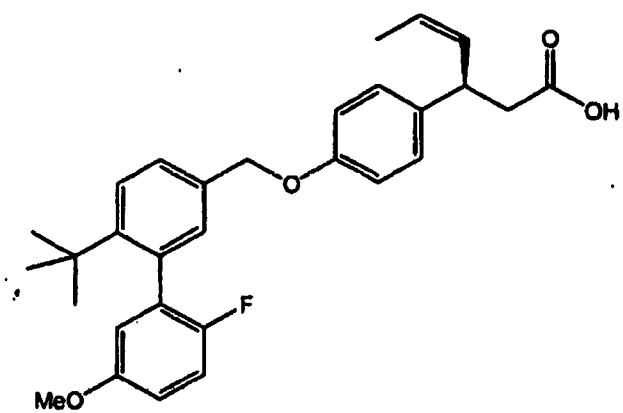
II.

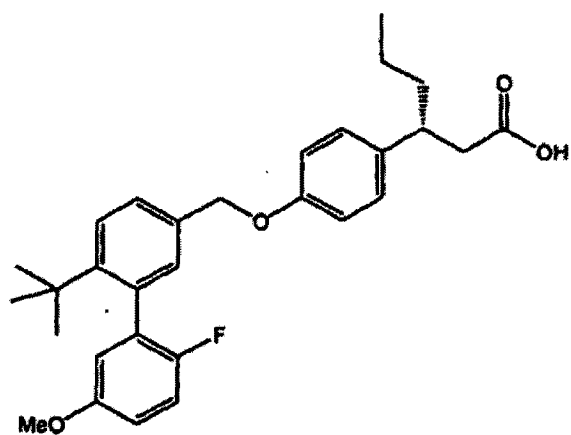
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I se selecciona de



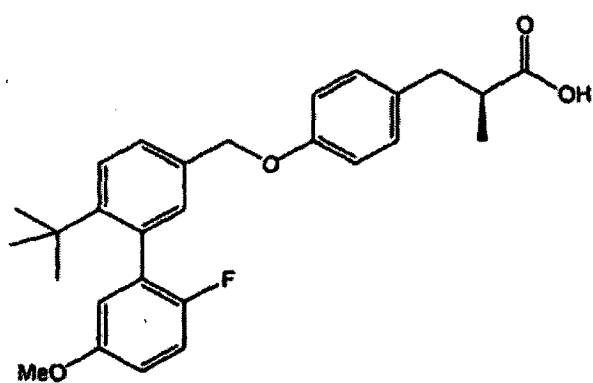


(Ejemplo de referencia)

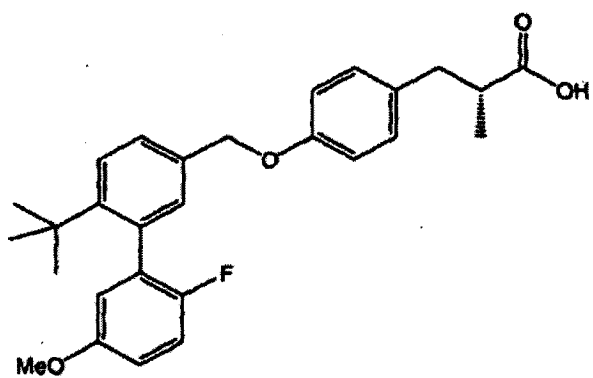




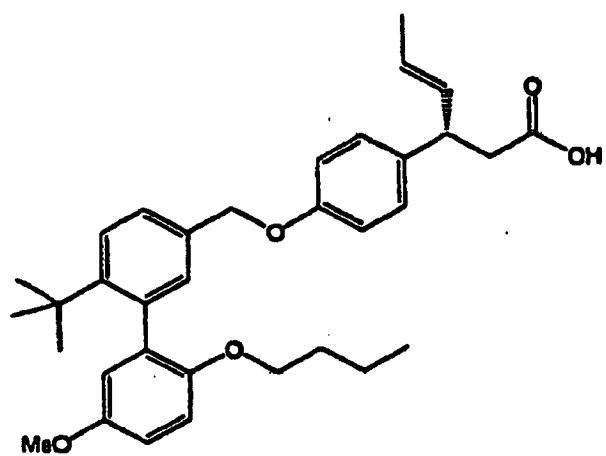
;



;

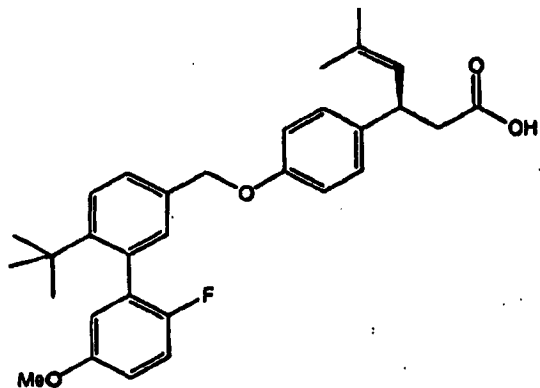


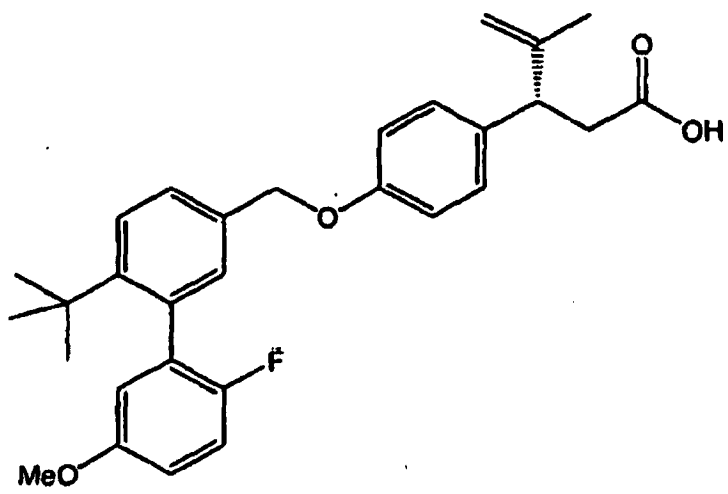
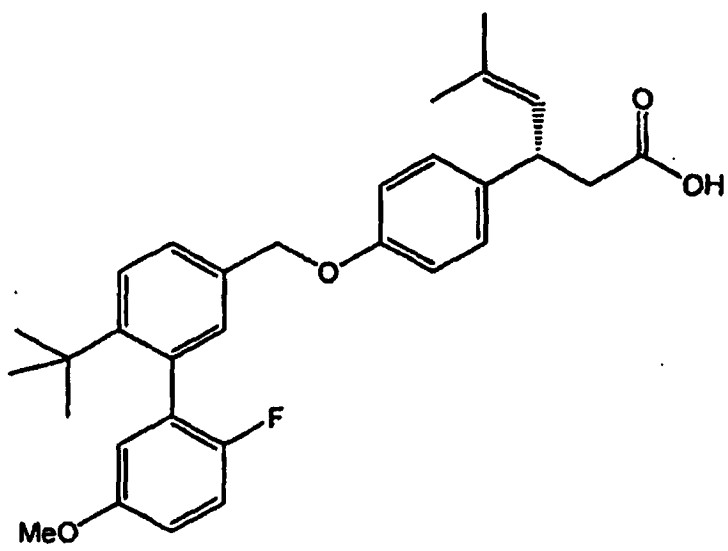
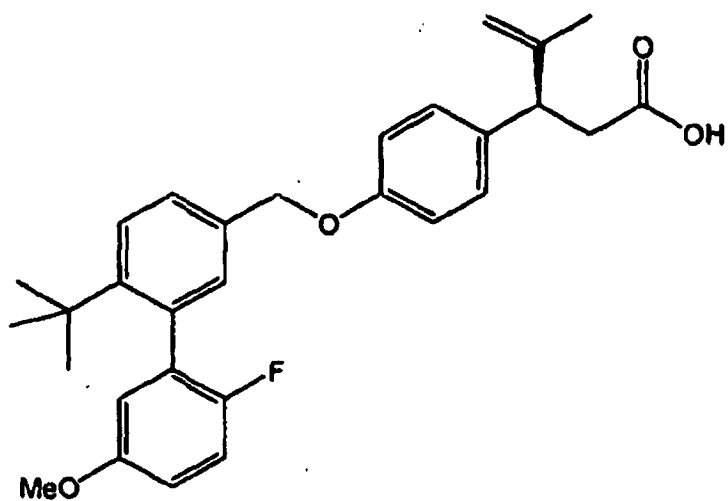
; 0

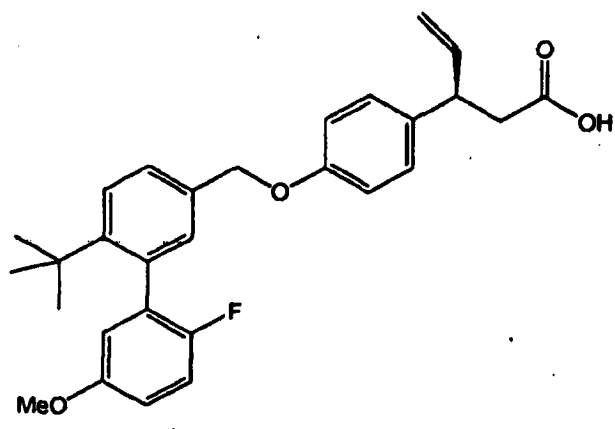
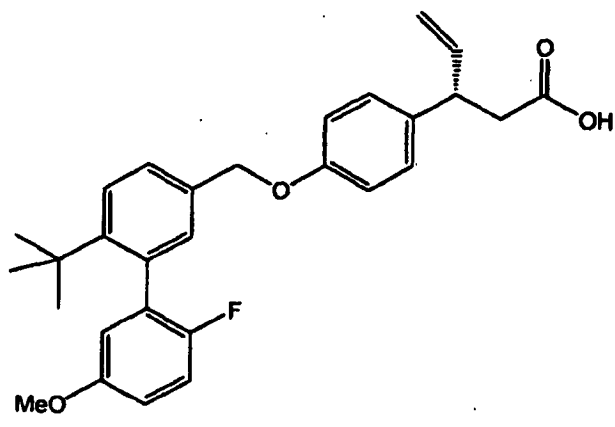
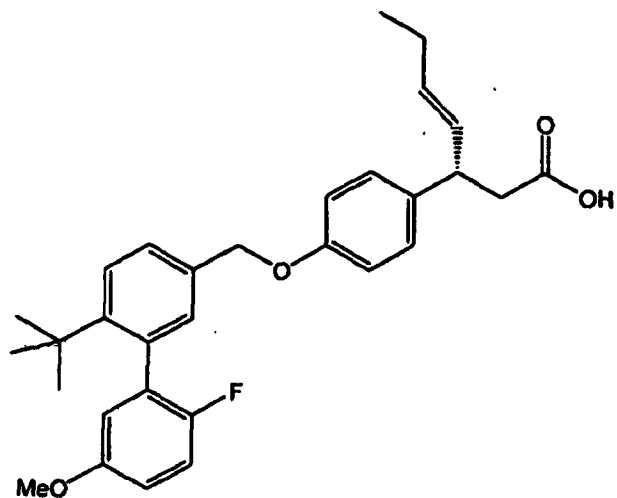


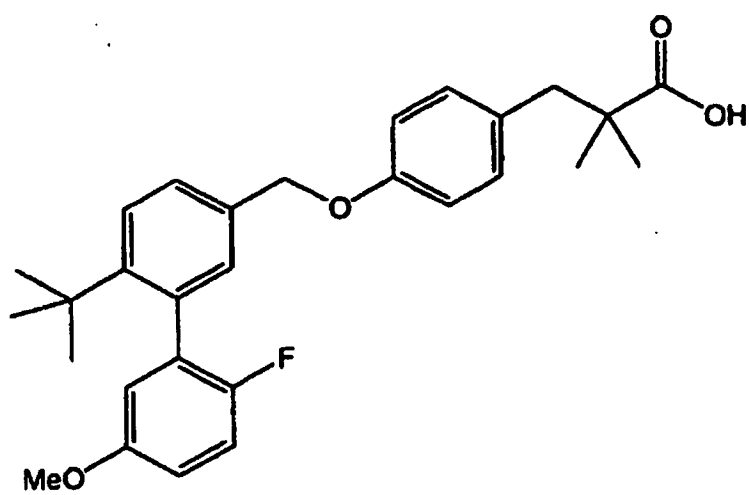
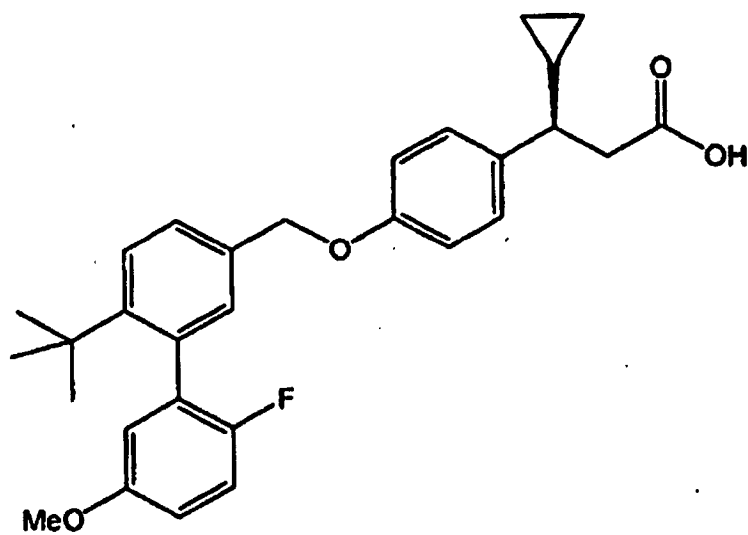
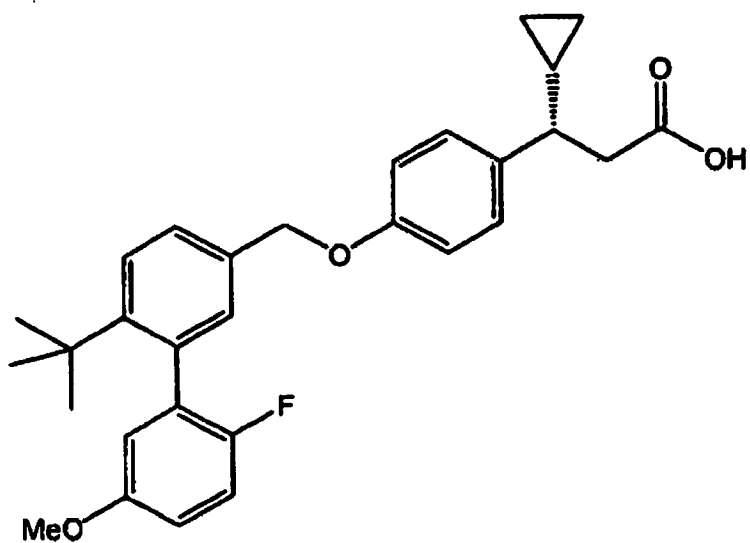
o es una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas de tales realizaciones en las que el compuesto tiene un centro quiral, el compuesto existe como un único enantiómero mientras que en otras realizaciones, el compuesto es una mezcla de enantiómeros de los compuestos mostrados anteriormente.

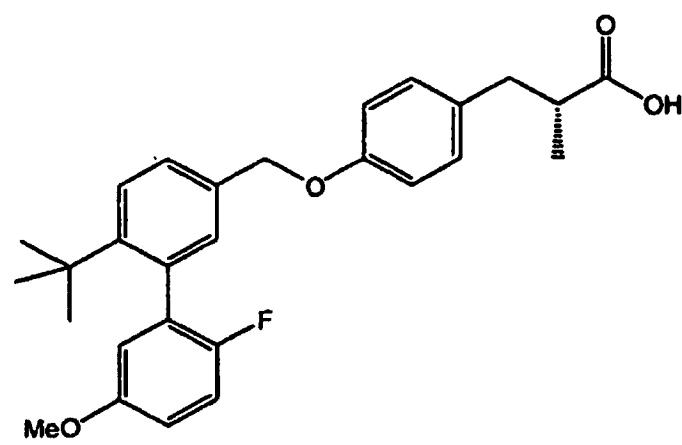
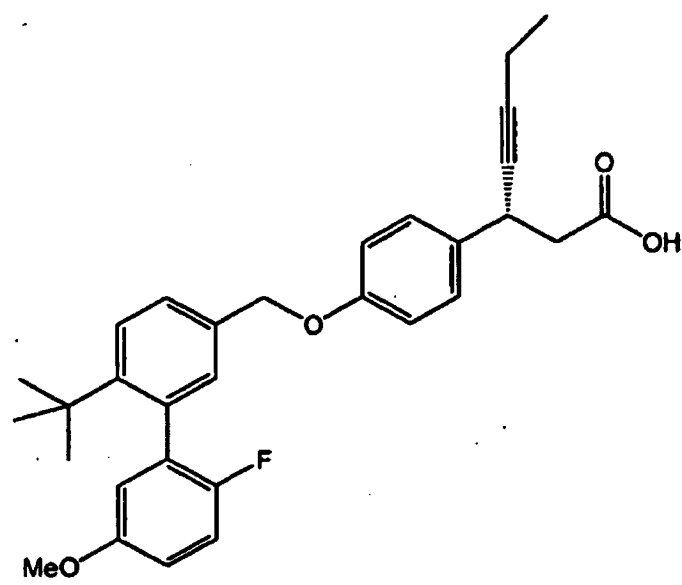
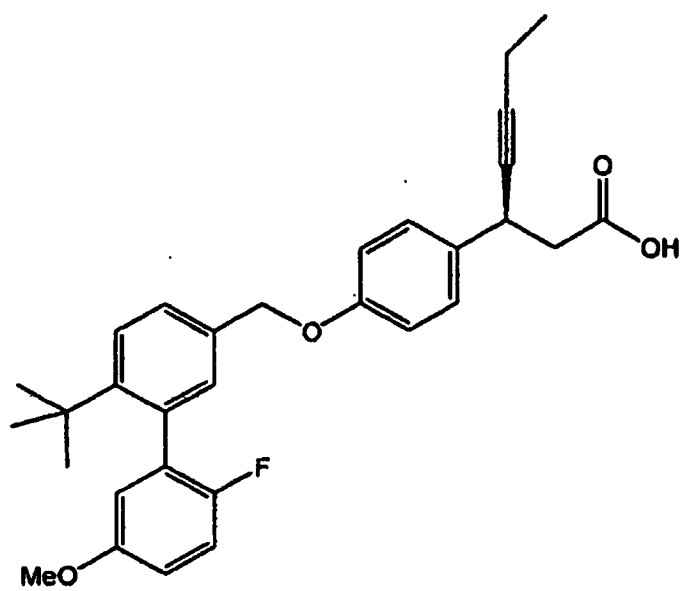
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I se selecciona de

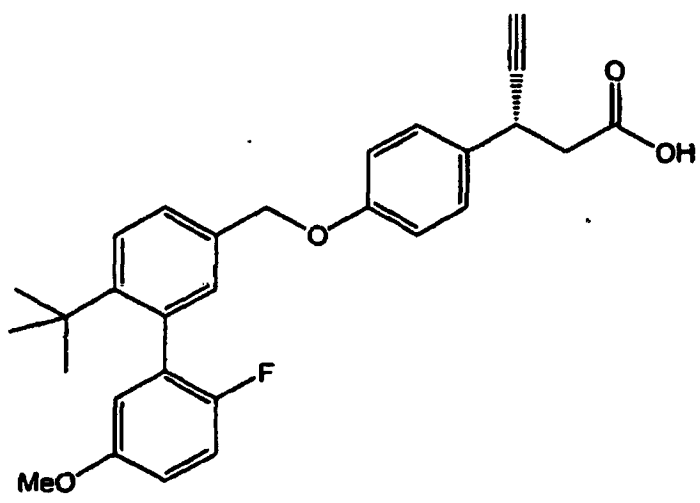
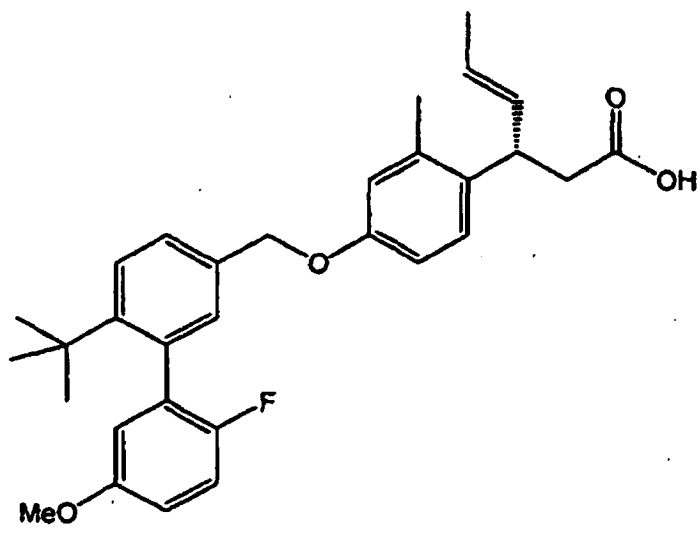
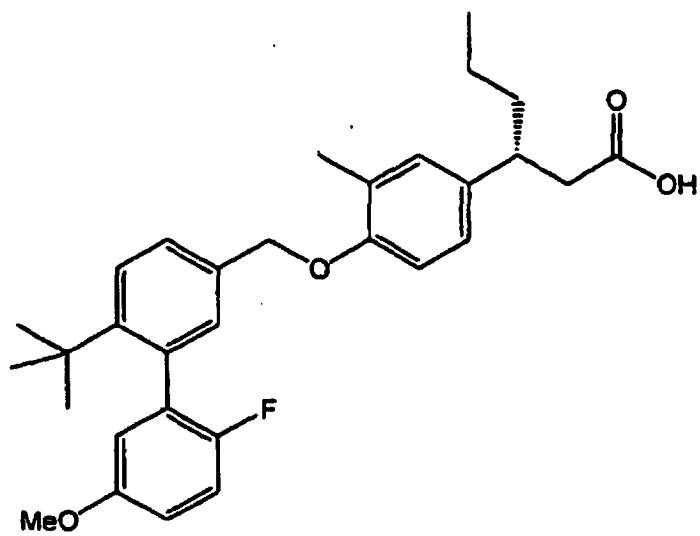


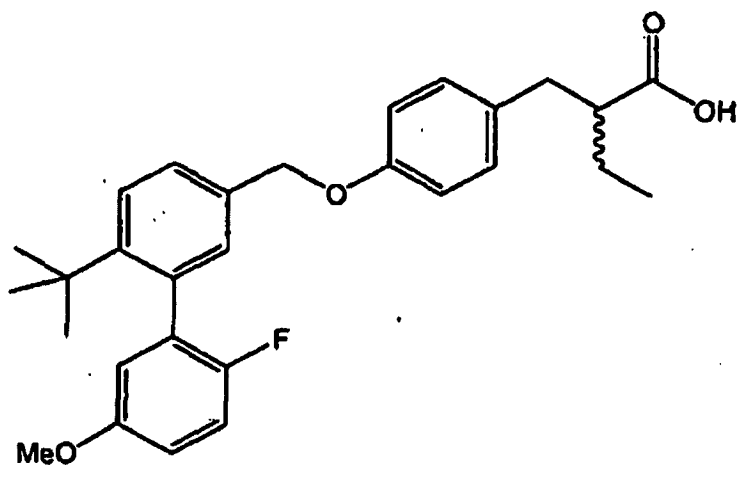
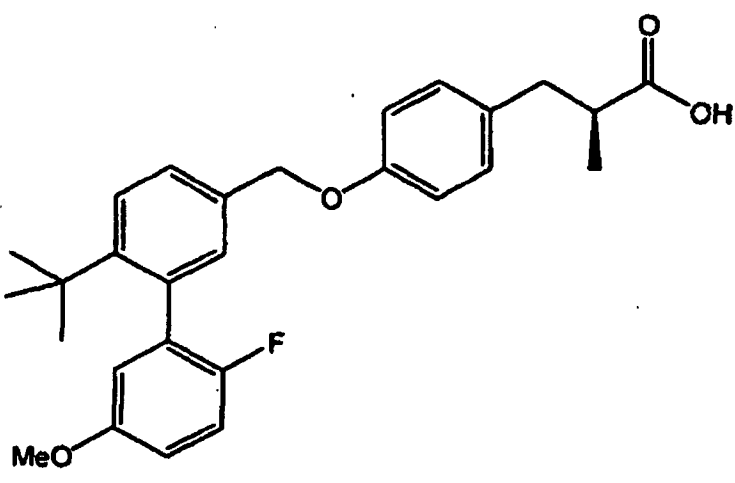
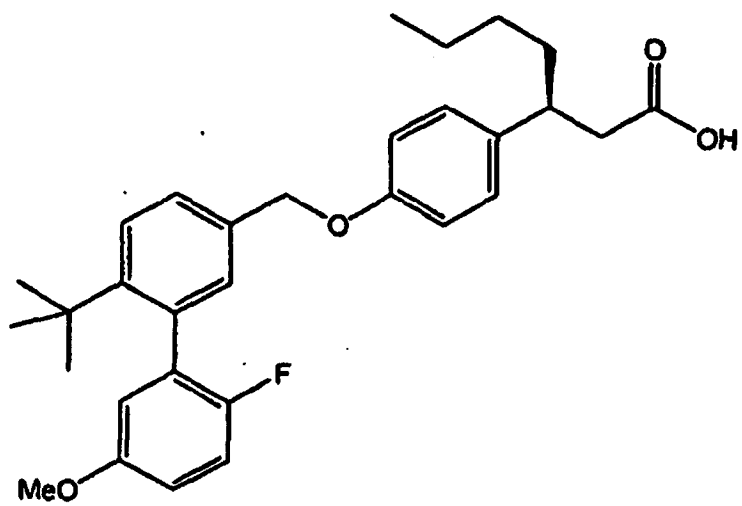


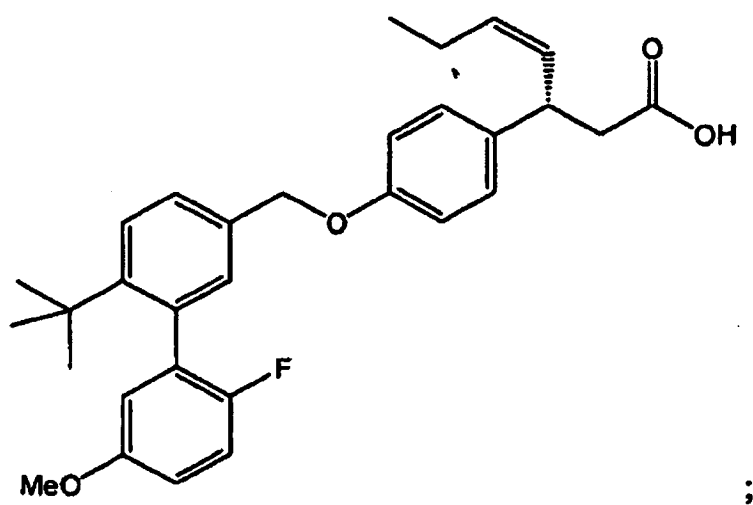
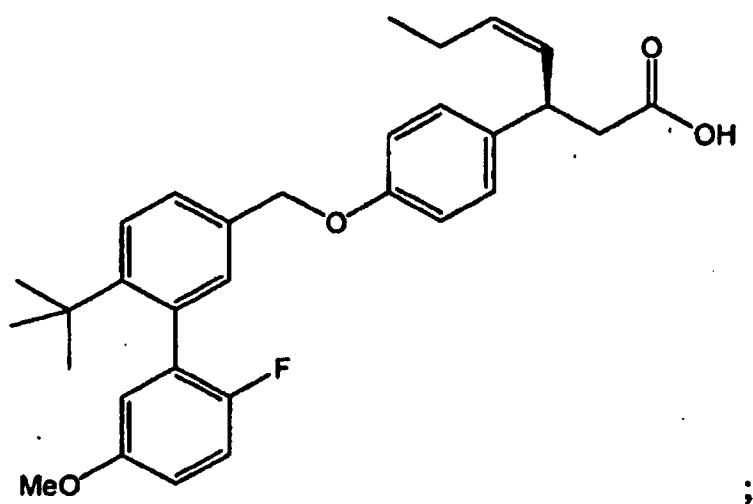
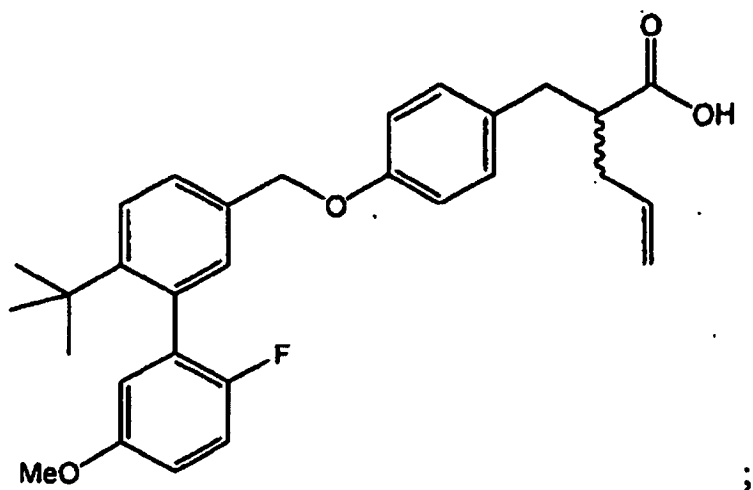


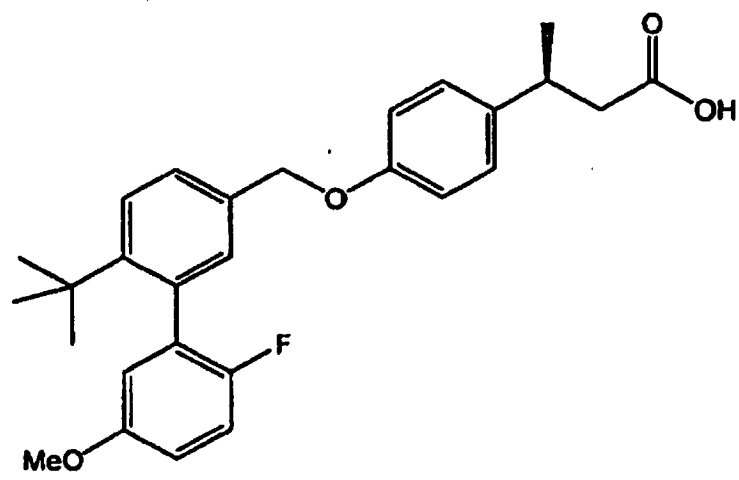
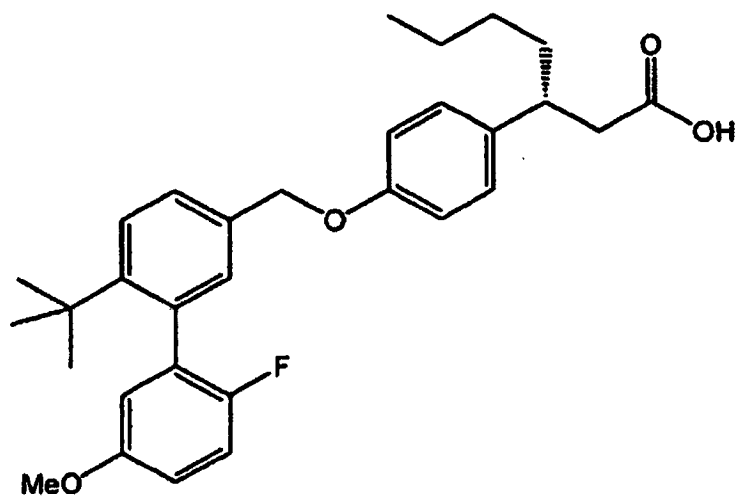
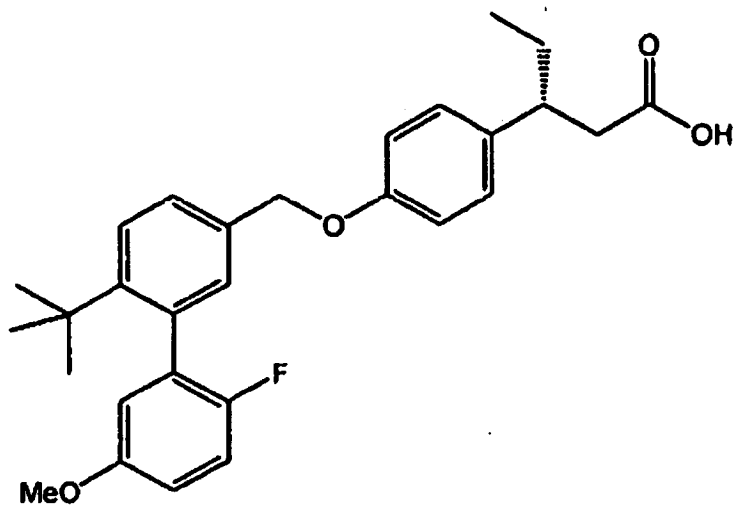


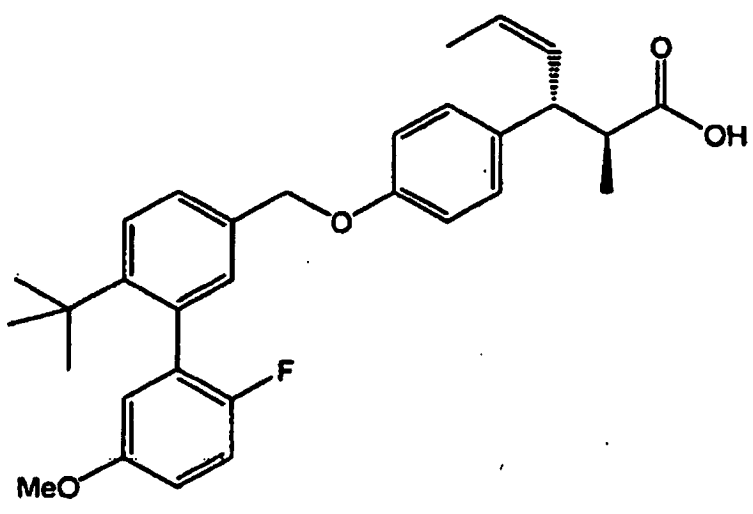
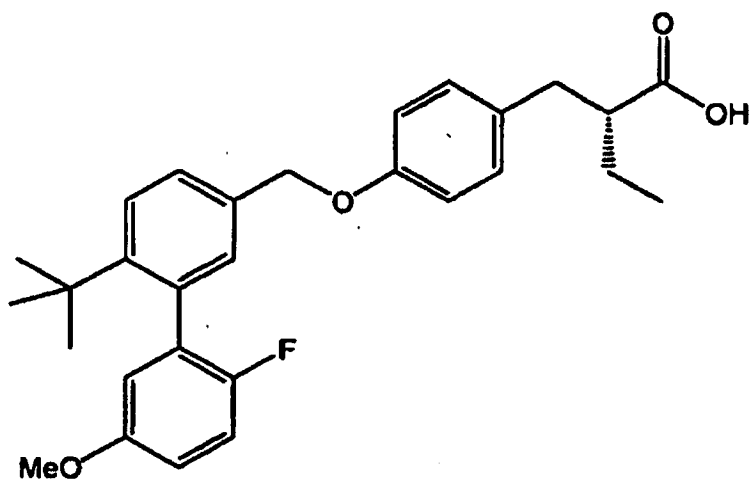
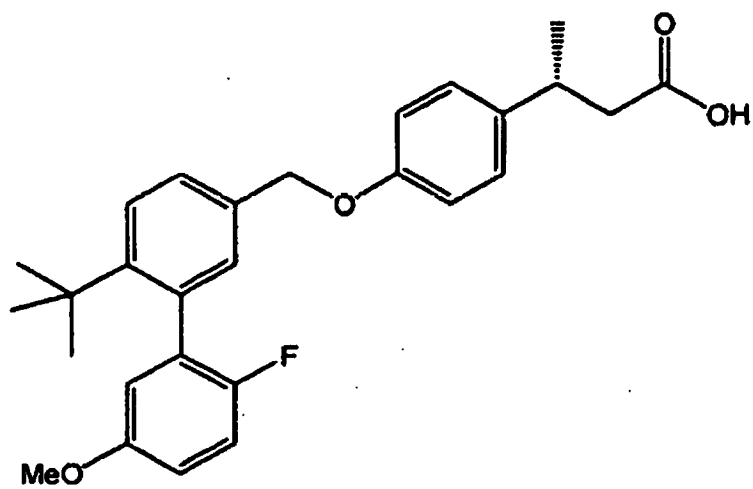


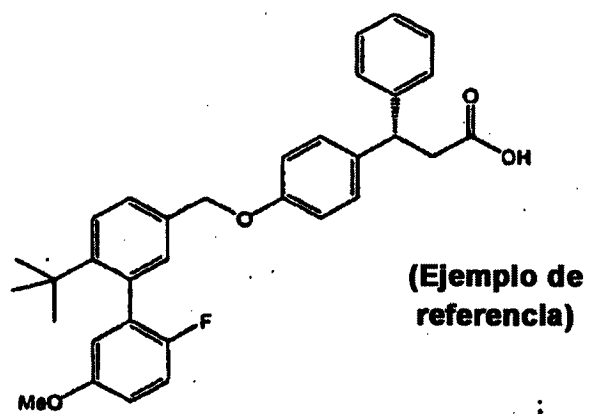
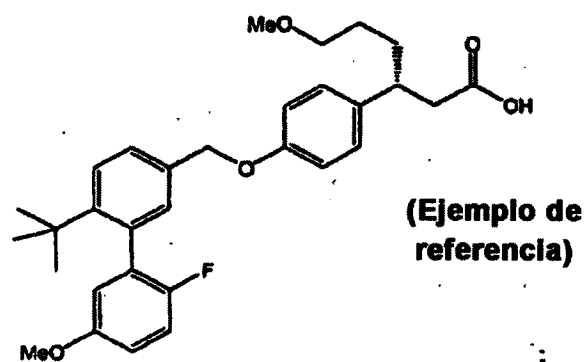
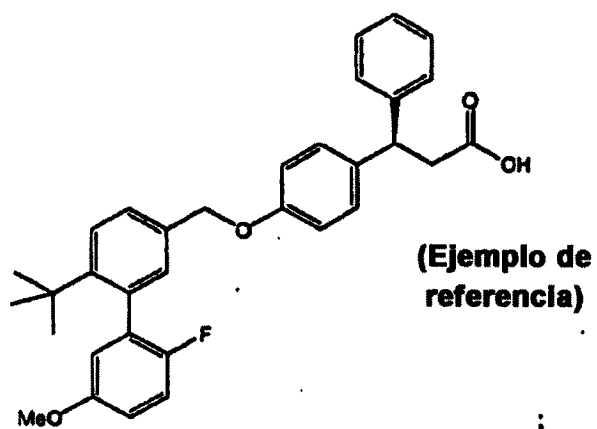


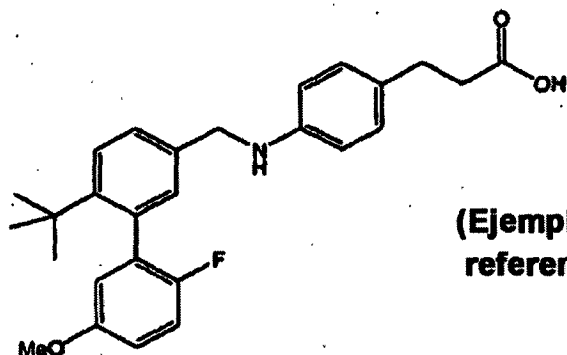
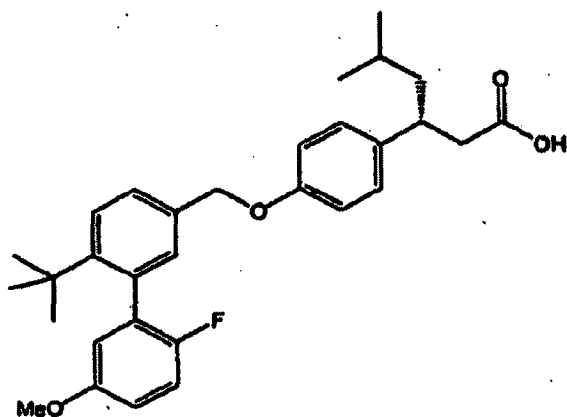
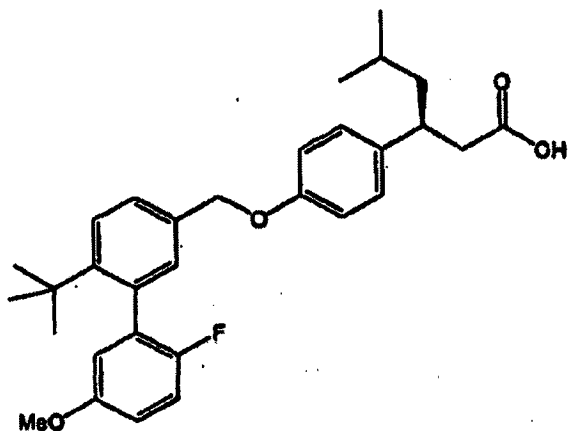












(Ejemplo de referencia)

o es una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos. En algunas de tales realizaciones en las que el compuesto tiene un centro quiral, el compuesto existe como un único enantiómero mientras que en otras realizaciones, el compuesto es una mezcla de enantiómeros de los compuestos mostrados anteriormente.

- 5 En algunas realizaciones, el compuesto se selecciona de cualquiera de los de la tabla 1.

En algunas realizaciones, el compuesto de cualquiera de las realizaciones es una sal.

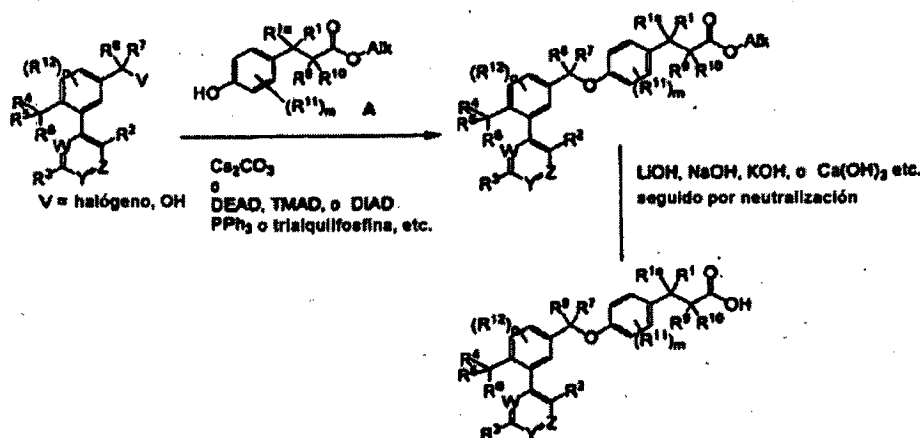
En algunas realizaciones, el compuesto comprende un enantiómero S estereoméricamente puro. En otras realizaciones, el compuesto comprende un enantiómero R estereoméricamente puro. Aún en otras realizaciones, el compuesto comprende una mezcla de enantiómeros S y R.

- 10 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, y un compuesto de cualquiera de las realizaciones de la invención.

Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante una variedad de técnicas de síntesis o semisíntesis. El esquema 1 proporciona un esquema de síntesis general para compuestos a modo de ejemplo de la invención

utilizando éster A en el que las variables en el esquema 1 tienen cualquiera de los valores descritos anteriormente con respecto a cualquiera de las realizaciones, V es un OH o un halógeno tal como un Cl, Br o I, y Alk es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene desde 1 hasta 8 átomos de carbono. Debe entenderse que el grupo OH fenólico de A puede sustituirse por un SH y hacerse reaccionar con un compuesto en el que V es un halógeno para producir el derivado que contiene S análogo ($X = S$) a los compuestos mostrados. La síntesis de diversos grupos de compuestos de bifenilo se describe en el documento WO 2005/086661 y la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2006/0004012. También se describen rutas de síntesis relevantes adicionales para compuestos relacionados en estas referencias. Los materiales de partida apropiados pueden prepararse mediante técnicas conocidas o evidentes para los expertos en la técnica o los materiales de partida pueden estar disponibles comercialmente. Un experto en la técnica entenderá que las rutas de síntesis pueden modificarse para usar materiales de partida diferentes o reactivos alternativos y pueden realizarse que ajustes adecuados en las condiciones (por ejemplo, temperaturas, disolventes, etc.) para lograr las transformaciones deseadas. Un experto en la técnica reconocerá que pueden ser necesarios grupos protectores para la preparación de determinados compuestos y será consciente de las condiciones compatibles con un grupo protector seleccionado. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen, por ejemplo, los expuestos en *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Nueva York, N.Y., (3ª edición, 1999).

Esquema 1



En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas adecuadas para uso farmacéutico que comprenden uno o más compuestos de la invención y un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

El término "composición" tal como se usa en el presente documento pretende abarcar un producto que comprende los componentes especificados (y en las cantidades especificadas, si se indican), así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los componentes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" quiere decirse que el portador, excipiente o diluyente es compatible con los demás componentes de la formulación y no es perjudicial para el receptor del mismo.

La formulación de composición puede mejorar una o más propiedades farmacocinéticas (por ejemplo, biodisponibilidad oral, permeabilidad de membrana) de un compuesto de la invención (denominado en el presente documento principio activo).

Las composiciones farmacéuticas para la administración de los compuestos de esta invención pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica. Todos los métodos incluyen la etapa de poner el principio activo en asociación con el portador que constituye uno o más componentes auxiliares. En general, las composiciones farmacéuticas se preparan poniendo el principio activo en asociación de manera uniforme e íntima con un portador líquido o un portador sólido finamente dividido, o ambos, y entonces, si es necesario, conformando el producto para dar la formulación deseada. En la composición farmacéutica, se incluye el compuesto activo objeto en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o estado de las enfermedades.

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones oleosas o acuosas, gránulos o polvos dispersables, emulsiones, cápsulas blandas o duras, o jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados de agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con otros excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de

- comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábica, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar
- 5 recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante las técnicas descritas en las patentes estadounidenses n.ºs 4.256.108; 4.160.452 y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para una liberación controlada.
- 10 Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.
- 15 Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de las suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábica; agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido que se produce de manera natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena
- 20 larga, por ejemplo heptadecaetilenoxietanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno-sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno-sorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo, o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes
- 25 y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.
- Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes
- 30 aromatizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.
- Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se
- 35 ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes colorantes, aromatizantes y edulcorantes.
- Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que se producen de manera natural, por ejemplo goma arábica o goma tragacanto, fosfátidos que se producen de manera
- 40 natural, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitano, y productos de condensación de los ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno-sorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes aromatizantes y edulcorantes.
- 45 Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes colorantes y aromatizantes.
- Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión oleaginosa o acuosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y
- 50 agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una suspensión o disolución inyectable estéril en un disolvente o diluyente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la disolución de Ringer y la disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean aceites fijos, estériles convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito,
- 55 puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.
- Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a las temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el

recto para liberar el fármaco. Tales materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, vaselinas, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la invención. Tal como se usa en el presente documento, la aplicación tópica también pretende incluir el uso de colutorios y gargarismos.

- 5 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos, tal como se observa en el presente documento, útiles en el tratamiento de diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento de diabetes tipo II.

En algunas realizaciones de administración de los compuestos o las composiciones de la invención, se administra el compuesto o la composición por vía oral.

En otras realizaciones, se administra el compuesto o la composición por vía parenteral.

- 15 En otras realizaciones, se administra el compuesto o la composición en combinación con un segundo agente terapéutico.

En otras realizaciones, el segundo agente terapéutico es un agente de sensibilización a la insulina, tal como metformina o una tiazolidindiona, por ejemplo.

- 20 Dependiendo de la enfermedad que va a tratarse y el estado del sujeto, los compuestos de la invención pueden administrarse por las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección o implante subcutáneo), por inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica, local) y pueden formularse, solos o juntos, en formulaciones unitarias de dosificación adecuadas que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales apropiados para cada vía de administración. La invención también contempla la
- 25 administración de los compuestos de la invención en una formulación de depósito, en la que el principio activo se libera a lo largo de un periodo de tiempo definido.

- Un nivel de dosificación apropiado será en general de 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del paciente al día que puede administrarse en dosis únicas o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación será de 0,01 a 25 mg/kg al día; más preferiblemente de 0,05 a 10 mg/kg al día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de
- 30 0,01 a 25 mg/kg al día, de 0,05 a 10 mg/kg al día o de 0,1 a 5 mg/kg al día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de 0,005 a 0,05, de 0,05 a 0,5 o de 0,5 a 5,0 mg/kg al día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen desde 1,0 hasta 1000 miligramos del principio activo, particularmente 1,0, 3,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 y 1000,0 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la
- 35 dosificación al paciente que va a tratarse. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una o dos veces al día.

- Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular pueden variarse y dependerán de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal,
- 40 la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el momento de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad del estado particular y el huésped que se somete a terapia.

- Los compuestos de la invención pueden combinarse o usarse en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento, la prevención, la supresión o la mejora de las enfermedades o los estados para los que son útiles los compuestos de la invención, incluyendo diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa,
- 45 resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema. Tales otros agentes, o fármacos, pueden administrarse, por una vía y en una cantidad usadas comúnmente para los mismos, simultánea o secuencialmente
- 50 con un compuesto de la invención. Cuando un compuesto de la invención se usa de manera contemporánea con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contiene tales otros fármacos además del compuesto de la invención. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen aquéllas que también contienen uno o más de otros principios activos o agentes terapéuticos, además del compuesto de la invención.

- 55 Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con un segundo agente terapéutico tal como los descritos en el presente documento. Por tanto, en algunas realizaciones, se proporcionan composiciones

terapéuticas que incluyen un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un sujeto con una enfermedad o un estado modulado por GPR40. En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones terapéuticas que incluyen un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento profiláctico de un sujeto que corre el riesgo de padecer una enfermedad o un estado modulado por GPR40. En algunas de tales realizaciones, los componentes se proporcionan como una única composición. En otras realizaciones, el compuesto y el segundo agente terapéutico se proporcionan por separado como partes de un kit.

Los ejemplos de otros agentes terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto de la invención, o bien administrado por separado o bien en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen: (a) agentes hipocolesterolémiantes tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y otras estatinas), secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina y colestipol), vitamina B₃ (también conocida como ácido nicotínico o niacina), vitamina B₆ (piridoxina), vitamina B₁₂ (cianocobalamina), derivados del ácido fibrótico (por ejemplo, gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzafibrato), probucol, nitroglicerina, e inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, beta-sitosterol e inhibidores de acil-CoA-colesterol aciltransferasa (ACAT) tales como melinamida), inhibidores de la HMG-CoA sintasa, inhibidores de la escualeno epoxidasa e inhibidores de la escualeno sintetasa; (b) agentes antitrombóticos, tales como agentes trombolíticos (por ejemplo, estreptocinasa, alteplasa, anistreplasa y reteplasa), derivados de heparina, hirudina y warfarina, β -bloqueantes (por ejemplo, atenolol), agonistas β -adrenérgicos (por ejemplo, isoproterenol), inhibidores de la ECA y vasodilatores (por ejemplo, nitroprusiato de sodio, clorhidrato de nicardipino, nitroglicerina y enalaprilat); y (c) agentes antidiabéticos tales como insulina y miméticos de insulina, sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, meglitinida), biguanidas, por ejemplo, metformina (Glucophage[®]), inhibidores de la α -glucosidasa (acarbose), sensibilizadores a la insulina, por ejemplo, compuestos de tiazolidinona, rosiglitazona (Avandia[®]), troglitazona (Rezulin[®]), ciglitazona, pioglitazona (Actos[®]) y englitazona, inhibidores de la DPP-IV, por ejemplo, vildagliptina (Galvus[®]), sitagliptina (Januvia[™]) y análogos del GLP-I, por ejemplo, exenatida (Byetta[®]). En algunas realizaciones, un compuesto de la invención puede administrarse junto con un inhibidor de la DPP-IV o un análogo de GLP-I.

La razón en peso del compuesto de la invención con respecto al segundo principio activo puede variarse y dependerá de la dosis eficaz de cada componente. En general, se usará una dosis eficaz de cada uno. Las combinaciones de un compuesto de la invención y otros principios activos también estarán en general dentro del intervalo mencionado anteriormente, pero en cada caso, deberá usarse una dosis eficaz de cada principio activo.

La presente memoria descriptiva da a conocer un método para modular la concentración de insulina circulante en un sujeto, que comprende administrar un compuesto o una composición de la invención.

En algunas realizaciones, aumenta la concentración de insulina.

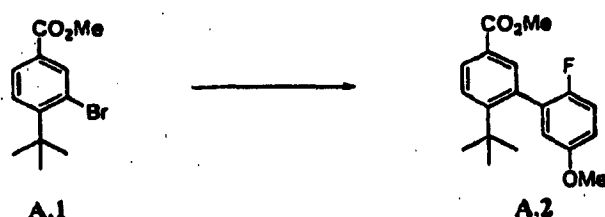
En otras realizaciones, disminuye la concentración de insulina.

Ejemplos

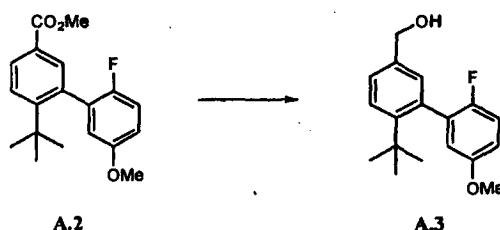
A menos que se indique lo contrario, se obtuvieron todos los compuestos de fuentes comerciales o se prepararon usando los métodos y procedimientos experimentales descritos en el presente documento. También se exponen diversos procedimientos en la solicitud de patente estadounidense publicada n.º 2006/0004012. Las siguientes abreviaturas se usan para referirse a diversos reactivos, disolventes, procedimientos experimentales o técnicas analíticas que se describen en los ejemplos:

AcOH	Ácido acético
DCM	Diclorometano
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMSO	Dimetilsulfóxido
ESI	Ionización por electropulverización
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
HSA	Albúmina sérica humana

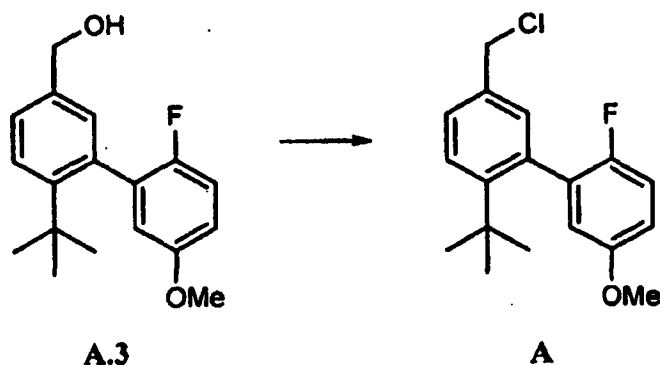
MeOH	Metanol
EM	Espectrometría de masas
RMN	Resonancia magnética nuclear
PPTS	p-Toluenosulfonato de piridinio
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
SPA	Ensayo de proximidad de centelleo

Método A

6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-carboxilato de metilo (A.2). A una disolución con agitación de 3-bromo-4-terc-butilbenzoato de metilo A.1 (el ácido 3-bromo-4-terc-butilbenzoico está disponible comercialmente de Specs, Specs, Kluiverweg 6, 2629 HT Delft, Holanda, Internet: <http://www.specs.net>) (Australian Journal of Chemistry 1990, 43, 807-814) (1,00 g, 3,7 mmol) en tolueno (4,00 ml, 4,0 mmol) y DMF (1,00 ml, 13,0 mmol) a 23°C se le añadió ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (2,50 g, 15 mmol) y carbonato de potasio (1,50 g, 11 mmol), seguido por tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,43 g, 0,37 mmol). Se calentó la mezcla a 100°C durante 21 horas y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (30 ml) a la mezcla, y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-10% en hexanos) proporcionando un aceite transparente (2,3 g, rendimiento del 99%). EM-ESI (pos.) m/e: 339,1 (M+Na)⁺, 334,1 (M+H₂O)⁺, 317,2 (M+H)⁺.



(6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metanol (A.3). A una disolución con agitación de A.2 (0,080 g, 0,3 mmol) en THF (10 ml, 3 mmol) a 0°C se le añadió hidruro de litio y aluminio (disolución 1,0 M en THF (0,5 ml, 0,5 mmol)). Se continuó con la agitación durante 15 minutos. Se añadió NaOH 1 N (5 ml) para extinguir la reacción, y se extrajo la disolución resultante con EtOAc (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0-30% en hexanos) proporcionando un aceite transparente (0,07 g, rendimiento del 96%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,57 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,44-7,31 (1H, m), 7,04 (1H, d, J= 4,0 Hz), 7,00 (1H, t, J= 8,0 Hz), 6,86 (1H, m), 6,78 (1H, dd, J=5,9, 3,1 Hz), 4,68 (1H, d, J=5,9 Hz), 3,79 (3H, s), 1,63 (1H, t J= 5,9 Hz), 1,23 (9H, s).



5-(Clorometil)-2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (A). A una disolución con agitación de A.3 (0,07 g, 0,2 mmol) en DCM (10 ml, 155 mmol) a 23°C se le añadió cloruro de tionilo (0,04 ml, 0,5 mmol). Se continuó con la agitación durante 16 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-10% en hexanos) proporcionando un aceite incoloro (0,050 g, rendimiento del 67%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,56 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,37 (1H, dd, J=8,4, 2,2 Hz), 7,05 (1H, d, J= 1,6 Hz), 7,01 (1H, t, J= 9,2 Hz), 6,87 (1H, m), 6,79 (1H, dd, J=5,9, 3,1 Hz), 4,57 (2H, s), 3,80 (3H, s), 1,23 (9H, s).

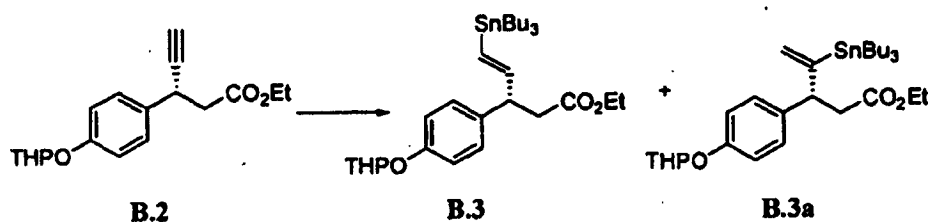
Método B



10

15

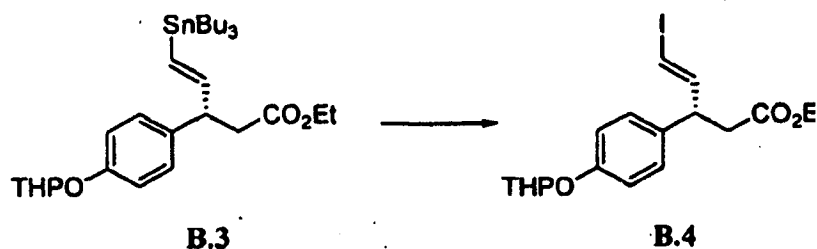
(3S)-3-(4-(Tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-4-pentenoato de etilo (B.2). Se preparó el compuesto B.1 mediante un método basado en el notificado en Biochemistry 1989, 28, 3833-3842. A una disolución con agitación de fenol B.1 (1,0 g, 4,6 mmol, 1 eq., PM 218,25) en DCM a 23°C se le añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (839 µl, 9,2 mmol, 2 eq., PM 84,12) seguido por PPTS (catalítico, PM 251,31). Se agitó la mezcla resultante durante 16 horas y se concentró a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc a del 0 al 20% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron para dar un aceite incoloro (1,3 g, 94%). EM-ESI (pos.) m/e: 325,1 (M+Na)⁺, 320,2 (M+H₂O)⁺.



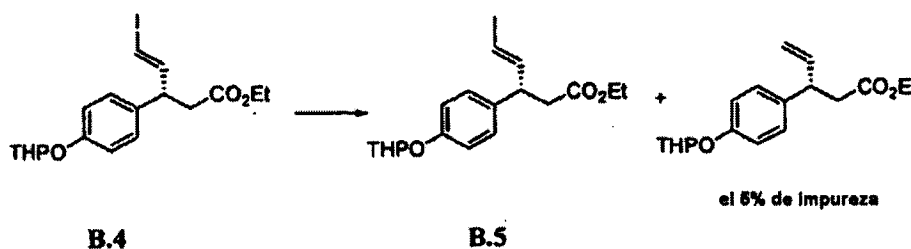
20

25

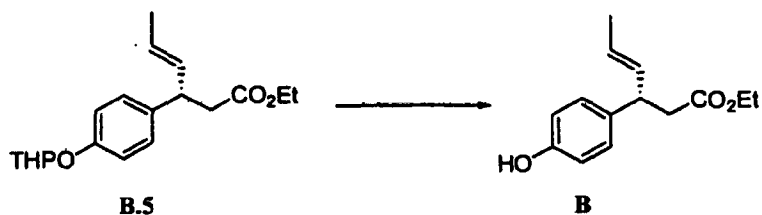
(3S)-3-(4-(Tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-5-(tributylestannanil)-4-pentenoato de etilo (B.3). A una disolución con agitación de B.2 (80,0 mg, 0,26 mmol, PM 302,37) en THF a 23°C se le añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (18,6 mg, 0,026 mmol, PM 701,89) seguido por Bu₃SnH (84,0 µl, 0,32 mmol, PM 291,05). Tras la adición, la disolución se volvió de color negro. Tras 2 minutos adicionales, se concentró la mezcla a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc a del 0 al 20% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado B.3 y se concentraron proporcionando un aceite incoloro (96,0 mg). La espectroscopía de ¹H-RMN mostró que el producto es una razón 3:1 de B.3:B.3a, respectivamente.



(3S,4E)-5-Yodo-3-(4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxy)fenil)-4-pentenoato de etilo (B.4). A una disolución con agitación de B.3/B.3a (96,0 mg, 0,16 mmol, 1 eq., PM 593,42) en THF (5 ml) a -78°C se le añadió yodo (45,0 mg, 0,18 mmol, 1,1 eq., PM 253,81) en THF (2 ml) gota a gota. Tras completarse la adición, se añadieron una disolución saturada de NaS₂O₃ y NaHCO₃ al mismo tiempo para extinguir la reacción. Se añadió EtOAc a la mezcla, y se lavó la mezcla resultante con NaHCO₃ (ac.) (2 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se filtró. Se concentró la fase orgánica a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc a del 0 al 20% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron para dar un aceite incoloro B.4 (66 mg, 58% a lo largo de 2 etapas). EM-ESI (pos.) m/e: 453,0 (M+Na)⁺, 448,1 (M+H₂O)⁺.

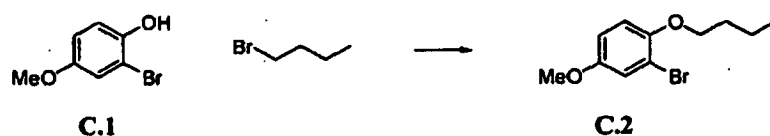


(3S,4E)-3-(4-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxy)fenil)-4-hexenoato de etilo (B.5). A una disolución con agitación de B.4 (350,0 mg, 0,81 mmol, 1 eq., PM 430,29) en THF (20 ml) a 23°C se le añadió Pd(PPh₃)₄ (94 mg, 0,081 mmol, 0,1 eq., PM 1155,58) seguido por la adición gota a gota de Me₂Zn (976 µl, 0,97 mmol, 1,2 eq., 1,0 M). Desapareció el color amarillo con la adición del Me₂Zn. Tras 30 minutos, volvió el color señalando el final de la reacción. Se añadió agua (10 ml) para extinguir la reacción. Se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 50 ml), se secó con MgSO₄ y se filtró. Se concentró la fase orgánica a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc a del 0 al 20% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron para dar un aceite incoloro (180 mg, 69%). EM-ESI (pos.) m/e: 341,2 (M+Na)⁺, 336,2 (M+H₂O)⁺. El producto deseado estaba contaminado (~5%) con un producto olefinico adicional (que se creía que contenía un doble enlace terminal).

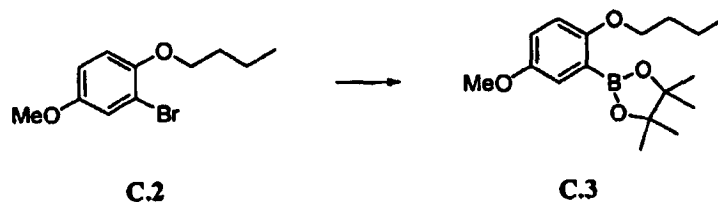


(3S,4E)-3-(4-Hidroxifenil)-4-hexenoato de etilo (B). A una disolución con agitación de B.5 (180,0 mg, 0,57 mmol, PM 318,42) en EtOH (5 ml) a 23°C se le añadió PPTS (catalítico). Se continuó con la agitación durante 16 horas. Se concentró la reacción a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc a del 0 al 20% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron para dar un aceite incoloro. El producto deseado estaba contaminado (~5%) con un producto olefinico adicional (que se creía que contenía un doble enlace terminal). Se eliminó esta impureza mediante purificación adicional sobre gel de sílice que contenía AgNO₃ al 10% eluyendo con EtOAc a del 0 al 20% en hexanos. Se concentraron las fracciones combinadas a presión reducida produciendo fenol B (120 mg, 91%) como un aceite incoloro.

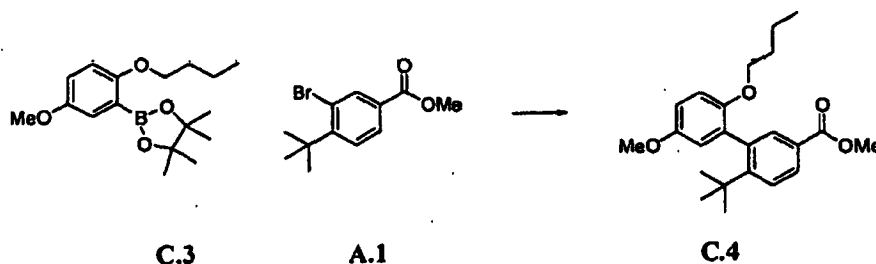
Método C



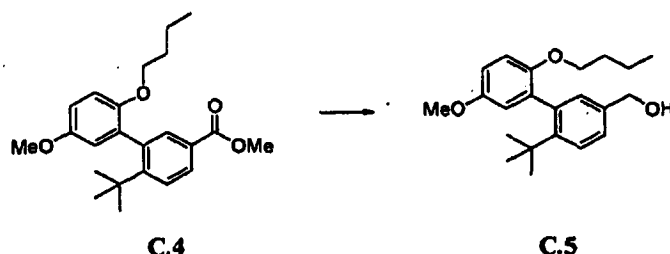
2-Bromo-1-butoxi-4-metoxibenceno (C₂). Se agitó una mezcla de 2-bromo-4-metoxifenol (1,50 g, 7,39 mmol) (Bionet, n.º CAS 17332-11-5), 1-bromobutano (0,95 ml, 8,87 mmol) (Acros, n.º CAS 109-65-9) y carbonato de cesio (3,13 g, 9,60 mmol) en DMF (40 ml) durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto C.2 (1,49 g, rendimiento del 78%) como un aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (d, J=2,7 Hz, 1H), 6,84 (d, J=9,0 Hz, 1H), 6,80 (dd, J=3,1, 9,0 Hz, 1H), 3,97 (t, J=6,5 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 0,98 (t, J=7,2 Hz, 3H).



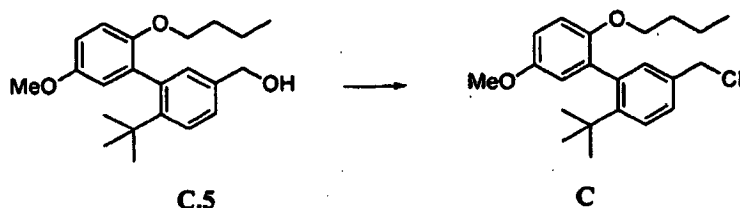
2-(2-(Butiloxi)-5-(metiloxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (C.3). Se agitó una mezcla de 2-bromo-1-butoxi-4-metoxibenceno (1,2 g, 4,7 mmol), TEA (2,6 ml, 19 mmol), (oxidi-2,1-fenilen)bis(difenilfosfina) (0,51 g, 0,95 mmol) (Aldrich, n.º CAS 166330-10-5), acetato de paladio (II) (0,11 g, 0,47 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (2,1 ml, 14 mmol) (Aldrich, n.º CAS 25015-63-8) en 1,4-dioxano (5,0 ml) durante la noche a 95°C. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se extinguió con cloruro de amonio acuoso saturado, y se extrajo con éter. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10%/hexano) produciendo el compuesto C.3 (0,60 g, rendimiento del 41%) como un aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,16 (d, J=3,1 Hz, 1H), 6,91 (dd, J=3,1, 9,0 Hz, 1H), 6,79 (d, J=9,0 Hz, 1H), 3,91 (t, J=6,3 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,34 (s, 12H), 0,96 (t, J=7,4, 3H).



2'-(2-(Butiloxi)-6-(1,1-dimetiletil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-carboxilato de metilo (C.4). Se agitó una mezcla de 3-bromo-4-terc-butilbenzoato de metilo (120 mg, 443 μmol), el compuesto C.3 (226 mg, 664 μmol), fosfato de potasio (282 mg, 1328 μmol), 2-(dodiclohexilfosfina)-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo (36 mg, 89 μmol) (Aldrich, n.º CAS 657408-07-6) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (20 mg, 22 μmol) en tolueno (1,0 ml) durante la noche a 110°C. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de Celite con enjuagues con EtOAc y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10%/hexano) produciendo el compuesto C.4 (63 mg, rendimiento del 39%) como un aceite incoloro. EM-ESI (pos.) m/e: 388 (M+H₂O), 393 (M+Na).

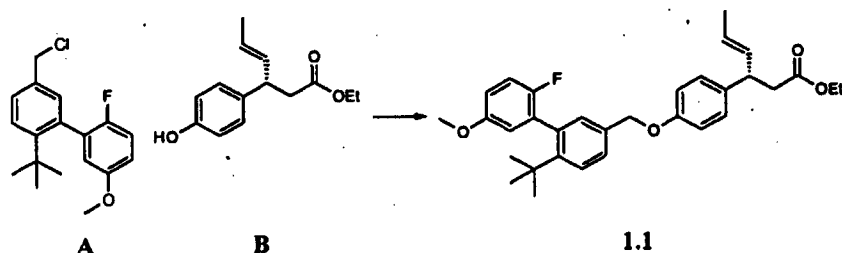


(2'-(Butiloxi)-6-(1,1-dimetiletil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metanol (C.5). A una disolución de C.4 (63 mg, 170 μ mol) en THF (2,0 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (disolución 1,0 M en THF, 102 μ l, 102 μ mol) gota a gota a temperatura ambiente. Se agitó la disolución durante 30 minutos a temperatura ambiente, se extinguió con sal de Rochelle acuosa al 10%, y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30%/hexano) produciendo el compuesto C.5 (34 mg, rendimiento del 59%) como un aceite incoloro. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J=2,0, 8,2$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,74 (dd, $J=0,8, 2,7$ Hz, 1H), 4,64 (da, $J=3,5$ Hz, 2H), 3,83 (dt, $J=2,4, 6,7$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 1,59 (sa, 1H), 1,53 (m, 2H), 1,22 (m, 11H), 0,80 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

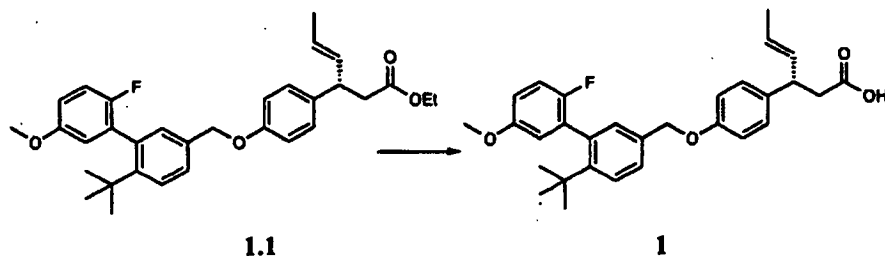


2-(Butoxi)-5'-clorometil-2'-(1,1-dimetiletil)-5-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (C). A una disolución del compuesto C.5 (34 mg, 100 μ mol) y TEA (14 μ l, 100 μ mol) en DCM (1,0 ml) se le añadió cloruro de tionilo (15 μ l, 200 μ mol) en una porción a temperatura ambiente. Se agitó la disolución durante la noche a temperatura ambiente y se concentró. Se suspendió la mezcla bruta en hexano, se filtró y se concentró produciendo el compuesto C (36 mg, rendimiento del 100%) como un aceite amarillo. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J=2,2, 8,3$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,74 (dd, $J=0,8, 2,7$ Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,51 (m, 2H), 1,20 (m, 11H), 0,79 (t, $J=7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 1



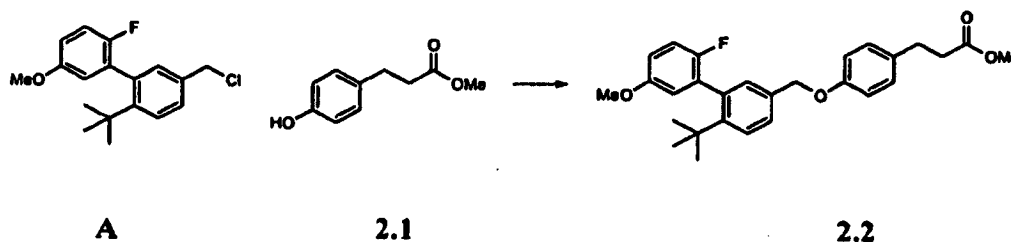
(3S,4E)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metiloxi)fenil)-4-hexenoato de etilo (1.1). A una disolución con agitación de (3S,4E)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-enoato de etilo B (0,025 g, 0,11 mmol) en DMF (2,00 ml, 26 mmol) a 23°C se le añadió A (0,039 g, 0,13 mmol), seguido por carbonato de cesio (0,042 g, 0,13 mmol). Se continuó con la agitación durante 20 horas. Se añadió agua (5 ml), y se extrajo la disolución resultante con EtOAc (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO_2 60, eluido con acetato de etilo al 0-20% en hexano) proporcionando un aceite transparente (0,030 g, rendimiento del 56%). EM-ESI (pos.) m/e: 527,2 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 522,2 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}^+$).



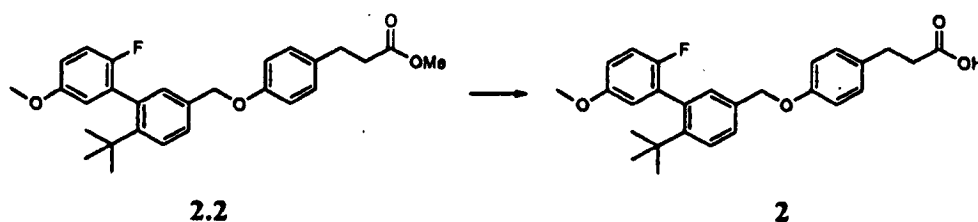
Ácido (3S,4E)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metiloxi)fenil)-4-hexenoico (1). A una disolución con agitación de 1.1 (0,050 g, 0,099 mmol) en THF (2,00 ml, 24 mmol) y EtOH (2,00 ml, 34 mmol) a 23°C se le añadió hidróxido de litio 1 N (1,00 ml, 1,0 mmol). Se continuó con la agitación durante 22 horas. Se concentró la reacción a vacío. Se añadió HCl 1 N hasta alcanzar pH 1, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO_2 60, eluido con EtOAc al 0%-20% en hexanos) proporcionando un aceite transparente (0,0443 g, rendimiento del 94%). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,58 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,40 (1H, dd, $J=8,2, 2,0$ Hz), 7,13 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,08 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,00 (1H, t, $J=8,8$ Hz), 6,92 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 6,86 (1H, m), 6,79 (1H, m),

5,57 (1H, m), 5,50 (1H, m), 4,99 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,76 (1H, dd, J=14,5, 7,6 Hz), 2,71 (2H, dd, J=7,6, 2,5 Hz), 1,66 (3H, d, J=5,9 Hz), 1,23 (9H, m). EM-ESI (neg.) m/e: 951,4.1 (2M-H)⁺, 475,1 (M-H)⁺.

Ejemplo 2

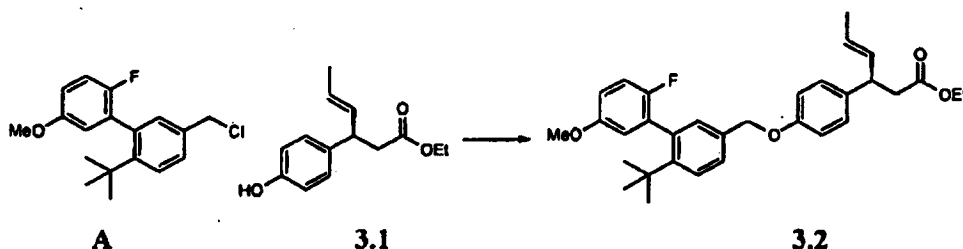


- 5 3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (2.2). A una disolución con agitación de 3-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo disponible comercialmente 2.1 (0,025 g, 0,14 mmol) (disponible comercialmente de Aldrich, n.º CAS 5597-50-2) en DMF (2,00 ml, 0,14 mmol) a 23°C se le añadió A (0,043 g, 0,14 mmol) seguido por carbonato de cesio (0,045 g, 0,14 mmol). Se continuó con la agitación durante 19 horas. Se añadió salmuera (5 ml) a la mezcla, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0-20% en hexanos) proporcionando el compuesto 2.2 como un aceite transparente (0,0421 g, rendimiento del 67%). EM-ESI (pos.) m/e: 473,2 (M+Na)⁺, 468,2 (M+H₂O)⁺.
- 10

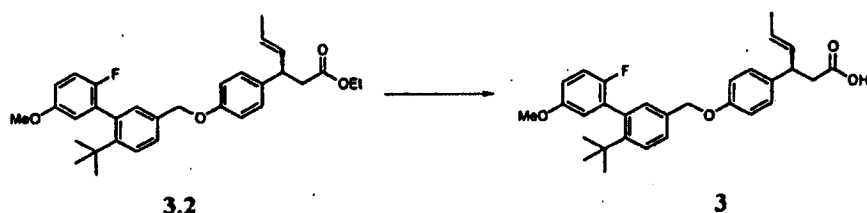


- 15 Ácido 3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)propanoico (2). A una disolución con agitación de 2.2 (0,0421 g, 0,0934 mmol) en THF (2,00 ml) y EtOH (2,00 ml) a 23°C se le añadió hidróxido de litio 1 N (2,00 ml, 2,00 mmol). Se continuó con la agitación durante 16 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se añadió HCl 1 N hasta alcanzar pH 1, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-20% en hexanos) proporcionando un aceite transparente (0,034 g, rendimiento del 82%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,59 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,41 (1H, dd, J=8,6, 2,2 Hz), 7,22 (1H, dd, J=9,0, 7,4 Hz), 7,11 (1H, d, J=2,2 Hz), 7,00 (1H, t, J=8,6 Hz), 6,88 - 6,79 (5H, m), 5,01 (2H, s), 3,79 (3H, s), 2,94 (2H, t, J=7,8 Hz), 2,68 (2H, t, J=7,8 Hz), 1,24 (9H, s). EM-ESI (neg.) m/e: 871,3 (2M-H)⁺, 435,1 (M-H)⁺.
- 20

Ejemplo 3

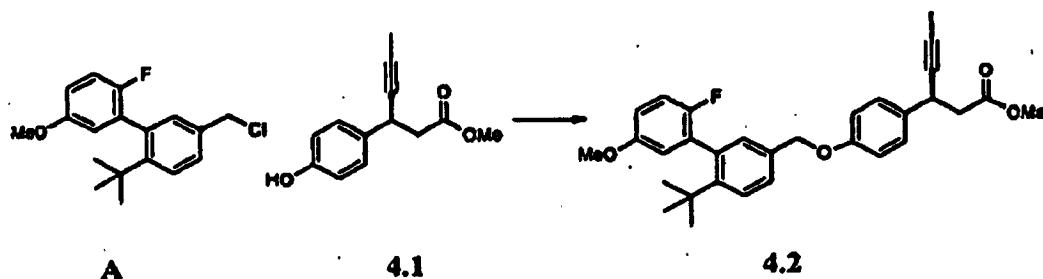


- 25 (3R,4E)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-hexenoato de etilo (3.2). A una disolución con agitación de (R,E)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-enoato de etilo 3.1 (preparado mediante un método análogo al método B) (0,015 g, 0,064 mmol) y cloruro de bencilo A (0,0234 g, 0,076 mmol) en DMF (2,00 ml, 0,20 mmol) a 23°C se le añadió carbonato de cesio (0,025 g, 0,076 mmol). Se continuó con la agitación durante 16 horas. Se añadió agua (5,0 ml), y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-20% en hexanos) proporcionando un aceite transparente (0,0313 g, rendimiento del 98%). EM-ESI (pos.) m/e: 527,2 (M+Na)⁺, 522,2 (M+H₂O)⁺.
- 30

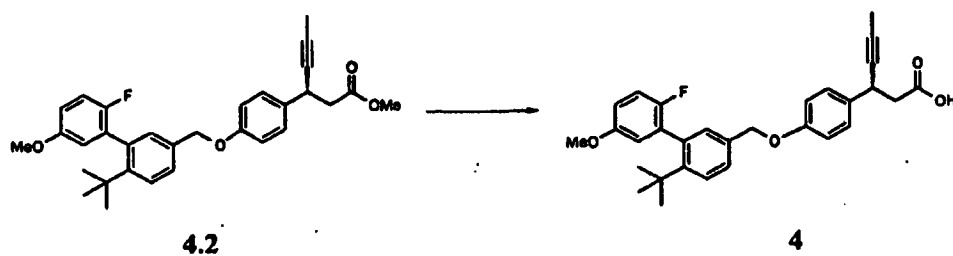


Ácido (3R,4E)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-hexenoico (3). A una disolución con agitación de 3.2 (0,0313 g, 0,062 mmol) en THF (2,00 ml) y EtOH (2,00 ml) a 23°C se le añadió hidróxido de litio 1 N (2,00 ml, 2,00 mmol). Se continuó con la agitación durante 20 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se añadió HCl 1 N hasta alcanzar pH 1, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-20% en hexanos) proporcionando un aceite transparente (0,0241 g, rendimiento del 82%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,58 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,40 (1H, dd, J=8,4, 2,2 Hz), 7,13 (2H, d, J= 8,6 Hz), 7,08 (1H, d, J= 1,5 Hz), 7,00 (1H, t, J=8,6 Hz), 6,92 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,86 (1H, m), 6,79 (1H, m), 5,57 (1H, m), 5,50 (1H, m), 4,99 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,76 (1H, dd, J=14,5, 7,8 Hz), 2,71 (2H, dd, J=7,8, 2,3 Hz), 1,66 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,23 (9H, m). EM-ESI (neg.) m/e: 951,4 (2M-H)⁺, 475,1 (M-H)⁺.

Ejemplo 4

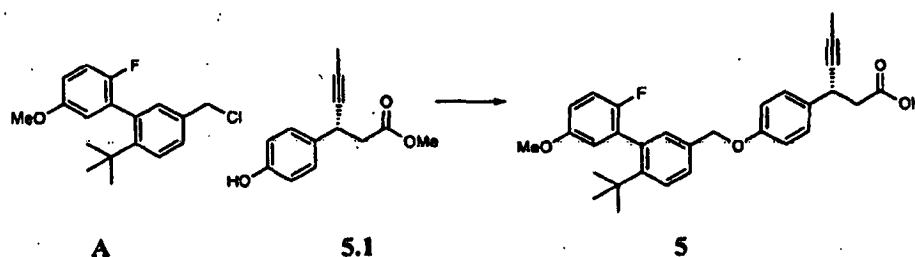


(3S)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-hexinoato de metilo (4.2). Se preparó el compuesto 4.1 tal como se describe en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2006/0004012. A una disolución con agitación del compuesto 4.1 (0,05 g, 0,2 mmol) en DMF (2,00 ml, 0,14 mmol) a 23°C se le añadió A (0,08 g, 0,3 mmol) seguido por carbonato de cesio (0,09 g, 0,3 mmol). Se continuó con la agitación durante 22 horas. Se añadió agua (5,0 ml) a la mezcla, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (3 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-20% en hexanos) proporcionando el compuesto 4.2 como un aceite transparente (0,052 g, rendimiento del 46%). EM-ESI (pos.) m/e: 511,1 (M+Na)⁺, 489,2 (M+H)⁺.



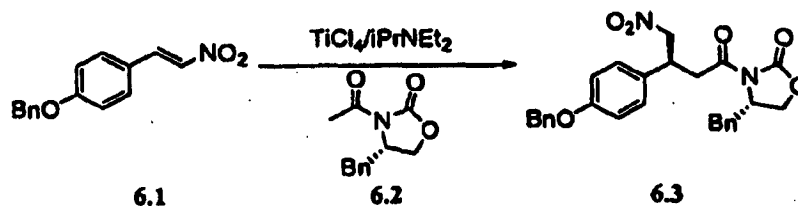
Ácido (3S)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-hexinoico (4). A una disolución con agitación de 4.2 (0,052 g, 0,11 mmol) en THF (2,00 ml) y EtOH (2,00 ml) a 23°C se le añadió hidróxido de litio 1 N (2,00 ml, 2,00 mmol). Se continuó con la agitación durante 16 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se añadió HCl 1 N hasta alcanzar pH 1, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-20% en hexanos) proporcionando el compuesto 4 como un aceite transparente (0,0466 g, rendimiento del 92%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,58 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,41 (1H, dd, J=8,2, 2,0 Hz), 7,30 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,08 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,00 (1H, t, J=8,8 Hz), 6,93 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,86 (1H, m), 6,80 (1H, dd, J=5,9, 3,3 Hz), 5,00 (2H, s), 4,06 (1H, m), 3,80 (3H, s), 2,81 (1H, dd, J=15,6, 8,4 Hz), 2,72 (1H, dd, J=15,6, 6,6 Hz), 1,84 (3H, d, J=2,3 Hz), 1,24 (9H, s). EM-ESI (neg.) m/e: 947,3 (2M-H)⁺, 473,2 (M-H)⁺.

Ejemplo 5

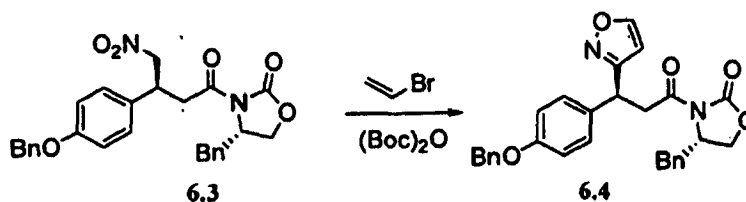


Ácido (3R)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-hexinoico (5). Se obtuvo el compuesto 5.1 mediante métodos análogos a los usados para obtener el compuesto 4.1. Se convirtieron cloruro de bencilo A (0,077 g, 0,25 mmol) y el compuesto 5.1 (0,050 g, 0,23 mmol) en el compuesto del título 5 (0,0392 g, rendimiento del 72%) según los métodos notificados en el ejemplo 4. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,58 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 7,41 (1H, dd, $J=8,4$, 2,0 Hz), 7,30 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,08 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,00 (1H, t, $J=8,8$ Hz), 6,93 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 6,86 (1H, m), 6,80 (1H, dd, $J=5,9$, 3,3 Hz), 5,00 (2H, s), 4,06 (1H, m), 3,80 (3H, s), 2,81 (1H, dd, $J=15,6$, 8,4 Hz), 2,72 (1H, dd, $J=15,6$, 6,6 Hz), 1,84 (3H, d, $J=2,3$ Hz), 1,24 (9H, s). EM-ESI (neg.) m/e : 947,3 (2M-H) $^+$, 473,2 (M-H) $^+$.

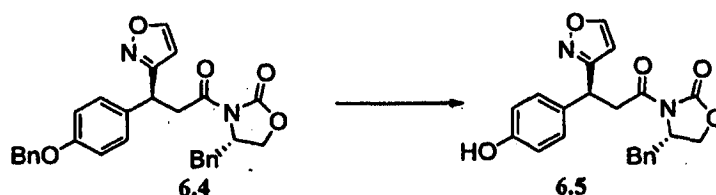
Ejemplo 6 (ejemplo de referencia)



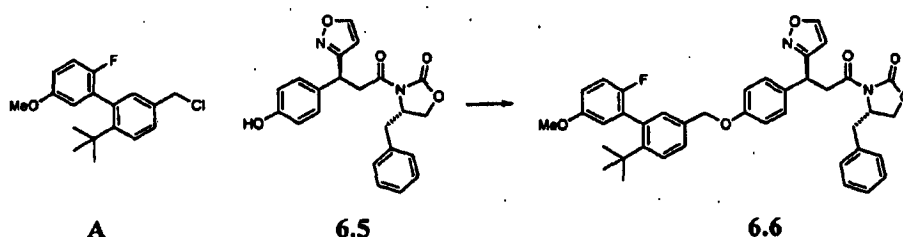
(S)-4-Bencil-3-((S)-3-(4-(benciloxi)fenil)-4-nitrobutanoil)oxazolidin-2-ona (6.3). Se añadió lentamente TiCl_4 (43 ml, disolución 1,0 M en DCM) a una mezcla de 6.2 (8,55 g, 39 mmol, disponible comercialmente de Aldrich) en DCM (200 ml) a -78°C , seguido por la adición lenta de $i\text{PrNEt}_2$ (8,14 ml, 46,8 mmol). Se agitó la mezcla a -78°C durante 45 minutos y entonces se añadió una mezcla de 6.1 (9,95 g, 39 mmol, disponible comercialmente de Aldrich) en DCM (40 ml) a lo largo de 15 minutos. Entonces se añadió TiCl_4 (39 ml, disolución 1,0 M en DCM) a la reacción. Durante todas las adiciones, se mantuvo la temperatura interna inferior a -72°C . Se agitó la mezcla a -78°C durante otras 4 horas antes de calentarse lentamente hasta -10°C y entonces se extinguió añadiendo NH_4Cl (saturado, 100 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó y se concentró. Se colocó el producto bruto en MeOH caliente (700 ml). Se agitó la mezcla vigorosamente a 75°C durante 3 horas. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se dejó reposar durante 3 horas. Se recogió el producto sólido mediante filtración y se lavó con MeOH. El producto 6.3 (8,5 g) tuvo un e.d. $>99\%$. EM-ESI (pos.) m/e : 475 (M+H). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 7,40 (m, 8H), 7,28 (m, 4H), 6,97 (d, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,63 (m, 3H), 4,17 (m, 3H), 3,53 (dd, 1H), 3,34 (dd, 1H), 3,28 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H).



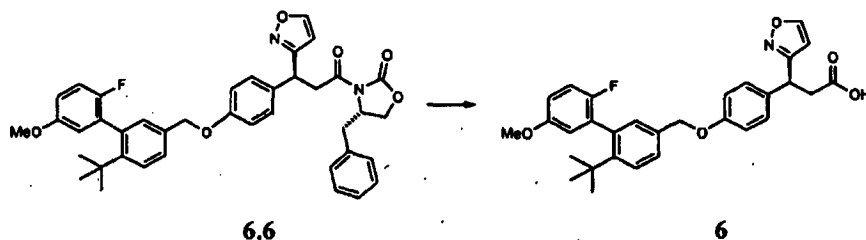
(S)-4-Bencil-3-((S)-3-(4-(benciloxi)fenil)-3-(isoxazol-3-il)propanoil)oxazolidin-2-ona (6.4). Se añadió $(\text{Boc})_2\text{O}$ (6,9 g, 31,65 mmol) a temperatura ambiente a una disolución de 6.3 (10 g, 21,1 mmol), bromuro de vinilo (230 ml, disolución 1,0 M en THF), DMAP (256 mg, 2,1 mmol) y TEA (3,5 ml, 25,3 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 días. Durante la reacción, se añadió más $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2 x 2 g). Tras indicar la HPLC que se había consumido todo 6.3, se colocó la mezcla de reacción en EtOAc (500 ml), y se añadió NaHCO_3 saturado (400 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó y se concentró a vacío. Se colocó el producto bruto en MeOH caliente (70 ml). Se agitó la mezcla vigorosamente a 75°C durante 5 horas. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se dejó reposar durante 3 horas. Se recogió el producto sólido mediante filtración y se lavó con MeOH proporcionando 6.4 (9,5 g). EM-ESI (pos.) m/e : 483 (M+H). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 8,30 (d, 1H), 7,30 (m, 12H), 6,95 (d, 2H), 6,15 (d, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,76 (dd, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,15 (d, 2H), 4,05 (dd, 1H), 3,56 (dd, 1H), 3,23 (dd, 1H), 2,78 (dd, 1H).



(S)-4-Bencil-3-((S)-3-(4-hidroxifenil)-3-(isoxazol-3-il)propanoil)oxazolidin-2-ona (6.5). Se añadió complejo de tricloruro de boro-sulfuro de metilo (51 ml, disolución 2,0 M en DCM) a 6.4 (8,2 g, 17 mmol) en DCM (100 ml) a 0°C. Tras la adición, se retiró el baño de hielo, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 7 horas. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se extinguió añadiendo bicarbonato de sodio saturado hasta que se neutralizó la mezcla. Se añadió más DCM (400 ml), y se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó y se concentró a vacío. Se disolvió el producto bruto (6,5 g) en 50 ml de MeOH caliente. Tras el enfriamiento, se recogió mediante filtración el producto cristalizado y se lavó una vez con MeOH proporcionando 6.5 (4,2 g). Se concentró el filtrado, y se recogió el sólido que se formó y se lavó proporcionando 1,2 g adicionales del compuesto 6.5. EM-ESI (pos.) m/e: 393 (M+H). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 8,29 (d, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,20 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 4,71 (dd, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,16 (d, 2H), 4,00 (dd, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,21 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1H).

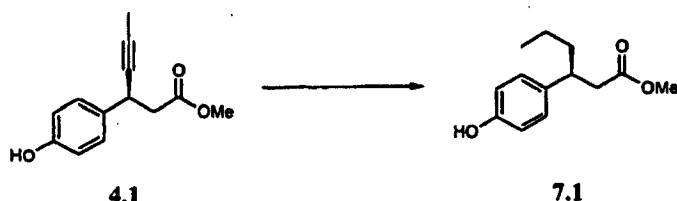


(4S)-3-((3S)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-3-(3-isoxazolil)propanoil)-4-(fenilmetil)-1,3-oxazolidin-2-ona (6.6). A una disolución con agitación del compuesto 6.5 (0,025 g, 0,064 mmol) en DMF (2,00 ml, 0,14 mmol) a 23°C se le añadió A (0,023 g, 0,076 mmol) seguido por carbonato de cesio (0,025 g, 0,076 mmol). Se continuó con la agitación durante 18 horas. Se añadió agua (5,0 ml) a la mezcla, y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-20% en hexanos) proporcionando el compuesto 6.6 como un aceite transparente (0,0282 g, rendimiento del 67%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,28 (1H, d, J=1,2 Hz), 7,57 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,38 (2H, dd, J=7,9, 2,8 Hz), 7,34 - 7,31 (2H, m), 7,28 - 7,26 (1H, m), 7,23 - 7,19 (4H, m), 7,07 (1H, d, J=1,8 Hz), 6,99 (1H, t, J=8,6 Hz), 6,93 (1H, d, J=9,0 Hz), 6,86 (1H, dt, J=8,5, 3,6 Hz), 6,79 (1H, dd, J=5,4, 3,3 Hz), 6,13 (1H, d, J=1,2 Hz), 4,98 (1H, s), 4,74 (1H, t, J=7,4 Hz), 4,61 (1H, m), 4,15 - 4,10 (2H, m), 4,01 (1H, ddd, J=17,8, 8,6, 2,0 Hz), 3,78 (3H, s), 3,54 (1H, ddd, J=17,8, 6,7, 1,8 Hz), 3,20 (1H, dd, J=13,4, 3,0 Hz), 2,76 (1H, dd, J=13,4, 9,3 Hz), 1,22 (9H, s).

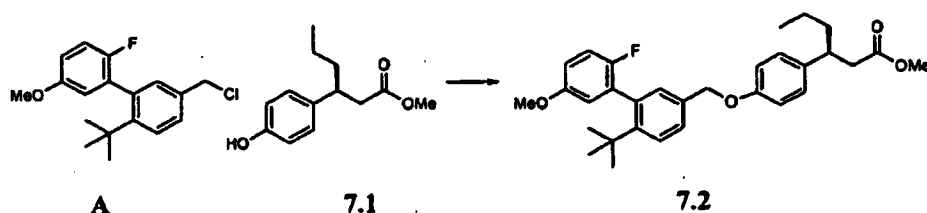


Ácido (3S)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-3-(3-isoxazolil)propanoico (6). A una disolución con agitación de 6.6 (0,0282 g, 0,043 mmol) en THF (3,00 ml, 37 mmol) y agua (1,00 ml, 56 mmol) a 0°C se le añadió peróxido de hidrógeno al 35% (0,025 ml, 0,26 mmol) seguido por hidróxido de litio (0,0020 g, 0,085 mmol). Se continuó con la agitación durante 1 hora y 40 minutos. Se añadió una disolución saturada de Na₂SO₃, y se continuó con la agitación a 0°C durante 30 minutos. Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-30%/hexano) proporcionando el compuesto 6 como un aceite transparente (0,0103 g, rendimiento del 48%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,28 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,58 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,40 (1H, dd, J=8,2, 2,0 Hz), 7,17 (2H, d, J=8,8 Hz), 6,86 (1H, dt, J=8,0, 3,9 Hz), 6,78 (1H, dd, J=5,9, 3,1 Hz), 6,07 (1H, d, J=1,6 Hz), 4,99 (2H, s), 4,54 (1H, dd, J=7,9, 7,4 Hz), 3,79 (3H, s), 3,35 (1H, dd, J=16,6, 7,9 Hz), 2,98 (1H, dd, J=16,4, 7,4 Hz), 1,23 (9H, s). EM-ESI (neg.) m/e: 502,1 (M-H)⁻.

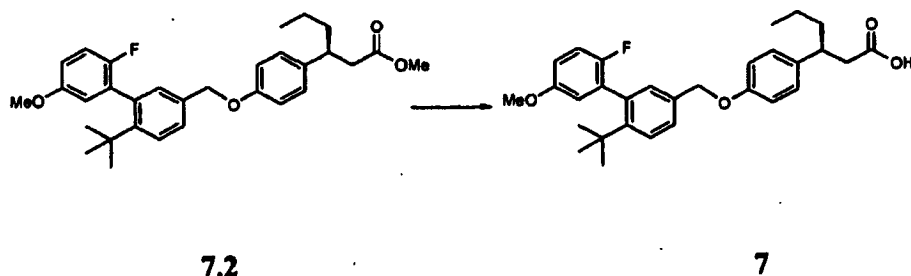
Ejemplo 7



- 5 (3S)-3-(4-Hidroxifenil)hexanoato de metilo (7.1). A una disolución con agitación del compuesto 4.1 (0,0500 g, 0,23 mmol) en EtOH (2,00 ml, 34 mmol) y EtOAc (2,00 ml, 23 mmol) a 23°C se le añadió paladio sobre carbono (0,024 g, 0,23 mmol). Se colocó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno y se continuó con la agitación durante 5 horas. Se filtró la mezcla a través de un lecho de gel de sílice y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-20% en hexanos) proporcionando el compuesto 7.1 como un aceite transparente (0,051 g, rendimiento del 100%). EM-ESI (pos.) m/e: 245,1 (M+Na)⁺, 240,1 (M+H₂O)⁺, 223,1 (M+H)⁺.

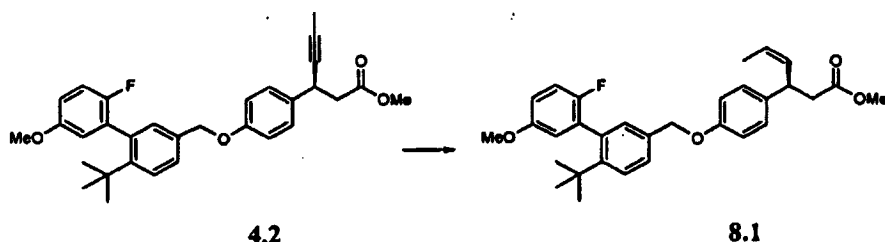


- 10 (3S)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)hexanoato de metilo (7.2). Se alquiló el compuesto 7.1 (0,051 g, 0,2 mmol) mediante reacción con el compuesto A (0,08 g, 0,3 mmol) según el método proporcionado en el ejemplo 1 proporcionando el compuesto 7.2 como un aceite transparente (0,05 g, rendimiento del 44%). EM-ESI (pos.) m/e: 515,2 (M+Na)⁺, 510,2 (M+H₂O)⁺.



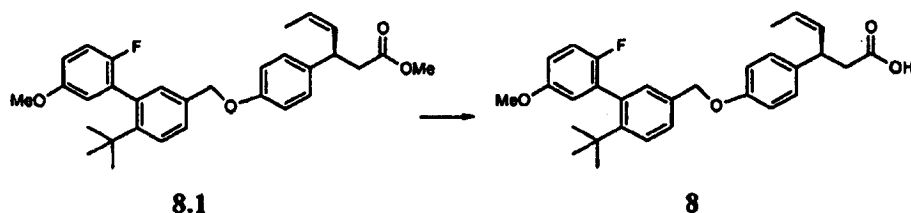
- 15 Ácido (3S)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (7). Se hidrolizó el compuesto 7.2 (0,05 g, 0,1 mmol) según el método notificado por el ejemplo 1 proporcionando el compuesto 7 como un aceite transparente (0,0323 g, rendimiento del 66%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,58 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,41 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,13 - 7,08 (3H, m), 7,00 (1H, t, J=8,8 Hz), 6,91 (2H, J= 8,6 Hz), 6,85 (1H, dt, J=8,9, 3,5 Hz), 6,80 (1H, ddd, J=5,9, 3,1, 1,2 Hz), 4,99 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,05 (1H, m), 2,60 (2H, dd, J=11,5, 7,6 Hz), 1,67-1,51 (2H, m), 1,24 (9H, s), 1,21-1,13 (2H, m), 0,85 (3H, t, J=7,2 Hz). EM-ESI (neg.) m/e: 955,5 (2M-H)⁺, 477,2 (M-H)⁺.
- 20

Ejemplo 8



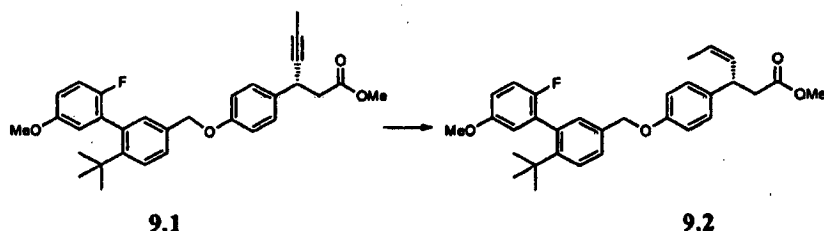
- 25 (3R,4Z)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-hexenoato de metilo (8.1). A una disolución con agitación de 4.2 (0,055 g, 0,11 mmol) en EtOAc (4,00 ml, 41 mmol) a 23°C se le añadió quinolina (0,500 ml, 4,2 mmol) seguido por catalizador de Lindlar (0,012 g, 0,11 mmol). Se colocó la mezcla de reacción bajo 101,3 kPa (una atmósfera) de hidrógeno y se continuó con la agitación durante 40 horas. Se filtró la mezcla a través

de un lecho de gel de sílice. Se lavó el filtrado con HCl 1 N (3 x 10 ml), y se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-20% en hexanos) proporcionando el compuesto 8.1 como un aceite transparente (0,0529 g, rendimiento del 96%). EM-ESI (pos.) m/e: 513,3 (M+Na)⁺, 508,3 (M+H₂O)⁺.

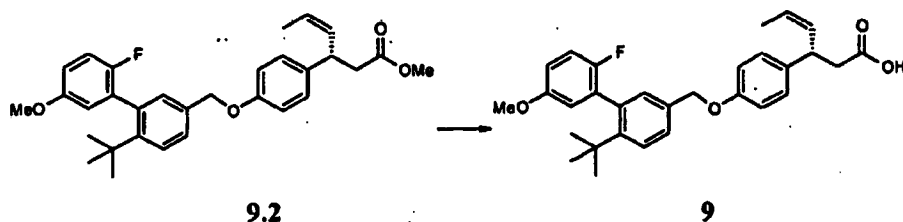


Ácido (3R,4Z)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-hexenoico (8). A una disolución con agitación de 8.1 (0,0529 g, 0,11 mmol) en THF (2,00 ml, 24 mmol) y EtOH (2,00 ml, 34 mmol) a 23°C se le añadió hidróxido de sodio 1 N (2,00 ml, 2,0 mmol). Se continuó con la agitación durante 17 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, se añadió HCl 1 N hasta alcanzar pH 1, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (3 x 10 ml) se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-20% en hexanos) proporcionando el compuesto 8 como un aceite transparente (0,0382 g, rendimiento del 74%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,58 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,40 (1H, dd, J=8,2, 2,0 Hz), 7,16 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,08 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,00 (1H, t, J=8,8 Hz), 6,92 (2H, d, J=9,0 Hz), 6,87 (1H, dt, J=8,9, 3,9 Hz), 6,80 (1H, m), 5,58 - 5,49 (2H, m), 4,99 (2H, s), 4,14 (1H, m), 3,79 (3H, s), 2,75 (1H, dd, J=15,1, 6,8 Hz), 2,64 (1H, dd, J=15,1, 8,6 Hz), 1,66 (3H, d, J=5,1 Hz), 1,23 (9H, s). m/e: 951,4 (2M-H)⁺, 475,1 (M-H)⁺.

Ejemplo 9

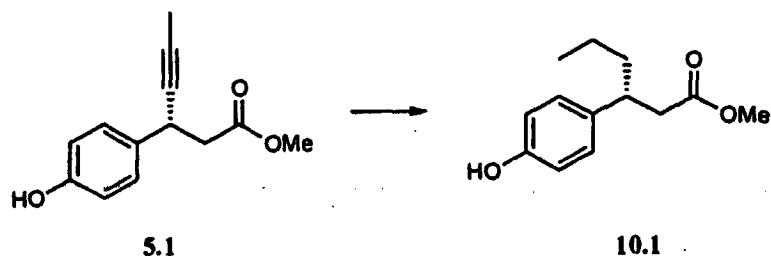


(3S,4Z)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-hexenoato de metilo (9.2). Se redujo el compuesto 9.1 (0,070 g, 0,14 mmol) según el procedimiento proporcionado en el ejemplo 8 proporcionando el compuesto 9.2 como un aceite transparente (0,0349 g, rendimiento del 50%). EM-ESI (pos.) m/e: 513,3 (M+Na)⁺, 491,2 (M+H)⁺.



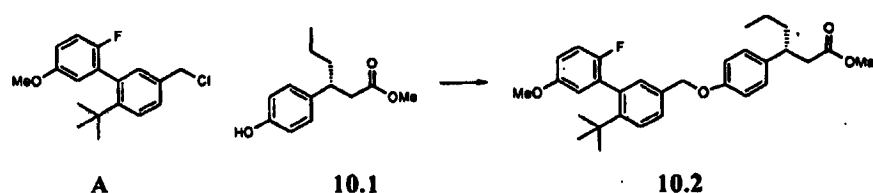
Ácido (3S,4Z)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-hexenoico (9). Se hidrolizó el compuesto 9.2 (0,0349 g, 0,071 mmol) según el método proporcionado en el ejemplo 1 proporcionando el compuesto 9 como un aceite transparente (0,0274 g, rendimiento del 81%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,58 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,40 (1H, dd, J=8,4, 2,2 Hz), 7,16 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,08 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,00 (1H, t, J=8,6 Hz), 6,92 (2H, d, J=8,6 Hz), 6,87 (1H, dt, J=9,0, 4,0 Hz), 6,79 (1H, m), 5,58 - 5,51 (2H, m), 4,99 (2H, s), 4,14 (1H, m), 3,79 (3H, s), 2,75 (1H, dd, J=15,5, 6,9 Hz), 2,64 (1H, dd, J=15,5, 8,1 Hz), 1,66 (3H, d, J=5,2 Hz), 1,23 (9H, s). m/e: 951,4 (2M-H)⁺, 475,1 (M-H)⁺.

Ejemplo 10



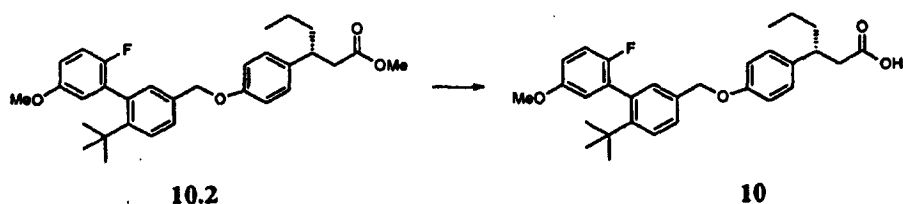
(3R)-3-(4-Hidroxifenil)hexanoato de metilo (10.1). Se redujo el compuesto 5.1 (0,0500 g, 0,23 mmol) según el método del ejemplo 7 obteniendo el compuesto 10.1 como un aceite transparente (0,050 g, rendimiento del 98%). EM-ESI (pos.) m/e: 245,1 (M+Na)⁺, 240,1 (M+H₂O)⁺, 223,1 (M+H)⁺.

5



(3R)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)hexanoato de metilo (10.2). Se alquiló el compuesto 10.1 (0,050 g, 0,22 mmol) mediante reacción con cloruro de bencilo A (0,076 g, 0,25 mmol) según el método del ejemplo 1 obteniendo el compuesto 10.2 como un aceite transparente (0,018 g, rendimiento del 16%). EM-ESI (pos.) m/e: 515,2 (M+Na)⁺, 510,2 (M+H₂O)⁺.

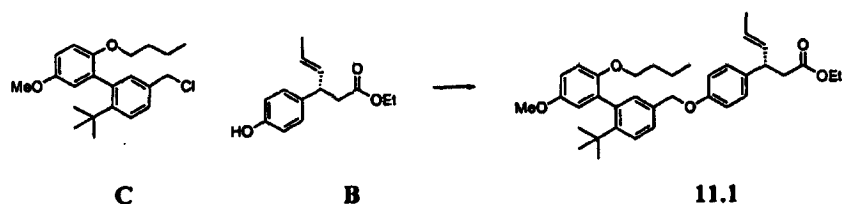
10



Ácido (3R)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)hexanoico (10). Se hidrolizó el compuesto 10,2 (0,018 g, 0,037 mmol) según el método del ejemplo 1 obteniendo el compuesto 10 como un aceite transparente (0,016 g, rendimiento del 91%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,59 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,42 (1H, dd, J=8,2, 2,0 Hz), 7,13 - 7,07 (3H, m), 7,00 (1H, t, J=8,8 Hz), 6,91 (2H, J= 8,5 Hz), 6,85 (1H, dt, J=8,8, 3,4 Hz), 6,80 (1H, m), 4,99 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,05 (1H, m), 2,60 (2H, dd, J=11,0, 7,4 Hz), 1,67-1,51 (2H, m), 1,24 (9H, s), 1,21-1,13 (2H, m), 0,86 (3H, t, J=7,2 Hz). EM-ESI (neg.) m/e: 955,5 (2M-H)⁺, 477,2 (M-H)⁺.

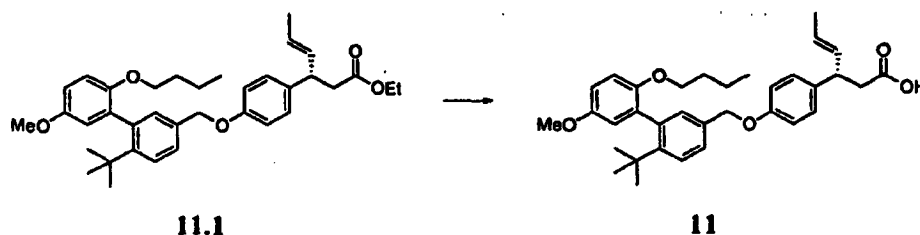
15

Ejemplo 11



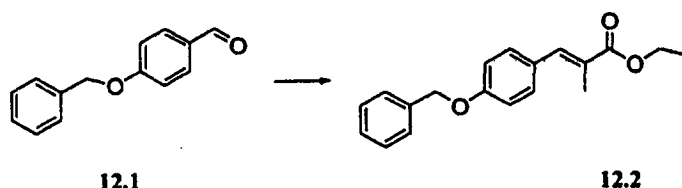
(3S,4E)-3-(4-(((2'-(Butiloxi)-6-(1,1-dimetiletil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-hexenoato de etilo (11.1). Se agitó una mezcla del compuesto B (11 mg, 47 μmol), el compuesto C (17 mg, 47 μmol) y carbonato de cesio (23 mg, 70 μmol) en DMF (1,0 ml) durante 16 horas a 23°C. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10%/hexano) produciendo el compuesto 11.1 (21 mg, rendimiento del 81%) como un aceite incoloro. EM-ESI (pos.) m/e: 576 (M+H₂O), 581 (M+Na).

25

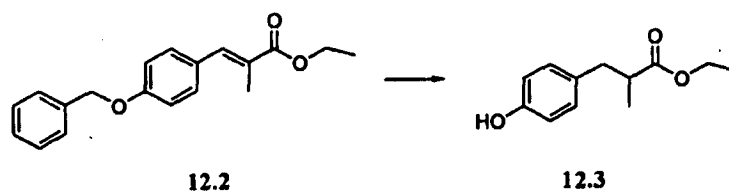


Ácido (3S,4E)-3-(4-(((2'-(benciloxi)-6-(1,1-dimetiletil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-hexenoico (11). Se hidrolizó el compuesto 11,1 (20 mg, 36 μ mol) produciendo el compuesto 11 (18 mg, rendimiento del 94%) como un aceite incoloro. EM-ESI (pos.) m/e: 548 (M+H₂O), 553 (M+Na). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=2,1, 8,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,00 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J=8,7 Hz, 2H), 6,82 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 5,57 (m, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 1,65 (m, 3H), 1,51 (m, 2H), 1,21 (m, 11H), 0,79 (t, J=7,4 Hz, 3H).

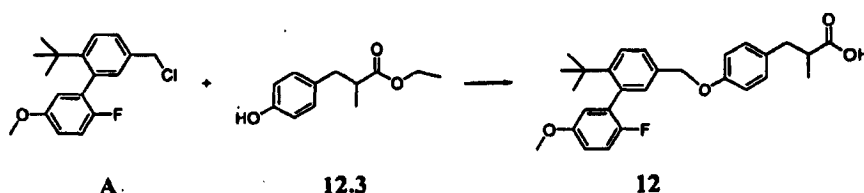
Ejemplo 12



(E)-3-(4-(Benciloxi)fenil)-2-metilacrilato de etilo (12.2). A una disolución de (carbetoxtiiliden)trifenilfosforano (5,50 g, 15,2 mmol) (disponible comercialmente de Aldrich, n.º de catálogo 377708) en THF (25 ml) se le añadió 4-(benciloxi)benzaldehído (12.1) (2,93 g, 13,8 mmol) (disponible comercialmente de Lancaster, n.º de catálogo 6285) en THF (10 ml) bajo nitrógeno a -78°C. Se dejó que la reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió EtOAc (100 ml), y se lavó la mezcla con salmuera (30 x 2 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄. Se eliminó el disolvente mediante evaporación. Se purificó el producto bruto haciendo pasar a través de una columna de gel de sílice corta, eluyendo con hexano/EtOAc (85/15) proporcionando el compuesto del título. ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,65 (s, 1H), 7,46-7,35 (m, 7H), 7,01 (d, 2H), 5,11 (s, 2H), 4,28 (q, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,36 (t, 3H).



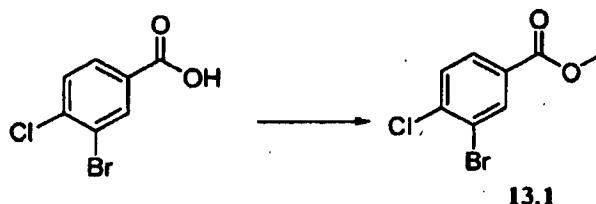
3-(4-Hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (12.3). Se purgó con hidrógeno la mezcla de reacción del compuesto 12.2 (2,80 g, 9,45 mmol) y Pd/C (0,40 g, al 10% en peso sobre carbono activado) en EtOH (35 ml) tres veces y se agitó bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se retiró el catalizador mediante filtración. Se evaporó el filtrado proporcionando el compuesto bruto 12.3 que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI (pos.) m/e: 209 (M+H). ¹H-RMN (CDCl₃) δ 7,02 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 4,11 (q, 2H), 2,93 (dd, 1H), 2,68 (m, 2H), 1,21 (t, 3H), 1,16 (d, 3H).



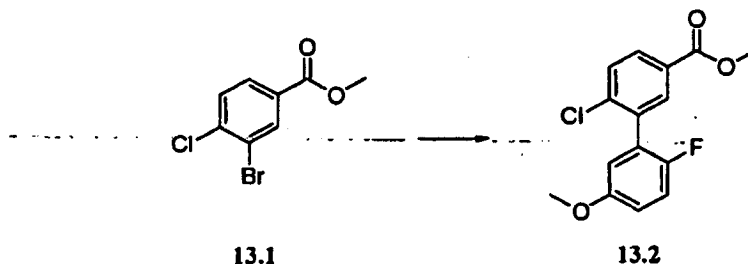
Ácido 3-(4-(3-[2-fluoro-5-metoxifenil]-4-terc-butilbenciloxi)fenil)-2-metilpropanoico (12). Se agitó la mezcla de reacción del compuesto A (30,0 mg, 97,8 μ mol), el compuesto 12.3 (22,4 mg, 108 μ mol) y carbonato de cesio (38,2 mg, 117 μ mol) en DMF (1,0 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se trató la mezcla de reacción resultante con hidróxido de litio (23,4 mg, 978 μ mol) en agua (0,5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 5

horas. Se purificó la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa de fase inversa proporcionando el compuesto del título. EM-ESI (neg.) m/e: 449 (M-H). $^1\text{H-RMN}$ (CD_3CN) δ 7,61 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,81 (d, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,86 (dd, 1H), 2,63 (m, 2H), 1,21 (s, 9H), 1,09 (d, 3H).

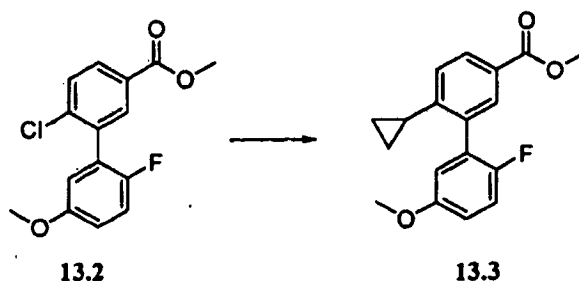
5 Ejemplo 13



3-Bromo-4-clorobenzoato de metilo (13.1). A un matraz de fondo redondo que contenía ácido 3-bromo-4-clorobenzoico (5,0 g, 21,2 mmol) (disponible comercialmente de Aldrich, n.º CAS 42860-10-6) se le añadió una disolución fría de MeOH (60 ml) y ácido sulfúrico (1,4 ml). Se calentó la mezcla hasta 80°C y se monitorizó con CCF. Tras 17 horas, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. Se extrajo la fase acuosa con dietil éter (3 x 50 ml), y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente orgánico a vacío produciendo un sólido blanco 13.1 (5,0 g, rendimiento del 96%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,28 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,93 (1H, m), 7,52 (1H, d, J= 8,2 Hz), 3,93 (3H, s).

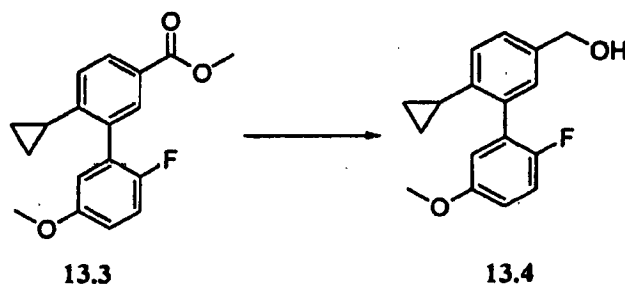


3-Cloro-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-5-carboxilato de metilo (13.2). A un matraz de fondo redondo que contenía 13.1 (1,75 g, 7,01 mmol), ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (2,0 g, 11,8 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,81 g, 0,70 mmol) y carbonato de potasio (2,91 g, 21,0 mmol) se le añadió una disolución premezclada 3:1 de tolueno (18 ml) y DMF (6 ml, 7,01 mmol). Se calentó la mezcla a 100°C y se monitorizó con CCF. Tras 17 horas, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, entonces se repartió entre EtOAc y agua. Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con EtOAc (2 x 20 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera, y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se retiró el sulfato de magnesio mediante filtración y se concentró la fase orgánica a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO_2 60, eluido con EtOAc a del 0 al 20% en hexanos) produciendo un aceite incoloro 13.2 (1,01 g, rendimiento del 49%) $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,04 (1H, m), 8,02 (1H, m), 7,57 (1H, d, J= 8,2 Hz), 7,09 (1H, t, J= 9,0 Hz), 6,93 (1H, dt, J= 9,0, 3,5 Hz), 6,82 (1H, dd, J= 5,1, 3,1 Hz), 3,93 (3H, s), 3,83 (3H, s).

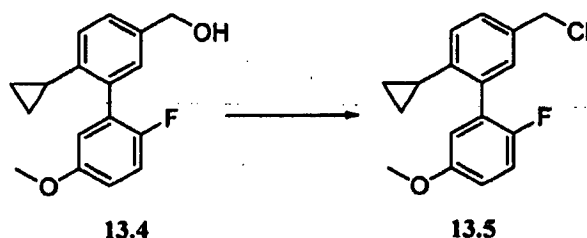


6-Ciclopil-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-carboxilato de metilo (13.3). A un matraz de fondo redondo que contenía 13.2 (0,46 g, 1,56 mmol), ácido ciclopilborónico (0,40 g, 4,67 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,26 g, 0,638 mmol), acetato de paladio (0,07 g, 0,31 mmol) y fosfato de potasio tribásico (1,00 g, 4,71 mmol), se le añadió una disolución premezclada de 1,4-dioxano (1,0 ml) y agua (0,3 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 minutos y entonces se calentó hasta 88°C y se monitorizó con CCF. Tras 4 horas, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. Entonces se filtró la mezcla a través de un lecho de gel de sílice (eluyendo con EtOAc) y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO_2 60, eluido con EtOAc a del 0 al 25% en hexanos) produciendo un aceite

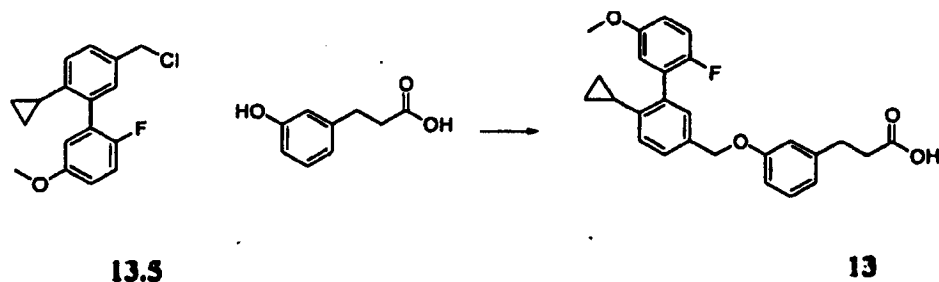
incolore 13.3 (0,4 g, rendimiento del 85%) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,99 (2H, m), 7,07 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 6,96 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,91 (2H, m), 3,89 (3H, s), 3,81 (3H, s), 1,84 (1H, dt, $J = 8,6, 4,3$ Hz), 0,93 (2H, m), 0,75 (2H, m).



- 5 (6-Ciclopropil-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metanol (13.4). A un matraz de fondo redondo seco que contenía 13.3 (0,4 g, 1,328 mmol) bajo una atmósfera de argón se le añadió THF seco (6 ml). Se enfrió la mezcla resultante hasta 0°C. Tras 15 minutos, se añadió con cuidado hidruro de litio y aluminio (disolución 1,0 M en THF) (2,0 ml, 2,00 mmol) a 0°C. Tras la adición completa, se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente. Tras 2 horas, se enfrió la reacción en un baño de hielo, y entonces se extinguió con cuidado con agua y se diluyó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con HCl 2 M y luego con salmuera. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida, y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO_2 60, eluido con EtOAc a del 0 al 40% en hexanos) produciendo un aceite incoloro 13,4 (0,24 g, rendimiento del 66%).

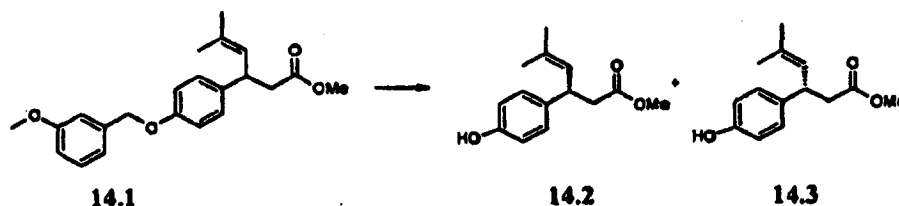


- 15 3-(Clorometil)-6-ciclopropil-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (13.5). A un matraz de fondo redondo, seco que contenía 13.4 (0,24 g, 0,88 mmol) bajo una atmósfera de argón se le añadió DCM seco (5 ml). Se enfrió la disolución homogénea resultante hasta 0°C. Tras 15 minutos, se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,20 ml, 2,74 mmol) a 0°C. Tras la adición completa del cloruro de tionilo, se dejó que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y durante 16 horas. Tras 19 horas, se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el material bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO_2 60, eluido con EtOAc a del 0 al 15% en hexanos) produciendo un aceite incoloro 13,5 (0,13 g, rendimiento del 49%) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,36 (2H, dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz), 7,13 (1H, m), 6,98 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,93 (2H, m), 4,62 (2H, s), 3,84 (3H, s), 1,87 (1H, m), 0,91 (2H, m), 0,7 (2H, m).

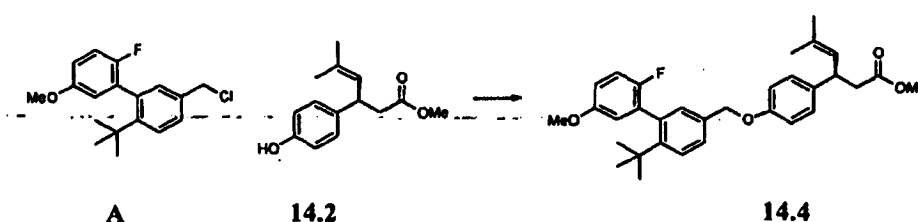


- 25 Ácido 3-(3-((6-ciclopropil-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metiloxi)fenil)propanoico (13). A una disolución de ácido 3-(3-hidroxifenil)-propiónico (0,031 g, 0,186 mmol) (disponible comercialmente de Alfa, n.º CAS 621-54-5) en THF (1 ml) se le añadió hidróxido de tetrabutilfosfonio (disolución al 40% en peso en agua) (0,27 g, 0,39 mmol). Entonces se enfrió la mezcla en un baño de hielo hasta 0°C. Tras 10 minutos, se añadió 13.5 (0,055 g, 0,191 mmol) a 0°C. Tras la adición completa, se dejó que la reacción se calentara hasta temperatura ambiente. Tras 44 horas, se eliminó el disolvente a vacío. Se diluyó el residuo con agua y se acidificó con HCl 2 M hasta pH 2. Se extrajo la mezcla con EtOAc. Se separaron las fases y se eliminó el disolvente a vacío produciendo un aceite que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO_2 60, eluido con EtOAc a del 0 al 65% en hexanos) produciendo una película incolora 13 (0,023 g, rendimiento del 28%) ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,39 (1H, dd, $J = 8,0, 1,8$ Hz), 7,31 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,23 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,10 (1H, m), 6,99 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,90 (5H, m), 5,04 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,95 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 2,72 (2H, m), 1,85 (1H, m), 0,87 (2H, m), 0,68 (2H, m).

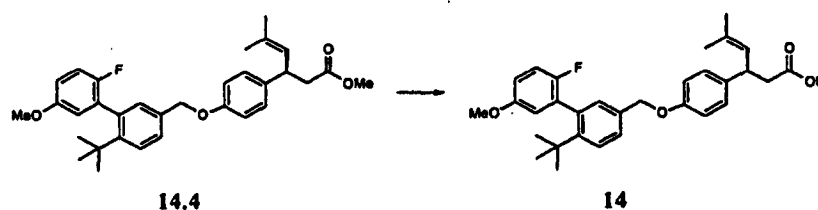
Ejemplo 14



(3R)-3-(4-Hidroxifenil)-5-metil-4-hexenoato de metilo (14.2) y (3S)-3-(4-hidroxifenil)-5-metil-4-hexenoato de metilo (14.3). Se prepara el compuesto 14.1 tal como se describe en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2006/0004012. Se realiza la desbenzilación del compuesto 14.1 mediante tratamiento con la resina ácida fuerte Amberlyst-15 y 4 equivalentes de MeOH en tolueno a 80°C usando el método descrito en J. Org. Chem. 2006, 71, 2892-95. Se separa la mezcla racémica así obtenida usando HPLC quiral mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica para proporcionar 14.2 y 14.3. Se cree que 14.2 y 14.3 tienen la estereoquímica mostrada, pero esto podría ser incorrecto. Por tanto, la estereoquímica de los productos y los productos intermedios mostrada en los ejemplos 14, 16, 45 y 46 podría ser la opuesta a la mostrada. Sin embargo, se usaron tanto 14.2 como 14.3 para generar estos compuestos de ejemplo de modo que se sintetizaron ambos enantiómeros.

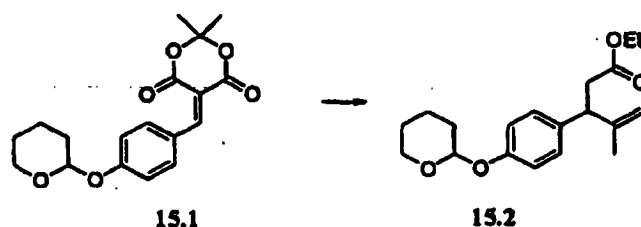


(3R)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-5-metil-4-hexenoato de metilo (14.4). A una disolución con agitación de (3R)-3-(4-hidroxifenil)-5-metilhex-4-enoato de metilo 14.2 (0,025 g, 0,10 mmol) en DMF (1,0 ml, 0,10 mmol) a 0°C se le añadió A (0,034 g, 0,11 mmol), seguido por carbonato de cesio (0,036 g, 0,11 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 23°C durante 23 horas. Se añadió agua a la reacción, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 14.4 (0,048 g, rendimiento del 92%). EM-ESI (pos.) m/e: 536,3 (M+H₂O).



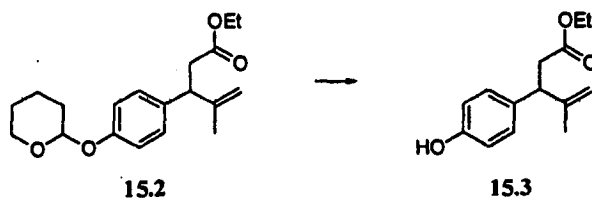
Ácido (3R)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-5-metil-4-hexenoico (14). A una disolución con agitación de 14.4 (0,048 g, 0,10 mmol) en THF (2,00 ml, 0,10 mmol) y EtOH (2,00 ml, 0,10 mmol) a 23°C se le añadió una disolución 1 M de hidróxido de sodio (1 ml, 1 mmol). Se continuó con la agitación durante 15 horas. Se concentró la reacción resultante a vacío. Se añadió HCl 1 N para llevar el pH hasta 1, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 14 (30 mg, rendimiento del 64%) como un aceite incoloro. EM-ESI (neg.) m/e: 489,2 (M-H)⁺.

Ejemplo 15

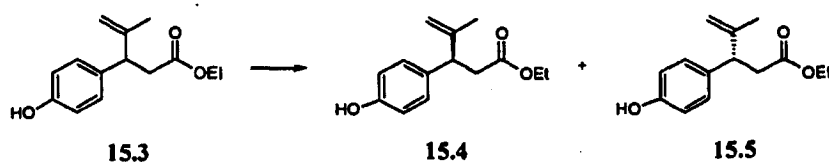


4-Metil-3-(4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-4-pentenoato de etilo (15.2). A una disolución con agitación de 15.1

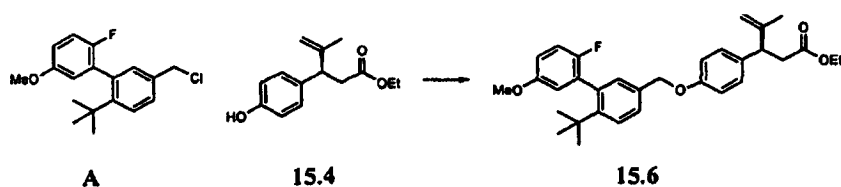
(5,00 g, 15,0 mmol) (preparada de manera análoga al procedimiento del ejemplo 52 expuesto en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2006/0004012) en THF (50 ml) bajo nitrógeno, se le añadió bromuro de isopropenilmagnesio en dietil éter (75,0 ml, 38 mmol) a lo largo de un periodo de 20 minutos. Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 45 minutos, se extinguió con una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos combinados con agua, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para dar un sólido amarillo. Se calentó una disolución de este sólido amarillo en piridina:EtOH (5:1, v:v, 55 ml) a 100°C durante 24 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y entonces se concentró a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO_2 60, eluido con EtOAc al 0%-20% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron para proporcionar 15.2 (0,30 g, 4,1%) como un aceite incoloro.



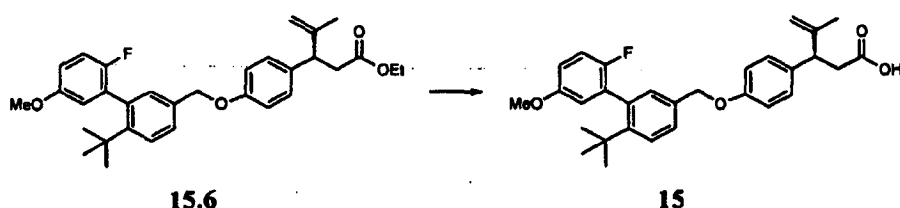
3-(4-Hidroxifenil)-4-metil-4-pentenoato de etilo (15.3). A una disolución con agitación de 15.2 (0,30 g, 0,90 mmol) en EtOH (100 ml) a temperatura ambiente se le añadió PPTS (0,20 g, 0,90 mmol). Se agitó la disolución resultante durante 16 horas y entonces se concentró a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO_2 60, eluido con EtOAc al 0%-20% en hexanos) proporcionando 15.3 (0,220 g, 100%) como un aceite transparente. EM-ESI (pos.) m/e: 257,1 ($\text{M}+\text{Na}^+$), 252,1 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}^+$), 235,1 ($\text{M}+\text{H}^+$).



(3R)-3-(4-Hidroxifenil)-4-metil-4-pentenoato de etilo (15.4) y (3S)-3-(4-hidroxifenil)-4-metil-4-pentenoato de etilo (15.3). Se separó la mezcla racémica usando HPLC quiral mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica proporcionando los compuestos 15.4 y 15.5. Se cree que 15.4 y 15.5 tienen la estereoquímica mostrada, pero esto podría ser incorrecto. Por tanto, la estereoquímica de los productos y los productos intermedios mostrada en los ejemplos 15 y 17 podría ser la opuesta a la mostrada. Sin embargo, se usaron tanto 15.4 como 15.5 para generar estos compuestos de ejemplo de modo que se sintetizaron ambos enantiómeros.

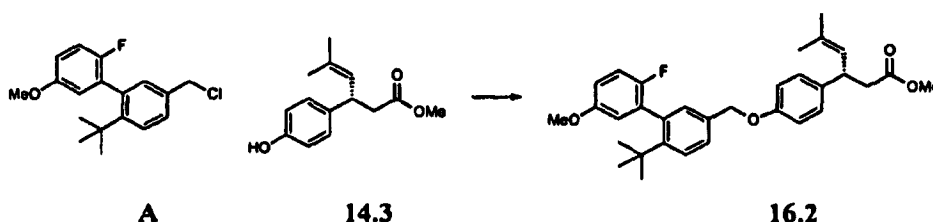


(3R)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-metil-4-pentenoato de etilo (15.6). A una disolución con agitación de (3R)-3-(4-hidroxifenil)-4-metil-4-pentenoato de etilo (15.4) (0,025 g, 0,11 mmol) en DMF (2,00 ml, 0,11 mmol) a 23°C se le añadió A (0,036 g, 0,12 mmol) seguido por carbonato de cesio (0,042 g, 0,13 mmol). Se continuó con la agitación durante 23 horas. Se añadió agua a la reacción, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 15.6 (0,044 g, rendimiento del 82%). EM-ESI (pos.) m/e: 522,2 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}^+$).

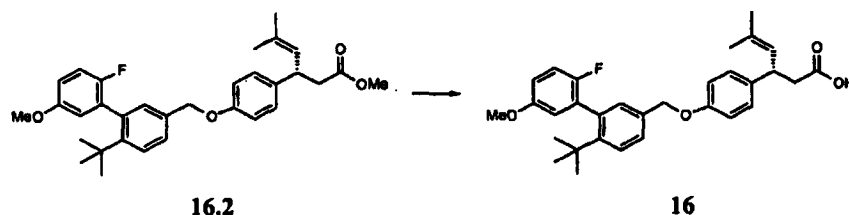


- Ácido (3R)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-metil-4-pentenoico (15). A una disolución con agitación de 15.6 (0,044 g, 0,087 mmol) en EtOH (2,00 ml, 0,087 mmol) y THF (2,00 ml, 0,087 mmol) a 23°C se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 1 M (1,00 ml, 1,0 mmol). Se continuó con la agitación durante 18 horas. Se concentró la reacción resultante a vacío. Se añadió HCl 1 N hasta pH 1, se extrajo la mezcla resultante con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 15 (31 mg, rendimiento del 74%) como un aceite incoloro. EM-ESI (neg.) m/e: 951,4 (2M-H)⁺, 475,1 (M-H)⁺.

Ejemplo 16

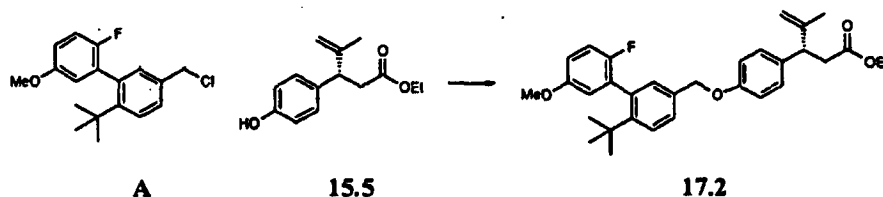


- (3S)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-5-metil-4-hexenoato de metilo (16.2). A una disolución con agitación de (S)-3-(4-hidroxifenil)-5-metilhex-4-enoato de etilo 14.3 (0,025 g, 0,10 mmol) en DMF (1,0 ml, 0,10 mmol) a 0°C se le añadió A (0,034 g, 0,11 mmol), seguido por carbonato de cesio (0,036 g, 0,11 mmol). Véase el ejemplo 14, es posible que 14.3 sea el enantiómero R y que 14.2 sea el enantiómero S aunque se cree que 14.3 es el enantiómero mostrado. Se continuó con la agitación a 23°C durante 16 horas. Se añadió agua a la reacción, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 16.2 (0,047 g, rendimiento del 90%). EM-ESI (pos.) m/e: 536,3 (M+H₂O).

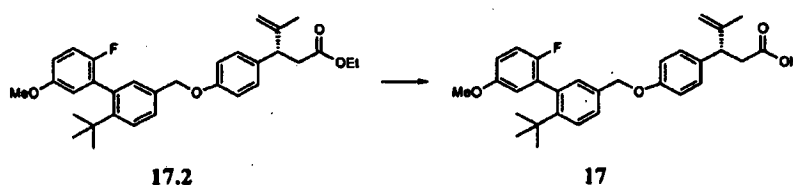


- Ácido (3S)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-5-metil-4-hexenoico (16). A una disolución con agitación de 16.2 (0,047 g, 0,09 mmol) en THF (2,00 ml, 0,10 mmol) y EtOH (2,00 ml, 0,10 mmol) a 23°C se le añadió una disolución 1 M de hidróxido de sodio (1 ml, 1 mmol). Se continuó con la agitación durante 15 horas. Se concentró la reacción resultante a vacío. Se añadió HCl 1 N para llevar el pH hasta 1, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 14 (38 mg, rendimiento del 82%) como un aceite incoloro. EM-ESI (neg.) m/e: 489,2 (M-H)⁺.

Ejemplo 17

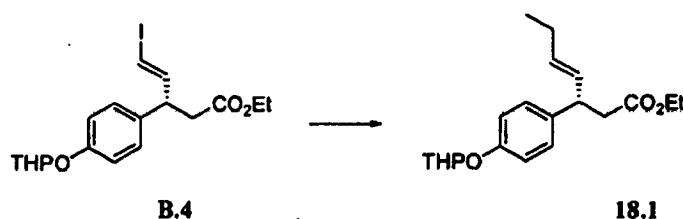


- (3S)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-metil-4-pentenoato de etilo (17.2). A una disolución con agitación de 15.5 (0,025 g, 0,11 mmol) en DMF (2,00 ml, 0,11 mmol) a 23°C se le añadió A (0,036 g, 0,12 mmol) seguido por carbonato de cesio (0,042 g, 0,13 mmol). Véase el ejemplo 15, es posible que 15.5 sea el enantiómero del compuesto mostrado y que 15.4 sea el enantiómero mostrado aunque se cree que 15.5 es el enantiómero mostrado. Se continuó con la agitación durante 24 horas. Se añadió agua a la reacción, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 17.2 (0,048 g, rendimiento del 89%). EM-ESI (pos.) m/e: 522,2 (M+H₂O).

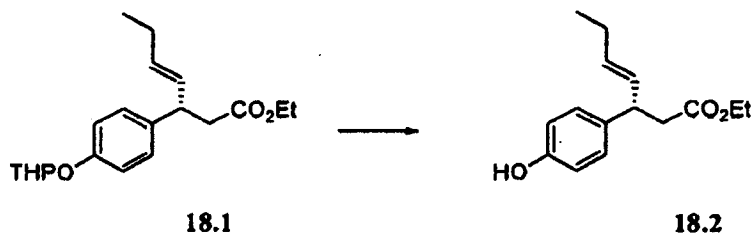


Ácido (3S)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-metil-4-pentenoico (17). A una disolución con agitación de 17.2 (0,048 g, 0,095 mmol) en EtOH (2,00 ml, 0,087 mmol) y THF (2,00 ml, 0,087 mmol) a 23°C se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 1 M (1,00 ml, 1,0 mmol). Se continuó con la agitación durante 18 horas. Se concentró la reacción resultante a vacío. Se añadió HCl 1 N para llevar el pH hasta 1, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 17 (36 mg, rendimiento del 79%) como un aceite incoloro. EM-ESI (neg.) m/e: 475,1 (M-H)⁺.

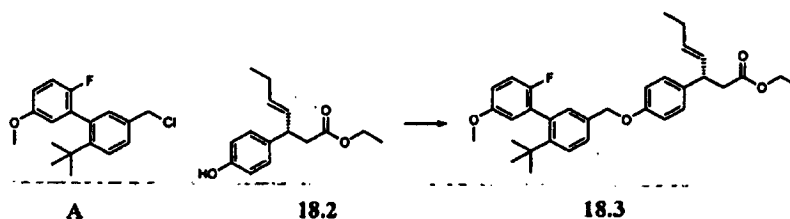
Ejemplo 18



(3S,4E)-3-(4-(Tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)fenil)-4-heptenoato de etilo (18.1). A una disolución con agitación de B.4 (340,2 mg, 0,79 mmol, 1 eq., PM 430,29) en THF (20 ml) a 23°C se le añadió Pd(PPh₃)₄ (91 mg, 0,079 mmol, 0,1 eq., PM 1155,58) seguido por la adición gota a gota de Et₂Zn (950 µl, 0,95 mmol, 1,2 eq., 1,0 M). Desapareció el color amarillo con la adición del Et₂Zn. Tras 30 minutos, volvió el color señalando el final de la reacción. Se añadió agua (10 ml) para extinguir la reacción. Se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 50 ml), se secó con MgSO₄, y se filtró. Se concentró la fase orgánica a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc a del 0 al 20% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron proporcionando 18,1 (180 mg, 69%) como un aceite incoloro.

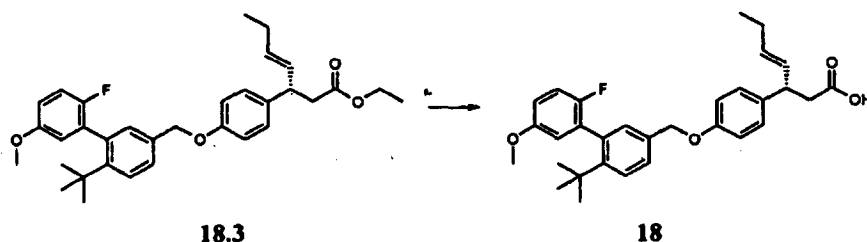


(3S,4E)-3-(4-Hidroxifenil)-4-heptenoato de etilo (18.2). A una disolución con agitación de 18.1 (180 mg, 0,57 mmol) en EtOH (5 ml) a 23°C se le añadió PPTS (catalítico). Se continuó con la agitación durante 16 horas. Se concentró la reacción a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc a del 0 al 20% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron proporcionando un aceite incoloro. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc a del 0 al 20% en hexanos). Se concentraron las fracciones combinadas a presión reducida produciendo fenol 18,2 (120 mg, 89%) como un aceite incoloro.



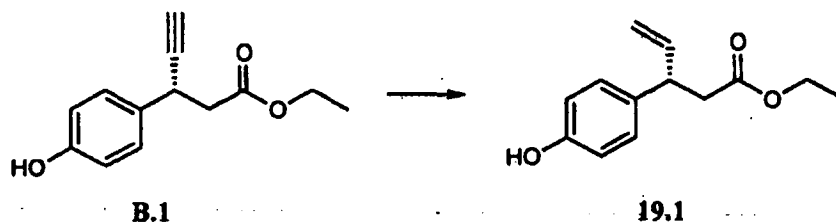
(3S,4E)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-heptenoato de etilo (18.3). A un matraz que contenía 18.2 (0,020 g, 0,081 mmol) y carbonato de cesio (0,034 g, 0,11 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió A (0,030 g, 0,097 mmol), y se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se diluyó la reacción con agua y

se extrajo con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron, y entonces se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc a del 0 al 20%/hexanos) proporcionando 18.3.

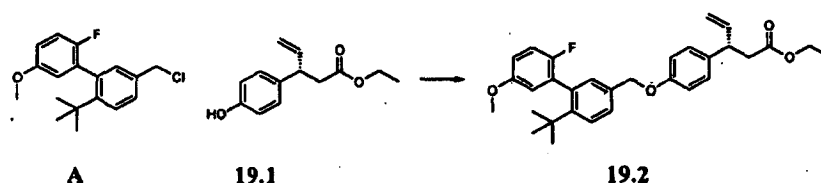


- 5 Ácido (3S,4E)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-heptenoico (18). A una disolución de 18.3 (0,040 g, 0,077 mmol) en THF/MeOH (2/1) (1,5 ml) se le añadió LiOH (0,50 ml, 0,50 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a 23°C, se extinguió con HCl 1 N en exceso, y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc a del 0 al 40%/hexanos) produciendo 18 (0,0130 g, rendimiento del 34%).
- 10 EM-ESI (neg.) m/e: 489,2 (M-H)⁺.

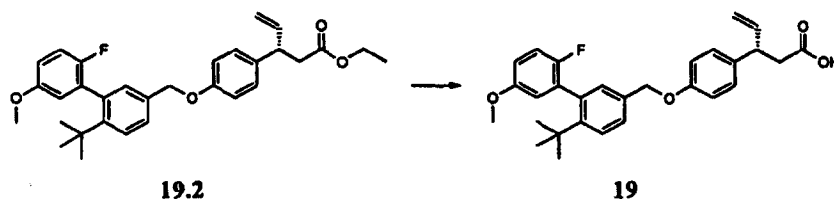
Ejemplo 19



- 15 (3S)-3-(4-Hidroxifenil)-4-pentenoato de etilo (6.1). Se preparó el compuesto B.1 mediante un método basado en el procedimiento notificado en Biochemistry 1989, 28, 3833-3842. Se disolvió B.1 (5,0 g, 23 mmol) en 100 ml de EtOAc, y se añadieron 2 ml de quinolina (PM 129,16, 1,093 g/ml, 16,93 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la disolución durante 5 minutos. Se añadió catalizador de Lindlar (500 mg), y se unió un globo de hidrógeno. Tras 8 horas, se filtró la mezcla a través de un tapón de sílice con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con HCl 2 N (ac.) (2 x 50 ml), NaHCO_3 saturado (ac.) (1 x 50 ml), salmuera (1 x 50 ml) y se secó con MgSO_4 . Se filtró la fase orgánica y se concentró a presión reducida proporcionando 19.1 (5,0 g, rendimiento del 99%).



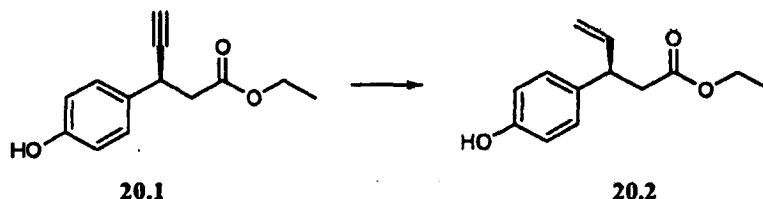
- 20 (3S)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-pentenoato de etilo (19.2). A un matraz que contenía 19.1 (0,020 g, 0,091 mmol) y carbonato de cesio (0,039 g, 0,12 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió A (0,033 g, 0,11 mmol), y se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron, y entonces se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc a del 0 al 20%/hexanos) proporcionando 19.2.
- 25



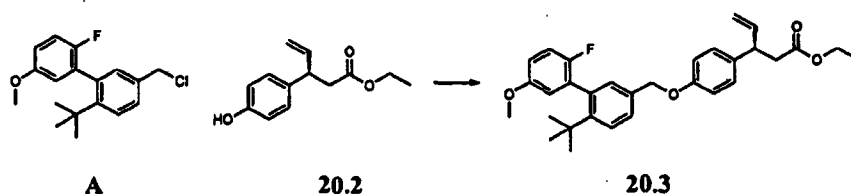
Ácido (3S)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-pentenoico (19). A una disolución de 1 (0,040 g, 0,082 mmol) en THF/MeOH (2/1) (1,5 ml) se le añadió una disolución 1 M de LiOH (0,50 ml,

0,50 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a 23°C, se extinguió con HCl 1 N en exceso, y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc a del 0 al 40%/hexanos) produciendo 19 (0,022 g, rendimiento del 59%). EM-ESI (neg.) m/e: 461,2 (M-H)⁺.

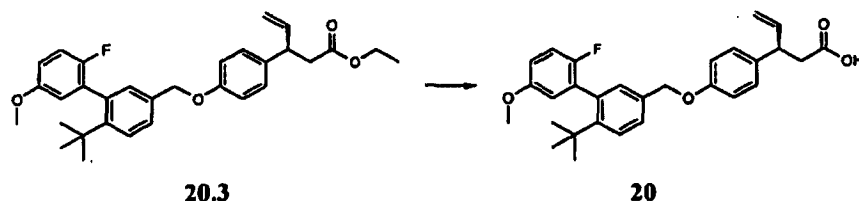
5 Ejemplo 20



10 (3R)-3-(4-Hidroxifenil)-4-pentenoato de etilo (20.1). Se preparó el compuesto 20.1 mediante un método basado en el notificado en Biochemistry 1989, 28, 3833-3842. Se disolvió el compuesto 20.1 (5,0 g, 23 mmol) en EtOAc (100 ml) y se añadió quinolina (2 ml, PM 129,16, 1,093 g/ml, 16,93 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la disolución durante 5 minutos. Se añadió catalizador de Lindlar (500 mg), y se unió un globo de hidrógeno. Tras 8 horas, se filtró la mezcla a través de un tapón de sílice con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con HCl 2 N (ac.) (2 x 50 ml), NaHCO₃ saturado (ac.) (1 x 50 ml), salmuera (1 x 50 ml) y se secó con MgSO₄. Se filtró la fase orgánica y se concentró a presión reducida proporcionando 20.2 (5,0 g, rendimiento del 99%).

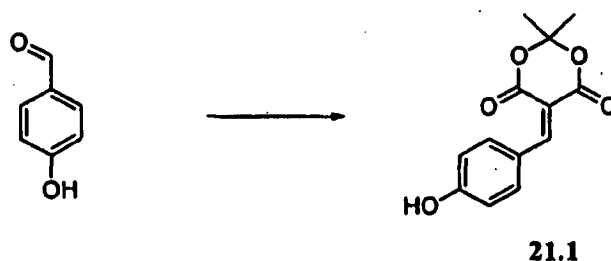


15 (3R)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-pentenoato de etilo (20.3). A un matraz que contenía 20.2 (0,020 g, 0,091 mmol) y carbonato de cesio (0,039 g, 0,12 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió A (0,033 g, 0,11 mmol), y se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron, y entonces se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc a del 0 al 20%/hexanos) proporcionando 20.3.

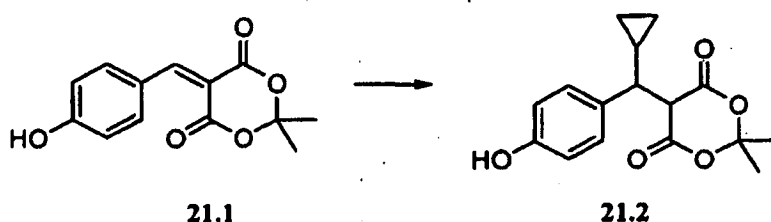


25 Ácido (3R)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-pentenoico (20). A una disolución de 20.3 (0,040 g, 0,082 mmol) en THF/MeOH (2/1) (1,5 ml) se le añadió una disolución 1 M de LiOH (0,50 ml, 0,50 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a 23°C, se extinguió con HCl 1 N en exceso, y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc a del 0 al 40%/hexanos) produciendo 20 (0,022 g, rendimiento del 58%). EM-ESI (neg.) m/e: 461,2 (M-H)⁺.

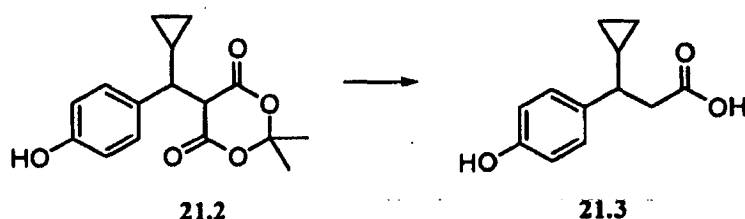
Ejemplo 21



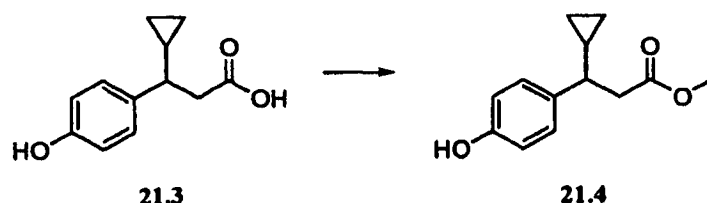
5-(4-Hidroxibenciliden)-2,2-dimetil-[1,3]dioxano-4,6-diona (21.1). Se llevó a cabo una condensación con ácido de Meldrum según el método de Bigi *et. al.* Tet. Lett. 2001, 42, 5203-5205. Se cargó un matraz piriforme de 2 l con 4-hidroxibenzaldehído (50 g, 409 mmol) (disponible comercialmente de Aldrich) y agua (400 ml). Se colocó el matraz en un baño de agua a 75°C y se añadió ácido de Meldrum (62 g, 430 mmol) (disponible comercialmente de Aldrich) como una suspensión en agua (400 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas y entonces se enfrió en un baño de hielo durante 2 horas. Se recogió el producto mediante filtración y se aclaró con agua fría. Tras el secado a fondo, se obtuvieron 95 g (94%) de aducto 21.1 como un polvo amarillo fino. ¹H-RMN (500 MHz)(DMSO-d₆) δ 9,75 (s a, 1H); 8,27 (s, 1H); 8,24 (d, 2H, J=10 Hz); 6,98 (d, 2H, J=10 Hz), 1,76 (s, 6H). EM-ESI (pos.) m/e: 519,0 (2M + Na).



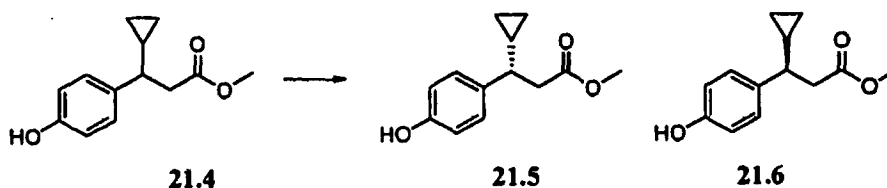
5-(Ciclopropil(4-hidroxifenil)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (21.2). A una disolución de 21.1 (8,00 g, 32 mmol) en THF (100 ml) se le añadió una disolución 2,0 M de cloruro de ciclopropilmagnesio en THF (97 ml, 193 mmol (disponible comercialmente de Aldrich)) gota a gota a 0°C a lo largo de 1 hora. Tras completarse la adición, se extinguió la mezcla con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se cromatografió el producto bruto sobre gel de sílice (EtOAc al 20-30%/hexano) produciendo 21.2.



Ácido 3-ciclopropil-3-(4-hidroxifenil)propanoico (21.3). Se agitó una disolución de 21.2 en DMF/agua 10:1 (48 ml) durante la noche a 90°C. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró produciendo 21.3. Se usó el producto bruto sin purificación adicional.

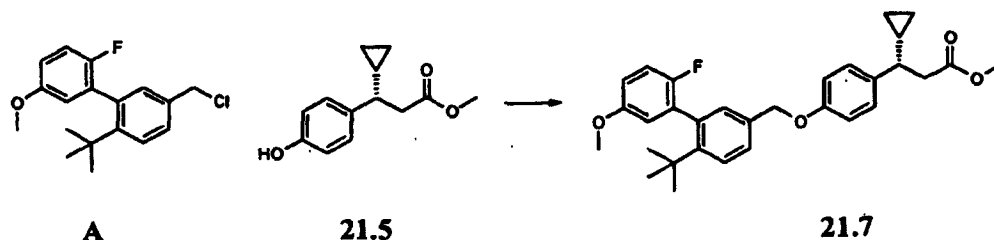


3-Ciclopropil-3-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo (21.4). A una disolución de 21.3 (2,4 g, 12 mmol) en MeOH (25 ml) se le añadieron cinco gotas de ácido sulfúrico. Se agitó la mezcla durante la noche a reflujo, se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se cromatografió el producto bruto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-25%/hexano) produciendo 21.4 (2,2 g, 84%) como un aceite incoloro.

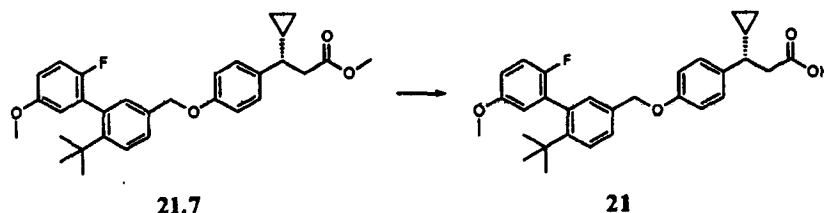


(3S)-3-Ciclopropil-3-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo (21.5) y (3R)-3-ciclopropil-3-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo (21.6). Se resolvió el racemato 21.4 (2,16 g, 9,81 mmol) mediante HPLC quiral (columna Chiralcel OD, i-PrOH

al 3%/hexano, 220 nm) produciendo 21.5 y 21.6. Se cree que 21.5 y 21.6 tienen la estereoquímica mostrada, pero eso podría ser incorrecto. Por tanto, la estereoquímica de los productos y los productos intermedios mostrada en los ejemplos 21 y 22 podría ser la opuesta a la mostrada. Sin embargo, se usaron tanto 21.5 como 21.6 para generar estos compuestos de ejemplo de modo que se sintetizaron ambos enantiómeros.

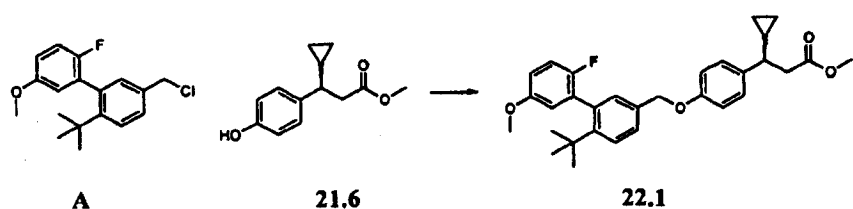


(3S)-3-Ciclopropil-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (21.7). A un matraz que contenía 21.5 (0,020 g, 0,091 mmol) y carbonato de cesio (0,039 g, 0,12 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió A (0,033 g, 0,11 mmol), y se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron, y entonces se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc a del 0 al 20%/hexanos) proporcionando 21.7.

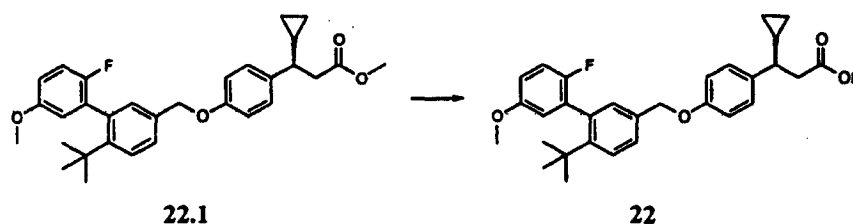


Ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)propanoico (21.7). A una disolución de 21.7 (0,040 g, 0,082 mmol) en THF/MeOH (2/1) (1,5 ml) se le añadió LiOH (0,50 ml, 0,50 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a 23°C, se extinguió con HCl 1 N en exceso, y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc a del 0 al 40%/hexanos) produciendo 21 (0,019 g, rendimiento del 48%). EM-ESI (neg.) m/e: 475,3 (M-H)⁺.

Ejemplo 22

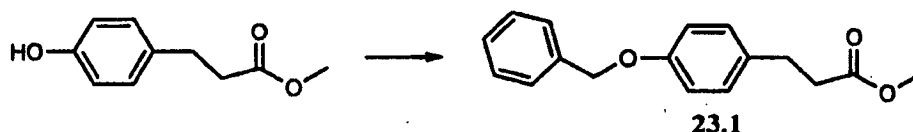


(3R)-3-Ciclopropil-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)propanoato de metilo (22.1). A un matraz que contenía 21.6 (0,020 g, 0,091 mmol) y carbonato de cesio (0,039 g, 0,2 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió A (0,033 g, 0,11 mmol), y se agitó la mezcla resultante durante la noche. Véase el ejemplo 21, es posible que 21.6 sea el enantiómero del compuesto mostrado y que 21.5 sea el enantiómero mostrado aunque se cree que 21.6 es el enantiómero mostrado. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron, y entonces se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc a del 0 al 20%/hexanos) proporcionando 22.1.

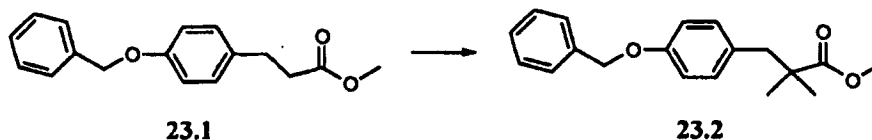


Ácido (3S)-3-ciclopropil-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)propanoico (22). A una disolución de 22.1 (0,040 g, 0,082 mmol) en THF/MeOH (2/1) (1,5 ml) se le añadió una disolución 1 M de LiOH (0,50 ml, 0,500 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a 23°C, se extinguió con HCl 1 N en exceso, y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc a del 0 al 40%/hexanos) produciendo 22 (0,019 g, rendimiento del 50%). EM-ESI (neg.) m/e: 475,3 (M-H)⁺.

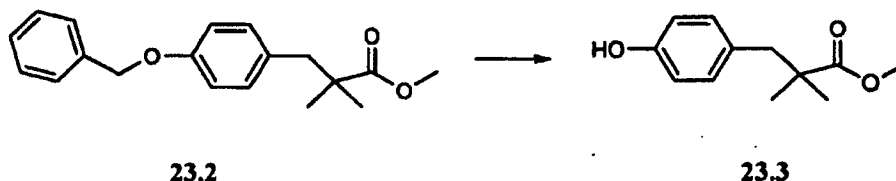
Ejemplo 23



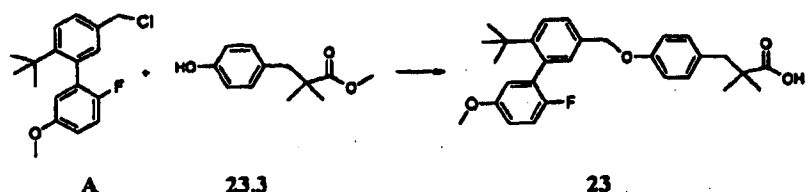
3-(4-((Fenilmetil)oxi)fenil)propanoato de metilo (23.1). Se agitó una mezcla de reacción de 3-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo (disponible comercialmente, de Aldrich) (4,0 g, 22 mmol), 1-(bromometil)benceno (3,8 g, 22 mmol (disponible comercialmente de Aldrich)) y carbonato de cesio (14,30 g, 44 mmol) en DMSO (20,0 ml) a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Se vertió la mezcla de reacción en agua (50,0 ml) y se extrajo con EtOAc (100,0 ml), y se lavó la fase orgánica con agua (3 x 30 ml) y salmuera (30 ml), y se secó con MgSO₄. Se recristalizó el producto bruto con hexano/EtOAc (98/2) para dar el compuesto del título 23.1. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 2,65 (t, J=7,83 Hz, 2H) 2,94 (t, J=7,83 Hz, 2H) 3,71 (s, 3H) 5,08 (s, 2H) 6,95 (d, J=8,56 Hz, 2H) 7,16 (d, J=8,56 Hz, 2H) 7,34 - 7,50 (m, 5H).



2,2-Dimetil-3-(4-((fenilmetil)oxi)fenil)propanoato de metilo (23.2). A una disolución de diisopropilamido de litio, (9,0 ml, 2 M en heptano/THF/etilbenceno) en THF (30,0 ml) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (4,0 ml) se le añadió 3-(4-(benciloxi)fenil)propanoato de metilo 23.1 (4,00 g, 15 mmol) en THF (15,0 ml) a -78°C. Se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 0,5 horas, y entonces se añadió yodometano (1,11 ml, 17,80 mmol) a la mezcla. Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 0,6 horas. Se mantuvo la mezcla de reacción a -78°C y se añadió lentamente diisopropilamido de litio (8,0 ml, 2 M en heptano/THF/etilbenceno) a -78°C. Se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 10 minutos, entonces se añadió n-butil-litio (7,2 ml, 2,5 M en hexano). Entonces se agitó la mezcla de reacción durante 20 minutos a -78°C. Se añadió yodometano (2,22 ml, en exceso), y se agitó la reacción a la temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminó el disolvente a vacío, y se filtró la sal mediante Celite. Se purificó el producto bruto mediante columna de gel de sílice (eluyente con hexano/EtOAc, 90/10) proporcionando el producto 23.2. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,21 (s, 6H) 2,83 (s, 2H) 3,69 (s, 3H) 5,07 (s, 2H) 6,89 - 6,99 (m, 2H) 7,00 - 7,16 (m, 2H) 7,34 - 7,48 (m, 5H). EM-ESI (pos.) m/e: 543,1 (M+Na)⁺.

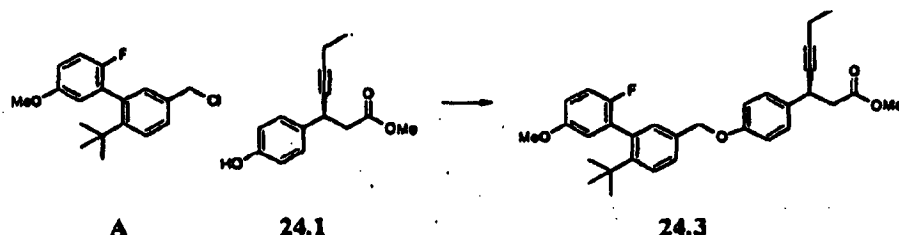


3-(4-Hidroxifenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (23.3) Se purgó con hidrógeno una mezcla de reacción de 3-(4-(benciloxi)fenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo 23.2 (0,60 g, 2 mmol) y paladio, al 10% en peso sobre carbono activado (0,04 ml, 0,4 mmol) en MeOH (10,0 ml) tres veces y entonces se agitó la mezcla de reacción bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró la reacción a vacío y se usó el producto bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI (pos.) m/e: 242,1 (M+MeOH)⁺.

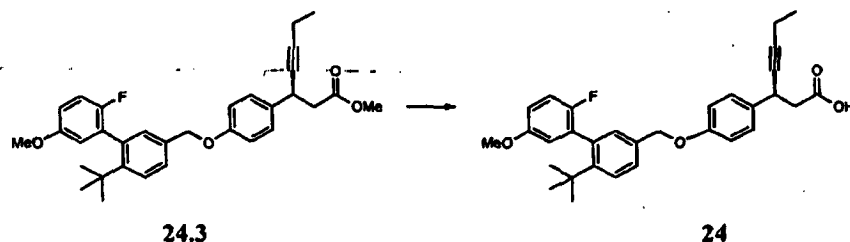


Ácido 3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-2,2-dimetilpropanoico (23). Se agitó una mezcla de reacción de 3-(4-hidroxifenil)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (24,0 mg, 115 μ mol), A (35,4 mg, 115 μ mol) y carbonato de cesio (75,1 mg, 230 μ mol) en DMSO (1,0 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron hidróxido de litio (0,3 ml, 3,33 M en agua) y DMSO (1,0 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se purificó la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa (de fase inversa) proporcionando el compuesto del título 23. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,14 (s, 6H) 1,23 (s, 9H) 2,79 (s, 2H) 3,79 (s, 3H) 5,04 (s, 2H) 6,84 (dd, $J=5,87, 3,13$ Hz, 1H) 6,90 (d, $J=8,61$ Hz, 2H) 6,96 (d, $J=3,91$ Hz, 1H) 7,07 - 7,12 (m, 4H) 7,44 (dd, $J=8,22, 1,96$ Hz, 1H) 7,64 (d, $J=8,22$ Hz, 1H). EM-ESI (neg.) m/e : 463,1 (M-H) $^+$.

Ejemplo 24

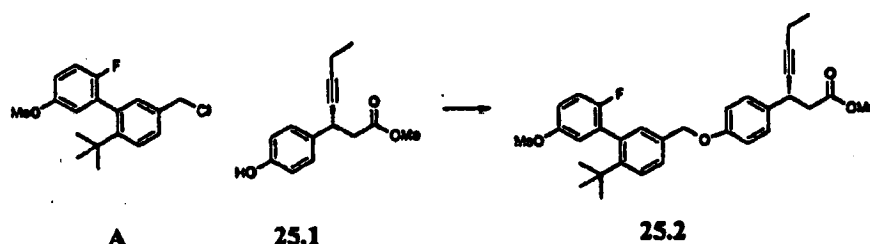


(3S)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-heptinoato de metilo (24.3). Se preparó 24.1 mediante un método basado en el notificado en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2006/0004012. A una disolución con agitación de (S)-3-(4-hidroxifenil)hept-4-inoato de metilo 24.1 (0,124 g, 0,53 mmol) en DMF (5,3 ml, 0,53 mmol) a 23°C se le añadió A (0,18 g, 0,59 mmol) seguido por carbonato de cesio (0,21 g, 0,64 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 17 horas. Se añadió agua a la reacción, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 24.3 (0,25 g, rendimiento del 93%). EM-ESI (pos.) m/e : 520,3 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}$).

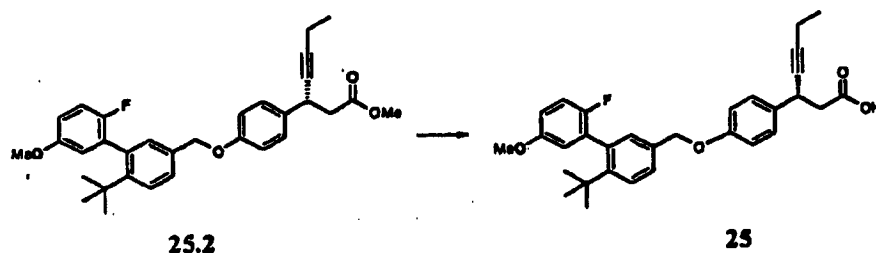


Ácido (3S)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-heptinoico (24). A una disolución con agitación de 24.3 (0,050 g, 0,10 mmol) en THF (2 ml, 0,2 mmol) y EtOH (2 ml, 0,2 mmol) a 23°C se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 1 M (1,00 ml, 1,0 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 18 horas. Entonces se concentró la mezcla resultante a vacío. Se añadió HCl 1 N para llevar el pH hasta 1, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 24 (28 mg, rendimiento del 57%) como un aceite incoloro. EM-ESI (neg.) m/e : 487,1 (M-H) $^+$.

Ejemplo 25

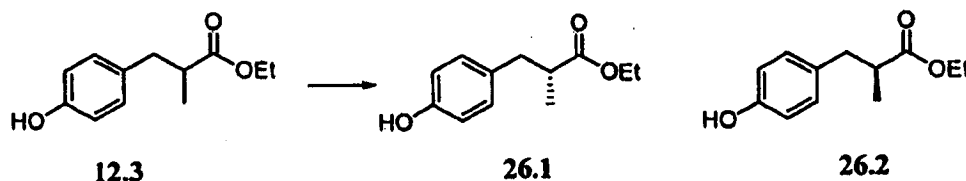


(3R)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-heptinoato de metilo (25.2). Se preparó 25.1 mediante un método basado en el notificado en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2006/0004012. A una disolución con agitación de (S)-3-(4-hidroxifenil)hept-4-inoato de metilo 25.1 (0,114 g, 0,49 mmol) en DMF (4,9 ml, 0,49 mmol) a 23°C se le añadió A (0,17 g, 0,54 mmol) seguido por carbonato de cesio (0,19 g, 0,59 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 17 horas. Se añadió agua a la reacción, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 25.2 (0,23 g, rendimiento del 93%).

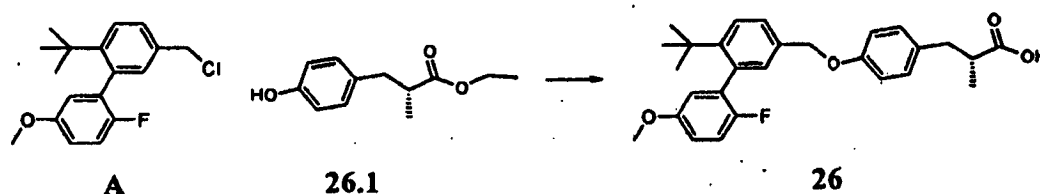


Ácido (3R)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-heptinoico (25). A una disolución con agitación de 25.2 (0,050 g, 0,10 mmol) en THF (2 ml, 0,2 mmol) y EtOH (2 ml, 0,2 mmol) a 23°C se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 1 M (1,00 ml, 1,0 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 19 horas. Entonces se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se añadió HCl 1 N para llevar el pH hasta 1, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 25 (28 mg, rendimiento del 56%) como un aceite incoloro. EM-ESI (neg.) m/e: 487,1 (M-H)⁺.

Ejemplo 26



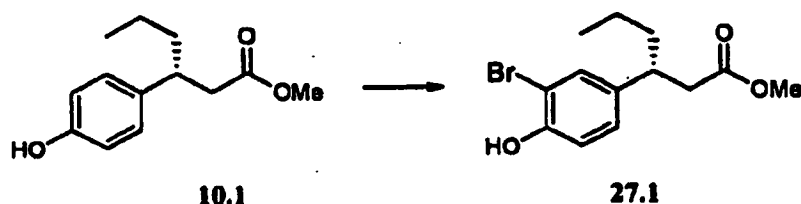
(R)-3-(4-Hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (26.1) y (S)-3-(4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (26.2). Se separó 12.3 racémico (0,40 g) mediante columna ChiralPak OJ-H, eluido con isopropanol al 10% en hexano proporcionando dos compuestos enantioméricamente puros, (R)-3-(4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (26.1) y (S)-3-(4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (26.2). EM-ESI (pos.) m/e: 209,1 (M+H)⁺. Se cree que 26.1 y 26.2 tienen la estereoquímica mostrada, pero esto podría ser incorrecto. Por tanto, la estereoquímica de los productos y los productos intermedios mostrada en los ejemplos 26 y 31 podría ser la opuesta a la mostrada. Sin embargo, se usaron tanto 26.1 como 26.2 para generar estos compuestos de ejemplo de modo que se sintetizaron ambos enantiómeros.



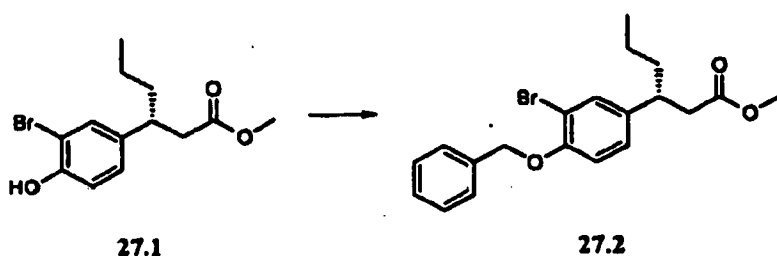
Ácido (2R)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-2-metilpropanoico (26). Se agitó una mezcla de reacción de (R)-3-(4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (40,0 mg, 192 µmol), 5-(clorometil)-

- 5 2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo A (58,9 mg, 192 μ mol) y carbonato de cesio (125,1 mg, 384 μ mol) en DMSO (1,0 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron hidróxido de litio (0,3 ml, 3,33 M en agua) y DMSO (1,0 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se purificó la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa (de fase inversa) proporcionando el compuesto del título 26. ^1H -RMN (400 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,11 (d, $J=6,65$ Hz, 3H) 1,23 (s, 9H) 2,62 - 2,71 (m, 2H) 2,89 (s, 1H) 3,79 (s, 3H) 5,04 (s, 2H) 6,84 - 6,98 (m, 4H) 7,07 - 7,15 (m, 4H) 7,44 (dd, $J=8,22$, 1,96 Hz, 1H) 7,64 (d, $J=8,22$ Hz, 1H). EM-ESI (neg.) m/e : 449,2 (M-H) $^+$.

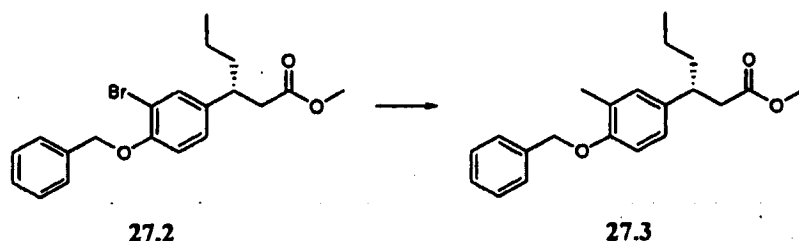
Ejemplo 27 (ejemplo de referencia)



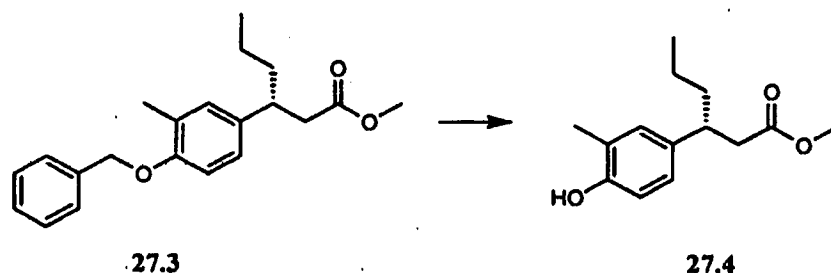
- 10 (3R)-3-(3-Bromo-4-hidroxifenil)hexanoato de metilo (27.1). A 10.1 (50 mg, 0,23 mmol) se le añadió Br_2 (36 mg, 11,6 μ l, 0,23 mmol) en AcOH (1 ml) a temperatura ambiente. Tras 1 hora, desapareció el color rojo proporcionando una disolución de color naranja pálido. Se concentró la disolución y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc a del 0 al 50%/hexanos) produciendo 27.1 (0,0629 g, rendimiento del 90,8%).



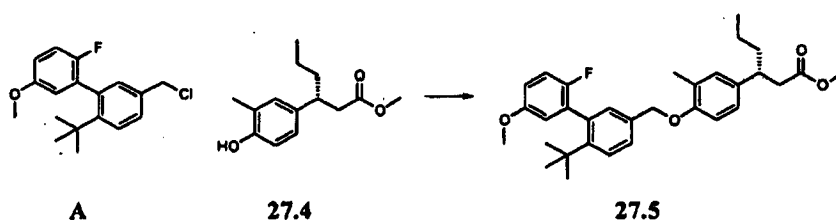
- 15 (3R)-3-(3-Bromo-4-((fenilmetil)oxi)fenil)hexanoato de metilo (27.2). A un matraz que contenía 27.1 (0,900 g, 2,99 mmol) y carbonato de cesio (1,27 g, 3,88 mmol) en 8 ml de DMF se le añadió bromuro de bencilo (0,43 ml, 3,59 mmol), y se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con EtOAc . Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y entonces se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc a del 0 al 20%/hexanos) proporcionando
- 20 27.2 (1,00 g, rendimiento del 86%).



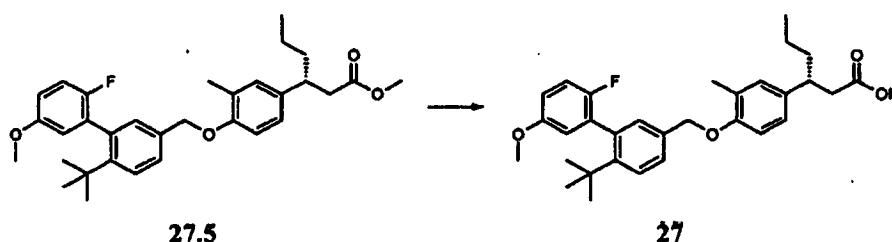
- 25 (3R)-3-(3-Metil-4-((fenilmetil)oxi)fenil)hexanoato de metilo (27.3). A un matraz cargado con 27.2 (0,8986 g, 2,30 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,265 g, 0,230 mmol) y carbonato de potasio (0,635 g, 4,59 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió trimetilboroxina (0,959 ml, 6,89 mmol). Entonces se calentó la mezcla resultante a 100°C durante la noche. Se dejó que la reacción se enfriara y entonces se filtró y se concentró. Se purificó el producto mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc a del 0 al 20%/hexanos) produciendo 27.3 (0,46 g, rendimiento del 61%).



(3R)-3-(4-Hidroxi-3-metilfenil)hexanoato de metilo (27.4). A un matraz que contenía 27.3 (0,4140 g, 1,268 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió Pd al 10%/C (0,20 g, 1,88 mmol). Se selló el matraz con un septo de goma. A este sistema se le añadió EtOAc (10 ml) y entonces se aplicó vacío seguido por la adición de gas H₂ (se repitió esto tres veces). Se colocó un globo en el matraz y se agitó la reacción bajo H₂ durante la noche. Se filtró la reacción, se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc a del 0 al 20%/hexanos) produciendo 27.4 (0,102 g, rendimiento del 34%).

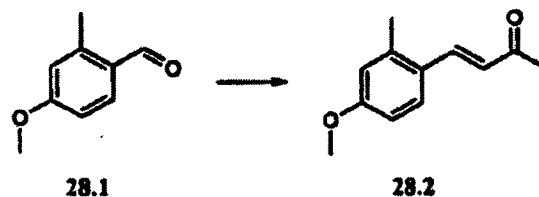


(3R)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)-3-metilfenil)hexanoato de metilo (27.5). A un matraz que contenía 27.4 (0,020 g, 0,085 mmol) y carbonato de cesio (0,036 g, 0,110 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió A (0,031 g, 0,102 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron, y entonces se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc a del 0 al 20%/hexanos) proporcionando 27.5 (0,039 g, rendimiento del 90%).



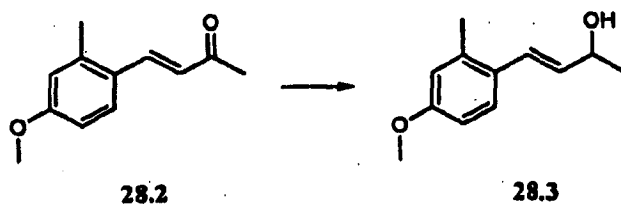
Ácido (3R)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)-3-metilfenil)hexanoico (27). A una disolución de 27.5 (0,039 g, 0,076 mmol) en THF/MeOH (2/1) (1,5 ml) se le añadió LiOH (0,50 ml, 0,50 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a 23°C, se extinguió con HCl 1 N en exceso, y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc a del 0 al 40%/hexanos) produciendo 27 (0,024 g, rendimiento del 64%). EM-ESI (neg.) m/e: 491,2 (M-H)⁺.

Ejemplo 28 (ejemplo de referencia)

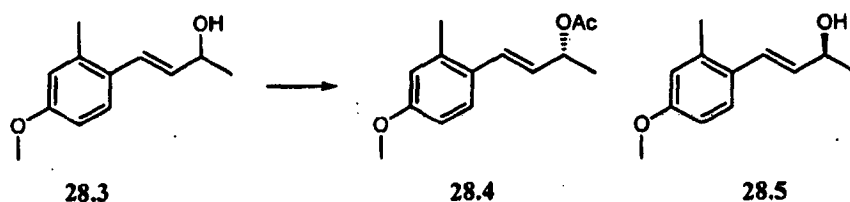


(E)-4-(4-Metoxi-2-metilfenil)but-3-en-2-ona (28.2). A una disolución con agitación de 28.1 (disponible comercialmente de Aldrich, n.º CAS 52289-54-0, 5,00 g, 33,0 mmol) en acetona (100 ml) a 23°C se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 1 N (40,00 ml, 40,0 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 17 horas. Se concentró la mezcla de reacción resultante a vacío, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró y

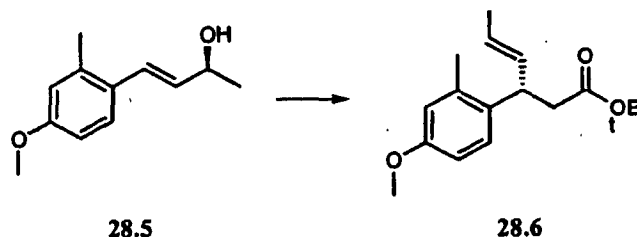
se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30%/hexano) produciendo el compuesto 28.2 como un sólido amarillo.



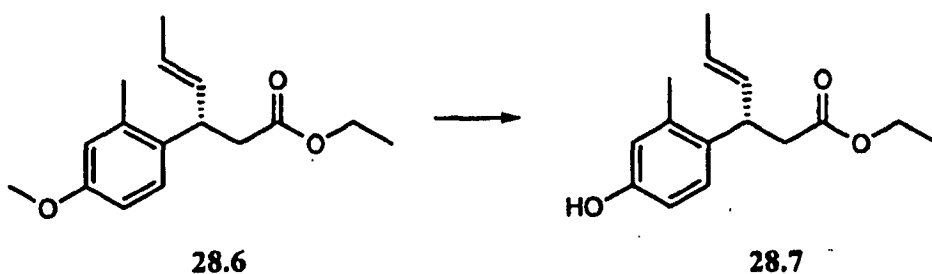
- 5 (E)-4-(4-Metoxi-2-metilfenil)but-3-en-2-ol (28.3). A una disolución con agitación de 28.2 (1,00 g, 5,20 mmol) en EtOH (20 ml) a 23°C se le añadió borohidruro de sodio (398 mg, 10,5 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 17 horas. Entonces se concentró la reacción a vacío. Se añadió agua a la mezcla, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30%/hexano) produciendo el compuesto 28.3 (1,00, 99%).



- 10 (S,E)-4-(4-Metoxi-2-metilfenil)but-3-en-2-ol (28.5). A una disolución con agitación de 28.3 (1,00 g, 5,20 mmol) en 2-metoxi-2-metilpropano (5,00 ml, 42,0 mmol) y acetato de vinilo (1,00 ml, 10,8 mmol) a 23°C se le añadió Amano Lipase PS, de *Burkholderia cepacia* (0,100 g). Se agitó la mezcla resultante durante 4 días. Entonces se filtró la disolución y se concentró a vacío. Se purificó el producto resultante mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30%/hexano) produciendo un aceite transparente 28.4 y un sólido 28.5. Se llevó a cabo la determinación del % de e.e. de 28.5 en una columna OJ-H de Daicel Chemical Industries (2-propanol al 5%/hexano) produciendo 28.5 con un e.e. del 93,9%. La recrystalización adicional proporcionó 28.5 con un e.e. del 99%. EM-ESI (pos.) m/e: 175,1 (M-H₂O)⁺.
- 15

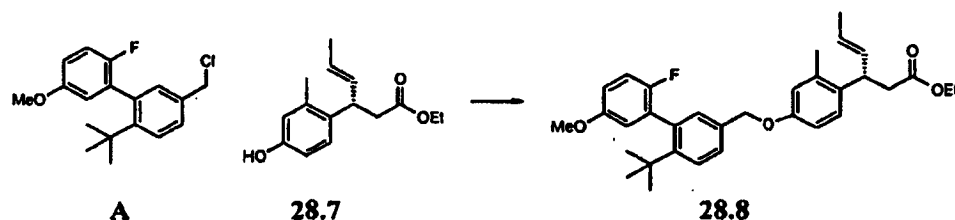


- 20 (S,E)-3-(4-Metoxi-2-metilfenil)hex-4-enoato de etilo (28.6). A una disolución con agitación de (S,E)-4-(4-metoxi-2-metilfenil)but-3-en-2-ol 28.5 (2,00 g, 10 mmol) (e.e. del 99%) en ortoacetato de trietilo (20 ml, 109 mmol) a 23°C se le añadió ácido propanoico (0,01 ml, 0,1 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 155°C, y se agitó durante 24 horas. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Se purificó el producto resultante mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10%/hexano) produciendo el compuesto (S,E)-3-(4-metoxi-2-metilfenil)hex-4-enoato de etilo 28.6 (1,22 g, rendimiento del 45%) como un aceite transparente. EM-ESI (pos.) m/e: 280,1 (M+H₂O), 263,1 (M+H).
- 25

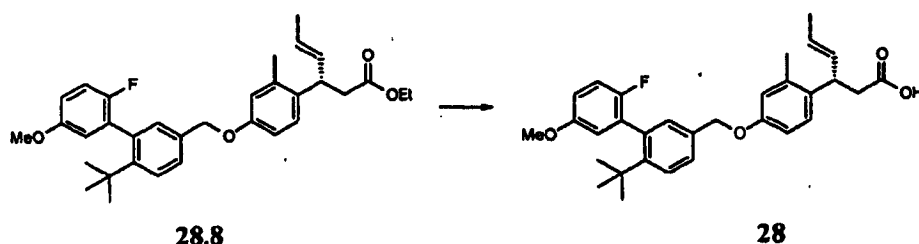


(S,E)-3-(4-Hidroxí-2-metilfenil)hex-4-enoato de etilo (28.7). A una disolución con agitación de (S,E)-3-(4-metoxi-2-

metilfenil)hex-4-enoato de etilo 28.6 (0,500 g, 2 mmol) en DCM (19 ml, 2 mmol) a 0°C se le añadió tribromuro de boro (9 ml, 9 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 1 hora. Se extinguió la reacción mediante la adición de tampón de pH 7. Se extrajo la mezcla resultante con DCM. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto resultante mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10%/hexano) produciendo (S,E)-3-(4-hidroxi-2-metilfenil)hex-4-enoato de etilo (28.7) (0,12 g, rendimiento del 25%) como un aceite incoloro. EM-ESI (pos.) m/e: 266,2 (M+H₂O), 249,1 (M+H).

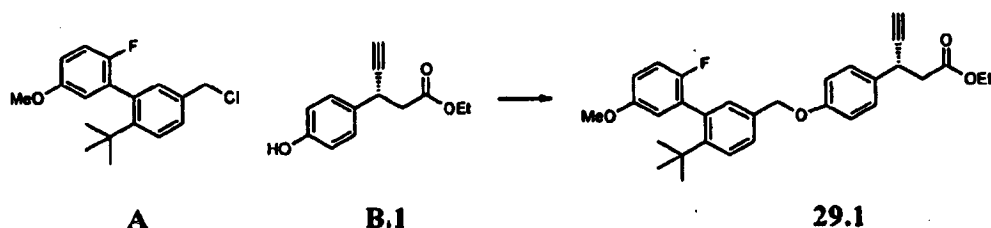


(3S,4E)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)-2-metilfenil)-4-hexenoato de etilo (28.8). A una disolución con agitación de (S)-3-(4-hidroxifenil)hept-4-inoato de metilo 28.7 (0,037 g, 0,1 mmol) en DMF (1,0 ml, 0,1 mmol) a 23°C se le añadió A (0,05 g, 0,2 mmol) seguido por carbonato de cesio (0,06 g, 0,2 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 19 horas. Se añadió agua a la reacción, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto resultante mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 28.8 (0,07 g, rendimiento del 91%). EM-ESI (pos.) m/e: 536,2 (M+H₂O)⁺.

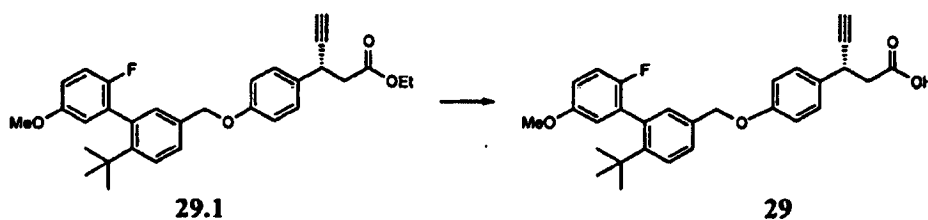


Ácido (3S,4E)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)-2-metilfenil)-4-hexenoico (28). A una disolución con agitación de 28.8 (0,070 g, 0,13 mmol) en THF (2 ml, 0,2 mmol) y EtOH (2 ml, 0,2 mmol) a 23°C se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 1 M (1,00 ml, 1,0 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 18 horas. Entonces se concentró la reacción a vacío. Se añadió HCl 1 N para llevar el pH hasta 1, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto resultante mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 28 (44 mg, rendimiento del 67%) como un aceite incoloro. EM-ESI (neg.) m/e: 979,5 (2M-H)⁺, 489,2 (M-H)⁺.

Ejemplo 29

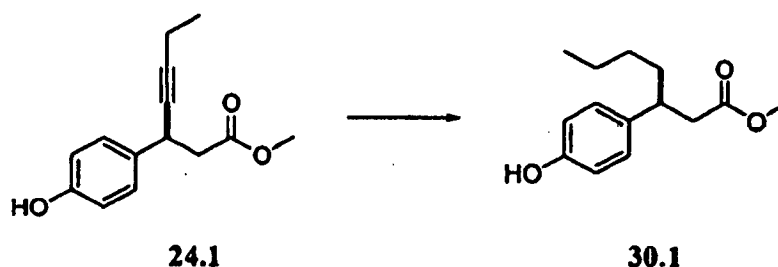


(3S)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-pentinoato de etilo (29.1). A una disolución con agitación de (S)-3-(4-hidroxifenil)pent-4-inoato de etilo B.1 (0,025 g, 0,11 mmol) en DMF (2,00 ml, 0,11 mmol) a 23°C se le añadió A (0,039 g, 0,13 mmol) seguido por carbonato de cesio (0,045 g, 0,14 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 17 horas. Se añadió agua a la reacción, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 29.1 (0,047 g, rendimiento del 84%). EM-ESI (pos.) m/e: 506,2 (M+H₂O).

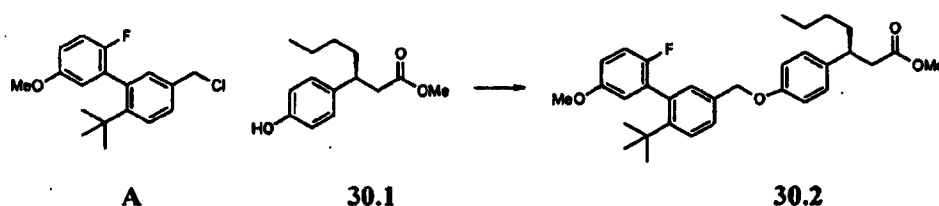


Ácido (3S)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-pentinoico (29). A una disolución con agitación de 29.1 (0,047 g, 0,096 mmol) en THF (2 ml, 0,2 mmol) y EtOH (2 ml, 0,2 mmol) a 23°C se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 1 M (1,00 ml, 1,0 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 19 horas, y entonces se concentró a vacío. Se añadió HCl 1 N para llevar el pH hasta 1, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 29 (24 mg, rendimiento del 54%) como un aceite incoloro. EM-ESI (neg.) m/e: 919,3 (2M-H)⁺, 459,1 (M-H)⁺.

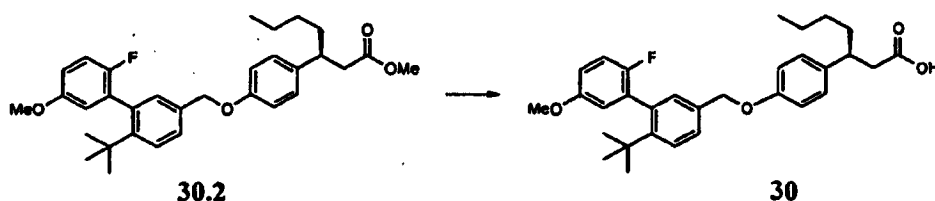
Ejemplo 30



(S)-3-(4-Hidroxifenil)heptanoato de metilo (30.1). A una disolución con agitación de 24.1 (0,071 g, 0,3 mmol) en EtOAc (3 ml) a 23°C se le añadió paladio sobre carbono (0,03 g, 0,3 mmol). Se colocó la reacción bajo una atmósfera de hidrógeno y entonces se agitó a temperatura ambiente. Tras 5 horas, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de sílice y entonces se concentró. Tras la concentración, se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0%-20%/hexano) proporcionando 30.1 (0,06 g, 83%). EM-ESI (pos.) m/e: 237,1 (M+H)⁺.



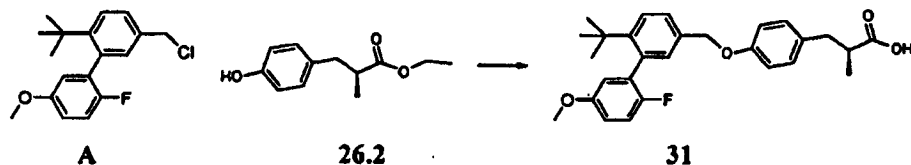
(3S)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)heptanoato de metilo (30.1). A una disolución con agitación de (S)-3-(4-hidroxifenil)heptanoato de metilo 30.1 (0,025 g, 0,11 mmol) en DMF (2,00 ml, 0,11 mmol) a 23°C se le añadió A (0,036 g, 0,12 mmol) seguido por carbonato de cesio (0,041 g, 0,13 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 17 horas. Se añadió agua a la reacción, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto resultante mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 30.2 (0,054 g, rendimiento del 100%). EM-ESI (pos.) m/e: 524,2 (M+H₂O).



Ácido (3S)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)heptanoico (30). A una disolución con agitación de 30.1 (0,054 g, 0,11 mmol) en THF (2 ml, 0,2 mmol) y EtOH (2 ml, 0,2 mmol) a 23°C se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 1 M (1,00 ml, 1,0 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 19 horas. Entonces se concentró la reacción a vacío, y se añadió HCl 1 N para llevar el pH hasta 1. Se extrajo la mezcla

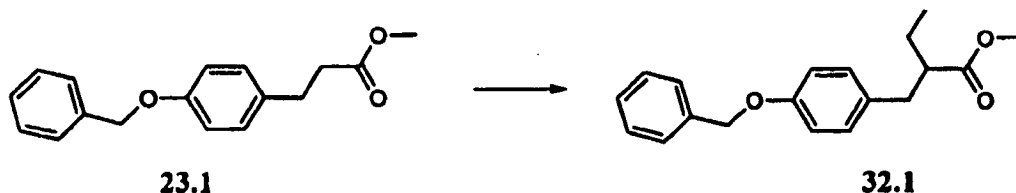
resultante con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto resultante mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 30 (40 mg, rendimiento del 76%) como un aceite incoloro. EM-ESI (neg.) m/e: 983,5 (2M-H)⁺, 491,2 (M-H)⁺.

Ejemplo 31

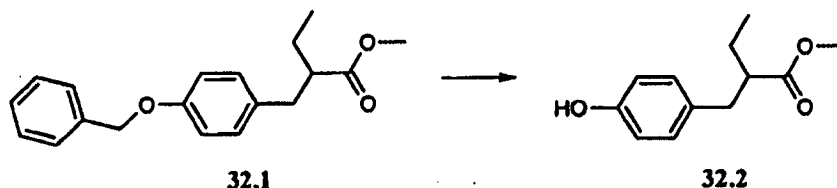


Ácido (2S)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-2-metilpropanoico (31) Se agitó una mezcla de reacción de (S)-3-(4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo 26.2 (45,0 mg, 216 μ mol), 5-(clorometil)-2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo A (66,3 mg, 216 μ mol) y carbonato de cesio (141,0 mg, 432 μ mol) en DMSO (1,0 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. Véase el ejemplo 26, es posible que 26.2 sea el enantiómero del compuesto mostrado y que 26.1 sea el enantiómero mostrado aunque se cree que 26.2 es el enantiómero mostrado. Se añadieron hidróxido de litio (563,7 mg, 1729 μ mol) y DMSO (1,0 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se purificó la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa (de fase inversa) proporcionando el compuesto del título 31. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃CN) δ ppm 1,01 (d, J=6,85 Hz, 3H), 1,13 (s, 9H), 2,51 - 2,61 (m, 2H), 2,77 - 2,83 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 6,74 (dd, J=6,11, 3,18 Hz, 1H), 6,80 - 6,88 (m, 3H), 6,97 - 7,05 (m, 4H), 7,34 (dd, J=8,31, 1,96 Hz, 1H), 7,54 (d, J=8,31 Hz, 1H). EM-ESI (neg.) m/e: 449,2 (M-H)⁺.

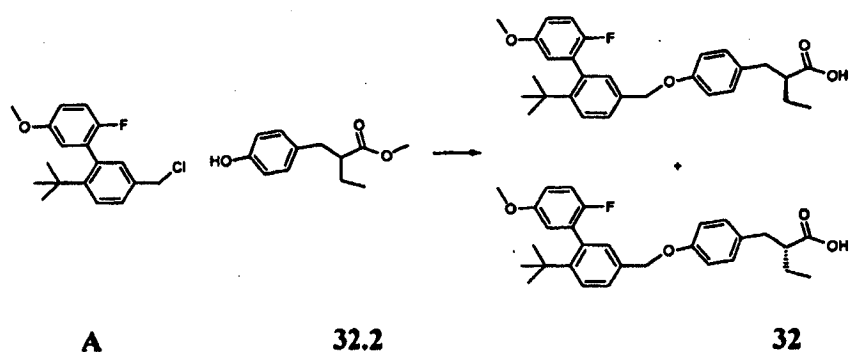
Ejemplo 32



2-((4-((Fenilmetil)oxi)fenil)metil)butanoato de metilo (32.1). A una disolución de diisopropilamido de litio (6,5 ml, 2,0 M en heptano/THF/etilbenceno) en THF (25,0 ml) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (5,0 ml) se le añadió 3-(4-(benciloxi)fenil)propanoato de metilo 23.1 (3,00 g, 11 mmol) en THF (10 ml) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (2,5 ml) a -78°C. Se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 30 minutos y entonces se añadió yodoetano (1,0 ml, 13 mmol) en THF (5,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 20 minutos. Entonces se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se extinguió la reacción con agua (30,0 ml) y se concentró la mezcla a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (2 x 25 ml), y se secó con Na₂SO₄. Se purificó el residuo mediante columna de gel de sílice (eluyente con hexano/EtOAc; 85/15) proporcionando el compuesto del título 32.1. EM-ESI (pos.) m/e: 299,0 (M+H)⁺.

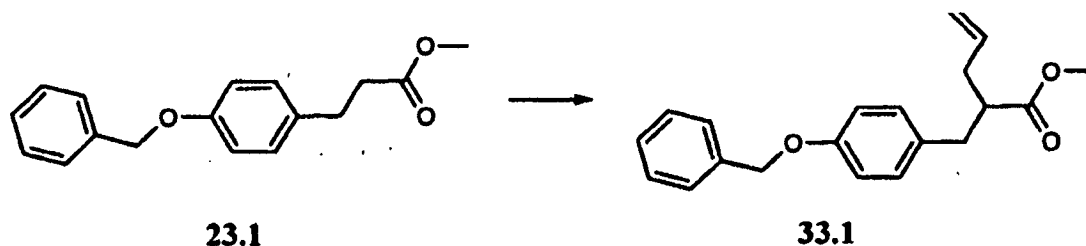


2-(4-Hidroxibencil)butanoato de metilo (32.2) Se purgó con hidrógeno una mezcla de reacción de 2-(4-(benciloxi)bencil)butanoato de metilo 32.1 (1,20 g, 4 mmol) y paladio, al 10% en peso sobre carbono activado (0,80 g, 0,8 mmol) en MeOH (20 ml) tres veces y entonces se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno durante la noche. Se filtró el catalizador y se eliminó el disolvente. Se usó el producto bruto en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI (pos.) m/e: 209,1 (M+H)⁺.

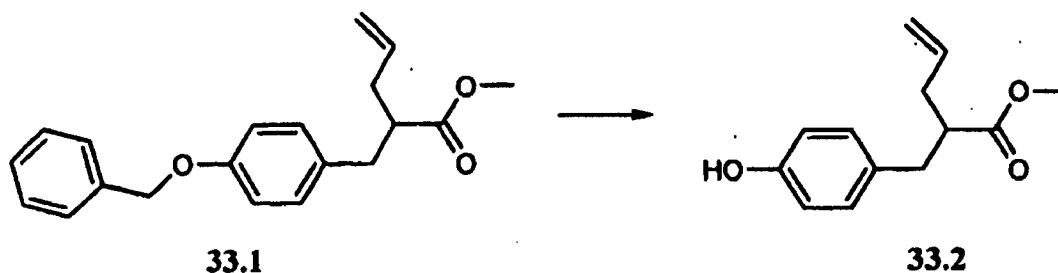


Ácido 2-((4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)metil)butanoico (32) Se agitó una mezcla de reacción de 2-(4-hidroxibencil)butanoato de metilo 32.2 (45,0 mg, 216 μ mol), 5-(clorometil)-2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo A (66,3 mg, 216 μ mol) y carbonato de cesio (141 mg, 432 μ mol) en DMSO (1,0 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron hidróxido de litio (0,5 ml, 3,33 mmol/ml en agua) y DMSO (2,0 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se purificó la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa (de fase inversa) proporcionando el compuesto del título 32 como una mezcla racémica. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CD_3CN) δ ppm. 0,84 (t, $J=7,43$ Hz, 3H) 1,13 (s, 9H) 1,42 - 1,54 (m, 2H) 2,43 (m, 1H) 2,63 (m, 1H) 2,70 (m, 1H) 3,69 (s, 3H) 4,94 (s, 2H) 6,73 - 6,88 (m, 4H) 6,97 - 7,05 (m, 4H) 7,34 (dd, $J=8,41$, 2,15 Hz, 1H) 7,54 (d, $J=8,22$ Hz, 1H). EM-ESI (neg.) m/e : 463,3 (M-H) $^+$.

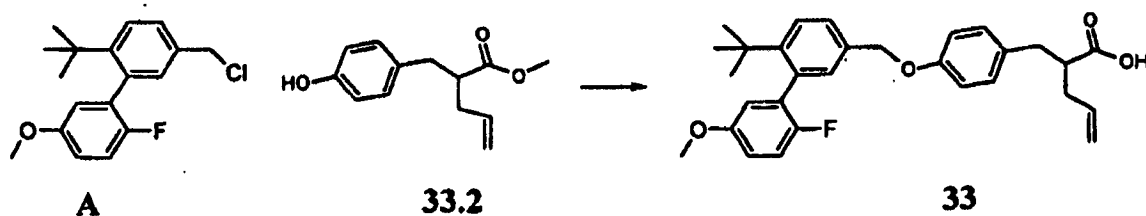
Ejemplo 33



2-((4-((Fenilmetil)oxi)fenil)metil)-4-pentenoato de metilo (33.1). A una disolución de diisopropilamiduro de litio (6,5 ml, 13,0 mmol, 2,0 M en heptano/THF/etilbenceno) en THF (25,0 ml) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (5,0 ml) se le añadió lentamente 3-(4-(benciloxi)fenil)propanoato de metilo 23.1 (3,00 g, 11 mmol) en THF (10 ml) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (2,5 ml) a -78°C . Se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 30 minutos y entonces se añadió yoduro de alilo (1,08 ml, 13,0 mmol) en THF (5,0 ml). Se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 20 minutos. Entonces se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se extinguió la reacción con agua (30,0 ml). Se concentró el disolvente a vacío, y se disolvió el residuo en EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera (2 x 25 ml) y entonces se secó con Na_2SO_4 . Se purificó el producto así obtenido en una columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto del título 33.1. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,29 - 2,34 (m, 1H) 2,39 - 2,44 (m, 1H) 2,63 - 2,79 (m, 2H) 2,91 - 2,96 (m, 1H) 3,64 (s, 3H) 5,06 - 5,18 (m, 4H) 5,67 - 5,85 (m, 1H) 6,88 - 7,03 (m, 2H) 7,03 - 7,18 (m, 2H) 7,34 - 7,49 (m, 5H).

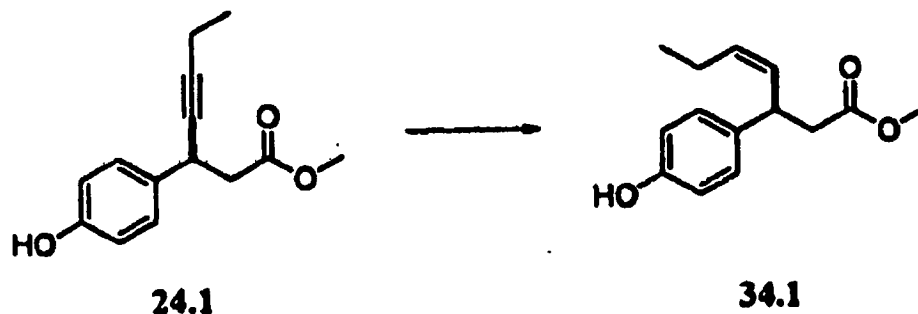


2-((4-Hidroxifenil)metil)-4-pentenoato de metilo (33.2). Se preparó el compuesto 33.2 tal como se describe en el ejemplo 41. EM-ESI (pos.) m/e : 221,1 (M+H) $^+$.



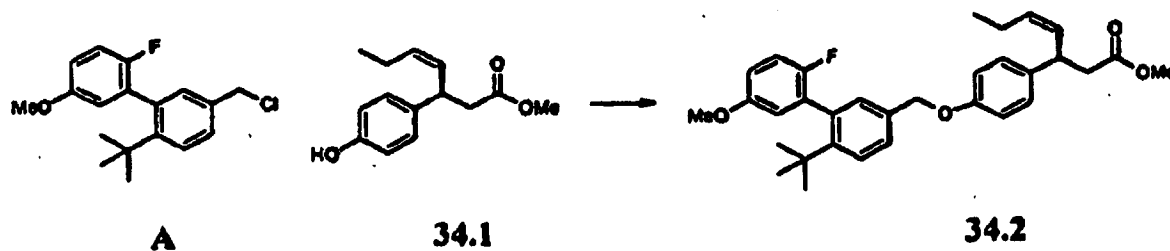
5 Ácido 2-(((4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)metil)-4-pentenoico (33). Se preparó el compuesto 33 tal como se describe en el ejemplo 41. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃CN) δ ppm 1,18 (s, 9H) 2,19 - 2,32 (m, 2H) 2,62 - 2,71 (m, 2H) 2,76 - 2,80 (m, 1H) 3,75 (s, 3H) 4,99 (s, 2H) 5,02 (m, 2H) 5,77 (m, 1H) 6,80 (dd, J=5,87, 3,18 Hz, 1H) 6,85 - 6,93 (m, 3H) 7,03 - 7,11 (m, 4H) 7,39 (dd, J=8,31, 1,96 Hz, 1H) 7,59 (d, J=8,56 Hz, 1H). EM-ESI (neg.) m/e: 475,1 (M-H)⁺.

Ejemplo 34



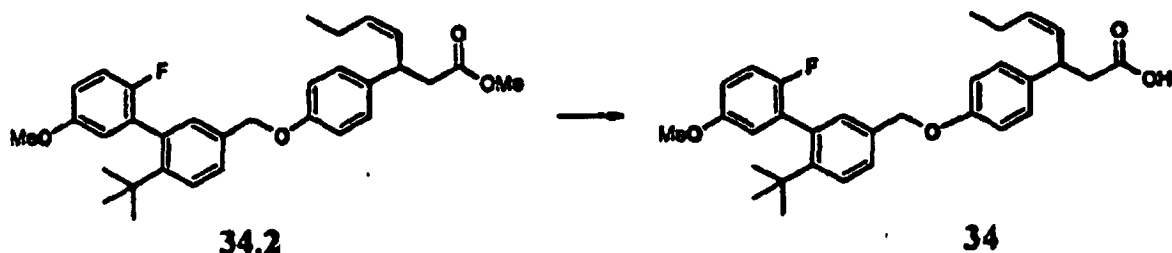
10 (R,Z)-3-(4-Hidroxifenil)hept-4-enoato de metilo (34.1). Se preparó (S)-3-(4-hidroxifenil)hept-4-inoato de metilo 24.1 mediante un método basado en el notificado en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2006/0004012. A una disolución con agitación de 24.1 (0,077 g, 0,3 mmol) en EtOAc (3 ml) a 23°C se le añadió quinolina (0,08 ml, 0,7 mmol), seguido por catalizador de Lindlar (0,004 g, 0,03 mmol). Se colocó la reacción bajo una atmósfera de hidrógeno y entonces se agitó a temperatura ambiente. Tras 15 horas, se añadió agua a la mezcla, y se extrajo la mezcla con EtOAc. Tras la concentración, se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0%-20%/hexano) proporcionando (R,Z)-3-(4-hidroxifenil)hept-4-enoato de metilo 34.1 (0,073 g, 94%). EM-ESI (pos.) m/e: 235,1 (M+H)⁺.

15



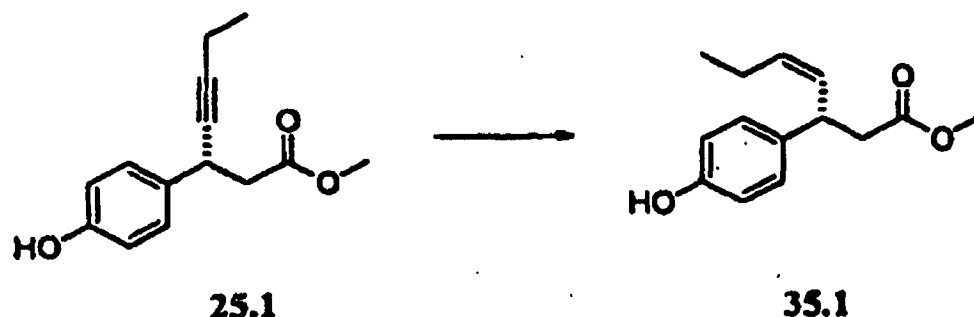
20 (3R,4Z)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-heptenoato de metilo (34.2). A una disolución con agitación de (R,Z)-3-(4-hidroxifenil)hept-4-enoato de metilo 34.1 (0,025 g, 0,11 mmol) en DMF (2,00 ml, 0,11 mmol) a 23°C se le añadió A (0,036 g, 0,12 mmol) seguido por carbonato de cesio (0,042 g, 0,13 mmol). Entonces se agitó la mezcla de reacción durante 17 horas. Se añadió agua a la reacción, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto así obtenido mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 34.2 (0,050 g, rendimiento del 93%). EM-ESI (pos.) m/e: 522,2 (M+H₂O).

25

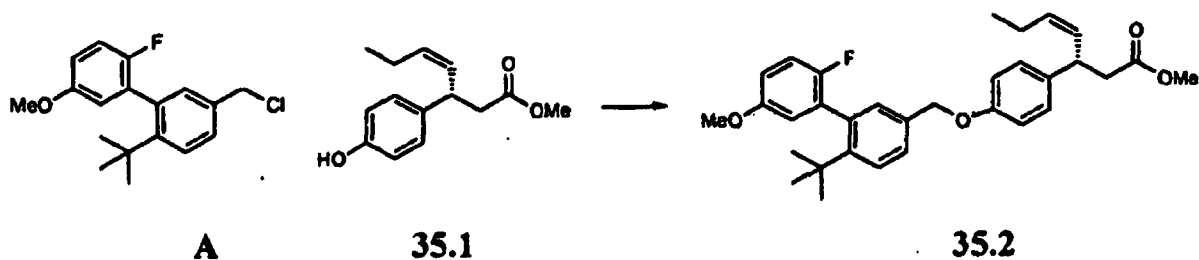


Ácido (3R,4Z)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-heptenoico (34). A una disolución con agitación de 34.2 (0,050 g, 0,10 mmol) en THF (2 ml, 0,2 mmol) y EtOH (2 ml, 0,2 mmol) a 23°C se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 1 M (1,00 ml, 1,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 21 horas y se concentró a vacío. Se añadió HCl 1 N para llevar el pH hasta 1, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto resultante mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 34 (35 mg, rendimiento del 71%) como un aceite incoloro. EM-ESI (neg.) m/e: 979,5 (2M-H)⁺, 489,2 (M-H)⁺.

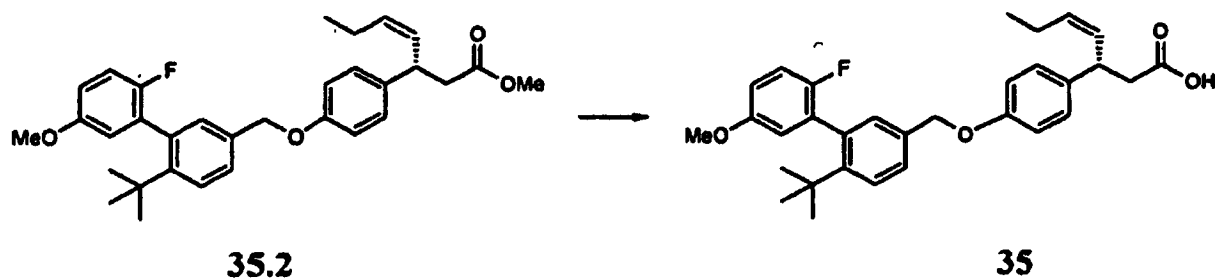
Ejemplo 35



(S,Z)-3-(4-Hidroxifenil)hept-4-enoato de metilo (35.1). Se preparó el compuesto 25.1 mediante un método basado en el notificado en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2006/0004012. A una disolución con agitación de 25.1 (0,063 g, 0,3 mmol) en EtOAc (3 ml) a 23°C se le añadió quinolina (0,06 ml, 0,5 mmol), seguido por catalizador de Lindlar (0,003 g, 0,03 mmol). Se colocó la reacción a 101,3 kPa (una atmósfera) de hidrógeno y entonces se agitó a temperatura ambiente. Tras 15 horas, se añadió agua a la mezcla y entonces se extrajo la mezcla con EtOAc. Tras la concentración, se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0%-20%/hexano) proporcionando (S,Z)-3-(4-hidroxifenil)hept-4-enoato de metilo 35.1 (0,063 g, 99%). EM-ESI (pos.) m/e: 235,1 (M+H)⁺.

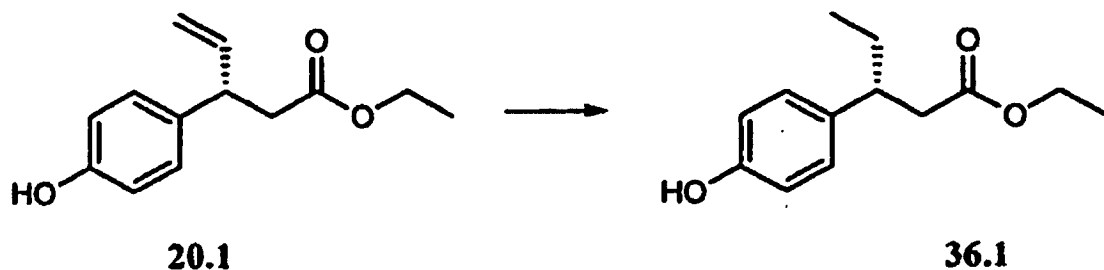


(3S,4Z)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-heptenoato de metilo (35.2). A una disolución con agitación de (S,Z)-3-(4-hidroxifenil)hept-4-enoato de metilo 35.1 (0,025 g, 0,11 mmol) en DMF (2,00 ml, 0,11 mmol) a 23°C se le añadió A (0,036 g, 0,12 mmol) seguido por carbonato de cesio (0,042 g, 0,13 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 17 horas. Se añadió agua a la reacción, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 35.2 (0,047 g, rendimiento del 87%). EM-ESI (pos.) m/e: 522,2 (M+H₂O).

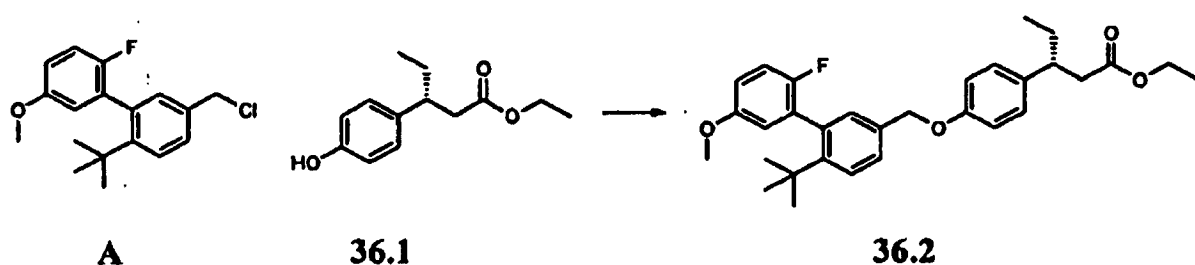


Ácido (3S,4Z)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-heptenoico (35). A una disolución con agitación de 35.2 (0,047 g, 0,09 mmol) en THF (2 ml, 0,2 mmol) y EtOH (2 ml, 0,2 mmol) a 23°C se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 1 M (1,00 ml, 1,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 22 horas, y entonces se concentró a vacío. Se añadió HCl 1 N para llevar el pH hasta 1, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto así obtenido mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 35 (19 mg, rendimiento del 42%) como un aceite incoloro. EM-ESI (neg.) m/e: 979,5 (2M-H)⁺, 489,2 (M-H)⁺.

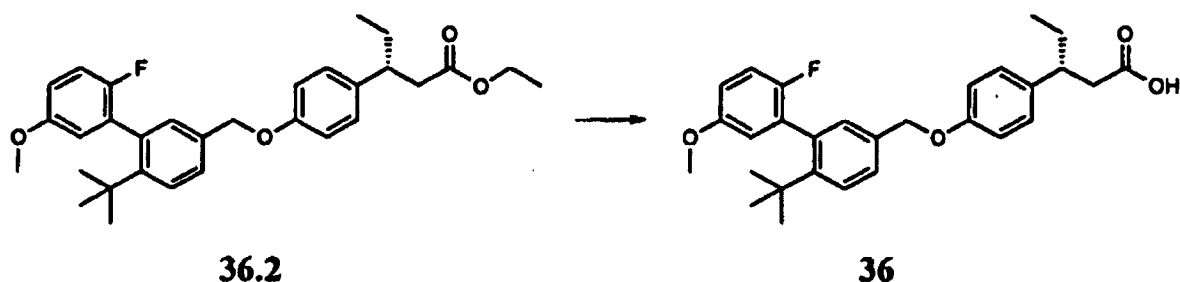
Ejemplo 36



(3R)-3-(4-Hidroxifenil)-4-pentenoato de etilo (36.1). Se purgó un matraz de 50 ml que contenía una disolución de 20.1 (0,15 g, 0,68 mmol) en EtOAc (10 ml) con N₂, y se le añadió paladio, al 10% en peso (seco), sobre polvo de carbono, húmedo (0,145 g, 0,136 mmol). Entonces se purgó el vial con H₂ y se agitó el contenido durante la noche bajo un globo de H₂. Se filtró la mezcla negra a través de un lecho de Celite y se concentró produciendo un aceite rosa. Se purificó el producto así obtenido mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 10%/hexanos) produciendo 36.1 (0,148 g, rendimiento del 97,8%).

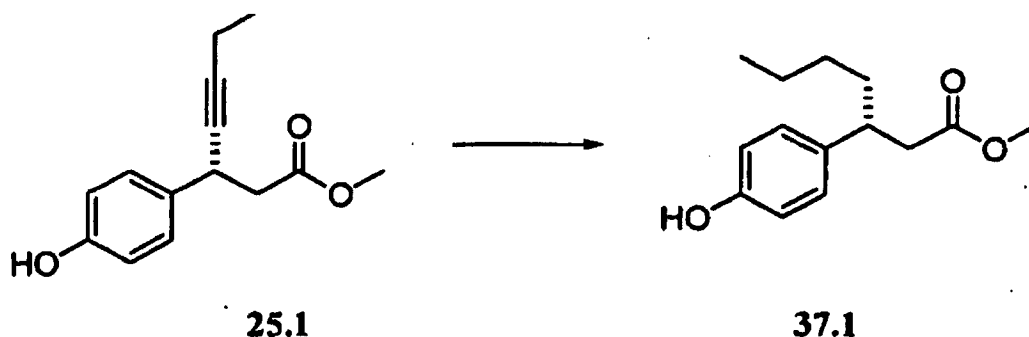


(3R)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)pentanoato de etilo (36.2). A un matraz que contenía 36.1 (0,0300 g, 0,135 mmol) y carbonato de cesio (0,057 g, 0,18 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió A (0,050 g, 0,16 mmol), y se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y entonces se purificaron mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc a del 0 al 20%/hexanos) proporcionando 36.2 (0,056 g, rendimiento del 84%).

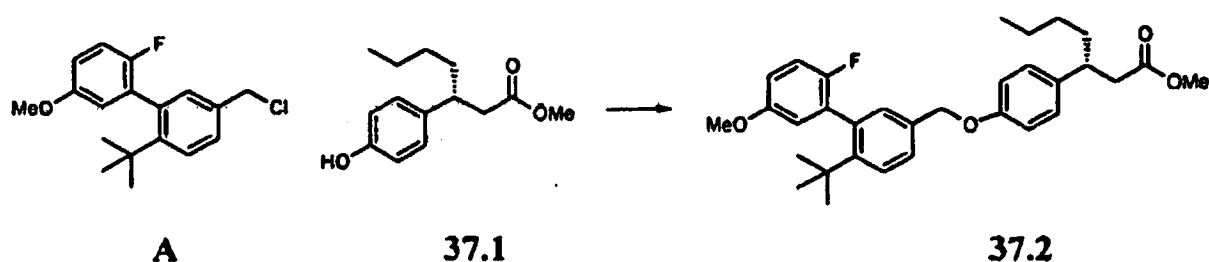


Ácido (3R)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)pentanoico (36). A una disolución de 36.2 (0,056 g, 0,114 mmol) en THF/MeOH (2/1) (1,5 ml) se le añadió una disolución de hidróxido de litio 1 M (0,50 ml, 0,50 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a 23°C, y entonces se extinguió con HCl 1 N en exceso y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc del 0 al 40%/hexanos) produciendo 36 (0,046 g, rendimiento del 87%). EM-ESI (neg.) m/e: 463,3 (M-H)⁺.

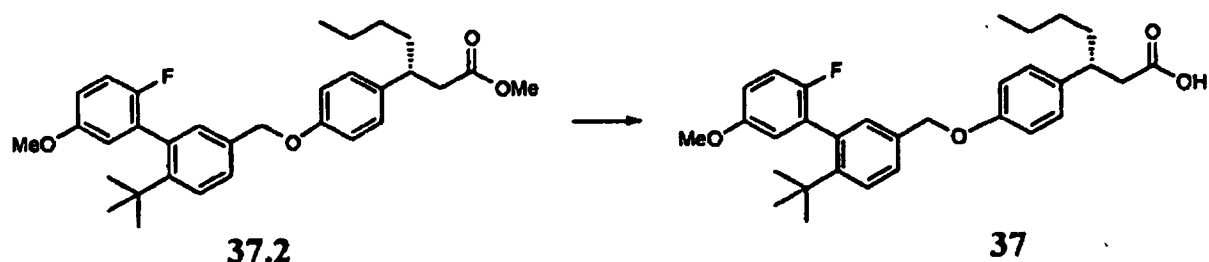
Ejemplo 37



(R)-3-(4-Hidroxifenil)heptanoato de metilo (37.1). A una disolución con agitación de 25.1 (0,067 g, 0,3 mmol) en EtOAc (3 ml) a 23°C se le añadió paladio sobre carbono (0,03 g, 0,3 mmol). Se colocó la reacción bajo una atmósfera de hidrógeno y entonces se agitó a temperatura ambiente. Tras 5 horas, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de gel de sílice y entonces se concentró. Tras la concentración, se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0%-20%/hexano) proporcionando 37.1 (0,065 g, 95%). EM-ESI (pos.) m/e: 237,1 (M+H)⁺.

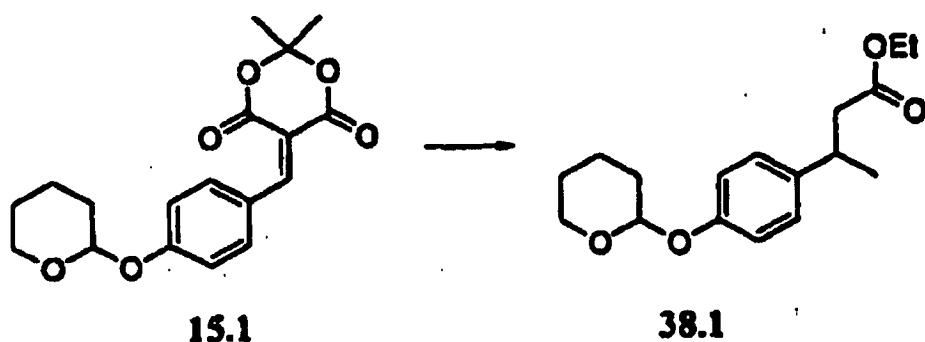


(3R)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)heptanoato de metilo (37.2). A una disolución con agitación de (R)-3-(4-hidroxifenil)heptanoato de metilo 37.1 (0,036 g, 0,15 mmol) en DMF (2,00 ml, 0,11 mmol) a 23°C se le añadió A (0,051 g, 0,17 mmol) seguido por carbonato de cesio (0,060 g, 0,18 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 23 horas. Se añadió agua a la reacción, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 37.2 (0,077 g, rendimiento del 100%). EM-ESI (pos.) m/e: 524,2 (M+H₂O).

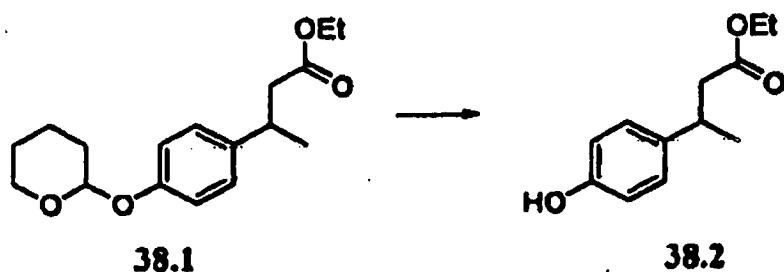


Ácido (3R)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)heptanoico (37). A una disolución con agitación de 37.2 (0,077 g, 0,15 mmol) en THF (2 ml, 0,2 mmol) y EtOH (2 ml, 0,2 mmol) a 23°C se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 1 M (1,00 ml, 1,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 19 horas. Se concentró la reacción resultante a vacío. Se añadió HCl 1 N para llevar el pH hasta 1, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto así obtenido mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 37 (60 mg, rendimiento del 80%) como un aceite incoloro. EM-ESI (neg.) m/e: 983,5 (2M-H)⁺, 491,3 (M-H)⁺.

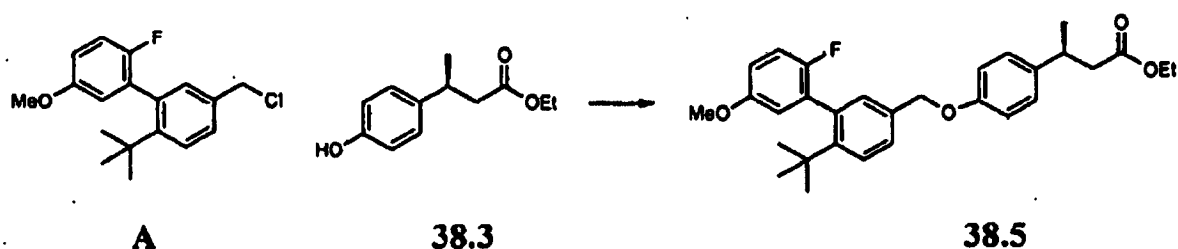
Ejemplo 38



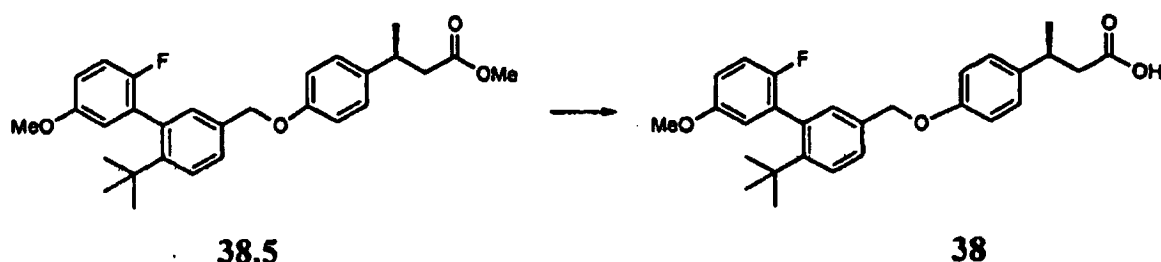
3-(4-(Tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)fenil)butanoato de etilo (38.1). A una disolución con agitación de 15.1 (11,0 g, 33,1 mmol) (preparada de manera análoga al procedimiento del ejemplo 12 expuesto en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2006/0004012) en THF (150 ml) bajo nitrógeno se le añadió bromuro de metilmagnesio en dietil éter (3,0 M, 13,2 ml) a lo largo de un periodo de 20 minutos. Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos, se extinguió con NH₄Cl acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos combinados con agua, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para dar un sólido amarillo. Se calentó una disolución de este sólido amarillo en piridina:EtOH (5:1, v:v, 75 ml) a 90°C durante 77 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-20% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron proporcionando 38.1 (5 g, 52%) como un aceite incoloro. EM-ESI (pos.) m/e: 315,1 (M+Na)⁺, 310,3 (M+H₂O)⁺.



3-(4-Hidroxifenil)butanoato de etilo (38.2). A una disolución con agitación de 38.1 (5,00 g, 17,1 mmol) en EtOH (100 ml) a temperatura ambiente se le añadió PPTS. Se agitó la disolución resultante durante 16 horas y entonces se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-20% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron proporcionando 38.2 (3,00 g, 84%) como un aceite incoloro. EM-ESI (pos.) m/e: 226,1 (M+H₂O)⁺.

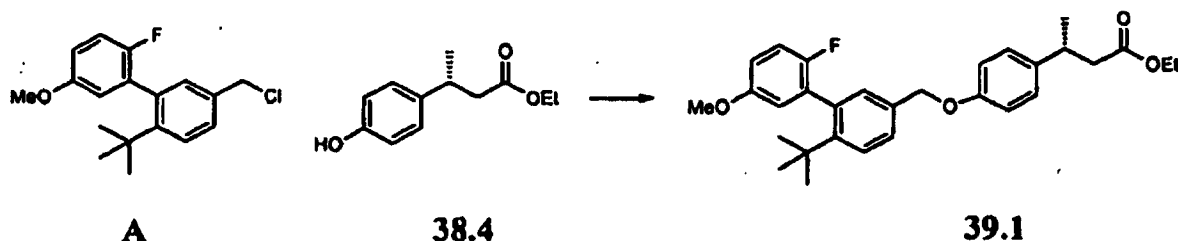


(3S)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)butanoato de etilo (26.5). Se separó el compuesto 38.2 mediante HPLC quiral (columna Daicel ChiralPAK OD-H, eluyente: hexanos:2-propanol 96:4) usando métodos conocidos por los expertos en la técnica proporcionando el compuesto (R)-3-(4-hidroxifenil)butanoato de etilo 38.3 y (S)-3-(4-hidroxifenil)butanoato de etilo 38.4. Se cree que 38.3 y 38.4 tienen la estereoquímica mostrada, pero eso podría ser incorrecto. Por tanto, la estereoquímica de los productos y productos intermedios mostrados en los ejemplos 38 y 39 podría ser la opuesta de la mostrada. Sin embargo, se usaron tanto 38.3 como 38.4 para generar estos compuestos de ejemplo de modo que se sintetizaron ambos enantiómeros. A una disolución con agitación de 38.3 (0,025 g, 0,12 mmol) en DMF (2,00 ml, 0,11 mmol) a 23°C se le añadió A (0,041 g, 0,13 mmol) seguido por carbonato de cesio (0,047 g, 0,14 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 23 horas. Se añadió agua a la reacción, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el producto así obtenido mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 38.5 (0,057 g, rendimiento del 99%). EM-ESI (pos.) m/e: 496,3 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}$).



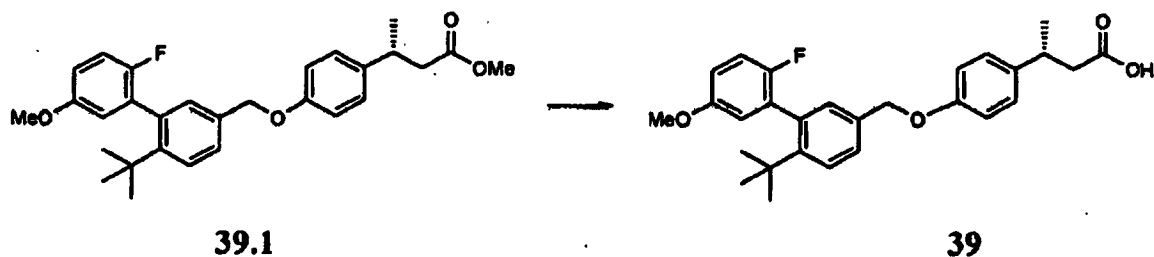
Ácido (3S)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)butanoico (38). A una disolución con agitación de 38.5 (0,057 g, 0,12 mmol) en THF (2 ml, 0,2 mmol) y EtOH (2 ml, 0,2 mmol) a 23°C se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 1 M (1,00 ml, 1,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 21 horas y entonces se concentró a vacío. Se añadió HCl 1 N para llevar el pH hasta 1, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 38 (42 mg, rendimiento del 78%) como un aceite incoloro. EM-ESI (neg.) m/e: 899,5 ($2\text{M}-\text{H}$)⁺, 449,2 ($\text{M}-\text{H}$)⁺.

Ejemplo 39



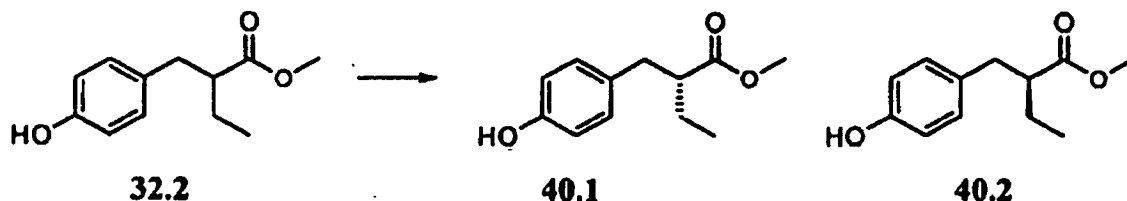
(3R)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)butanoato de etilo (27.1). Se separa el compuesto 38.2 mediante HPLC quiral (columna Daicel ChiralPAK OD-H, eluyente: hexanos:2-propanol 96:4) usando métodos conocidos por los expertos en la técnica para proporcionar el compuesto 38.4. Véase el ejemplo 38, es posible que 38.4 sea el enantiómero del compuesto mostrado y que 38.3 sea el enantiómero mostrado aunque se cree que 38.4 es el enantiómero mostrado. A una disolución con agitación de 38.4 (0,025 g, 0,12 mmol) en DMF (2,00 ml, 0,11 mmol) a 23°C se le añadió A (0,041 g, 0,13 mmol) seguido por carbonato de cesio (0,047 g, 0,14 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 23 horas. Se añadió agua a la reacción, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 39.1

(0,057 g, rendimiento del 99%). EM-ESI (pos.) m/e: 496,3 (M+H₂O).

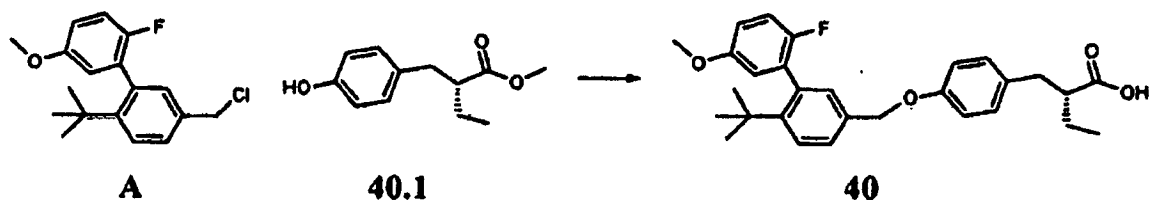


Ácido (3R)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)butanoico (39). A una disolución con agitación de 39.1 (0,057 g, 0,12 mmol) en THF (2 ml, 0,2 mmol) y EtOH (2 ml, 0,2 mmol) a 23°C se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 1 M (1,00 ml, 1,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 21 horas y entonces se concentró a vacío. Se añadió HCl 1 N para llevar el pH hasta 1, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 39 (40 mg, rendimiento del 74%) como un aceite incoloro. EM-ESI (neg.) m/e: 899,5 (2M-H)⁺, 449,2 (M-H)⁺.

Ejemplo 40

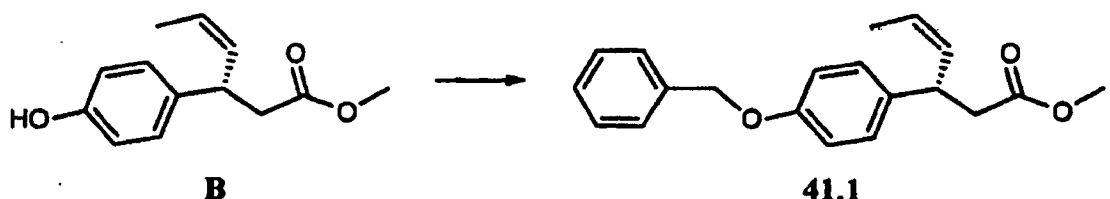


(2R)-2-((4-Hidroxifenil)metil)butanoato de metilo (40.1) y (2S)-2-((4-hidroxiifenil)metil)butanoato de metilo (40.2). Se separó 32.2 racémico (0,60 g) mediante columna ChiralPak OJ-H, eluido con isopropanol al 10% en hexano proporcionando dos enantiómeros, (2R)-2-((4-hidroxifenil)metil)butanoato de metilo (40.1) y (2S)-2-((4-hidroxifenil)metil)butanoato de metilo (40.2), EM-ESI (pos.) m/e: 209,1 (M+H)⁺. Se cree que 40.1 y 40.2 tienen la estereoquímica mostrada, pero eso podría ser incorrecto. Por tanto, la estereoquímica de los productos y productos intermedios mostrada en este ejemplo podría ser la opuesta de la mostrada.

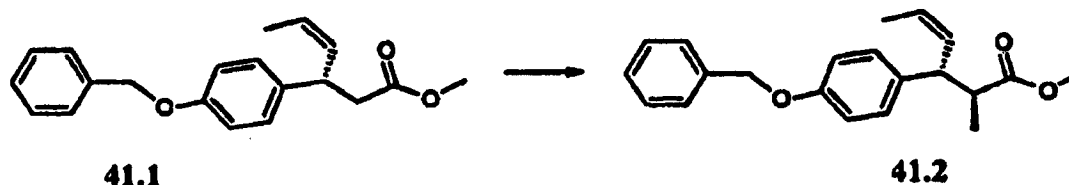


Ácido (2R)-2-((4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)metil)butanoico (40). Se agitó una mezcla de reacción de (R)-2-(4-hidroxibencil)butanoato de metilo 40.1 (25,0 mg, 120 μmol), 5-(clorometil)-2-((1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil A (40,5 mg, 132 μmol) y carbonato de cesio (78,2 mg, 240 μmol) en DMSO (1,0 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron hidróxido de litio (0,3 ml, 3,33 M en agua) y DMSO (1,5 ml), y se agitó la reacción a temperatura ambiental durante 16 horas. Se purificó la mezcla de reacción mediante HPLC (de fase inversa) proporcionando el compuesto del título, 40. ¹H-RMN (500 MHz, CD₃CN) δ ppm. 0,94 (t, J=7,46 Hz, 3H) 1,23 (s, 9H) 1,52 - 1,63 (m, 2H) 2,54 (m, 1H) 2,73 (m, 1H) 2,81 (m, 1H) 3,80 (s, 3H) 5,04 (s, 2H) 6,85 (dd, J=5,87, 3,18 Hz, 1H) 6,90 - 6,98 (m, 3H) 7,08 - 7,15 (m, 4H) 7,44 (dd, J=8,31, 1,96 Hz, 1H) 7,64 (d, J=8,31 Hz, 1H). EM-ESI (neg.) m/e: 463,1 (M-H)⁺.

Ejemplo 41



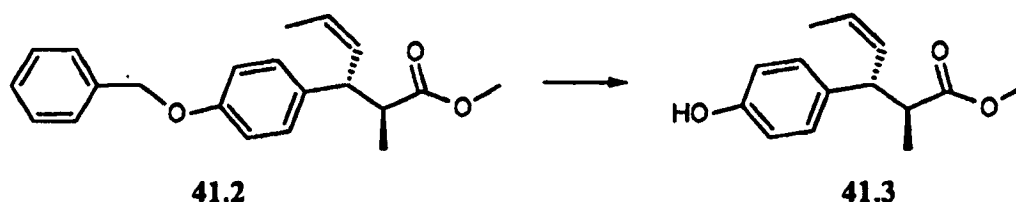
5 (3S,4Z)-3-(4-((Fenilmetil)oxi)fenil)-4-hexenoato de metilo (41.1) Se agitó una mezcla de reacción de (S,Z)-3-(4-hidroxifenil)hex-4-enoato de metilo (385 mg, 1748 μ mol), 1-(bromometil)benceno (313,9 mg, 1835 μ mol, preparada mediante un método basado en el notificado en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2006/0004012) y carbonato de cesio (1,14 g, 3496 μ mol) en DMSO (3,0 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua para extinguir la reacción, y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se llevó el producto así obtenido en la siguiente etapa sin purificación adicional $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,54 - 1,62 (m, 3H) 2,47 - 2,54 (m, 1H) 2,56 - 2,63 (m, 1H) 3,50 (m, 3H) 4,00 - 4,07 (m, 1H) 4,93 (s, 2H) 5,38 - 5,45 (m, 2H) 6,79 - 6,83 (m, 2H) 7,01 - 7,08 (m, 2H) 7,20 - 7,33 (m, 5H). EM-ESI (pos.) m/e: 311,1 (M+H) $^+$.



10 (2S,3R,4Z)-2-Metil-3-(4-((fenilmetil)oxi)fenil)-4-hexenoato de metilo (41.2). A una disolución de diisopropilamido de litio (0,2 ml, 2 mmol en heptano/THF/etilbenceno) en THF (1,0 ml) se le añadió lentamente (S,Z)-3-(4-(benciloxi)fenil)hex-4-enoato de metilo 41.1 (0,50 g, 2 mmol) en THF (5,0 ml) a -78°C. Se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 1 hora y entonces se añadió yodometano (0,1 ml, 2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a la misma temperatura durante 20 minutos, y entonces se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante gel de sílice, eluyente con hexano/EtOAc 95/5 a 10/90 proporcionando el compuesto del título como un producto principal 41.2 en una razón de 95:5. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,08 (d, J=7,04 Hz, 3H) 1,46 - 1,61 (m, 1H) 2,64 (m, 1H) 3,34 (s, 3H) 4,90 (s, 2H) 5,35 - 5,53 (m, 2H) 6,76 - 6,84 (m, 2H) 6,97 - 7,07 (m, 2H) 7,15 - 7,34 (m, 5H). EM-ESI (pos.) m/e: 325,1 (M+H) $^+$. Es posible que la estereoquímica en el átomo de carbono adyacente al carbonilo sea opuesta a la mostrada que llevaría hasta el producto final de este ejemplo. Sin embargo, se cree que la estructura de 41.2 es tal como se mostró anteriormente.

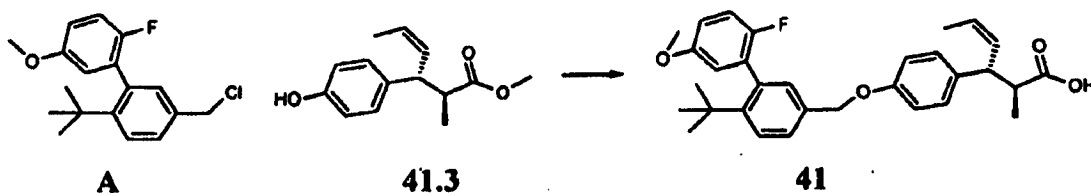
15

20



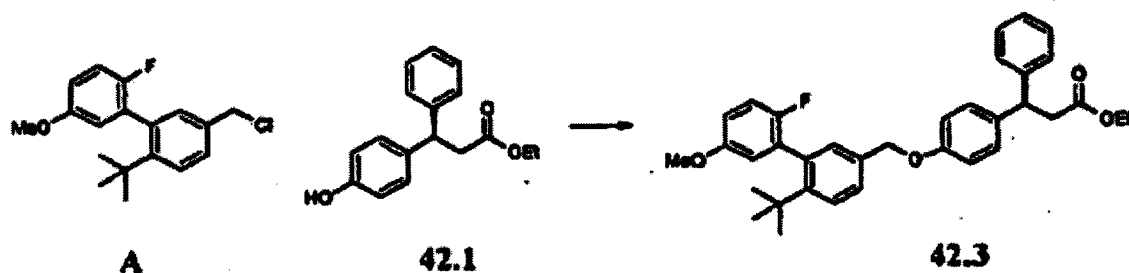
25 (2S,3R,4Z)-3-(4-Hidroxifenil)-2-metil-4-hexenoato de metilo (41.3). Se agitó una mezcla de reacción de (2S,3R,Z)-3-(4-(benciloxi)fenil)-2-metilhex-4-enoato de metilo 41.2 (0,45 g, 1,4 mmol), tricloroborano (0,99 g, 8,5 mmol) y dimetilsulfano (0,53 g, 8,5 mmol) en DCM (10,0 ml) a 0°C durante 5 minutos y luego a temperatura ambiente durante 7 horas. Se añadió lentamente una disolución saturada de bicarbonato de sodio a 0°C hasta lograr un pH de 6,5. Se añadió EtOAc, y se lavó la fase orgánica con salmuera (2 x 25 ml) y se secó con Na_2SO_4 . Se purificó el producto mediante HPLC de fase inversa proporcionando el compuesto del título (41.3) como el producto principal en una razón de 95:5. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,21 (d, J=6,85 Hz, 3H) 2,77 (td, J=6,97, 2,93 Hz, 1H) 3,47 - 3,50 (m, 3H) 3,82 (m, 1H) 5,50 - 5,65 (m, 2H) 6,71 - 6,80 (m, 2H) 7,08 (d, J=8,56 Hz, 2H). EM-ESI (pos.) m/e: 235,1 (M+H) $^+$.

30

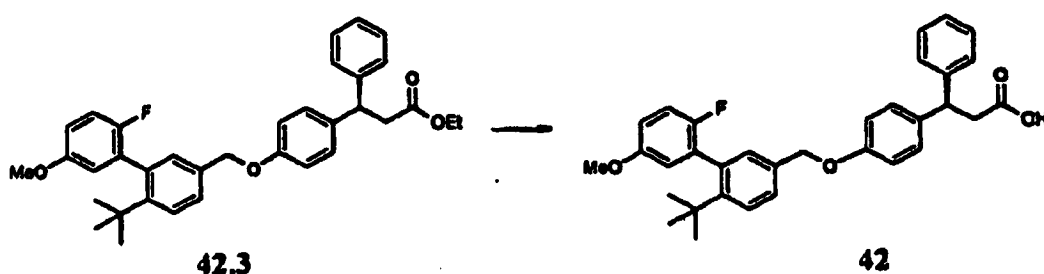


Ácido (2S,3R,4Z)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-2-metil-4-hexenoico (41). Se agitó una mezcla de reacción de (2S,3R,Z)-3-(4-hidroxifenil)-2-metilhex-4-enoato de metilo 41.3 (34,0 mg, 145 μ mol), 5-(clorometil)-2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo A (44,5 mg, 145 μ mol) y carbonato de cesio (94,5 mg, 290 μ mol) en DMSO (1,0 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron hidróxido de litio (0,4 ml, 3,33 M en agua) y DMSO (1,5 ml), y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiental durante 16 horas. Se purificó la mezcla de reacción mediante HPLC (de fase inversa) proporcionando el compuesto del título 41. $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CD_3CN) δ ppm 1,17 (d, $J=7,09$ Hz, 3H) 1,23 (s, 9H) 2,76 (m, 1H) 3,78 - 3,82 (m, 4H) 5,04 (s, 2H) 5,53-5,57 (m, 1H) 6,85 (dd, $J=5,87, 3,18$ Hz, 1H) 6,90 - 6,98 (m, 3H) 7,07 - 7,12 (m, 2H) 7,18 (d, $J=8,56$ Hz, 2H) 7,44 (dd, $J=8,31, 1,96$ Hz, 1H) 7,64 (d, $J=8,31$ Hz, 1H). EM-ESI (neg.) m/e : 489,2 (M-H) $^+$.

Ejemplo 42 (ejemplo de referencia)



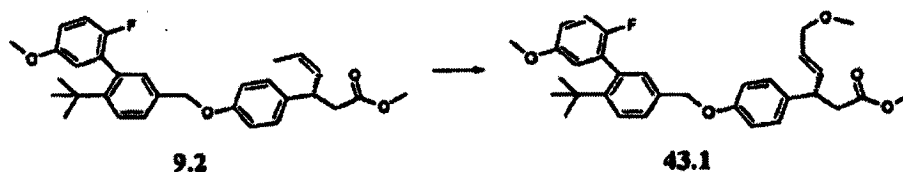
(3R)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-3-fenilpropanoato de etilo (42.3). Se separa el racemato del compuesto 42.1 (preparado de manera análoga al procedimiento del ejemplo 53 expuesto en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2006/0004012) mediante HPLC quiral (columna Daicel ChiralPAK AD-H, eluyente: hexanos:2-propanol 96:4) usando métodos conocidos por los expertos en la técnica para proporcionar el compuesto (R)-3-(4-hidroxifenil)-3-fenilpropanoato de etilo 42.1 y (S)-3-(4-hidroxifenil)-3-fenilpropanoato de etilo 42.2. Se cree que 42.1 y 42.2 tienen la estereoquímica mostrada anteriormente y descrita, pero podría ser incorrecta. Por tanto, la estereoquímica de los productos y productos intermedios mostrados en los ejemplos 42 y 44 podría ser la opuesta a la mostrada. Sin embargo, se usaron tanto 42.1 como 42.2 para generar estos compuestos de ejemplo de modo que se sintetizaron ambos enantiómeros. A una mezcla de compuesto 42.1 (0,025 g, 0,09 mmol) en DMF (2,00 ml, 0,11 mmol) a 23°C se le añadió A (0,031 g, 0,10 mmol) seguido por carbonato de cesio (0,036 g, 0,11 mmol). Entonces se agitó la mezcla resultante durante 14 horas. Se añadió agua a la reacción, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 42.3 (0,048 g, rendimiento del 96%). EM-ESI (pos.) m/e : 558,3 (M+H $_2$ O).



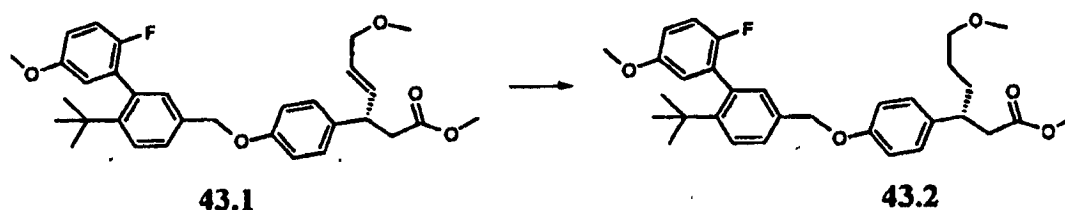
Ácido (3R)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-3-fenilpropanoico (42). A una disolución con agitación de 42.3 (0,048 g, 0,09 mmol) en THF (2 ml, 0,2 mmol) y EtOH (2 ml, 0,2 mmol) a 23°C se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 1 M (1,00 ml, 1,0 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 21 horas y entonces se concentró a vacío. Se añadió HCl 1 N para llevar el pH hasta 1, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró. Se purificó el producto mediante cromatografía ultrarrápida

sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 42 (33 mg, rendimiento del 73%) como un aceite incoloro. EM-ESI (neg.) m/e: 511,3 (M-H)⁺.

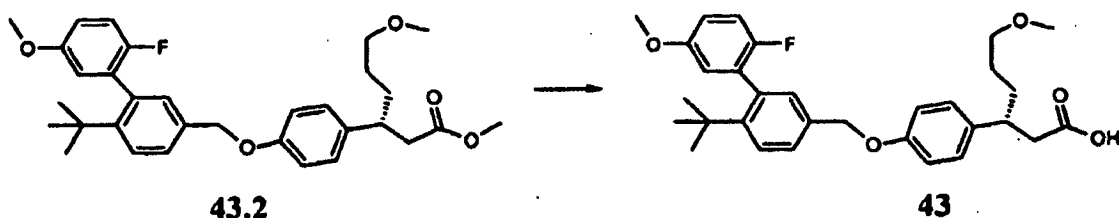
Ejemplo 43 (ejemplo de referencia)



- 5 (3S,4E)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-6-(metiloxi)-4-hexenoato de metilo (42.1). Referencia, Org.Lett. 2002, 4, (11), 1939. Se calentó una mezcla de reacción de (3S,4Z)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-4-hexenoato de metilo 9.2 (220,0 mg, 448,4 μ mol) y (1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinil)(dicloro)((2-((1-metiletil)oxi)fenil)metil)rutenio (14,05 mg, 22,42 μ mol) y 3-metoxiprop-1-eno (2102 mg, 29148 μ mol) en DCM (3,0 ml) a 50°C durante 16 horas proporcionando un producto de reacción. Se purificó el producto mediante columna de gel de sílice con hexano/EtOAc de 100/0 a 95/5 como eluyente proporcionando el compuesto del título 43.1, 31,5 mg. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,15 (s, 9H) 2,63 (m, 2H) 3,21 (s, 3H) 3,23 (m, 1H) 3,53 (s, 3H) 3,71 (s, 3H) 3,80 (m, 2H) 4,90 (s, 2H) 5,50 (m, 1H) 5,76 (m, 1H) 6,71-6,84 (m, 4H) 6,92 - 7,05 (m, 4H) 7,32 (m, 1H) 7,50 (d, J=8,2 Hz, 1H). EM-ESI (pos.) m/e: 543,2 (M+Na)⁺.

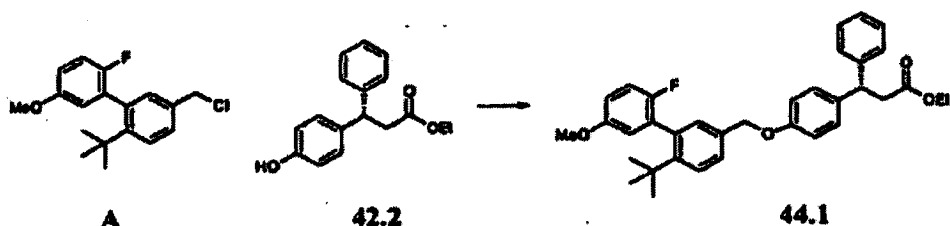


- 15 (3R)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-6-(metiloxi)hexanoato de metilo (43.2). Se purgó una mezcla de (3S,4E)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-6-(metiloxi)-4-hexenoato de metilo 43.1 (31,5 mg, 61 μ mol) y paladio, al 10% en peso (base seca) sobre carbono activado (7,0 mg, 6 μ mol) en MeOH (2,0 ml, 1,0% umol de Ph₂S) con hidrógeno. Entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se retiró el catalizador mediante filtración. Se eliminó el disolvente proporcionando el producto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM-ESI (pos.) m/e: 545,2 (M+Na)⁺.

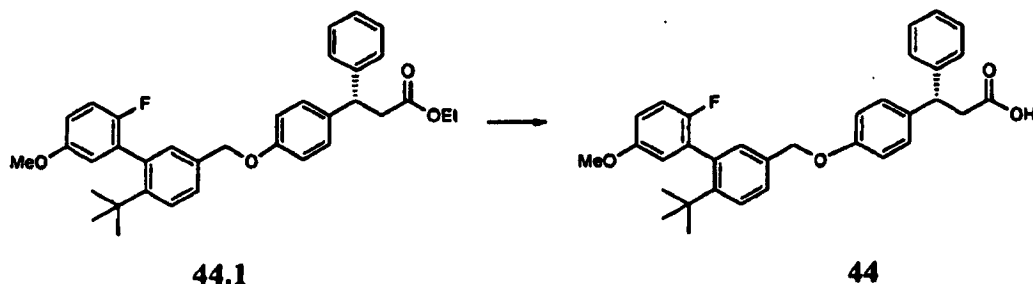


- 25 Ácido (3R)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-6-(metiloxi)hexanoico (43). Se agitó una mezcla de reacción de 43.2 (32,0 mg, 61 μ mol) e hidróxido de litio (0,2 ml, 3,33 M en agua) en MeOH (1,0 ml) a temperatura ambiental durante 16 horas. Se purificó la mezcla de reacción mediante HPLC (de fase inversa) proporcionando el compuesto del título 43. ¹H-RMN (400 MHz, CD₃CN) δ ppm 1,16 (s, 9H) 1,19-1,36 (m, 1H) 1,45-1,67 (m, 1H) 2,45 (d, J=8,61 Hz, 1H) 2,53 (d, J=6,65 Hz, 1H) 3,14 (s, 3H) 3,20 (t, J=6,46 Hz, 2H) 3,72 (s, 3H) 4,97 (s, 2H) 6,77 (dd, J=6,26, 3,13 Hz, 1H) 6,83 - 6,91 (m, 3H) 6,99 - 7,10 (m, 4H) 7,37 (dd, J=8,22, 1,96 Hz, 1H) 7,57 (d, J=8,22 Hz, 1H). EM-ESI (neg.) m/e: 507,2 (M-H)⁺.

Ejemplo 44 (ejemplo de referencia)

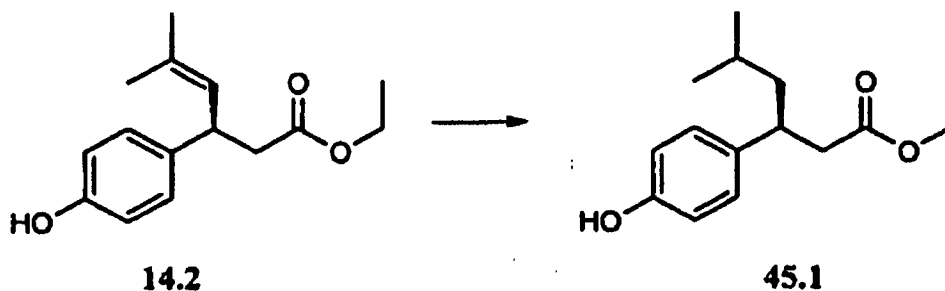


(3S)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-3-fenilpropanoato de etilo (28.3). Se separa el racemato del compuesto 42.2 (preparado de manera análoga al procedimiento de ejemplo 53 expuesto en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2006/0004012) mediante HPLC quiral (columna Daicel ChiralPAK AD-H, eluyente: hexanos:2-propanol 96:4) usando métodos conocidos por los expertos en la técnica para proporcionar (S)-3-(4-hidroxifenil)-3-fenilpropanoato de etilo 42.2. Véase el ejemplo 42, es posible que 42.2 sea el enantiómero del compuesto mostrado y que 42.1 sea el enantiómero mostrado aunque se cree que 42.2 es el enantiómero mostrado. A una disolución con agitación de (S)-3-(4-hidroxifenil)-3-fenilpropanoato de etilo 42.2 (0,025 g, 0,09 mmol) en DMF (2,00 ml, 0,11 mmol) a 23°C se le añadió A (0,031 g, 0,10 mmol) seguido por carbonato de cesio (0,036 g, 0,11 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 14 horas. Se añadió agua a la reacción, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto así obtenido mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 44.1 (0,047 g, rendimiento del 94%). EM-ESI (pos.) m/e: 563,2 (M+Na).

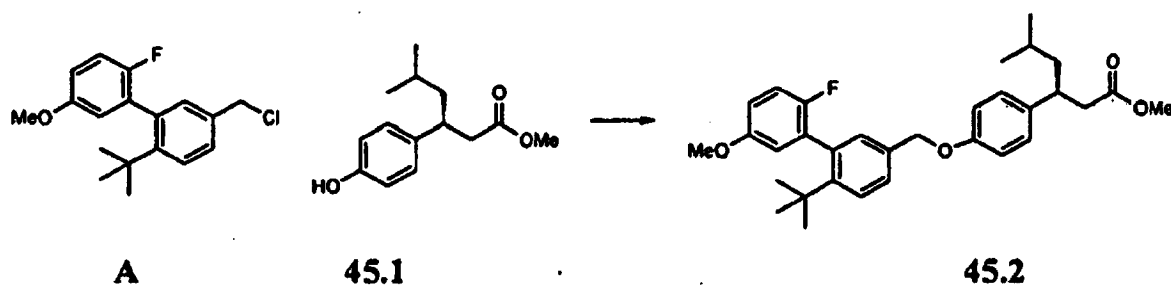


Ácido (3S)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-3-fenilpropanoico (44). A una disolución con agitación de 44.1 (0,047 g, 0,09 mmol) en THF (2 ml, 0,2 mmol) y EtOH (2 ml, 0,2 mmol) a 23°C se le añadió una disolución de hidróxido de sodio 1 M (1,00 ml, 1,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 21 horas y entonces se concentró a vacío. Se añadió HCl 1 N para llevar el pH hasta 1, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto resultante mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 44 (33 mg, rendimiento del 74%) como un aceite incoloro. EM-ESI (neg.) m/e: 511,3 (M-H)⁻.

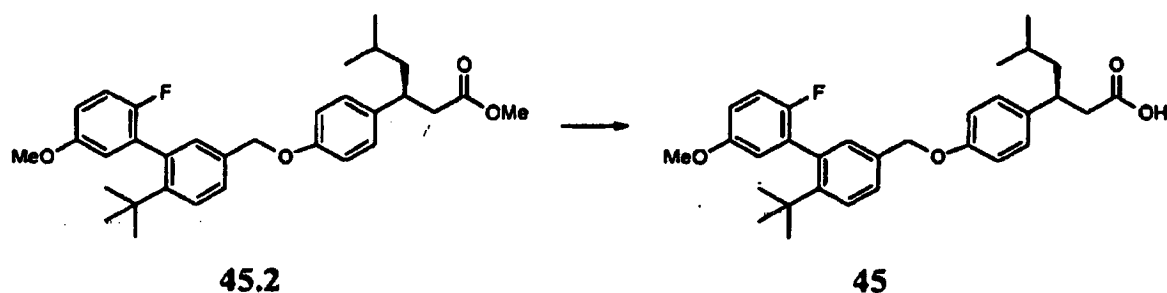
Ejemplo 45



(S)-3-(4-Hidroxifenil)-5-metilhexanoato de etilo (45.1). A una disolución con agitación de (R)-3-(4-hidroxifenil)-5-metilhex-4-enoato de etilo 14.2 (0,200 g, 0,8 mmol) en EtOAc (5 ml, 51 mmol) a 0°C se le añadió Pd/C (0,09 g, 0,8 mmol). Véase el 14, es posible que 14.3 sea el enantiómero R y que 14.2 sea el enantiómero S aunque se cree que 14.2 es el enantiómero mostrado. Se colocó la mezcla de reacción a 101,3 kPa (una atmósfera) de hidrógeno y se agitó a 23°C durante 2 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró a vacío. Se purificó el producto resultante mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo (S)-3-(4-hidroxifenil)-5-metilhexanoato de etilo 45.1 (0,200 g, rendimiento del 99%) como un aceite incoloro.



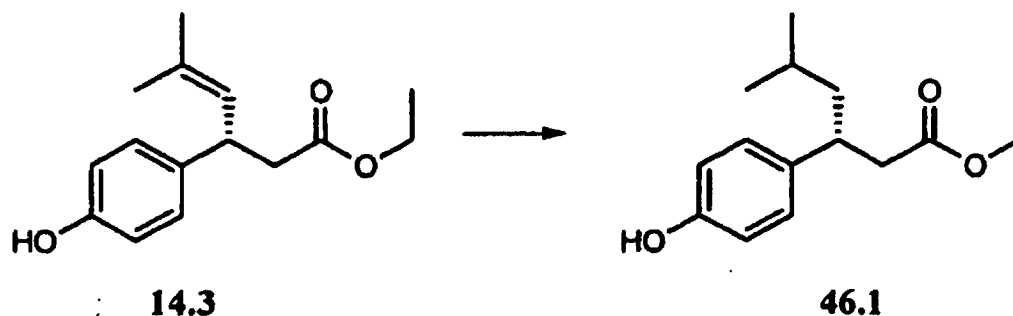
5 (3S)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-5-metilhexanoato de metilo (45.2). A una disolución con agitación de 45.1 (0,025 g, 0,10 mmol) en DMF (1,0 ml, 0,10 mmol) a 0°C se le añadió A (0,034 g, 0,11 mmol), seguido por carbonato de cesio (0,039 g, 0,12 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 23°C durante 22 horas. Se añadió agua a la reacción, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 14,4 (0,048 g, rendimiento del 92%). EM-ESI (pos.) m/e: 543,2 (M+Na), 538,3 (M+H₂O).



10 Ácido (3S)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)oxi)fenil)-5-metilhexanoico (45). A una disolución con agitación de 45.2 (0,048 g, 0,09 mmol) en THF (2,00 ml, 0,10 mmol) y EtOH (2,00 ml, 0,10 mmol) a 23°C se le añadió una disolución 1 M de hidróxido de sodio (1 ml, 1 mmol). Entonces se agitó la reacción durante 19 horas. Se concentró la reacción resultante a vacío. Se añadió HCl 1 N para llevar el pH hasta 1, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 45 (32 mg, rendimiento del 71%) como un aceite incoloro. EM-ESI (neg.) m/e: 983,5 (M-H)⁺, 491,2 (M-H)⁺.

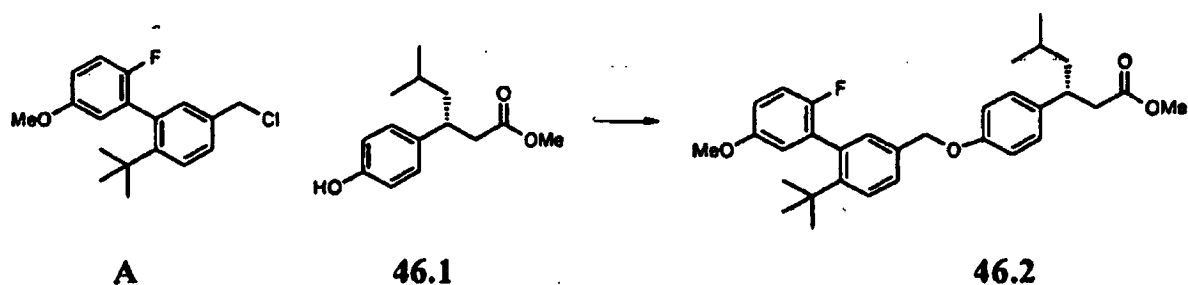
15

Ejemplo 46

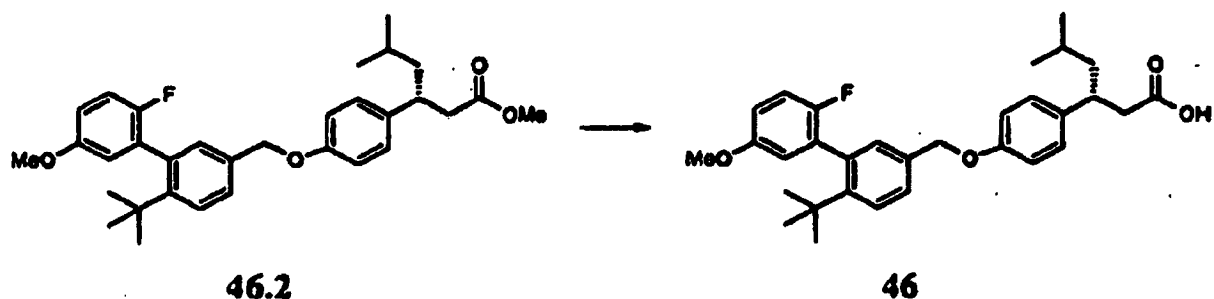


20 (R)-3-(4-Hidroxifenil)-5-metilhexanoato de etilo (45.1). A una disolución con agitación de (S)-3-(4-hidroxifenil)-5-metilhex-4-enoato de etilo 14.3 (0,223 g, 0,9 mmol) en EtOAc (5 ml, 51 mmol) a 0°C se le añadió Pd/C (0,10 g, 0,9 mmol). Véase el ejemplo 14, es posible que 14.3 sea el enantiómero R y que 14.2 sea el enantiómero S aunque se cree que 14.3 es el enantiómero mostrado. Se colocó la mezcla de reacción a 101,3 kPa (una atmósfera) de hidrógeno y se agitó a 23°C durante 2 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo (R)-3-(4-hidroxifenil)-5-metilhexanoato de etilo 46.1 (0,223 g, rendimiento del 99%) como un aceite incoloro.

25

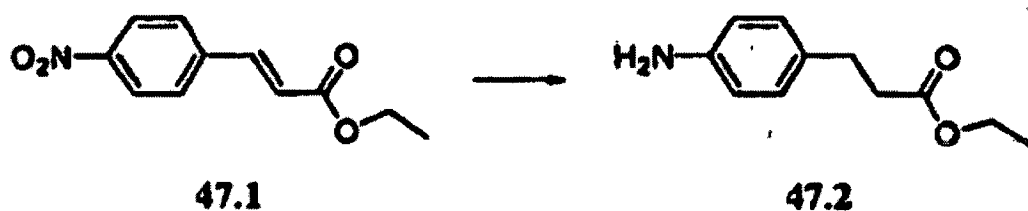


5 (3R)-3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metiloxi)fenil)-5-metilhexanoato de metilo (46.2). A una disolución con agitación de 46.1 (0,025 g, 0,10 mmol) en DMF (1,0 ml, 0,10 mmol) a 0°C se le añadió A (0,034 g, 0,11 mmol), seguido por carbonato de cesio (0,039 g, 0,12 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 23°C durante 22 horas. Se añadió agua a la reacción, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 46.2 (0,047 g, rendimiento del 90%). EM-ESI (pos.) m/e: 538,3 (M+H₂O).

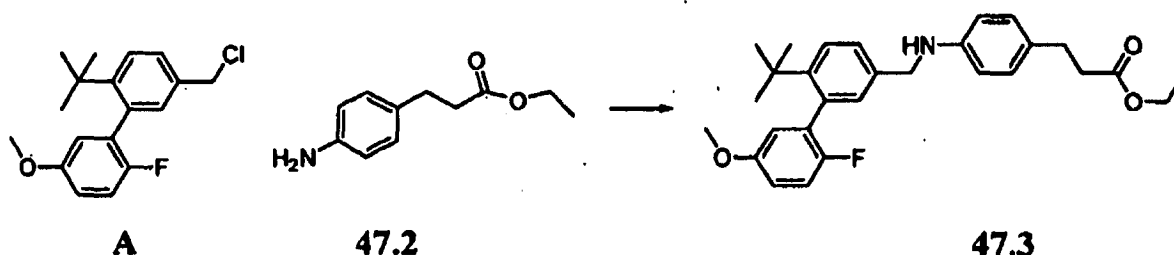


10 Ácido (3R)-3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metiloxi)fenil)-5-metilhexanoico (46). A una disolución con agitación de 46.2 (0,047 g, 0,09 mmol) en THF (2,00 ml, 0,10 mmol) y EtOH (2,00 ml, 0,10 mmol) a 23°C se le añadió una disolución 1 M de hidróxido de sodio (1 ml, 1 mmol). Se agitó la mezcla de reacción resultante durante 19 horas. Se concentró la reacción resultante a vacío. Se añadió HCl 1 N para llevar el pH hasta 1, y se extrajo la mezcla resultante EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) produciendo el compuesto 46
15 (36 mg, rendimiento del 80%) como un aceite incoloro. EM-ESI (neg.) m/e: 983,5 (M-H)⁺, 491,2 (M-H)⁺.

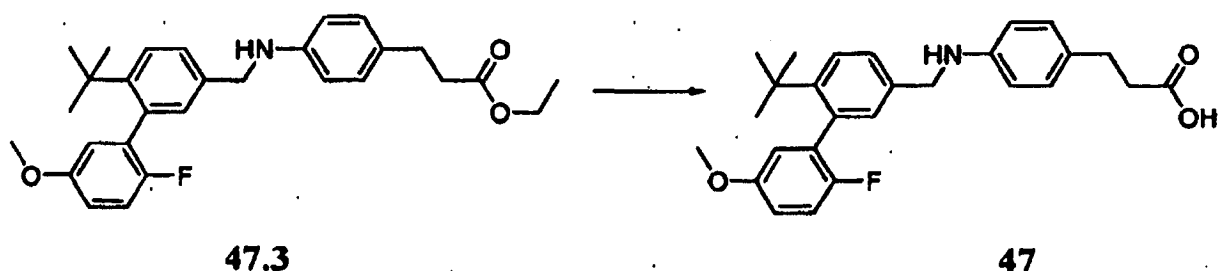
Ejemplo 47 (ejemplo de referencia)



20 3-(4-Aminofenil)propanoato de etilo (47.2). Se agitó una mezcla de (E)-3-(4-nitrofenil)acrilato de etilo (disponible comercialmente de Aldrich, 5,00 g, 26,0 mmol) y 2,8 g de Pd al 10%/C (húmedo, el 50% de agua) en MeOH (26 ml) a 137,9 kPa (20 psi) de hidrógeno a temperatura ambiente durante 20 horas. Entonces se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite, se concentró el filtrado, y se purificó el residuo a través de una columna corta de gel de sílice usando EtOAc al 20%/hexano como el eluyente proporcionando 3,48 g (69%) del producto deseado 3-(4-aminofenil)propanoato de etilo 47.2. EM-ESI (pos.) m/e: 194 (M+H)⁺.



5 3-(4-(((6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)amino)fenil)-4-propanoato de etilo (47.3). Se agitó una mezcla de A (15 mg, 0,049 mmol) y 3-(4-aminofenil)propanoato de etilo 47.2 (19 mg, 0,098 mmol) en tolueno (1,0 ml) a 110°C durante 24 horas. Se sometió la mezcla directamente a purificación con HPLC proporcionando 3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)amino)fenil)-4-propanoato de etilo 47.3 (7,0 mg). EM-ESI (pos.) m/e: 464 (M+H)⁺.



10 Ácido 3-(4-(((6-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metil)amino)fenil)-4-propanoico (47). A una disolución con agitación de 47.3 (7,0 mg, 0,02 mmol) en 1,0 ml de MeOH a 23°C se le añadió una disolución de hidróxido de litio (5,0 mg, 0,20 mmol) en 1 ml de agua. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 horas. Se concentró la reacción a vacío. Se añadió HCl 1 N para llevar el pH hasta 1, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (3 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante HPLC proporcionando el producto deseado (5,1 mg, 78%) 47. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,45 (dd, J=10,0, 5,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J=10,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J= 5,0 Hz, 2H), 7,03 (d, J=5,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J=5,0 Hz, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 4,19 (s a, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 1,16 (s, 9H). EM-ESI (neg.) m/e: 434 (M-H).

Ejemplos 48-62

Se preparan los compuestos 48-62 haciendo reaccionar el compuesto 13.5 con el fenol apropiado usando los métodos y compuestos descritos en el presente documento.

20 Ensayo de ecurina basado en células

Se emplearon ensayos de ecurina basados en células para caracterizar la actividad moduladora de los compuestos en la ruta de señalización de GPR40. En un ensayo a modo de ejemplo, se transfectaron de manera estable células CHO tanto con GPR40 como con ecurina (Euroscreen). Se separaron las células de la placa de cultivo tisular con 2 ml de tripsina (0,25% (p/v)). Se detuvo la tripsinización con 28 ml de solución salina tamponada de Hanks que contenía Hepes 20 mM (H/HBSS) y albúmina sérica humana (HSA) libre de ácidos grasos al 0,01%. Se añadió coelenterazina hasta 1 µg/ml y se incubaron las células durante 2 horas a temperatura ambiente. Se disolvieron los compuestos en DMSO para la preparación de disoluciones madre 10 mM. Se diluyeron los compuestos en H/HBSS que contenían cada uno HSA al 0,01%. Se prepararon diluciones en serie de los compuestos de prueba para determinar la respuesta a la dosis.

30 Se realizaron mediciones de luminiscencia con ecurina usando un luminómetro de 96 pocillos EG&G Berthold y se midió la respuesta a lo largo de un intervalo de 20 segundos después de mezclar las células y los compuestos. Se representaron las unidades de luz relativa máxima para determinar la respuesta a la dosis. Se determinó la CE₅₀ (concentración eficaz para alcanzar el 50% de respuesta máxima) a partir de la representación de la respuesta a la dosis.

35 La tabla 1 presenta datos representativos (valores de CE₅₀) obtenidos para los compuestos a modo de ejemplo de la invención para la activación de GPR40 humano.

Ensayo de NFAT-luciferasa

Se sembraron en placas células CHO en placas de 15 cm que contenían 6 millones de células/placa en DMEM/F12 que contenía FBS al 10%. Al día siguiente, se transfectaron células con 1 µg de plásmido de expresión de GPR40,

4 µg de plásmido indicador de NFAT-luciferasa y 16 µg de pcDNA3.1 complejo con 60 µl de Lipofectamine 2000. De dieciséis a veinticuatro horas tras la transfección, se lavaron las células con PBS y se separaron de la placa con 2 ml de tripsina (0,25% (p/v)). Se añadieron 28 ml de Optimem (Invitrogen) que contenía albúmina sérica humana (HSA) libre de ácidos grasos al 3,5% a las células separadas y entonces se dividieron en placas de 96 pocillos. Se añadieron los compuestos de prueba en diversas concentraciones de prueba, y se incubaron las células durante 4,5 horas. Se midió la actividad luciferasa usando un luminómetro de 96 pocillos EG&G Berthold y se determinó la CE₅₀ (concentración eficaz para alcanzar el 50% de respuesta máxima) a partir de la representación de la respuesta a la dosis. La tabla 1 incluye valores de CE₅₀ de ensayo de NFAT para los compuestos sometidos a prueba con este ensayo.

Los compuestos de la invención pueden evaluarse en diversas condiciones (por ejemplo ensayos de NFAT y ecuatorina de GPR40h tal como se describieron anteriormente) que pueden destacar algunas ventajas que pueden tener los compuestos. En particular, el ensayo de NFAT descrito anteriormente se lleva a cabo en presencia de la concentración fisiológica completa de albúmina sérica humana (HSA). Los ácidos grasos, los supuestos ligandos fisiológicos para GPR40 (véase Itoh, Nature, 2003, 422, 173-176), están altamente limitados por HSA con sólo concentraciones nanomolares bajas presentes en el estado libre (Kleinfeld, J. Lipid Res., 1995, 36, 229-240) a pesar de las concentraciones de ácido graso plasmático total hasta el rango milimolar. Los compuestos de la invención se caracterizan por un ácido carboxílico y un resto lipófilo. Sin embargo, de manera inesperada, los compuestos de la invención que muestran potencia de moderada a buena en la ejecución del ensayo de ecuatorina de GPR40 en presencia de muy poca HSA presentan CE₅₀ excelentes en la ejecución del ensayo de NFAT en presencia de la concentración fisiológica completa de HSA. Por tanto se espera que los compuestos de la invención muestren actividad potenciada en la modulación de GPR40 en condiciones fisiológicas.

Los estereoisómeros en la tabla 1 son tal como se especifica, es decir, enantiómeros S o enantiómeros R, y si no se especifica, o si se muestra con enlaces ondulados, son mezclas de enantiómeros S y enantiómeros R. Además, la presente invención proporciona los enantiómeros S, los enantiómeros R, y mezclas de ambos enantiómeros S y enantiómeros R incluyendo racematos de cada compuesto preparado según los métodos de síntesis descritos en el presente documento o adaptados con las modificaciones menores necesarias a partir de estos métodos.

Ensayo de secreción de insulina

Se aíslan islotes humanos de donantes cadavéricos. Se tratan los islotes con tripsina (0,25% (p/v)) y se siembran las células en placas de 96 pocillos que contenían 3.000 células por pocillo. Se cultivan las células en medio del Roswell Park Memorial Institute (RMPI) que contenía suero bovino fetal al 10%.

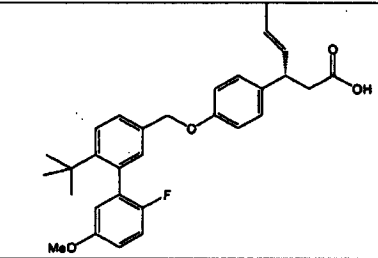
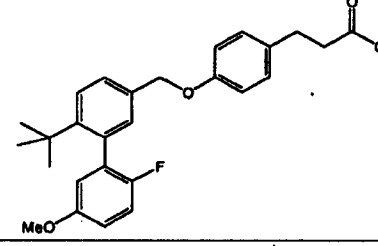
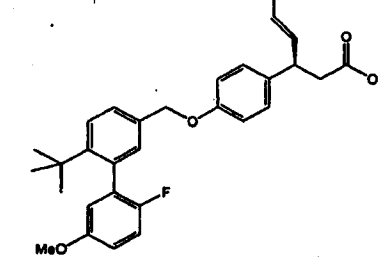
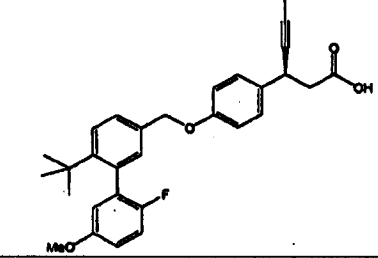
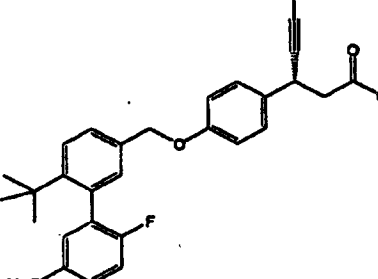
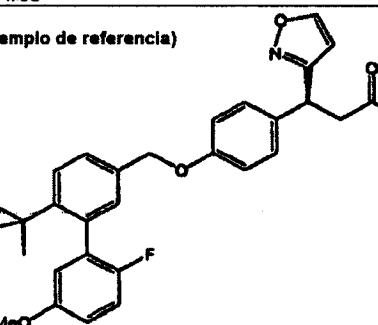
Para la determinación de la secreción de insulina, se retiran los medios de las células de islote y se sustituyen por tampón bicarbonato de Krebs-Ringer que contenía HEPES 10 mM (KRBH) y glucosa 2 mM. Después de una hora de incubación, se sustituyen los medios por KRBH que contenía glucosa 11,2 mM y los compuestos de prueba. Se midió la insulina liberada en el medio desde las células de islote usando el ensayo de proximidad de centelleo (SPA).

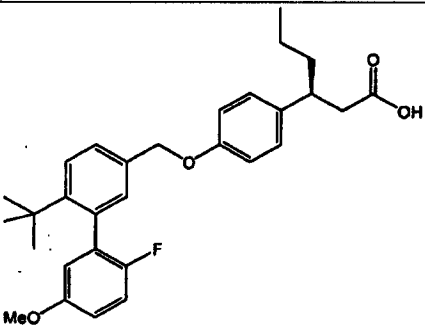
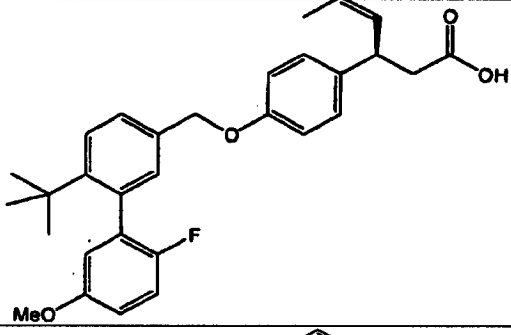
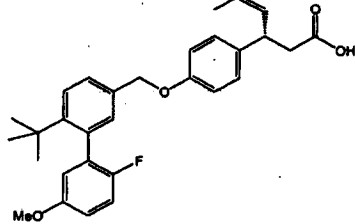
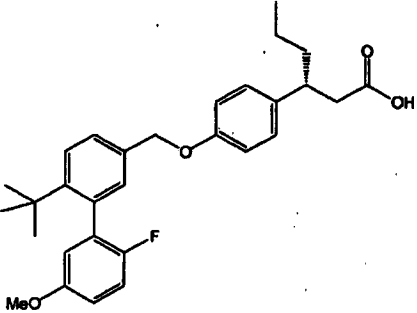
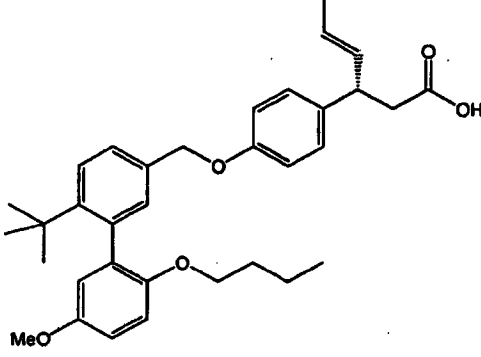
Para la determinación de la secreción de insulina desde los islotes de roedores, se sacrifican ratones C57/B16 con gas de dióxido de carbono. Se pinza el conducto biliar pancreático de manera proximal con respecto al duodeno y entonces se introduce una cánula. Entonces se infunde H/HBSS que contiene colagenasa XI 0,75 mg/ml (Sigma) en el páncreas a través de la cánula. Se extirpa el páncreas y se incuba entonces a 37°C durante 13 minutos para completar la digestión enzimática. Se extingue la digestión con colagenasa en H/HBSS que contiene BSA al 1% y se lava una vez en el mismo tampón. Pueden purificarse los islotes usando centrifugación en gradiente de densidad usando Histopaque (Sigma) y se recogen a mano bajo un microscopio estereoscópico.

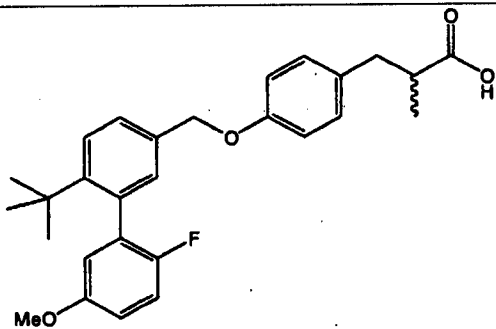
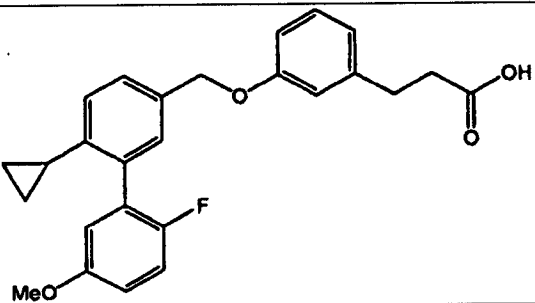
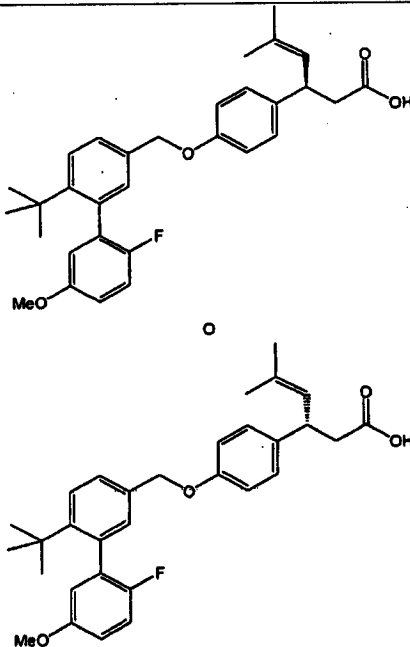
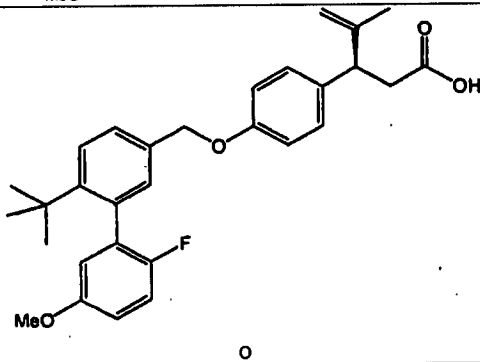
Se cultivan los islotes durante la noche en el medio del Roswell Park Memorial Institute (RMPI) que contiene suero bovino fetal al 10% y beta-mercaptoetanol 50 µM. Tras el cultivo durante la noche, se incuban los islotes en KRBH que contiene glucosa 2,8 mM durante una hora.

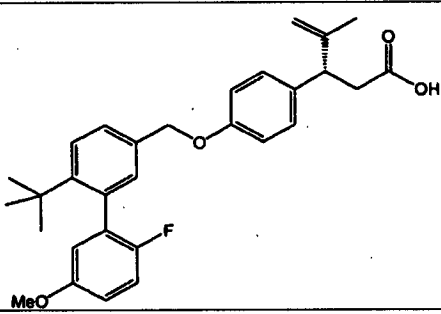
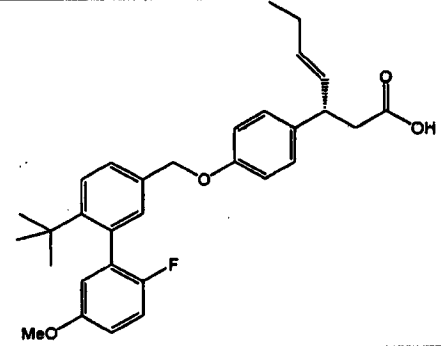
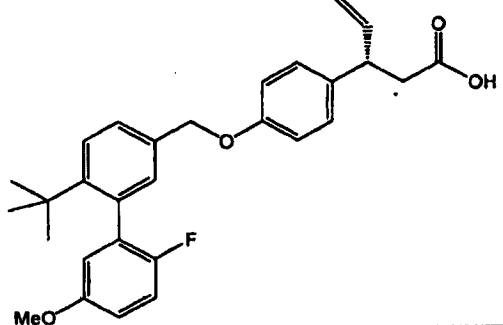
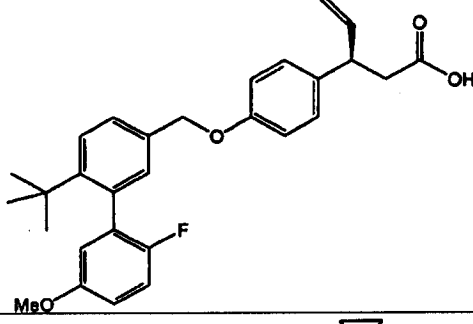
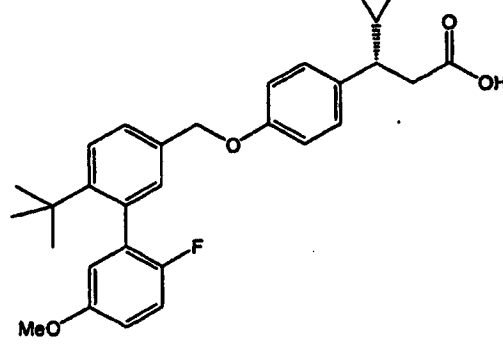
Para la determinación de la secreción de insulina, se incuban los islotes en DMEM que contiene glucosa 12,5 mM y los compuestos de prueba durante una hora. Se mide la insulina liberada al medio de cultivo desde los islotes usando un ELISA de insulina.

TABLA 1			
Datos de ensayo para GPR40 humano			
N.º	Estructura ^a	Ecuorina CE ₅₀ ^{b,c}	NFAT CE ₅₀ ^{c,d}

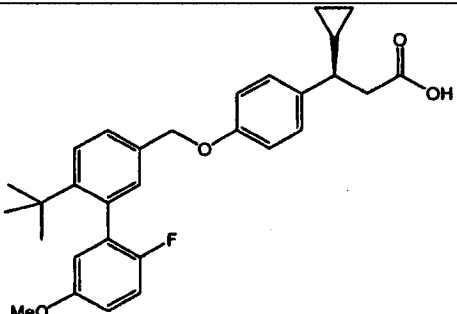
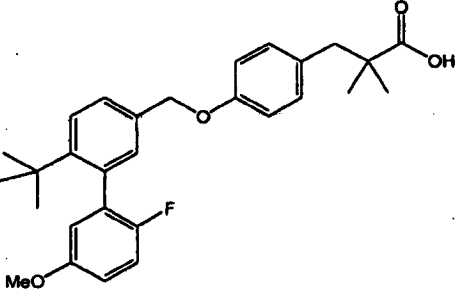
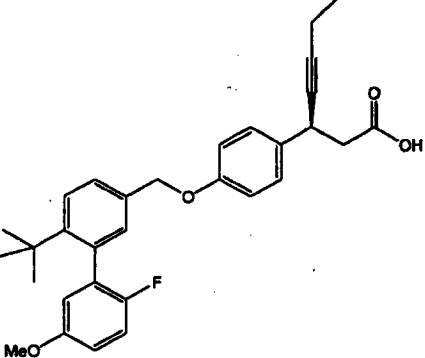
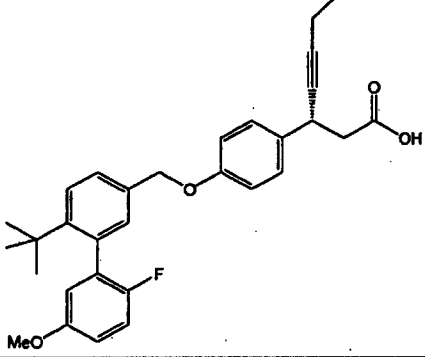
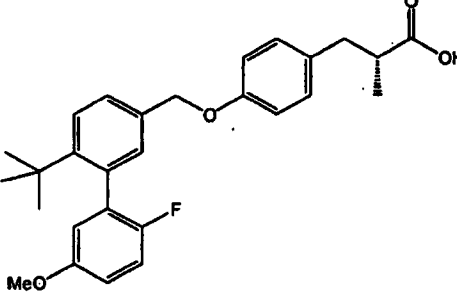
1		++	+++
2		++	+
3		++	+++++
4		+++	+++++
5		++	+++
6	(Ejemplo de referencia) 	+++	+++++

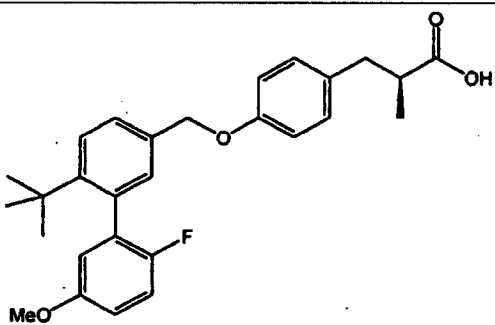
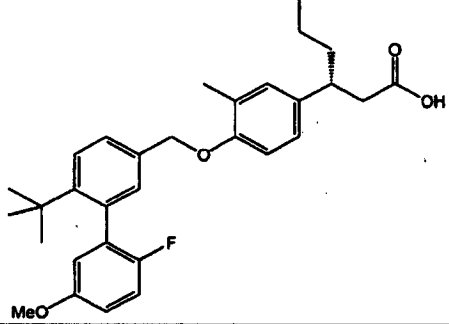
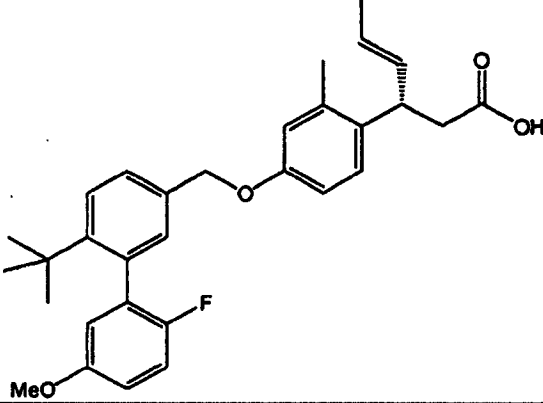
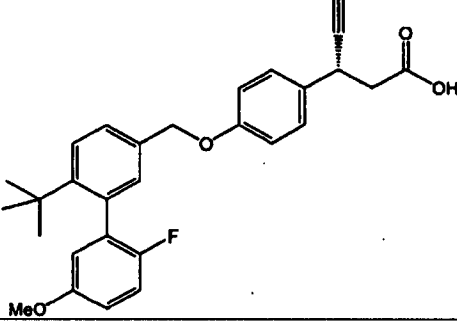
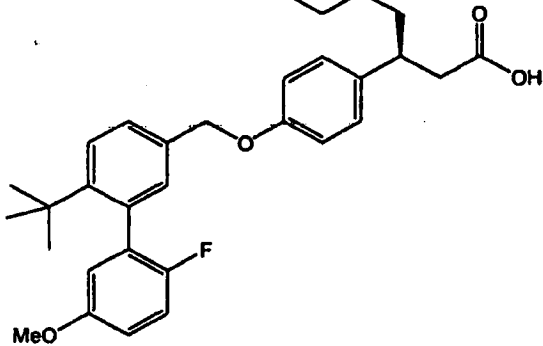
7		++	++++
8		++	++++
9		+++	+++
10		++	+++
11		++	++++

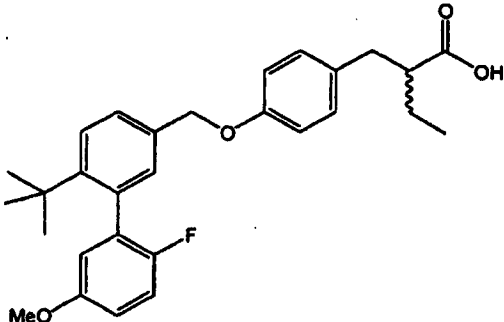
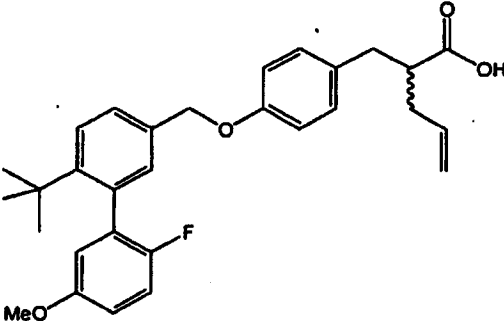
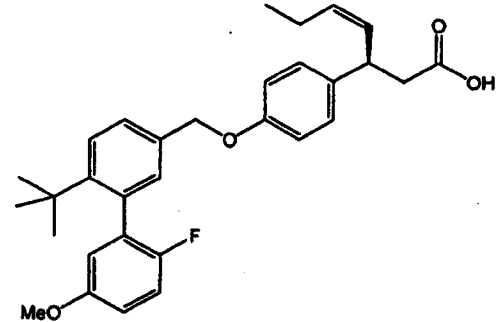
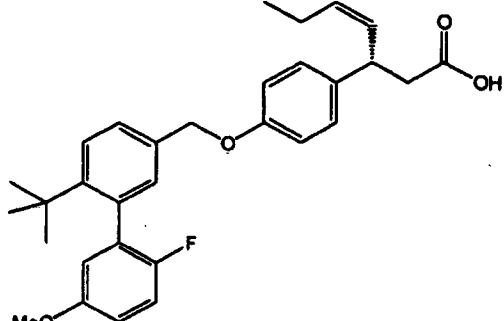
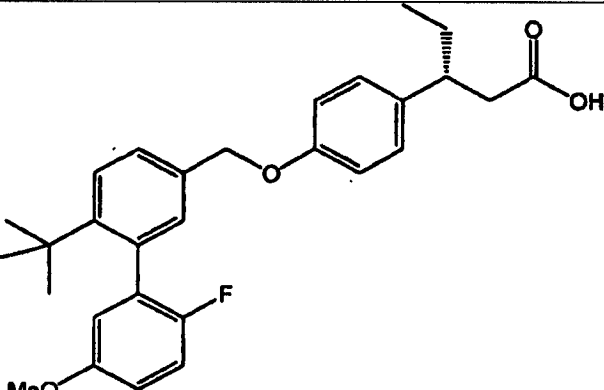
12		++	+++
13		++	°ND
14		++	ND
15		+++	ND

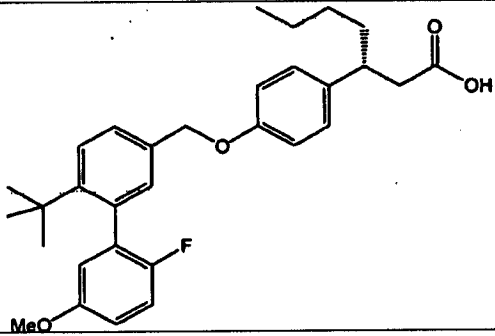
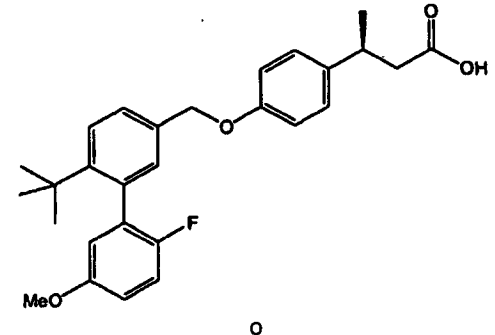
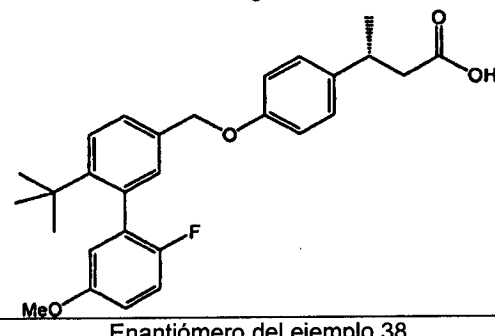
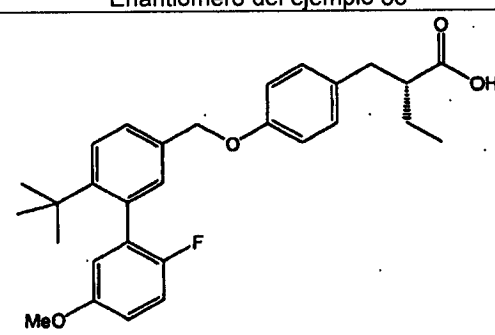
			
16	Enantiómero del ejemplo 14	++	ND
17	Enantiómero del ejemplo 15	+++	ND
18		++	ND
19		+++	ND
20		++	ND
21		++	ND

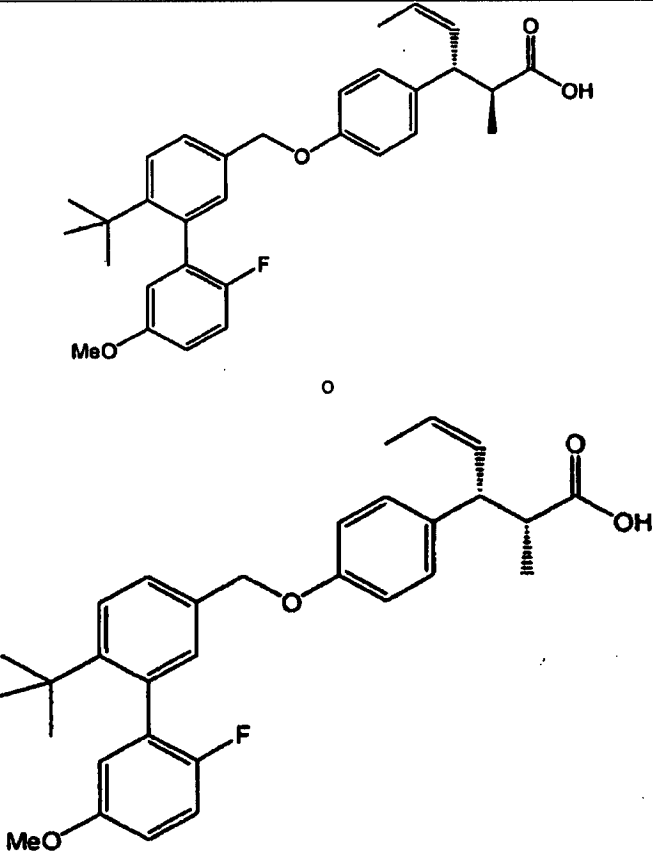
o

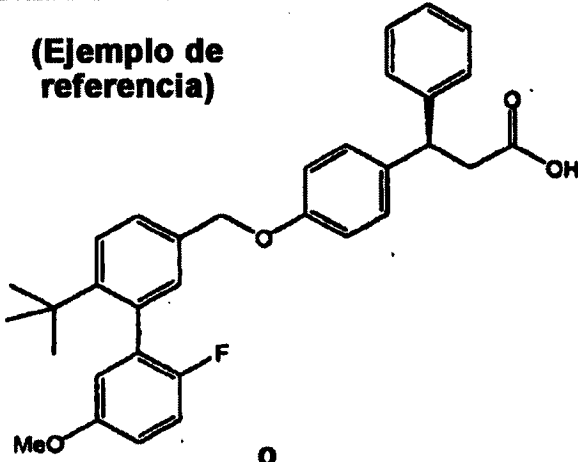
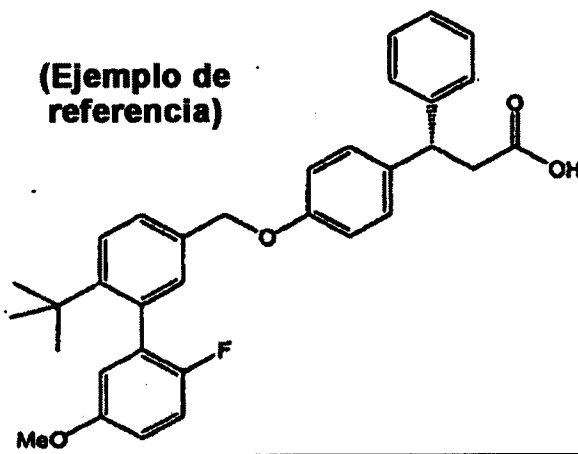
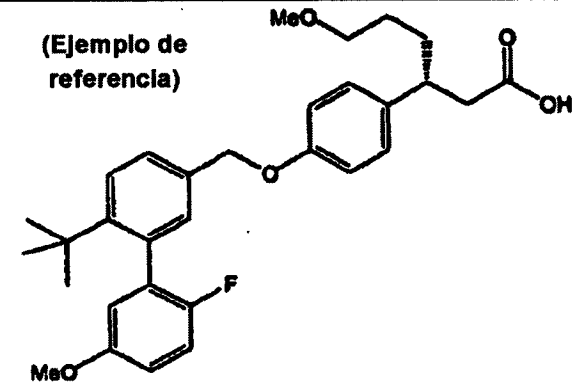
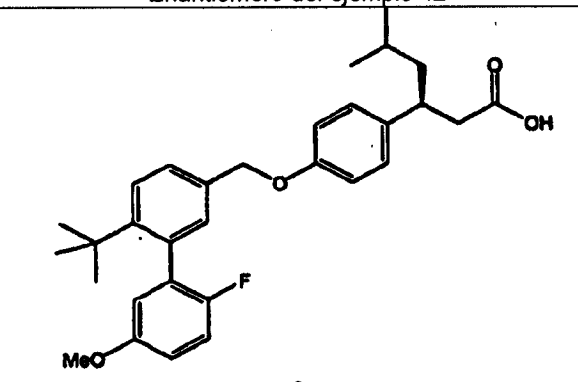
			
22	Enantiómero del ejemplo 21	++	ND
23		++	ND
24		++	ND
25		++	ND
26		++	ND

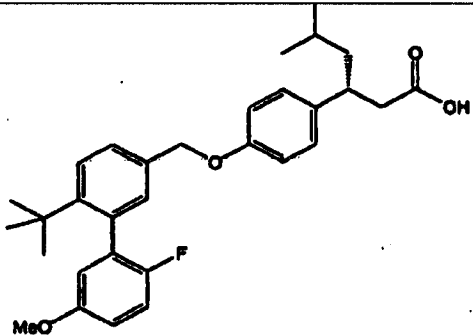
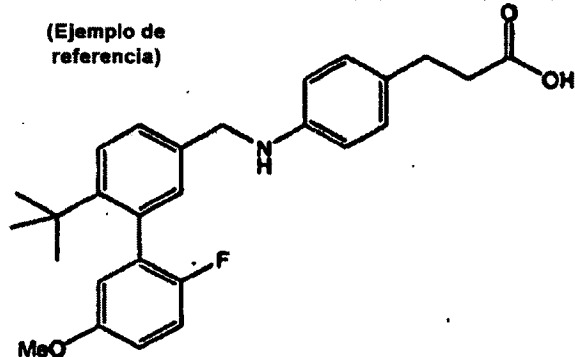
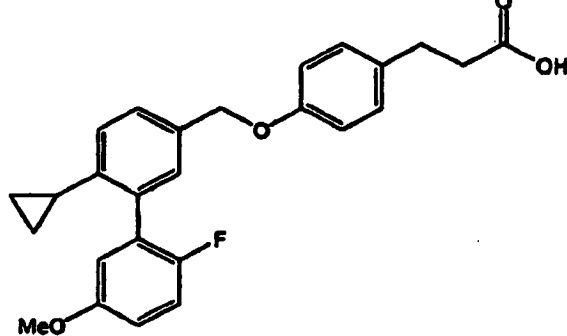
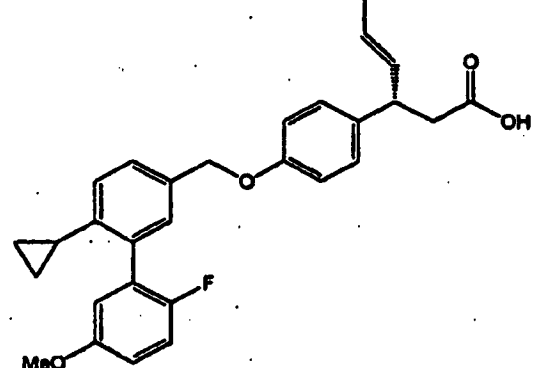
			
27		++	ND
28		++	ND
29		++	ND
30		++	ND
31	Enantiómero del ejemplo 26	++	ND

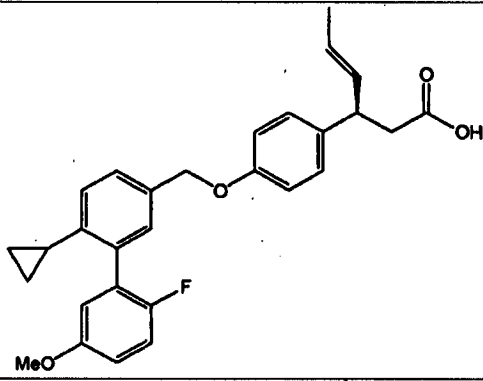
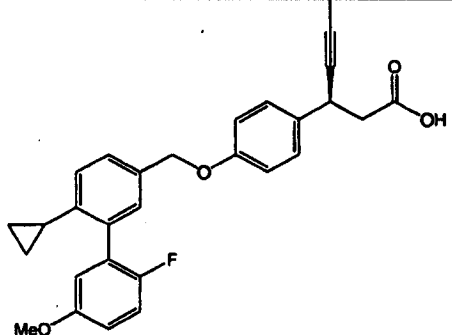
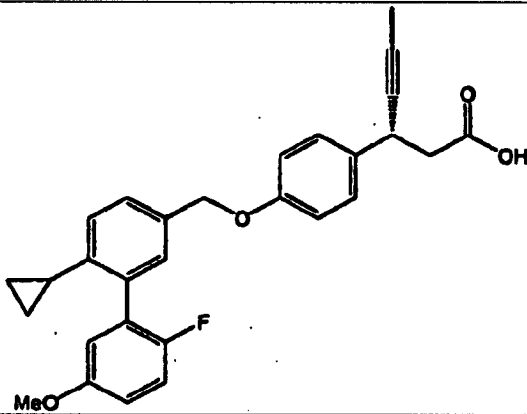
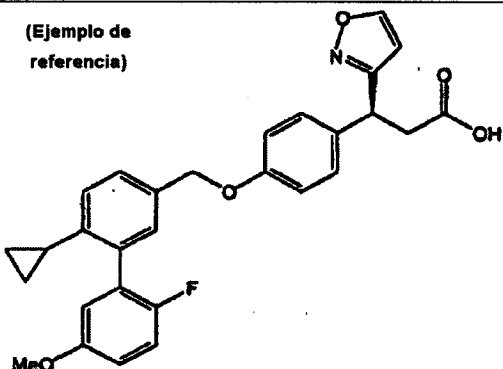
32		++	ND
33		++	ND
34		++	ND
35		+++	ND
36		++	ND

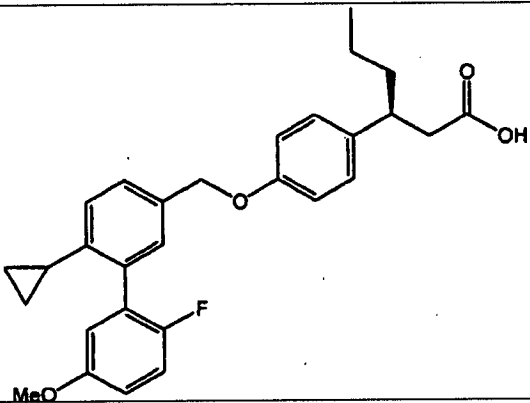
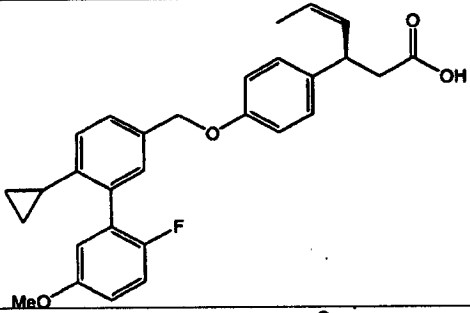
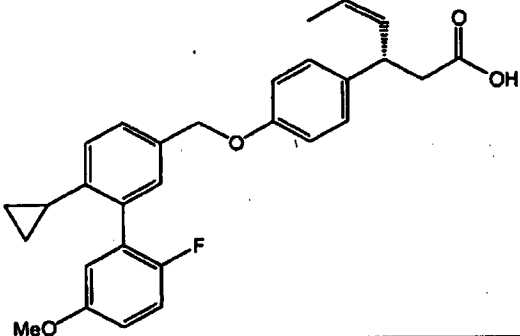
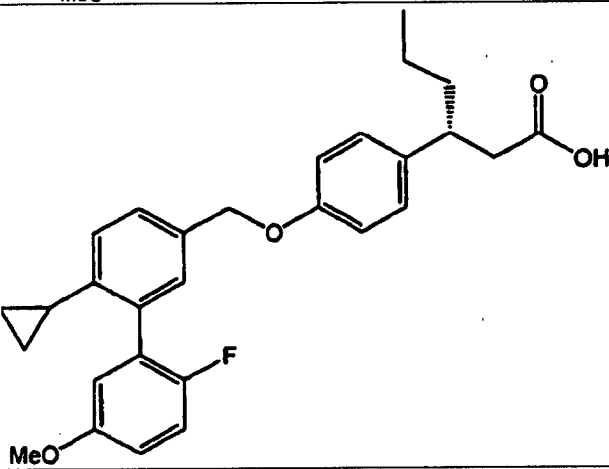
37		++	ND
38	 o	+++	ND
39	 o	++	ND
40	 o	++	ND

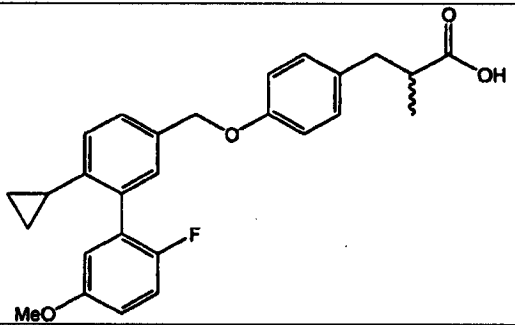
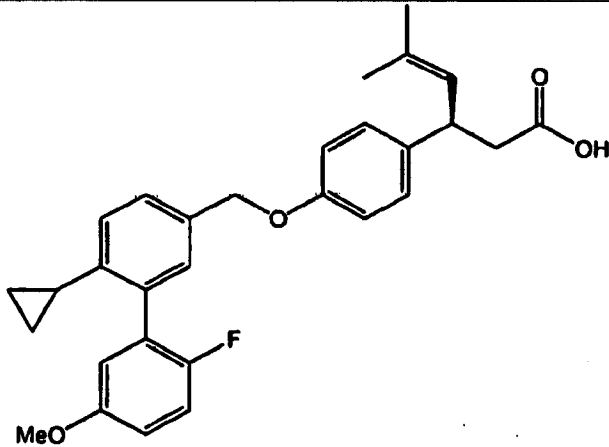
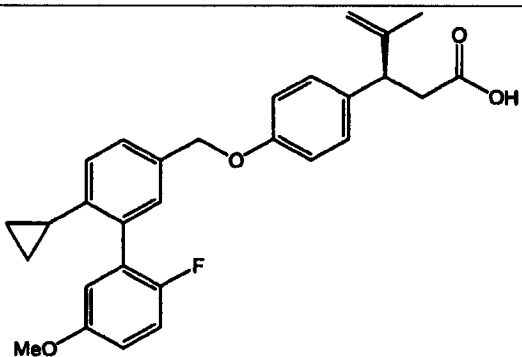
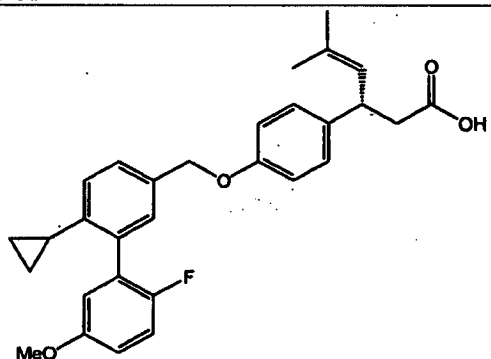
41		+++	ND
----	--	-----	----

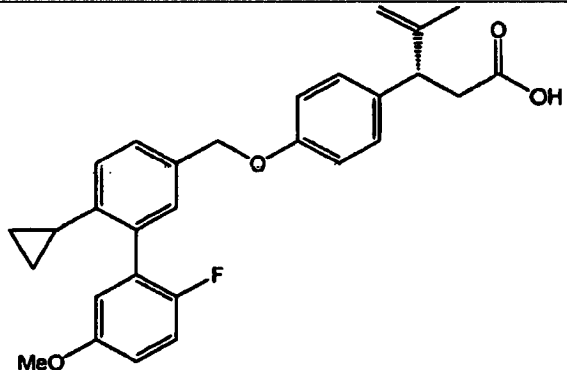
42	(Ejemplo de referencia)  0	+++	ND	
	(Ejemplo de referencia) 			
43	(Ejemplo de referencia)  MeO	++	ND	
44	Enantiómero del ejemplo 42		++	ND
45	 0	++	ND	

			
46	Enantiómero del ejemplo 45	++	ND
47	(Ejemplo de referencia) 	++	ND
48			
49		ND	ND

50		ND	ND
51		ND	ND
52		ND	ND
53	(Ejemplo de referencia) 	ND	ND

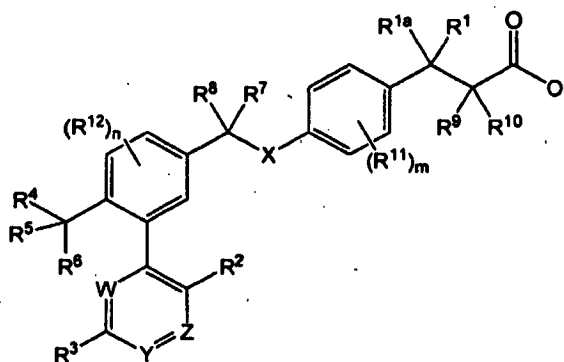
54		ND	ND
55		ND	ND
56		ND	ND
57		ND	ND

58		ND	ND
59		ND	ND
60		ND	ND
61		ND	ND

62		ND	ND
a b c d e	Quando presente, el enlace “” indica que una mezcla de estereoisómeros están presentes en el compuesto a modo de ejemplo. Datos de ensayo de ecurina Intervalos de CE₅₀: + CE₅₀ > 10 μM ++ 1 μM ≤ CE₅₀ ≤ 10 μM +++ 0,1 μM ≤ CE₅₀ < 1 μM ++++ 0,01 μM ≤ CE₅₀ < 0,1 μM +++++ CE₅₀ < 0,01 μM Datos de ensayo de NFAT ND significa no determinado		

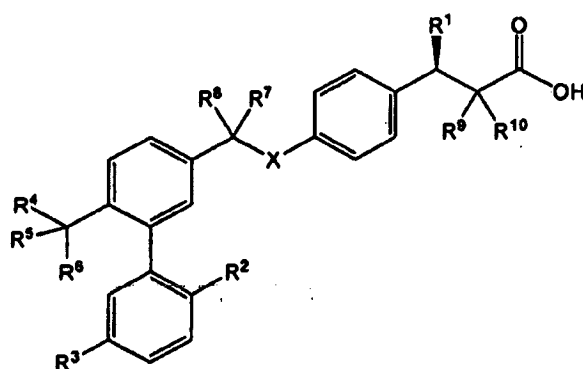
REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula I:



I

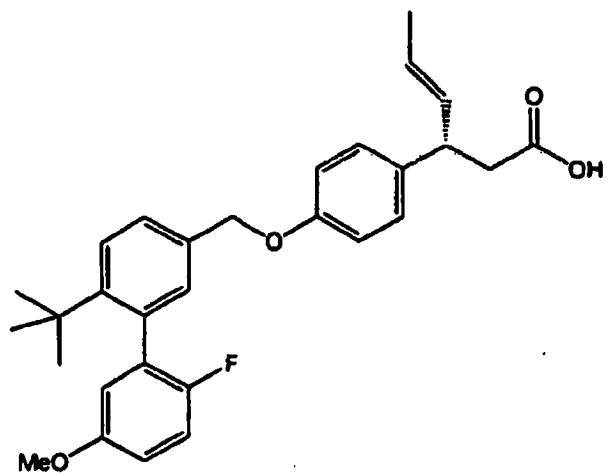
- 5 o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo; o un tautómero o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo; o una mezcla de los mismos, en la que X es O;
- W, Y y Z son todos C-H;
- R¹ se selecciona de H, alquilo (C₁-C₆), alquenilo (C₂-C₆) o alquinilo (C₂-C₆);
- R^{1a} es H;
- 10 R² se selecciona de F o alcoxilo (C₃-C₆);
- R³ es alcoxilo (C₁-C₂);
- R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de H y grupos alquilo (C₁-C₄) y al menos dos de R⁴, R⁵ y R⁶ son grupos alquilo (C₁-C₄), y dos de R⁴, R⁵ y R⁶ pueden unirse entre sí para formar un anillo de 3 a 7 miembros;
- 15 R⁷ y R⁸ son H;
- R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H y alquilo (C₁-C₄);
- cada R¹¹ se selecciona independientemente de F, Cl, alquilo (C₁-C₄) o alcoxilo (C₁-C₄) y m es 0; y
- cada R¹² se selecciona independientemente de F, Cl, alquilo (C₁-C₄) o alcoxilo (C₁-C₄) y n es 0.
- 20 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de H y grupos alquilo (C₁-C₄) y al menos dos de R⁴, R⁵ y R⁶ son grupos alquilo (C₁-C₄).
3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R⁴, R⁵ y R⁶ son todos grupos metilo.
4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² es F o butoxilo.
5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R³ es metoxilo.
6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R⁹ y R¹⁰ son ambos H.
- 25 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R¹ es alquilo (C₁-C₄).
8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R¹ es alquenilo (C₂-C₄).
9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R¹ es alquinilo (C₂-C₄).
10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es un alquenilo (C₂-C₄); R² es F; R³ es metoxilo; R⁴ es metilo; R⁵ es metilo; R⁶ es metilo; R⁹ es H; y R¹⁰ es H.
- 30 11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, teniendo el compuesto la fórmula II



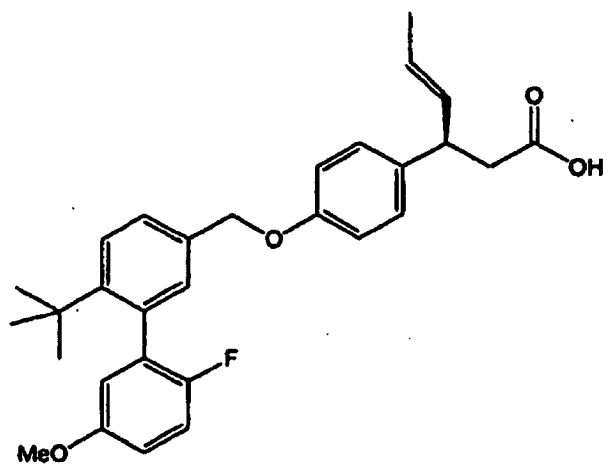
II

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o un tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; o una mezcla de los mismos.

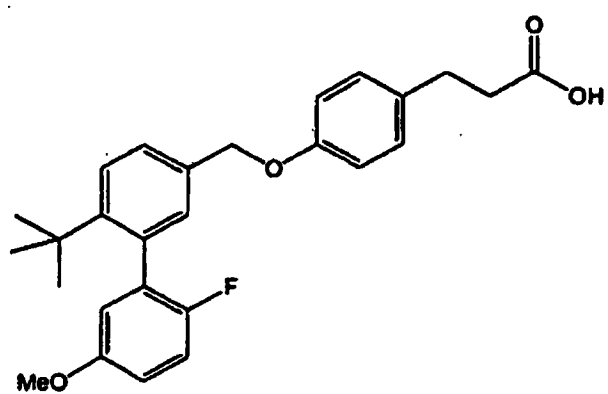
12. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionándose el compuesto de



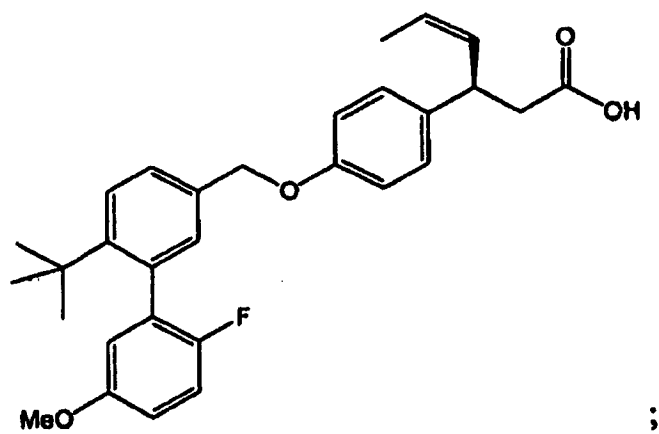
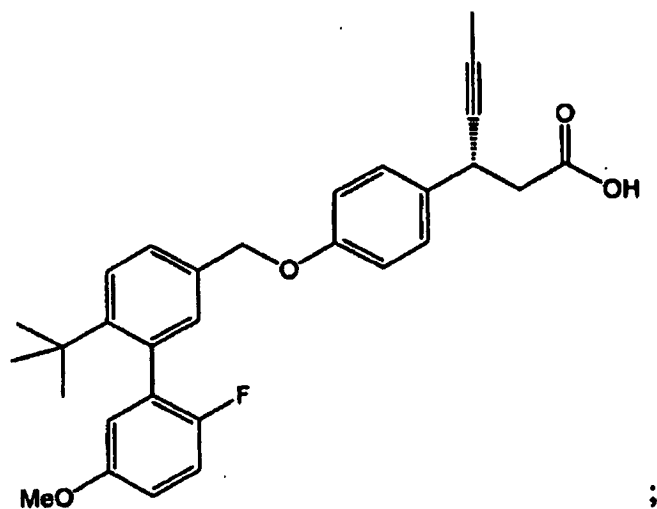
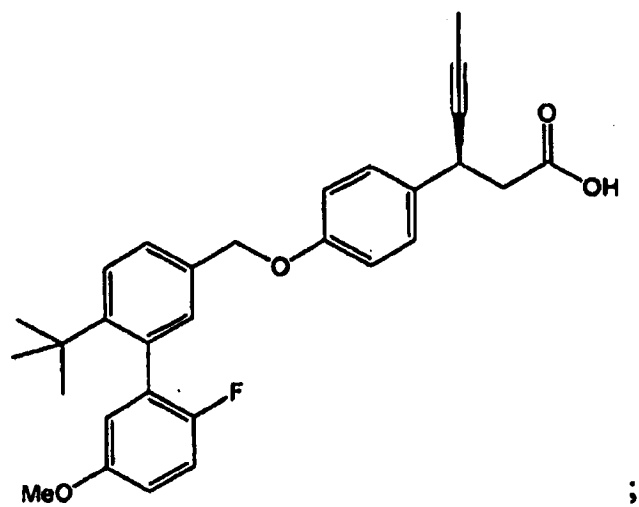
;

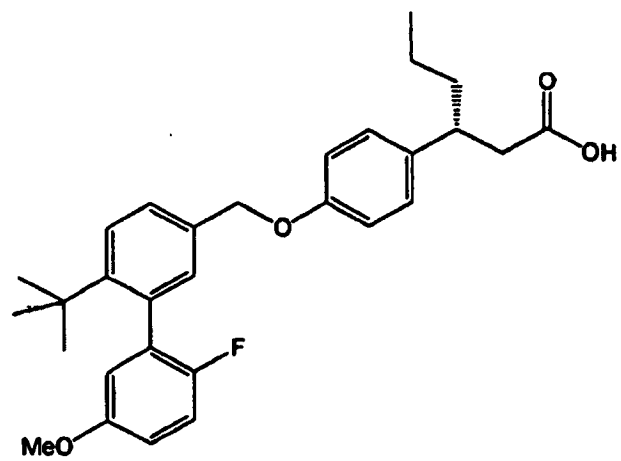
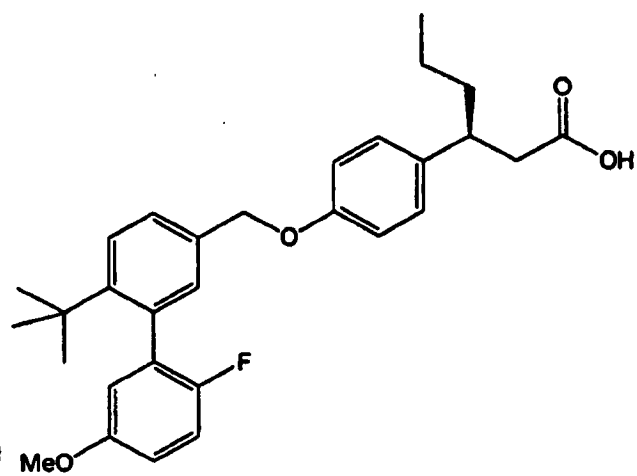
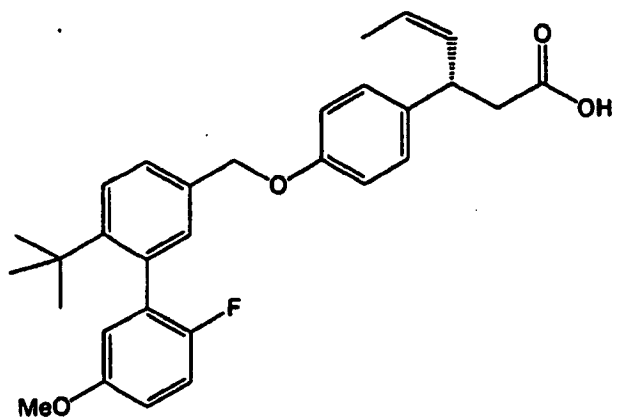


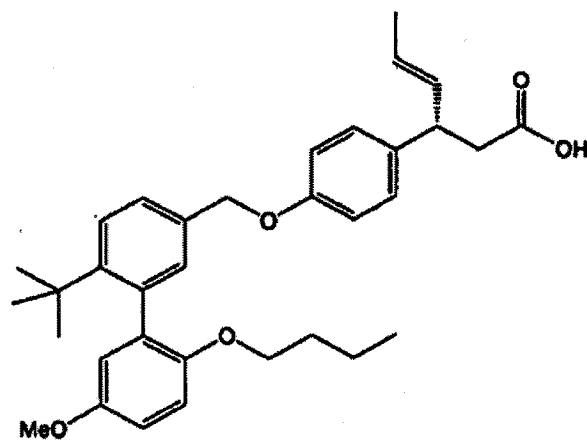
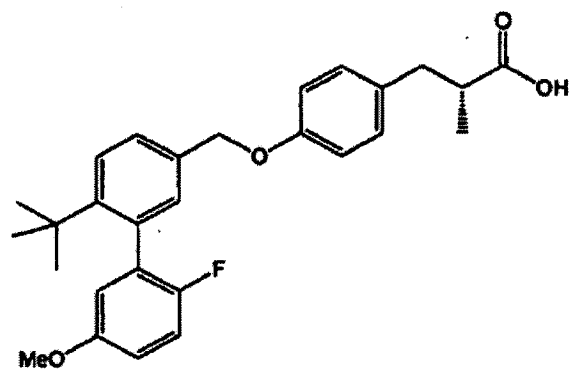
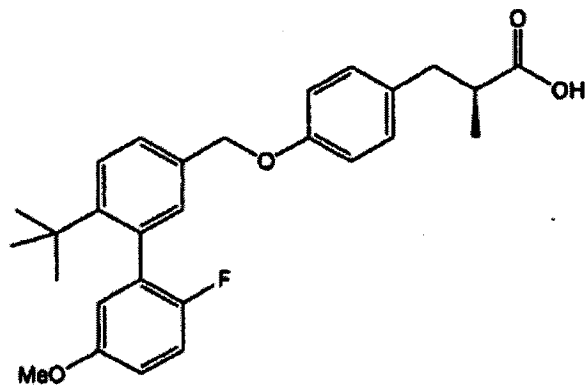
;



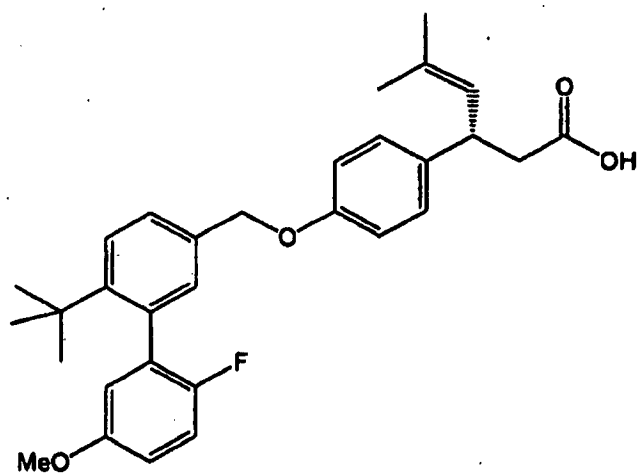
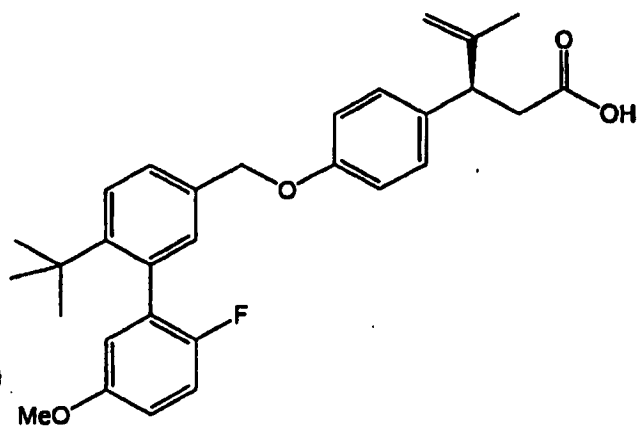
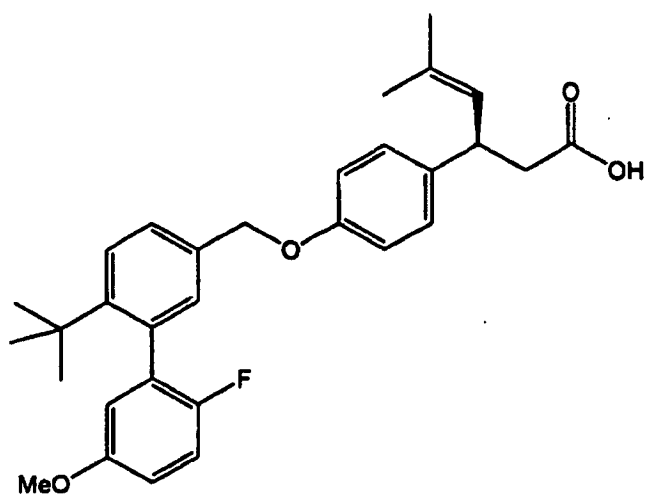
;

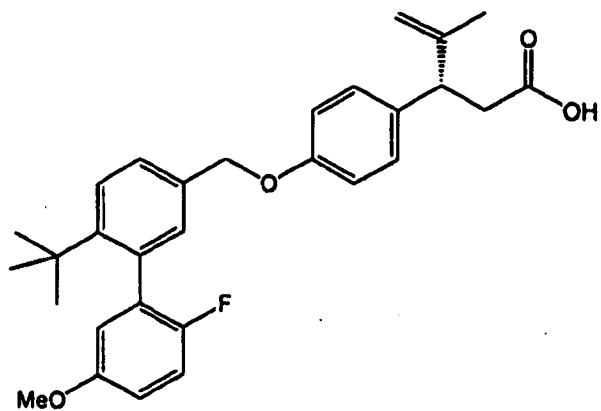




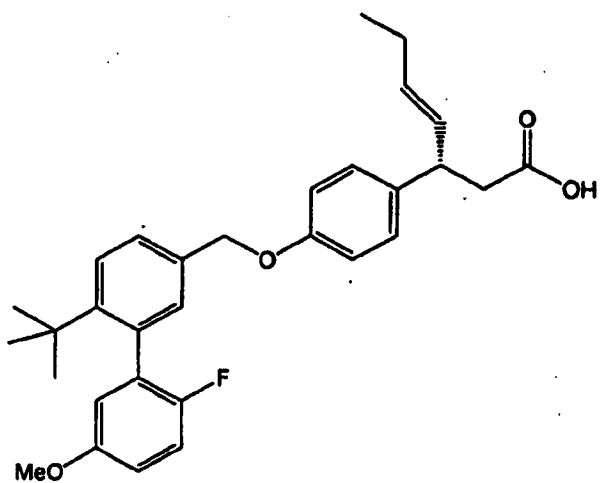


13. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionándose el compuesto de

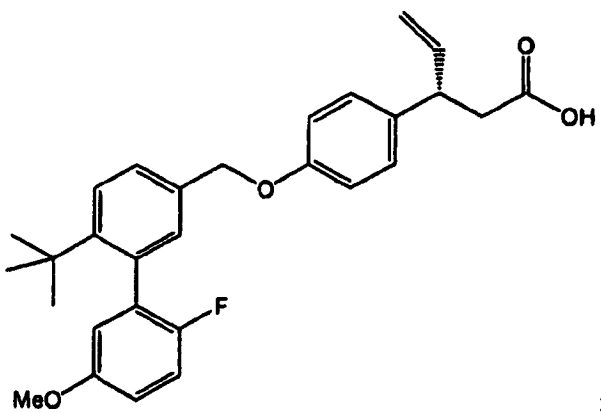




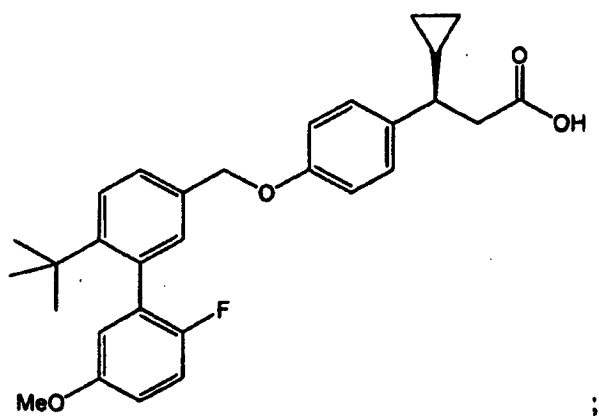
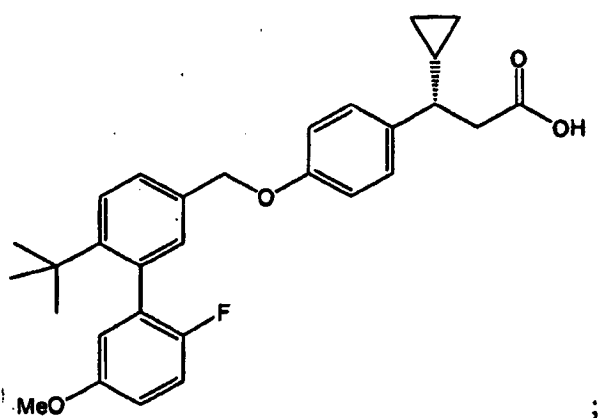
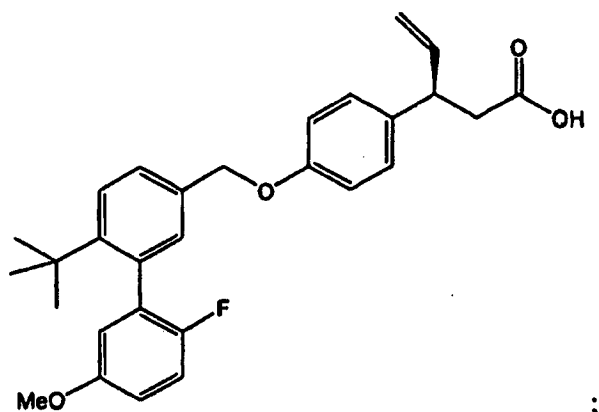
;

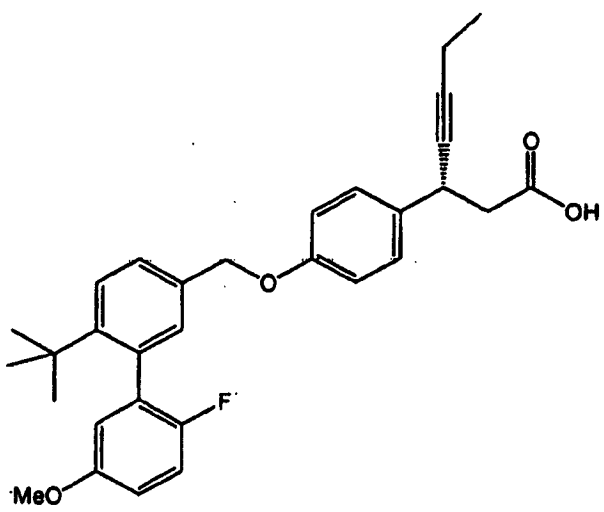
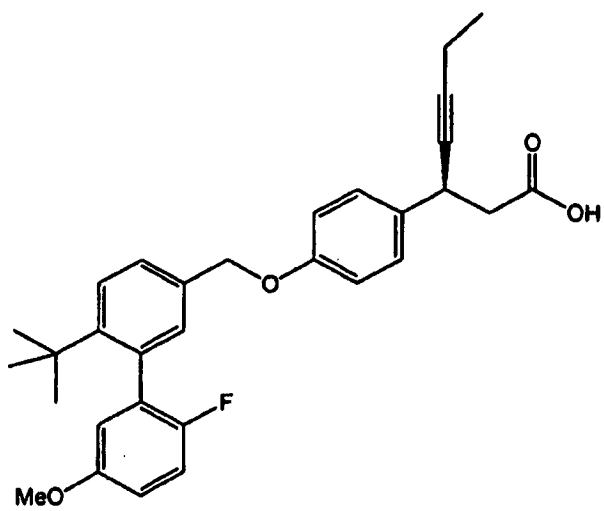
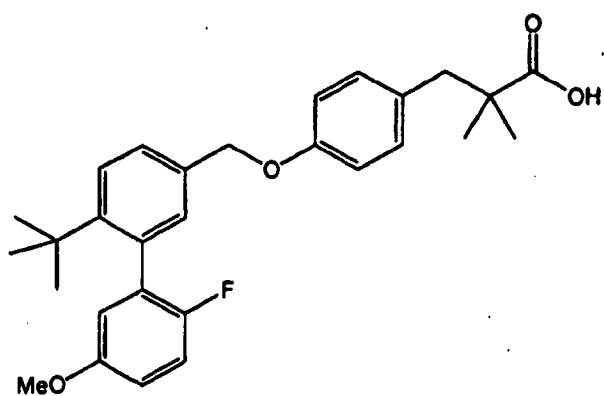


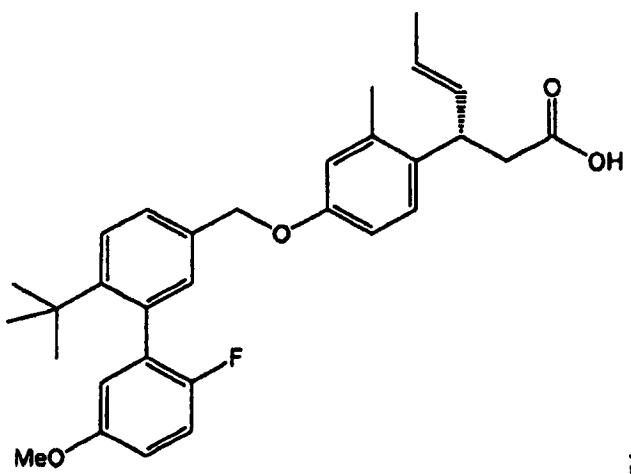
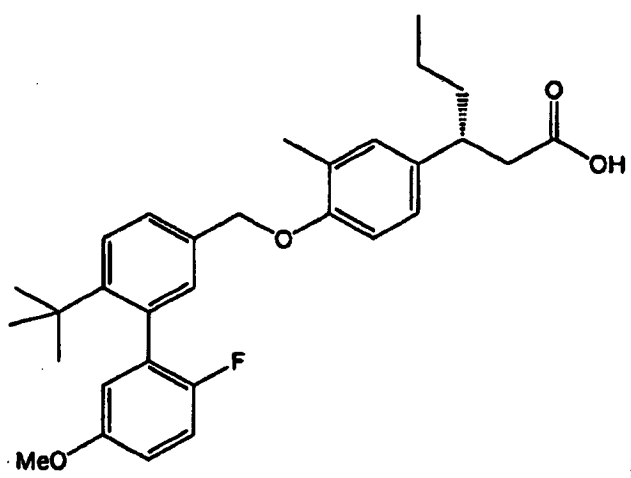
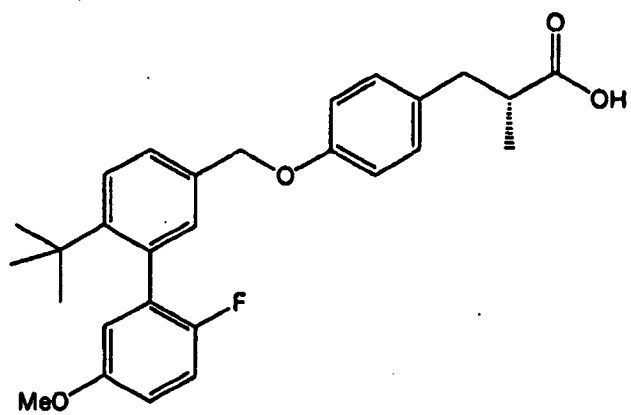
;

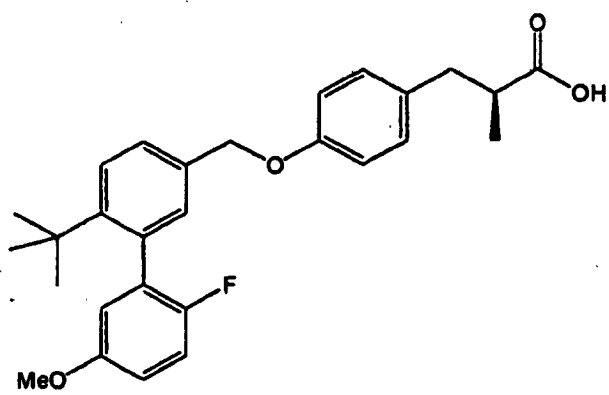
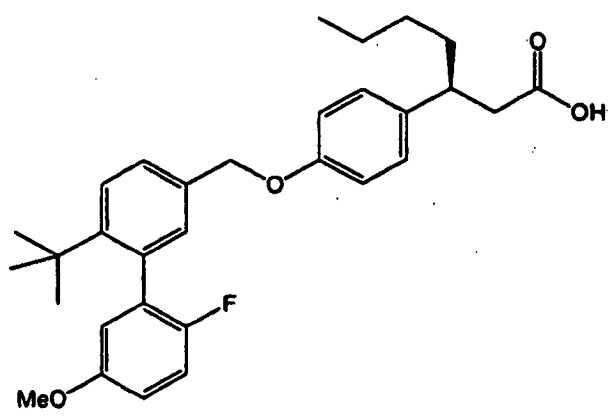
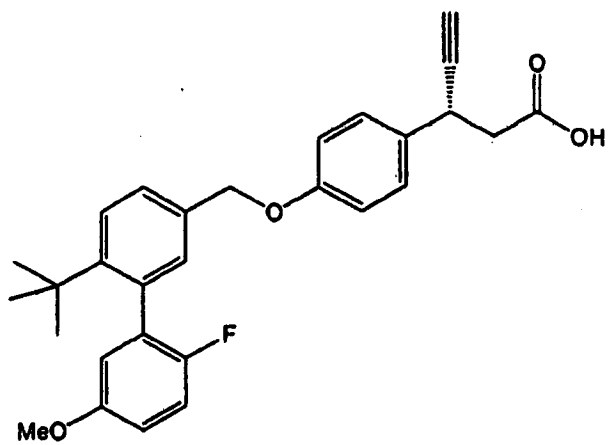


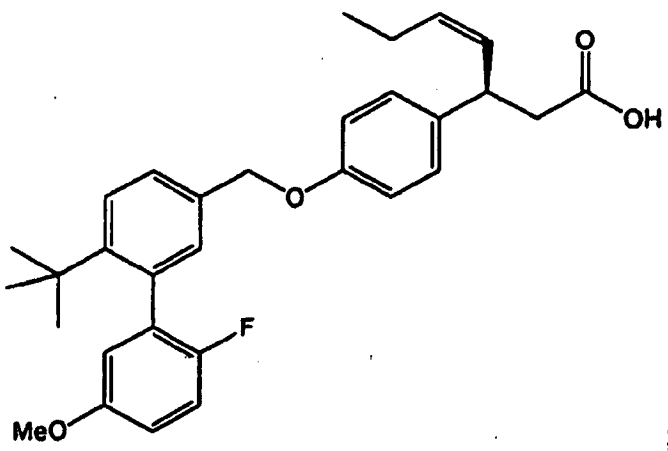
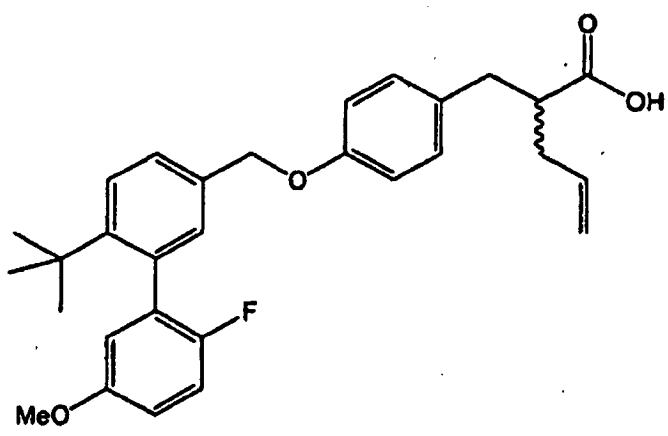
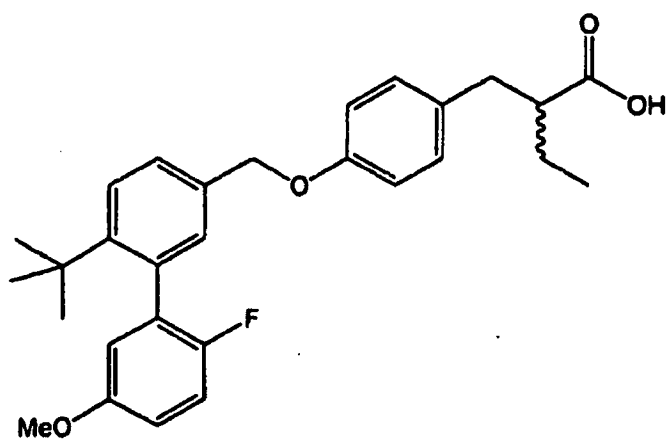
;

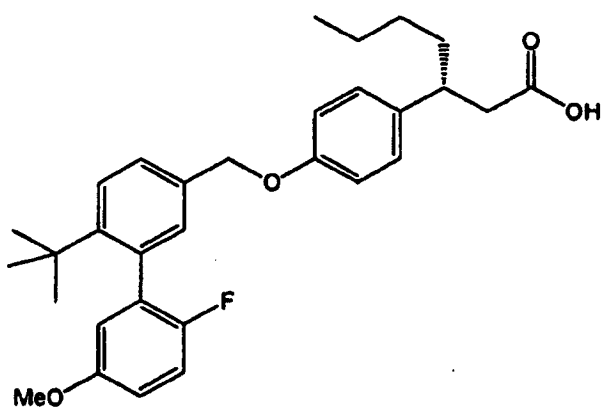
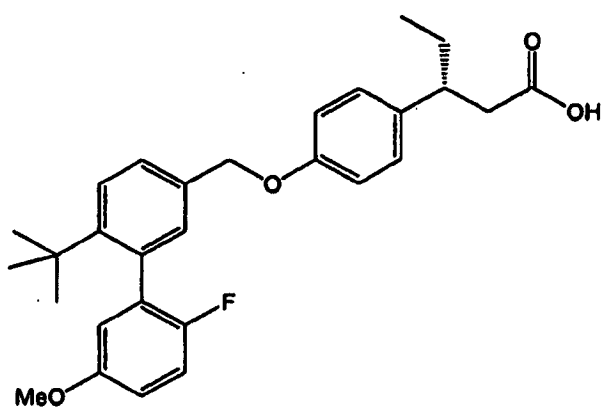
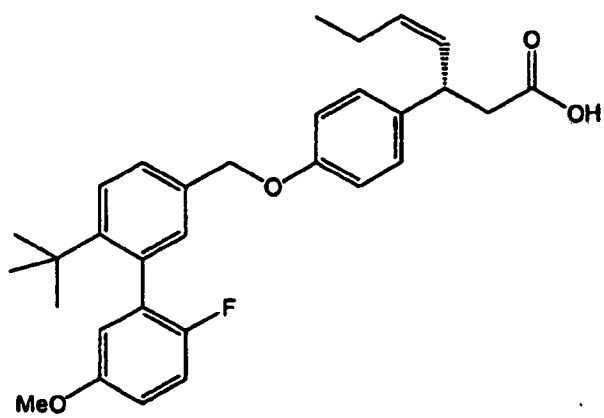


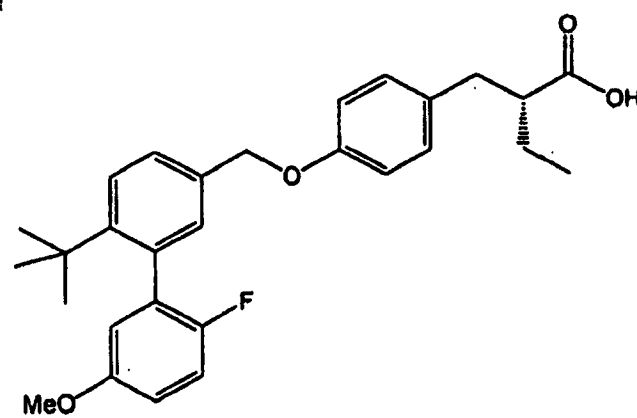
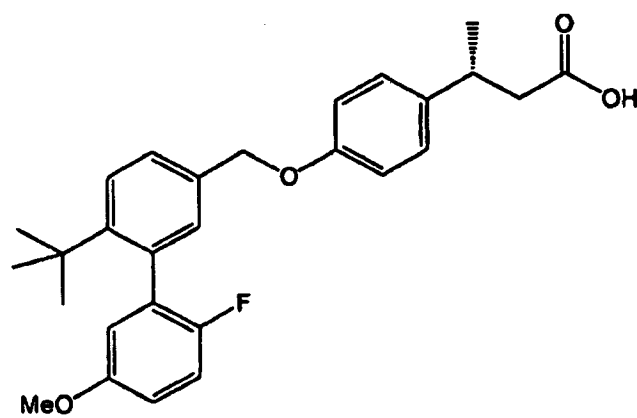
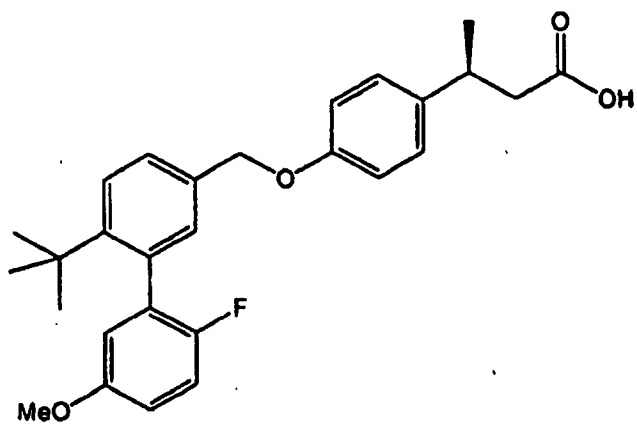


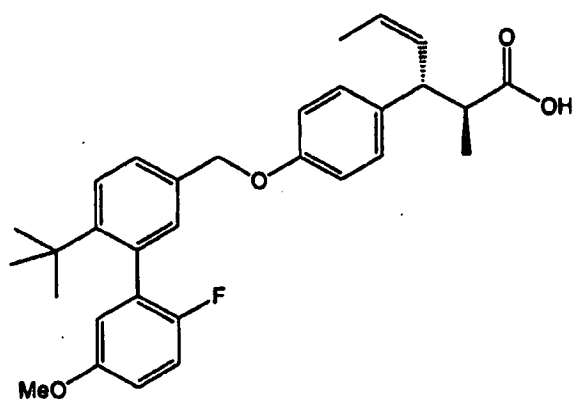




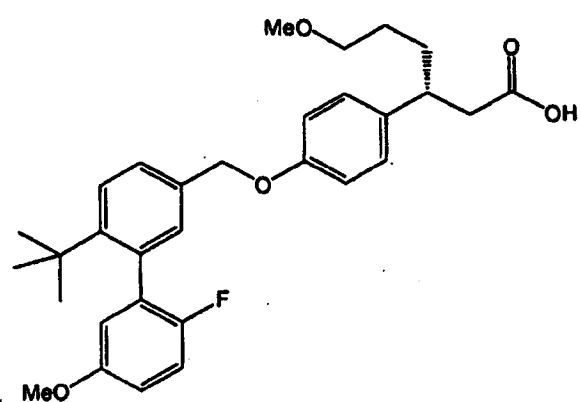




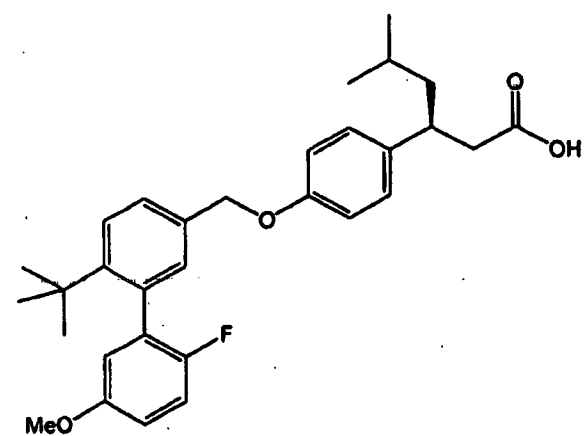




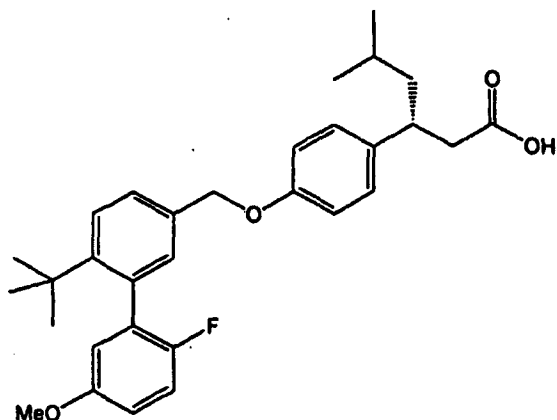
;



;



; o



14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el compuesto es una sal.
15. Composición farmacéutica, que comprende: un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, y el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.
- 5 16. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en el tratamiento de diabetes tipo II.
17. Uso del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de diabetes tipo II.