

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 970**

51 Int. Cl.:

C07C 233/55 (2006.01)
C07C 255/60 (2006.01)
C07D 305/06 (2006.01)
A61K 31/277 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2010 E 10768933 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.12.2013 EP 2493845**

54 Título: **Ácidos 3-fenilpropiónicos sustituidos y su uso**

30 Prioridad:

28.10.2009 DE 102009046115

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

11.03.2014

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**LAMPE, THOMAS;
HAHN, MICHAEL;
STASCH, JOHANNES-PETER;
SCHLEMMER, KARL-HEINZ;
WUNDER, FRANK;
EL SHEIKH, SHERIF;
LI, VOLKHART, MIN-JIAN;
BECKER, EVA-MARIA;
STOLL, FRIEDERIKE y
KNORR, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 446 970 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

Ácidos 3-fenilpropiónicos sustituidos y su uso

La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de ácido 3-fenilpropiónico, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

Uno de los sistemas de transporte celular más importantes en las células de mamífero es el monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Junto con el monóxido de nitrógeno (NO), que se libera del endotelio y transporta señales hormonales y mecánicas, forma el sistema NO/GMPc. Las guanilatociclasas catalizan la biosíntesis de GMPc a partir de trifosfato de guanosina (GTP). Los representantes conocidos hasta ahora de esta familia pueden repartirse en dos grupos tanto según características estructurales como según el tipo de ligandos: Las guanilatociclasas estimulables por péptidos natriuréticos particulares y las guanilatociclasas solubles estimulables por NO. Las guanilatociclasas solubles están compuestas por dos subunidades y contienen muy probablemente un hemo por heterodímero, que es una parte del centro regulador. Este tiene una importancia crucial para el mecanismo de activación. El NO puede unirse al átomo de hierro del hemo y elevar claramente así la actividad de la enzima. Las preparaciones libres de hemo no pueden estimularse en cambio por NO. También el monóxido de carbono (CO) es capaz de atacar al átomo central de hierro del hemo, siendo la estimulación por CO claramente menor que por NO.

Mediante la formación de GMPc y la regulación así resultante de las fosfodiesterasas, canales iónicos y proteína cinasas, la guanilatociclasa desempeña un papel decisivo en distintos procesos fisiológicos, particularmente en la relajación y proliferación de células de músculo liso, la agregación y adhesión de plaquetas y el transporte de señales neuronales, así como en enfermedades que están basadas en una alteración de los procesos anteriormente citados. En condiciones fisiopatológicas, el sistema de NO/GMPc puede suprimirse, lo que puede conducir, por ejemplo, a hipertensión, activación de plaquetas, proliferación celular aumentada, disfunción endotelial, aterosclerosis, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, trombosis, apoplejía e infarto de miocardio.

Una posibilidad de tratamiento independiente de NO dirigida a influir en la ruta de señal de GMPc en organismos para dichas enfermedades es un enfoque prometedor debido a su alta eficacia y pocos efectos secundarios esperados.

Para la estimulación terapéutica de guanilatociclasa soluble, se han usado hasta ahora exclusivamente compuestos como nitratos orgánicos, cuyo efecto está basado en el NO. Este se forma mediante bioconversión y activa la guanilatociclasa soluble mediante ataque al átomo de hierro central del hemo. Además de los efectos secundarios, el desarrollo de tolerancia pertenece a las desventajas decisivas de este modo de tratamiento [O.V. Evgenov *et al.*, *Nature Rev. Drug Disc.* 5 (2006), 755].

En los últimos años, se han identificado sustancias que estimulan la guanilatociclasa soluble directamente, es decir, sin liberación previa de NO. Con el derivado de indazol YC-1, se describió por primera vez un estimulante independiente de NO, pero dependiente de hemo, de la sGC [Evgenov *et al.*, *ibid.*]. A partir de YC-1, se han encontrado otras sustancias que poseen una mayor potencia que YC-1 y que no presentan una inhibición relevante de fosfodiesterasas (PDE). Esto condujo a la identificación de los derivados de pirazolopiridina BAY 41-2272, BAY 41-8543 y BAY 63-2521. Estos compuestos forman, junto con las sustancias recién publicadas estructuralmente distintas CMF-1571 y A-350619, una nueva clase de estimulantes de sGC [Evgenov *et al.*, *ibid.*]. Es una característica común de esta clase de sustancias una activación independiente de NO y selectiva de sGC que contiene hemo. Además, los estimulantes de sGC muestran en combinación con NO un efecto sinérgico sobre la activación de sGC, que está basado en una estabilización del complejo de nitrosilo-hemo. El sitio de unión exacto de los estimulantes de sGC a sGC es hasta hoy objeto de discusión. Si se retira de la guanilatociclasa soluble el grupo hemo, la enzima sigue mostrando una actividad basal catalítica detectable, es decir, forma GMPc igual que antes. La actividad basal catalítica residual de la enzima libre de hemo no es estimulable por ninguno de los estimulantes anteriormente citados [Evgenov *et al.*, *ibid.*].

Además, se han identificado activadores de sGC independientes de NO y hemo, con BAY 58-2667 como prototipo de esta clase. Son características comunes de estas sustancias que en combinación con NO, ejercen sólo un efecto aditivo sobre la activación enzimática, y que la activación de la enzima oxidada o libre de hemo es claramente mayor en comparación con la enzima que contiene hemo [Evgenov *et al.*, *ibid.*; J.P. Stasch *et al.*, *Br. J. Pharmacol.* 136 (2002), 773; J.P. Stasch *et al.*, *J. Clin. Invest.* 116 (2006), 2552]. Los análisis espectroscópicos revelan que BAY 58-2667 desplaza al grupo hemo oxidado, que está unido a sGC sólo débilmente por el debilitamiento del enlace hierro-histidina. Se ha mostrado también que el motivo de unión sGC-hemo característico Tyr-x-Ser-x-Arg es obligatoriamente necesario tanto para la interacción de los ácidos propiónicos cargados negativamente con el grupo hemo como para el efecto de BAY 58-2667. A partir de estos antecedentes, se supone que el sitio de unión de BAY 58-2667 a sGC es idéntico al sitio de unión del grupo hemo [J.P. Stasch *et al.*, *J. Clin. Invest.* 116 (2006), 2552].

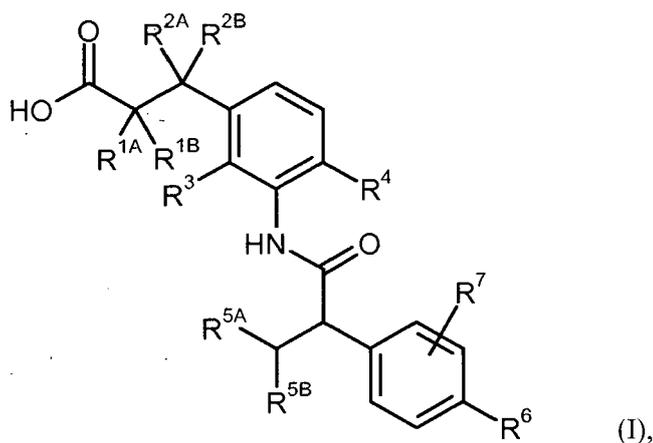
Los compuestos descritos en la presente invención son igualmente capaces de activar sólo la forma libre de hemo de la guanilatociclasa soluble. Esto se prueba también por qué estos activadores novedosos por un lado no

muestran efecto sinérgico con NO en la enzima que contiene hemo y por otro lado no puede bloquear su efecto el inhibidor dependiente de hemo de guanilatociclasa soluble, 1H-1,2,4-oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-ona (ODQ), sino que incluso se potencia por éste [véase O.V. Evgenov *et al.*, *Nature Rev. Drug Disc.* 5 (2006), 755; J.P. Stasch *et al.*, *J. Clin. Invest.* 116 (2006), 2552].

- 5 Era por tanto objetivo de la presente invención la provisión de nuevos compuestos que actúen del modo anteriormente descrito como activadores de la guanilatociclasa soluble y que puedan usarse como tales particularmente para el tratamiento y para la prevención de enfermedades cardiovasculares.

En los documentos WO 00/64888-A1, EP 1.216.980-A1, EP 1.375.472-A1, EP 1.452.521-A1, US 2005/0187266-A1 y US 2005/0234066-A1, se describen distintos derivados de ácido arilalcanocarboxílico como agonistas de PPAR para el tratamiento de diabetes, dislipidemia, arteriosclerosis, obesidad y otras enfermedades. En los documentos EP 1.312.601-A1 y EP 1.431.267-A1, se dan a conocer ácidos arilalcanocarboxílicos sustituidos como antagonistas de receptor de PGE₂ para el tratamiento, por ejemplo, de estados de dolor, enfermedades urológicas, enfermedad de Alzheimer y cáncer. Además, se reivindican ácidos arilalcanocarboxílicos en el documento WO 2005/086661-A2 como moduladores de GPR40 para el tratamiento de diabetes y dislipidemias, y se describen en los documentos WO 2004/099170-A2, WO 2006/050097-A1, así como WO 2006/055625-A2, ácidos carboxílicos sustituidos con fenilo como inhibidores de PTP-1B para el tratamiento de diabetes, cáncer y enfermedades neurodegenerativas. Además, son conocidos por los documentos WO 96/12473-A1 y WO 96/30036-A1 ácidos fenilalcanocarboxílicos sustituidos con fenilacetamido individuales, que mejoran la incorporación de principios activos peptídicos al interior del cuerpo en forma de mezclas no covalentes. Se han dado a conocer recientemente en el documento WO 2009/127338-A1 derivados de ácidos carboxílicos sustituidos oxoheterocíclicos que actúan como activadores de guanilatociclasa soluble.

Son objeto de la presente invención compuestos de fórmula general (I),



25 en la que

R^{1A} representa hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo, etilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, *n*-propilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

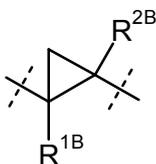
R^{1B} representa hidrógeno o metilo,

R^{2A} representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, etilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o *n*-propilo,

30 R^{2B} representa hidrógeno o metilo,

o

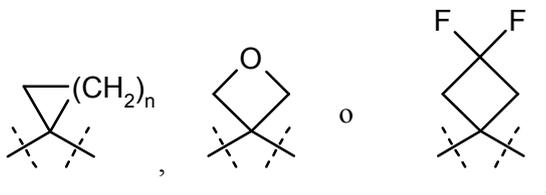
R^{1A} y R^{2A} están enlazados entre sí y forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de ciclopropilo de fórmula



en la que R^{1B} y R^{2B} tienen los significados anteriormente citados,

o

R^{2A} y R^{2B} están enlazados entre sí y forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cíclico de fórmula



en las que

n significa el número 1, 2 ó 3,

R³ representa hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

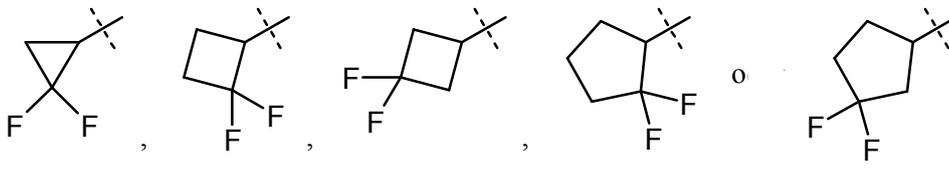
R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo o etilo,

10 R^{5A} representa metilo, trifluorometilo o etilo,

R^{5B} representa trifluorometilo,

o

R^{5A} y R^{5B} están enlazados entre sí y forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de cicloalquilo sustituido con diflúor de fórmula



R⁶ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, ciclopropilo o ciclobutilo, en los que alquilo C₁-C₄ y alquenilo C₂-C₄ pueden estar sustituidos hasta tres veces con flúor

20 y
ciclopropilo y ciclobutilo hasta dos veces con flúor,

y

R⁷ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxilo o trifluorometoxilo,

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

25 Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de la fórmula (i) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos en la fórmula (1) de las fórmulas que se citan a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos en la fórmula (1) que se citan a continuación como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre que en el caso de los compuestos comprendidos en la fórmula (i) que se citan a continuación no se trate ya de sales, solvatos o solvatos de las sales.

30 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir, dependiendo de su estructura, en diferentes formas estereoisoméricas, es decir, en forma de isómeros de configuración o dado el caso también como isómeros de conformación (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo los atropisómeros). La presente invención comprende por tanto los enantiómeros y diastereómeros y sus mezclas respectivas. A partir de dichas mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, pueden aislarse los componentes individuales estereoisoméricos de modo conocido;
35 preferiblemente se usan para ello procedimientos cromatográficos, particularmente la cromatografía HPLC en fase acirral o quiral.

En caso de que los compuestos de acuerdo con la invención puedan estar presentes en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

Como sales, se prefieren en el ámbito de la presente invención las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. También están comprendidas sales que no son adecuadas por sí mismas para aplicaciones farmacéuticas, pero que pueden usarse por ejemplo para el aislamiento o la purificación de compuestos de acuerdo con la invención.

- 5 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden particularmente las sales de bases habituales como, por ejemplo y preferiblemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales alcalinotérreas (por ejemplo, sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas de 1 a 16 átomos de C, como por ejemplo y preferiblemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, arginina, lisina y etilendiamina.

Como solvatos, se designan en el ámbito de la invención aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de solvatos, en los que la coordinación tiene lugar con agua. Se prefieren como solvatos en el ámbito de la presente invención los hidratos.

- 15 En el ámbito de la presente invención, los sustituyentes tienen, siempre que no se especifique otra cosa, el significado siguiente:

Alquilo C₁-C₄ representa en el ámbito de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono. Se citan como ejemplos y preferiblemente: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

- 20 Alquenilo C₂-C₄ y alquenilo C₂-C₃ representan en el ámbito de la invención un resto alquenilo de cadena lineal o ramificada con un doble enlace y 2 a 4 ó 2 ó 3 átomos de carbono. Se prefiere un resto alquenilo de cadena lineal o ramificada de 2 ó 3 átomos de carbono. Se citan como ejemplos y preferiblemente: vinilo, alilo, *n*-prop-1-en-1-ilo, isopropenilo, *n*-but-1-en-1-ilo, *n*-but-2-en-1-ilo, *n*-but-3-en-1-ilo, 2-metilprop-1-en-1-ilo y 2-metilprop-2-en-1-ilo.

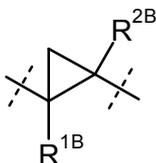
- 25 En el ámbito de la presente invención, es válido que para todos los restos que aparecen varias veces su significado sea independiente entre sí. Cuando los restos de los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los restos pueden estar sustituidos una o varias veces, a menos que se especifique otra cosa. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes distintos. Se prefiere especialmente la sustitución con uno o dos sustituyentes iguales o distintos.

En una forma de realización determinada, la presente invención comprende compuestos de fórmula (I), en la que

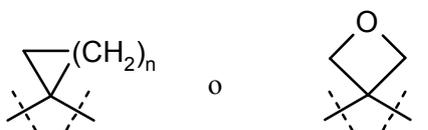
- 30 R^{1A} representa hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo, etilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o *n*-propilo,
 R^{1B} representa hidrógeno o metilo,
 R^{2A} representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, etilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o *n*-propilo,
 R^{2B} representa hidrógeno o metilo,

o

- 35 R^{1A} y R^{2A} están enlazados entre sí y forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de ciclopropilo de fórmula



en la que R^{1B} y R^{2B} tienen los significados anteriormente citados, o R^{2A} y R^{2B} están enlazados entre sí y forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cíclico de fórmula



- 40 en la que

n significa el número 1, 2 ó 3,

R³ representa hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,

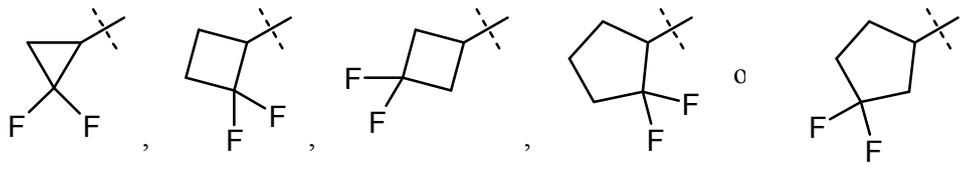
R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo o etilo,

R^{5A} representa metilo, trifluorometilo o etilo,

5 R^{5B} representa trifluorometilo,

o

R^{5A} y R^{5B} están enlazados entre sí y forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de cicloalquilo sustituido con diflúor de fórmulas



10 R⁶ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C₁-C₄ o alquenilo C₂-C₄, en los que alquilo C₁-C₄ y alquenilo C₂-C₄ pueden estar sustituidos a su vez hasta tres veces con flúor,

y

R⁷ representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

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

15 Se prefieren en el ámbito de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que

R^{1A} representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, etilo, *n*-propilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

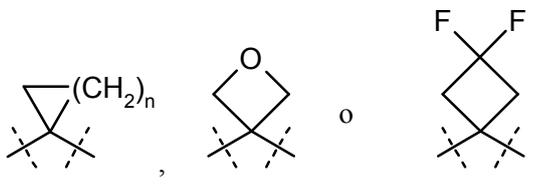
R^{1B} representa hidrógeno o metilo,

R^{2A} representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, etilo o *n*-propilo,

R^{2B} representa hidrógeno o metilo,

20 o

R^{2A} y R^{2B} están enlazados entre sí y forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cíclico de fórmulas



en las que

25 n significa el número 1 ó 2,

R³ representa hidrógeno, flúor o metilo,

R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo o trifluorometilo,

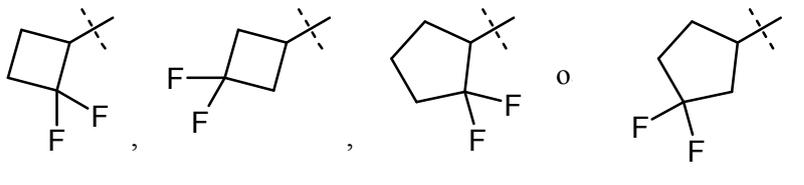
R^{5A} representa metilo o etilo,

R^{5B} representa trifluorometilo,

30 o

R^{5A} y R^{5B} están enlazados entre sí y forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de

cicloalquilo sustituido con difluor de fórmulas



5 R^6 representa flúor, cloro, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_3 , ciclopropilo o ciclobutilo, en los que alquilo C_1-C_4 y alquenilo C_2-C_4 pueden estar sustituidos hasta tres veces con flúor y

ciclopropilo y ciclobutilo hasta dos veces con flúor,

y

R^7 representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxilo,

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

10 Una forma de realización preferida adicional de la presente invención comprende compuestos de fórmula (I) en la que

R^{1A} representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, etilo o *n*-propilo,

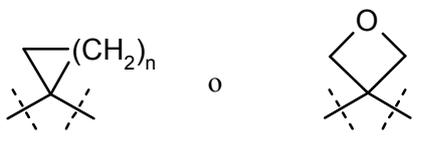
R^{1B} representa hidrógeno o metilo,

R^{2A} representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o etilo,

15 R^{2B} representa hidrógeno o metilo,

o

R^{2A} y R^{2B} están enlazados entre sí y forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cíclico de fórmulas



20 en las que

n significa el número 1 ó 2,

R^3 representa hidrógeno o flúor,

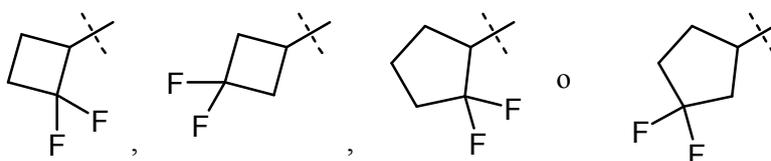
R^4 representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo o trifluorometilo,

R^{5A} representa metilo o etilo,

25 R^{5B} representa trifluorometilo,

o

R^{5A} y R^{5B} están enlazados entre sí y forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de cicloalquilo sustituido con difluor de fórmula



30 R^6 representa flúor, cloro, alquilo C_1-C_4 o alquenilo C_2-C_3 , en los que alquilo C_1-C_4 y alquenilo C_2-C_3

pueden estar sustituidos a su vez hasta tres veces con flúor,

y

R⁷ representa hidrógeno, flúor o cloro,

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

5 Se prefieren particularmente en el ámbito de la presente invención compuestos de fórmula (I) en la que

R^{1A} representa hidrógeno, metilo o etilo,

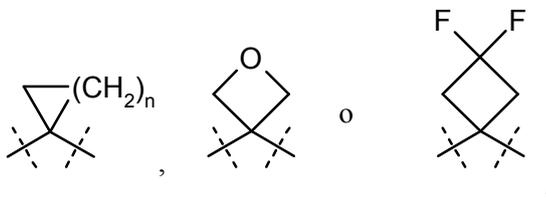
R^{1B} representa hidrógeno,

R^{2A} representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, etilo o *n*-propilo,

R^{2B} representa hidrógeno o metilo,

10 o

R^{2A} y R^{2B} están enlazados entre sí y forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cíclico de fórmulas



en las que

15 n significa el número 1 ó 2,

R³ representa hidrógeno,

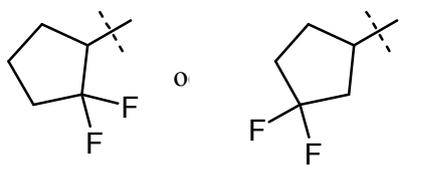
R⁴ representa flúor, cloro o metilo,

R^{5A} representa metilo,

R^{5B} representa trifluorometilo,

20 o

R^{5A} y R^{5B} están enlazados entre sí y forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de ciclopentilo sustituido con difluor de fórmulas



25 R⁶ representa flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, etilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, *terc*-butilo, 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilo, vinilo, 1-fluorovinilo, ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, ciclobutilo o 3,3-difluorociclobutilo,

y

R⁷ representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

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

30 Otra forma de realización especialmente preferida de la presente invención comprende compuestos de fórmula (I) en la que

R^{1A} representa hidrógeno, metilo o etilo,

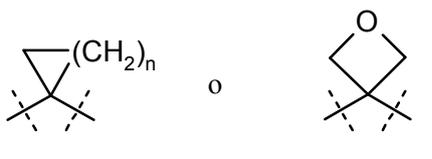
R^{1B} representa hidrógeno,

R^{2A} representa hidrógeno o metilo,

R^{2B} representa hidrógeno,

o

- 5 R^{2A} y R^{2B} están enlazados entre sí y forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cíclico de fórmula



en las que

n significa el número 1 ó 2,

- 10 R³ representa hidrógeno,

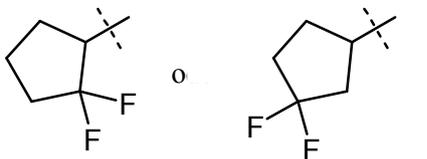
R⁴ representa flúor, cloro o metilo,

R^{5A} representa metilo,

R^{5B} representa trifluorometilo,

o

- 15 R^{5A} y R^{5B} están enlazados entre sí y forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de ciclopentilo sustituido con difluor de fórmulas



R⁶ representa cloro, metilo, trifluorometilo, etilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, *terc*-butilo, 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilo, vinilo o 1-fluorovinilo,

- 20 y

R⁷ representa hidrógeno o flúor,

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

Una forma de realización especialmente preferida de la presente invención comprende compuestos de fórmula (I) en la que

- 25 R^{1A} representa hidrógeno, metilo o etilo,

y

R^{1B}, R^{2A} y R^{2B} representan respectivamente hidrógeno,

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

- 30 Una forma de realización preferida adicional de la presente invención comprende compuestos de fórmula (I) en la que

R^{2A} representa metilo, trifluorometilo, etilo o *n*-propilo

y

R^{1A}, R^{1B} y R^{2B} representan respectivamente hidrógeno,

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

Una forma de realización especial adicional de la presente invención comprende compuestos de fórmula (I) en la que

R^{1A} y R^{1B} representan respectivamente hidrógeno

5 y

R^{2A} y R^{2B} representan respectivamente metilo,

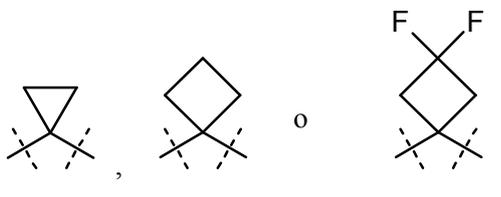
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una forma de realización especial adicional de la presente invención comprende compuestos de fórmula (I) en la que

10 R^{1A} y R^{1B} representan respectivamente hidrógeno

y

R^{2A} y R^{2B} están enlazados entre sí y forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de ciclopropilo o ciclobutilo de fórmula



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

Una forma de realización especial adicional de la presente invención comprende compuestos de fórmula (I) en la que

R^3 representa hidrógeno,

y

20 R^4 representa flúor o cloro,

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

Una forma de realización especial adicional de la presente invención comprende compuestos de fórmula (I) en la que

R^{5A} representa metilo,

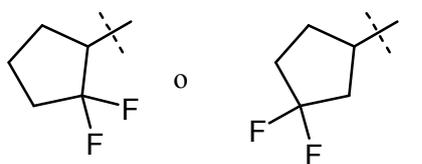
25 y

R^{5B} representa trifluorometilo,

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

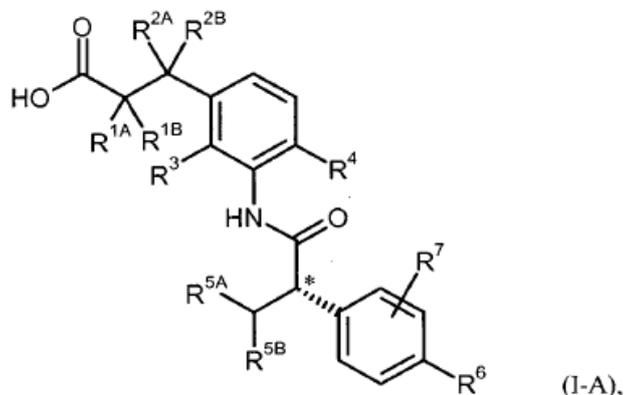
Una forma de realización especial adicional de la presente invención comprende compuestos de fórmula (I) en la que

30 R^{5A} y R^{5B} están enlazados entre sí y forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de ciclopentilo sustituido con difluor de fórmula



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

Una forma de realización especial adicional de la presente invención comprende compuestos de fórmula (I-A)



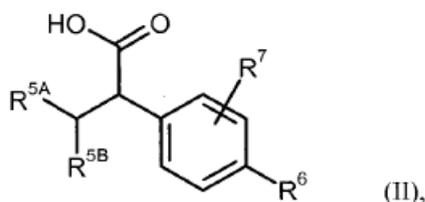
en la que el átomo de C señalado con * del agrupamiento de fenilacetamida presenta la configuración S indicada y

- 5 los restos R^{1A} , R^{1B} , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^6 y R^7 tienen respectivamente los significados anteriormente dados, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las definiciones de restos dadas en particular en las combinaciones o combinaciones preferidas de restos respectivas se sustituyen a voluntad, independientemente de las combinaciones de restos dadas respectivas, también por definiciones de restos de otras combinaciones.

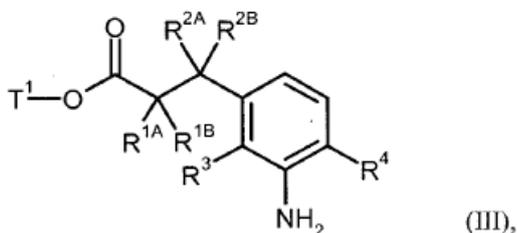
- 10 Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o más de los intervalos preferidos anteriormente citados.

Es objeto adicional de la invención un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, caracterizado porque se acopla un ácido carboxílico de fórmula (II)



en la que R^{5A} , R^{5B} , R^6 y R^7 tienen los significados anteriormente dados,

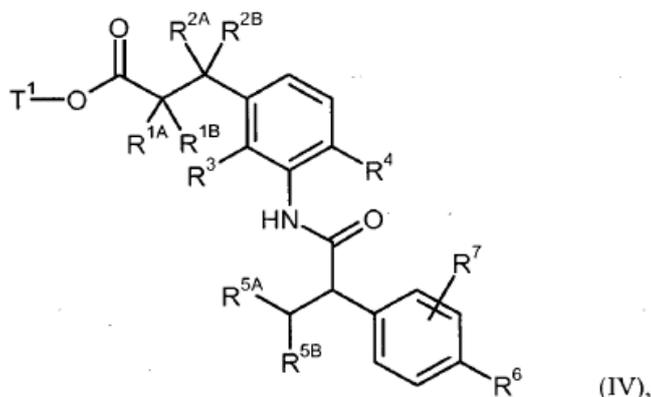
- 15 en un disolvente inerte con ayuda de un agente de condensación o a través de la etapa intermedia del correspondiente cloruro de ácido carboxílico en presencia de una base con una amina de fórmula (III)



en la que R^{1A} , R^{1B} , R^{2A} , R^{2B} , R^3 y R^4 tienen los significados anteriormente dados y

T^1 representa alquilo C_1 - C_4 o bencilo,

- 20 para dar una amida de ácido carboxílico de fórmula (IV)



en la que R^{1A} , R^{1B} , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^6 , R^7 y T^1 tienen los significados anteriormente dados,

y a continuación se escinde el resto éster T^1 mediante solvólisis básica o ácida o, en el caso de que T^1 represente bencilo, también mediante hidrogenólisis con obtención del ácido carboxílico de fórmula (I)

- 5 y dado el caso los compuestos de fórmula (I) se separan según procedimientos conocidos por el experto en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se hacen reaccionar con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases hasta sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

10 Son disolventes inertes para la etapa de procedimiento (II) + (III) \rightarrow (IV) [acoplamiento amida] por ejemplo éteres como dietil éter, *tert*-butilmetil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, glicoldimetil éter o dietilenglicoldimetil éter, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones del petróleo, hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, u otros disolventes como acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, piridina, dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidinona (NMP). Es igualmente posible usar mezclas de los citados disolventes. Se prefieren usar diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o mezclas de estos disolventes.

15 Son adecuados como agentes de condensación para esta reacción de acoplamiento, por ejemplo, carbodiimidas como *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-diclohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), derivados de fosgeno como *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI), compuestos de 1,2-oxazolio como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-*tert*-butil-5-metilisoxazolio, compuestos de acilamino como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, o cloroformiato de isobutilo, 1-cloro-2-metil-1-dimetilamino-1-propeno, anhídrido del ácido propanofosfónico, éster dietílico del ácido cianofosfónico, cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)fosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2*H*)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de *O*-(1*H*-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TCTU), dado el caso en combinación con otros coadyuvantes como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o *N*-hidroxisuccinimida (HOSu), así como las bases carbonatos alcalinos, por ejemplo, carbonato de sodio o potasio, o bases orgánicas como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina o 4-*N,N*-dimetilaminopiridina. Se usan preferiblemente hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), respectivamente en combinación con piridina o *N,N*-diisopropiletilamina, o clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC) en combinación con 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y trietilamina o 1-cloro-2-metil-1-dimetilamino-1-propeno junto con piridina.

- 35 La reacción (II)+(III) \rightarrow (IV) se lleva a cabo generalmente en un intervalo de temperatura de 0 °C a +60 °C, preferiblemente de +10 °C a +40 °C.

40 Cuando se usa uno de los cloruros de ácido carboxílico correspondientes al compuesto (II), el acoplamiento se lleva a cabo con el componente amina (III) en presencia de una base auxiliar orgánica habitual como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 4-*N,N*-dimetilaminopiridina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Se prefieren usar trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina.

La reacción de la amina (III) con cloruro de ácido carboxílico se realiza en general en un intervalo de temperatura de -20 °C a +60 °C, preferiblemente en el intervalo de -10 °C a +30 °C.

La preparación del cloruro de ácido carboxílico mismo se realiza de modo habitual mediante el tratamiento del ácido carboxílico (II) con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo.

5 La escisión del grupo éster T¹ en la etapa de procedimiento (IV) → (I) se lleva a cabo según procedimientos habituales, tratando el éster en disolventes inertes con ácidos o bases, transformando en la última variante la sal generada inicialmente mediante tratamiento con ácido en el ácido carboxílico libre. En el caso del éster *terc*-butílico, se realiza la escisión de éster preferiblemente con ácidos. Se escinden los ésteres bencílicos preferiblemente mediante hidrogenólisis (hidrogenación) en presencia de un catalizador adecuado como, por ejemplo, paladio sobre carbón activado.

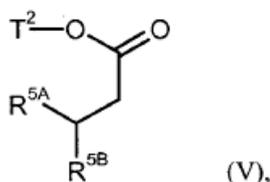
10 Son adecuados como disolventes inertes para estas reacciones agua o los disolventes orgánicos habituales para la escisión de ésteres. Pertenecen a ellos preferiblemente alcoholes como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol o *terc*-butanol, o éteres como dietil éter, tetrahidrofurano, dioxano o glicoldimetil éter, u otros disolventes como acetona, diclorometano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Es igualmente posible usar mezclas de los citados disolventes. En el caso de una hidrólisis básica de éster, se usan preferiblemente mezclas de agua con dioxano, tetrahidrofurano, metanol y/o etanol. En el caso de reacción con ácido trifluoroacético, se usa
15 preferiblemente diclorometano, y en el caso de reacción con ácido clorhídrico, preferiblemente tetrahidrofurano, dietil éter, dioxano o agua.

Son adecuadas como bases las bases inorgánicas habituales. Pertenecen a ellas particularmente hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos como, por ejemplo, hidróxido de litio, sodio, potasio o bario, o carbonatos alcalinos o alcalinotérreos como carbonato de sodio, potasio o calcio. Se prefieren hidróxido de litio, sodio o potasio.

20 Son adecuados como ácidos para la escisión de éster en general ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico o sus mezclas dado el caso con adición de agua. Se prefieren ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético en el caso de éster *terc*-butílico y ácido clorhídrico en el caso de éster metílico.

25 La escisión de éster se realiza en general en un intervalo de temperatura de -20 °C a +100 °C, preferiblemente de 0 °C a +60 °C.

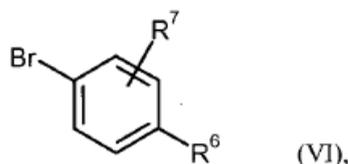
Los intermedios de fórmula (II) pueden prepararse, por ejemplo, desprotonando un éster de ácido carboxílico de fórmula (V)



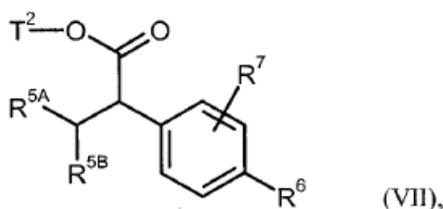
30 en la que R^{5A} y R^{5B} tienen los significados anteriormente dados y

T² representa alquilo C₁-C₄ o bencilo,

en un disolvente inerte en primer lugar con ayuda de una base, a continuación, arilando en presencia de un catalizador de paladio adecuado con un bromuro de fenilo de fórmula (VI)



35 en la que R⁶ y R⁷ tienen los significados anteriormente dados, hasta un compuesto de fórmula (VII)

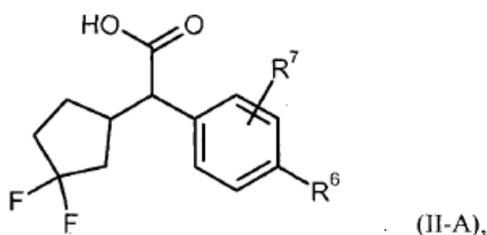


en la que R^{5A} , R^{5B} , R^6 , R^7 y T^2 tienen los significados anteriormente dados, y posteriormente escindiendo el resto éster T^2 mediante solvolisis básica o ácida o, en el caso de que T^2 represente bencilo, también mediante hidrogenólisis con obtención del ácido carboxílico (II).

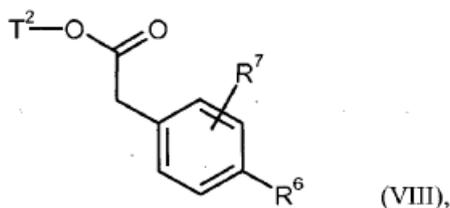
5 La reacción de arilación en la etapa de procedimiento (V) + (VI) \rightarrow (VII) se lleva a cabo en tolueno o mezclas de tolueno/tetrahidrofurano en un intervalo de temperatura de +20 °C a +100 °C. Se usa a este respecto preferiblemente como base para la desprotonación del éster (V) bis(trimetilsilil)amidiuro de litio. Son catalizadores de paladio adecuados, por ejemplo, acetato de paladio (II) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio, respectivamente en combinación con un ligando de fosfina rico en electrones, estéricamente impedido como 2-diciclohexilfosfina-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo o 2-di-*tert*-butilfosfina-2'-(*N,N*-dimetilamino)-bifenilo [véase, por ejemplo, W.A. Moradi, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 123, 7996-8002 (2001)].

La escisión del grupo éster T^2 en la etapa de procedimiento (VII) \rightarrow (II) se realiza de modo análogo al resto éster T^1 anteriormente descrito.

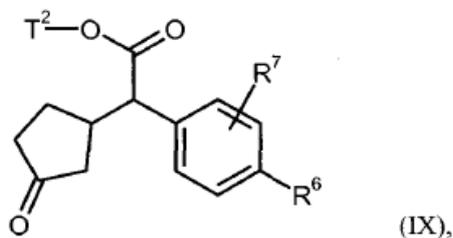
Los intermedios de fórmula (II-A)



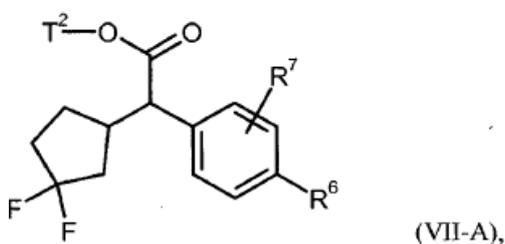
15 en la que R^6 y R^7 tienen los significados anteriormente dados, pueden prepararse como alternativa también transformando un éster de ácido fenilacético de fórmula (VIII)



en la que R^6 , R^7 y T^2 tienen los significados anteriormente dados, en primer lugar, mediante adición inducida por bases a 2-ciclopenten-1-ona, en un compuesto de fórmula (IX)



20 en la que R^6 , R^7 y T^2 tienen los significados anteriormente dados, fluorando éste a continuación con 1,1'-[(trifluoro- λ^4 -sulfanyl)imino]bis-(2-metoxietano) con catálisis de trifluoruro de boro hasta un compuesto de fórmula (VII-A)

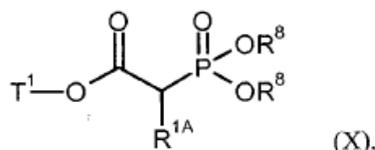


en la que R^6 , R^7 y T^2 tienen los significados anteriormente dados, y escindiendo posteriormente de nuevo el grupo éster T^2 con obtención del ácido carboxílico (II-A).

- 5 En la etapa de procedimiento (VIII) \rightarrow (IX), se usa preferiblemente para la desprotonación del éster (VIII) una base amida como diisopropilamido de litio o bis(trimetilsilil)amido de litio. Para la desoxifluoración en la transformación (IX) \rightarrow (VII-A), pueden usarse en lugar del 1,1'-[trifluoro- λ^4 -sulfanil]imino]-bis(2-metoxietano) ("Desoxofluor") anteriormente citado dado el caso también otros agentes de fluoración conocidos como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) o trifluoruro de morfolinoazufre (Morpho-DAST) [para la secuencia de reacción (VIII) \rightarrow (IX) \rightarrow (VII-A) véase, por ejemplo, T. Mase *et al.*, *J. Org. Chem.* 66 (20), 6775-6786 (2001)].

Los intermedios de fórmula (III) pueden prepararse, por ejemplo, haciendo reaccionar

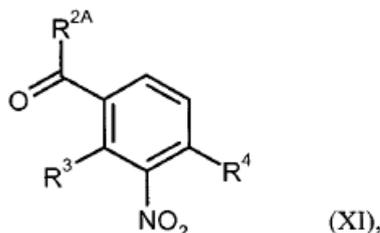
- 10 [A] un éster del ácido fosfonoacético de fórmula (X)



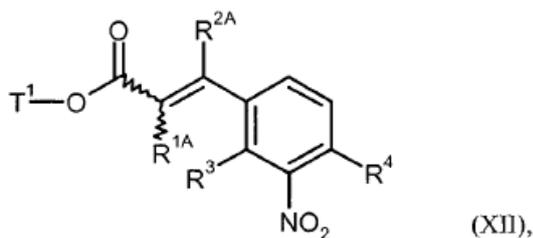
en la que R^{1A} y T^1 tienen los significados anteriormente dados y

R^8 representa alquilo C_1 - C_4 ,

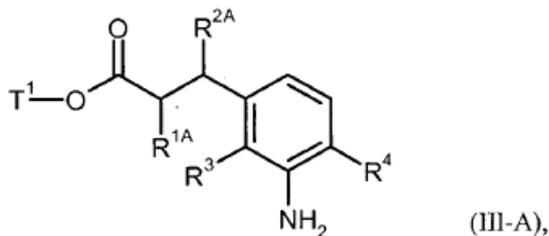
- 15 en un disolvente inerte en una reacción de olefinación inducida por bases con un compuesto de 3-nitrobenzilo de fórmula (XI)



en la que R^{2A} , R^3 y R^4 tienen los significados anteriormente dados, para dar un compuesto de fórmula (XII)



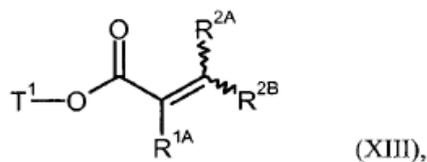
- 20 en la que R^{1A} , R^{2A} , R^3 , R^4 y T^1 tienen los significados anteriormente dados, y se hidrogena éste entonces en presencia de un catalizador de paladio o platino hasta un éster de ácido 3-(3-aminofenil)propiónico de fórmula (III-A)



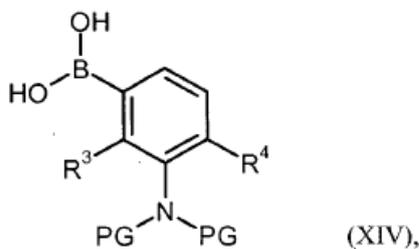
- 25 en la que R^{1A} , R^{2A} , R^3 , R^4 y T^1 tienen los significados anteriormente dados,

o

[B] se hace reaccionar un éster de ácido acrílico de fórmula (XIII)



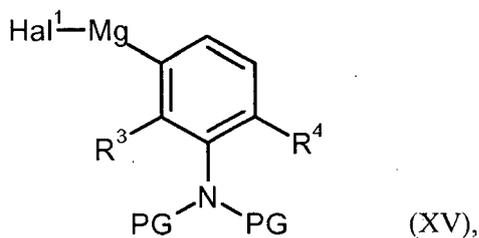
5 en la que R^{1A}, R^{2A}, R^{2B} y T¹ tienen los significados anteriormente dados, en un disolvente inerte (i) con catálisis con rodio (I) con un ácido fenilborónico de fórmula (XIV)



en la que R³ y R⁴ tienen los significados anteriormente dados y

PG representa bencilo o *p*-metoxibencilo como grupo protector de amino inerte,

10 o (ii) con catálisis de cobre (I) con un agente de fenilmagnesio de fórmula (XV)

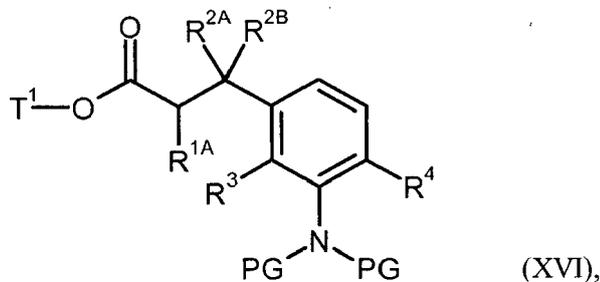


en la que R³, R⁴ y PG tienen los significados anteriormente dados

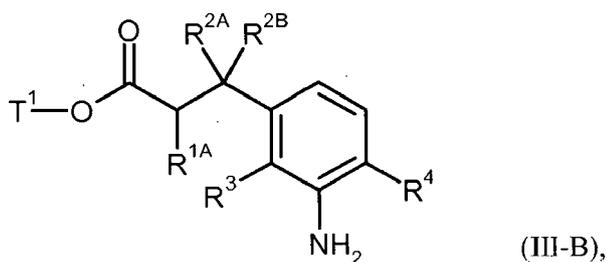
y

Hal¹ representa cloro o bromo,

15 para dar un compuesto de fórmula (XVI)

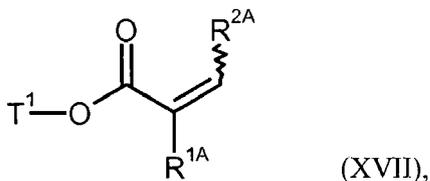


20 en la que R^{1A}, R^{2A}, R^{2B}, R³, R⁴, PG y T¹ tienen los significados anteriormente dados, y a continuación se retiran los grupos protectores de amino PG según procedimientos habituales mediante hidrogenólisis o de modo oxidativo con la obtención de un éster del ácido 3-(3-aminofenil)propiónico de fórmula (III-B)

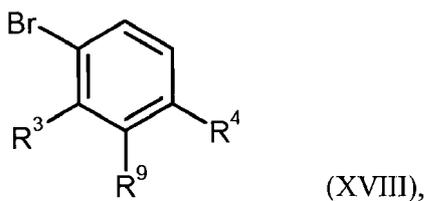


en la que R^{1A} , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 y T^1 tienen los significados anteriormente dados,

[C] se acopla un éster de ácido acrílico de fórmula (XVII)



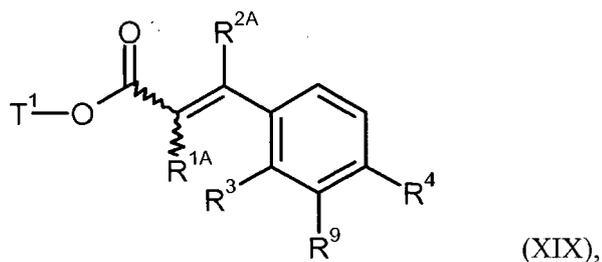
en la que R^{1A} , R^{2A} y T^1 tienen los significados anteriormente dados, en un disolvente inerte con catálisis de paladio con un bromuro de 3-amino o 3-nitrofenilo de fórmula (XVIII)



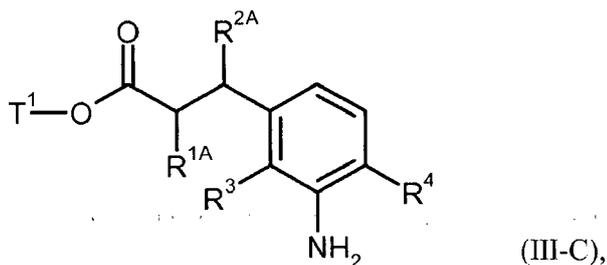
en la que R^3 y R^4 tienen los significados anteriormente dados y

R^9 representa amino o nitro,

para dar un compuesto de fórmula (XIX)

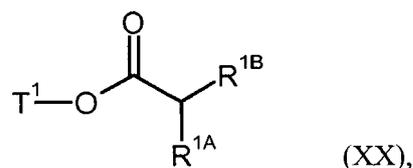


en la que R^{1A} , R^{2A} , R^3 , R^4 , R^9 y T^1 tienen los significados anteriormente dados, y se hidrogena éste en presencia de un catalizador de paladio o platino adecuado hasta éster del ácido 3-(3-aminofenil)propiónico de fórmula (III-C)

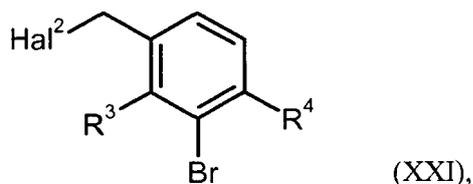


en la que R^{1A} , R^{2A} , R^3 , R^4 y T^1 tienen los significados anteriormente dados,

[D] se alquila un éster de fórmula (XX)



en la que R^{1A}, R^{1B} y T¹ tienen los significados anteriormente dados,
 en un disolvente inerte después de α -desprotonación con un halogenuro de 3-bromobencilo de fórmula (XXI)

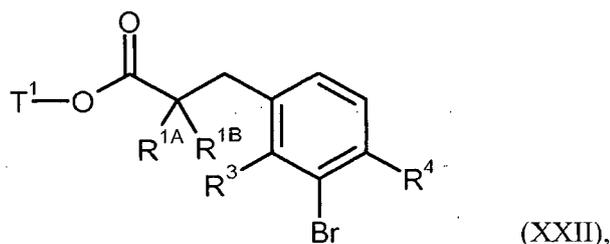


5

en la que R³ y R⁴ tienen los significados anteriormente dados
 y

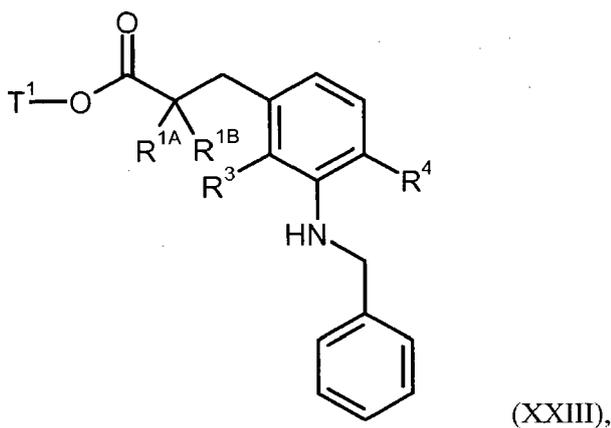
Hal² representa cloro, bromo o yodo,

para dar un compuesto de fórmula (XXII)



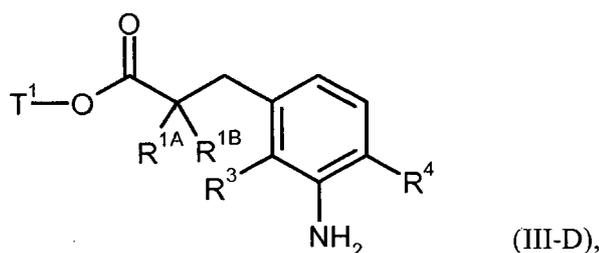
10

en la que R^{1A}, R^{1B}, R³, R⁴ y T¹ tienen los significados anteriormente dados,
 a continuación se hace reaccionar con bencilamina en presencia de una base y un catalizador de paladio hasta
 un compuesto de fórmula (XXIII)



15

en la que R^{1A}, R^{1B}, R³, R⁴ y T¹ tienen los significados anteriormente dados,
 y se retira entonces el grupo *N*-bencilo mediante hidrogenólisis con obtención de un éster del ácido 3-(3-aminofenil)propiónico de fórmula (III-D)



en la que R^{1A}, R^{1B}, R³, R⁴ y T¹ tienen los significados anteriormente dados.

5 Para la desprotonación del éster fosfónico (X) en la reacción de olefinación (X) + (XI) → (XII), son particularmente adecuadas bases no nucleófilas fuertes como, por ejemplo, hidruro de sodio o potasio, bis(trimetilsilil)amiduro de litio, sodio o potasio o diisopropilamiduro de litio; se prefiere usar hidruro de sodio.

10 La hidrogenación en la etapa de procedimiento (XII) → (III-A) ó (XIX) → (III-C) se lleva a cabo generalmente en una atmósfera de hidrógeno estacionaria a presión normal. Se usa a este respecto como catalizador preferiblemente paladio sobre carbón activado (como material portador). La retirada del grupo o grupos protectores de amino en las transformaciones (XVI) → (III-B) y (XXIII) → (III-D) se realiza habitualmente mediante hidrogenólisis según el mismo procedimiento; en el caso de que PG en (XVI) represente *p*-metoxibencilo, puede suceder ésta como alternativa también de modo oxidativo, por ejemplo, con la ayuda de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) o nitrato de amonio y cerio (IV).

15 Se usa preferiblemente como catalizador de paladio para la reacción (XVII) + (XVIII) → (XIX) [reacción de Heck] acetato de paladio (II) en combinación con un ligando de fosfina como, por ejemplo, trifenil- o tri-2-tolilfosfina [para la reacción (XIII) + (XIV) → (XVI) véase, por ejemplo, N. Miyaura *et al.*, *Organometallics* 16, 4229 (1997) así como T. Hayashi, *Synlett*, Special Issue 2001, 879-887; para la reacción (XIII) + (XV) → (XVI) véanse, por ejemplo P. Knochel *et al.*, *Tetrahedron* 56, 2727-2731 (2000), *Angew. Chem.* 120, 6907-6911 (2008)].

20 Para la α -desprotonación del éster (XX) en la reacción de alquilación (XX) + (XXI) → (XXII), son igualmente especialmente adecuadas bases no nucleófilas fuertes como, por ejemplo, hidruro de sodio o potasio, bis(trimetilsilil)amiduro de litio, sodio o potasio o diisopropilamiduro de litio; se usa preferiblemente aquí diisopropilamiduro de litio.

25 Para la reacción (XXII) + bencilamina → (XXIII) [acoplamiento de Buchwald-Hartwig], se usa preferiblemente tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) como catalizador de paladio junto con (\pm)-2,2'-bis-(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo como ligando de fosfina y *tert*-butilato de sodio o potasio como base [véase, por ejemplo, J.P. Wolfe y S.L. Buchwald, *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 10, 423 (2004), Vol. 78, 23 (2002)].

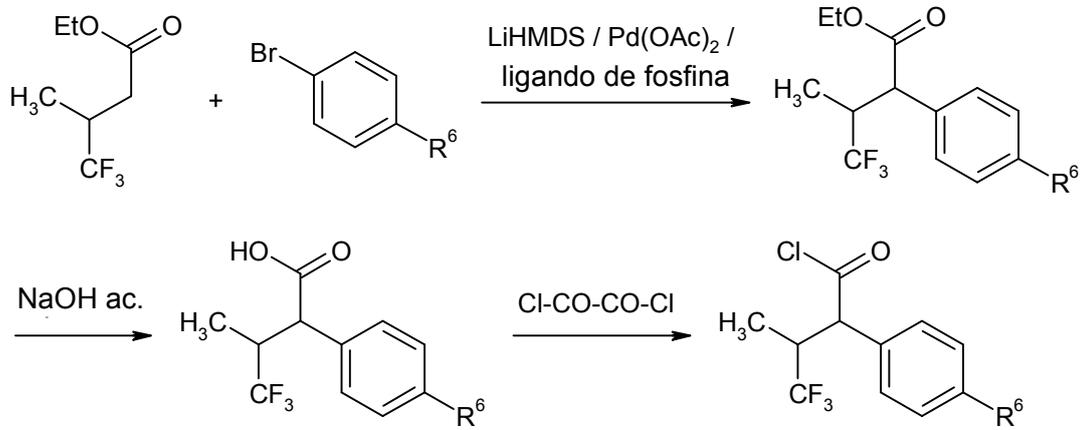
Las etapas de procedimiento anteriormente descritas pueden llevarse a cabo a presión normal, elevada o reducida (por ejemplo, en el intervalo de 50 a 500 kPa); en general se trabaja respectivamente a presión normal.

30 Puede realizarse una separación de los compuestos de acuerdo con la invención en los correspondientes enantiómeros y/o diastereómeros, dado el caso según la conveniencia, también ya en la etapa de compuestos (II), (III), (IV), (VII), (XVI), (XXII) o (XXIII), que se vuelven a hacer reaccionar entonces en forma separada correspondientemente a las secuencias de procedimiento anteriormente descritas. Dicha separación de los estereoisómeros puede llevarse a cabo según procedimientos habituales conocidos por el experto. Preferiblemente, se emplean procedimientos cromatográficos en fases de separación aquiral o quiral; en el caso de ácidos carboxílicos como productos intermedios o finales, puede realizarse como alternativa también una separación de las sales diastereoméricas.

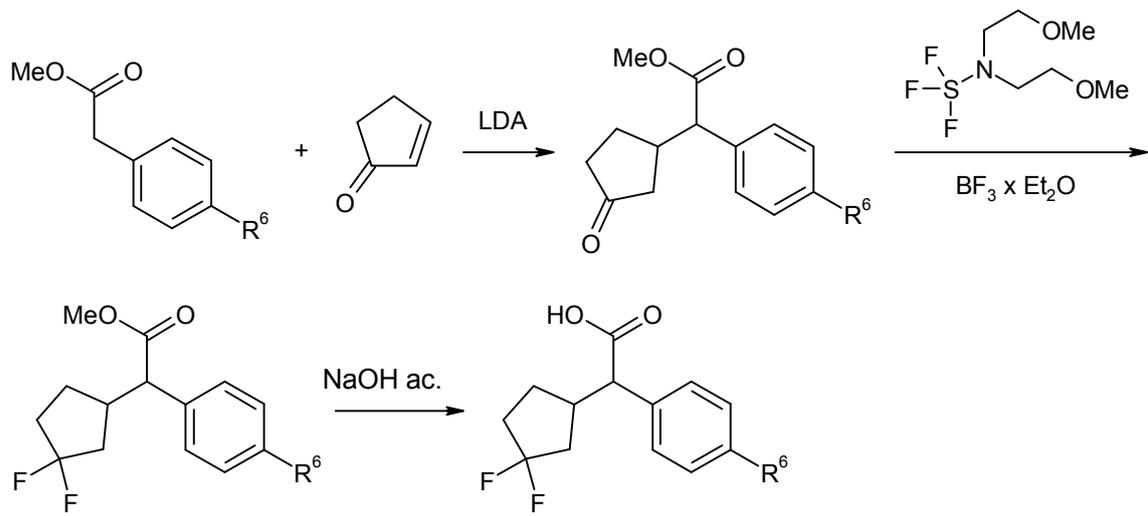
35 Los compuestos de fórmulas (V), (VI), (XIII), (XIV), (XV), (XVII), (XVIII), (XX) y (XXI) son comercialmente obtenibles o se describen como tales en la bibliografía, o pueden prepararse de modo evidente para el experto por analogía con los procedimientos publicados en la bibliografía. Se encuentran numerosas instrucciones detalladas así como datos bibliográficos para la preparación de los materiales de partida también en la parte experimental en la sección para la preparación de los compuestos de partida e intermedios.

40 La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención puede ilustrarse por ejemplo mediante los siguientes esquemas de reacción:

Esquema 1

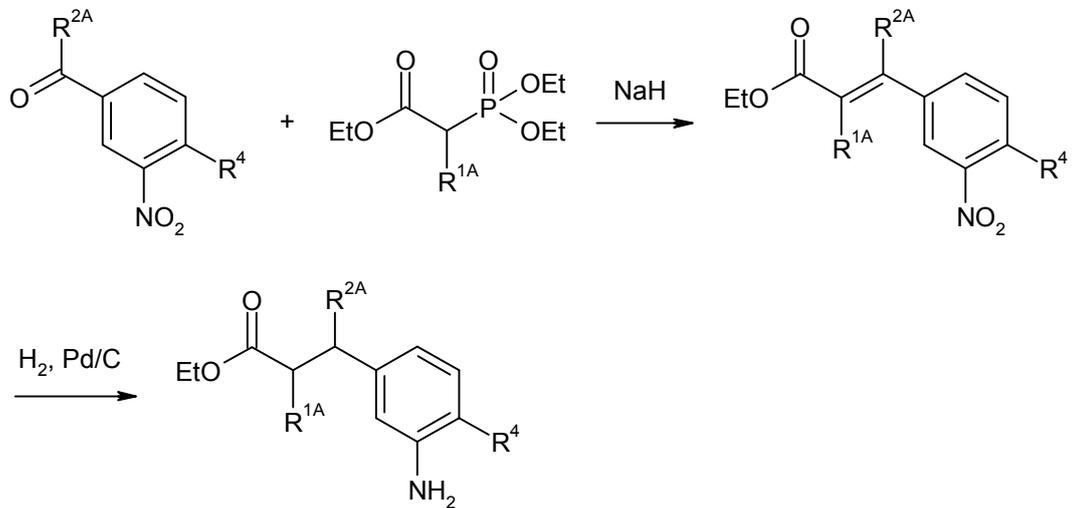


Esquema 2

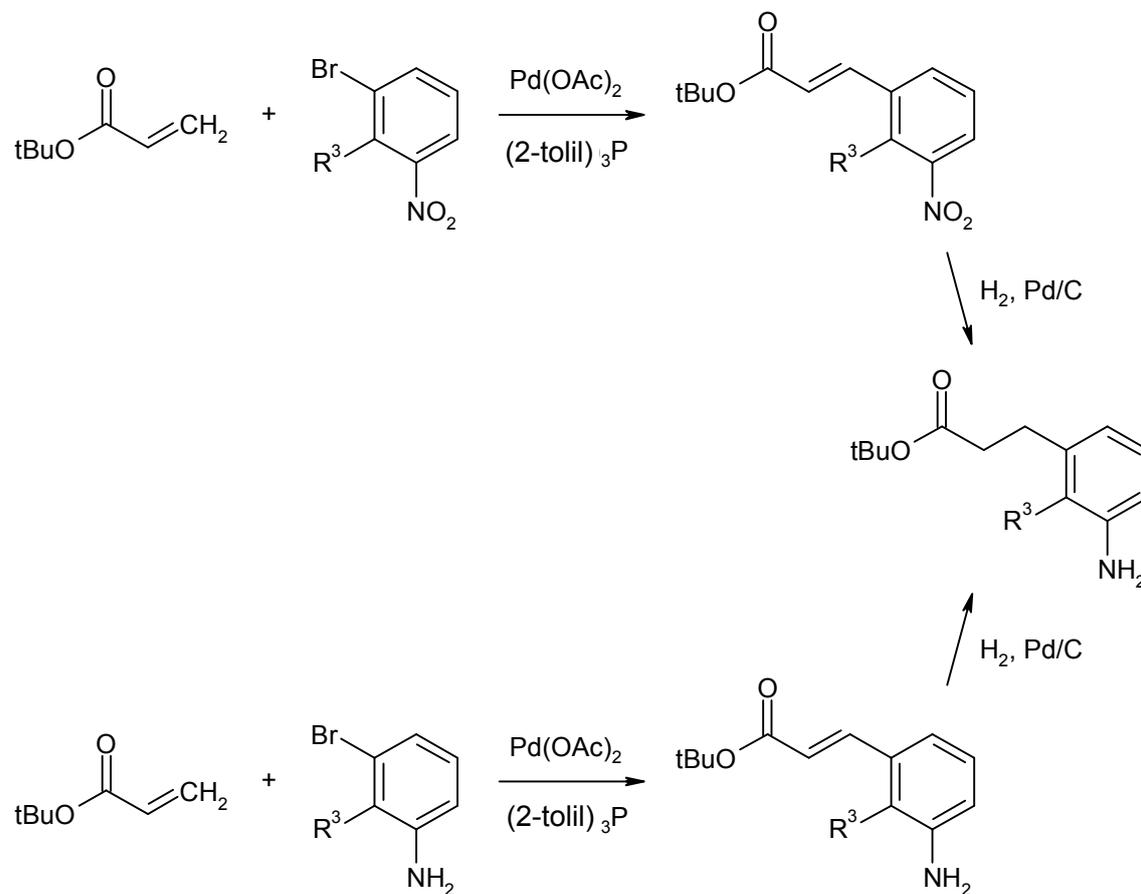


5

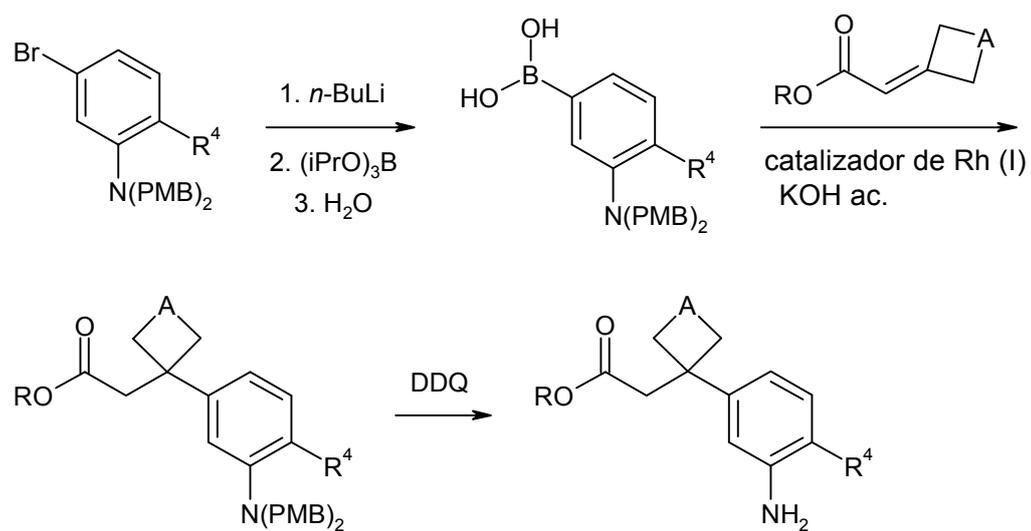
Esquema 3



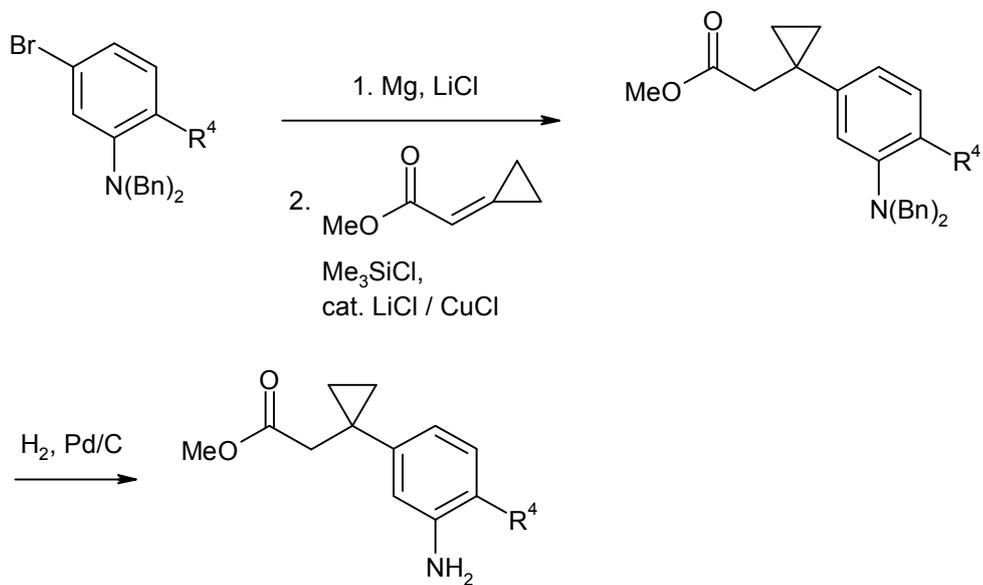
Esquema 4



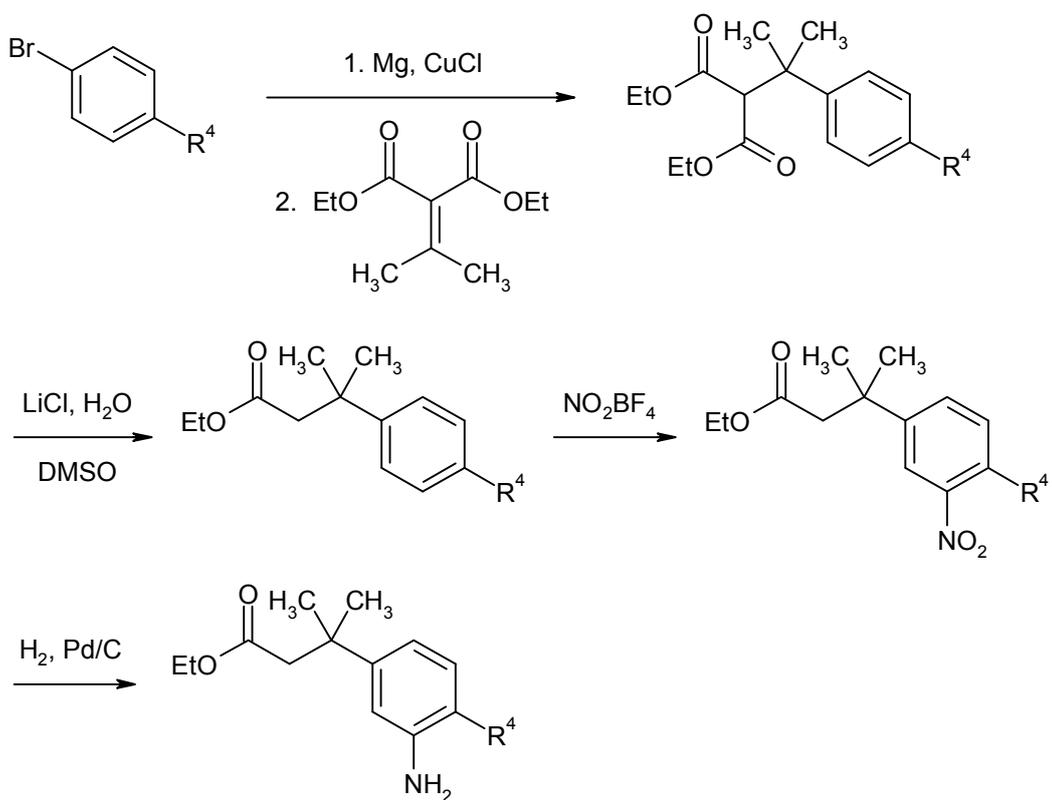
Esquema 5



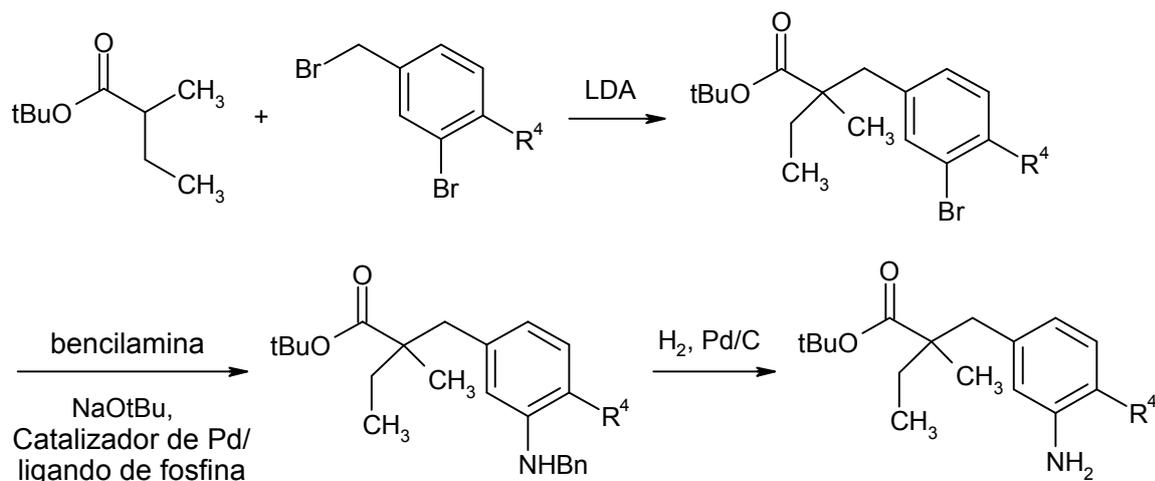
5 [PMB = *p*-metoxibencilo; A = CH₂ u O; R = metilo o bencilo].

Esquema 6

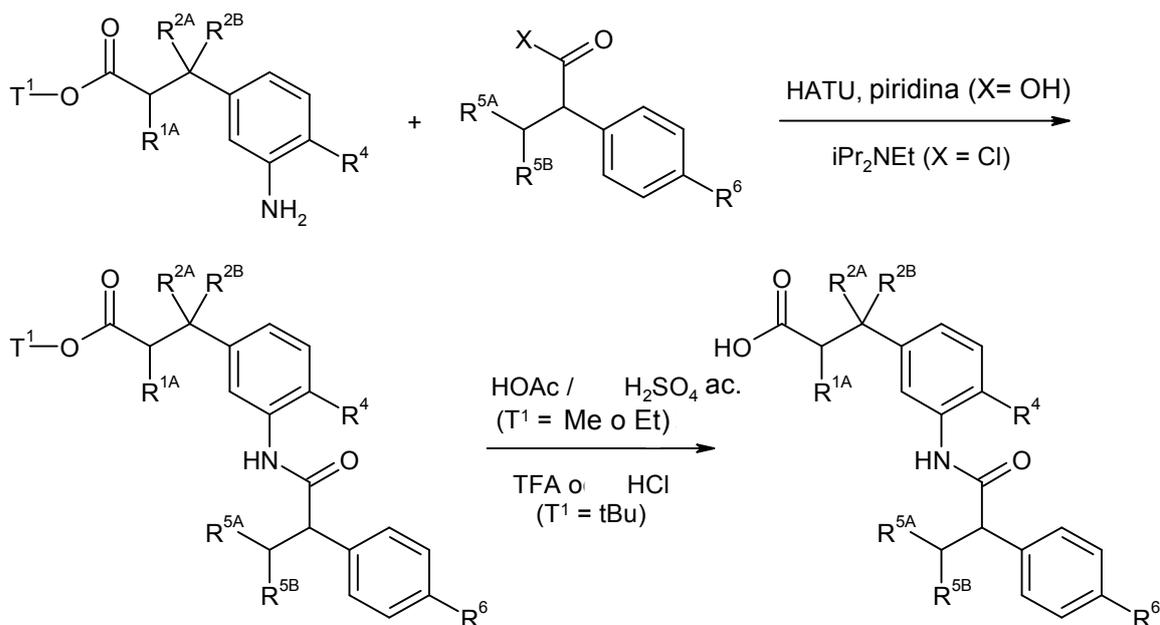
[Bn = bencilo].

Esquema 7

Esquema 8



Esquema 9



5

Los compuestos de acuerdo con la invención poseen propiedades farmacológicas valiosas y pueden usarse para la prevención y el tratamiento de enfermedades en hombres y animales.

Los compuestos de acuerdo con la invención representan potentes activadores de la guanilatociclasa soluble. Conducen a una relajación vascular, a una inhibición de la agregación de trombocitos y a una reducción de la presión arterial, así como a un aumento del flujo arterial coronario. Estos efectos están mediados por una activación directa independiente de hemo de la guanilatociclasa soluble y un aumento del GMPc intracelular.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención disponen de buenas propiedades farmacocinéticas, particularmente respecto a su biodisponibilidad y su semivida en el cuerpo.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse por tanto en medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares como, por ejemplo, hipertensión e insuficiencia cardíaca, angina de pecho estable e inestable, hipertensión arterial pulmonar (HAP) y otras formas de hipertensión pulmonar (HP), hipertensión renal, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas así como arritmias, para el tratamiento de enfermedades tromboembólicas e isquemias como infarto de miocardio, apoplejía cerebral, ataques transitorios e isquémicos así como alteraciones de la circulación periférica, para impedir reestenosis como después de terapias trombolíticas, angioplastias percutáneas-transluminales (PTA), angioplastias coronarias percutáneas-transluminales

(PTCA) y derivación, para el tratamiento de arteriosclerosis, para la potenciación de la curación de heridas, así como para el tratamiento de osteoporosis, glaucoma y gastroparesis.

En el sentido de la presente invención, el término insuficiencia cardiaca comprende tanto manifestaciones agudas y crónicas de insuficiencia cardiaca como formas patológicas específicas o asociadas a la misma como insuficiencia cardiaca aguda descompensada, insuficiencia ventricular derecha, insuficiencia ventricular izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía idiopática, defecto cardiaco congénito, defecto de válvula cardiaca, insuficiencia cardiaca en defecto de válvula cardiaca, estenosis de válvula mitral, insuficiencia de válvula mitral, estenosis de válvula aórtica, insuficiencia de válvula aórtica, estenosis de válvula tricúspide, insuficiencia de válvula tricúspide, estenosis de válvula pulmonar, insuficiencia de válvula pulmonar, defecto combinado de válvula cardiaca, inflamación del músculo cardiaco (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis vírica, insuficiencia cardiaca diabética, cardiomiopatía tóxica alcohólica, enfermedades de almacenamiento cardiaco así como insuficiencia cardiaca diastólica y sistólica.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para el tratamiento y/o la prevención de fenómeno de Raynaud primario y secundario, alteraciones de la microcirculación, claudicación, acúfenos, neuropatías periféricas y autónomas, microangiopatías diabéticas, retinopatía diabética, úlceras diabéticas en las extremidades, síndrome de CREST, eritematosis, onicomiosis así como enfermedades reumáticas.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden encontrar uso además para la prevención de lesiones causadas por isquemia o reperfusión de órganos o tejidos, así como aditivos para soluciones de perfusión y conservación de órganos, partes de órganos, tejidos o partes de tejido de origen humano o animal, particularmente en intervenciones quirúrgicas o en el ámbito de la medicina de transplantes.

Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados además para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades renales, particularmente de insuficiencia renal y fallo renal. En el sentido de la presente invención, los términos insuficiencia renal y fallo renal comprenden tanto manifestaciones agudas y crónicas de los mismos como enfermedades renales basadas o relacionadas con los mismos como hipoperfusión renal, hipotonía intradialítica, uropatía obstructiva, glomerulopatías, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, glomeruloesclerosis, enfermedades tubulointersticiales, enfermedades nefropáticas como enfermedad renal primaria y congénita, inflamación renal, enfermedades renales inmunológicas como rechazo de trasplante de riñón y enfermedades renales inducidas por inmunocomplejos, nefropatía inducida por sustancias tóxicas nefropatía inducida por agente de contraste, nefropatía diabética y no diabética, pielonefritis, quistes renales, nefroesclerosis, nefroesclerosis hipertensiva y síndrome nefrótico, que pueden caracterizarse para diagnóstico por ejemplo por una excreción anormalmente reducida de creatinina y/o agua, una concentración sanguínea anormalmente elevada de urea, nitrógeno, potasio y/o creatinina, una actividad alterada de las enzimas renales como, por ejemplo glutamilsintetasa, una osmolaridad de orina o cantidad de orina alterada, una microalbuminuria elevada, macroalbuminuria, lesiones en glomérulos y arteriolas, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o la necesidad de diálisis. La presente invención comprende también el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de secuelas de una insuficiencia renal como, por ejemplo, hipertensión, edema pulmonar, insuficiencia cardiaca, uremia, anemia, alteraciones electrolíticas (por ejemplo, hiperpotasemia, hiponatremia) y alteraciones del metabolismo óseo y de hidratos de carbono.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades del sistema urogenital como, por ejemplo, de vejiga hiperactiva, alteraciones del vaciado de la vejiga, síndrome de las vías urinarias inferiores (SVUF), incontinencia, hiperplasia prostática benigna (HPB), disfunción eréctil y disfunción sexual femenina.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse además para el tratamiento de enfermedades asmáticas, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC) y síndromes disneicos agudos.

Los compuestos descritos en la presente invención representan también principios activos para combatir enfermedades del sistema nervioso central que se caracterizan por alteraciones del sistema de NO/GMPc. Son particularmente adecuados para la mejora de la percepción, capacidad de concentración, capacidad de aprendizaje o capacidad de memoria después de alteraciones cognitivas como, aparecen particularmente en situaciones/enfermedades/síndromes como "disfunción cognitiva moderada", alteraciones de aprendizaje y memoria asociadas con la edad, pérdidas de memoria asociadas con la edad, demencia vascular, traumatismo craneoencefálico, apoplejía cerebral, demencia que aparece después de apoplejías cerebrales ("demencia post-apoplejía"), traumatismo craneoencefálico postraumático, alteraciones generales de la concentración, alteraciones de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con degeneración del lóbulo frontal incluyendo síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia por VIH, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff. Son adecuados también para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central como estados de miedo, tensión y depresión, disfunciones sexuales y alteraciones del sueño causadas por el sistema nervioso central, así como para la regulación de alteraciones

patológicas de la toma de alimentos, estimulantes y drogas.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son también adecuados para la regulación de la circulación cerebral y representan agentes eficaces para combatir migrañas. Son también adecuados para la profilaxis y el tratamiento de secuelas de eventos de infarto cerebral (*Apoplexia cerebri*) como apoplejía cerebral, isquemias cerebrales y traumatismo craneoencefálico. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse igualmente para combatir estados de dolor.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención poseen efecto antiinflamatorio y pueden por tanto usarse como agentes inhibidores de la inflamación para el tratamiento y/o la prevención de sepsis, insuficiencia multiorgánica, enfermedades inflamatorias de los riñones, inflamaciones intestinales crónicas como colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, pancreatitis, peritonitis, enfermedades reumatóides, enfermedades cutáneas inflamatorias y enfermedades oculares inflamatorias.

Debido a su perfil de actividad, los compuestos de acuerdo con la invención son particularmente adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares como insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, alteraciones de la microcirculación, enfermedades tromboembólicas y arteriosclerosis.

Es objetivo adicional de la presente invención el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente de las enfermedades anteriormente citadas.

Es objetivo adicional de la presente invención el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente de las enfermedades anteriormente citadas.

Es objetivo adicional de la presente invención el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente de las enfermedades anteriormente citadas.

Es objetivo adicional de la presente invención un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, particularmente de las enfermedades anteriormente citadas, con el uso de una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse solos, o cuando sea necesario, en combinación con otros principios activos. Son objeto adicional de la presente invención medicamentos que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o varios principios activos adicionales, particularmente para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades anteriormente citadas. Se citan como principios activos de combinación adecuados, por ejemplo y preferiblemente:

- nitratos orgánicos y donantes de NO como, por ejemplo, nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO de inhalación;
- compuestos que inhiben la degradación de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) como, por ejemplo, inhibidores de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2 y/o 5, particularmente inhibidores de PDE 5 como sildenafil, vardenafil y tadalafil;
- estimulantes independientes de NO pero dependientes de hemo de la guanilatociclasa como particularmente los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;
- agentes de acción antitrombótica, por ejemplo y preferiblemente, del grupo de inhibidores de la agregación de trombocitos, de anticoagulantes o de sustancias profibrinolíticas;
- principios activos reductores de la presión arterial, por ejemplo y preferiblemente del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores alfa, bloqueantes de receptores beta, antagonistas de receptor de mineralocorticoides, así como diuréticos; y/o
- principios activos modificadores del metabolismo de grasas, por ejemplo y preferiblemente del grupo de agonistas de receptor tiroideo, inhibidores de colesterol sintasa como por ejemplo y preferiblemente inhibidores de HMG-CoA reductasa o escualeno sintasa, inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de la absorción de lipasa, adsorbentes de ácido biliar poliméricos, inhibidores de la reabsorción de ácido biliar y antagonistas de lipoproteína (a).

Se entiende por agentes con actividad antitrombótica preferiblemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, anticoagulantes o sustancias profibrinolíticas.

- En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la agregación de trombocitos como, por ejemplo y preferiblemente, aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.
- 5 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina como, por ejemplo y preferiblemente, ximelagatran, melagatran, bivalirudina o clexano.
- En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa como, por ejemplo y preferiblemente, tirofiban o abciximab.
- 10 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor del factor Xa como, por ejemplo y preferiblemente, rivaroxabán, apixabán, fidexabán, razaxabán, fondaparinux, idraparinux, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.
- En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (BPM).
- 15 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de vitamina K, como por ejemplo y preferiblemente cumarina.
- Se entiende por antihipertensivos preferiblemente compuestos del grupo de antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueantes de receptores alfa, bloqueantes de receptores beta, antagonistas de receptor de mineralocorticoide, así como diuréticos.
- 20 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de calcio como, por ejemplo y preferiblemente, nifedipino, amlodipino, verapamilo o diltiazem.
- En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueante de receptores alfa-1 como, por ejemplo y preferiblemente, prazosina.
- 25 En una forma de realización preferida de la invención, los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueante de receptor beta como, por ejemplo y preferiblemente, propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.
- 30 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con antagonistas de angiotensina AII como, por ejemplo y preferiblemente, losartán, candesartán, valsartán, telmisartán o embusartán.
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de ACE como, por ejemplo y preferiblemente, enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.
- 35 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de endotelina como, por ejemplo y preferiblemente bosentano, darusentano, ambrisentano o sitaxsentano.
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de renina como, por ejemplo y preferiblemente aliskireno, SPP-600 o SPP-800.
- 40 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de receptor de mineralocorticoides como, por ejemplo y preferiblemente, espironolactona o eplerenona.
- En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un diurético, por ejemplo y preferiblemente, furosemida.
- 45 Se entiende por agentes modificadores del metabolismo de grasas preferiblemente compuestos del grupo de inhibidores de CETP, agonistas de receptor tiroideo, inhibidores de colesterol sintasa como inhibidores de HMG-CoA reductasa o escualeno sintasa, inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbentes de ácido biliar poliméricos, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, inhibidores de lipasa así como antagonistas de lipoproteína (a).
- 50 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de CETP como, por ejemplo y preferiblemente, torcetrapib (CP-529 414), JJT-705 o

vacuna de CETP (Avant).

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista del receptor tiroideo como, por ejemplo y preferiblemente, D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitiromo (CGS 26214).

- 5 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de HMG-CoA reductasa de la clase de estatinas como, por ejemplo y preferiblemente, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.

10 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de escualeno sintasa como, por ejemplo y preferiblemente, BMS-188494 o TAK-475.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de ACAT como, por ejemplo y preferiblemente, avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.

15 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de MTP como, por ejemplo y preferiblemente, implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de PPAR-gamma como, por ejemplo y preferiblemente, pioglitazona o rosiglitazona.

20 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de PPAR-delta como, por ejemplo y preferiblemente, GW501516 o BAY 68-5042.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol como por ejemplo y preferiblemente, ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.

25 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de lipasa como, por ejemplo y preferiblemente, orlistat.

En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un adsorbente de ácidos biliares como, por ejemplo y preferiblemente, colestiramina, colestipol, colesolvam, CholestaGel o colestimida.

30 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la reabsorción de ácidos biliares como, por ejemplo y preferiblemente inhibidores de ASBT (= IBAT) como, por ejemplo, AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.

35 En una forma de realización preferida de la invención, se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de lipoproteína (a) como, por ejemplo y preferiblemente gemcabeno de calcio (CI-1027) o ácido nicotínico.

Son objeto adicional de la presente invención medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, habitualmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados, así como su uso con los fines anteriormente citados.

40 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este fin, pueden administrarse de modo adecuado como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o prótesis endovascular.

Para estos modos de administración, pueden administrarse los compuestos de acuerdo con la invención en formas de administración adecuadas.

45 Para administración oral, son adecuadas las formas de administración funcionales según el estado de la técnica que dispensan los compuestos de acuerdo con la invención de forma rápida y/o modificada, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con revestimientos gastroresistentes o retardantes de la disolución o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos o películas/oblas de degradación rápida en la cavidad oral, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de 50 gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, aglomerados, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La administración parenteral puede tener lugar evitando una etapa de resorción (por vía, por ejemplo intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o con inclusión de una resorción (por ejemplo, por vía

intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral, son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparados de inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

5 Para los demás modos de administración, son adecuados, por ejemplo, formas farmacéuticas de inhalación (entre otras inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o pulverizadores nasales, comprimidos, películas/oblas o cápsulas de administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparados auriculares u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leches, pastas, espumas, polvos finos, implantes o prótesis endovasculares.

10 Se prefieren la administración oral o parenteral, particularmente la administración oral y la intravenosa.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden transferirse a las formas de administración indicadas. Esto puede efectuarse de modo conocido mediante mezclado con coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. Se cuentan entre estos coadyuvantes, entre otros, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, poli(oxioleato de sorbitán), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores del sabor y/u olor.

20 En general, se considera ventajoso administrar, en el caso de administración parenteral, cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para conseguir resultados eficaces. En el caso de administración oral, la dosis asciende aproximadamente a 0,01 a 100 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y con muy especial preferencia a 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

25 No obstante, puede ser dado el caso necesario desviarse de las cantidades citadas y, concretamente, en función del peso corporal, de la vía de administración, del comportamiento individual frente al principio activo, del tipo de preparado y del momento en el que o bien del intervalo con el que se realiza la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente con menos de la cantidad mínima anteriormente citada, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior anteriormente citado. En caso de administración de grandes cantidades, puede ser recomendable dividir éstas en varias tomas individuales a lo largo del día.

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

Los datos de porcentaje en los ensayos y ejemplos siguientes son, a menos de que se indique otra cosa, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, proporciones de diluyentes y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

A. Ejemplos

35 Abreviaturas y acrónimos:

abs.	absoluto
Ac	acetilo
AIBN	2,2'-azobis-(2-metilpropionitrilo)
ac.	acuoso, solución acuosa
ATP	5'-trifosfato de adenosina
Bn	bencilo
Brij®	polietilenglicoldodecil éter
BSA	seroalbúmina bovina
Ej.	ejemplo
Bu	butilo
c	concentración
aprox.	aproximadamente
cat.	catalítico
IC	ionización química (en EM)
d	día(s)
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
TLC	cromatografía en capa fina
IQD	ionización química directa (en EM)
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
de	exceso diastereomérico
DIBAH	hidruro de diisobutilaluminio
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido

d.t.	del teórico (en rendimiento)
DTT	ditiotreitól
EDC	Clorhidrato de <i>N'</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida
ee	exceso enantiomérico
IE	ionización por impacto electrónico (en EM)
ent	enantioméricamente puro, enantiómero
eq.	equivalente(s)
IEP	ionización por electropulverización (en EM)
Et	etilo
CG	cromatografía de gases
sat.	saturado
GTP	5'-trifosfato de guanosina
h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HOBt	hidrato de 1-hidroxi-1 <i>H</i> -benzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, alta resolución
iPr	isopropilo
conc.	concentrado
CL/EM	cromatografía líquida acoplada a espectroscopia de masas
LDA	diisopropilamidurol de litio
LiHMDS	hexametildisilazida de litio [bis(trimetilsilil)amidurol de litio]
Me	metilo
min	minuto(s)
EM	espectroscopia de masas
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
RMN	espectroscopia de resonancia nuclear
<i>p</i>	para
Pd/C	paladio sobre carbón activado
Ph	fenilo
PMB	<i>p</i> -metoxibencilo
Pr	propilo
rac	racémico, racemato
<i>F_R</i>	Factor de retención (en TLC)
FI	fase inversa (en HPLC)
TA	temperatura ambiente
<i>T_R</i>	tiempo de retención (en HPLC)
v.a.	véase anteriormente
<i>t</i> Bu	<i>terc</i> -butilo
TEA	trietanolamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
UV	espectroscopia ultravioleta
v/v	relación volumen/volumen (de una solución)
conj.	conjuntamente

Procedimientos de CG-EM y CL-EM:

Procedimiento 1 (CG-EM):

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

Procedimiento 2 (CL-EM):

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

Procedimiento 3 (CL-EM):

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

nm.

Procedimiento 4 (CL-EM):

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

Procedimiento 5 (CL-EM):

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

Procedimiento 6 (CL-EM):

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

Procedimiento 7 (CL-EM):

Tipo de aparato de EM: Waters ZQ; tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100 Series; UV DAD; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A \rightarrow 3,0 min 10 % de A \rightarrow 4,0 min 10 % de A \rightarrow 4,1 min 100 % de A (flujo 2,5 ml/min); estufa: 55 $^{\circ}$ C; caudal: 2 ml/min; detección UV: 210 nm.

Procedimiento 8 (CG-EM):

Instrumento: Micromass GCT, GC 6890; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 μ m x 0,33 μ m; flujo constante con helio: 0,88 ml/min; estufa: 70 $^{\circ}$ C; entrada: 250 $^{\circ}$ C; gradiente: 70 $^{\circ}$ C, 30 $^{\circ}$ C/min \rightarrow 310 $^{\circ}$ C (mantener 12 min).

Procedimiento 9 (CL-EM):

Instrumento: Micromass Quattro Premier con Waters UPLC Acquity; columna: Thermo Hypersil GOLD 1,9 μ 50 x 1 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 0,3 min 90 % de A \rightarrow 3,0 min 10 % de A \rightarrow 4,8 min 10 % de A; flujo: 0,33 ml/min; estufa: 50 $^{\circ}$ C; detección UV: 210 nm.

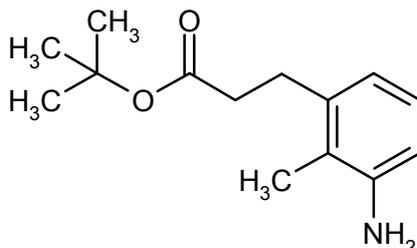
Procedimiento 10 (CG-EM):

Instrumento: Thermo DFS, Trace GC Ultra; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 μ m x 0,33 μ m; flujo constante con helio: 1,20 ml/min; estufa: 60 $^{\circ}$ C; entrada: 220 $^{\circ}$ C; gradiente: 60 $^{\circ}$ C, 30 $^{\circ}$ C/min \rightarrow 300 $^{\circ}$ C (mantener 3,33 min).

Compuestos de partida e intermedios:

Ejemplo 1A

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



Se añadieron gota a gota bajo atmósfera de argón 201 ml (1,39 mol) de prop-2-enoato de *terc*-butilo a una solución de 100 g (463 mmol) de 1-bromo-2-metil-3-nitrobenceno, 322 ml (2,31 mol) de trietilamina, 28,18 g (92,58 mmol) de tri-2-tolilfosfina y 10,39 g (46,29 mmol) de acetato de paladio (II) en 2 l de DMF, y se agitó a continuación la mezcla durante 36 h a 125 $^{\circ}$ C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agitó la mezcla de reacción con solución

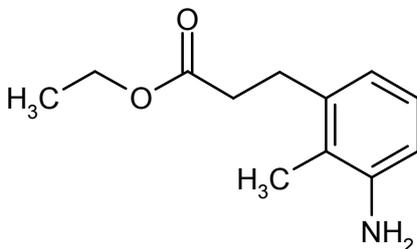
acuosa saturada de cloruro de amonio y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa tres veces con *tert*-butilmetil éter, se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se retiró el disolvente a vacío hasta sequedad. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil éter de petróleo/acetato de etilo 9:1). Se obtuvieron 89 g (338 mmol, 73 % d.t) del producto intermedio (2*E*)-3-(2-metil-3-nitrofenil)prop-2-enoato de *tert*-butilo en forma de un sólido incoloro. Se disolvieron 88 g (334 mmol) de éste sólido en 2 l de etanol, se mezclaron a temperatura ambiente con 7 g de paladio sobre carbón (al 10 %) y se hidrogenaron durante 18 h a presión normal. Después de finalizar la reacción, se filtró la solución de reacción por tierra de diatomeas y se concentró el filtrado obtenido a vacío. Se obtuvieron 61,3 g (260,5 mmol, al 78 % d.t.) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

CL-EM (procedimiento 2): $T_R = 1,84$ min; $m/z = 236$ (M+H)⁺.

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

Ejemplo 2A

3-(3-Amino-2-metilfenil)propanoato de etilo

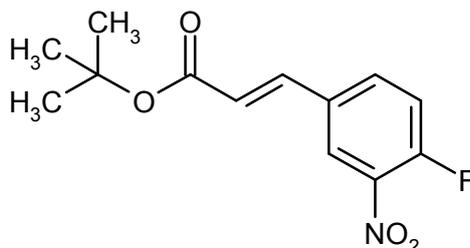


Se añadieron gota a gota bajo atmósfera de argón 10,844 g (108 mmol) de prop-2-enoato de etilo a una solución de 7,8 g (36,1 mmol) de 1-bromo-2-metil-3-nitrobenzoceno, 25 ml (180,5 mmol) de trietilamina, 2,197 g (7,22 mmol) de tri-2-tolilfosfina y 810 mg (3,6 mmol) de acetato de paladio (II) en 200 ml de DMF, y se agitó a continuación la mezcla durante 36 h a 125 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agitó la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa tres veces con *tert*-butilmetil éter, se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se retiró el disolvente a vacío hasta sequedad. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil éter de petróleo/acetato de etilo 3:1). Se obtuvieron 6,6 g (272, mmol, contenido 97 %, 75 % d.t.) del producto intermedio (2*E*)-3-(2-metil-3-nitrofenil)prop-2-enoato de etilo en forma de un sólido incoloro. Se disolvieron 6,6 g (27,2 mmol, contenido 97 %) de este sólido en 200 ml de etanol, se mezclaron a temperatura ambiente con 500 ml de paladio sobre carbón (al 10 %) y se hidrogenó durante la noche a presión normal. Después de finalizar la reacción, se filtró la solución de reacción por tierra de diatomeas y se concentró el filtrado obtenido a vacío. Se obtuvieron 5,47 g (26,38 mmol, contenido 97 %, 97 % d.t.) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

CL-EM (procedimiento 3): $T_R = 1,07$ min; $m/z = 208$ (M+H)⁺.

Ejemplo 3A

(2*E*)-3-(4-Fluoro-3-nitrofenil)acrilato de *tert*-butilo



Se dispusieron bajo atmósfera de argón 0,65 g (16,3 mmol) de hidruro de sodio (en forma de suspensión al 60 % en aceite mineral) en 25 ml de THF y se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadieron gota a gota lentamente 4,29 g (17 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido dietilfosfonoacético. Después de 30 min, se añadieron 2,5 g (14,8 mmol) de 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h a TA, se vertió entonces en 100 ml de agua y se extrajo tres veces respectivamente con 100 ml de acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, fase

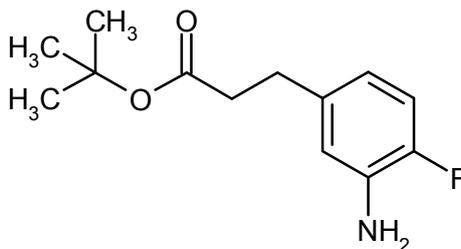
móvil ciclohexano/acetato de etilo 50:1). Se obtuvieron 3,37 g (85 % d.t.) del compuesto del título.

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 6,45$ min; $m/z = 211$ ($M-tBu$)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,49 (s, 9H), 6,69 (d, 1H), 7,59-7,76 (m, 2H), 8,19 (ddd, 1H), 8,50 (dd, 1H).

5 Ejemplo 4A

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



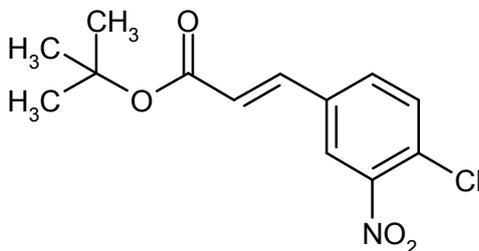
Se disolvieron 535 mg (2,00 mmol) de éster *tert*-butílico del ácido (2*E*)-3-(4-fluoro-3-nitrofenil)prop-2-enoico en 1 ml de etanol y 1 ml de THF y se mezclaron con 21,3 mg de paladio sobre carbón (al 10 %). Se hidrogenó a TA durante la noche en atmósfera de hidrógeno a presión normal. Se separó entonces por filtración con succión por tierra de diatomeas la mezcla de reacción, se lavó después el residuo con THF y se concentró el filtrado. Se obtuvieron 479 mg (100 % d.t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,06$ min; $m/z = 184$ ($M-C_4H_8$)⁺.

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

Ejemplo 5A

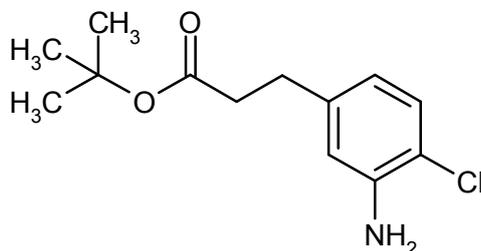
(2*E*)-3-(4-Cloro-3-nitrofenil)prop-2-enoato de *tert*-butilo



Se suspendieron bajo atmósfera de argón 1,19 g (29,64 mmol, al 60 %) de hidruro de sodio en 25 ml de tolueno y 25 ml de THF y se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadieron gota a gota lentamente 7,28 ml (30,99 mmol) de (dietoxifosforil)acetato de *tert*-butilo y se agitó la mezcla durante 30 min a 0 °C. Después, se añadieron 5 g (26,94 mmol) de 4-cloro-3-nitrobenzaldehído a la mezcla de reacción y se calentó la preparación a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente y se mezcló a continuación con 50 ml de agua. Después de separar la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se retiró el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 9:1). Se obtuvieron 6,77 g (23,86 mmol, 77 % d.t.) del compuesto del título.

EM (IQD): $m/z = 301$ ($M+NH_4$)⁺.

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

Ejemplo 6A3-(3-Amino-4-clorofenil)propanoato de *terc*-butilo

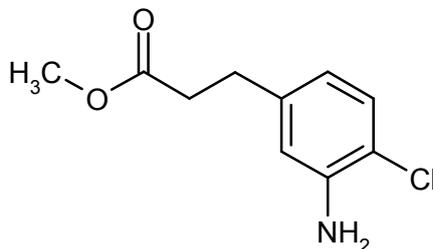
5 Se mezcló una solución de 6,74 g (23,76 mmol) de (2*E*)-3-(4-cloro-3-nitrofenil)prop-2-enoato de *terc*-butilo en 200 ml de etanol y 20 ml de THF a temperatura ambiente con 500 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) y se hidrogenó durante 12 h a presión normal. Después de finalizar la reacción, (control de TLC; fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 1:1), se filtró la solución de reacción por tierra de diatomeas y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó por cromatografía en gel de sílice el producto bruto (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 4:1 → 2:1). Se obtuvieron 1,40 g (5,47 mmol, 23 % d.t.) del compuesto del título.

10 CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,14$ min; $m/z = 256$ (M+H)⁺.

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

Ejemplo 7A

3-(3-Amino-4-clorofenil)propanoato de metilo



15 Se añadieron gota a gota a reflujo 0,86 ml (1,17 mmol) de cloruro de tionilo a una solución de 1,0 g (3,91 mmol) de 3-(3-amino-4-clorofenil)propanoato de *terc*-butilo en 20 ml de metanol. Se agitó la mezcla durante 1,5 h a reflujo y se diluyó entonces con diclorometano después de enfriar. Se añadió la solución a agua, y después de separar las fases se lavó la fase orgánica con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se secó el residuo a alto vacío. Se obtuvieron 745 mg (90,3 % d.t.) del compuesto objetivo.

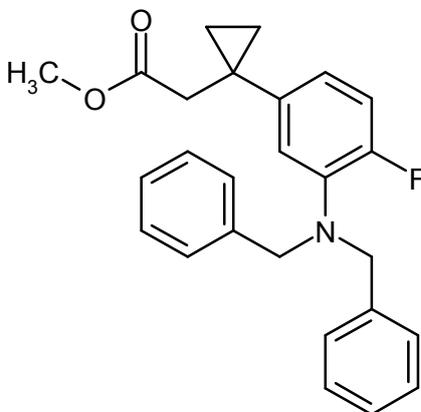
20 CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 0,91$ min; $m/z = 213/215$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2,52-2,60 (m, 2H), 2,62-2,77 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,39 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,06 (d, 1H).

25

Ejemplo 8A

{1-[3-(Dibencilamino)-4-fluorofenil]ciclopropil}acetato de metilo



5 Preparación de la solución A: Se disolvieron 688 mg (16,2 mmol) de cloruro de litio bajo atmósfera de argón en 50 ml de THF y a continuación se mezclaron con 789 mg (32,5 mmol) de virutas de magnesio y 23 μ l (0,023 mmol) de una solución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en THF. Se agitó la solución de reacción durante 10 min a temperatura ambiente y se enfrió entonces a -10 °C. A continuación, se añadieron 5 g (13,5 mmol) de *N,N*-dibencil-5-bromo-2-fluoroanilina (n° de reg. CAS 869529-97-5) y se agitó después la solución durante aprox. 1 h a -10 °C.

10 Preparación de la solución B: Se suspendieron 110 mg (2,6 mmol) de cloruro de litio y 128 mg (1,3 mmol) de cloruro de cobre (I) bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente en 10 ml de THF y a continuación se mezclaron con 1,65 ml (12,98 mmol) de cloro(trimetol)silano así como 1,46 g (12,98 mmol) de ciclopropilidenacetato de metilo (n° de reg. CAS 110793-87-8). Se agitó después la solución durante 1 h más a TA.

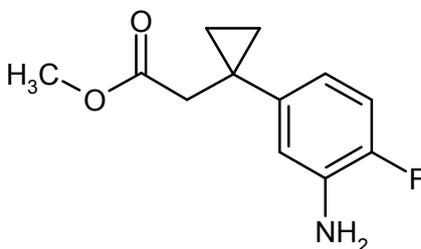
15 Se enfrió a -40 °C la solución A anteriormente obtenida. A continuación, se añadió gota a gota lentamente la solución B. Se calentaron lentamente a -20 °C las soluciones entonces combinadas y se agitó después durante 1 h a esta temperatura. Se añadieron entonces a la mezcla de reacción 50 ml de una solución de cloruro de amonio semisaturada enfriada con hielo. Después de separar las fases, se extrajo la fase acuosa tres veces más con acetato de etilo, se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron hasta sequedad. Se purificó por cromatografía en gel de sílice el producto bruto obtenido (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se aislaron 2,1 g (5,2 mmol, 39 % d.t) del compuesto del título.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,33-7,25 (8H, m), 7,25-7,18 (2H, m), 7,02-6,94 (1H, m), 6,78-6,69 (2H, m), 4,27 (4H, s), 3,43 (3H, s), 2,48 (2H, s), 0,78-0,73 (2H, m), 0,63-0,58 (2H, m).

CL-EM (procedimiento 5): T_R = 2,99 min; m/z = 404 (M+H) $^+$.

Ejemplo 9A

[1-(3-Amino-4-fluorofenil)ciclopropil]acetato de metilo



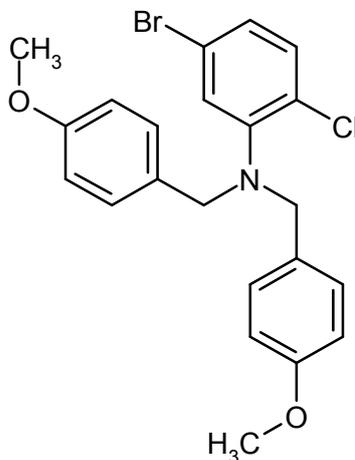
25 Se mezcló una solución de 2,1 g (5,2 mmol) de {1-[3-(dibencilamino)-4-fluorofenil]ciclopropil}acetato de metilo en 100 ml de etanol a temperatura ambiente con 200 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) y se hidrogenó durante 12 h a presión normal. Después de finalizar la reacción, (control de TLC; fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 1:1), se filtró la solución de reacción por tierra de diatomeas y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó por cromatografía en gel de sílice el producto bruto (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtuvieron 647 mg (2,9 mmol, 56 % d.t.) del compuesto del título.

30 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 6,88-6,78 (1H, m), 6,70-6,62 (1H, m), 6,44-6,35 (1H, m), 4,98 (2H, s), 3,51 (3H, s), 2,55 (2H, s), 0,84-0,79 (2H, m), 0,78-0,73 (2H, m).

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 5,67$ min; $m/z = 224$ (M+H)⁺.

Ejemplo 10A

5-Bromo-2-cloro-*N,N*-bis-(4-metoxibencil)anilina



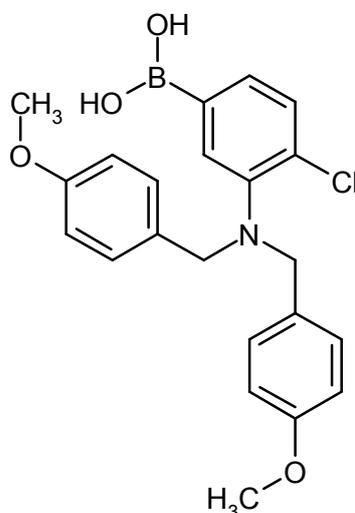
- 5 Se suspendieron bajo atmósfera de argón 5,07 g (126,93 mmol, al 60 %) de hidruro de sodio en 150 ml de THF y se enfrió a 0 °C. A continuación, se añadieron gota a gota lentamente 10,70 g (51,81 mmol) de 5-bromo-2-cloranilina, disuelta en 10 ml de THF, y se agitó la mezcla durante 30 min a 0 °C. Después, se añadieron 25 g (124,34 mmol) de cloruro de 4-metoxibencilo a la mezcla de reacción y se calentó entonces la preparación a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 2 h a TA y a continuación se vertió lentamente sobre 150 ml de agua con hielo. Después de
 10 separar la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se retiró el disolvente a vacío. Se purificó por cromatografía el producto bruto [columna: Kromasil Si 6012, 350 mm x 30 mm; eluyente A: isohexano, eluyente B: acetato de etilo; gradiente: 0 min 98 % de A → 4,65 min 98 % de A → 13 min 87 % de A → 13,01 min 98 % de A → 13,28 min 98 % de A; flujo: 70 ml/min; temperatura: 20 °C; detección UV: 265 nm]. Se obtuvieron 12,37 g (27,69 mmol, 57 % d.t.) del compuesto del título.
 15

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,37 (1H, d), 7,26-7,19 (5H, m), 7,19-7,14 (1H, m), 6,86 (4H, d), 4,11 (4H, s), 3,71 (6H, s).

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,68$ min; $m/z = 446$ (M)⁺.

Ejemplo 11A

- 20 Ácido {3-[bis-(4-metoxibencil)amino]-4-clorofenil}borónico



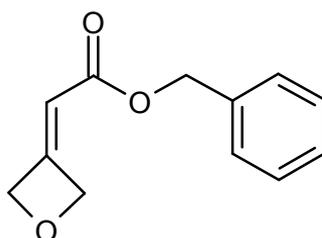
Se añadieron gota a gota lentamente bajo atmósfera de argón a -78 °C 6,1 ml (15,25 mmol) de una solución 2,5 M de *n*-butil-litio en hexano a una solución de 5,2 g (11,64 mmol) de 5-bromo-2-cloro-*N,N*-bis(4-metoxibencil)anilina en 100 ml de THF/dietil éter (1:1). Después de haber agitado la solución de reacción durante 60 min a -78 °C, se

- agregaron lentamente 4,3 ml (18,62 mmol) de borato de triisopropilo. Se agitó a continuación la solución de reacción durante otros 15 min a -78 °C, se calentó entonces lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante otras 3 h a esta temperatura. Después, se dosificaron 150 ml de agua con hielo. Después de separar la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se retiró el disolvente a vacío. Se purificó por cromatografía en gel de sílice el producto bruto (fase móvil: en primer lugar ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 9:1 → 4:1, y después diclorometano/metanol 95:5). Se obtuvieron así 2,54 g (6,17 mmol, 53 % d.t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,20$ min; $m/z = 412$ (M+H)⁺.

Ejemplo 12A

- 10 Oxetan-3-ilidenacetato de bencilo

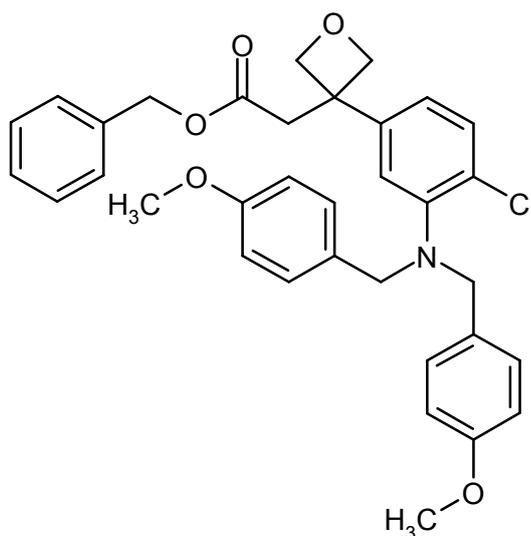


- 15 Se disolvieron bajo atmósfera de argón a 0 °C 3,0 g (41,63 mmol) de oxetan-3-ona (n° de reg. CAS 6704-31-0) en 50 ml de diclorometano y a continuación se mezclaron con 18,8 g (45,79 mmol) de (trifenil-λ⁵-fosfaniliden)acetato de bencilo. Después, se calentó lentamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó después durante otros 15 min. Se concentró entonces la solución de reacción hasta sequedad. Se recogió el residuo en 25 ml de dietil éter y se agitó y se almacenó la mezcla durante 12 h a 4 °C. Se separó por filtración el óxido de trifenilfosfina precipitado y se concentró el filtrado hasta sequedad. Se purificó por cromatografía en gel de sílice el producto bruto obtenido (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 4:1 → 1:1). Se obtuvieron 4,2 g (20,57 mmol, 49 % d.t.) del compuesto del título.
- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,42-7,30 (5H, m), 5,85-5,80 (1H, m), 5,39-5,34 (2H, m), 5,27-5,22 (2H, m), 5,13 (2H, s).

EM (IQD): $m/z = 205$ (M+H)⁺.

Ejemplo 13A

(3-{3-[Bis-(4-metoxibencil)amino]-4-clorofenil}oxetan-3-il)acetato de bencilo



- 25 Se añadieron bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente consecutivamente 1,6 ml (2,37 mmol) de una solución acuosa 1,5 M de hidróxido de potasio, 272 mg (1,82 mmol) de oxetan-3-ilidenacetato de bencilo, así como 750 mg (1,82 mmol) de ácido {3-[bis-(4-metoxibencil)amino]-4-clorofenil}borónico a una solución de 45 mg (0,09 mmol) de dímero de (1Z,5Z)-cicloocta-1,5-dieno-cloruro de rodio (I) en 25 ml de dioxano. A continuación, se agitó la solución de reacción durante 4 h a temperatura ambiente. Después de finalizar la reacción, se concentró la solución
- 30

hasta sequedad y se recogió el residuo en 25 ml de agua y 25 ml de acetato de etilo. Después de separar las fases, se extrajo la fase acuosa tres veces más con acetato de etilo, se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron hasta sequedad. Se purificó por cromatografía en gel de sílice el producto bruto obtenido (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 4:1 → 1:1). Se aislaron 669 mg (1,17 mmol, 64 % d.t.) del compuesto del título.

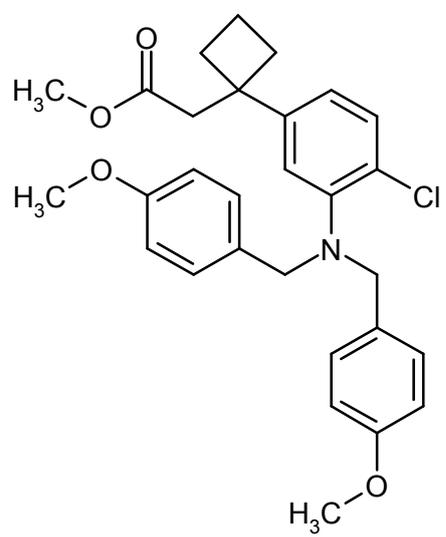
5

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,34-7,26 (4H, m), 7,18-7,13 (4H, m), 7,12-7,07 (2H, m), 6,86-6,76 (6H, m), 4,90 (2H, s), 4,72 (2H, d), 4,57 (2H, d), 4,01 (6H, s), 3,08 (2H, s).

CL-EM (procedimiento 6): T_R = 1,45 min; m/z = 572 (M) $^+$.

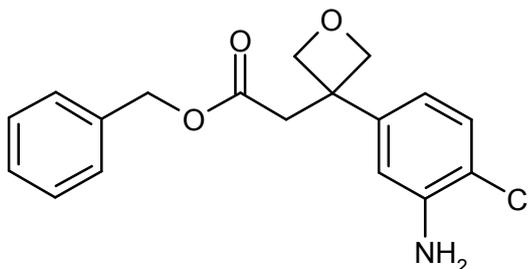
Se obtuvo el siguiente compuesto de manera análoga al ejemplo de síntesis 13A:

10

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
14A	<p>(1-{3-[Bis-(4-metoxibencil)amino]-4-clorofenil]-ciclobutil)acetato de metilo</p>  <p>(a partir de ácido {3-[bis-(4-metoxibencil)amino]-4-clorofenil}borónico y ciclobutilidenacetato de metilo [preparado según A. Goti <i>et al.</i>, <i>Tetrahedron</i> 48 (25), 5283-5300 (1992)])</p>	<p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 7,29 (1H, d), 7,19 (4H, d), 6,83 (4H, d), 6,79-6,74 (2H, m), 4,04 (4H, s), 3,70 (6H, s), 3,35 (3H, s), 2,69 (2H, s), 2,26-2,17 (2H, m), 2,16-2,06 (2H, m), 2,03-1,89 (1H, m), 1,71-1,58 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 6): T_R = 1,50 min; m/z = 494 (M)$^+$.</p>

Ejemplo 15A

[3-(3-Amino-4-clorofenil)oxetan-3-il]acetato de bencilo

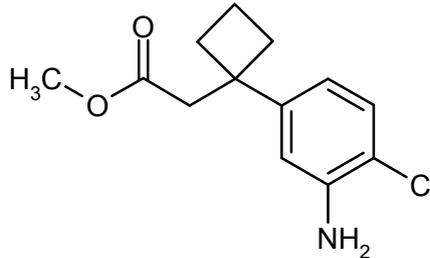


15 Se mezcló una solución de 660 mg (1,15 mmol) de (3-{3-[bis-(4-metoxibencil)amino]-4-clorofenil}oxetan-3-il)acetato de bencilo en 30 ml de diclorometano y 6 ml de agua a temperatura ambiente con 576 mg (2,54 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) y se agitó durante 2 h. Después de finalizar la reacción (control de TLC: fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 2:1), se mezcló la solución de reacción con 25 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Después de separar las fases, se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de

etilo, se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron hasta sequedad. Se purificó por cromatografía en gel de sílice el producto bruto obtenido (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Se aislaron 360 mg (0,98 mmol, contenido 90 %, 85 % d.t.) del compuesto del título.

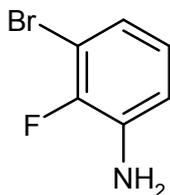
CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,18$ min; $m/z = 332$ (M+H)⁺.

5 Se obtuvo el siguiente compuesto de manera análoga al ejemplo de síntesis 15A:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Reactantes	Datos analíticos
16A	<p>[1-(3-Amino-4-clorofenil)ciclobutil]acetato de metilo</p>  <p>(a partir de (1-{3-[bis-(4-metoxibencil)amino]-4-clorofenil}ciclobutil)acetato de metilo)</p>	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,06 (1H, d), 6,59 (1H, s), 6,32 (1H, d), 5,21 (2H, s a), 3,43 (3H, s), 2,73 (2H, s), 2,31-2,19 (4H, m), 2,09-1,94 (1H, m), 1,82-1,67 (1H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,20$ min; $m/z = 254$ (M+H)⁺.</p>

Ejemplo 17A

3-Bromo-2-fluoroanilina



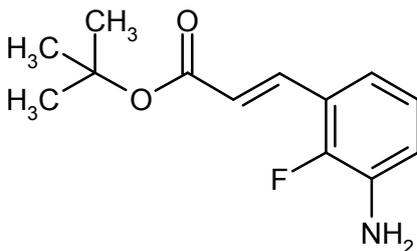
10 Se disolvieron 2,0 g (9,09 mmol) de 3-bromo-2-fluoronitrobenzono en 10 ml de dioxano y se mezclaron a TA con 8,62 g (45,45 mmol) de cloruro de estaño (II). Después de añadir varias gotas de ácido clorhídrico 1 N, se calentó la mezcla durante 2 h a 70 °C. Después de enfriar, se concentró la mezcla de reacción a vacío y se recogió el residuo en acetato de etilo. Se lavó la solución consecutivamente dos veces con lejía de sosa 1 N, agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se purificó por cromatografía en gel de sílice el producto bruto (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtuvieron 997 mg (57,7 % d.t.) del compuesto del título.

15 CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 0,88$ min; $m/z = 189/191$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,43 (s, 2H), 6,66-6,85 (m, 3H).

Ejemplo 18A

20 (2E)-3-(3-Amino-2-fluorofenil)acrilato de *terc*-butilo



Se mezcló una solución de 1,41 g (7,42 mmol) de 3-bromo-2-fluoroanilina y 2,85 g (22,3 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido acrílico en 8 ml de DMF con 5,2 ml (37,1 mmol) de trietilamina. Se sometió a vacío tres veces el matraz y

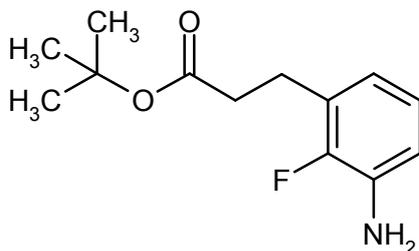
se ventiló con argón antes de añadir 451 mg (1,48 mmol) de tri-2-tolilfosfina y 166,6 mg (0,74 mmol) de acetato de paladio (II). Se sometió a vacío de nuevo dos veces el recipiente de reacción, se ventiló con argón y se calentó la mezcla entonces a aprox. 140 °C. Después de 2 h de agitación fuerte, se enfrió la mezcla de reacción y se añadió a una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo, se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtuvieron 1660 mg del producto objetivo (94,3 % d.t.).

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,12$ min; $m/z = 279$ ($M+H+CH_3CN$)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,48 (s, 9H), 5,27 (s, 2H), 6,45 (d, 1H), 6,73-7,02 (m, 3H), 7,59 (d, 1H).

10 Ejemplo 19A

3-(3-Amino-2-fluorofenil)propanoato de *tert*-butilo



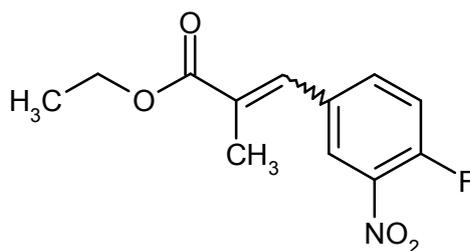
Se mezcló una solución de 1660 mg (7,0 mmol) de (2E)-3-(3-amino-2-fluorofenil)acrilato de *tert*-butilo en una mezcla de 5 ml de etanol y 3 ml de THF con paladio sobre carbón (al 10 %) y se agitó fuertemente durante la noche en atmósfera de hidrógeno a presión normal. Se filtró entonces la mezcla de reacción sobre tierra de diatomeas y se lavó el residuo de filtrado varias veces con etanol/THF. Se concentró el filtrado combinado a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 20:1 → 10:1). Se obtuvieron 1350 mg del producto objetivo (80,6 % d.t.).

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,07$ min; $m/z = 225$.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,36 (s, 9H), 2,45 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,24-6,46 (m, 1H), 6,51-6,66 (m, 1H), 6,66-6,82 (m, 1H).

Ejemplo 20A

Éster etílico del ácido (E/Z)-3-(4-fluoro-3-nitrofenil)-2-metilprop-2-enoico



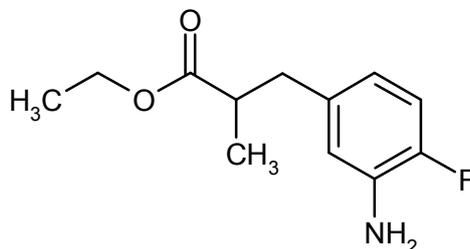
25 Se suspendieron 3,17 g de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral, 79,36 mmol) en 90 ml de una mezcla de THF/DMF (2:1). Se enfrió la mezcla a 0 °C y se mezcló gota a gota con una solución de 19,76 g (82,96 mmol) de éster trietilico del ácido 2-fosfonopropiónico en 60 ml de THF/DMF (2:1). Después de 30 min, se añadió gota a gota a 0 °C una solución de 12,2 g (72,14 mmol) de 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído en 60 ml de THF/DMF (2:1). Después de terminada la adición, se calentó la mezcla de reacción lentamente a TA y se agitó durante 2 h a esta temperatura. Después, se añadió la mezcla de reacción a agua. Se extrajo tres veces con acetato de etilo y se concentraron las fases orgánicas combinadas a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 20:1). Se obtuvieron 15,2 g (83,2 % d.t.) del producto objetivo en forma de mezcla de isómeros *EZ* (*EZ* 91:9).

CL-EM (procedimiento 6): *Isómero Z*: $T_R = 1,11$ min; $m/z = 254$ ($M+H$)⁺; *isómero E*: $T_R = 1,14$ min; $m/z = 254$ ($M+H$)⁺.

35 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): *Isómero E*: δ [ppm] = 1,28 (t, 3H), 4,22 (c, 2H), 7,59-7,73 (m, 2H), 7,92 (ddd, 1H), 8,24 (dd, 1H).

Ejemplo 21A

Éster etílico del ácido (+/-)-3-(3-amino-4-fluorofenil)-2-metilpropanoico



5 Se mezclaron 15,2 g (60,02 mmol) de éster etílico del ácido (*E/Z*)-3-(4-fluoro-3-nitrofenil)-2-metilprop-2-enoico (*E/Z* 91:9) en una mezcla de 100 ml de etanol y 100 ml de THF con paladio sobre carbón (al 10 %) y se agitó fuertemente durante la noche en atmósfera de hidrógeno a presión normal. Se filtró entonces la mezcla de reacción por Celite, se lavó el residuo con etanol/diclorometano y se concentraron los filtrados combinados a vacío. Se secó el producto a alto vacío. Se obtuvieron 13,34 g del producto objetivo (98,7 % d.t).

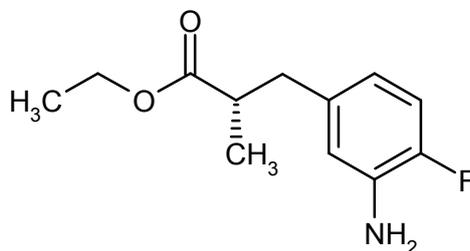
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 0,98$ min; $m/z = 226$ (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,04 (d, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,46-2,50 (m, 1H), 2,55-2,66 (m, 1H), 2,66-2,78 (m, 1H), 4,01 (c, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,18-6,35 (m, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,84 (dd, 1H).

15 Se separó el racemato anteriormente obtenido en los enantiómeros mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,15 ml; temperatura: 30 °C; eluyente: 90 % de isohexano / 10 % de etanol; flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm]. A partir de 7,25 g de racemato, se obtuvieron 3,43 g de enantiómero 1 (*ejemplo 22A*) y 3,35 g de enantiómero 2 (*ejemplo 23A*):

Ejemplo 22A

Éster etílico del ácido (+)-(2*S*)-3-(3-amino-4-fluorofenil)-2-metilpropanoico



Rendimiento: 3,43 g

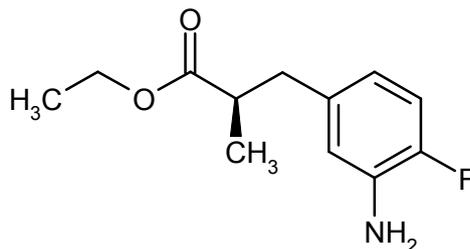
20 CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 0,97$ min; $m/z = 226$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,04 (d, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,46-2,50 (m, 1H), 2,55-2,66 (m, 1H), 2,66-2,78 (m, 1H), 4,01 (c, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,18-6,35 (m, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,84 (dd, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +18,3^\circ$, $c = 0,465$, cloroformo.

Ejemplo 23A

25 Éster etílico del ácido (-)-(2*R*)-3-(3-amino-4-fluorofenil)-2-metilpropanoico



Rendimiento: 3,35 g

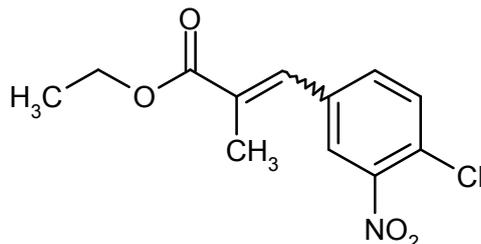
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 0,97$ min; $m/z = 226$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,04 (d, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,46-2,50 (m, 1H), 2,55-2,66 (m, 1H), 2,68-2,79 (m, 1H), 4,01 (c, 2H), 5,00 (s a, 2H), 6,30 (dd, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,84 (dd, 1H).

5 $[\alpha]_D^{20} = -31,4^\circ$, $c = 0,520$, cloroformo.

Ejemplo 24A

Éster etílico del ácido (*E/Z*)-3-(4-cloro-3-nitrofenil)-2-metilprop-2-enoico



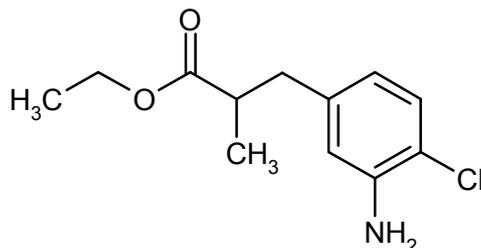
10 Se suspendieron 4,74 g de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral, 118,56 mmol) en 93 ml de una mezcla de THF/DMF (1:1). Se enfrió la mezcla a 0 °C y se mezcló gota a gota con 26,6 ml (123,95 mmol) de éster trietílico del ácido 2-fosfonopropiónico. Después de 30 min, se agregaron a 0 °C 20,0 g (107,78 mmol) de 4-cloro-3-nitrobenzaldehído. Después de terminada la adición, se calentó la mezcla de reacción lentamente a TA y se agitó durante otras 3 h a esa temperatura. Se añadió entonces la mezcla de reacción a agua. Se extrajo tres veces con acetato de etilo y se concentraron las fases orgánicas combinadas a vacío. Se purificó el residuo mediante
15 cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 70:1 → 50:1). Se obtuvieron 26,7 g (91,9 % d.t.) del producto objetivo en forma de una mezcla de isómeros *EZ* (*EZ* 91:9).

CL-EM (procedimiento 4): *Isómero Z*: $T_R = 1,32$ min; $m/z = 255$; *isómero E*: $T_R = 1,36$ min; $m/z = 270$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): *Isómero E*: δ [ppm] = 1,28 (t, 3H), 2,06 (d, 3H), 4,22 (c, 2H), 7,56-7,67 (m, 1H), 7,75-7,87 (m, 2H), 8,17 (d, 1H).

20 Ejemplo 25A

Éster etílico del ácido (+/-)-3-(3-amino-4-clorofenil)-2-metilpropanoico



25 Se disolvieron 10,0 g (37,08 mmol) de éster etílico del ácido (*E/Z*)-3-(4-cloro-3-nitrofenil)-2-metilprop-2-enoico (*EZ* 91:9) en 25 ml de ácido acético y se mezclaron con paladio sobre carbón (al 10 %). Se agitó fuertemente la mezcla de reacción en total durante 6 h en atmósfera de hidrógeno a presión normal, agregándose después de 2 h de nuevo 25 ml de ácido acético y porciones adicionales de paladio sobre carbón al 10 %. Se filtró entonces por Celite y se lavó el residuo con etanol/diclorometano. Se lavaron los filtrados combinados con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto
30 bruto mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 30:1 → 10:1). Se obtuvieron 4,01 g del producto objetivo (44,7 % d.t.).

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,06$ min; $m/z = 242$ (M+H)⁺.

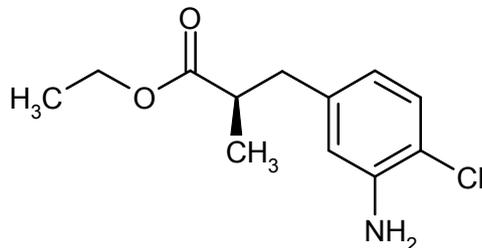
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,05 (d, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,47-2,50 (m, 1H), 2,56-2,67 (m, 1H), 2,67-2,78 (m, 1H), 4,02 (c, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,35 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,05 (d, 1H).

35 Se separó el racemato anteriormente obtenido en los enantiómeros mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak OJ-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,15 ml; temperatura: 35 °C; eluyente: 50 % de isohexano / 50 % de isopropanol; flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm]. A partir de 10,3 g de

racemato, se obtuvieron 4,0 g de enantiómero 1 (ejemplo 26A) y 3,7 g de enantiómero 2 (ejemplo 27A):

Ejemplo 26A

Éster etílico del ácido (-)-(2*R*)-3-(3-amino-4-clorofenil)-2-metilpropanoico



5 Rendimiento: 4,0 g

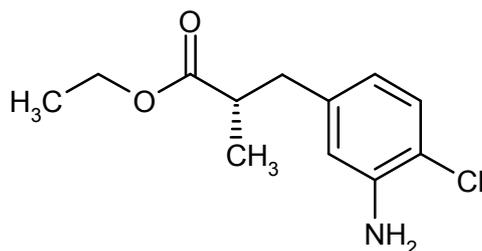
CL-EM (procedimiento 7): $T_R = 2,27$ min; $m/z = 196/198$.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 1,05 (d, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,47-2,50 (m, 1H), 2,54-2,66 (m, 2H), 2,68-2,80 (m, 1H), 4,02 (c, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,35 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,05 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -35,8^\circ$, $c = 0,560$, cloroformo.

10 Ejemplo 27A

Éster etílico del ácido (+)-(2*S*)-3-(3-amino-4-clorofenil)-2-metilpropanoico



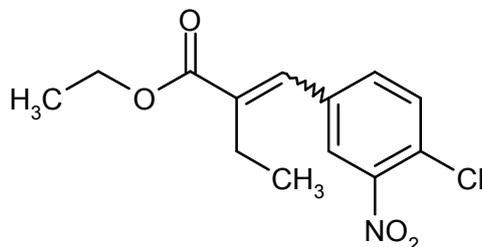
Rendimiento: 3,7 g

15 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 1,05 (d, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,47-2,50 (m, 1H), 2,56-2,67 (m, 1H), 2,67-2,78 (m, 1H), 4,02 (c, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,35 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,05 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +35,1^\circ$, $c = 0,525$, cloroformo.

Ejemplo 28A

(2*E/Z*)-2-(4-Cloro-3-nitrobenziliden)butanoato de etilo

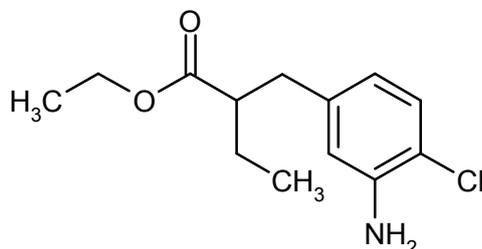


20 Se suspendieron 1,19 g de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral, 29,64 mmol) en 50 ml de una mezcla de THF/DMF (1:1). Se enfrió la mezcla a 0 °C y se mezcló gota a gota con 7,3 ml (30,99 mmol) de éster trietílico del ácido 2-fosfonobutírico. Después de 30 min, se agregaron -a 10 °C 5,0 g (26,94 mmol) 4-cloro-3-nitrobenzaldehído en porciones. Después de terminada la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 5 h a 0 °C y se calentó entonces lentamente durante la noche a TA. Después, se añadió la mezcla de reacción a agua. Se extrajo tres veces con acetato de etilo y se concentraron las fases orgánicas combinadas a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo (6:1). Se obtuvieron 7,05 g (92,1 % d.t.) del producto objetivo en forma de mezcla de isómeros *E/Z*.

CL-EM (Procedimiento 6): $T_R = 1,24$ min y $1,26$ min; sin ionización.

Ejemplo 29A

(+/-)-2-(3-Amino-4-clorobencil)butanoato de etilo



- 5 Se disolvieron 7,05 g (24,84 mmol) de (2*E/Z*)-2-(4-cloro-3-nitrobenziliden)butanoato de etilo en 35 ml de acetato de etilo y 35 ml de ácido acético y se mezclaron con paladio sobre carbón (al 10 %). Se agitó fuertemente la mezcla de reacción en total durante 6 h en atmósfera de hidrógeno a presión normal, agregándose después de 4 h porciones adicionales de paladio sobre carbón al 10 %. Se filtró a través de Celite y se lavó el residuo con acetato de etilo/THF.
- 10 Se lavaron los filtrados combinados con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 30:1 →10:1). Se obtuvieron 4,12 g del producto objetivo (64,9 % d.t.)

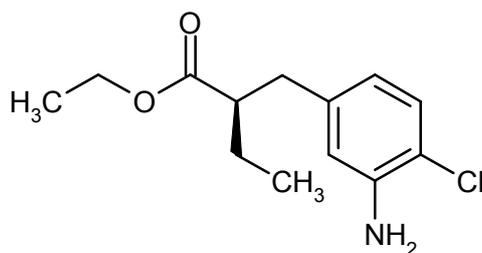
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,14$ min; $m/z = 210$.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,84 (t, 3H), 1,10 (t, 3H), 1,42-1,59 (m, 2H), 2,40-2,80 (m, 4H), 4,01 (c, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,34 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,05 (d, 1H).

- 15 Se separó el racemato anteriormente obtenido en los enantiómeros mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak OJ-H, 5 μm , 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,43 ml; temperatura: 30 °C; eluyente: etanol; flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm]. A partir de 3,22 g de racemato, se obtuvieron 1,22 g de enantiómero 1 (*ejemplo 30A*) y 1,27 g de enantiómero 2 (*ejemplo 31A*).

Ejemplo 30A

- 20 (-)-(2*R*)-2-(3-Amino-4-clorobencil)butanoato de etilo



Rendimiento: 1,22 g

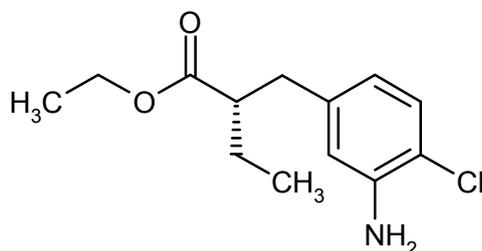
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,14$ min; $m/z = 210$.

- 25 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,84 (t, 3H), 1,10 (t, 3H), 1,42-1,56 (m, 2H), 2,39-2,48 (m, 1H), 2,56-2,73 (m, 3H), 4,01 (c, 2H), 5,11-5,27 (m, 2H), 6,34 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,05 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -28,1^\circ$, $c = 0,510$, cloroformo.

Ejemplo 31A

(+)-(2S)-2-(3-Amino-4-clorobencil)butanoato de etilo



Rendimiento: 1,27 g

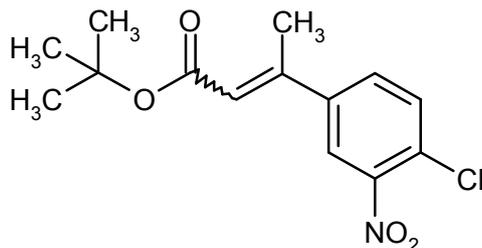
5 CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,15$ min; $m/z = 210$.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,84 (t, 3H), 1,10 (t, 3H), 1,46-1,55 (m, 2H), 2,42-2,49 (m, 1H), 2,54-2,69 (m, 3H), 4,01 (c, 2H), 5,22 (s, 2H), 6,34 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 7,05 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +34,1^\circ$, $c = 0,550$, cloroformo.

Ejemplo 32A

10 (2E/Z)-3-(4-Cloro-3-nitrofenil)but-2-enoato de *tert*-butilo

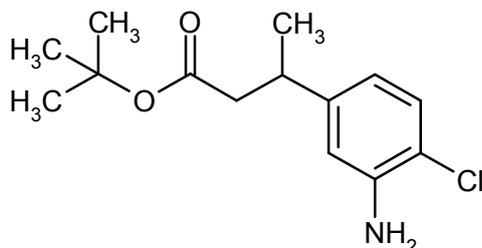


15 Se suspendieron 2,87 g de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral, 71,65 mmol) en 80 ml de THF. Se enfrió la mezcla a 0 °C y se mezcló gota a gota con 17,6 ml (74,9 mmol) de (dietoxifosforil)acetato de *tert*-butilo. Después de 30 min, se agregaron a 0 °C 13,0 g (65,1 mmol) de 4-cloro-3-nitroacetofenona. Después de terminada la adición, se calentó lentamente la mezcla de reacción a TA y se agitó durante otras 1,5 h, antes de añadir entonces la mezcla a agua. Se extrajo tres veces con acetato de etilo y se concentraron las fases orgánicas combinadas a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 20:1 → 10:1). Se obtuvieron 17,03 g (87,8 % d.t.) del producto objetivo en forma de mezcla de isómeros *E/Z* (*E/Z* aprox. 1:1).

CL-EM (procedimiento 5): Isómero 1: $T_R = 2,61$ min; $m/z = 255$; isómero 2: $T_R = 2,77$ min; $m/z = 224$.

Ejemplo 33A

Éster *tert*-butílico del ácido (+/-)-3-(3-amino-4-clorofenil)butanoico



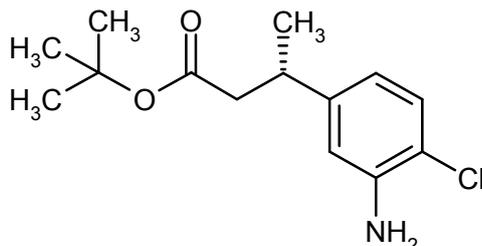
25 Se disolvieron 11,5 g (38,62 mmol) de (2E/Z)-3-(4-cloro-3-nitrofenil)but-2-enoato de *tert*-butilo (*E/Z* aprox. 1:1) en 60 ml de acetato de etilo y se mezclaron con paladio sobre carbón (al 10 %). Se agitó fuertemente la mezcla de reacción durante 6 h a presión normal en atmósfera de hidrógeno. Se filtró entonces por Celite y se lavó el residuo con acetato de etilo. Se lavaron los filtrados combinados con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó por cromatografía en gel de sílice el producto bruto (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 30:1). Se obtuvieron 3,90 g (37,4 % d.t.) del producto objetivo.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 1,14 (d, 3H), 1,31 (s, 9H), 2,38 (dd, 2H), 2,95 (c, 1H), 5,21 (s a, 2H), 6,42 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,06 (d, 1H).

- 5 Se separó el racemato anteriormente obtenido en los enantiómeros mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm , 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,15 ml; temperatura: 30 °C; eluyente: 90 % de isohexano / 10 % de etanol; flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm]. A partir de 5,0 g de racemato, se obtuvieron 2,1 g de enantiómero 1 (*ejemplo 34A*) y 1,8 g de enantiómero 2 (*ejemplo 35A*):

Ejemplo 34A

Éster *terc*-butílico del ácido (+)-(3*S*)-3-(3-amino-4-clorofenil)butanoico



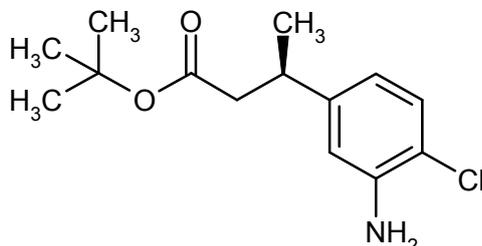
- 10 CL-EM (procedimiento 4): T_R = 1,34 min; m/z = 270 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 1,14 (d, 3H), 1,31 (s, 9H), 2,19-2,45 (m, 2H), 2,95 (c, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,42 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,06 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = +20,9°, c = 0,670, cloroformo.

Ejemplo 35A

- 15 Éster *terc*-butílico del ácido (-)-(3*R*)-3-(3-amino-4-clorofenil)butanoico



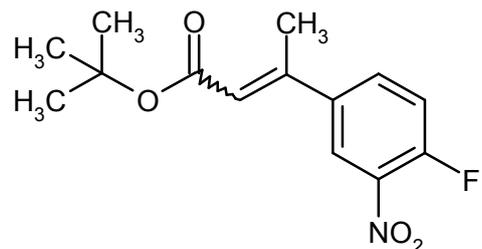
CL-EM (procedimiento 4): T_R = 1,34 min; m/z = 214 ($\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8$) $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 1,14 (d, 3H), 1,31 (s, 9H), 2,38 (dd, 2H), 2,95 (c, 1H), 5,21 (s a, 2H), 6,42 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,06 (d, 1H).

- 20 $[\alpha]_D^{20}$ = -24,1°, c = 0,570, cloroformo.

Ejemplo 36A

(*2E/Z*)-3-(4-Cloro-3-nitrofenil)but-2-enoato de *terc*-butilo



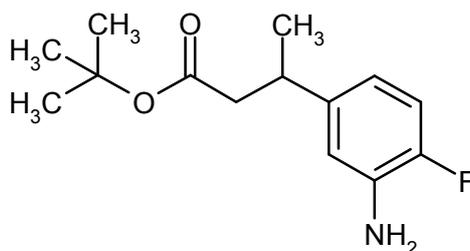
- 25 Se suspendieron 4,81 g de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral, 120,13 mmol) en una mezcla de 120 ml de THF y 120 ml de DMF. Se enfrió la mezcla a 0 °C y se mezcló gota a gota con 29,5 ml (125,59 mmol) de (dietoxifosforil)acetato de *terc*-butilo. Después de 30 min, se agregaron a 0 °C 20,0 g (109,21 mmol) de 4-fluoro-3-nitroacetofenona. Después de terminada la adición, se calentó lentamente la mezcla de reacción a TA y se agitó

durante otras 3,5 h, antes de añadir entonces la mezcla a agua. Se extrajo tres veces con acetato de etilo y se concentraron las fases orgánicas combinadas a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 50:1). Se obtuvieron 7,24 g (23,6 % d.t.) del producto objetivo en forma de mezcla de isómeros *E/Z* (*E/Z* aprox. 1,2:1).

- 5 CL-EM (procedimiento 4): Isómero 1: $T_R = 1,34$ min; $m/z = 208$; isómero 2: $T_R = 1,42$ min; $m/z = 208$.

Ejemplo 37A

Éster *tert*-butilico del ácido (+/-)-3-(3-amino-4-fluorofenil)butanoico



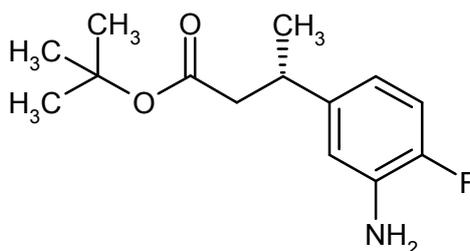
- 10 Se disolvieron 7,24 g (25,74 mmol) de (2*E/Z*)-3-(4-fluoro-3-nitrofenil)but-2-enoato de *tert*-butilo (*E/Z* aprox. 1,2:1) en 200 ml de etanol y se mezclaron con paladio sobre carbón (al 10 %). Se agitó fuertemente la mezcla de reacción durante la noche en atmósfera de hidrógeno a presión normal. Se filtró entonces por Celite y se lavó el residuo dos veces con acetato de etilo. Se concentraron los filtrados combinados y se secó el residuo a alto vacío. Se obtuvieron 6,02 g del producto objetivo (92,4 % d.t.).

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,14 (d, 3H), 1,31 (s, 9H), 2,37 (dd, 2H), 2,95 (c, 1H), 4,98 (s, 2H), 6,36 (ddd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H).

Se separó el racemato anteriormente obtenido en los enantiómeros mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak OJ-H, 5 μm , 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,15 ml; temperatura: 35 $^\circ\text{C}$; eluyente: 65 % de isohexano / 35 % de etanol; flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm]. A partir de 6,0 g de racemato, se obtuvieron 2,44 g de enantiómero 1 (*ejemplo 38A*) y 1,92 g de enantiómero 2 (*ejemplo 39A*):

20 Ejemplo 38A

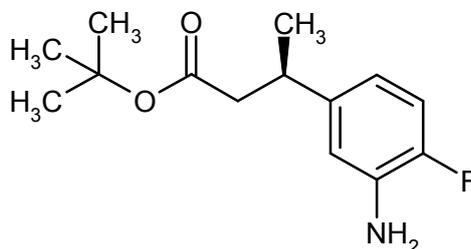
Éster *tert*-butilico del ácido (+)-(3*S*)-3-(3-amino-4-fluorofenil)butanoico



CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,11$ min; $m/z = 254$ ($M+H$) $^+$.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,14 (d, 3H), 1,31 (s, 9H), 2,18-2,46 (m, 2H), 2,95 (c, 1H), 4,99 (s a, 2H), 6,36 (ddd, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H).

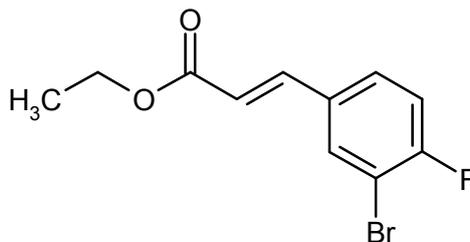
$[\alpha]_D^{20} = +22,5^\circ$, $c = 0,570$, cloroformo.

Ejemplo 39AÉster *terc*-butilico del ácido (-)-(3*R*)-3-(3-amino-4-fluorofenil)butanoicoCL-EM (procedimiento 6): $T_R=1,14$ min; $m/z=254$ (M+H)⁺.

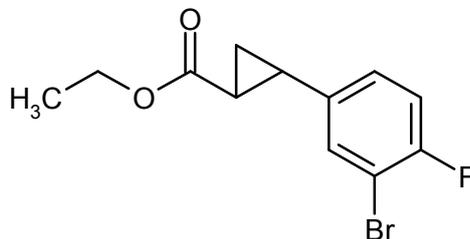
- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,14 (d, 3H), 1,31 (s, 9H), 2,26-2,45 (m, 2H), 2,95 (c, 1H), 4,99 (s a, 2H), 6,36 (ddd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H).

 $[\alpha]_D^{20} = -23,2^\circ$, $c = 0,510$, cloroformo.**Ejemplo 40A**

3-(3-Bromo-4-fluorofenil)acrilato de etilo



- 10 Se añadieron 9,65 g (111 mmol) de dióxido de manganeso a una solución de 6,5 g (31,7 mmol) de alcohol 3-bromo-4-fluorobencílico y 13,25 g (38 mmol) de etoxicarbonilmetilfosforano en 390 ml de tolueno. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo, se mezcló después de 1 h con otros 9,65 g de dióxido de manganeso y se calentó después a reflujo durante la noche. Después de enfriar, se filtró la mezcla por Celite y se concentró el filtrado. Se sometió a cromatografía ultrarrápida el residuo en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Se obtuvieron 7,05 g (81 % d.t.) del producto objetivo en forma de una mezcla de isómeros *E/Z*.

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,33$ min y 1,35 min; $m/z = 273/275$ (M+H)⁺.**Ejemplo 41A***rac*-2-(3-Bromo-4-fluorofenil)-*trans*-ciclopropanocarboxilato de etilo

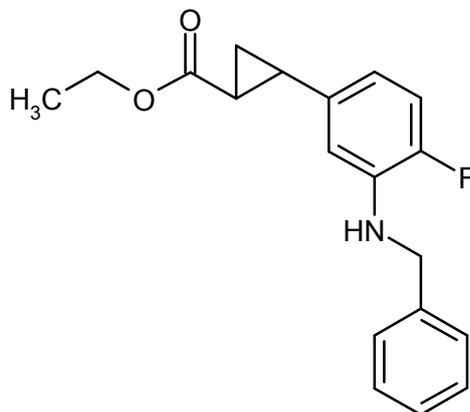
- 20 Se dispusieron bajo atmósfera de argón 381 mg (9,52 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite de parafina) en 20 ml de DMSO y se mezclaron a TA en una porción con 2,1 g (9,52 mmol) de yoduro de trimetilsulfoxonio. Después de terminado el desprendimiento de gases, se añadieron gota a gota lentamente 2,0 g (7,3 mmol) de 3-(3-bromo-4-fluorofenil)acrilato de etilo disuelto en 10 ml de DMSO. Se calentó a 50 °C la mezcla de reacción durante la noche, se enfrió entonces a TA y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice sin procesamiento adicional (fase móvil isohexano/acetato de etilo 100:1). Se obtuvieron 907 mg (43 % d.t.) del producto objetivo.

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,20$ min; $m/z = 289$ (M+H)⁺.CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 5,85$ min; $m/z = 287/289$ (M+H)⁺.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,20-1,33 (m, 4H), 1,56-1,63 (m, 1H), 1,80-1,88 (m, 1H), 2,43-2,52 (m, 1H), 4,17 (c, 2H), 7,00-7,06 (m, 2H), 7,28 (d, 1H).

Ejemplo 42A

rac-2-[3-(Bencilamino)-4-fluorofenil]-*trans*-ciclopropanocarboxilato de etilo



5

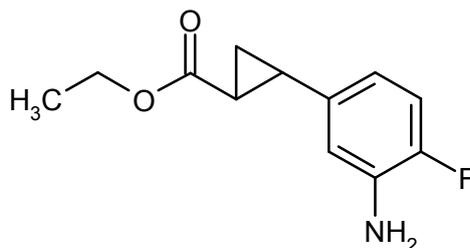
Se suspendieron bajo atmósfera de argón 361,5 mg (3,8 mmol) de *tert*-butilato de sodio en 12,9 ml de tolueno y se mezclaron consecutivamente con 900 mg (3,1 mmol) de (+/-)-*trans*-2-(3-bromo-4-fluorofenil)ciclopropanocarboxilato de etilo, 403 mg (3,8 mmol) de bencilamina, 28,7 mg (0,03 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio y 19,5 mg (0,03 mmol) de *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo. Se calentó la mezcla a 100 °C durante 4 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción a TA, se mezcló con 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de solución saturada de cloruro de amonio y se filtró por Celite. Se separó la fase orgánica, se lavó respectivamente con 50 ml de solución saturada de cloruro de amonio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 262 mg del compuesto objetivo con una pureza de un 66 % (18 % d.t.).

10

15 CL-EM (procedimiento 6): T_R = 1,28 min; m/z = 314 ($M+H$) $^+$.

Ejemplo 43A

rac-2-[3-Amino-4-fluorofenil]-*trans*-ciclopropanocarboxilato de etilo



20

Se disolvieron 262 mg (pureza 66 %, 0,55 mmol) de (+/-) 2-[3-(bencilamino)-4-fluorofenil]-*trans*-ciclopropanocarboxilato de etilo, disuelto en 5 ml de etanol/THF (1:1), se mezclaron con 26 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) y se hidrogenaron durante 24 h a TA a 100 kPa de presión de hidrógeno. A continuación, se filtró la mezcla de reacción por Celite, se lavó después el residuo con metanol y se concentró el filtrado. Se purificó el producto bruto así obtenido mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 87 mg (69 % d.t.) del compuesto del título.

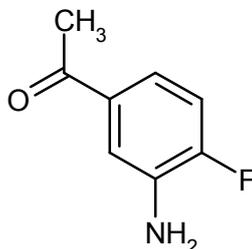
CL-EM (procedimiento 6): T_R = 0,96 min; m/z = 224 ($M+H$) $^+$.

25

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 1,17-1,23 (m, 3H), 1,23-1,28 (m, 1H), 1,39 (dt, 1H), 1,67-1,81 (m, 1H), 2,21-2,31 (m, 1H), 4,09 (c, 2H), 6,31 (ddd, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,86 (dd, 1H).

Ejemplo 44A

3-Amino-4-fluoroacetofenona

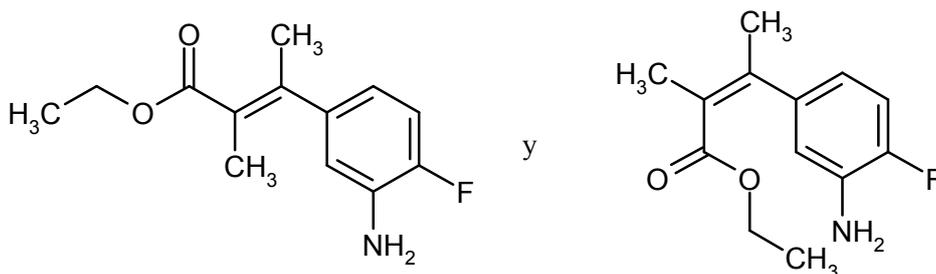


5 Se añadió gota a gota a 0 °C una solución de 11,1 g (89 mmol) de cloruro de estaño dihidratado en 12 ml de agua durante 15 min a una solución de 3 g (16,4 mmol) de 4-fluoro-3-nitroacetofenona en 7,8 ml de ácido clorhídrico 12 N. A continuación, se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 15 min y se agitó después durante la noche a TA. Se vertió la mezcla de reacción después sobre hielo, se llevó a pH 12 con lejía de sosa al 50 % y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con solución saturada de sal común, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se obtuvieron 2,47 g (90 % de pureza, 87 % d. t.) del compuesto objetivo.

10 CL-EM (procedimiento 5): $T_R=1,32$ min; $m/z= 154$ (M+H)⁺.

Ejemplo 45A y Ejemplo 46A

(2E)-3-(3-Amino-4-fluorofenil)-2-metilbut-2-enoato de etilo y
(2Z)-3-(3-amino-4-fluorofenil)-2-metilbut-2-enoato de etilo



15 Se añadieron gota a gota lentamente a 0 °C 6,92 ml (7,68 g; 32,3 mmol) de éster trietilico del ácido 2-fosfonopropiónico a una suspensión de 1,29 g de hidruro de sodio (al 60 % en aceite de parafina; 32,3 mmol) en 24,7 ml de THF. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min y a continuación se mezcló con 2,47 g (90 % de pureza, 14,5 mmol) de 3-amino-4-fluoroacetofenona. Se agitó la mezcla de reacción en primer lugar durante 1 h a TA, a continuación durante 2 h a reflujo, y entonces de nuevo se enfrió a TA y se agitó durante la noche. Se vertió entonces la preparación sobre agua y se extrajo tres veces respectivamente con 100 ml de acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se concentraron y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil tolueno/acetato de etilo 5:1). Se obtuvieron en forma separada 612 mg (15 % d.t.) del isómero 2E (ejemplo 45A) y 529 mg (13 % d.t.) del isómero 2Z (ejemplo 46A).

Isómero 2E (ejemplo 45A):

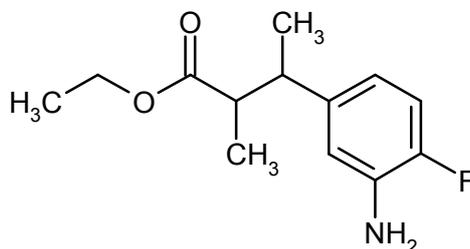
25 CL-EM (procedimiento 6): $T_R= 1,05$ min; $m/z= 238$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22-1,29 (m, 3H), 1,69 (d, 3H), 2,11 (d, 3H), 4,17 (d, 2H), 6,30 (ddd, 1H), 6,56 (dd, 1H), 6,97 (dd, 1H).

Isómero 2Z (ejemplo 46A):

CL-EM (procedimiento 6): $T_R= 0,99$ min; $m/z= 238$ (M+H)⁺.

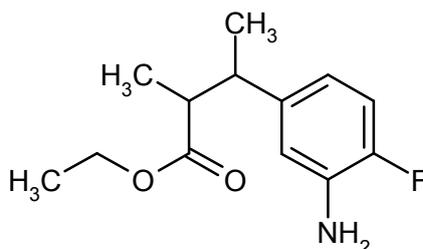
30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,85 (t, 3H), 1,86-1,92 (m, 3H), 1,94-2,01 (m, 3H), 3,82 (c, 2H), 6,24 (ddd, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,87 (dd, 1H).

Ejemplo 47A*rac-treo*-3-(3-Amino-4-fluorofenil)-2-metilbutanoato de etilo

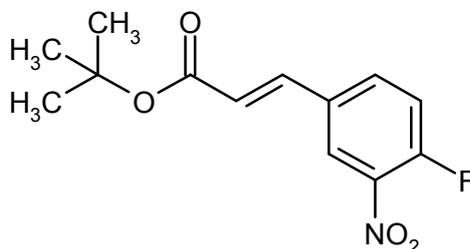
- 5 Se añadieron 4,8 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) a una solución de 48 mg (0,2 mmol) (2*E*)-3-(3-amino-4-fluorofenil)-2-metilbut-2-enoato de etilo en 5 ml de metanol. Se hidrogenó la mezcla de reacción durante la noche a 100 kPa de presión de hidrógeno. A continuación, se filtró a través de Celite y se concentró el filtrado. Se obtuvieron 35,8 mg (74 % d.t.) del compuesto del título, que contenían aprox. un 20 % del isómero *eritro*.

CL-EM (Procedimiento 6): $T_R = 1,02$ min; $m/z = 240$ (M+H)⁺.**Ejemplo 48A**

- 10 *rac-eritro*-3-(3-Amino-4-fluorofenil)-2-metilbutanoato de etilo



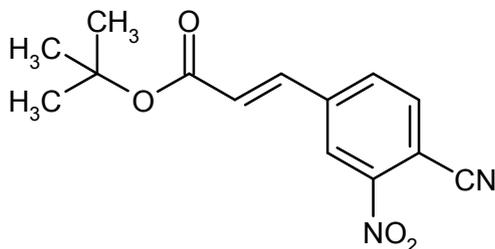
- 15 Se añadieron 3 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) a una solución de 30 mg (0,13 mmol) de (2*Z*)-3-(3-amino-4-fluorofenil)-2-metilbut-2-enoato de etilo en 3,1 ml de metanol. Se hidrogenó la mezcla de reacción durante la noche a 100 kPa de presión de hidrógeno. A continuación, se filtró a través de Celite y se concentró el filtrado. Se obtuvieron 22,5 mg (74 % d.t.) del compuesto del título, que contenía aprox. un 5 % del isómero *treo*.

CL-EM (Procedimiento 6): $T_R = 1,04$ min; $m/z = 240$ (M+H)⁺.**Ejemplo 49A**(2*E*)-3-(4-Fluoro-3-nitrofenil)acrilato de *terc*-butilo

- 20 Se dispusieron bajo atmósfera de argón 0,65 g de hidruro de sodio (al 60 % en aceite de parafina; 16,3 mmol) en 25 ml de THF y se enfriaron hasta 0 °C. A continuación, se añadieron gota a gota lentamente 4,29 g (17 mmol) de éster *terc*-butílico del ácido dietilfosfonoacético. Después de 30 min de agitación, se añadieron 2,5 g (14,8 mmol) de 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h a TA, se vertió entonces en 100 ml de agua y se extrajo tres veces respectivamente con 100 ml de acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se sometió a cromatografía ultrarrápida el residuo en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 50:1). Se obtuvieron 3,37 g (85 % d.t.) del producto objetivo.
- 25

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 6,45$ min; $m/z = 211$ (M-^tBu)⁺.RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,49 (s, 9H), 6,69 (d, 1H), 7,59-7,76 (m, 2H), 8,19 (ddd, 1H), 8,50 (dd,

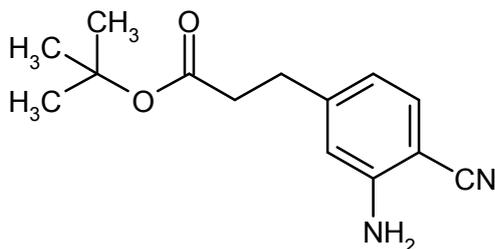
1H).

Ejemplo 50A(2E)-3-(4-Ciano-3-nitrofenil)acrilato de *terc*-butilo

- 5 Se añadieron 134 mg (2,06 mmol) de cianuro de potasio a una solución de 500 mg (1,87 mmol) de (2E)-3-(4-fluoro-3-nitrofenil)acrilato de *terc*-butilo en 5,4 ml de DMF. Después de agitar durante la noche a TA, se purificó directamente la mezcla de reacción mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil mezcla de ciclohexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 57 mg (11 % d.t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 2,40$ min; $m/z = 292$ ($M+NH_4$)⁺.

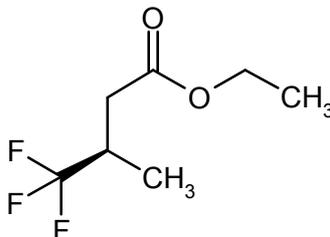
- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,39-1,58 (m, 9H), 6,91 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,26-8,38 (m, 1H), 8,72 (d, 1H).

Ejemplo 51A3-(3-Amino-4-cianofenil)propanoato de *terc*-butilo

- 15 Se añadieron 4,9 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) a una solución de 48,9 mg (0,18 mmol) de (2E)-3-(4-ciano-3-nitrofenil)acrilato de *terc*-butilo en 4,4 ml de etanol. Se hidrogenó la mezcla de reacción durante la noche a TA con 100 kPa de presión de hidrógeno. A continuación, se filtró a través de Celite y se concentró el filtrado. Se obtuvieron 43,5 mg (99 % d.t.) del compuesto objetivo con una pureza de un 85 %.

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,06$ min; $m/z = 247$ ($M+H$)⁺.**Ejemplo 52A**

(3R)-4,4,4-Trifluoro-3-metilbutanoato de etilo



- 25 Se mezclaron lentamente 287 g (1,65 mol) de ácido (3R)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico [A. Gerlach y U. Schulz, *Speciality Chemicals Magazine* 24 (4), 37-38 (2004); n° de acc. CAS 142:179196] en 580 ml de etanol a temperatura ambiente con 133 ml (1,82 mol) de cloruro de tionilo. Se calentó a continuación a 80 °C la solución de reacción y se agitó durante 2 h a esta temperatura. Después, se enfrió a temperatura ambiente, se mezcló lentamente con 250 ml de agua y se extrajo tres veces con 150 ml de *terc*-butilmetil éter cada vez. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se retiró el disolvente a vacío a 30 °C y una presión de 30 kPa. Se destiló el producto bruto a continuación a 10 kPa y una temperatura de cabeza de 65 °C. Se aislaron 225,8

g (113 mol, 74 % d.t.) del compuesto del título en forma de líquido incoloro.

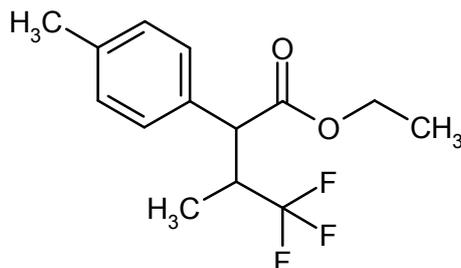
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 4,10 (2H, c), 2,88-2,72 (1H, m), 2,66-2,57 (1H, m), 2,46-2,36 (1H, m), 1,19 (3H, t), 1,11 (3H, d).

CG-EM (procedimiento 1): $T_R=1,19$ min; $m/z=184$ (M) $^+$.

5 $[\alpha]_D^{20}=+16,1^\circ$, $c=0,41$, metanol.

Ejemplo 53A

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



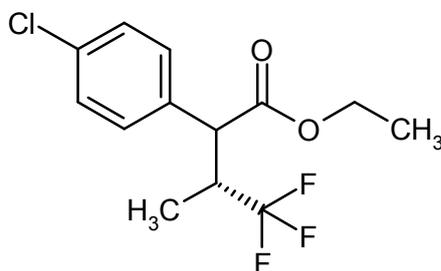
10 Se dispusieron bajo atmósfera de argón 196,9 mg (0,88 mmol) de acetato de paladio (II) y 724,8 mg (1,84 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo en 50 ml de tolueno anhidro. Se mezcló lentamente la solución de reacción a continuación con 43,8 ml (43,8 mmol) de una solución 1 M de hexametildisilazida de litio en THF y se agitó durante 10 min a TA. A continuación, se enfrió la solución de reacción a -10°C , se mezcló lentamente con 7 g (38,0 mmol) de (+/-)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo y se agitó después durante 10 min a -10°C . Después, se añadieron gota a gota 5 g (29,2 mmol) de 4-bromotolueno, disuelto en 50 ml de tolueno, y se calentó la solución de reacción primero a TA y después a 80°C . Se agitó la mezcla durante 2 h a esta temperatura, se enfrió entonces a TA y se agitó después durante la noche. Después de finalizar la reacción, (control de TLC; fase móvil ciclohexano/diclorometano 2:1), se filtró la mezcla de reacción por tierra de diatomeas, se lavó el residuo varias veces con acetato de etilo y se concentraron los filtrados combinados a vacío. Se purificó por cromatografía el producto bruto en gel de sílice (fase móvil éter de petróleo/diclorometano 4:1 \rightarrow 3:1). Se aislaron 3,91 g (14,3 mmol, 48,8 % d.t.) del compuesto del título en forma de líquido incoloro.

20 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,26 (2H, d), 7,20-7,12 (2H, m), 4,17-3,95 (2H, m), 3,74 (0,25H, d), 3,66 (0,75H, d), 3,35-3,07 (1H, m), 2,29 (2,25H, s), 2,28 (0,75H, s), 1,17 (0,75H, d), 1,11 (3H, t), 0,76 (2,25H, d).

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

25 Ejemplo 54A

(*3R*)-2-(4-Clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo



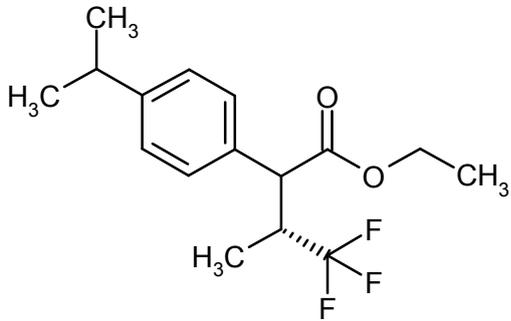
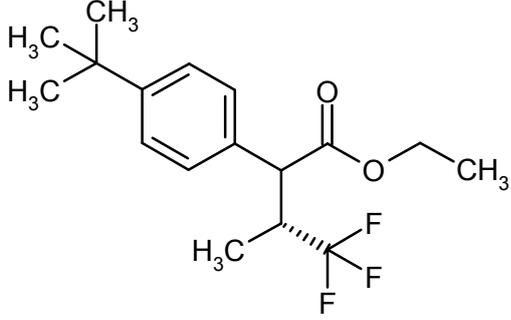
30 Preparación de la solución A: Se enfriaron hasta -10°C a -20°C 163,9 ml de una solución 1 M de hexametildisilazida de litio en tolueno bajo atmósfera de argón (enfriamiento mediante acetona/hielo seco), y se mezclaron lentamente con 20 g (108,6 mmol) de (*3R*)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo, disuelto en 150 ml de tolueno, cuidando que no se superara una temperatura de -10°C . A continuación, se agitó la solución durante 10 min como máximo a -10°C .

35 Preparación de la solución B: Se disolvieron 27,03 g (141,2 mmol) de 1-bromo-4-clorobenceno bajo atmósfera de argón a TA en 100 ml de tolueno, y se mezclaron con 731 mg (3,26 mmol) de acetato de paladio (II) y 2,693 g (6,84 mmol) de 2'-(diciclohexilfosfanil)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina. Se agitó después la solución durante 10 min a TA.

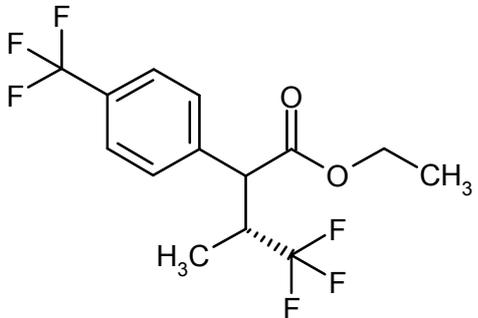
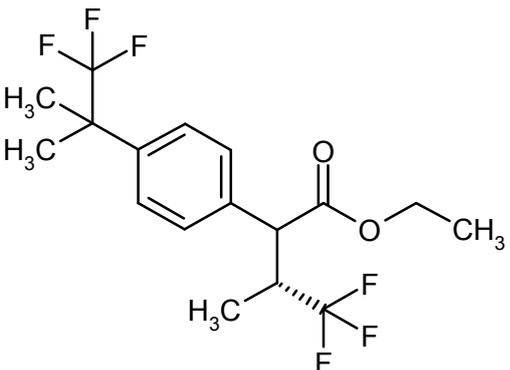
En primer lugar, se retiró el baño de enfriamiento de la solución A. A continuación, se añadió gota a gota lentamente la solución B a la solución A todavía fría. Se calentaron a TA las soluciones ahora combinadas y se agitó durante 1 h a esa temperatura. A continuación, se calentó la solución de reacción a 80 °C (temperatura interna) y se agitó durante 3 h a esa temperatura. Después, se enfrió la solución de reacción lentamente a TA y se agitó después durante otras 12 h. Se filtró entonces la mezcla de reacción por tierra de diatomeas, se lavó después el residuo varias veces con tolueno y se concentraron los filtrados combinados a vacío. Se purificó por cromatografía en gel de sílice el producto bruto obtenido (fase móvil ciclohexano/diclorometano 4:1). Se aislaron 27,4 g (92,98 mmol, 86 % d.t.) del compuesto del título en forma de aceite amarillo en una relación diastereomérica de 3:1.

5 CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 4,45$ min; $m/z = 294$ (M^+) (diastereómero 1); $T_R = 4,48$ min; $m/z = 294$ (M^+) (diastereómero 2).

Se obtuvieron los siguientes compuestos de manera análoga a los ejemplos de síntesis 53A y 54A:

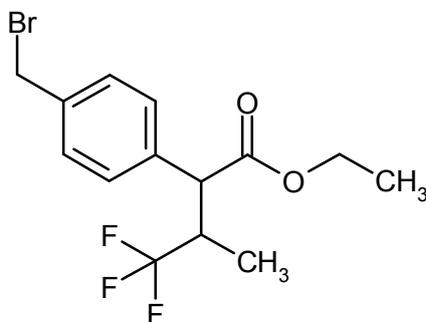
Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
55A	<p>(3R)-4,4,4-Trifluoro-2-(4-isopropilfenil)-3-metilbutanoato de etilo</p>  <p>(a partir de 1-bromo-4-isopropilbenceno y (3R)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo)</p>	<p>CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 4,61$ min; $m/z = 302$ (M^+) (diastereómero 1); $T_R = 4,64$ min; $m/z = 302$ (M^+) (diastereómero 2).</p>
56A	<p>(3R)-2-(4-<i>tert</i>-Butilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo</p>  <p>(a partir de 1-bromo-4-<i>tert</i>-butilbenceno y (3R)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo)</p>	<p>CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 4,83$ min; $m/z = 317$ ($M+H^+$) (diastereómero 1); $T_R = 4,85$ min; $m/z = 317$ ($M+H^+$) (diastereómero 2).</p> <p>EM (IQD): $m/z = 334$ ($M+NH_4^+$).</p>

(Continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
57A	<p>(3R)-4,4,4-Trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]butanoato de etilo</p>  <p>(a partir de 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno y (3R)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo)</p>	CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 3,38$ min; $m/z = 328$ (M) ⁺ (<i>diastereómero</i> 1); $T_R = 3,42$ min; $m/z = 328$ (M) ⁺ (<i>diastereómero</i> 2).
58A	<p>(3R)-4,4,4-Trifluoro-3-metil-2-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil]butanoato de etilo</p>  <p>(a partir de 1-bromo-4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)benceno y (3R)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo)</p>	CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 4,68$ min; $m/z = 370$ (M) ⁺ .

Ejemplo 59A

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



5

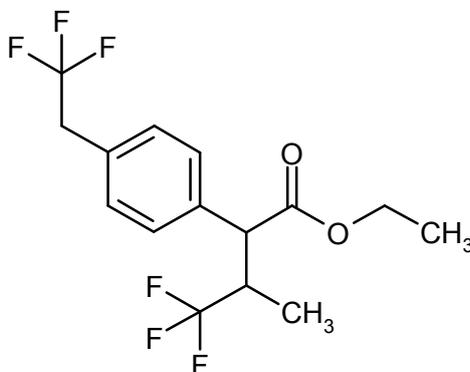
Se agitaron a reflujo durante la noche 2,25 g (8,2 mmol) de 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilfenil)butanoato de etilo, 1,53 g (8,6 mmol) de *N*-bromosuccinimida y 67 mg (0,41 mmol) de 2,2'-azobis-2-metilpropanonitrilo en 36 ml de triclorometano. Después de finalizar la reacción, se separó por filtración la succinimida, se lavó después el residuo de filtrado con diclorometano y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó por cromatografía en gel de sílice el producto bruto (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 40:1). Se aislaron 2,667 g (7,5 mmol, 92 % d.t.) de un aceite amarillento.

10

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

Ejemplo 60A

4,4,4-Trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]butanoato de etilo



5

Se mezclaron 3,77 g (10,67 mmol) de 2-[4-(bromometil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo en 40 ml de 1-metilpirrolidin-2-ona con 529 mg (2,78 mmol) de yoduro de cobre (I) y 4 g (20,82 mmol) de 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo y se agitó durante la noche a 80 °C. Después de realizada la reacción, se vertió lentamente la solución de reacción sobre 100 ml de agua con hielo. Se extrajo a continuación la mezcla obtenida tres veces con dietil éter. Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio. Después de filtrar, se retiró el disolvente a vacío. Se purificó por cromatografía en gel de sílice el producto bruto obtenido (fase móvil ciclohexano/diclorometano 4:1). Se aislaron 1,48 g (4,32 mmol, 41 % d.t.) del compuesto del título en forma de un aceite amarillento.

10

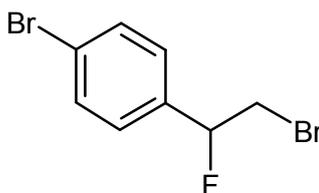
CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 4,06$ min; $m/z = 342$ (M)⁺ (diastereómero 1); $T_R = 4,09$ min; $m/z = 342$ (M)⁺ (diastereómero 2).

15

EM (IQD): $m/z = 360$ (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 61A

1-Bromo-4-(2-bromo-1-fluoroetil)benceno



Se disolvieron 5,0 g (27,31 mmol) de 4-bromoestireno en 40 ml de diclorometano, se enfriaron hasta 0 °C y se mezclaron con 13,21 g (81,94 mmol) de trifluorhidrato de trietilamina. A continuación, se añadieron 5,83 g (32,78 mmol) de *N*-bromosuccinimida en tres porciones. Se agitó la mezcla durante la noche a TA. Después de diluir con diclorometano, se añadió la mezcla de reacción a agua con hielo. Se lavó la fase orgánica consecutivamente con ácido clorhídrico 1 N, agua y solución de hidrogenocarbonato de sodio saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil pentano). Se aislaron 4,14 g (53,8 % d.t.) del compuesto del título.

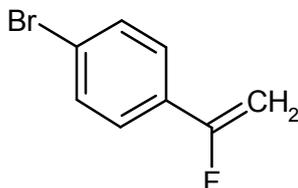
25

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 4,94$ min; $m/z = 277/281/283$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 3,75-4,04 (m, 2H), 5,84 (dt, 1H), 7,31-7,51 (m, 2H), 7,55-7,78 (m, 2H).

Ejemplo 62A

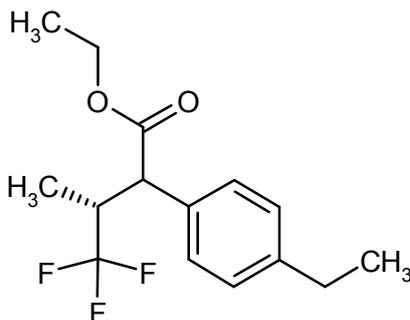
1-Bromo-4-(1-fluorovinil)benceno



5 Se añadieron 796 mg (7,09 mmol) de *tert*-butilato de potasio en varias porciones a una solución enfriada a 0 °C de 1,0 g (3,55 mmol) de 1-bromo-4-(2-bromo-1-fluoroetil)benceno en 10 ml de pentano. Se agitó la suspensión resultante durante 30 min a 0 °C y entonces durante 1 h a TA. Se separó por filtración el sólido y se lavó el filtrado con solución saturada de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró cuidadosamente a vacío. Se obtuvieron 0,61 g (85,6 % d.t.) del compuesto del título.

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 3,14$ min; $m/z = 200/202$ (M+H)⁺

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 5,10 (dd, 1H), 5,47 (dd, 1H), 7,48-7,61 (m, 2H), 7,62-7,72 (m, 2H).

Ejemplo 63AÉster etílico del ácido (3*R*)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (*mezcla diastereomérica*)

15 Se enfriaron hasta -10 °C 24,4 ml (24,4 mmol) de una solución de hexametildisilazida de litio 1 M en tolueno y se mezclaron gota a gota con una solución de 3,0 g (16,29 mmol) de (3*R*)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo en 15 ml de tolueno abs. Se agitó después la mezcla durante 10 min. A continuación, se añadió gota a gota a -10 °C una solución preparada previamente de 3,92 g (21,18 mmol) de 1-bromo-4-etilbenceno, 110 mg (0,49 mmol) de acetato de paladio (II) y 404 mg (1,03 mmol) de 2'-diclohexilfosfino-2-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo en 20 ml de tolueno abs.

20 Se agitó la mezcla de reacción resultante en primer lugar durante 1 h a TA, y después durante 3 h a 80 °C. Después, se concentró la mezcla a vacío y se recogió el residuo en acetato de etilo y se añadió a agua. Se reextrajo la fase acuosa con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de amonio y solución saturada de cloruro de sodio, y se concentraron a vacío. Se obtuvieron a partir del residuo después de cromatografía en gel de sílice (fase móvil: en primer lugar ciclohexano, y después gradiente de ciclohexano/acetato de etilo 200:1 → 50:1) 3,051 g del compuesto del título (64,9 % d.t., relación diastereomérica de aprox. 3:1).

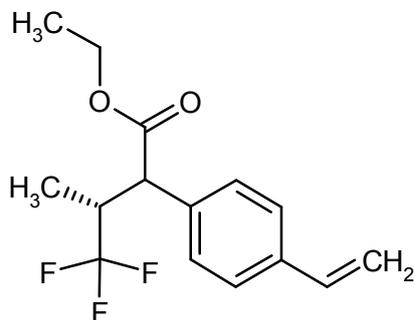
25 CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,52$ min; $m/z = 289$ (M+H)⁺ (diastereómero secundario); $T_R = 1,54$ min; $m/z = 289$ (M+H)⁺ (diastereómero principal).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): Diastereómero principal: δ [ppm] = 0,76 (d, 3H), 1,13 (t, 3H), 1,17 (t, 3H), 2,55-2,63 (m, 2H), 3,21-3,31 (m, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,95-4,16 (m, 2H), 7,15-7,23 (m, 2H), 7,25-7,31 (m, 2H).

30 De modo análogo, a partir de (3*R*)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo y el correspondiente bromuro de fenilo, se prepararon ambos de los siguientes compuestos:

Ejemplo 64A

Éster etílico del ácido (3*R*)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-vinilfenil)butanoico (*mezcla diastereomérica*)

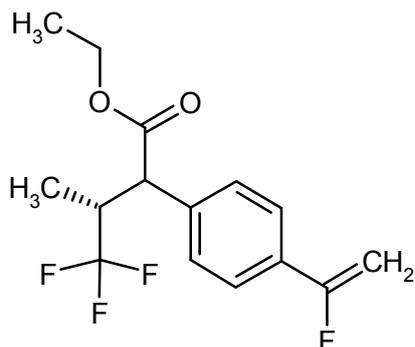


CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 4,64$ min y $4,66$ min; $m/z = 286$ (M)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): Diastereómero principal: δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 1,12 (t, 3H), 3,22-3,32 (m, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,99-4,17 (m, 2H), 5,28 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,45-7,51 (m, 2H).

Ejemplo 65A

Éster etílico del ácido (3*R*)-4,4,4-trifluoro-2-[4-(1-fluorovinil)fenil]-3-metilbutanoico



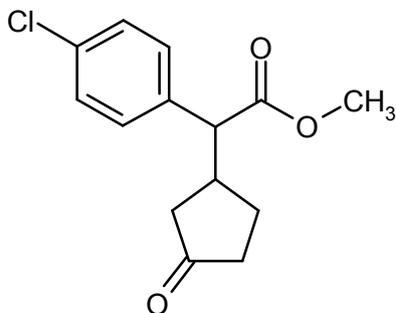
- 10 CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 4,60$ min y $4,63$ min; $m/z = 304$ (M)⁺.

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,29$ min y $1,30$ min; $m/z = 279$.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): Diastereómero principal: δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 1,12 (t, 3H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,99-4,17 (m, 2H), 4,97 (dd, 1H), 5,42 (dd, 1H), 7,46-7,49 (m, 2H), 7,63 (d, 2H).

Ejemplo 66A

- 15 (4-Clorofenil)-(3-oxociclopentil)acetato de metilo



- 20 Se dispusieron bajo atmósfera de argón 14,8 ml (105,6 mmol) de diisopropilamina en 150 ml de THF, se enfriaron hasta -30 °C y se mezclaron lentamente con 42,3 ml (105,75 mmol) de una solución de n-butil-litio 2,5 M en hexano. A continuación, se calentó la solución de reacción a -20 °C, se mezcló lentamente con 15 g (81,25 mmol) de (4-clorofenil)acetato de metilo, disuelto en 90 ml de THF, y se agitó después durante 2 h a esa temperatura. Se enfrió entonces la solución de reacción a -78 °C y se mezcló lentamente con 7,2 ml (86,1 mmol) de 2-ciclopenten-1-ona,

disuelta en 60 ml de THF. Después de terminada la adición, se agitó la solución durante 1 h a esta temperatura. Después del control de TLC (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 9:1), se mezcló la preparación con solución saturada de cloruro de amonio y se recogió en acetato de etilo. Se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio. Después de filtrar, se retiró el disolvente a vacío.

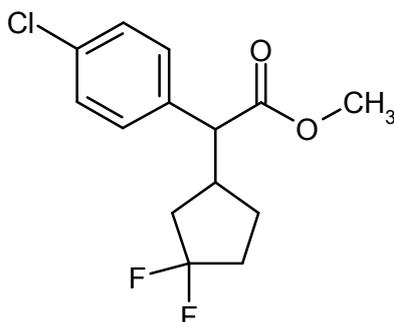
5 Se purificó el producto bruto por cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Se aislaron 15,65 g (58,67 mmol, 72 % d.t.) del compuesto del título en forma de un aceite amarillento.

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 7,02$ min; $m/z = 266$ (M^+) (diastereómero 1); $T_R = 7,04$ min; $m/z = 266$ (M^+) (diastereómero 2).

EM (IQD): $m/z = 284$ ($M + NH_4$)⁺.

10 Ejemplo 67A

(4-Clorofenil)-(3,3-difluorociclopentil)acetato de metilo



Se dispusieron bajo atmósfera de argón 82,5 ml (82,14 mmol) de una solución al 50 % de 1,1'-[(trifluoro- λ^4 -sulfanil)imino]bis-(2-metoxietano) (Desoxofluor) en THF, se diluyó con 200 ml de tolueno, se enfrió a 5 °C y se mezcló lentamente con 744 μ l (5,87 mmol) de una solución 1 M de complejo de trifluoruro de boro-dietil éter. Se agitó después la mezcla durante 2 h a 5 °C. A continuación, se mezcló lentamente la solución de reacción con 15,65 g (58,67 mmol) de (4-clorofenil)-(3-oxociclopentil)acetato de metilo, disuelto en 200 ml de tolueno, se calentó entonces a 55 °C y se agitó después durante 60 h a esta temperatura. Se añadió después la mezcla de reacción a una mezcla enfriada a 0 °C compuesta por 100 ml de tolueno y 100 ml de lejía de sosa 2 N. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se retiró el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 7:1). Se aislaron 13,24 g (45,86 mmol, 78 % d.t.) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

15 Se agitó después la mezcla durante 2 h a 5 °C. A continuación, se mezcló lentamente la solución de reacción con 15,65 g (58,67 mmol) de (4-clorofenil)-(3-oxociclopentil)acetato de metilo, disuelto en 200 ml de tolueno, se calentó entonces a 55 °C y se agitó después durante 60 h a esta temperatura. Se añadió después la mezcla de reacción a una mezcla enfriada a 0 °C compuesta por 100 ml de tolueno y 100 ml de lejía de sosa 2 N. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se retiró el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 7:1). Se aislaron 13,24 g (45,86 mmol, 78 % d.t.) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

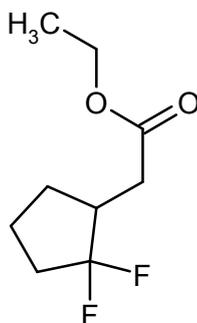
20 Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se retiró el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 7:1). Se aislaron 13,24 g (45,86 mmol, 78 % d.t.) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

EM (IQD): $m/z = 306$ ($M + NH_4$)⁺.

25 CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 5,83$ min; $m/z = 288$ (M^+) (diastereómero 1); $T_R = 5,86$ min; $m/z = 288$ (M^+) (diastereómero 2).

Ejemplo 68A

(+/-) (2,2-Difluorociclopentil)acetato de etilo



30 Se añadieron gota a gota a TA 17,0 g (99,88 mmol) de (+/-)-2-oxociclopentilacetato de etilo a una solución de 52,8 ml (399,5 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) en 150 ml de diclorometano abs. Se calentó a reflujo la mezcla durante la noche. Después de enfriar, se agregaron otros 13,2 ml (99,88 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) y se agitó la mezcla de nuevo durante 36 h a reflujo. Después de enfriar, se diluyó con diclorometano, se mezcló cuidadosamente con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se agitó

entonces fuertemente. Se lavó la fase orgánica consecutivamente con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, dos veces con ácido clorhídrico 1 N y con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se aisló a partir del residuo marrón oscuro el producto mediante cromatografía en columna en gel de sílice (fase móvil pentano/diclorometano 10:1 → 1:1). Se obtuvieron 7,52 g (39 % d.t.) del compuesto del título.

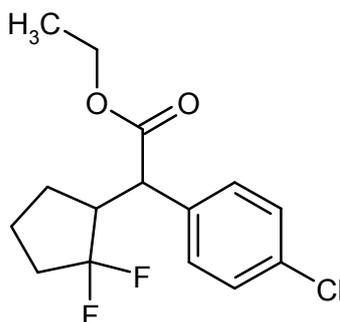
5

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 2,88$ min; $m/z = 172$.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 1,18 (t, 3H), 1,33-1,48 (m, 1H), 1,61-1,77 (m, 2H), 1,92-2,20 (m, 3H), 2,24-2,38 (m, 1H), 2,43-2,60 (m, 2H), 4,07 (c, 2H).

Ejemplo 69A

10 Éster etílico del ácido (4-clorofenil)-(2,2-difluorociclopentil)acético (*mezcla diastereomérica*)



Se enfriaron hasta -20 °C 22,6 ml (22,6 mmol) de una solución 1 M de hexametildisilazida de litio y se mezcló gota a gota con una solución de 2,90 g (15,09 mmol) de (+/-)-(2,2-difluorociclopentil)acetato de metilo en 20 ml de tolueno. abs. Se agitó la mezcla durante 10 min a 20 °C. Después de retirar el enfriamiento, se añadió gota a gota una solución preparada previamente de 3,75 g (19,61 mmol) de 4-bromoclorobenceno, 110 mg (0,49 mmol) de acetato de paladio (II) y 374 mg (0,95 mmol) de 2'-diclohexilfosfino-2-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo en 20 ml de tolueno abs. Se agitó la mezcla de reacción resultante en primer lugar durante 1 h a TA y después durante 2 h a 90 °C. Después de enfriar, se añadió la mezcla de reacción a agua. Se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo, se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. A partir del residuo, se obtuvieron después de cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 50:1) 2,70 g del compuesto del título (59,1 % d.t. relación diastereomérica de aprox. 1:4,3).

15

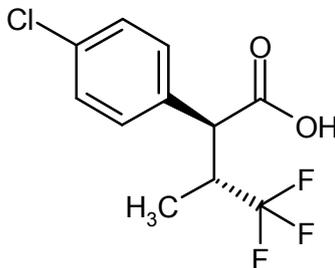
20

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 6,09$ min y $6,20$ min.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 1,01-1,27 (m, 3H), 1,37-1,50 (m, 1H), 1,51-1,75 (m, 3H), 1,94-2,23 (m, 3H), 2,84-3,07 (m, 1H), 3,55-3,79 (m, 1H), 3,93-4,20 (m, 2H), 7,29-7,53 (m, 4H).

25 Ejemplo 70A

Ácido (+)-(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico



Se disolvieron 5,086 g (17,26 mmol) de (3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo en 68 ml de dioxano y se mezclaron con 34 ml de lejía de sosa 1 N. Se agitó la preparación durante 2 h a 50 °C. Se acidificó entonces la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 N a pH 1 y se extrajo varias veces con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se obtuvieron 3,9 g (14,63 mmol, 85 % d.t., 83 % de) del compuesto objetivo.

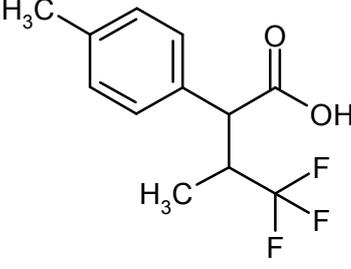
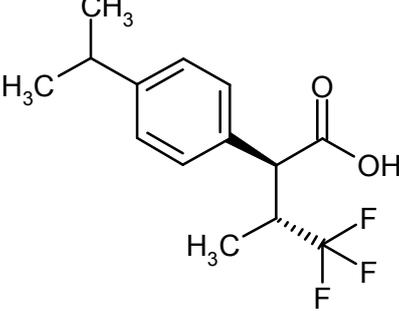
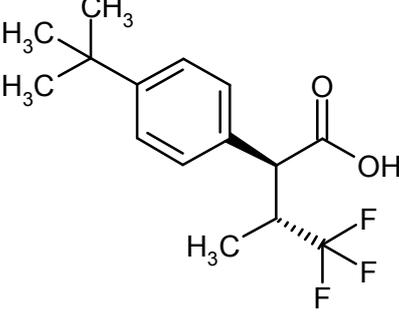
30

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ /ppm): 12,95-12,73 (1H, s a), 7,49-7,34 (4H, m), 3,68 (1H, d), 3,31-3,18 (1H, m), 1,20 (0,25H, d), 0,78 (2,75H, d).

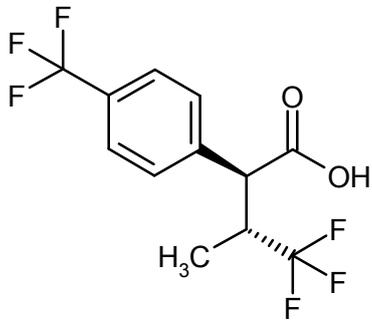
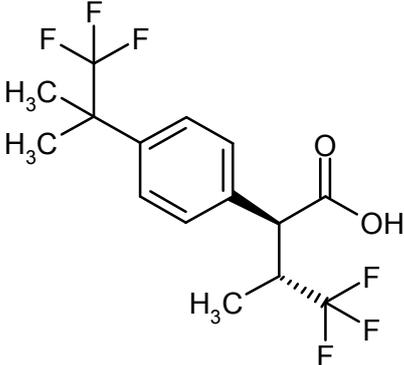
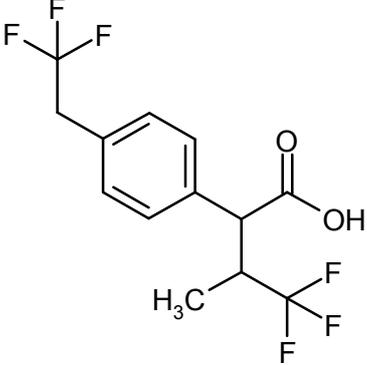
CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 4,85$ min; $m/z = 266$ (M)⁺.

$[\alpha]_D^{20} = +57,2^\circ$, $c = 0,41$, metanol.

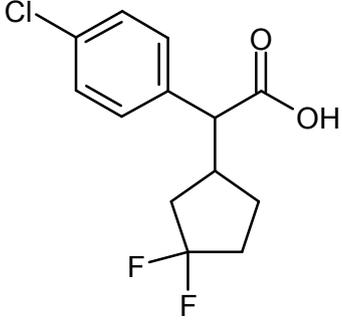
Se prepararon los compuestos indicados en la siguiente tabla de manera análoga al ejemplo de síntesis 70A:

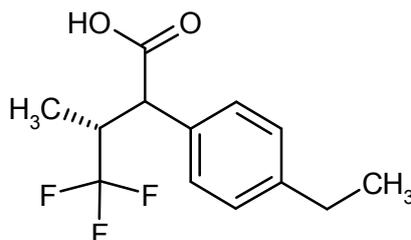
Ejemplo	Nombre / Estructura / Reactantes	Datos analíticos
71A	<p>Ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilfenil)butanoico</p>  <p>(a partir de 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilfenil)butanoato de etilo)</p>	<p>CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 4,48$ min; $m/z = 246$ (M)⁺.</p>
72A	<p>Ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-2-(4-isopropilfenil)-3-metilbutanoico</p>  <p>(a partir de (3<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-2-(4-isopropilfenil)-3-metilbutanoato de etilo)</p>	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,56 (1H, s a), 7,25 (4H, c), 3,56 (1H, d), 3,28-3,16 (1H, m), 2,94-2,81 (1H, m), 1,19 (6H, d), 0,75 (3H, d).</p> <p>CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 4,93$ min; $m/z = 274$ (M)⁺.</p>
73A	<p>Ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-<i>terc</i>-butilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>  <p>(a partir de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-<i>terc</i>-butilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo)</p>	<p>CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 5,15$ min; $m/z = 288$ (M)⁺.</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Reactantes	Datos analíticos
74A	<p>Ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]butanoico</p>  <p>(a partir de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]butanoato de etilo)</p>	<p>CG-EM (procedimiento 1): $T_R=$ 3,85 min; $m/z=$ 300 (M)⁺.</p>
75A	<p>Ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil]butanoico</p>  <p>(a partir de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil]butanoato de etilo)</p>	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 12,90-12,40 (1H, s a), 7,53 (2H, d), 7,40 (2H, d), 3,69 (0,11H, d), 3,64 (0,89H, d), 3,30-3,20 (1H, m), 1,55 (6H, s), 1,21 (0,33H, d), 0,76 (2,67H, d).</p> <p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R=$ 1,19 min; $m/z=$ 341 ($M-H$)⁻.</p>
76A	<p>Ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]butanoico</p>  <p>(a partir de 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]butanoato de etilo)</p>	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 12,95-12,59 (1H, s a), 7,37 (4H, c), 3,70-3,57 (3H, m), 3,30-3,18 (1H, m), 0,76 (3H, d).</p> <p>CG-EM (procedimiento 8): $T_R=$ 4,45 min; $m/z=$ 315 ($M+H$)⁺.</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Reactantes	Datos analíticos
77A	<p>Ácido (4-clorofenil)-(3,3-difluorociclopentil)acético</p>  <p>(a partir de (4-clorofenil)-(3,3-difluorociclopentil)acetato de metilo)</p>	<p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 12,59 (1H, s a), 7,38 (4H, c), 3,51 (0,5H, d), 3,48 (0,5H, d), 2,77-2,60 (1H, m), 2,42-2,27 (0,5H, m), 2,26-1,20 (5,5H, m).</p> <p>CG-EM (procedimiento 1): $T_R=6,33$ min; $m/z=274$ (M^+) (<i>diastereómero 1</i>); $T_R=6,38$ min; $m/z=274$ (M^+) (<i>diastereómero 2</i>).</p>

Ejemplo 78AÁcido (3R)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (*mezcla diastereomérica*)

- 5 Se disolvieron 3,0 g de éster etílico del ácido (3R)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (aprox. 88 % de pureza, aprox. 9,16 mmol; mezcla diastereomérica) en una mezcla de 12,4 ml cada uno de metanol, THF y agua y se mezclaron en porciones con 5,49 g (137,35 mmol) de hidróxido de sodio. Se agitó la mezcla de reacción durante 9 h a 40 °C. Después de enfriar, se retiraron la mayoría de los disolventes volátiles a vacío y se diluyó el residuo con agua. Se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico, y se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se concentraron a vacío y se secó el residuo a alto vacío. Se obtuvieron 2,61 g del compuesto del título en forma de producto bruto, que no se purificó más (relación diastereomérica de aprox. 9:1).

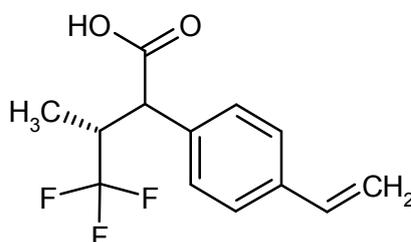
CL-EM (procedimiento 6): $T_R=1,08$ min; $m/z=259$ (M-H^-) (*diastereómero secundario*); $T_R=1,11$ min; $m/z=259$ (M-H^-) (*diastereómero principal*).

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): Diastereómero principal: δ [ppm] = 0,76 (d, 3H), 1,17 (t, 3H), 2,54-2,66 (m, 4H), 3,10-3,29 (m, 1H), 3,56 (d, 1H), 7,14-7,22 (m, 2H), 7,22-7,32 (m, 2H), 12,58 (s a, 1H).

Se prepararon de modo comparable (temperatura de reacción: TA a 40 °C; tiempo de reacción: 9–12 h) a partir de los correspondientes ésteres ambos derivados de ácido carboxílico siguientes:

Ejemplo 79A

- 20 Ácido (3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-vinilfenil)butanoico (*mezcla diastereomérica*)



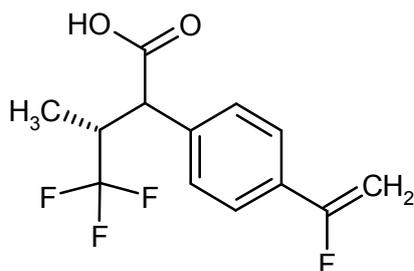
Relación diastereomérica de aprox. 10:1.

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,04$ min; $m/z = 257$ (M-H)⁻ (diastereómero secundario); $T_R = 1,06$ min; $m/z = 257$ (M-H)⁻ (diastereómero principal).

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): Diastereómero principal: δ [ppm] = 0,78 (d, 3H), 3,18-3,31 (m, 1H), 3,62 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,40-7,54 (m, 2H), 12,74 (s a, 1H).

Ejemplo 80A

Ácido (3*R*)-4,4,4-trifluoro-2-[4-(1-fluorovinil)fenil]-3-metilbutanoico (*mezcla diastereomérica*)



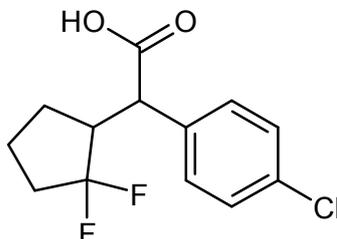
Relación diastereomérica de aprox. 9:1.

10 CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 4,97$ min; $m/z = 276$.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): Diastereómero principal: δ [ppm] = 0,78 (d, 3H), 3,16-3,29 (m, 1H), 3,70 (d, 1H), 4,96 (dd, 1H), 5,34 (d, 1H), 5,47 (d, 1H), 7,39-7,51 (m, 2H), 7,58-7,69 (m, 2H), 12,83 (s a, 1H).

Ejemplo 81A

Ácido (4-clorofenil)-(2,2-difluorociclopentil)acético (*mezcla diastereomérica*)

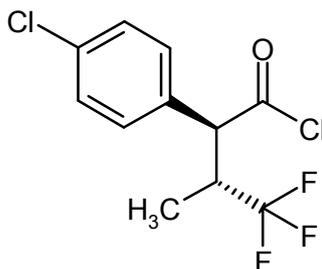


15 Se disolvieron 2,70 g (8,92 mmol) de éster etílico del ácido (4-clorofenil)-(2,2-difluorociclopentil)acético (*mezcla diastereomérica*) en 10 ml de metanol, 10 ml de THF y 5 ml de agua y se mezclaron a TA con 7,13 g (89,18 mmol) de lejía de sosa al 50 %. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. Después, se diluyó con agua y se acidificó con ácido clorhídrico. Se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo, se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se concentraron a vacío y se secó el residuo a alto vacío. Se obtuvieron 2,39 g del compuesto objetivo (97,6 % d.t., relación diastereomérica de aprox. 1:1).

CL-EM (Procedimiento 6): $T_R = 1,05$ min y 1,07 min; $m/z = 273$ (M-H)⁻.

Ejemplo 82A

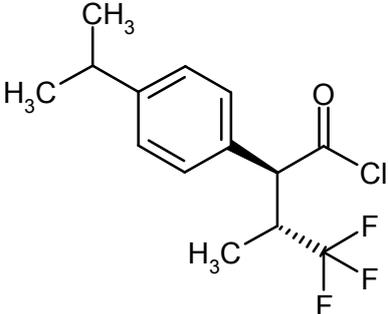
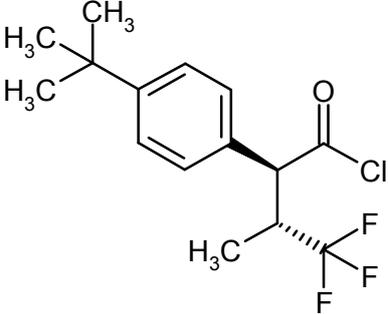
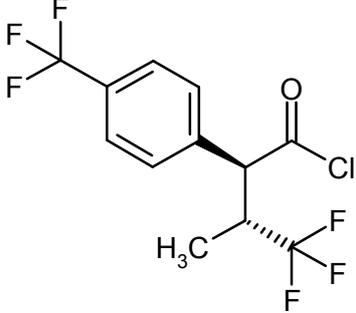
Cloruro de (2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoilo



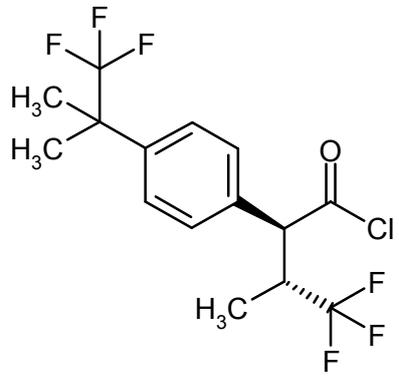
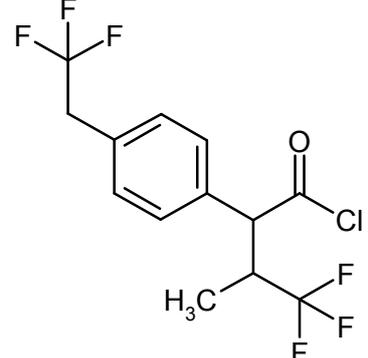
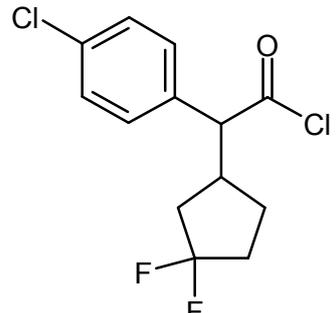
25

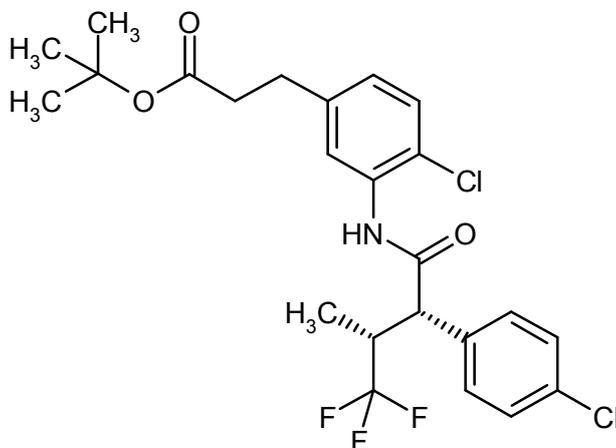
5 Se disolvieron 19,5 g (73,13 mmol) de ácido (2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico en 860 ml de diclorometano y se mezclaron con 0,5 ml de DMF. A continuación, se añadieron gota a gota lentamente a -5 °C a -10 °C (baño de enfriamiento de hielo/acetona) 73 ml (146,26 mmol) de una solución 2 M de cloruro de oxalilo en diclorometano, y se agitó después la mezcla durante 1 h a esa temperatura. Después de finalizar la reacción, se evaporó a vacío la solución de reacción y se recogió el residuo obtenido en 200 ml de diclorometano y a continuación se concentró después hasta sequedad. Se obtuvieron 20,1 g (70,5 mmol, 96 % d.t.) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. Se usó el producto así obtenido en reacciones posteriores sin purificación adicional y sin caracterización espectroscópica adicional.

De modo análogo, se prepararon los compuestos indicados en la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre /estructura	Material de partida
83A	Cloruro de (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-2-(4-isopropilfenil)-3-metilbutanoilo 	Ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-2-(4-isopropilfenil)-3-metil-butanoico
84A	Cloruro de (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-(4- <i>terc</i> -butilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoilo 	Ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-(4- <i>terc</i> -butilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico
85A	Cloruro de (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]butanoilo 	Ácido (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]butanoico

(continuación)

Ejemplo	Nombre /estructura	Material de partida
86A	<p>Cloruro de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil]butanoilo</p> 	<p>Ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil]butanoico</p>
87A	<p>Cloruro de 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]butanoilo</p> 	<p>Ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]butanoico</p>
88A	<p>Cloruro de (4-clorofenil)-(3,3-difluorociclopentil)acetilo</p> 	<p>Ácido (4-clorofenil)-(3,3-difluorociclopentil)acético</p>

Ejemplo 89A3-(4-Cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]propanoato de *terc*-butilo

- 5 Se disolvieron 18 g (70,38 mmol) de cloruro de (2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoilo en 500 ml de THF, se mezclaron con 18,4 ml (105,57 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y se enfriaron hasta -10 °C. A continuación, se añadieron lentamente 20,07 g (70,38 mmol) de 3-(3-amino-4-clorofenil)propanoato de *terc*-butilo, disuelto en 500 ml de THF, teniendo cuidado de que durante la adición no se superase una temperatura de reacción de 0 °C. Se agitó a continuación la mezcla durante otra hora. Se mezcló entonces la solución de reacción con agua y acetato de etilo, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa tres veces más con acetato de etilo.
- 10 Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron en evaporador rotatorio. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 20:1). Se obtuvieron 30,13 g (59,74 mmol, 85 % d.t.) del compuesto del título.

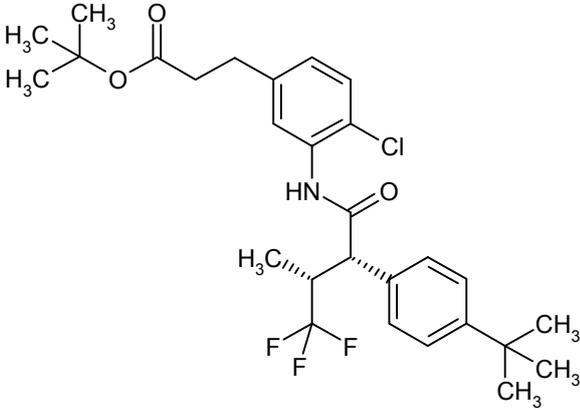
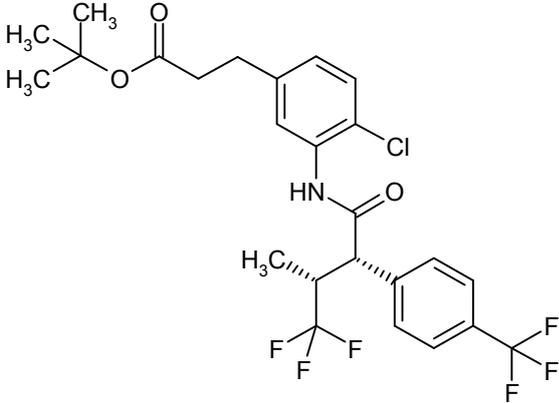
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,82 (1H, s), 7,50-7,42 (4H, m), 7,39-7,32 (2H, m), 7,07-7,01 (1H, m), 4,12 (1H, d), 3,42-3,29 (1H, m), 2,75 (2H, t), 2,46 (2H, t), 1,31 (9H, s), 0,80 (3H, d).

- 15 CL-EM (procedimiento 7): T_R = 3,03 min; m/z = 502/504 (M-H) $^-$.

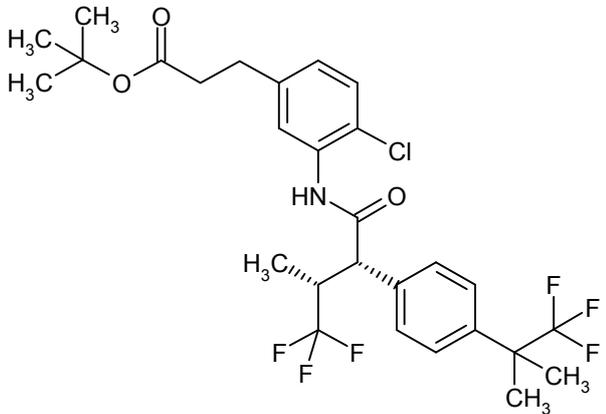
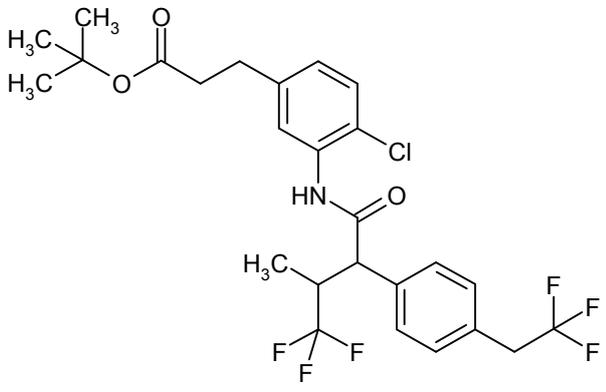
De modo análogo, se prepararon los compuestos indicados en la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
90A	3-(4-Cloro-3-[[[(2S,3R)-4,4,4-trifluoro-2-(4-isopropilfenil)-3-metilbutanoil]amino]fenil]propanoato de <i>terc</i> -butilo (a partir de cloruro de (2S,3R)-4,4,4-trifluoro-2-(4-isopropilfenil)-3-metilbutanoilo y 3-(3-amino-4-clorofenil)propanoato de <i>terc</i> -butilo)	RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 9,70 (1H, s), 7,47-7,42 (1H, m), 7,34 (3H, t), 7,23 (2H, d), 7,04-6,99 (1H, m), 4,07 (1H, d), 3,40-3,26 (1H, m), 2,94-2,81 (1H, m), 2,75 (2H, t), 2,45 (2H, t), 1,31 (9H, s), 1,19 (6H, d), 0,78 (3H, d). CL-EM (procedimiento 4): T_R = 1,72 min; m/z = 510/512 (M-H) $^-$.

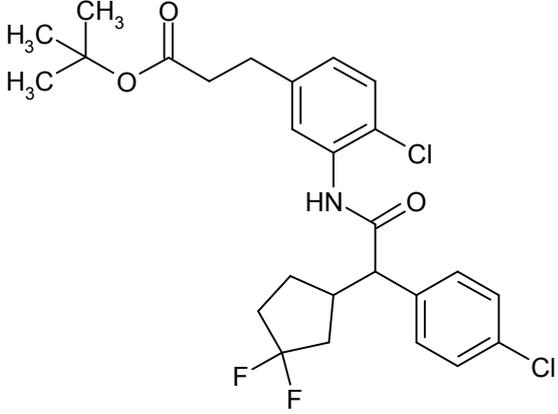
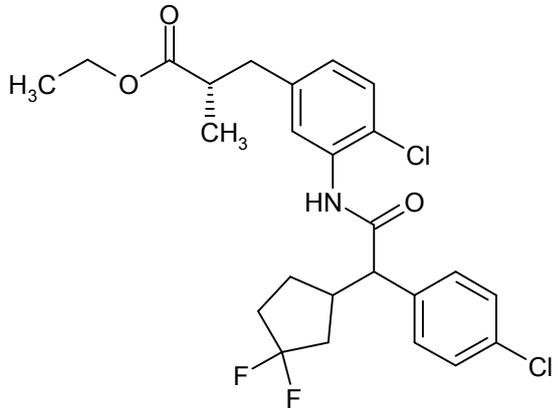
(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
91A	<p data-bbox="347 394 967 450">3-(3-[[{(2S,3R)-2-(4-<i>tert</i>-Butilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}-4-clorofenil]propanoato de <i>tert</i>-butilo</p>  <p data-bbox="300 909 1007 965">(a partir de cloruro de (2S,3R)-2-(4-<i>tert</i>-butilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoilo y 3-(3-amino-4-clorofenil)propanoato de <i>tert</i>-butilo)</p>	<p data-bbox="1026 394 1445 562">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,71 (1H, s), 7,49-7,43 (1H, m), 7,41-7,35 (4H, m), 7,34 (1H, d), 7,04-6,98 (1H, m), 4,08 (1H, d), 3,39-3,25 (1H, m), 2,75 (2H, t), 2,45 (2H, t), 1,31 (9H, s), 1,27 (9H, s), 0,78 (3H, d).</p> <p data-bbox="1026 584 1445 640">CL-EM (procedimiento 6): T_R= 1,52 min; m/z= 524/526 (M-H)⁻.</p>
92A	<p data-bbox="312 992 999 1048">3-[4-Cloro-3-((2S,3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]butanoil]amino)fenil]propanoato de <i>tert</i>-butilo</p>  <p data-bbox="304 1507 1007 1585">(a partir de cloruro de (2S,3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]butanoilo y 3-(3-amino-4-clorofenil)propanoato de <i>tert</i>-butilo)</p>	<p data-bbox="1026 992 1445 1160">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,89 (1H, s), 7,76 (2H, d), 7,69 (2H, d), 7,37 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,04 (1H, dd), 4,24 (1H, d), 3,48-3,36 (1H, m), 2,75 (2H, t), 2,45 (2H, t), 1,29 (9H, s), 0,80 (3H, d).</p> <p data-bbox="1026 1182 1445 1238">CL-EM (procedimiento 6): T_R= 1,43 min; m/z= 536 (M-H)⁻.</p>

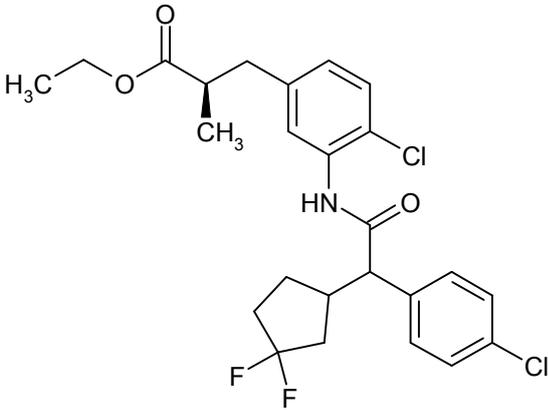
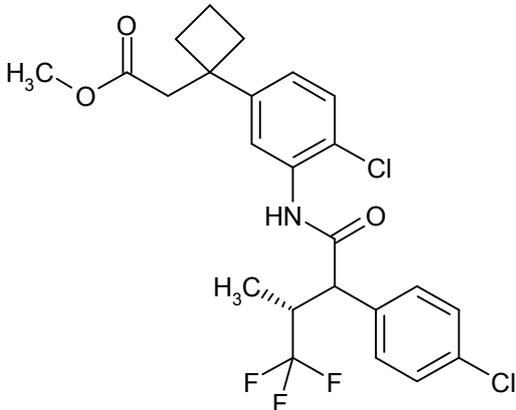
(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
93A	<p>3-[4-Cloro-3-((2<i>S</i>,3<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil]butanoil)amino)fenil]propanoato de <i>terc</i>-butilo</p>  <p>(a partir de cloruro de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil]butanoilo y 3-(3-amino-4-clorofenil)propanoato de <i>terc</i>-butilo)</p>	CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,48$ min; $m/z = 579$ (M-H) ⁻ .
94A	<p>3-[4-Cloro-3-((4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]butanoil)amino)fenil]propanoato de <i>terc</i>-butilo</p>  <p>(a partir de cloruro de 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]butanoilo y 3-(3-amino-4-clorofenil)propanoato de <i>terc</i>-butilo)</p>	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,78 (1H, s), 7,46 (2H, d), 7,41 (1H, d), 7,35 (3H, t), 7,02 (1H, dd), 4,11 (1H, d), 3,63 (2H, c), 3,42-3,28 (1H, m), 2,75 (2H, t), 2,45 (2H, t), 1,30 (9H, s), 0,79 (3H, d).</p> <p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,41$ min; $m/z = 550$ (M-H)⁻.</p>

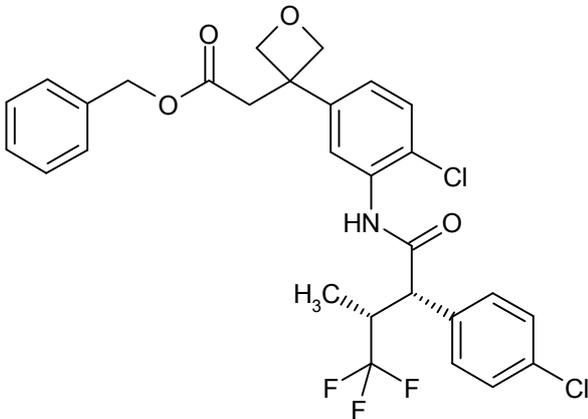
(continuación)

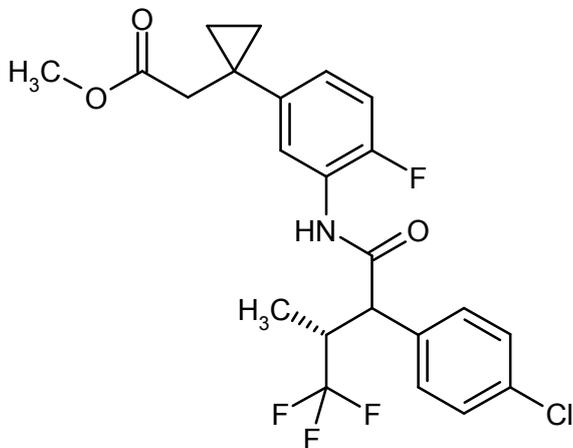
Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
95A	<p>3-(4-Cloro-3-[[4-clorofenil)-(3,3-difluorociclopentil)acetil]amino]fenil)propanoato de <i>terc</i>-butilo</p>  <p>(a partir de cloruro de (4-clorofenil)-(3,3-difluorociclopentil)acetilo y 3-(3-amino-4-clorofenil)propanoato de <i>terc</i>-butilo)</p>	CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 3,01$ min; $m/z = 510/512$ (M-H) ⁻ .
96A	<p>(2S)-3-(4-Cloro-3-[[4-clorofenil)-(3,3-difluorociclopentil)acetil]amino]fenil)-2-metilpropanoato de etilo</p>  <p>(a partir de cloruro de (4-clorofenil)-(3,3-difluorociclopentil)acetilo y (2S)-3-(3-amino-4-clorofenil)-2-metilpropanoato de etilo)</p>	CL-EM (procedimiento 7): $T_R = 2,94$ min; $m/z = 498$ (M) ⁺ .

(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
97A	<p>(2<i>R</i>)-3-(4-Cloro-3-[(4-clorofenil)-(3,3-difluorociclopentil)acetil]amino)fenil)-2-metilpropanoato de etilo</p>  <p>(a partir de cloruro de (4-clorofenil)-(3,3-difluorociclopentil)acetilo y (2<i>R</i>)-3-(3-amino-4-clorofenil)-2-metilpropanoato de etilo)</p>	CL-EM (procedimiento 7): $T_R = 2,94$ min; $m/z = 498$ (M) ⁺ .
98A	<p>[1-(4-Cloro-3-[(3<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)fenil]ciclobutil]acetato de metilo</p>  <p>(a partir de cloruro de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoilo y [1-(3-amino-4-clorofenil)ciclobutil]acetato de metilo)</p>	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,95 (0,33H, s), 9,81 (0,66H, s), 7,54-7,30 (6H, m), 7,02-6,93 (1H, m), 4,14 (1H, d), 3,41-3,28 (1H, m), 3,37 (3H, s), 2,80-2,74 (2H, m), 2,35-2,19 (4H, m), 2,11-1,97 (1H, m), 1,82-1,69 (1H, m), 1,25 (1H, d), 0,80 (2H, d).</p> <p>CL-EM (procedimiento 7): $T_R = 2,96$ min; $m/z = 500/502$ (M-H)⁻.</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
99A	<p data-bbox="363 367 951 421">[3-(4-Cloro-3-[[2<i>S</i>,3<i>R</i>]-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)oxetan-3-il]acetato de bencilo</p>  <p data-bbox="312 898 1002 976">(a partir de cloruro de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoilo y [3-(3-amino-4-clorofenil)oxetan-3-il]acetato de bencilo)</p>	<p data-bbox="1027 367 1437 562">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,88 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,45 (4H, c), 7,38 (1H, d), 7,33-7,23 (3H, m), 7,17-7,10 (2H, m), 7,03 (1H, dd), 4,92 (2H, s), 4,78-4,67 (4H, m), 4,17 (1H, d), 3,42-3,28 (1H, m), 3,18 (2H, s), 0,80 (3H, d).</p> <p data-bbox="1027 584 1437 638">CL-EM (procedimiento 7): T_R= 2,87 min; m/z= 578 (M-H)⁻.</p>

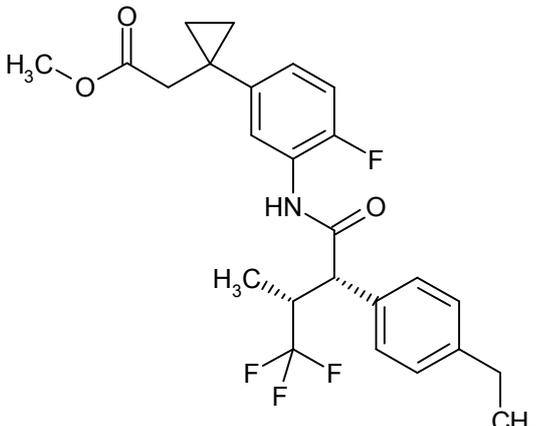
Ejemplo 100A[1-(3-[[2*S*,3*R*]-2-(4-Clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-4-fluorofenil]ciclopropil]acetato de metilo

- 5 Se agitó durante la noche a temperatura ambiente una solución de 70 mg (0,31 mmol) de ácido (2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico, 84 mg (0,31 mmol) de [1-(3-amino-4-fluorofenil)ciclopropil]acetato de metilo, 179 mg (0,47 mmol) de hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y 0,6 ml de piridina en 2,4 ml de DMF. Después de finalizar la reacción, se separó la preparación directamente sin procesamiento adicional mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 106 mg (0,22 mmol, 72 % d.t.) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 10,02 (1H, s), 7,71 (1H, dd), 7,52-7,38 (4H, m), 7,15-7,06 (1H, m), 7,05-6,98 (1H, m), 4,11 (1H, d), 3,48 (3H, s), 3,42-3,25 (1H, m), 2,57 (2H, s), 0,90-0,84 (2H, m), 0,81-0,74 (5H, m).

CL-EM (Procedimiento 6): T_R= 1,33 min; m/z= 472 (M+H)⁺.

De modo análogo, se obtuvo el siguiente compuesto:

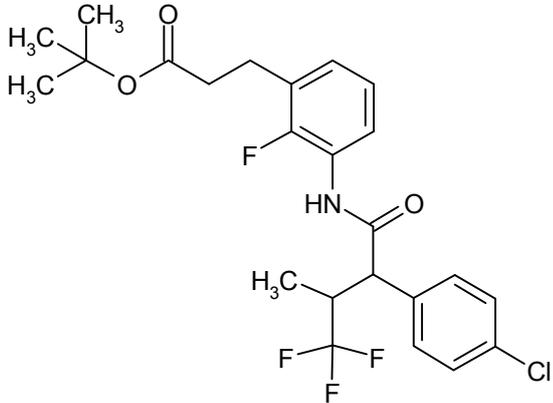
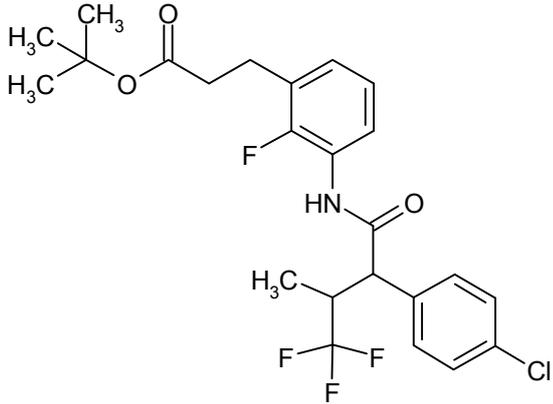
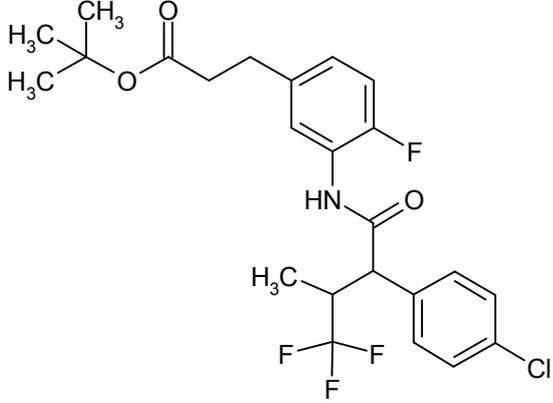
Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
101A	<p>[1-(3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-Etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-4-fluorofenil]ciclopropil]acetato de metilo</p>  <p>(a partir de ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico y (3-amino-4-fluorofenil)ciclopropil]acetato de metilo)</p>	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,96 (1H, s), 7,74 (1H, dd), 7,34 (2H, d), 7,20 (2H, d), 7,12-7,05 (1H, m), 7,03-6,96 (1H, m), 4,04 (1H, d), 3,47 (3H, s), 3,41-3,25 (1H, m), 2,63-2,52 (4H, m), 1,17 (3H, t), 0,89-0,84 (2H, m), 0,81-0,73 (5H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 4): T_R= 1,53 min; m/z= 466 (M+H)⁺.</p>

Instrucciones generales de trabajo 1: Acoplamiento amida mediado por HATU de derivados de ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-fenilbutanoico con anilinas

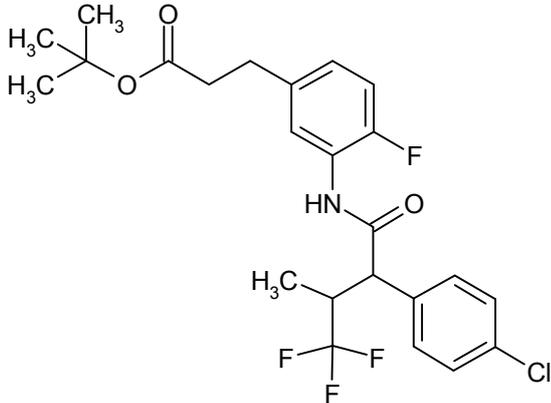
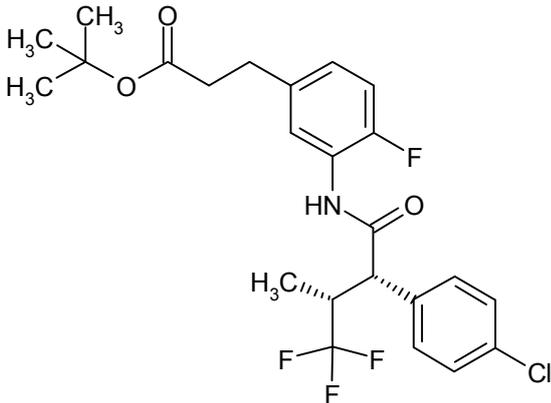
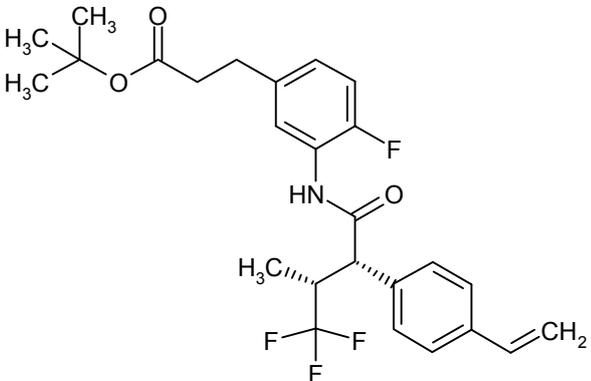
- 5 Se añade a TA HATU (1,0 a 2,0 eq) a una solución del derivado de ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-fenilbutanoico en cuestión (aprox. 0,8 a 1,5 eq., 0,15 a 1,5 mol/l) y una anilina (aprox. 0,8 a 1,5 eq., 0,15 a 1,5 mol/l) en una mezcla de DMF y piridina (relación de mezcla de aprox. 3:1 a 1,5:1). Como alternativa, puede usarse en lugar de piridina también *N,N*-diisopropiletilamina (2,0 a 5,0 eq.). Se agita la mezcla resultante durante 4 h a 48 h a una temperatura de TA a 60 °C. Dado el caso, se alimenta después de 24 h otra proporción de anilina o ácido carboxílico y HATU.
- 10 Después de finalizar la reacción, puede purificarse el producto bruto después de retirar el disolvente a vacío mediante HPLC-FI preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua) o, como alternativa después de tratamiento acuoso de la mezcla de reacción, mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: mezclas de ciclohexano/acetato de etilo o diclorometano/metanol).

Se prepararon los siguientes ejemplos según las instrucciones generales de trabajo 1:

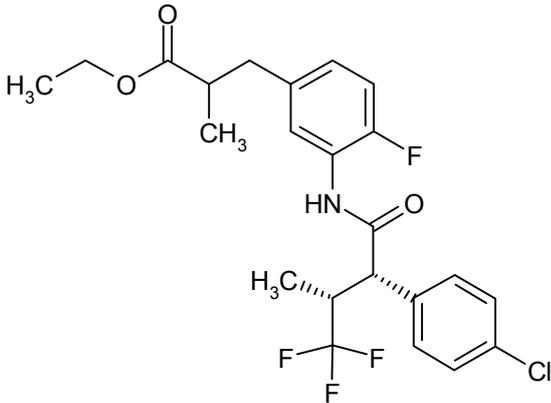
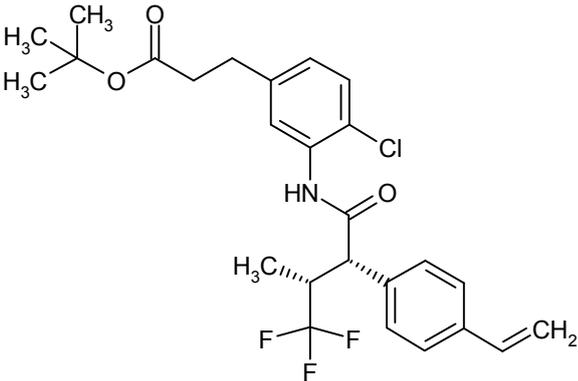
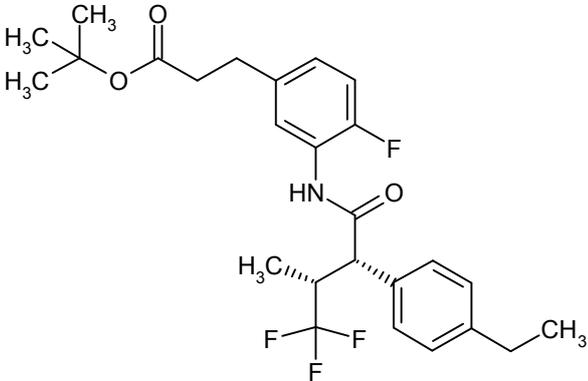
15

Ejemplo	Nombre /estructura	Datos analíticos
102A	<p>Éster terc-butílico del ácido (+/-)-3-(3-([2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-2-fluorofenil)propanoico (diastereómero 1)</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 4): TR= 1,64 min; m/z= 487 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 1,32 (s, 9H), 2,48 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 3,34-3,45 (m, 1H), 4,12 (d, 1H), 6,88-7,12 (m, 2H), 7,36-7,52 (m, 4H), 7,63 (td, 1H), 10,03 (s, 1H).</p>
103A	<p>Éster terc-butílico del ácido (+/-)-3-(3-([2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-2-fluorofenil)propanoico (diastereómero 2)</p> 	<p>RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (d, 3H), 1,32 (s, 9H), 2,49 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 3,21 (dd, 1H), 4,15 (d, 1H), 6,93-7,12 (m, 2H), 7,35-7,43 (m, 2H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,54-7,74 (m, 1H), 10,12 (s, 1H).</p>
104A	<p>Éster terc-butílico del ácido (+/-)-3-(3-([2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-4-fluorofenil)propanoico (diastereómero 1)</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 4): TR= 1,63 min; m/z= 486 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,78 (d, 3H), 1,31 (m, 9H), 2,44 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 3,33-3,48 (m, 1H), 4,11 (d, 1H), 6,92-7,04 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,35-7,52 (m, 4H), 7,65 (dd, 1H), 10,02 (s, 1H).</p>

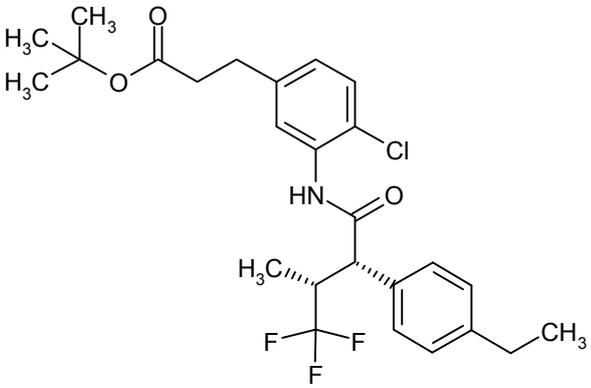
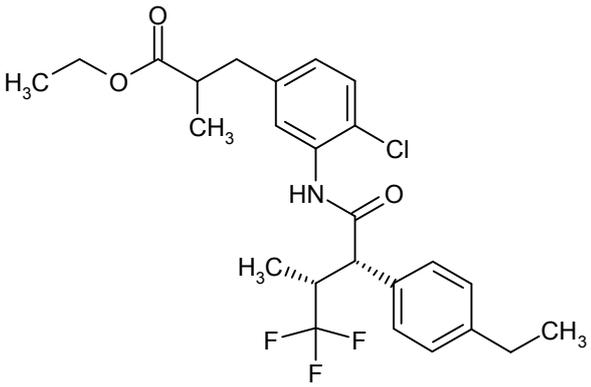
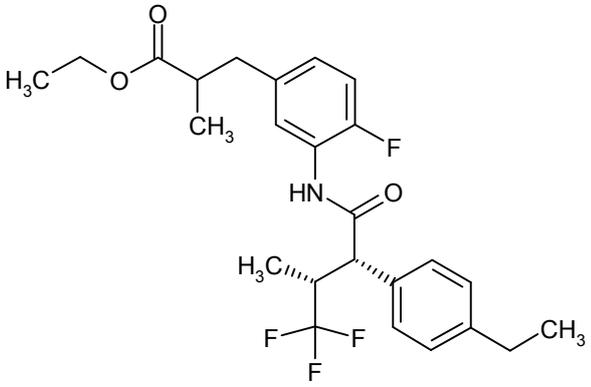
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo	Nombre /estructura
105A	<p>Éster terc-butílico del ácido (+/-)-3-(3-{{[2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}-4-fluorofenil)propanoico (diastereómero 2)</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 4): TR= 1,63 min; m/z= 486 (M-H)-.</p> <p>RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,21 (d, 3H), 1,31 (s, 9H), 2,45 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 3,21 (dd, 1H), 4,13 (d, 1H), 6,89-7,06 (m, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,62 (dd, 1H), 10,12 (s, 1H).</p>
106A	<p>Éster terc-butílico del ácido (+)-3-(3-{{[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}-4-fluorofenil)propanoico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 6): TR= 1,43 min; m/z= 486 (M-H)-.</p> <p>RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0,78 (d, 3H), 1,31 (s, 9H), 2,44 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 3,34-3,43 (m, 1H), 4,11 (d, 1H), 6,87-7,02 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,36-7,51 (m, 4H), 7,65 (dd, 1H), 10,03 (s, 1H).</p> <p>$[\alpha]_{D20} = +127^\circ$, c = 0,52, cloroformo.</p>
107A	<p>Éster terc-butílico del ácido (+)-3-(4-fluoro-3-{{[(2S,3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-vinilfenil)butanoil]amino}fenil)propanoico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 6): TR= 1,39 min; m/z= 478 (M-H)-.</p> <p>RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 1,31 (s, 9H), 2,44 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 3,35-3,43 (m, 1H), 4,08 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,97 (td, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,32-7,51 (m, 4H), 7,66 (dd, 1H), 9,99 (s, 1H).</p> <p>$[\alpha]_{D20} = +119,4^\circ$, c = 0,455, cloroformo.</p>

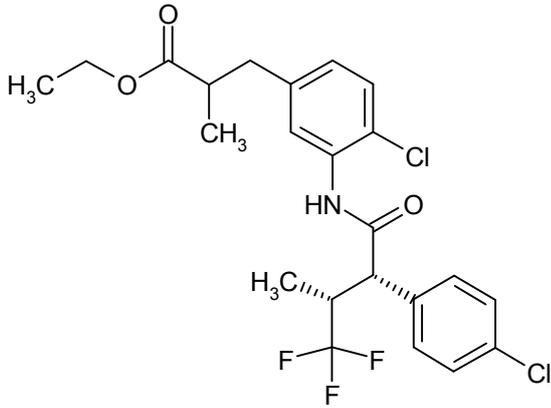
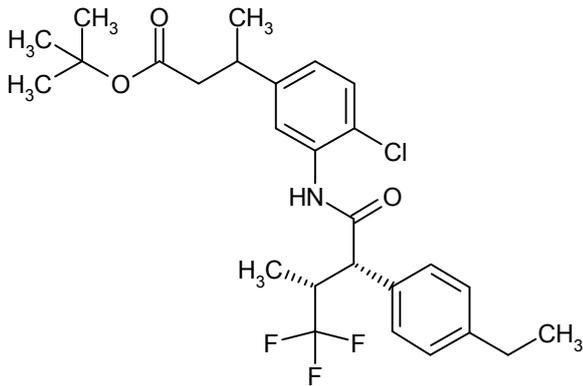
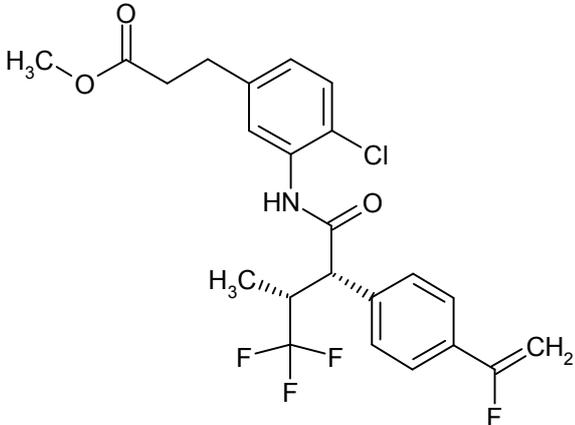
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo	Nombre /estructura
108A	<p>3-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-Clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]-2-metilpropanoato de etilo (mezcla diastereomérica)</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 6): TR= 1,35 min; m/z= 474 (M+H)+.</p> <p>RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0,78 (d, 3H), 1,01-1,11 (m, 6H), 2,56-2,69 (m, 2H), 2,69-2,83 (m, 1H), 3,34-3,44 (m, 1H), 3,87-3,99 (m, 2H), 4,11 (d, 1H), 6,88-7,00 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,39-7,48 (m, 4H), 7,55-7,66 (m, 1H), 10,03 (s, 1H).</p>
109A	<p>Éster terc-butílico del ácido (+)-3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-vinilfenil)butanoil]amino]fenil]propanoico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 6): TR= 1,43 min; m/z= 496 (M+H)+.</p> <p>RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,31 (s, 9H), 2,45 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 3,34-3,43 (m, 1H), 4,09 (d, 1H), 5,27 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,29-7,53 (m, 6H), 9,78 (s, 1H).</p> <p>$[\alpha]_{D20} = +105,2^\circ$, c= 0,315, cloroformo.</p>
110A	<p>Éster terc-butílico del ácido (+)-3-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]propanoico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 6): TR= 1,46 min; m/z= 480 (M-H)-.</p> <p>RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0,77 (d, 3H), 1,17 (t, 3H), 1,31 (s, 9H), 2,44 (t, 2H), 2,60 (c, 2H), 2,74 (t, 2H), 3,29-3,34 (m, 1H), 4,05 (d, 1H), 6,86-7,00 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,16-7,26 (m, 2H), 7,28-7,41 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 9,96 (s, 1H).</p> <p>$[\alpha]_{D20} = +108,7^\circ$, c= 0,500, cloroformo.</p>

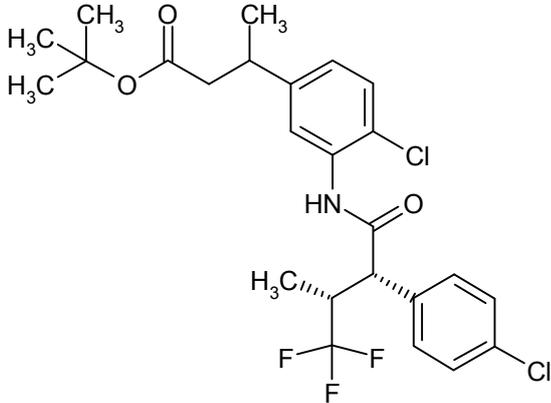
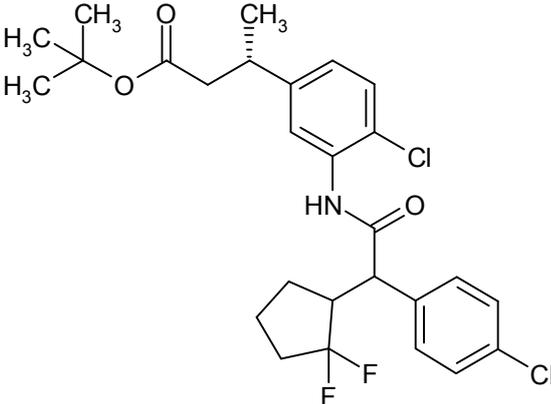
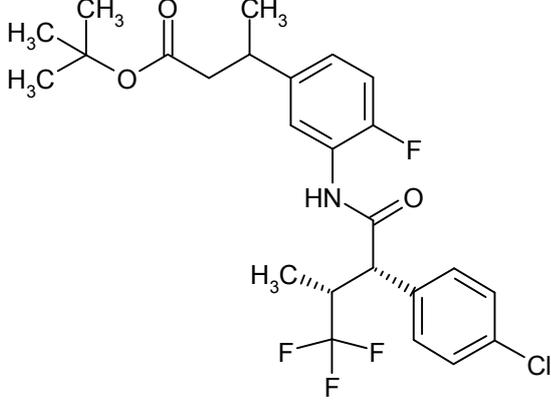
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo	Nombre /estructura
111A	<p>Éster terc-butílico del ácido (+)-3-(4-cloro-3-((2S,3R)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)fenil)propanoico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 6): TR= 1,51 min; m/z= 496 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,78 (d, 3H), 1,17 (t, 3H), 1,31 (s, 9H), 2,45 (t, 2H), 2,59 (c, 2H), 2,75 (t, 2H), 3,34-3,40 (m, 1H), 4,06 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,34 (dd, 3H), 7,42 (d, 1H), 9,73 (s, 1H).</p> <p>[α]_D20= +62,7°, c= 0,475, cloroformo.</p>
112A	<p>Éster etílico del ácido 3-(4-cloro-3-((2S,3R)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)fenil)-2-metilpropanoico (mezcla diastereomérica)</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 4): TR= 1,61 min; m/z= 484 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,78 (d, 3H), 1,03-1,07 (m, 5H), 1,17 (t, 3H), 2,55-2,69 (m, 4H), 2,74-2,83 (m, 1H), 3,27-3,40 (m, 2H), 3,96 (cd, 2H), 4,03-4,12 (m, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,33-7,41 (d, 4H), 9,73 (s, 1H).</p>
113A	<p>Éster etílico del ácido 3-(3-((2S,3R)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-4-fluorofenil)-2-metilpropanoico (mezcla diastereomérica)</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 4): TR= 1,57 min; m/z= 468 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,77 (d, 3H), 0,99-1,11 (m, 6H), 1,11-1,23 (m, 3H), 2,52-2,68 (m, aprox. 5H), 2,70-2,85 (m, 1H), 3,28-3,32 (m, aprox. 1H), 3,90-4,00 (m, 2H), 4,00-4,08 (m, 1H), 6,82-6,96 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,16-7,25 (m, 2H), 7,27-7,41 (m, 2H), 7,65 (dd, 1H), 9,96 (s, 1H).</p>

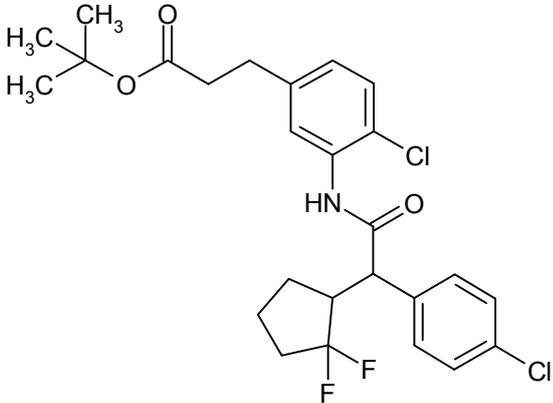
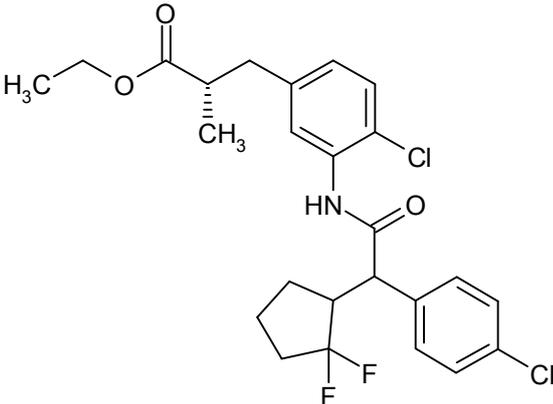
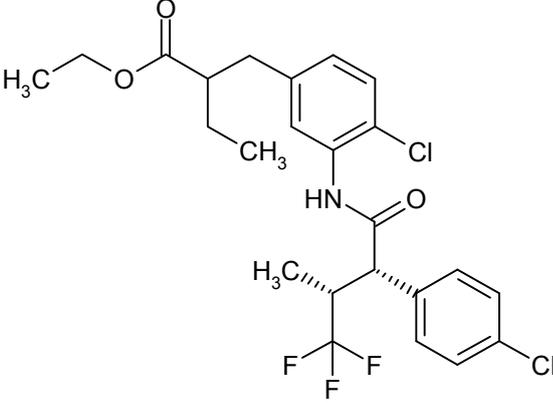
(continuación)

Ejemplo	Ejemplo	Nombre /estructura
114A	<p>Éster etílico del ácido 3-(4-cloro-3-((2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)fenil)-2-metilpropanoico (mezcla diastereomérica)</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 5): TR= 2,95 min; m/z= 490/492 (M+H)+.</p> <p>RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,00-1,12 (m, 6H), 2,59-2,72 (m, 2H), 2,74-2,86 (m, 1H), 3,34-3,42 (m, 1H), 3,96 (cd, 2H), 4,12 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,26-7,39 (m, 2H), 7,39-7,54 (m, 4H), 9,81 (s, 1H).</p>
115A	<p>Éster terc-butílico del ácido 3-(4-cloro-3-((2S,3R)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)fenil)butanoico (mezcla diastereomérica)</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 6): TR= 1,55 min; m/z= 510 (M-H)-.</p> <p>RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 1,10-1,19 (m, 6H), 1,24/1,26 (2s, conj. 9H), 2,32-2,46 (m, 2H), 2,59 (c, 2H), 2,97-3,11 (m, 1H), 3,33-3,40 (m, 1H), 4,02-4,14 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,35 (d, 3H), 7,48 (dd, 1H), 9,72 (s, 1H).</p>
116A	<p>Éster metílico del ácido (+)-3-[4-cloro-3-((2S,3R)-4,4,4-trifluoro-2-[4-(1-fluorovinil)fenil]-3-metilbutanoil)amino)fenil]propanoico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 6): TR= 1,30 min; m/z= 472/474 (M+H)+.</p> <p>RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 2,54-2,60 (m, 2H), 2,73-2,88 (m, 2H), 3,35-3,45 (m, 1H), 4,15 (d, 1H), 4,96 (dd, 1H), 5,40 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,28-7,40 (m, 2H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,59-7,71 (m, 2H), 9,84 (s, 1H).</p> <p>$[\alpha]_{D20}$= +66,3°, c= 0,455, cloroformo.</p>

(continuación)

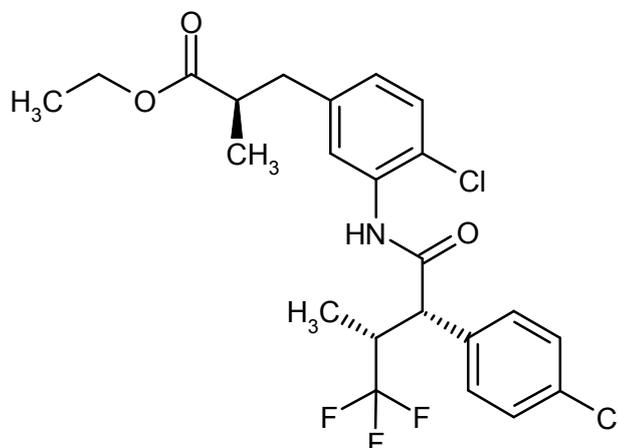
Ejemplo	Ejemplo	Nombre /estructura
117A	<p>Éster terc-butílico del ácido 3-(3-[[[2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-clorofenil)butanoico (mezcla diastereomérica)</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 4): TR= 1,66 min; m/z= 516/517 (M+H)+.</p> <p>RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,24/1,26 (2s, conj. 9H), 2,34-2,47 (m, 2H), 3,01-3,14 (m, 1H), 3,33-3,42 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,40-7,51 (m, 5H), 9,80 (s, 1H).</p>
118A	<p>Éster terc-butílico del ácido (3S)-3-(4-cloro-3-[[[4-clorofenil)-(2,2-difluorociclopentil)acetil]amino]-fenil)butanoico (mezcla diastereomérica)</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 6): TR= 1,45 min; m/z= 524/526 (M-H)- y TR= 1,46 min; m/z= 524/526 (M-H)-.</p> <p>RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 1,16 (d, 3H), 1,24/1,26 (2s, conj. 9H), 1,48-1,78 (m, 3H), 1,96-2,25 (m, 3H), 2,33-2,47 (m, 2H), 2,89-3,18 (m, 2H), 4,06 (ddd, 1H), 7,07 (ddd, 1H), 7,30-7,50 (m, 6H), 9,60/9,81 (2s, conj. 1H).</p>
119A	<p>Éster terc-butílico del ácido 3-(3-[[[2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil)butanoico (mezcla diastereomérica)</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 6): TR= 1,45 min; m/z= 500 (M-H)-.</p> <p>RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,23/1,24 (2s, conj. 9H), 1,58-1,72 (m, 1H), 2,30-2,47 (m, 2H), 2,99-3,10 (m, 1H), 3,32-3,43 (m, 1H), 4,12 (d, 1H), 6,97-7,06 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,38-7,54 (m, 4H), 7,62-7,79 (m, 1H), 10,02 (s, 1H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Ejemplo	Nombre /estructura
120A	<p>Éster terc-butílico del ácido 3-(4-cloro-3-[(4-clorofenil)-(2,2-difluorociclopentil)acetil]amino)-fenil)propanoico (mezcla diastereomérica)</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 6): TR= 1,44 min; m/z= 510/512 (M-H)⁻ y TR= 1,45 min; m/z= 510/512 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,07-1,25 (m, 1H), 1,31 (s, 9H), 1,46-1,75 (m, 3H), 1,95-2,25 (m, 2H), 2,42-2,47 (m, 2H), 2,70-2,81 (m, 2H), 2,87-3,20 (m, 1H), 4,03/4,06 (2d, conj. 1H), 6,97-7,12 (m, 1H), 7,29-7,54 (m, 6H), 9,63/9,84 (2s, conj. 1H).</p>
121A	<p>Éster etílico del ácido (2S)-3-(4-cloro-3-[(4-clorofenil)-(2,2-difluorociclopentil)acetil]amino)-fenil)-2-metilpropanoico (mezcla diastereomérica)</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 6): TR= 1,40 min; m/z= 498/500 (M+H)⁺ y TR= 1,41 min; m/z= 498/500 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,98-1,08 (m, 6H), 1,10-1,24 (m, 1H), 1,48-1,80 (m, 3H), 1,96-2,26 (m, 2H), 2,57-2,70 (m, 2H), 2,70-2,86 (m, 1H), 2,90-3,22 (m, 1H), 3,90-4,10 (m, 3H), 6,98 (ddd, 1H), 7,30-7,51 (m, 6H), 9,63/9,83 (2s, conj. 1H).</p>
122A	<p>Éster etílico del ácido 2-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)encil)butanoico (mezcla diastereomérica)</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 6): TR= 1,45 min; m/z= 504 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,77-0,88 (m, aprox. 6H), 0,98-1,07 (m, aprox. 3H), 1,44-1,56 (m, 2H), 2,42-2,48 (m, 1H), 2,72 (d, 2H), 3,33-3,43 (m, 1H), 3,88-4,01 (m, 2H), 4,12 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,40-7,51 (m, 4H), 9,81 (s, 1H).</p>

Ejemplo 123A

(2*R*)-3-(4-Cloro-3-[[[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-2-metilpropanoato de etilo



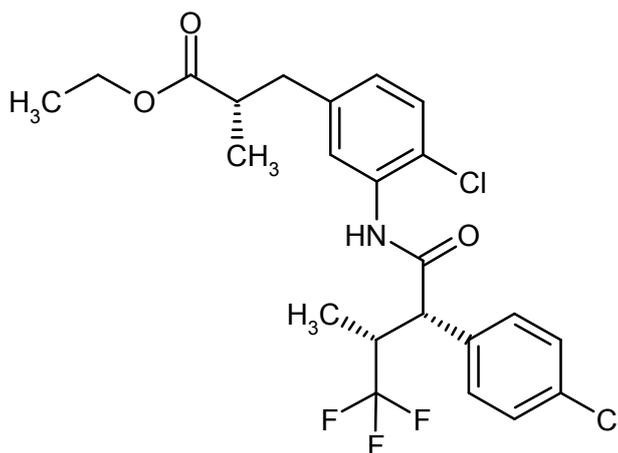
5 Se disolvieron 500 mg (2,07 mmol) de éster etílico del ácido (-)-(2*R*)-3-(3-amino-4-clorofenil)-2-metilpropanoico y 607 mg (2,28 mmol) de ácido (2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico en una mezcla de 2,0 ml de DMF y 1,0 ml de piridina y se mezclaron a TA con 1022 mg (2,69 mmol) de HATU. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. Después, se diluyó con acetato de etilo y se lavó la solución consecutivamente con ácido clorhídrico 1 N, agua, solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 40:1). Se obtuvieron así 998 mg (98,4 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,41$ min; $m/z = 490/492$ ($M+H$)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 0,99-1,09 (m, 6H), 1,54-1,74 (m, 1H), 2,59-2,73 (m, 2H), 2,74-2,88 (m, 1H), 3,97 (c, 2H), 4,12 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,25-7,37 (m, 2H), 7,40-7,55 (m, 4H), 9,81 (s, 1H).

15 Ejemplo 124A

(+)-(2*S*)-3-(4-Cloro-3-[[[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-2-metilpropanoato de etilo

Procedimiento A:

20 Se disolvieron 1,50 g (6,21 mmol) de éster etílico del ácido (+)-(2*S*)-3-(3-amino-4-clorofenil)-2-metilpropanoico y 1,82 g (6,83 mmol) de ácido (3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (en forma de mezcla diastereomérica 9:1) en una mezcla de 6,3 ml de DMF y 3,2 ml de piridina y se mezclaron a TA con 2,83 g (7,45 mmol) de HATU. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. Después, se diluyó con acetato de etilo y se lavó la solución consecutivamente con solución saturada de cloruro de amonio y solución saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 50:1 → 40:1). Se separó una fracción de mezcla así obtenida (que contenía el diastereómero secundario) mediante una nueva cromatografía en gel de sílice (fase móvil

25

ciclohexano/acetato de etilo 40:1). En total, se obtuvieron 2,46 g (80,8 % d.t.) del compuesto objetivo.

Procedimiento B:

- 5 Se añadieron 30 ml de diclorometano y 1 gota de DMF a 7,60 g (28,50 mmol) de ácido (3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (en forma de mezcla diastereomérica aprox. 9:1). Se mezcló gota a gota la solución enfriada a -10 °C con 4,48 ml (51,3 mmol) de cloruro de oxalilo de modo que la temperatura no superara los -5 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a -5 °C a 0 °C y a continuación se concentró sin enfriamiento con calentamiento a TA, antes de concentrar a vacío. Se recogió el residuo en diclorometano y se concentró la solución de nuevo a vacío. Después de la repetición de este proceso, se secó el cloruro de ácido obtenido brevemente a alto vacío y se hizo reaccionar después directamente sin purificación adicional.
- 10 Se añadieron 6,1 ml (35,04 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina a una solución de 6,05 g (25,03 mmol) de éster etílico del ácido (+)-(2*S*)-3-(3-amino-4-clorofenil)-2-metilpropanoico en 25 ml de THF abs. Se enfrió a -10 °C la solución resultante y se mezcló gota a gota con una solución del cloruro de ácido anteriormente preparado (7,85 g, 27,5 mmol) en aprox. 10 ml de THF abs. manteniéndose la temperatura por debajo de 0 °C. Se agitó a continuación la mezcla de reacción durante 1 h a -10 °C a 0 °C se mezcló entonces con acetato de etilo y tres gotas de agua.
- 15 Después de 10 min, se lavó la mezcla diluida de nuevo con acetato de etilo consecutivamente con ácido clorhídrico 1 N, solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se agitó el producto bruto durante 4 h en 50 ml de diisopropil éter. Después de filtrar, se agitó el sólido obtenido otra vez con 40 ml de diisopropil éter. Se secó exhaustivamente el sólido obtenido a alto vacío. Se obtuvieron así 8,32 g del compuesto objetivo. Se combinaron los filtrados anteriormente obtenidos y se concentraron a vacío. Se aislaron a partir del residuo mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 50:1) otros 1,75 g de producto. En total, se obtuvieron de este modo 10,07 g (82,1 % d.t.) del compuesto del título.
- 20

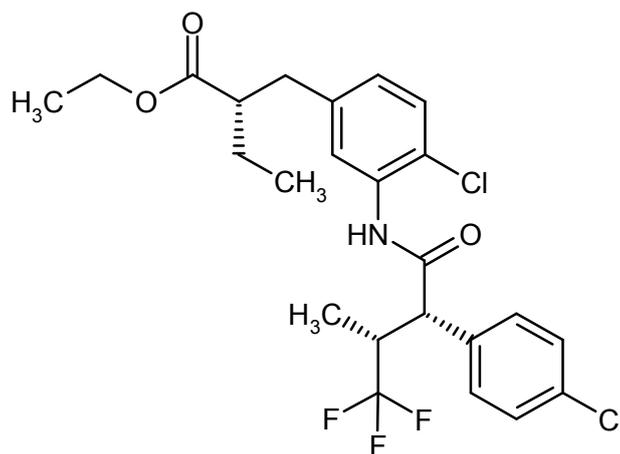
CL-EM (procedimiento 7): $T_R = 2,95$ min; $m/z = 490$ (M+H)⁺.

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,00-1,10 (m, 6H), 2,58-2,72 (m, 2H), 2,72-2,83 (m, 1H), 3,34-3,44 (m, 1H), 3,96 (c, 2H), 4,12 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,27-7,38 (m, 2H), 7,42-7,51 (m, 4H), 9,82 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +94^\circ$, $c = 0,58$, cloroformo.

Ejemplo 125A

Éster etílico del ácido (+)-(2*S*)-2-(4-cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)bencil)butanoico



- 30 Se añadieron 13 ml de diclorometano y 1 gota de DMF a 3,3 g (12,38 mmol) de ácido (3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (en forma de una mezcla diastereomérica aprox. 9:1). Se mezcló gota a gota la solución enfriada a -10 °C con 1,94 ml (22,28 mmol) de cloruro de oxalilo, de modo que la temperatura no superara los -5 °C. Se agitó la mezcla de reacción a continuación durante 1 h a -5 °C a 0 °C, antes de concentrar a vacío. Se recogió el residuo en diclorometano y se concentró la solución de nuevo a vacío. Después de la repetición de este proceso, se secó el cloruro de ácido obtenido brevemente a alto vacío y se hizo reaccionar después directamente sin purificación adicional.
- 35

- 40 Se añadieron 1,2 ml (6,68 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina a una solución de 1,22 g (4,77 mmol) de (+)-(2*S*)-2-(3-amino-4-clorobencil)butanoato de etilo en 4,8 ml de THF abs. Se enfrió a -10 °C la solución resultante y se mezcló gota a gota con una solución del cloruro de ácido anteriormente preparado (1,5 g, 5,25 mmol) en 2 ml de THF abs. manteniéndose la temperatura por debajo de 0 °C. Se agitó a continuación la mezcla de reacción durante 1 h a -10

°C a 0 °C y se mezcló entonces con acetato de etilo y tres gotas de agua. Después de 10 min, se lavó la mezcla diluida de nuevo con acetato de etilo consecutivamente con ácido clorhídrico 1 N, solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se aisló el producto deseado mediante cromatografía del residuo en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 40:1). Se obtuvieron 2,13 g (88,5 % d.t.) del compuesto del título.

5

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,46$ min; $m/z = 504$ (M+H)⁺.

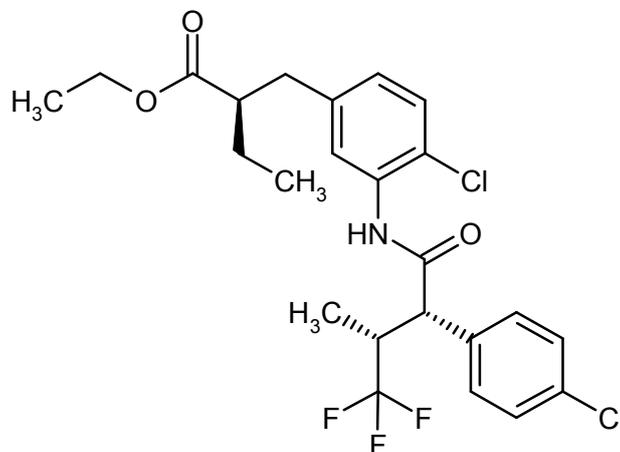
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,76-0,88 (m, 6H), 1,02 (t, 3H), 1,45-1,56 (m, 2H), 2,47 (d, 1H), 2,72 (d, 2H), 3,34-3,43 (m, 1H), 3,93 (cd, 2H), 4,12 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,29-7,38 (m, 2H), 7,40-7,52 (m, 4H), 9,81 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +62,6^\circ$, $c = 0,515$, cloroformo.

10 Se preparó el siguiente compuesto según modos de proceder análogos:

Ejemplo 126A

Éster etílico del ácido (+)-(2R)-2-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)butanoico



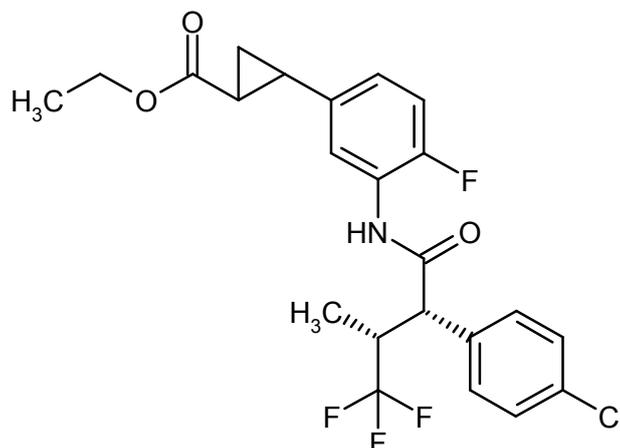
15 CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,46$ min; $m/z = 504/506$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 0,84 (t, 3H), 1,04 (t, 3H), 1,46-1,56 (m, 2H), 2,45-2,49 (m, 1H), 2,70-2,74 (m, 2H), 3,34-3,42 (m, 1H), 3,95 (c, 2H), 4,12 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 4H), 9,81 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +52,3^\circ$, $c = 0,485$, cloroformo.

20 Ejemplo 127A

2-(3-[(2S,3R)-2-(4-Clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-4-fluorofenil)-trans-ciclopropanocarboxilato de etilo



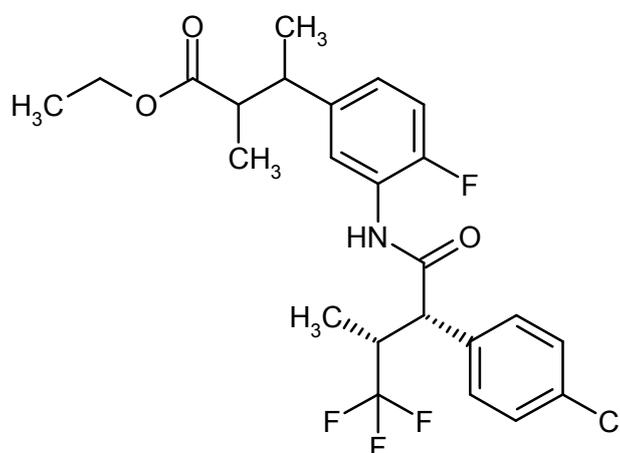
Se añadieron 167 mg (0,44 mmol) de HATU a una solución de 90 mg (0,34 mmol) de ácido (2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico en 1,5 ml de una mezcla 4:1 de DMF y piridina. Después de 30 min de agitación a TA, se agregaron 83 mg (0,37 mmol) de *rac*-2-[3-amino-4-fluorofenil]-*trans*-ciclopropanocarboxilato de etilo. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA, se diluyó entonces con acetato de etilo (aprox. 50 ml) y se lavó con solución saturada de sal común. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 123 mg (77 % d.t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,35$ min; $m/z = 472$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 1,19 (t, 3H), 1,25-1,34 (m, 1H), 1,42 (dt, 1H), 1,73-1,91 (m, 1H), 2,31-2,45 (m, 1H), 3,96-4,20 (m, 3H), 6,83-7,00 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,45 (s, 4H), 7,57-7,68 (m, 1H), 10,06 (s, 1H).

Ejemplo 128A

treo-3-(3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-Clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-4-fluorofenil)-2-metilbutanoato de etilo

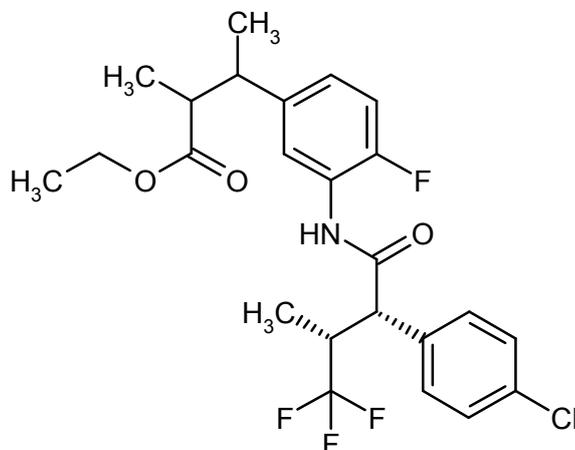


Se añadieron 15 μ l (0,19 mmol) y 75,8 mg (0,2 mmol) de HATU a una solución de 35,5 mg (0,13 mmol) de ácido (2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico en 0,98 ml de DMF. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a TA y a continuación se mezcló con 35 mg (0,15 mmol) de *rac*-treo-3-(3-amino-4-fluorofenil)-2-metilbutanoato de etilo. Después de agitar durante la noche, se purificó la mezcla de reacción directamente mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 34 mg (52 % d.t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 2,89$ min; $m/z = 488$ (M+H)⁺.

Ejemplo 129A

eritro-3-(3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-Clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-4-fluorofenil)-2-metilbutanoato de etilo



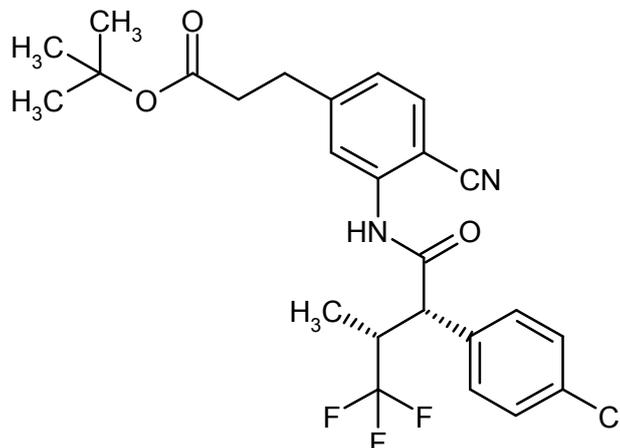
Se añadieron 9,5 μ l (117 μ mol) de piridina y 47,7 mg (125 μ mol) de HATU a una solución de 22,3 mg (84 μ mol) de ácido (2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico en 0,62 ml de DMF. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a TA y se mezcló a continuación con 22 mg (92 μ mol) de *rac*-eritro-3-(3-amino-4-fluorofenil)-2-

metilbutanoato de etilo. Después de agitar durante la noche, se purificó la mezcla de reacción directamente mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 10,7 mg (24 % d.t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,57$ min; $m/z = 488$ (M+H)⁺.

Ejemplo 130A

5 3-(3-(((2S,3R)-2-(4-Clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-4-cianofenil)propanoato de *terc*-butilo



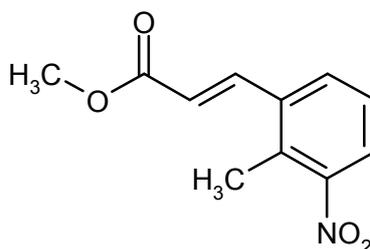
10 Se añadieron a 0 °C 155 μ l (0,31 mmol) de una solución 2 M de cloruro de oxalilo en diclorometano y una gota de DMF a una solución de 41,3 mg (0,16 mmol) de ácido (2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico en 1,16 ml de diclorometano. Después de 1 h de agitación a 0 °C, se concentró la preparación, se disolvió el residuo restante en 1 ml de THF, se mezcló con 32 μ l (0,19 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina, se enfrió a 0 °C y se mezcló con una solución de 42 mg (0,17 mmol) de 3-(3-amino-4-cianofenil)propanoato de *terc*-butilo en 2 ml de THF. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. A continuación, se vertió la mezcla sobre 10 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 16,5 mg (22 % d.t.) del compuesto del título.

15 CL-EM (procedimiento 7): $T_R = 2,86$ min; $m/z = 439$ (M-^tBu)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,81 (d, 3H), 1,27-1,35 (m, 9H), 2,83 (t, 2H), 4,01 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,40-7,52 (m, 4H), 7,69 (d, 1H), 10,47 (s, 1H).

Ejemplo 131A

(2E)-3-(2-Metil-3-nitrofenil)acrilato de metilo



20 Se añadieron gota a gota bajo atmósfera de argón 119,5 g (1,39 mol) de éster metílico del ácido acrílico a una mezcla de 100 g (0,463 mol) de 2-bromo-6-nitrotolueno, 323 ml (2,31 mol) de trietilamina, 28,2 g (92,6 mmol) de tri-2-tolilfosfina y 10,4 g (46,3 mmol) de acetato de paladio (II) en 2,0 l de DMF, y a continuación se agitó la mezcla durante 36 h a 125 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agitó la mezcla de reacción con 4 l de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con 5 l de dietil éter en total. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se retiró el disolvente a vacío hasta sequedad. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil éter de petróleo/acetato de etilo 6:1). Se agitó el producto con heptano, se separó por filtración con succión el sólido precipitado y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 48,7 g del compuesto objetivo (46,6 % d.t.).

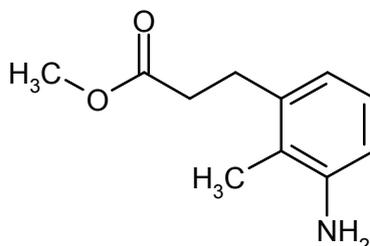
30

EM: $m/z = 162$ (M-C₂H₃O₂)⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 2,41 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 6,63 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,84-7,95 (m, 2H), 8,00 (d, 1H).

Ejemplo 132A

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



5

Se disolvieron 48,7 g (220,1 mmol) de (2E)-3-(2-metil-3-nitrofenil)acrilato de metilo en 2,2 l de metanol y se hidrogenó la solución en un aparato de hidrogenación en circulación ("H-Cube midi" de la compañía Thales Nano, Budapest) a un flujo de 6-10 ml/min y a una temperatura de reacción de 35-40 °C, así como a presión de hidrógeno máxima. Después de finalizar la reacción, se concentró la solución que contiene producto a vacío. Se obtuvieron 40,0 g del producto objetivo en forma de sólido (92,1 % d.t.).

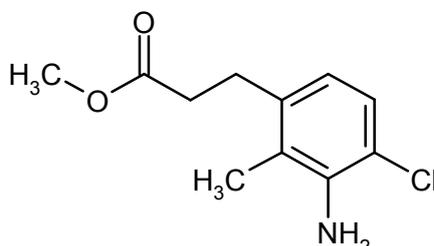
10

EM: $m/z = 194$ (M+H) $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 1,97 (s, 3H), 2,45 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 3,58 (s, 3H), 4,75 (s, 2H), 6,37 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,79 (t, 1H).

Ejemplo 133A

15 3-(3-Amino-4-cloro-2-metilfenil)propanoato de metilo



20

Se añadieron a TA 1,38 g (10,3 mmol) de *N*-clorosuccinimida a una solución de 2,0 g (10,3 mmol) de 3-(3-amino-2-metilfenil)propanoato de metilo en 10 ml de acetonitrilo. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min y se diluyó entonces con acetato de etilo. Se lavó la mezcla consecutivamente con solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio y solución sat. de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. A partir del producto bruto, se aislaron mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 10:1) 279 mg del producto objetivo (11,8 % d.t.).

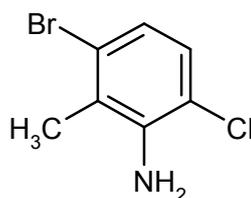
CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,11$ min; $m/z = 228$ (M+H) $^+$.

25

RMN de ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 2,06 (s, 3H), 2,46 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 3,58 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 6,42 (d, 1H), 6,98 (d, 1H).

Ejemplo 134A

3-Bromo-6-cloro-2-metilaniлина



30

Se añadieron a TA 8,61 g (64,5 mmol) de *N*-clorosuccinimida a una solución de 12,0 g (64,5 mmol) de 3-bromo-2-metilaniлина en 150 ml de acetonitrilo. Se agitó la mezcla de reacción durante 7 h a 60 °C y después de enfriar se

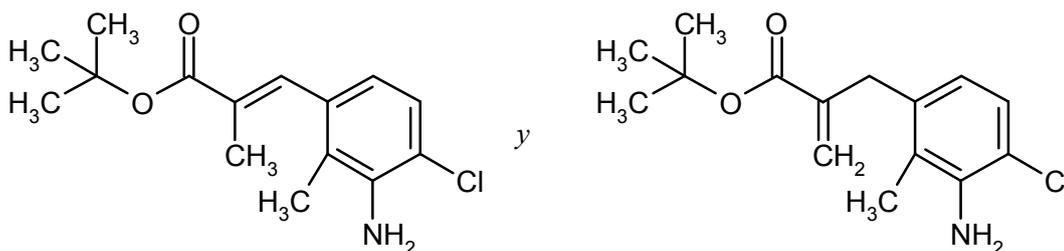
concentró a vacío. Se recogió el residuo en diclorometano y se lavó la mezcla consecutivamente con solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio y solución sat. de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. A partir del producto bruto, se aislaron mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 40:1 a 20:1) 3,78 g del producto objetivo (26,6 % d.t.).

5 CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 5,07$ min; $m/z = 218/220$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 2,24 (s, 3H), 5,39 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,03 (d, 1H).

Ejemplo 135A

(2E)-3-(3-Amino-4-cloro-2-metilfenil)-2-metilacrilato de *terc*-butilo y 2-(3-amino-4-cloro-2-metilbencil)acrilato de *terc*-butilo



10

Se disolvieron 1,50 g (6,80 mmol) de 3-bromo-6-cloro-2-metilanilina, 2,90 g (20,4 mmol) de metacrilato de *terc*-butilo y 4,74 ml (34,0 mmol) de trietilamina en 10,0 ml de DMF. Se sometió a vacío la solución de reacción tres veces y se ventiló después respectivamente con argón. Después de añadir 152,7 mg (0,68 mmol) de acetato de paladio (II) y 414,1 mg (1,36 mmol) de tri-2-tolilfosfina, se sometió a vacío de nuevo dos veces y se ventiló respectivamente con argón. Se agitó entonces la mezcla de reacción durante 2 h a 150 °C. Después de enfriar, se separó la mezcla por filtración a través de Celite y se lavó después el residuo con DMF. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 100:1). Se obtuvieron 1,59 g de una mezcla de ambos compuestos del título (relación de aprox. 2:1, 83 % d.t.).

15

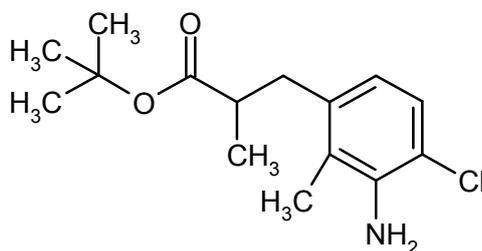
CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,45$ min; $m/z = 226$ (M-C₄H₈)⁺ y $T_R = 1,49$ min; $m/z = 282$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): (2E)-3-(3-amino-4-cloro-2-metilfenil)-2-metilacrilato de *terc*-butilo: δ [ppm] = 1,49 (s, 9H), 1,75 (d, 3H), 2,02 (s, 3H), 5,12 (s, 2H), 6,44 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,51 (s, 1H).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2-(3-Amino-4-cloro-2-metilbencil)acrilato de *terc*-butilo: δ [ppm] = 1,42 (s, 9H), 1,98 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 5,15 (d, 1H), 6,01 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 7,02 (d, 1H).

Ejemplo 136A

25 (+/-)-3-(3-Amino-4-cloro-2-metilfenil)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



30

Se añadió una solución de 1,58 g (5,61 mmol) de la mezcla de (2E)-3-(3-amino-4-cloro-2-metilfenil)-2-metilacrilato de *terc*-butilo y 2-(3-amino-4-cloro-2-metilbencil)acrilato de *terc*-butilo (ejemplo 135A) en 5,0 ml de metanol a 354 mg (14,6 mmol) de virutas de magnesio y algunos gránulos de yodo. Se agitó la mezcla a TA (primero con enfriamiento) durante la noche. A continuación, se añadieron con enfriamiento 50 ml de ácido clorhídrico 1 N. Mediante la adición de lejía de sosa al 10 %, se ajustó entonces el valor de pH de la mezcla a aprox. 10. Se extrajo tres veces la mezcla con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. A partir del producto bruto, se aislaron mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 50:1 a 40:1) 962 mg del producto objetivo (60,5 % d.t.).

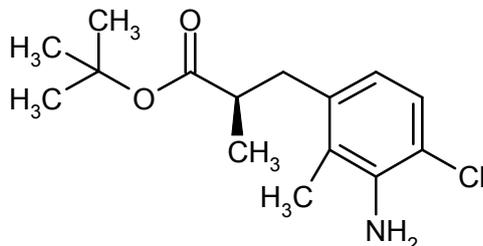
35 CL-EM (procedimiento 9): $T_R = 2,30$ min; $m/z = 284$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,02 (d, 3H), 1,32 (s, 9H), 2,06 (s, 3H), 2,46 (dd, 1H), 2,80 (dd, 1H), 4,94 (s, 2H), 6,38 (d, 1H), 6,97 (d, 1H).

Se separó el racemato anteriormente obtenido en los enantiómeros mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak OJ-H, 5 μm , 250 mm x 20 mm; flujo: 20 ml/min; detección: 220 nm; volumen de inyección: 0,28 ml; temperatura: 22 $^{\circ}\text{C}$; eluyente: 93 % de isohexano / 7 % de isopropanol]. A partir de 962 mg de racemato, se obtuvieron 434 mg de enantiómero 1 (*ejemplo 137A*) y 325 mg de enantiómero 2 (*ejemplo 138A*):

5 **Ejemplo 137A**

(-)-(2*R*)-3-(3-Amino-4-cloro-2-metilfenil)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



Rendimiento: 434 mg

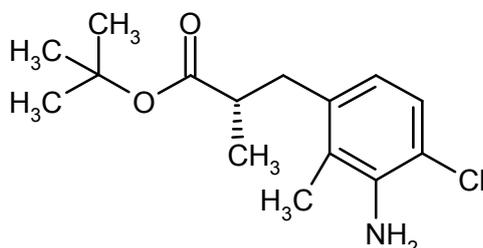
CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,44$ min; $m/z = 284$ (M+H) $^+$.

- 10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,03 (d, 3H), 1,32 (s, 9H), 2,06 (s, 3H), 2,46 (dd, 1H), 2,80 (dd, 1H), 4,93 (s, 2H), 6,38 (d, 1H), 6,97 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -37,3^{\circ}$, $c = 0,455$, cloroformo.

Ejemplo 138A

(+)-(2*S*)-3-(3-Amino-4-cloro-2-metilfenil)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



- 15 Rendimiento: 325 mg

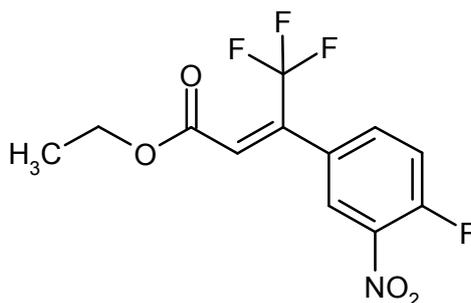
CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,44$ min; $m/z = 284$ (M+H) $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,03 (d, 3H), 1,32 (s, 9H), 2,06 (s, 3H), 2,46 (dd, 1H), 2,80 (dd, 1H), 4,93 (s, 2H), 6,38 (d, 1H), 6,97 (d, 1H).

- 20 $[\alpha]_D^{20} = +35,0^{\circ}$, $c = 0,455$, cloroformo.

Ejemplo 139A

4,4,4-Trifluoro-3-(4-fluoro-3-nitrofenil)but-2-enoato de etilo



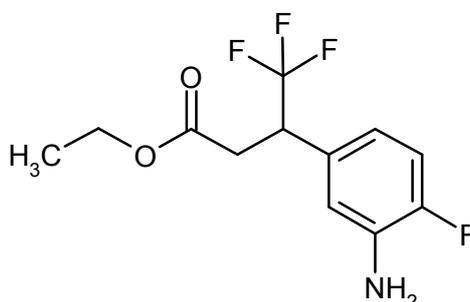
5 Se añadieron gota a gota lentamente 10,9 g (48,5 mmol) de éster etílico del ácido dietilfosfonoacético a una suspensión enfriada con hielo de 1,86 g (al 60 % en aceite mineral, 46,4 mmol) de hidruro de sodio en una mezcla de 70 ml de THF y 20 ml de DMF. Después de terminar la adición, se agitó la mezcla durante otros 30 min a 0 °C, antes de añadir 10,0 g (42,2 mmol) de 2,2,2-trifluoro-1-(4-fluoro-3-nitrofenil)etanona. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA y se añadió entonces a agua. Se extrajo tres veces con acetato de etilo y se concentraron las fases orgánicas combinadas a vacío. Se aislaron a partir del producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 20:1 a 10:1) 9,23 g del producto objetivo (71,2 % d.t.).

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 4,51$ min; $m/z = 262$ ($M-C_2H_5O$)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,04 (t, 3H), 4,03 (c, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,67-7,76 (m, 1H), 7,78-7,86 (m, 1H), 8,16 (dd, 1H).

Ejemplo 140A

(+/-)-3-(3-Amino-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobutanoato de etilo



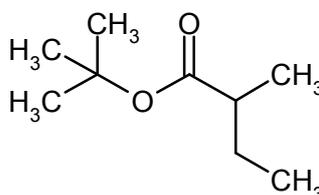
15 Se disolvieron 5,0 g (16,3 mmol) de 4,4,4-trifluoro-3-(4-fluoro-3-nitrofenil)but-2-enoato de etilo en 133 ml de etanol y se mezclaron bajo atmósfera de argón con 866 mg de paladio sobre carbón (al 10 %). Se agitó fuertemente la mezcla de reacción durante la noche a TA en atmósfera de hidrógeno (presión normal). Después, se separó por filtración a través de Celite y se lavó después el residuo con acetato de etilo. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 50:1). Se obtuvieron 3,91 g del producto objetivo (85,9 % d.t.).

20 CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 0,97$ min; $m/z = 280$ ($M+H$)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,08 (t, 3H), 2,85 (dd, 1H), 2,99 (dd, 1H), 3,81-3,92 (m, 1H), 3,94-4,07 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,40-6,58 (m, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,96 (dd, 1H).

Ejemplo 141A

2-Metilbutanoato de *terc*-butilo



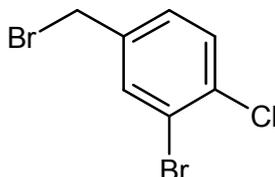
25 Se disolvieron 15,0 g (124,4 mmol) de cloruro del ácido 2-metilbutírico en 150 ml de THF abs., se enfriaron hasta 0 °C y se mezclaron gota a gota con 114 ml (114 mmol) de una solución 1 M de *terc*-butilato de potasio en THF. Después de terminada la adición, se agitó durante 1 h a 0 °C, y después durante 5 h a TA, antes de retirar a vacío aprox. la mitad del disolvente. Después de añadir dietil éter, se alimentó gota a gota con agitación fuerte solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio. Después de separar las fases, se extrajo la fase acuosa con dietil éter y se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución sat. de carbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante destilación a vacío (2,5 kPa, 40-45 °C). Se obtuvieron en total 6,35 g del producto objetivo (32,3 % d.t.).

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 1,53$ min; $m/z = 85$.

35 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,84 (m, 3H), 1,01 (d, 3H), 1,33-1,41 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,48-1,55 (m, 1H), 2,13-2,26 (m, 1H).

Ejemplo 142A

2-Bromo-4-(bromometil)-1-clorobenceno

Etapa 1:

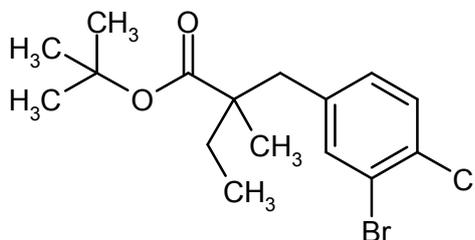
- 5 Se disolvieron 199,0 g (0,845 mol) de ácido 3-bromo-4-clorobenzoico en 2,5 l de THF, se enfriaron hasta -10 °C y se mezclaron a esta temperatura con 1,69 l (1,69 mmol) de una solución 1 M de borano en THF. Se calentó a TA la mezcla de reacción durante la noche, antes de mezclar con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de añadir agua, se extrajo dos veces con acetato de etilo, se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se obtuvieron en forma de producto bruto 206 g de (3-bromo-4-clorofenil)metanol, que se usaron sin purificación adicional en las etapas siguientes.

Etapa 2:

- 15 Se disolvieron 260 g (aprox. 1,05 mol) de (3-bromo-4-clorofenil)metanol bruto en 2,86 l de diclorometano, se enfriaron hasta -5 °C y se mezclaron lentamente con 127,1 g (44,6 ml, 460 mmol) de tribromuro de fósforo. Después de terminada la adición, se agitó durante 1 h adicional a -5 °C, antes de diluir con diclorometano y agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se obtuvieron en forma de producto bruto 280,5 g (aprox. 84 % d.t.) de 2-bromo-4-(bromometil)-1-clorobenceno.

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 5,36$ min; $m/z = 281/283/285$ (M+H)⁺.RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 4,71 (s, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,89 (d, 1H).**Ejemplo 143A**

- 20 (+/-)-2-(3-Bromo-4-clorobencil)-2-metilbutanoato de *terc*-butilo



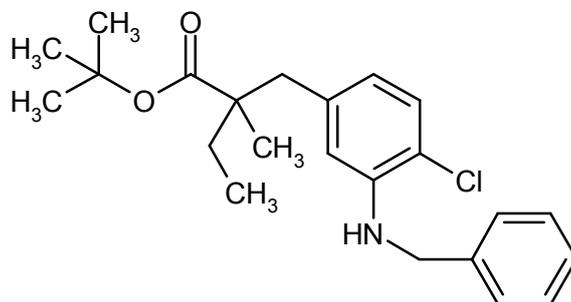
- 25 Se disolvieron 5,8 ml (41,6 mmol) de diisopropilamina bajo atmósfera de argón en 50 ml de THF seco y se enfriaron hasta -30 °C. Se añadieron gota a gota 16,6 ml (41,6 mmol) de solución de *n*-butil-litio (2,5 M en hexano), y se calentó la mezcla resultante a 0 °C antes de enfriar a -70 °C. Se mezcló con una solución de 5,06 g (32,0 mmol) 2-metilbutanoato de *terc*-butilo en 20 ml de THF, manteniéndose la temperatura de reacción por debajo de -60 °C. Después de 4 h de agitación a -60 °C, se añadió una solución de 10,0 g (35,2 mmol) de 2-bromo-4-(bromometil)-1-clorobenceno en 30 ml de THF, manteniéndose la temperatura de nuevo por debajo de -60 °C. Se calentó entonces la mezcla de reacción lentamente durante la noche a TA, antes de mezclar con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. Después de separar las fases, se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo.
- 30 Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se purificó por cromatografía en gel de sílice el producto bruto (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 100:1). Se obtuvieron 7,62 g (65,9 % d.t.) del compuesto del título.

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 6,52$ min; $m/z = 306$ (M-C₄H₇)⁺.

- 35 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,83 (t, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,32-1,45 (m, 10H), 1,60-1,73 (m, 1H), 2,62 (d, 1H), 2,91 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,47-7,56 (m, 2H).

Ejemplo 144A

(+/-)-2-[3-(Bencilamino)-4-clorobencil]-2-metilbutanoato de *terc*-butilo



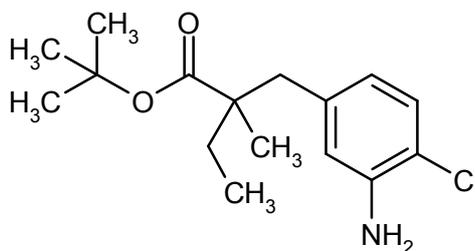
5 Se pesaron bajo atmósfera de argón en un matraz secado 1,59 g (16,6 mmol) de *terc*-butilato de sodio y se mezclaron con 34,6 ml de tolueno. abs. Se agregaron consecutivamente 5,0 g (13,8 mmol) de (+/-)-2-(3-bromo-4-clorobencil)-2-metilbutanoato de *terc*-butilo, 1,8 ml (16,6 mmol) de bencilamina, 633 mg (0,69 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio y 344 mg (0,55 mmol) de (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo. Se agitó entonces la mezcla de reacción durante 2,0 h a 110 °C. Después de enfriar, se mezcló la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo y se separó por filtración con succión por tierra de diatomeas. Después de separar las fases, se lavó la fase orgánica con solución sat. de cloruro de amonio y solución sat. de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se purificó por cromatografía en gel de sílice el producto bruto (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 80:1). Se obtuvieron 4,44 g del compuesto del título en forma algo impurificada (aprox. 83 % d.t.).

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,57$ min; $m/z = 388$ (M+H)⁺.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,70 (t, 3H), 1,13-1,22 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 1,39 (s, 3H), 1,39-1,50 (m, 1H), 2,42 (d, 1H), 2,66 (d, 1H), 4,26-4,46 (m, 2H), 6,00 (t, 1H), 6,26-6,35 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,16-7,23 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 4H), 7,45-7,55 (m, 1H).

Ejemplo 145A

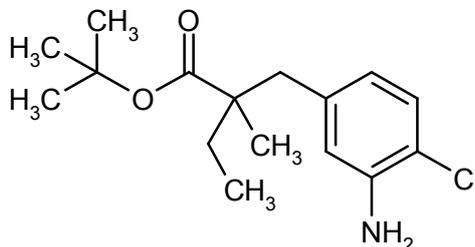
(+/-)-2-(3-Amino-4-clorobencil)-2-metilbutanoato de *terc*-butilo



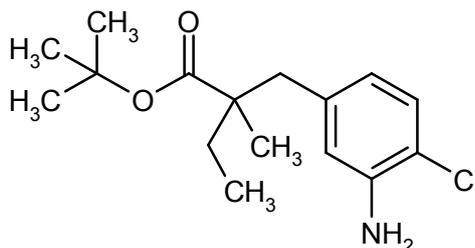
20 Se disolvieron 2,20 g (aprox. 5,67 mmol) de (+/-)-2-[3-(bencilamino)-4-clorobencil]-2-metilbutanoato de *terc*-butilo en 130 ml de acetato de etilo y se mezclaron con 100 mg de paladio sobre carbón (al 10 %). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche en atmósfera de hidrógeno a presión normal. Se separó entonces la mezcla de reacción por filtración con succión por tierra de diatomeas, se lavó exhaustivamente el residuo con acetato de etilo y se concentró el filtrado combinado. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 50:1 a 30:1). Se obtuvieron 924 mg (54,7 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,34$ min; $m/z = 298$ (M+H)⁺.

30 Se separó el racemato anteriormente obtenido en los enantiómeros mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak OJ-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; flujo: 20 ml/min; detección: 220 nm; volumen de inyección: 0,30 ml; temperatura: 35 °C; eluyente: 70 % de isohexano / 30 % de etanol]. A partir de 924 mg de racemato, se obtuvieron 405 mg de enantiómero 1 (*ejemplo 146A*) y 403 mg de enantiómero 2 (*ejemplo 147A*):

Ejemplo 146A(-)-2-(3-Amino-4-clorobencil)-2-metilbutanoato de *terc*-butilo (*enantiómero 1*)

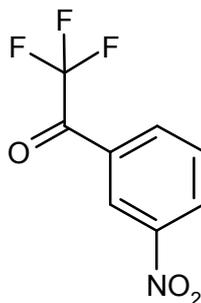
Rendimiento: 405 mg

5 CL-EM (procedimiento 6): $T_R=1,32$ min; $m/z=298$ (M+H)⁺.RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,81 (t, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,28-1,37 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,59-1,71 (m, 1H), 2,45 (d, 1H), 2,74 (d, 1H), 5,14-5,22 (m, 2H), 6,31 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 7,04 (d, 1H). $[\alpha]_D^{20} = -11,8^\circ$, $c = 0,50$, cloroformo.**Ejemplo 147A**10 (+)-2-(3-Amino-4-clorobencil)-2-metilbutanoato de (+)-*terc*-butilo (*enantiómero 2*)

Rendimiento: 403 mg

CL-EM (procedimiento 6): $T_R=1,32$ min; $m/z=298$ (M+H)⁺.15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,75-0,85 (m, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,30-1,37 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,58-1,70 (m, 1H), 2,45 (d, 1H), 2,74 (d, 1H), 5,09-5,23 (m, 2H), 6,31 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 7,04 (d, 1H). $[\alpha]_D^{20} = +12,0^\circ$, $c = 0,420$, cloroformo.**Ejemplo 148A**

2,2,2-Trifluoro-1-(3-nitrofenil)etanona



20

Se dispusieron 20,0 g (114,9 mmol) de 2,2,2-trifluoroacetofenona en 80 ml de ácido sulfúrico conc. y se enfriaron hasta -10 °C. Se añadió gota a gota a esta mezcla una solución preparada previamente a -10 °C de 4,8 ml (114,8 mmol) de ácido nítrico en 20 ml de ácido sulfúrico concentrado, de modo que la temperatura de reacción no supere los -5 °C. Después de terminada la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a entre -10 °C y 0 °C y se

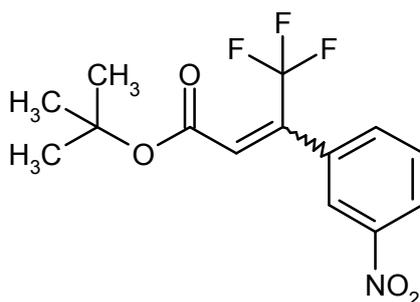
añadió entonces cuidadosamente a agua con hielo. Se ajustó el valor de pH de la mezcla a aprox. 9-10 mediante la adición de lejía de sosa al 50 %. Se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil primero de ciclohexano/diclorometano 2:1 a 1:1, finalmente diclorometano puro). Se obtuvieron 19,2 g del producto objetivo (76,2 % d.t.).

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 0,81$ min; $m/z = 236$.

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 3,19$ min; $m/z = 150$ ($M-CF_3$)⁺.

Ejemplo 149A

(2*E/Z*)-4,4,4-Trifluoro-3-(3-nitrofenil)but-2-enoato de *terc*-butilo



Se añadieron gota a gota 25,9 ml (110,4 mmol) de (dietoxifosforil)acetato de *terc*-butilo a una suspensión enfriada a 0 °C de 4,41 g (al 60 % en aceite mineral, 110,4 mmol) de hidruro de sodio en una mezcla de 37,2 ml de THF y 37,2 ml de DMF. Después de 30 min, se agregaron 18,6 g (84,9 mmol) de 2,2,2-trifluoro-1-(3-nitrofenil)etanona, se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a TA. Se añadió entonces la mezcla de reacción a agua y, después de saturación con cloruro de sodio, se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 100:1 a 20:1). Se obtuvieron 18,0 g del producto objetivo en forma de una mezcla de isómeros *E/Z* (66,8 % d.t.).

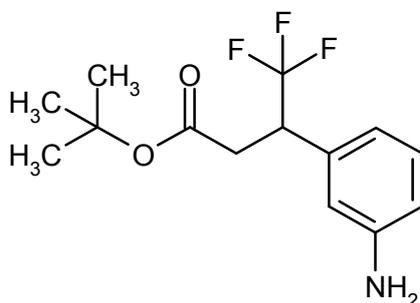
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,25$ min; sin ionización.

EM (IQD): $m/z = 335$ ($M+H_2O$)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,17/1,50 (2s, conj. 9H), 6,93/7,14 (2d, conj. 1H), 7,74-7,94 (m, 2H), 8,16/8,23 (2s, conj. 1H), 8,30-8,42 (m, 1H).

Ejemplo 150A

(+/-)-3-(3-Aminofenil)-4,4,4-trifluorobutanoato de *terc*-butilo



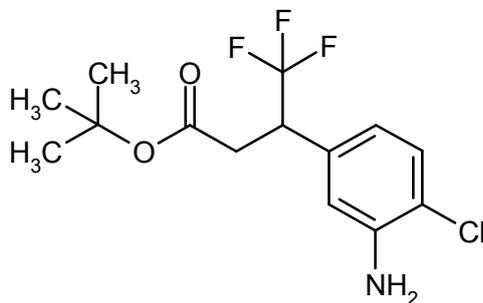
Se disolvieron 18,0 g (56,7 mmol) de (2*E/Z*)-4,4,4-trifluoro-3-(3-nitrofenil)but-2-enoato de *terc*-butilo en 100 ml de etanol y se desoxigenaron con argón. Después de añadir 1,21 g de paladio sobre carbón (al 10 %), se agitó fuertemente la mezcla a TA durante la noche en atmósfera de hidrógeno puro a presión normal. Se filtró entonces la mezcla de reacción por Celite, se lavó el residuo exhaustivamente con etanol, se concentró el filtrado a vacío y se secó el producto precipitado durante la noche a alto vacío. Se obtuvieron 13,7 g del producto objetivo (83,7 % d.t.).

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,02$ min; $m/z = 290$ ($M+H$)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,27 (s, 9H), 2,70 (dd, 1H), 2,89 (dd, 1H), 3,62-3,79 (m, 1H), 5,11-5,17 (m, 2H), 6,43-6,56 (m, 3H), 6,99 (t, 1H).

Ejemplo 151A

(+/-)-3-(3-Amino-4-clorofenil)-4,4,4-trifluorobutanoato de *tert*-butilo



- 5 Se dispusieron 13,6 g (47,0 mmol) de (+/-)-3-(3-aminofenil)-4,4,4-trifluorobutanoato de *tert*-butilo en 100 ml de acetonitrilo y se mezclaron a TA con 6,28 g (47,0 mmol) de *N*-clorosuccinimida. Se agitó la mezcla de reacción en primer lugar durante 12 h a 60 °C y después se dejó reposar durante 3 días a TA. Después de concentrar a vacío, se separó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 100:1) y se aisló el producto objetivo deseado. Se obtuvieron 4,49 g (29,5 % d.t.) del compuesto del título.

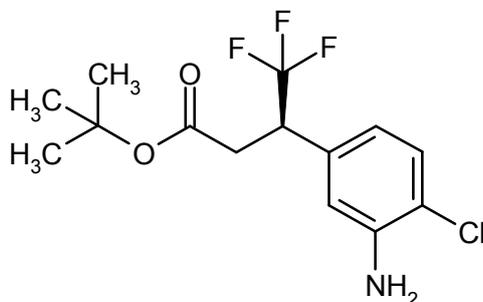
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,17$ min; $m/z = 324$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,27 (s, 9H), 2,72 (dd, 1H), 2,91 (dd, 1H), 3,74-3,86 (m, 1H), 5,43 (s, 2H), 6,55 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,17 (d, 1H).

- 15 Se separó el racemato anteriormente obtenido en los enantiómeros mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak OJ-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm; volumen de inyección: 0,20 ml; temperatura: 35 °C; eluyente: 70 % de isohexano / 30 % de isopropanol]. A partir de 4,49 g de racemato, se obtuvieron 2,02 g de enantiómero 1 (*ejemplo 152A*) y 2,04 g de enantiómero 2 (*ejemplo 153A*):

Ejemplo 152A

(-)-(3*R*)-3-(3-Amino-4-clorofenil)-4,4,4-trifluorobutanoato de *tert*-butilo



Rendimiento: 2,02 g

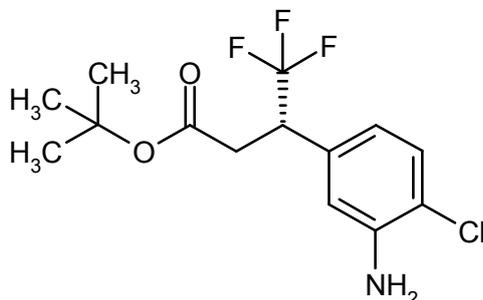
- 20 CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,17$ min; $m/z = 324$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,27 (s, 9H), 2,72 (dd, 1H), 2,91 (dd, 1H), 3,75-3,85 (m, 1H), 5,40-5,46 (m, 2H), 6,55 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,17 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -69,4^\circ$, $c = 0,520$, cloroformo.

Ejemplo 153A

(+)-(3S)-3-(3-Amino-4-clorofenil)-4,4,4-trifluorobutanoato de *terc*-butilo



Rendimiento: 2,04 g

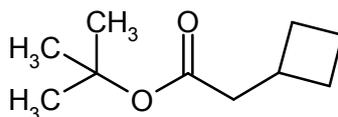
5 CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,17$ min; $m/z = 324$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,27 (s, 9H), 2,71 (dd, 1H), 2,91 (dd, 1H), 3,74-3,86 (m, 1H), 5,38-5,46 (m, 2H), 6,55 (dd, 1H), 6,73-6,80 (m, 1H), 7,17 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +66,3^\circ$, $c = 0,495$, cloroformo.

Ejemplo 154A

10 Ciclobutilacetato de *terc*-butilo



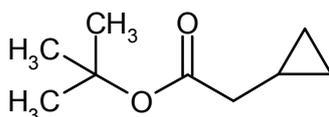
15 Se disolvieron 4,0 g (35,0 mmol) de ácido ciclobutilacético en 20 ml de diclorometano, se mezclaron con una gota de DMF y, después de enfriar a 0 °C, se mezclaron gota a gota con 4,0 ml (45,6 mmol) de dicloruro de ácido oxálico. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a entre 0 y 10 °C y se concentró entonces a vacío en frío. Se recogió el residuo en diclorometano abs. y se concentró de nuevo a vacío en frío. Se repitió el proceso otra vez, antes de secar el cloruro de ácido brevemente durante 5 min a alto vacío. Se recogió entonces el residuo en 20 ml de THF abs., se enfrió a 0 °C y se mezcló gota a gota con 28 ml (28 mmol) de una solución 1 M de *terc*-butilato de potasio en THF. Después de terminar la adición, se retiró el enfriamiento y se agitó después durante 1 h a TA, antes de añadir a agua. Se extrajo tres veces con diclorometano, se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se obtuvieron 3,88 g del producto objetivo bruto (aprox. 65 % d.t.).

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 2,29$ min; $m/z = 97$ (M-C₃H₅O₂)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,38 (s, 9H), 1,60-1,89 (m, 5H), 1,95-2,11 (m, 2H), 2,28 (d, 2H).

Ejemplo 155A

Ciclopropilacetato de *terc*-butilo



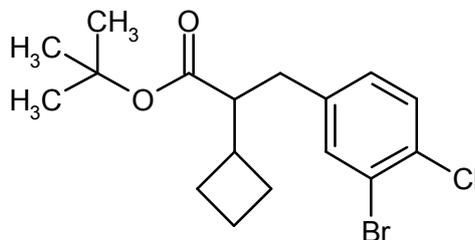
25 Se disolvieron 10,0 g (99,9 mmol) de ácido ciclopropilacético en 50 ml de diclorometano, se mezclaron con una gota de DMF y, después de enfriar a 0 °C, se mezclaron gota a gota con 9,6 ml (109,9 mmol) de dicloruro de ácido oxálico. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a entre 0 y 10 °C y se concentró entonces a vacío en frío. Se secó el residuo brevemente (aprox. 5 min) a alto vacío, a continuación se recogió en 20 ml de THF abs., se enfrió a 0 °C y se mezcló gota a gota con 89,9 ml (89,9 mmol) de una solución 1 M de *terc*-butilato de potasio en THF. Después de terminada la adición, se retiró el enfriamiento y se agitó después durante 2 h a TA, antes de retirar la mayoría del THF a vacío (hasta 20 kPa, baño de agua a aprox. 30 °C). Se añadieron al residuo dietil éter y lejía de sosa 0,5 N. Después de separar las fases, se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se concentró a vacío y se secó el residuo brevemente a alto vacío. Se obtuvieron 8,38 g del producto objetivo bruto (aprox. 53 % d.t.).

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 1,80$ min; $m/z = 100$ ($M-C_4H_8$)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,05-0,14 (m, 2H), 0,38-0,51 (m, 2H), 0,81-0,99 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 2,10 (d, 2H).

Ejemplo 156A

5 (+/-)-3-(3-Bromo-4-clorofenil)-2-ciclobutilpropanoato de *terc*-butilo



Se disolvieron 2,9 ml (20,8 mmol) de diisopropilamina bajo atmósfera de argón en 30 ml de THF secado y se enfriaron hasta -20 °C. Se añadieron gota a gota 8,3 ml (20,8 mmol) de solución de *n*-butil-litio (2,5 M en hexano), y se agitó la mezcla resultante durante 30 min a -20 °C, antes de enfriar a -78 °C. A esa temperatura, se mezcló con una solución de 2,60 g (aprox. 15,3 mmol, bruto) de ciclobutilacetato de *terc*-butilo en 10 ml de THF. Después de 4 h de agitación a -78 °C, se añadió una solución de 3,95 g (13,9 mmol) de 2-bromo-4-(bromometil)-1-clorobenceno en 10 ml de THF. Se calentó lentamente a TA la mezcla de reacción durante la noche, antes de mezclar con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se agitó el sólido residual con 30 ml de ciclohexano/diclorometano (1:1) y se separó por filtración. Se agitó el sólido de nuevo con 10 ml de ciclohexano/diclorometano (1:1) y se separó por filtración otra vez; se repitió este proceso otra vez. Se recogieron todos los filtrados, se combinaron y se concentraron a vacío. Se purificó después este residuo entonces mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil de ciclohexano puro a ciclohexano/diclorometano 20:1 a 10:1). Se obtuvieron así 2,24 g del compuesto del título (43,2 % d.t.).

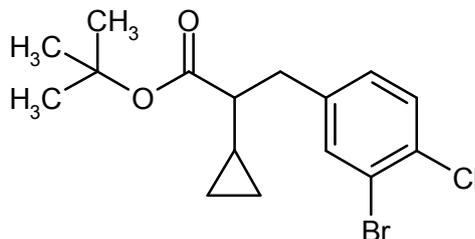
20 CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 6,92$ min; $m/z = 318$ ($M-C_4H_7$)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,27 (s, 9H), 1,71-1,84 (m, 4H), 1,90-1,94 (m, 1H), 1,96-2,04 (m, 1H), 2,33-2,44 (m, 1H), 2,53-2,60 (m, 1H), 2,61-2,71 (m, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,57 (d, 1H).

Se obtuvo de modo análogo el siguiente ejemplo:

Ejemplo 157A

25 3-(3-Bromo-4-clorofenil)-2-ciclopropilpropanoato de *terc*-butilo



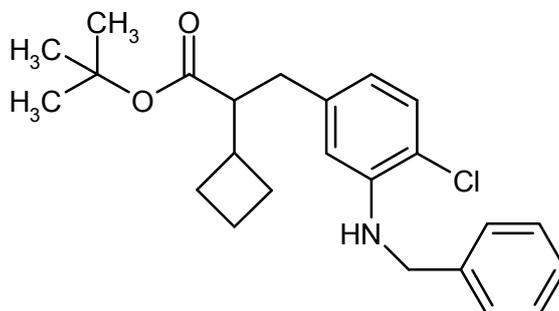
A partir de ciclopropilacetato de *terc*-butilo y 2-bromo-4-(bromometil)-1-clorobenceno, se obtuvieron 3,13 g del compuesto del título (45 % d.t.).

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 6,41$ min; $m/z = 301/304$ ($M-C_4H_8$)⁺.

30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,22 (tt, 2H), 0,40-0,50 (m, 2H), 0,82-0,93 (m, 1H), 1,28 (s, 9H), 1,82-1,88 (m, 1H), 2,81-2,89 (m, 2H), 7,24 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,60 (d, 1H).

Ejemplo 158A

(+/-)-3-[3-(Bencilamino)-4-clorofenil]-2-ciclobutilpropanoato de *tert*-butilo



- 5 Se pesaron en un matraz secado bajo atmósfera de argón 848,6 mg (8,83 mmol) de *tert*-butilato de sodio, 337 mg (0,39 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio y 183 mg (0,29 mmol) de *rac*-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo, se mantuvieron durante 10 min a alto vacío y se ventilaron entonces con argón. Se agregaron consecutivamente 5 ml de tolueno abs., 0,96 ml (8,83 mmol) de bencilamina y una solución de 2,75 g (7,36 mmol) de (+/-)-3-(3-bromo-4-clorofenil)-2-ciclobutilpropanoato de *tert*-butilo en 5 ml de tolueno abs. Se sometió a vacío tres veces la mezcla de reacción, se ventiló después respectivamente con argón y se agitó entonces durante 3 h a 110 °C. Después de enfriar, se añadió la mezcla de reacción a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/diclorometano 4:1 a 2:1, y después diclorometano puro). Se obtuvieron 1,95 g del compuesto del título (65,1 % d.t.).

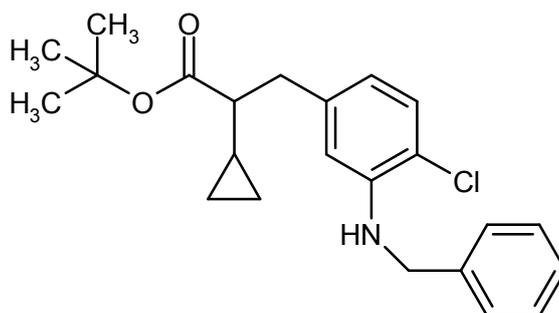
CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,90$ min; $m/z = 400$ (M+H)⁺.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,26 (s, 9H), 1,54-1,76 (m, 4H), 1,78-1,86 (m, 2H), 2,19-2,38 (m, 2H), 2,38-2,45 (m, 2H), 4,33-4,44 (m, 2H), 5,95 (t, 1H), 6,25-6,40 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,23 (td, 1H), 7,27-7,37 (m, 4H).

Se obtuvo de modo análogo el siguiente ejemplo:

Ejemplo 159A

3-[3-(Bencilamino)-4-clorofenil]-2-ciclopropilpropanoato de *tert*-butilo



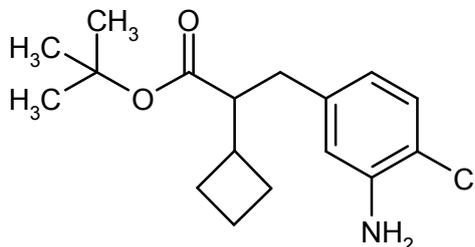
20

A partir de 3-(3-bromo-4-clorofenil)-2-ciclopropilpropanoato de *tert*-butilo y bencilamina, se obtuvieron 2,51 g del compuesto del título (74,7 % d.t.).

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,55$ min; $m/z = 386$ (M+H)⁺.

Ejemplo 160A

(+/-)-3-(3-Amino-4-clorofenil)-2-ciclobutilpropanoato de *terc*-butilo



5 Se disolvieron 1,85 g (4,63 mmol) de (+/-)-3-[3-(bencilamino)-4-clorofenil]-2-ciclobutilpropanoato de *terc*-butilo en 10 ml de acetato de etilo, se desoxigenaron con argón y se mezclaron con 98 mg (0,093 mmol) de paladio sobre carbón (al 10 %). Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h a TA en atmósfera de hidrógeno a presión normal y se dejó reposar entonces durante un fin de semana. Se filtró la mezcla por Celite, se lavó después el residuo con acetato de etilo, se concentró el filtrado a vacío y se secó el filtrado-residuo a alto vacío. Se disolvió de nuevo este residuo (mezcla aprox. 1:1 de material de partida y producto objetivo) en aprox. 10 ml de acetato de etilo, se desoxigenó con argón y se mezcló después con 98 mg (0,093 mmol) de paladio sobre carbón (al 10 %). Se agitó la mezcla de reacción de nuevo durante 4 h a TA en atmósfera de hidrógeno a presión normal. Se filtró entonces por Celite, se lavó después con acetato de etilo, se concentró el filtrado a vacío y se secó el residuo a alto vacío. Después de purificar por cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 20:1), se obtuvieron 1,12 g del producto objetivo (78,2 % d.t.).

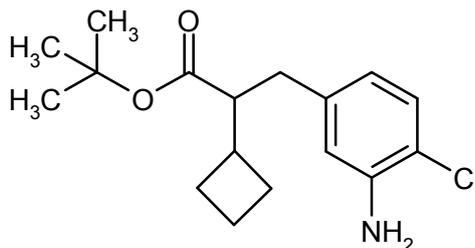
15 CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,34$ min; $m/z = 310$ (M+H)⁺, 254 (M-C₄H₇)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,29 (s, 9H), 1,68-1,86 (m, 4H), 1,87-1,95 (m, 1H), 1,96-2,07 (m, 1H), 2,32-2,48 (m, 4H), 5,21 (s, 2H), 6,33 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 7,04 (d, 1H).

20 Se separó el racemato anteriormente obtenido en los enantiómeros mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; flujo: 20 ml/min; detección: 230 nm; volumen de inyección: 0,80 ml; temperatura: 25 °C; eluyente: 95 % de isohexano / 5 % de etanol]. A partir de 790 mg de racemato, se obtuvieron 318 mg de enantiómero 1 (*ejemplo 161A*) y 339 mg de enantiómero 2 (*ejemplo 162A*):

Ejemplo 161A

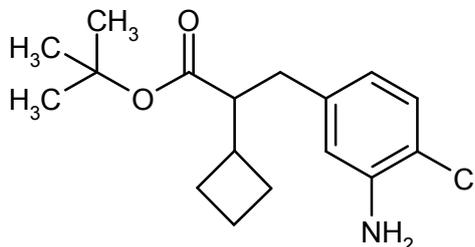
3-(3-Amino-4-clorofeni)-2-ciclobutilpropanoato de *terc*-butilo (*enantiómero 1*)



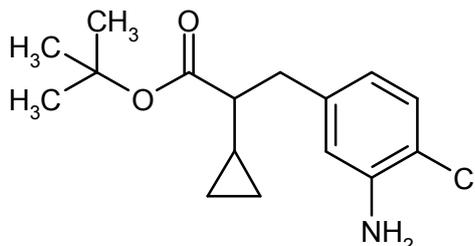
25 Rendimiento: 318 mg

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,70$ min; $m/z = 254$ (M-C₄H₇)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,29 (s, 9H), 1,68-1,85 (m, 4H), 1,87-1,94 (m, 1H), 1,96-2,06 (m, 1H), 2,31-2,48 (m, 4H), 5,21 (s, 2H), 6,33 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 7,04 (d, 1H).

Ejemplo 162A3-(3-Amino-4-clorofenil)-2-ciclobutilpropanoato de *terc*-butilo (*enantiómero 2*)

Rendimiento: 339 mg

5 CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,71$ min; $m/z = 254$ ($M-C_4H_7$)⁺.RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,29 (s, 9H), 1,67-1,84 (m, 4H), 1,87-1,94 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 1H), 2,32-2,48 (m, 4H), 5,22 (s, 2H), 6,33 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 7,04 (d, 1H).**Ejemplo 163A**(+/-)-3-(3-Amino-4-clorofenil)-2-ciclopropilpropanoato de *terc*-butilo

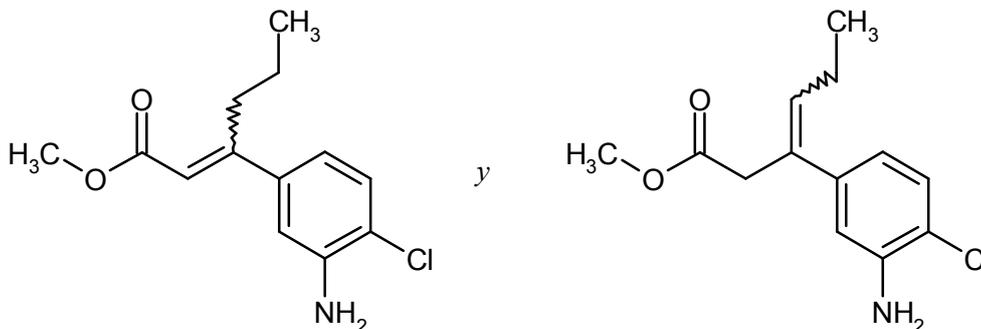
10

Se disolvieron 2,50 g (4,63 mmol) de (+/-)-3-[3-(bencilamino)-4-clorofenil]-2-ciclopropilpropanoato de *terc*-butilo en 160 ml de acetato de etilo, se desoxigenaron con argón y se mezclaron con 150 mg de paladio sobre carbón (al 10 %). Se agitó la mezcla de reacción durante 8 h a TA en atmósfera de hidrógeno a presión normal. A continuación, se filtró la mezcla por Celite, se lavó después con acetato de etilo, se concentró el filtrado a vacío y se secó el residuo a alto vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano puro a ciclohexano/acetato de etilo 20:1). Se obtuvieron 1,41 g del producto objetivo (73,6 % d.t.).

15

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,28$ min; $m/z = 240$ ($M-C_4H_7$)⁺.RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,10-0,18 (m, 1H), 0,19-0,26 (m, 1H), 0,37-0,52 (m, 2H), 0,79-0,92 (m, 1H), 1,30 (s, 9H), 1,73 (td, 1H), 2,65-2,74 (m, 2H), 5,10-5,25 (m, 2H), 6,35 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,99-7,06 (m, 1H).**Ejemplo 164A**

3-(3-Amino-4-clorofenil)hex-2-enoato de metilo y 3-(3-amino-4-clorofenil)hex-3-enoato de metilo



Se añadieron 33,8 ml (242,2 mmol) de trietilamina a una mezcla de 10,0 g (48,4 mmol) de 5-bromo-2-cloroanilina y 8,69 g (67,8 mmol) (*2E*)-hex-2-enoato de metilo en 100 ml de DMF. Se sometió a vacío tres veces la mezcla y se ventiló después respectivamente con argón. Después de añadir 1,09 g (4,84 mmol) de acetato de paladio (II) y 2,95

25

g (9,69 mmol) de tri-2-tolilfosfina, se sometió de nuevo dos veces a vacío y se ventiló después respectivamente con argón, antes de agitar la mezcla de reacción durante 4 h a 150 °C. Después de enfriar, se añadió la mezcla a agua, se saturó con cloruro de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío, por último a alto vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 50:1). Se obtuvieron 7,70 g de una mezcla de ambos compuestos del título (62,7 % d.t., relación de aprox. 1,5:1 en favor del isómero α,β -insaturado).

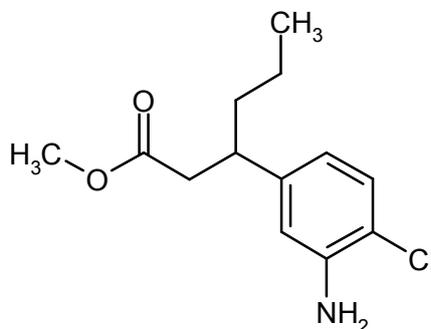
CL-EM (procedimiento 6): 3-(3-amino-4-clorofenil)hex-2-enoato de metilo: $T_R = 1,04$ min, $m/z = 254$ (M+H)⁺; 3-(3-amino-4-clorofenil)hex-3-enoato de metilo: $T_R = 1,12$ min, $m/z = 254$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3-(3-amino-4-clorofenil)hex-2-enoato de metilo: δ [ppm] = 0,85 (t, 3H), 1,29-1,41 (m, 2H), 2,92-3,00 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 5,98 (s, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,20 (d, 1H).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 3-(3-amino-4-clorofenil)hex-3-enoato de metilo: δ [ppm] = 1,00 (t, 3H), 2,15 (quin, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 5,26-5,31 (m, 2H), 5,84 (t, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,09 (d, 1H).

Ejemplo 165A

(+/-)-3-(3-Amino-4-clorofenil)hexanoato de metilo



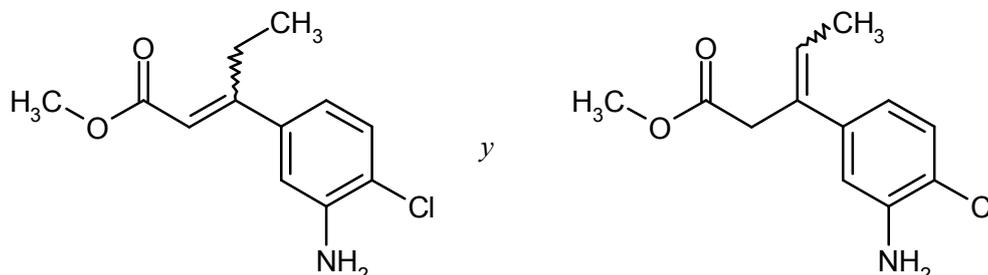
Se disolvieron 7,70 g (30,3 mmol) de la mezcla de 3-(3-amino-4-clorofenil)hex-2-enoato de metilo y 3-(3-amino-4-clorofenil)hex-3-enoato de metilo (aprox. 1,5:1, ejemplo 164A) en 45 ml de acetato de etilo, se mezclaron con 646 mg (0,303 mmol) de paladio sobre carbón (al 5 %) y se agitó a TA en atmósfera de hidrógeno a presión normal. Se separó por filtración a través de Celite la mezcla de reacción después de 10 h, se lavó después con acetato de etilo y se concentró el filtrado. Se recogió el residuo en aprox. 50 ml de acetato de etilo, se mezcló de nuevo con aprox. 650 mg de paladio sobre carbón (al 5 %) y se agitó a TA en atmósfera de hidrógeno a presión normal. Después de otras 36 h, se separó después la mezcla de reacción por filtración a través de Celite, se lavó después con acetato de etilo y se concentró el filtrado. Se recogió el residuo en 800 ml de acetato de etilo, se mezcló otra vez con aprox. 650 mg de paladio sobre carbón (al 5 %) y se agitó durante 24 h a TA en atmósfera de hidrógeno a presión normal. Se separó de nuevo por filtración a través de Celite la mezcla de reacción, se lavó después con acetato de etilo y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 50:1 a 10:1). Se obtuvieron en total 4,79 g de una mezcla de producto objetivo y material de partida. Se disolvió esta mezcla en 180 ml de acetato de etilo, se mezcló de nuevo con 603 mg (0,566 mmol) de paladio sobre carbón (al 10 %) y se agitó durante la noche a TA en atmósfera de hidrógeno a presión normal. Se separó por filtración a través de Celite la mezcla de reacción, se lavó después con acetato de etilo, se concentró el filtrado y se secó el residuo a alto vacío. Se obtuvieron así 4,45 g (aprox. 57 % d.t.) del producto objetivo.

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,50$ min; $m/z = 256$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,80 (t, 3H), 1,03-1,15 (m, 2H), 1,39-1,56 (m, 2H), 2,46 (dd, 1H), 2,59 (dd, 1H), 2,78-2,89 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 5,22 (s a, 2H), 6,39 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,06 (d, 1H).

Ejemplo 166A y Ejemplo 167A

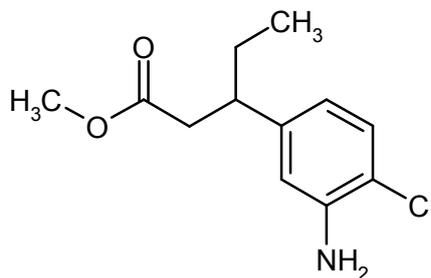
3-(3-Amino-4-clorofenil)pent-2-enoato de metilo y 3-(3-amino-4-clorofenil)pent-3-enoato de metilo



5 Se añadieron 16,9 ml (121 mmol) de trietilamina a una mezcla de 5,0 g (24,2 mmol) de 5-bromo-2-cloroanilina y 5,53 g (48,4 mmol) de 2-pentenoato de metilo en 50 ml de DMF. Se sometió a vacío tres veces la mezcla y se ventiló después respectivamente con argón. Después de añadir 544 mg (2,42 mmol) de acetato de paladio (II) y 1,47 g (4,84 mmol) de tri-2-tolilfosfina, se sometió a vacío de nuevo dos veces, se ventiló respectivamente con argón y se agitó la mezcla de reacción entonces durante 6 h a 150 °C. Después de enfriar, se mantuvo la mezcla durante la noche a TA y se añadió después a agua. Se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a vacío y se secó el residuo a alto vacío. A partir de 10 del residuo, se aislaron mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 50:1 a 10:1) ambos productos diana isoméricos en forma separada. Se obtuvieron 0,85 g de 3-(3-amino-4-clorofenil)pent-2-enoato de metilo (14,6 % d.t.) así como 3,05 g de 3-(3-amino-4-clorofenil)pent-3-enoato de metilo (52,5 % d.t.).

3-(3-Amino-4-clorofenil)pent-2-enoato de metilo (ejemplo 166A):15 CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,09$ min; $m/z = 240$ (M+H)⁺.RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,97 (t, 3H), 2,98 (c, 2H), 3,66 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 5,96 (s, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,21 (d, 1H).3-(3-Amino-4-clorofenil)pent-3-enoato de metilo (ejemplo 167A):CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,00$ min; $m/z = 240$ (M+H)⁺.20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,75 (d, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 5,94 (c, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,09 (d, 1H).**Ejemplo 168A**

(±)-3-(3-Amino-4-clorofenil)pentanoato de metilo



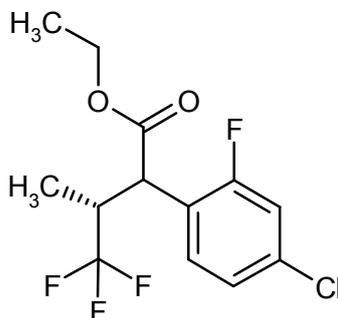
25 Se disolvieron 3,05 g (12,7 mmol) de 3-(3-amino-4-clorofenil)pent-3-enoato de metilo y 0,85 g (3,55 mmol) de 3-(3-amino-4-clorofenil)pent-2-enoato de metilo conjuntamente en 500 ml de acetato de etilo, se mezclaron con 346 mg (0,325 mmol) de paladio sobre carbón (al 10 %) y se agitó durante la noche a TA en atmósfera de hidrógeno a presión normal. Se separó de nuevo por filtración a través de Celite la mezcla de reacción, se lavó después con acetato de etilo y se concentró el filtrado. Después de secar el residuo a alto vacío, se obtuvieron 3,73 g del producto objetivo (94,8 % d.t.).

30

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 6,07$ min; $m/z = 242$ (M)⁺.RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,71 (t, 3H), 1,42-1,49 (m, 1H), 1,55-1,61 (m, 1H), 2,42-2,48 (m, 1H), 2,60 (dd, 1H), 2,68-2,78 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 6,39 (dd, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,05-7,08 (m, 1H).

Ejemplo 169A

Éster etílico del ácido (3*R*)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (*mezcla diastereomérica*)



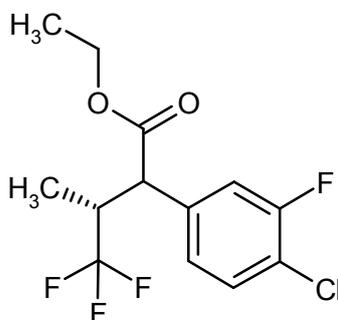
- 5 Se enfriaron hasta -20 °C 81,5 ml (81,5 mmol) de una solución 1 M de hexametildisilazida de litio en tolueno y se mezclaron gota a gota con una solución de 10,0 g (50,3 mmol) de (3*R*)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo en 50 ml de tolueno abs. Se agitó después la mezcla durante 10 min. A continuación, se añadió gota a gota a -20 °C una solución preparada previamente de 14,8 g (70,6 mmol) de 1-bromo-4-cloro-2-fluorobenceno, 366 mg (1,63 mmol) de acetato de paladio (II) y 1,35 g (3,42 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo en 50 ml de tolueno abs. Después de terminada la adición, se retiró el enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción resultante primero
- 10 durante 1 h a TA, y después durante la noche a 80 °C. Después de enfriar, se filtró la mezcla por Celite, se lavó después varias veces con tolueno y se concentró el filtrado obtenido a vacío. A partir del residuo, se obtuvieron mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 100:1 → 100:4) 4,26 g del compuesto del título (25,1 % d.t.).

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 4,21$ min; $m/z = 312$ (M)⁺.

- 15 Se obtuvo de modo análogo el siguiente ejemplo:

Ejemplo 170A

Éster etílico del ácido (3*R*)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (*mezcla diastereomérica*)



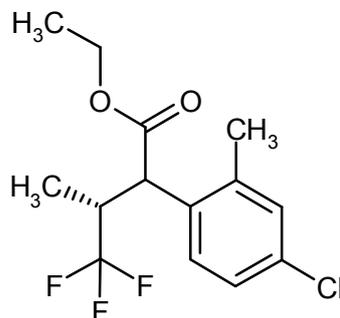
- 20 A partir de 2,0 g de (3*R*)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo y 2,96 g de 1-bromo-4-cloro-3-fluorobenceno, se obtuvieron 2,47 g del compuesto objetivo.

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 4,33$ min + 4,36 min; ambos $m/z = 312$ (M)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): *Diastereómero principal* δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,08-1,19 (m, 3H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,88 (d, 1H), 4,01-4,18 (m, 2H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,51-7,64 (m, 2H).

Ejemplo 171A

(3*R*)-2-(4-Cloro-2-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo (*mezcla diastereomérica*)

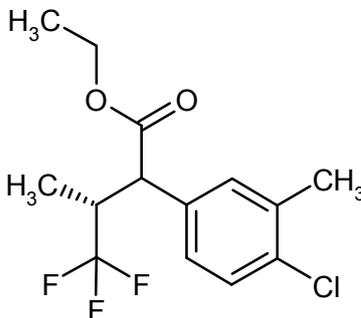


5 Se enfriaron hasta -20 °C 22,5 ml (22,5 mmol) de una solución 1 M de hexametildisilazida de litio y se mezclaron
 gota a gota con una solución de 2,76 g (50,3 mmol) de (3*R*)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo en 15 ml de
 tolueno abs. Se agitó después la mezcla durante 10 min. A continuación, se añadió gota a gota a -20 °C una
 solución preparada previamente de 4,0 g (19,5 mmol) de 2-bromo-5-clorotolueno, 101 mg (0,45 mmol) de acetato de
 paladio (II) y 371 mg (0,94 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo en 15 de tolueno abs.
 10 Después de terminada la adición, se retiró el enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción resultante primero
 durante 1 h a TA, y después durante la noche a 100 °C. Después de enfriar, se filtró la mezcla por Celite, se lavó
 después varias veces con tolueno y se concentró el filtrado obtenido a vacío. Se obtuvieron 3,10 g del compuesto
 del título en forma de producto bruto, que hizo hacer reaccionar directamente posteriormente.

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 4,72$ min; $m/z = 308$ (M)⁺.

Ejemplo 172A

15 (3*R*)-2-(4-Cloro-3-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo (*mezcla diastereomérica*)



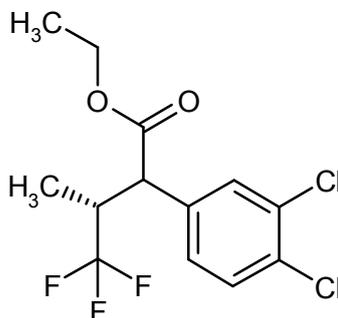
20 Se enfriaron hasta -10 °C 29,2 ml (29,2 mmol) de una solución 1 M de hexametildisilazida de litio en tolueno y se
 mezclaron gota a gota con una solución de 4,30 g (23,4 mmol) de (3*R*)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo en 26
 ml de tolueno abs. Se agitó después la mezcla durante 10 min. A continuación, se añadió gota a gota a -10 °C una
 solución preparada previamente de 5,0 g (19,5 mmol, al 80 %) de 5-bromo-2-clorotolueno, 131 mg (0,58 mmol) de
 acetato de paladio (II) y 483 mg (1,23 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo en 26 ml de
 tolueno abs. Se agitó la mezcla de reacción resultante en primer lugar durante 1 h a TA, y después durante 4 h a 80
 °C. Después de enfriar, se diluyó la mezcla con acetato de etilo, se lavó dos veces con solución acuosa sat. de
 hidrogenocarbonato de sodio y una vez con solución sat. de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se
 25 concentró a vacío. Se obtuvieron 7,80 g del compuesto del título en forma de producto bruto, que se hizo reaccionar
 después directamente.

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,55$ min; $m/z = 309$ (M+H)⁺.

Se obtuvo de modo análogo el siguiente ejemplo:

Ejemplo 173A

(3*R*)-2-(3,4-Diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo (*mezcla diastereomérica*)



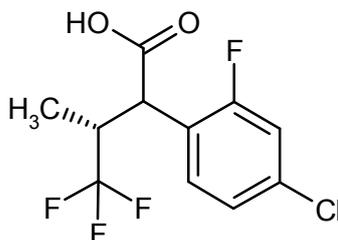
5 A partir de 3,91 g de (3*R*)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo y 5,0 g de 4-bromo-1,2-diclorobenceno, se obtuvieron 7,54 g del compuesto objetivo en forma de producto bruto.

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,54$ min; $m/z = 329$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): Ambos diastereómeros δ [ppm] = 0,80/1,17 (2d, conj. 3H), 1,10-1,15 (m, 3H), 3,30-3,41 (m, 1H), 3,89/3,94 (2d, conj. 1H), 4,01-4,18 (m, 2H), 7,38-7,48 (m, aprox. 1H), 7,59-7,68 (m, aprox. 1H), 7,74/7,75 (2d, conj. 1H).

10 Ejemplo 174A

Ácido (3*R*)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (*mezcla diastereomérica*)



15 Se disolvieron 4,26 g (13,6 mmol) de éster etílico del ácido (3*R*)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (*mezcla diastereomérica*) en una mezcla de 22 ml de metanol, 22 ml de THF y 11 ml de agua y se mezclaron a 0 °C con 10,9 g de lejía de sosa al 50 %. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. A continuación, se retiró la mayoría del disolvente orgánico a vacío. Se diluyó la mezcla restante con agua y se extrajo con dietil éter. Después de separar las fases, se desechó la fase orgánica y se acidificó la fase acuosa con ácido clorhídrico semiconcentrado (pH aprox. 2) y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Se secaron las fases de acetato de etilo combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se obtuvieron 3,38 g (76,7 % d.t.) del producto objetivo en forma de mezcla diastereomérica, que pudo usarse en las reacciones posteriores sin purificación adicional.

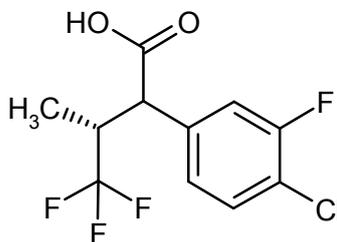
20 CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,25$ min; $m/z = 283$ (M-H)⁻.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): *Diastereómero principal* δ [ppm] = 0,87 (d, 3H), 3,27-3,37 (m, 1H), 4,02 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 13,02 (s a, 1H).

25 Se obtuvieron del mismo modo ambos de los siguientes ácidos carboxílicos:

Ejemplo 175A

Ácido (3*R*)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (*mezcla diastereomérica*)



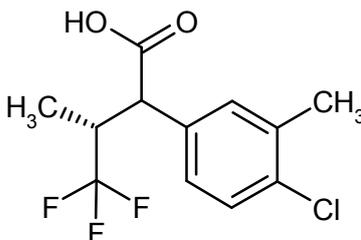
Relación diastereomérica de aprox. 1:1.

- 5 CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 4,79$ min; $m/z = 284$ (M)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): Ambos diastereómeros δ [ppm] = 0,80/1,19 (2d, conj. 3H), 3,18-3,29 (m, 1H), 3,74/3,77 (2dd, conj. 1H), 7,28 (d, 1H), 7,43-7,65 (m, 2H), 12,91/13,24 (2 s a, conj. 1H).

Ejemplo 176A

Ácido (3*R*)-2-(4-cloro-3-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (*mezcla diastereomérica*)



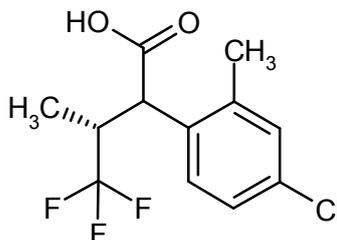
10

Relación diastereomérica de aprox. 5:1.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): Ambos diastereómeros δ [ppm] = 0,78/1,11 (2d, conj. 3H), 2,31/2,32 (2s, conj. 3H), 3,24-3,30 (m, 1H), 3,61/3,64 (2d, conj. 1H), 7,20-7,50 (m, 5H), 12,80 (s a, 1H).

Ejemplo 177A

- 15 Ácido (3*R*)-2-(4-cloro-3-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (*mezcla diastereomérica*)



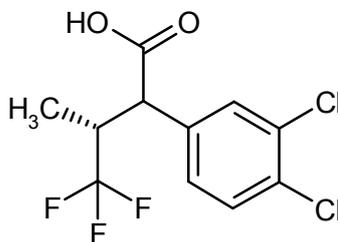
- 20 Se disolvieron 3,10 g (brutos, aprox. 10,04 mmol) de (3*R*)-2-(4-cloro-2-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo (*mezcla diastereomérica*) en una mezcla de 10 ml de metanol, 10 ml de THF y 5 ml de agua, y se mezclaron a 0 °C con 8,03 g de lejía de sosa al 50 %. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA. Después, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (pH aprox. 2) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución sat. de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 50:1 a 4:1). Se obtuvieron 146 g (51,8 % d.t.) del producto objetivo en forma de mezcla diastereomérica (aprox. 5:1).

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 5,14$ min; $m/z = 280$ (M)⁺.

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): Ambos diastereómeros δ [ppm] = 0,76/1,11 (2d, conj. 3H), 2,34/2,36 (2s, conj. 3H), 3,33-3,38 (m, aprox. 1H, cubierto), 3,81/3,88 (2d, conj. 1H), 7,27-7,41 (m, 3H), 12,81 (s a, 1H).

Ejemplo 178A

Ácido (3*R*)-2-(3,4-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (*mezcla diastereomérica*)

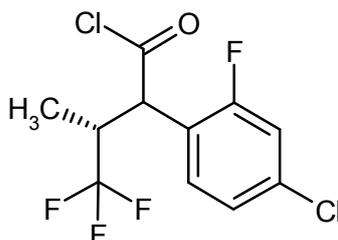


5 Se disolvieron 3,77 g (brutos, aprox. 11,5 mmol) de (3*R*)-2-(3,4-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo (*mezcla diastereomérica*) en una mezcla de 14 ml de metanol, 14 ml de THF y 5 ml de agua y se mezclaron a 0 °C con 9,16 g de lejía de sosa al 50 %. Se agitó la mezcla de reacción durante aprox. 6 h a 40 °C. Después, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (pH aprox. 2) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución sat. de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se obtuvieron 3,94 g del compuesto objetivo en forma de producto bruto, que pudo hacerse reaccionar en reacciones
10 posteriores sin purificación adicional.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): Ambos diastereómeros δ [ppm] = 0,80/1,19 (2d, conj. 3H), 3,21-3,30 (m, 1H), 3,69-3,82 (m, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,63-7,67 (m, 1H), 7,70-7,73 (m, 1H), 12,97 (s a, 1H).

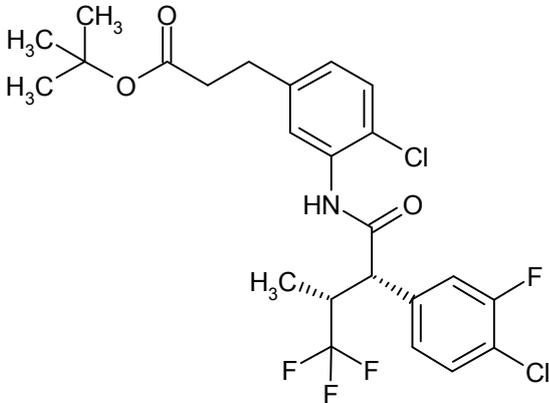
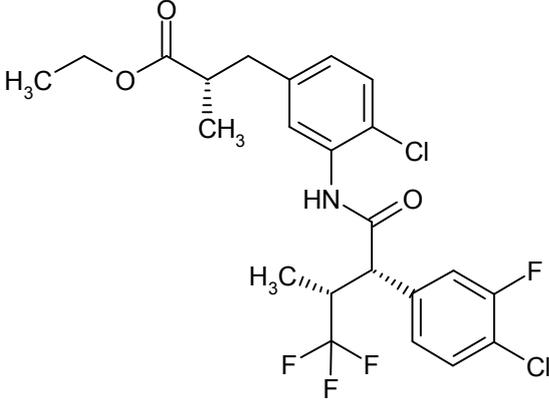
Ejemplo 179A

Cloruro de (3*R*)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoílo (*mezcla diastereomérica*)

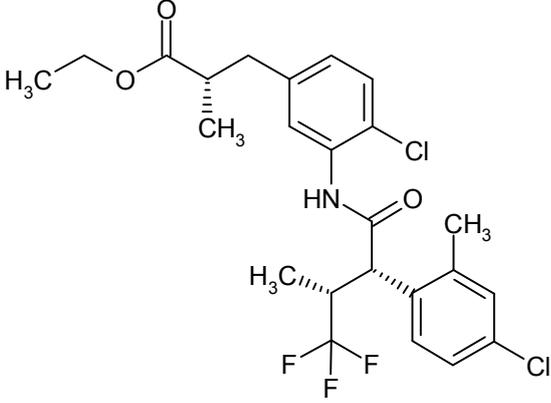
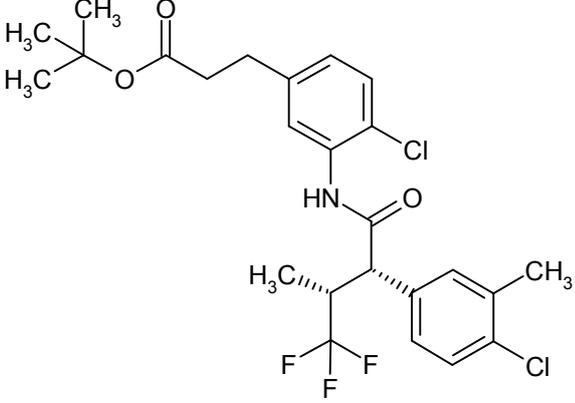


15 Se disolvieron 660 mg (2,32 mmol) de ácido (3*R*)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (*mezcla diastereomérica*) en 2 ml de diclorometano. Después de añadir una pequeña gota de DMF, se enfrió la solución de reacción a -5 °C a 0 °C y se mezcló gota a gota con 0,4 ml (4,64 mmol) de cloruro de oxalilo. Se retiró el enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a TA hasta el final del desprendimiento de gases. Después, se
20 concentró la preparación a vacío. Se recogió el residuo dos veces en diclorometano abs., se concentró después respectivamente a vacío y se secó finalmente el residuo a alto vacío. Se obtuvieron 640 mg del producto objetivo, que se hizo reaccionar después directamente sin purificación adicional.

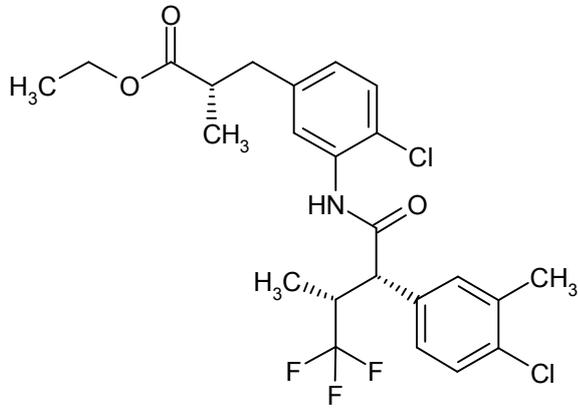
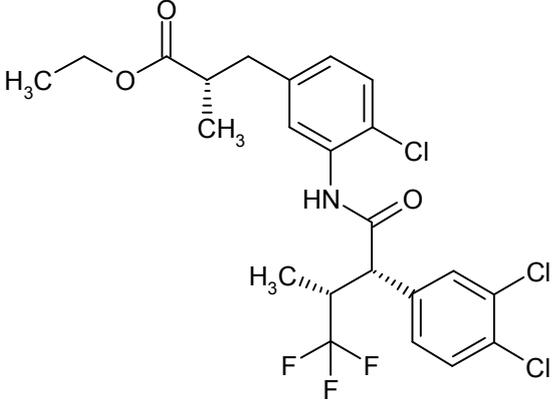
Se prepararon los siguientes ejemplos según *las instrucciones generales de trabajo 1* (acoplamiento amida mediado por HATU de derivados de ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-fenilbutanoico con anilinas en DMF usando piridina o *N,N*-diisopropiletilamina como base):
25

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
<p>180A</p>	<p>(+)-3-(4-Cloro-3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-propanoato de <i>tert</i>-butilo</p>  <p>(a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)propanoato de <i>tert</i>-butilo y ácido (3<i>R</i>)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (<i>mezcla diastereomérica</i>))</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): T_R= 1,44 min; m/z= 520 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,83 (d, 3H), 1,30 (s, 9H), 2,42-2,48 (m, 2H), 2,76 (t, 2H), 3,35-3,46 (m, 1H), 4,09-4,19 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,26-7,41 (m, 3H), 7,49 (dd, 1H), 7,62 (t, 1H), 9,86 (s, 1H).</p> <p>[α]_D²⁰ = +66,9°, c = 0,46, cloroformo.</p>
<p>181A</p>	<p>(+)-(2<i>S</i>)-3-(4-Cloro-3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}-fenil)-2-metilpropanoato de etilo</p>  <p>(a partir de éster etílico del ácido (+)-(2<i>S</i>)-3-(3-amino-4-clorofenil)-2-metilpropanoico y ácido (3<i>R</i>)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (<i>mezcla diastereomérica</i>))</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): T_R= 1,40 min; m/z= 508 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,83 (d, 3H), 1,01-1,10 (m, 6H), 2,60-2,71 (m, 2H), 2,74-2,84 (m, 1H), 3,35-3,49 (m, 1H), 3,96 (c, 2H), 4,15 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,24-7,39 (m, 3H), 7,49 (dd, 1H), 7,62 (t, 1H), 9,87 (s, 1H).</p> <p>[α]_D²⁰ = +98,6°, c = 0,45, cloroformo.</p>

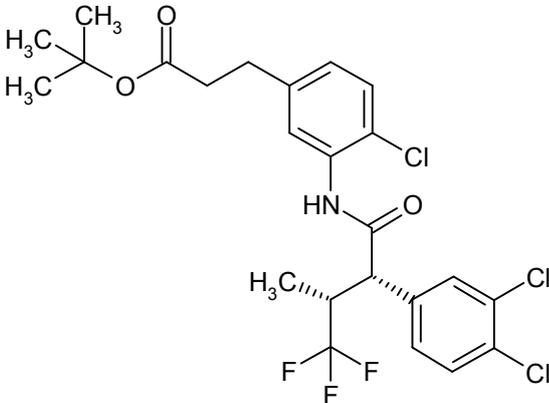
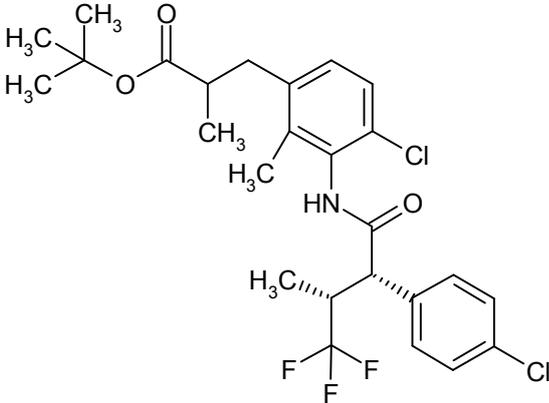
(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
182A	<p data-bbox="304 398 970 454">(+)-(2S)-3-(4-Cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-cloro-2-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-2-metilpropanoato de etilo</p>  <p data-bbox="344 909 938 1021">(a partir de éster etílico del ácido (+)-(2S)-3-(3-amino-4-clorofenil)-2-metilpropanoico y ácido (3R)-2-(4-cloro-2-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (<i>mezcla diastereomérica</i>))</p>	<p data-bbox="995 398 1437 454">CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,46$ min; $m/z = 504$ (M+H)⁺.</p> <p data-bbox="995 477 1437 674">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,75 (d, 3H), 1,02-1,12 (m, 6H), 2,61-2,72 (m, 2H), 2,77-2,84 (m, 1H), 3,33-3,42 (m, 1H), 3,98 (c, 2H), 4,15 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 9,88 (s, 1H).</p> <p data-bbox="995 936 1385 969">$[\alpha]_D^{20} = +112,3^\circ$, $c = 0,40$, cloroformo.</p>
183A	<p data-bbox="304 1048 970 1104">3-(4-Cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-cloro-3-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)propanoato de <i>terc</i>-butilo</p>  <p data-bbox="312 1559 970 1637">(a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)propanoato de <i>terc</i>-butilo y ácido (3R)-2-(4-cloro-3-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico)</p>	<p data-bbox="995 1048 1437 1104">CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,69$ min; $m/z = 516/518$ (M-H)⁻.</p> <p data-bbox="995 1126 1437 1261">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,31 (s, 9H), 2,33 (s, 3H), 2,46 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 3,34-3,41 (m, 1H), 4,07 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,27-7,45 (m, 5H), 9,80 (s, 1H).</p>

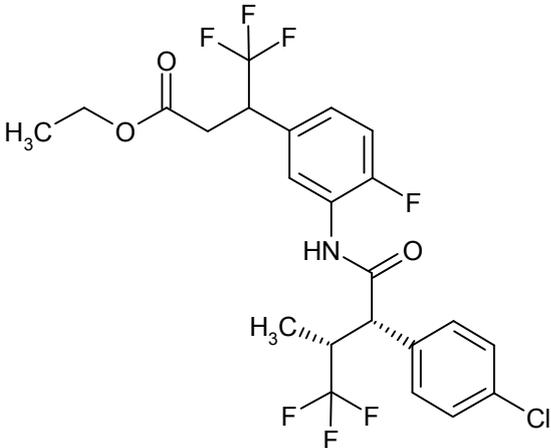
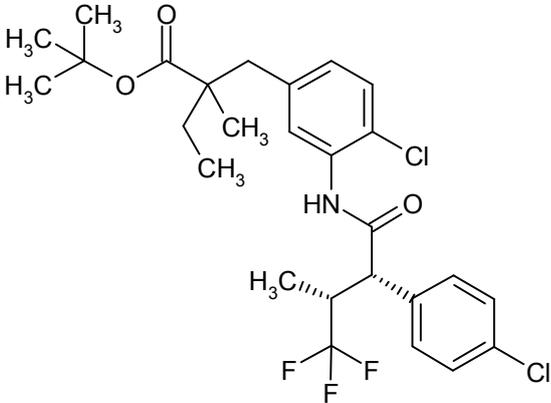
(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
184A	<p>(2S)-3-(4-Cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-cloro-3-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-2-metilpropanoato de etilo</p>  <p>(a partir de éster etílico del ácido (+)-(2S)-3-(3-amino-4-clorofenil)-2-metilpropanoico y ácido (3R)-2-(4-cloro-3-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,64$ min; $m/z = 502/504$ (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,02-1,09 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,59-2,72 (m, 2H), 2,74-2,85 (m, 1H), 3,34-3,44 (m, 1H), 3,96 (c, 2H), 4,04-4,11 (m, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,26-7,38 (m, 3H), 7,39-7,44 (m, 2H), 9,80 (s, 1H).</p>
185A	<p>(2S)-3-(4-Cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(3,4-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-2-metilpropanoato de etilo</p>  <p>(a partir de éster etílico del ácido (+)-(2S)-3-(3-amino-4-clorofenil)-2-metilpropanoico y ácido (3R)-2-(3,4-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,44$ min; $m/z = 524/526$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,83 (d, 3H), 1,01-1,08 (m, 6H), 2,60-2,70 (m, 2H), 2,75-2,83 (m, 1H), 3,35-3,48 (m, 1H), 3,96 (c, 2H), 4,09-4,16 (m, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,30-7,38 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 9,87 (s, 1H).</p>

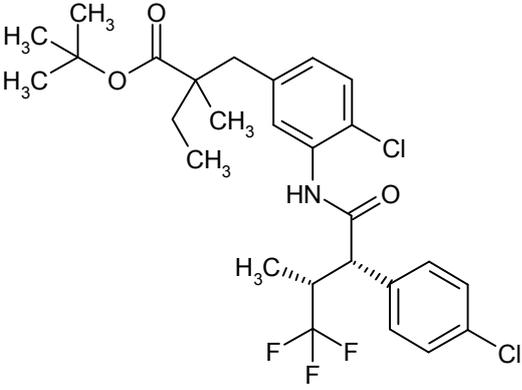
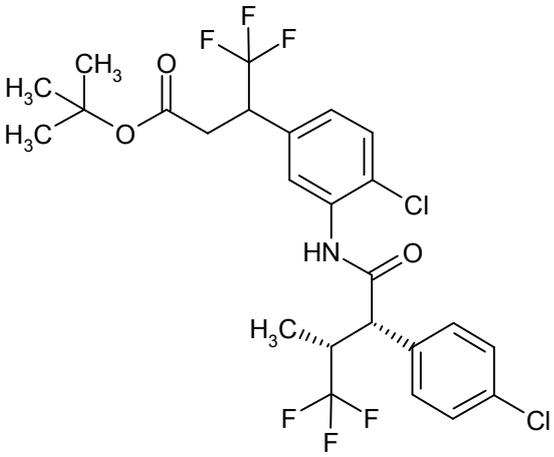
(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
186A	<p data-bbox="331 365 951 421">3-(4-Cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(3,4-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino]fenil]propanoato de <i>tert</i>-butilo</p>  <p data-bbox="309 882 973 938">(a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)propanoato de <i>tert</i>-butilo y ácido (3R)-2-(3,4-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico)</p>	<p data-bbox="995 365 1445 421">CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,48$ min; $m/z = 536/538$ (M-H)⁻.</p> <p data-bbox="995 443 1445 640">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,83 (d, 5H), 1,30 (s, 9H), 2,42-2,48 (m, 2H), 2,72-2,80 (m, 2H), 3,34-3,48 (m, 1H), 4,07-4,17 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 9,87 (s, 1H).</p>
187A	<p data-bbox="320 965 962 1043">3-(4-Cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-2-metilfenil]-2-metilpropanoato de <i>tert</i>-butilo (mezcla diastereomérica)</p>  <p data-bbox="344 1505 938 1583">(a partir de (+/-)-3-(3-amino-4-cloro-2-metilfenil)-2-metilpropanoato de <i>tert</i>-butilo y ácido (+)-(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico)</p>	<p data-bbox="995 965 1445 1021">CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,45$ min; $m/z = 530/532$ (M-H)⁻.</p> <p data-bbox="995 1043 1445 1312">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,03 (s a, aprox. 3H), 1,29 (s, aprox. 9H), 1,51 (s a, aprox. 1H), 1,56 (s a, aprox. 1H), 2,15 (s a, 1H), 2,77 (s a, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 3,86-4,02 (m, 1H), 6,97-7,08 (m, 1H), 7,15 (s a, 1H), 7,23 (s a, 1H), 7,38-7,53 (m, 5H), 9,87 (s a, 1H) [Las señales están muy ensanchadas a consecuencia de los rotámeros].</p>

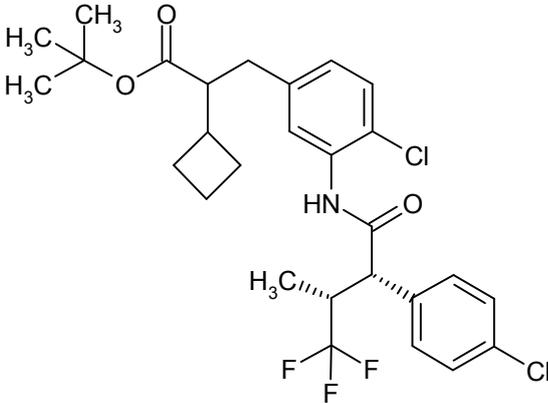
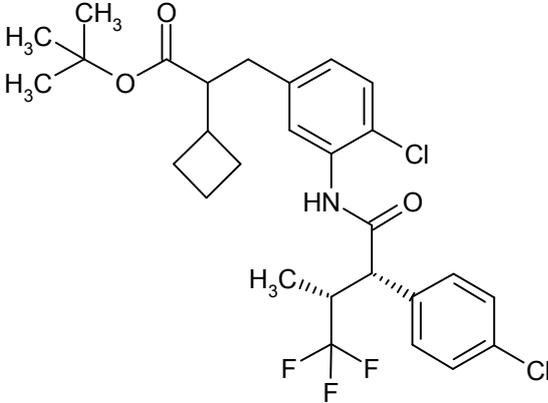
(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
188A	<p>3-(3-[[<i>(2S,3R)</i>-2-(4-Clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobutanoato de etilo</p>  <p>(a partir de (+/-)-3-(3-amino-4-fluorofenil)-4,4,4-trifluorobutanoato de etilo y ácido (+)-(<i>2S,3R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,65$ min; $m/z = 526$ (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): Ambos diastereómeros δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 1,03 (t, 3H), 2,91 (dd, 1H), 3,03 (dd, 1H), 3,34-3,46 (m, 1H), 3,89-4,00 (m, 2H), 4,04-4,18 (m, 2H), 7,15-7,32 (m, 2H), 7,42-7,55 (m, 4H), 7,85-8,06 (m, 1H), 10,17 (s, 1H).</p>
189A	<p>2-(4-Cloro-3-[[<i>(2S,3R)</i>-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]bencil)-2-metilbutanoato de <i>terc</i>-butilo (mezcla diastereomérica)</p>  <p>(a partir de (+/-)-2-(3-amino-4-clorobencil)-2-metilbutanoato de <i>terc</i>-butilo y ácido (+)-(<i>2S,3R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,64$ min; $m/z = 544/546$ (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): Ambos diastereómeros δ [ppm] = 0,74-0,84 (m, 6H), 0,88/0,91 (2d, conj. 3H), 1,22/ 1,32 (2s, conj. 9H), 1,32-1,40 (m, 1H), 1,58-1,68 (m, 1H), 2,57 (d, 1H), 2,84/2,85 (2d, conj. 1H), 3,35-3,43 (m, 1H), 4,03-4,08/4,10 (2d, conj. 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,26-7,38 (m, 2H), 7,39-7,52 (m, 4H), 9,81/9,83 (2s, conj. 1H).</p>

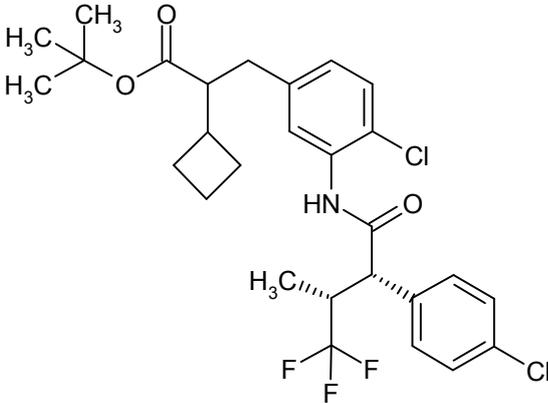
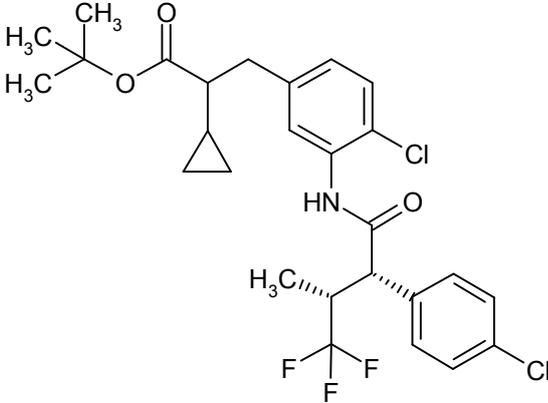
(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
<p>190A</p>	<p>2-(4-Cloro-3-[[<i>(2S,3R)</i>-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]bencil)-2-metilbutanoato de <i>terc</i>-butilo (<i>diastereómero B</i>)</p>  <p>(a partir de (+)-2-(3-amino-4-clorobencil)-2-metilbutanoato de <i>terc</i>-butilo (<i>enantiómero 2</i>) y ácido (+)-(<i>2S,3R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,57$ min; $m/z = 544/546$ (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,75-0,82 (m, 6H), 0,88 (s, 3H), 1,22 (s, 9H), 1,27-1,38 (m, 1H), 1,56-1,70 (m, 1H), 2,54 (d, aprox. 1H, cubierto), 2,84 (d, 1H), 3,35-3,43 (m, 1H), 4,01-4,14 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,17-7,32 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,41-7,57 (m, 4H), 9,83 (s, 1H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +68,0^\circ$, $c = 0,280$, cloroformo.</p>
<p>191A</p>	<p>3-(4-Cloro-3-[[<i>(2S,3R)</i>-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)-4,4,4-trifluorobutanoato de <i>terc</i>-butilo (<i>mezcla diastereomérica</i>)</p>  <p>(a partir de (+/-)-3-(3-amino-4-clorofenil)-4,4,4-trifluorobutanoato de <i>terc</i>-butilo y ácido (+)-(<i>2S,3R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,50$ min; $m/z = 570/572$ (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): Ambos diastereómeros δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,21 (s, 9H), 2,74-2,81 (m, 1H), 2,88-2,99 (m, 1H), 3,34-3,46 (m, 1H), 3,95-4,10 (m, 1H), 4,11-4,19 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,40-7,54 (m, 5H), 7,58-7,72 (m, 1H), 9,93/9,94 (2s, conj. 1H).</p>

(continuación)

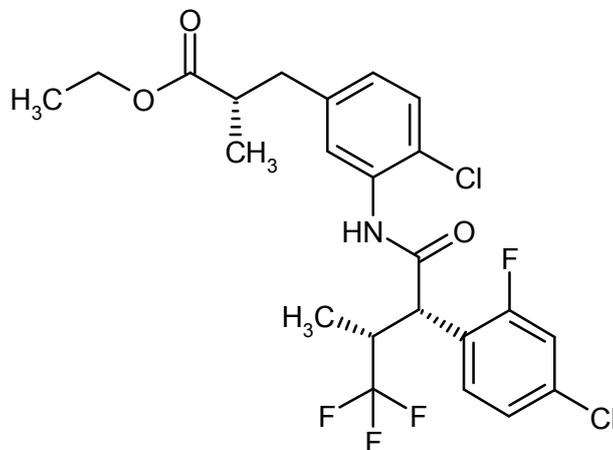
Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
192A	<p>3-(4-Cloro-3-[[<i>(2S,3R)</i>-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)-2-ciclobutilpropanoato de <i>tert</i>-butilo (mezcla diastereomérica)</p>  <p>(a partir de (+/-)-3-(3-amino-4-clorofenil)-2-ciclobutilpropanoato de <i>tert</i>-butilo y ácido (+)-(<i>2S,3R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,97$ min; $m/z = 556$ (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): Ambos diastereómeros δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 1,18/1,22 (2s, conj. 9H), 1,66-1,85 (m, 4H), 1,86-2,02 (m, 2H), 2,28-2,45 (m, 2H), 2,55-2,64 (m, 1H), 3,34-3,42 (m, 1H), 4,11/4,12 (2d, conj. 1H), 6,97/6,99 (2d, conj. 1H), 7,30-7,37 (m, 2H), 7,40-7,51 (m, 4H), 9,80/9,81 (2d, conj. 1H).</p>
193A	<p>(+)-3-(4-Cloro-3-[[<i>(2S,3R)</i>-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)-2-ciclobutilpropanoato de <i>tert</i>-butilo (diastereómero A)</p>  <p>(a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)-2-ciclobutilpropanoato de <i>tert</i>-butilo (<i>enantiómero 1</i>) y ácido (+)-(<i>2S,3R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,67$ min; $m/z = 556$ (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 1,22 (s, 9H), 1,68-1,82 (m, 4H), 1,86-1,93 (m, 1H), 1,94-2,03 (m, 1H), 2,31-2,47 (m, 2H), 2,56-2,63 (m, 2H), 3,36-3,43 (m, 1H), 4,12 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,41-7,51 (m, 4H), 9,81 (s, 1H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +51,3^\circ$, $c = 0,445$, cloroformo.</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
194A	<p>(+)-3-(4-Cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-2-ciclobutil-propanoato de <i>terc</i>-butilo (<i>diastereómero B</i>)</p>  <p>(a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)-2-ciclobutilpropanoato de <i>terc</i>-butilo (<i>enantiómero 2</i>) y ácido (+)-(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,58$ min; $m/z = 556$ (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 1,18 (s, 9H), 1,67-1,83 (m, 4H), 1,84-1,93 (m, 1H), 1,94-2,02 (m, 1H), 2,31-2,44 (m, 2H), 2,57-2,64 (m, 1H), 3,35-3,42 (m, 1H), 4,08-4,14 (m, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,29-7,37 (m, 2H), 7,42-7,49 (m, 4H), 9,81 (s, 1H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +81,8^\circ$, $c = 0,475$, cloroformo.</p>
195A	<p>3-(4-Cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-2-ciclopropilpropanoato de <i>terc</i>-butilo (<i>mezcla diastereomérica</i>)</p>  <p>(a partir de (+/-)-3-(3-amino-4-clorofenil)-2-ciclopropilpropanoato de <i>terc</i>-butilo y ácido (+)-(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,80$ min; $m/z = 542$ (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): Ambos diastereómeros δ [ppm] = 0,12-0,26 (m, 2H), 0,43 (c, 2H), 0,79 (d, 3H), 0,81-0,90 (m, 1H), 1,20/1,24 (2s, conj. 9H), 1,67-1,81 (m, 1H), 2,76-2,83 (m, 2H), 3,36-3,43 (m, 1H), 4,11/4,12 (2d, conj. 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,30-7,39 (m, 2H), 7,41-7,51 (m, 4H), 9,78-9,85 (m, 1H).</p>

Ejemplo 196A

(+)-(2S)-3-(4-Cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino}-fenil)-2-metilpropanoato de etilo



- 5 Se disolvieron 280,7 mg (1,16 mmol) de éster etílico del ácido (+)-(2S)-3-(3-amino-4-clorofenil)-2-metilpropanoico en 1,5 ml de THF abs., se mezclaron con 0,26 ml (1,48 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y, después de enfriar a -10 °C, se mezclaron gota a gota con una solución de 320 mg (brutos, aprox. 1,06 mmol) preparada *in situ* de cloruro de (3R)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoilo en 0,5 ml de THF abs. Se agitó la mezcla de reacción después de terminada la adición durante 30 min a entre -10 °C y 0 °C. Se diluyó entonces con diclorometano después de la adición de algunas gotas de agua. Se lavó la mezcla con ácido clorhídrico 1 N y solución sat. de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto en primer lugar mediante HPLC-FI preparativa (eluyente metanol/agua), y después mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 40:1). Se obtuvieron 144 mg del compuesto objetivo (26,9 % d.t.).

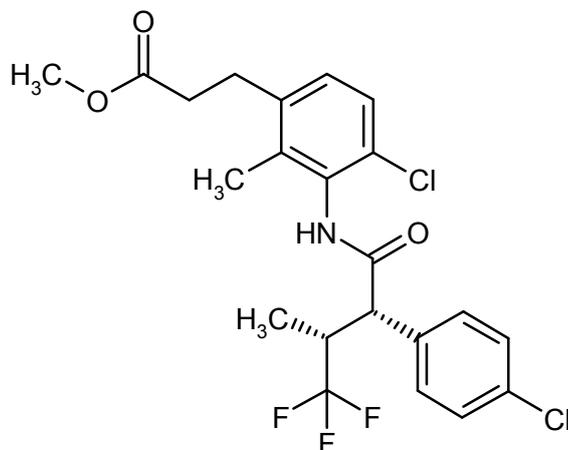
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,42$ min; $m/z = 508$ (M+H)⁺.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,86 (d, 3H), 1,02-1,12 (m, 6H), 2,63-2,72 (m, 2H), 2,76-2,86 (m, 1H), 3,34-3,44 (m, 1H), 3,93-4,02 (m, 2H), 4,36 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 7,61 (t, 1H), 10.,2 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +90^\circ$, $c = 0,30$, cloroformo.

Ejemplo 197A

- 20 3-(4-Cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}-2-metil-fenil)-propanoato de metilo



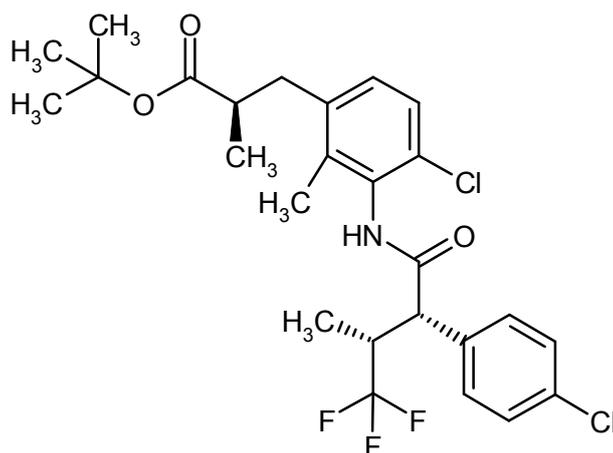
- 25 Se disolvieron 265 mg (1,16 mmol) de 3-(3-amino-4-cloro-2-metilfenil)propanoato de metilo en 1,5 ml de THF abs., se mezclaron con 0,28 ml (1,63 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y, después de enfriar a -10 °C, se mezclaron gota a gota con una solución de 398 mg (brutos, aprox. 1,40 mmol) preparada *in situ* de cloruro de (2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoilo en 0,5 ml de THF abs. Se calentó la mezcla de reacción durante 1 h de -10 °C a TA después de finalizar la reacción y se diluyó entonces con acetato de etilo. Se lavó la mezcla con ácido

clorhídrico 1 N y solución sat. de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC-FI preparativa (eluyente metanol/agua). Se obtuvieron 485 mg del compuesto objetivo (87,5 % d.t.).

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,25$ min; $m/z = 476$ (M+H)⁺.

5 Ejemplo 198A

(+)-(2R)-3-(4-Cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino)-2-metilfenil)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo



10 Se disolvieron 200 mg (0,705 mmol) de (-)-(2R)-3-(3-amino-4-cloro-2-metilfenil)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo en 1 ml de THF abs., se mezclaron con 0,17 ml (0,987 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y se mezclaron gota a gota, después de enfriar a -10 °C, con una solución de 241 mg (brutos, aprox. 0,846 mmol) preparada *in situ* de cloruro de (2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoilo en 0,2 ml de THF abs. Se calentó la mezcla de reacción después de terminada la adición durante 2 h de -10 °C a TA y se vertió entonces sobre agua. Se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo y se lavaron las fases orgánicas combinadas con ácido clorhídrico 1 N y
15 solución sat. de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a vacío y se secó el residuo a alto vacío. Se obtuvieron 282 mg del compuesto objetivo (75,2 % d.t.).

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,45$ min; $m/z = 530$ (M-H)⁻.

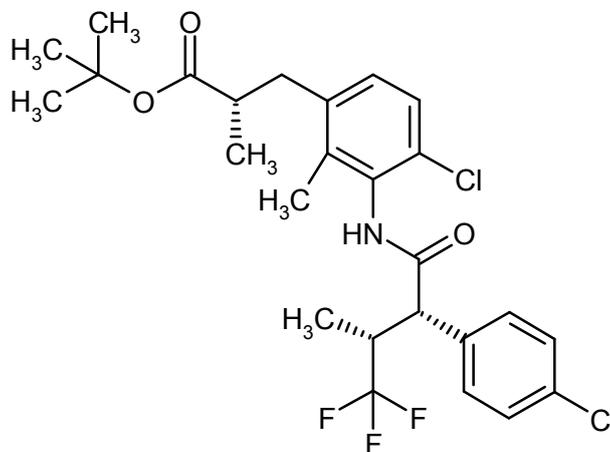
20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,03 (s a, 3H), 1,30 (s, 9H), 1,50 (s a, 1H), 2,15 (s a, 1H), 2,42 (s a, 1H), 2,69-2,92 (m, 1H), 3,34-3,45 (m, 1H), 3,94 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,23 (s a, 1H), 7,45 (s, 4H), 9,83/9,91 (2 s a, conj. 1H) [las señales están muy ensanchadas a consecuencia de los rotámeros].

$[\alpha]_D^{20} = +68,9^\circ$, $c = 0,50$, cloroformo.

Se obtuvo de modo análogo el siguiente ejemplo:

Ejemplo 199A

(+)-(2S)-3-(4-Cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino)-2-metilfenil)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



- 5 A partir de 200 mg de (+)-(2S)-3-(3-amino-4-cloro-2-metilfenil)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo y 241 mg de cloruro de (2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoilo recién preparado, se obtuvieron 287 mg del producto objetivo (75,2 % d.t.).

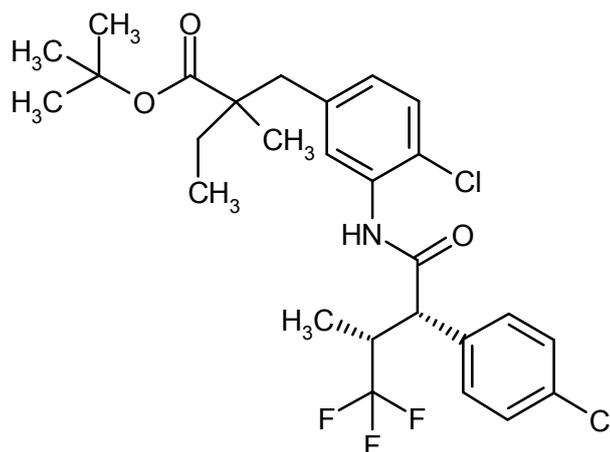
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,51$ min; $m/z = 530$ (M-H)⁻.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,04 (s a, 3H), 1,29 (s, 9H), 1,51 (s a, 1H), 2,15 (s a, 1H), 2,56-2,68 (m, 1H), 2,79 (s a, 1H), 3,34-3,45 (m, 1H), 3,94 (d a, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,15 (s a, 1H), 7,23 (s a, 1H), 7,45 (s, 4H), 9,87 (s a, 1H) [Las señales están muy ensanchadas a consecuencia de los rotámeros].

$[\alpha]_D^{20} = +116,1^\circ$, $c = 0,520$, cloroformo.

Ejemplo 200A

- 15 (+)-2-(4-Cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)encil)-2-metilbutanoato de *terc*-butilo (*diastereómero A*)



- 20 Se disolvieron 225 mg (0,756 mmol) de (-)-2-(3-amino-4-clorobencil)-2-metilbutanoato de *terc*-butilo (*enantiómero 1*) y 231 mg (0,907 mmol) de ácido (+)-(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico en 0,9 ml de piridina y 2,7 ml de DMF y se mezclaron a TA con 345 mg (0,907 mmol) de HATU. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 45 °C, antes de añadir otros 0,5 eq. de ácido (+)-(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico y 0,6 eq. de HATU. Se agitó otra vez la mezcla de reacción durante 3 h a 45 °C y se diluyó entonces con acetato de etilo después de enfriar. Se lavó la mezcla con ácido clorhídrico 1 N y solución sat. de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC-FI preparativa (eluyente acetonitrilo/agua) y posterior cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 40:1).
- 25 Se obtuvieron 177 mg del producto objetivo (35,6 % d.t.).

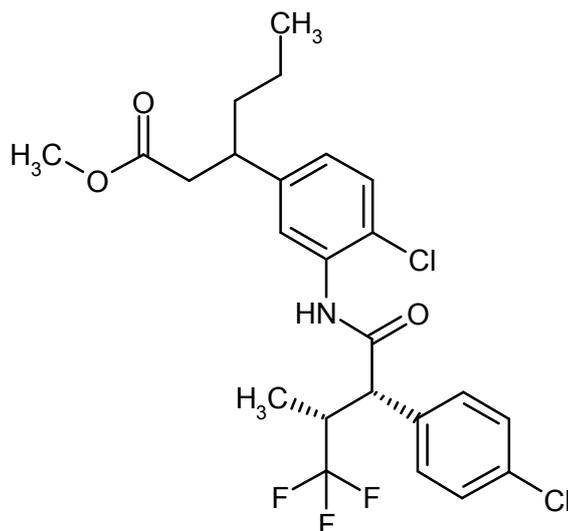
CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,97$ min; $m/z = 544$ (M-H)⁻.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,76-0,83 (m, 6H), 0,91 (s, 3H), 1,31 (s, 9H), 1,33-1,40 (m, 1H), 1,57-1,67 (m, 1H), 2,57 (d, 1H), 2,85 (d, 1H), 3,35-3,43 (m, 1H), 4,07-4,13 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,41-7,48 (m, 4H), 9,82 (s, 1H).

5 $[\alpha]_D^{20} = +63,2^\circ$, $c = 0,365$, cloroformo.

Ejemplo 201A

3-(4-Cloro-3-[[[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-hexanoato de metilo (*mezcla diastereomérica*)



- 10 Se disolvieron 1,45 g (5,67 mmol) de (+/-)-3-(3-amino-4-clorofenil)hexanoato de metilo y 1,81 g (6,80 mmol) de ácido (+)-(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico en 5,0 ml de piridina y 10,0 ml de DMF y se mezclaron a TA con 2,80 g (7,37 mmol) de HATU. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA y se diluyó entonces con acetato de etilo. Se lavó la mezcla con ácido clorhídrico 1 N y solución sat. de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil primero ciclohexano y después ciclohexano/acetato de etilo 50:1). Se obtuvieron en dos fracciones en total 2,02 g del producto objetivo (70,6 % d.t.).
- 15

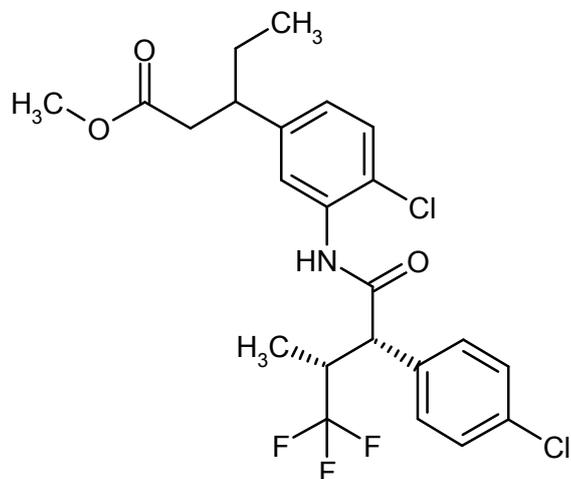
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,43$ min; $m/z = 504$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): Ambos diastereómeros δ [ppm] = 0,74-0,85 (m, 6H), 0,98-1,16 (m, 2H), 1,42-1,61 (m, 2H), 2,49 (dd, aprox. 1H, cubierto), 2,64 (dd, 1H), 2,84-3,02 (m, 1H), 3,37-3,42 (m, 1H), 3,47/3,48 (2s, conj. 3H), 4,12 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,41-7,55 (m, 4H), 9,83 (s, 1H).

20

Ejemplo 202A

3-(4-Cloro-3-[[*(2S,3R)*-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)-pentanoato de metilo (*mezcla diastereomérica*)



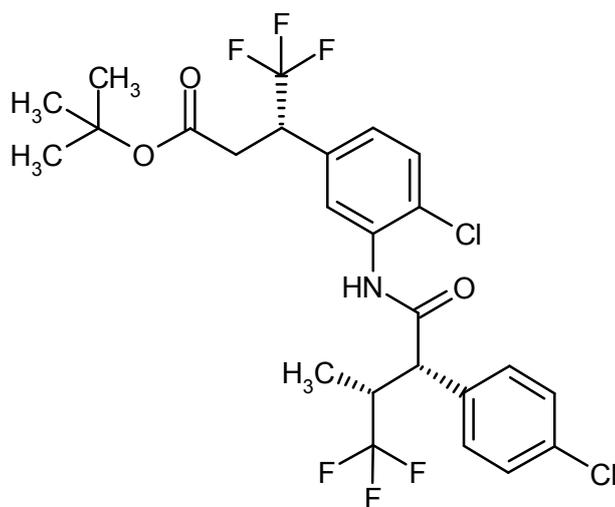
- 5 Se diluyeron 500 mg (2,07 mmol) de (+/-)-3-(3-amino-4-clorofenil)pentanoato de metilo y 668,9 mg (2,48 mmol) de ácido (+)-(*2S,3R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico en 1,7 ml de piridina y 3,3 ml de DMF y se mezclaron a TA con 1,02 g (2,69 mmol) de HATU. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA y se diluyó entonces con acetato de etilo. Se lavó la mezcla con ácido clorhídrico 1 N y solución sat. de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel
10 de sílice (fase móvil primero ciclohexano y después ciclohexano/acetato de etilo 50:1). Se obtuvieron 675 mg del producto objetivo (66,6 % d.t.).

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,39$ min; $m/z = 490$ (M-H)⁻.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): Ambos diastereómeros δ [ppm] = 0,65-0,74 (m, 3H), 0,80 (d, 3H), 1,43-1,67 (m, 2H), 2,49 (dd, aprox. 1H, cubierto), 2,65 (dd, 1H), 2,80-2,92 (m, 1H), 3,35-3,43 (m, 1H), 3,47/3,48 (2s, conj. 3H), 4,13 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,36 (dd, 2H), 7,43-7,51 (m, 4H), 9,84 (s, 1H).

Ejemplo 203A

(+)-(*3S*)-3-(4-Cloro-3-[[*(2S,3R)*-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino]fenil)-4,4,4-trifluorobutanoato de *tert*-butilo



- 20 Se disolvieron 2,0 g (6,18 mmol) de (+)-(*3S*)-3-(3-amino-4-clorofenil)-4,4,4-trifluorobutanoato de *tert*-butilo y 1,98 g (7,41 mmol) de ácido (+)-(*2S,3R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico en 5,0 ml de piridina y 10,0 ml de DMF y se mezclaron a TA con 3,05 g (8,03 mmol) de HATU. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA, antes de añadir 1,98 g (7,41 mmol) adicionales de ácido (+)-(*2S,3R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico y 3,05 g (8,03 mmol) de HATU. Se agitó de nuevo la mezcla de reacción durante 8 h a 40 °C y se diluyó entonces con

- 5 acetato de etilo después de enfriar. Se lavó la mezcla con ácido clorhídrico 1 N y solución sat. de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil primero ciclohexano y después ciclohexano/acetato de etilo 50:1). Se purificó después otra vez el producto así obtenido (2,7 g) mediante una nueva cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 100:1). Se obtuvieron 1,80 g del producto objetivo (50,9 % d.t.).

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,74$ min; $m/z = 570$ (M-H)⁻.

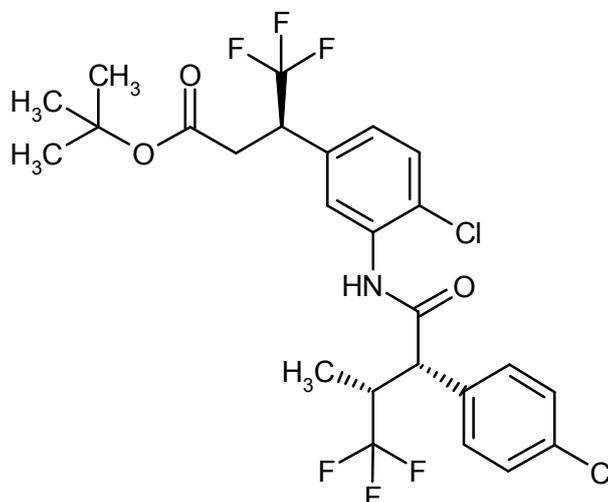
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,21 (s, 9H), 2,77 (dd, 1H), 2,94 (dd, 1H), 3,36-3,46 (m, 1H), 3,99-4,09 (m, 1H), 4,15 (d, 1H), 7,17-7,29 (m, 1H), 7,42-7,52 (m, 5H), 7,59-7,65 (m, 1H), 9,94 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +84,0^\circ$, $c = 0,48$, cloroformo.

- 10 Se preparó de modo análogo el siguiente ejemplo:

Ejemplo 204A

(+)-(3*R*)-3-(4-Cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino}fenil)-4,4,4-trifluorobutanoato de *tert*-butilo



- 15 A partir de 1,0 g (3,09 mmol) de (-)-(3*R*)-3-(3-amino-4-clorofenil)-4,4,4-trifluorobutanoato de *tert*-butilo y 988 mg (3,71 mmol) de ácido (+)-(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico, se obtuvieron 1,2 g (68 % d.t.) del producto objetivo.

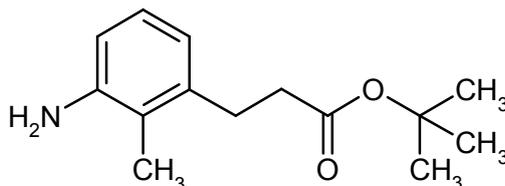
CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,75$ min; $m/z = 570$ (M-H)⁻.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,21 (s, 9H), 2,78 (dd, 1H), 2,93 (dd, 1H), 3,35-3,47 (m, 1H), 3,99-4,10 (m, 1H), 4,15 (d, 1H), 7,19-7,28 (m, 1H), 7,40-7,52 (m, 5H), 7,60-7,66 (m, 1H), 9,93 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +42,7^\circ$, $c = 0,48$, cloroformo.

Ejemplo 205A

3-(3-Amino-2-metilfenil)propanoato de *tert*-butilo



- 25 Se añadieron gota a gota bajo atmósfera de argón 201 ml (1,39 mol) de prop-2-enoato de *tert*-butilo a una solución de 100 g (463 mmol) de 1-bromo-2-metil-3-nitrobenzono, 322 ml (2,31 mol) de trietilamina, 28,18 g (92,58 mmol) de tri-2-tolilfosfina y 10,39 g (46,29 mmol) de acetato de paladio (II) en 2 l de DMF y se agitó a continuación la mezcla durante 36 h a 125 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agitó la mezcla de reacción con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa tres veces con *tert*-

butilmetil éter, se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se retiró el disolvente a vacío hasta sequedad. Se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (fase móvil éter de petróleo/acetato de etilo 9:1). Se obtuvieron 89 g (338 mmol, 73 % d.t.) del producto intermedio (2*E*)-3-(2-metil-3-nitrofenil)prop-2-enoato de *terc*-butilo en forma de un sólido incoloro.

5

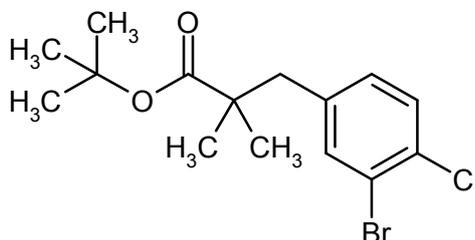
Se disolvieron 88 g (334 mmol) de este sólido en 2 l de etanol, se mezclaron a temperatura ambiente con 7 g de paladio sobre carbón (al 10 %) y se hidrogenaron durante 18 h a presión normal. Después de finalizar la reacción, se filtró la solución de reacción por tierra de diatomeas y se concentró el filtrado obtenido a vacío. Se obtuvieron 61,3 g (260,5 mmol, al 78 % d.t.) del compuesto del título en forma de sólido incoloro.

10 CL-EM (procedimiento 2): $T_R = 1,84$ min; $m/z = 236$ (M+H)⁺.

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

Ejemplo 206A

3-(3-Bromo-4-clorofenil)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo



15

Se disolvieron 4,0 ml (28,8 mmol) de diisopropilamina bajo atmósfera de argón en 50 ml de THF secado y se enfriaron hasta -30 °C. Se añadieron gota a gota 11,5 ml (28,8 mmol) de solución de *n*-butil-litio (2,5 M en hexano). Se calentó a 0 °C la mezcla resultante y se enfrió entonces a -70 °C. A continuación, se mezcló con una solución de 2,77 g (19,2 mmol) de 2-metilpropanoato de *terc*-butilo en 20 ml de THF, manteniéndose la temperatura por debajo de -60 °C. Después de 4 h de agitación a -60 °C, se añadió una solución de 6,0 g (21,1 mmol) de 2-bromo-4-(bromometil)-1-clorobenceno en 30 ml de THF, volviéndose a mantener la temperatura de reacción por debajo de -60 °C. Se agitó lentamente la mezcla de reacción durante la noche con calentamiento a TA y se mezcló entonces con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. Después de separar las fases, se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 4:1). Se obtuvieron 5,6 g (84 % d.t.) del compuesto del título.

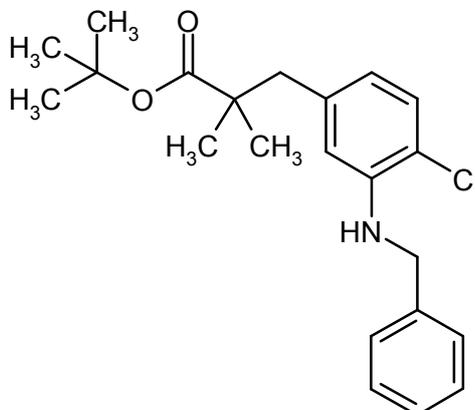
20

25

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 6,16$ min; $m/z = 290/292$ (M-C₄H₈)⁺.

Ejemplo 207A

3-[3-(Bencilamino)-4-clorofenil]-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo



30

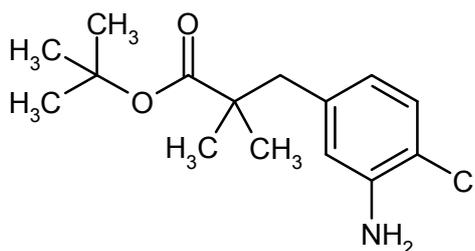
Se pesaron bajo atmósfera de argón en un matraz secado 1,73 g (17,95 mmol) de *terc*-butilato de sodio y se mezclaron con 40 ml de tolueno abs. Se agregaron consecutivamente 5,2 g (14,96 mmol) de 3-(3-bromo-4-clorofenil)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo, 1,96 ml (17,95 mmol) de bencilamina, 685 mg (0,75 mmol) de

5 tris(dibencilidenacetona)paladio, así como 373 mg (0,60 mmol) de (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo. Se agitó la mezcla de reacción durante 2,0 h a 110 °C, a continuación se enfrió a TA y se agitó después durante la noche a esa temperatura. Se mezcló la mezcla de reacción entonces con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se separó por filtración con succión por tierra de diatomeas. Después de separar las fases, se lavó la fase orgánica con solución saturada de cloruro de amonio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (eluyente acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 2,78 g del compuesto del título (50 % d.t.).

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,53$ min; $m/z = 374/376$ (M+H)⁺.

Ejemplo 208A

10 3-(3-Amino-4-clorofenil)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo



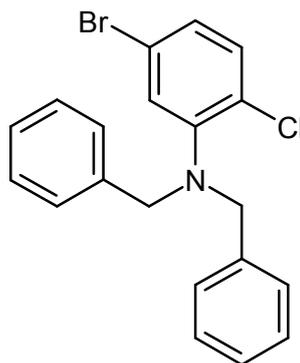
15 Se disolvieron 2,7 g (aprox. 7,22 mmol) de 3-[3-(bencilamino)-4-clorofenil]-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo en 150 ml de acetato de etilo y se mezclaron con 100 mg de paladio sobre carbón (al 10 %). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante la noche en atmósfera de hidrógeno a presión normal. Se separó entonces la mezcla de reacción por filtración con succión por tierra de diatomeas, se lavó exhaustivamente el residuo con acetato de etilo y se concentró el filtrado combinado. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 7:1). Se obtuvieron 1,49 g (72,7 % d.t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,46$ min; $m/z = 284/286$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,05 (1H, d), 6,57 (1H, d), 6,32 (1H, dd), 5,20 (2H, s), 2,60 (2H, s), 1,38 (9H, s), 1,05 (6H, s).

Ejemplo 209A

N,N-Dibencil-5-bromo-2-cloroanilina

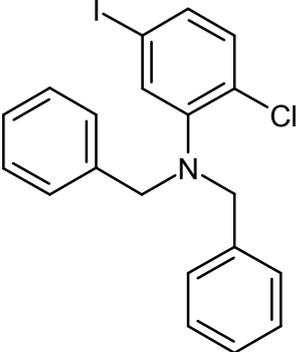


25 Se suspendieron bajo atmósfera de argón 9,69 g (242,16 mmol, al 60 % en aceite mineral) de hidruro de sodio en 100 ml de THF y se enfriaron hasta 0 °C. A continuación, se añadieron gota a gota lentamente 20,0 g (96,86 mmol) de 5-bromo-2-cloroanilina, disuelta en 50 ml de THF, y se agitó la mezcla durante 30 min a 0 °C. Después, se añadieron lentamente 39,76 g (232,47 mmol) de bromuro de bencilo, disuelto en 150 ml de THF, a la mezcla de reacción, y se calentó la preparación entonces a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante la noche a TA y se vertió después cuidadosamente sobre 150 ml de agua con hielo. Después de separar la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se retiró el disolvente a vacío. Se mezcló el producto bruto obtenido con isopropanol, se separaron por filtración con succión los cristales generados y se secaron a alto vacío a 40 °C. Se obtuvieron 14 g del compuesto del título. Se evaporó el filtrado y se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 20:1). Se obtuvieron así otros 7,57 g del compuesto del título (rendimiento global: 21,57 g, 58 % d.t.).

35

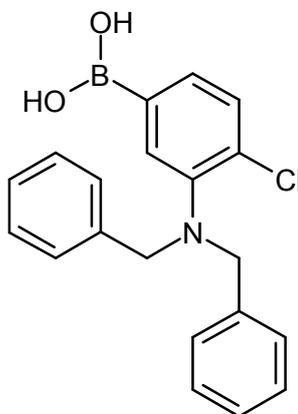
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,53$ min; $m/z = 386/388$ (M+H)⁺.

Se obtuvo el siguiente ejemplo de manera análoga al ejemplo 209A:

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
210A	<p><i>N,N</i>-Dibencil-2-cloro-5-yodoanilina</p>  <p>(a partir de 2-cloro-5-yodoanilina y bromuro de bencilo)</p>	CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,86$ min; $m/z = 433/435$ (M+H) ⁺ .

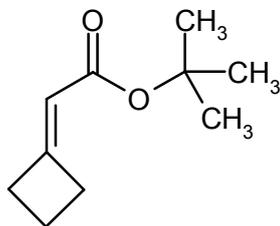
Ejemplo 211A

5 Ácido [4-cloro-3-(dibencilamino)fenil]borónico



Se añadieron gota a gota lentamente bajo atmósfera de argón a -78 °C 20,2 ml (50,42 mmol) de una solución 2,5 M de *n*-butil-litio en hexano a una solución de 15 g (38,79 mmol) de *N,N*-dibencil-5-bromo-2-cloroanilina en 350 ml de THF/dietil éter (1:1). Después de agitar la solución de reacción durante 60 min a -78 °C, se agregaron lentamente 14,3 ml (62,1 mmol) de borato de triisopropilo. Se agitó a continuación la solución de reacción durante 15 min adicionales a -78 °C, se calentó entonces lentamente a temperatura ambiente y se agitó después durante la noche a esa temperatura. Después, se dosificaron 150 ml de agua con hielo. Después de separar la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se retiró el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 4:1). Se obtuvieron 9 g (66 % d.t.) del compuesto del título.

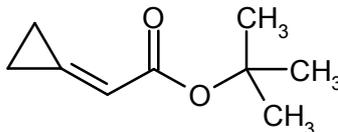
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,21$ min; $m/z = 352$ (M+H)⁺.

Ejemplo 212ACiclobutilidenacetato de *tert*-butilo

5 Se disolvieron bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente 3,0 g (42,8 mmol) de ciclobutanona en 160 ml de diclorometano y a continuación se mezclaron con 20,95 g (55,64 mmol) (trifenil- λ^5 -fosfaniliden)acetato de *tert*-butilo y 0,68 g (5,66 mmol) de ácido benzoico. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente y se concentró entonces hasta sequedad. Se agitó el residuo en 25 ml de dietil éter y se almacenó la mezcla durante 12 h a 4 °C. Se separó por filtración el óxido de trifenílfosfina y se concentró el filtrado hasta sequedad. Se purificó por
10 cromatografía en gel de sílice el producto bruto obtenido (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 20:1). Se obtuvieron 9,3 g (99 % d.t.) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 5,47-5,41 (1H, m), 3,05-2,95 (2H, m), 2,82-2,74 (2H, m), 2,06-1,95 (2H, m), 1,50 (9H, s).

CG-EM (procedimiento 1): T_R = 3,01 min; m/z = 112 ($\text{M-C}_4\text{H}_8$) $^+$.

Ejemplo 213A15 Ciclopropilidenacetato de *tert*-butilo

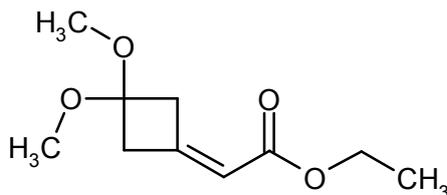
Se añadieron gota a gota 55 ml (55 mmol) de una solución 1 M de fluoruro de tetra-*n*-butilamonio en THF a TA a una solución de 9,65 g (55,34 mmol) de [(1-etoxiciclopropil)oxi](trimetil)silano, 25 g (66,41 mmol) de (trifenil- λ^5 -fosfaniliden)acetato de *tert*-butilo y 8,11 g (66,41 mmol) de ácido benzoico en 240 ml de THF. Después de 1 h de agitación, se calentó la mezcla de reacción a 80 °C y se agitó después durante 2 h a esa temperatura. A continuación, se separó por destilación mediante evaporador rotatorio el disolvente (20 kPa, 40 °C de temperatura de baño). Se recogió el residuo obtenido en dietil éter, se enfrió a 4 °C y se dejó reposar durante 1 h a esa temperatura. Se separó por filtración el sedimento precipitado (óxido de trifenílfosfina). A continuación, se liberó el filtrado de disolvente mediante evaporador rotatorio. Se purificó por cromatografía en gel de sílice el producto bruto
20 obtenido (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 20:1). Se obtuvieron 3,58 g (42 % d.t.) del compuesto del título.

25 CG-EM (procedimiento 1): T_R = 2,45 min; m/z = 98 ($\text{M-C}_4\text{H}_8$) $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 1,18-1,26 (m, 2H), 1,34-1,41 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 6,06-6,13 (m, 1H).

Ejemplo 214A

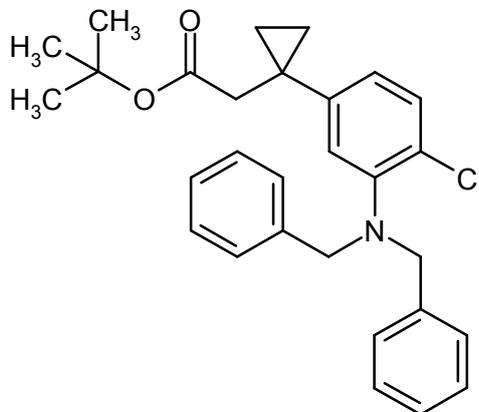
(3,3-Dimetoxiciclobutiliden)acetato de etilo



30 Se calentó a reflujo una solución de 3,93 g (44,59 mmol) de 1,1-dimetoxieteno y 5 g (44,59 mmol) de butan-2,3-dienoato de etilo en 50 ml de tolueno y se agitó durante 24 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se liberó de disolvente la mezcla de reacción y se purificó el producto bruto obtenido por cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 20:1). Se obtuvieron 1,9 g (21 % d.t.) del compuesto del título en forma de
35 un líquido incoloro que se usó en reacciones posteriores sin caracterizaciones adicionales.

Ejemplo 215A

{1-[4-Cloro-3-(dibencilamino)fenil]ciclopropil}acetato de *terc*-butilo



5 Preparación de la solución A: Se disolvieron 300 mg (0,69 mmol) de *N,N*-dibencil-2-cloro-5-yodoanilina bajo atmósfera de argón en 3 ml de THF y se enfriaron hasta -78 °C. A continuación, se añadieron gota a gota lentamente 0,4 ml (0,80 mmol) de una solución 2 M de cloruro de isopropilmagnesio en THF. Se calentó después la mezcla de reacción a -40 °C y se agitó después durante 30 min a esa temperatura.

10 Preparación de la solución B: Se suspendieron 6 mg (0,14 mmol) de cloruro de litio y 13 mg (0,07 mmol) de cloruro de cobre (I) bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente en 12 ml de THF y a continuación se mezclaron con 84 μ l (0,66 mmol) de cloro(trimetil)silano así como 102 mg (0,66 mmol) de ciclopropilidenacetato de *terc*-butilo. Se agitó después la solución durante 1 h adicional a TA.

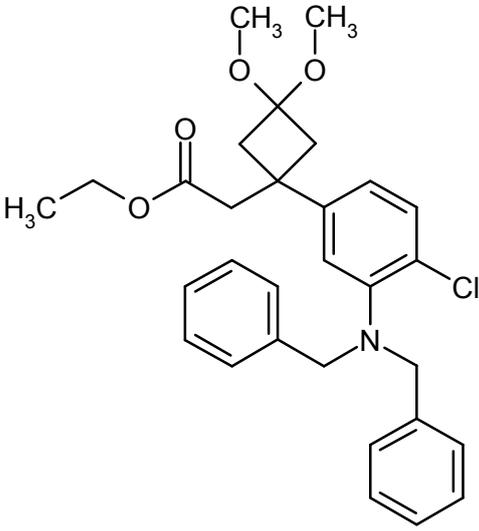
15 Se enfrió la solución B a -40 °C y se añadió gota a gota lentamente a la solución A. Se agitó a continuación la mezcla de reacción obtenida durante 1 h adicional a -40 °C. Se añadieron entonces 20 ml de una solución acuosa semisaturada enfriada con hielo de cloruro de amonio a la mezcla de reacción. Después de separar las fases, se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. Se purificó por cromatografía en gel de sílice el producto bruto obtenido (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 20:1). Se obtuvieron 135 mg (42 % d.t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,73$ min; $m/z = 462/464$ (M+H)⁺.

20 Se obtuvieron los siguientes compuestos de manera análoga al ejemplo 13A:

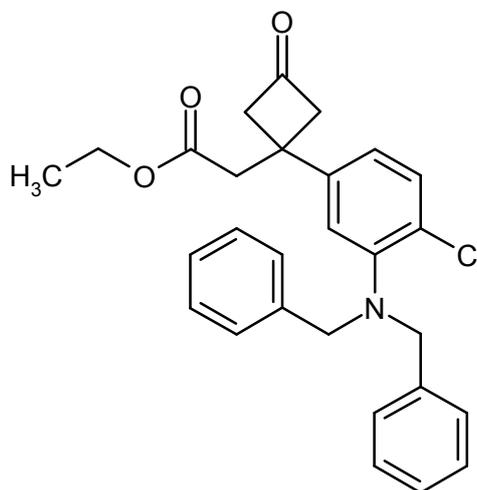
Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
216A	<p>{1-[4-Cloro-3-(dibencilamino)-fenil]ciclobutil}acetato de <i>terc</i>-butilo</p> <p>(a partir de ácido [4-cloro-3-(dibencilamino)fenil]borónico y ciclobutilidenacetato de <i>terc</i>-butilo)</p>	CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,96$ min; $m/z = 476/478$ (M+H) ⁺ .

(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
217A	<p data-bbox="327 342 1040 398">{1-[4-Cloro-3-(dibencilamino)fenil]-3,3-dimetoxiciclobutil}acetato de etilo</p>  <p data-bbox="343 981 1024 1037">(a partir de ácido [4-cloro-3-(dibencilamino)fenil]borónico y (3,3-dimetoxiciclobutilideno)acetato de etilo)</p>	CL-EM (procedimiento 6): $T_R=1,53$ min; $m/z=508/510$ (M+H) ⁺ .

Ejemplo 218A

{1-[4-Cloro-3-(dibencilamino)fenil]-3-oxociclobutil}acetato de etilo



5

Se disolvieron 770 mg (1,52 mmol) de {1-[4-cloro-3-(dibencilamino)fenil]-3,3-dimetoxiciclobutil}acetato de etilo en 10 ml de THF, se mezclaron con 2 ml de ácido clorhídrico 1 M y se agitaron durante 1 h a 50 °C. A continuación, se diluyó la solución de reacción con 10 ml de agua y 10 ml de acetato de etilo. Después de separar las fases, se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró mediante evaporador rotatorio hasta sequedad.

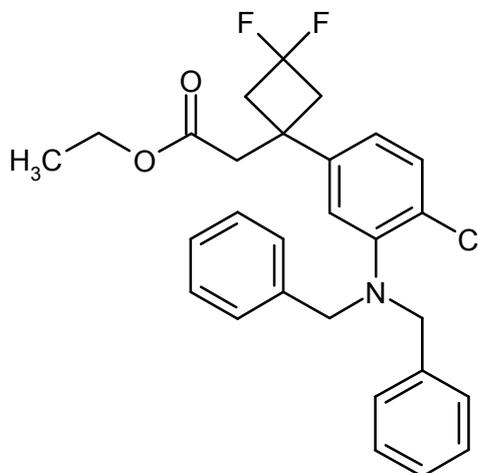
10

Se obtuvieron 607 mg del compuesto del título (87 % d.t.).

CL-EM (procedimiento 6): $T_R=1,44$ min; $m/z=462/464$ (M+H)⁺.

Ejemplo 219A

{1-[4-Cloro-3-(dibencilamino)fenil]-3,3-difluorociclobutil}acetato de etilo

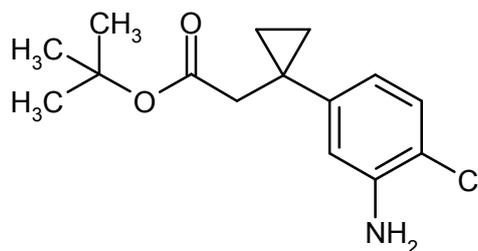


5 Se añadieron bajo atmósfera de argón 0,3 ml (2,27 mmol) de [etil(trifluoro- λ^4 -sulfanil)amino]etano a 2 ml de diclorometano. Se enfrió a 0 °C la solución de reacción y se mezcló lentamente con 175 mg (0,38 mmol) de {1-[4-cloro-3-(dibencilamino)fenil]-3-oxociclobutil}acetato de etilo en 3 ml de diclorometano. A continuación, se calentó la solución lentamente a temperatura ambiente y se agitó después durante la noche a esa temperatura. Se vertió después la mezcla de reacción sobre 50 ml de agua con hielo y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa tres veces con diclorometano. Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio. Después de filtrar, se retiró el disolvente a vacío y se purificó el producto bruto obtenido mediante HPLC preparativa (eluyente metanol/agua 8:2). Se obtuvieron 59 mg del compuesto del título (32 % d.t.).

10 CL-EM (procedimiento 6): T_R = 1,53 min; m/z = 484/486 (M+H)⁺.

Ejemplo 220A

[1-(3-Amino-4-clorofenil)ciclopropil]acetato de *tert*-butilo

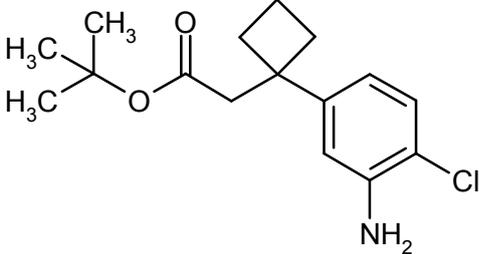
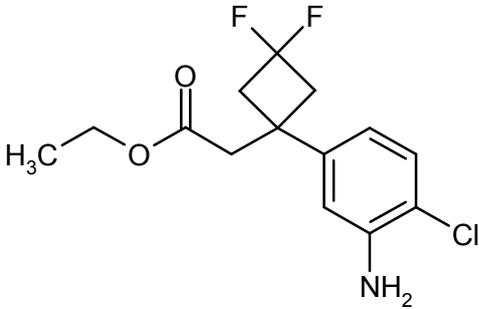


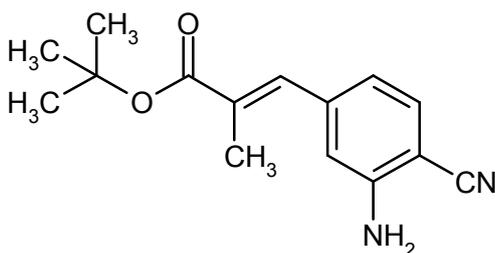
15 Se disolvieron 135 mg (0,29 mmol) de {1-[4-cloro-3-(dibencilamino)fenil]ciclopropil}acetato de *tert*-butilo en 10 ml de acetato de etilo, se mezclaron con 15 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) y se agitaron durante 2 h a TA en atmósfera de hidrógeno a presión normal. Después, se separó la mezcla de reacción por filtración a través de Celite, se lavó después el residuo con acetato de etilo y se concentró el filtrado. Se obtuvieron 73 mg del compuesto del título (89 % d.t.).

20

CL-EM (procedimiento 6): T_R = 1,15 min; m/z = 282/284 (M+H)⁺.

Se obtuvieron los siguientes compuestos de manera análoga al ejemplo 220A:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Reactantes	Datos analíticos
221A	<p data-bbox="331 342 927 371">[1-(3-Amino-4-clorofenil)-ciclobutil]acetato de <i>terc</i>-butilo</p>  <p data-bbox="411 696 847 752">(a partir de {1-[4-cloro-3-(dibencilamino)-fenil]ciclobutil}acetato de <i>terc</i>-butilo)</p>	CL-EM (procedimiento 6): $T_R= 1,24$ min; $m/z= 296$ (M+H) ⁺ .
222A	<p data-bbox="300 781 956 810">[1-(3-Amino-4-clorofenil)-3,3-difluorociclobutil]acetato de etilo</p>  <p data-bbox="363 1167 895 1223">(a partir de {1-[4-cloro-3-(dibencilamino)fenil]-3,3-difluorociclobutil}acetato de etilo)</p>	CL-EM (procedimiento 4): $T_R= 1,36$ min; $m/z= 304/306$ (M+H) ⁺ .

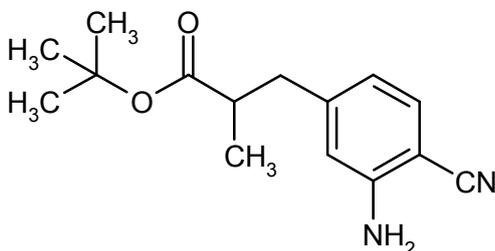
Ejemplo 223A*(2E)*-3-(3-Amino-4-cianofenil)-2-metilacrilato de *terc*-butilo

5

Se calentó a 120 °C bajo atmósfera de argón una mezcla de 2,0 g (10,15 mmol) de 2-amino-4-bromobenzonitrilo, 2,165 g (2,5 ml, 15,23 mmol) de 2-metilacrilato de *terc*-butilo, 93 mg (0,10 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio, 41 mg (0,20 mmol) de tri-*terc*-butilfosfina y 2,4 ml (11,17 mmol) de *N,N*-diciclohexilmetilamina en 20 ml de dioxano y se agitó durante la noche a esa temperatura. Después del control de reacción (TLC, fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 9:1), se agregaron otra vez 10 mg de tris(dibencilidenacetona)dipaladio, 10 mg de tri-*terc*-butilfosfina y 500 μ l de 2-metilacrilato de *terc*-butilo, y se agitó la mezcla durante 4 h adicionales a 120 °C. A continuación, se filtró la mezcla de reacción por Celite y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 9:1 \rightarrow 4:1). Se obtuvieron 1,375 g (52 % d.t.) del compuesto del título.

10

15 CL-EM (procedimiento 4): $T_R= 1,33$ min; $m/z= 259$ (M+H)⁺.

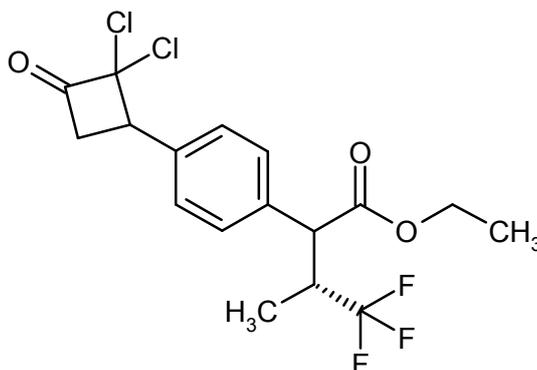
Ejemplo 224A3-(3-Amino-4-cianofenil)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo

- 5 Se disolvieron 1370 mg (5,3 mmol) de (2*E*)-3-(3-amino-4-cianofenil)-2-metilacrilato de *terc*-butilo en 30 ml de acetato de etilo, se mezclaron con 282 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) y se agitó a TA durante 3 días en atmósfera de hidrógeno a presión normal. A continuación, se separó por filtración la mezcla de reacción por Celite, se lavó después el residuo de filtrado con acetato de etilo y se concentró el filtrado combinado. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (eluyente acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 870 mg del compuesto del título (63 % d.t.).

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,04$ min; $m/z = 261$ ($M+H$)⁺.

- 10 Se obtuvo el siguiente compuesto de manera análoga al ejemplo 54A:

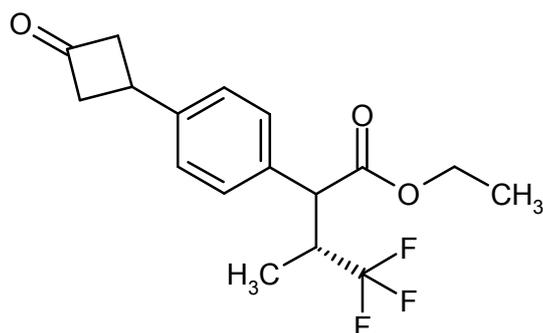
Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
225A	<p>(3<i>R</i>)-2-(4-Cloro-3-metoxifenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo</p> <p>(a partir de 4-bromo-1-cloro-2-metoxibenceno y (3<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo)</p>	CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 5,34$ min; $m/z = 324/326$ (M) ⁺ .

Ejemplo 226A(3*R*)-2-[4-(2,2-Dicloro-3-oxociclobutil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo

Se disolvieron 3,83 g (13,38 mmol) de (3*R*)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-vinilfenil)butanoato de etilo en 50 ml de dietil éter y se lavaron consecutivamente con 2,67 g (20,74 mmol) de aleación de cobre-cinc y 6,5 ml de 1,2-dimetoxietano. Se añadieron gota a gota lentamente a continuación 4 ml (36,1 mmol) de cloruro de tricloroacetilo a la suspensión obtenida. Se calentó la solución de reacción a reflujo entonces y se agitó durante la noche. Después de añadir diclorometano, se lavó la mezcla de reacción consecutivamente con agua y solución saturada de cloruro de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó por cromatografía en gel de sílice el producto bruto obtenido (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Se obtuvieron 4,57 g (86 % d.t.) del compuesto del título en forma de un aceite amarillento, que se usó en reacciones posteriores sin caracterización adicional.

10 Ejemplo 227A

(3*R*)-4,4,4-Trifluoro-3-metil-2-[4-(3-oxociclobutil)fenil]butanoato de etilo



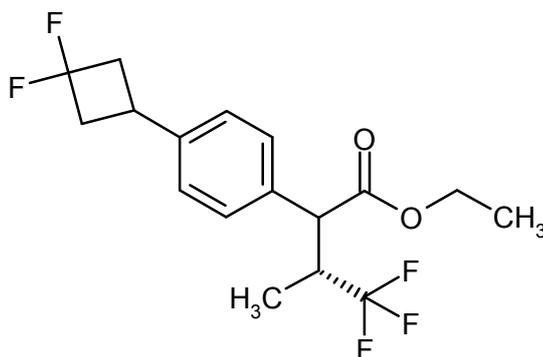
Se mezclaron 4,57 g (11,51 mmol) de (3*R*)-2-[4-(2,2-dicloro-3-oxociclobutil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metil-butanoato de etilo y 3,76 g (57,5 mmol) de cinc en polvo en 100 ml de THF con 100 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se agitaron durante 5 h a 75 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente y añadir diclorometano, se lavó la mezcla de reacción con agua. Después de separar las fases, se reextrajo la fase acuosa tres veces con diclorometano. A continuación, se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se obtuvieron 1,21 g del compuesto del título (32 % d.t.).

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 6,52$ min, $m/z = 286$ ($M-C_2H_2O$)⁺ (diastereómero 1); $T_R = 6,55$ min, $m/z = 286$ ($M-C_2H_2O$)⁺ (diastereómero 2).

EM (IQD): $m/z = 346$ ($M+NH_4$)⁺.

Ejemplo 228A

(3*R*)-2-[4-(3,3-Difluorociclobutil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo



Se dispusieron bajo atmósfera de argón 7,3 ml (5,16 mmol) de una solución al 50 % de 1,1'-[(trifluoro- λ^4 -sulfanil)imino]bis-(2-metoxietano) (Desoxofluor) en THF, diluido con 20 ml de tolueno, se enfriaron hasta 5 °C y se mezclaron lentamente con 47 μ l (0,37 mmol) de una solución 1 M de complejo de trifluoruro de boro-dietil éter. Se agitó después la mezcla durante 2 h a 5 °C. A continuación, se mezcló la solución de reacción lentamente con 1,21 g (3,69 mmol) de (3*R*)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(3-oxociclobutil)fenil]butanoato de etilo, disuelto en 20 ml de tolueno, se calentó entonces a 55 °C y se agitó después durante 48 h a esa temperatura. Se añadió después la mezcla de reacción a una mezcla enfriada a 0 °C compuesta por 20 ml de tolueno y 20 ml de lejía de sosa 2 M. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se retiró el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto por cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se aislaron 558 mg (43 % d.t.) del

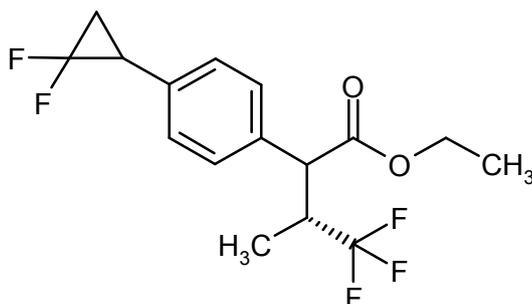
compuesto del título en forma de líquido amarillento.

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 5,40$ min, $m/z = 350$ (M)⁺ (diastereómero 1); $T_R = 5,44$ min, $m/z = 350$ (M)⁺ (diastereómero 2).

EM (IQD): $m/z = 368$ ($M + NH_4$)⁺.

5 Ejemplo 229A

(3*R*)-2-[4-(2,2-Difluorociclopropil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo



Se calentaron a 110 °C durante 5 min 1,58 g (5,52 mmol) de (3*R*)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-vinilfenil)butanoato de etilo, 23 mg (0,55 mmol) de fluoruro de sodio y 24 mg (0,11 mmol) de 2,6-di-*tert*-butil-4-metilfenol. A continuación, se añadieron gota a gota lentamente 1,9 ml (9,38 mmol) de difluoro(fluorosulfonyl)acetato de trimetilsililo y se agitó después la mezcla durante 60 min a 110 °C (precaución: desprendimiento de gases después de aprox. 30 min). Después de enfriar hasta temperatura ambiente y añadir acetato de etilo y solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta sequedad. Se purificó por cromatografía en gel de sílice el producto bruto (fase móvil ciclohexano/diclorometano 4:1). Se obtuvieron 1,5 g del compuesto del título (81 % d.t.).

CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 4,99$ min, $m/z = 336$ (M)⁺ (diastereómero 1); $T_R = 5,01$ min, $m/z = 336$ (M)⁺ (diastereómero 2).

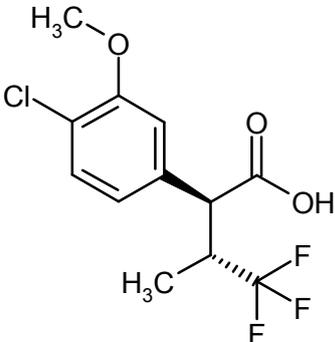
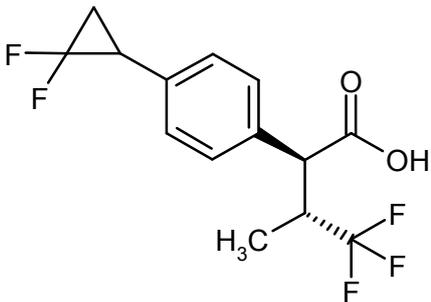
EM (IQD): $m/z = 354$ ($M + NH_4$)⁺.

Se prepararon los compuestos indicados en la siguiente tabla de manera análoga al ejemplo 70A:

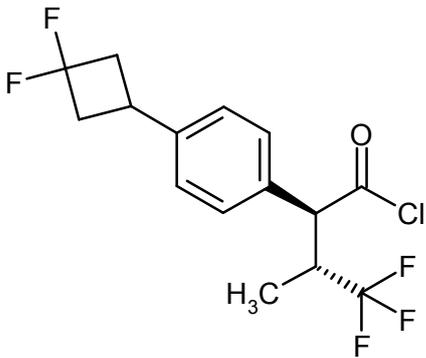
Ejemplo	Nombre / Estructura / Reactantes	Datos analíticos
230A	<p>Ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-[4-(3,3-difluorociclobutil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p> <p>(a partir de (3<i>R</i>)-2-[4-(3,3-difluorociclobutil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo)</p>	<p>CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 5,76$ min; $m/z = 322$ (M)⁺.</p> <p>EM (EI): $m/z = 322$ (M)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,76 (d, 3H), 2,58-2,76 (m, 2H), 2,91-3,05 (m, 2H), 3,17-3,28 (m, 1H), 3,34-3,45 (m, 1H), 3,60 (d, 1H), 7,27-7,36 (m, 4H), 12,63-12,81 (s a, 1H).</p>

20

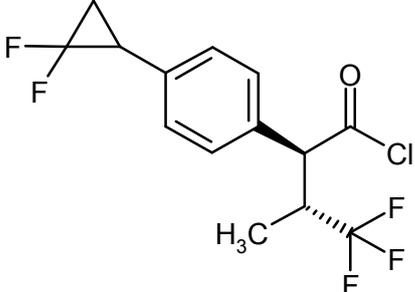
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Reactantes	Datos analíticos
231A	<p>Ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>  <p>(a partir de (3<i>R</i>)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo)</p>	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆, δ/ppm): 12,91-12,71 (1H, s a), 7,41 (1H, d), 7,18 (1H, d), 6,98 (1H, dd), 3,86 (3H, s), 3,66 (1H, d), 3,40-3,19 (1H, m, parcialmente cubierto por la señal de H₂O), 0,79 (3H, d).</p> <p>CL-EM (procedimiento 5): T_R= 2,20 min; m/z= 295/297 (M-H)⁻.</p>
232A	<p>Ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-[4-(2,2-difluorociclopropil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>  <p>(a partir de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-[4-(2,2-difluorociclopropil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): T_R= 1,09 min; m/z= 307 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,76 (d, 3H), 1,86-2,04 (m, 2H), 2,92-3,06 (m, 1H), 3,18-3,29 (m, 1H), 3,61 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 12,72 (s a, 1H).</p>

Se prepararon los compuestos indicados en la siguiente tabla de manera análoga al ejemplo 82A:

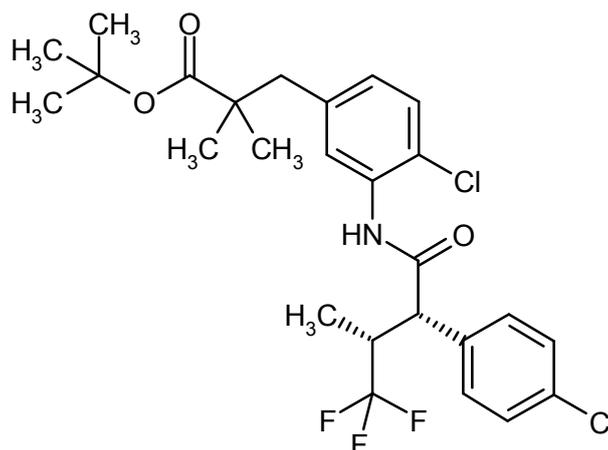
Ejemplo	Nombre /estructura	Material de partida
233A	<p>Cloruro de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-[4-(3,3-difluorociclobutil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p> 	<p>Ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-[4-(3,3-difluorociclobutil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Reactantes	Datos analíticos
234A	Cloruro de (2S,3R)-2-[4-(2,2-difluorociclopropil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoilo 	Ácido (2S,3R)-2-[4-(2,2-difluorociclopropil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico

Ejemplo 235A

3-(4-Cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo



5

Se disolvieron 400 mg (1,50 mmol) de ácido (2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico en 24 ml de diclorometano, se mezclaron con 320 mg (2,40 mmol) de 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina y se agitaron durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 364 μ l (4,5 mmol) de piridina así como 510 mg (1,80 mmol) de 3-(3-amino-4-clorofenil)-2,2-dimetilpropanoato de *terc*-butilo y se agitó después la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Se concentró después la mezcla de reacción a vacío y se purificó el producto bruto obtenido mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 20:1). Se obtuvieron 462 mg (58 % d.t.) del compuesto del título.

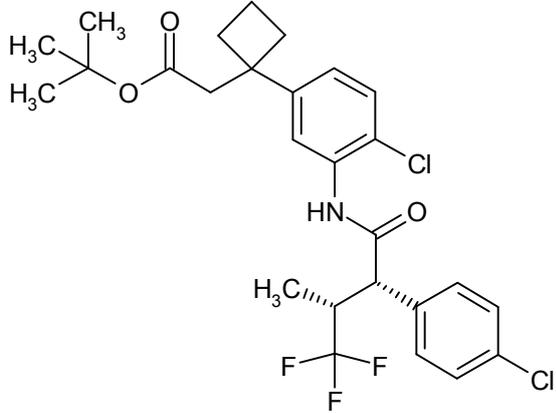
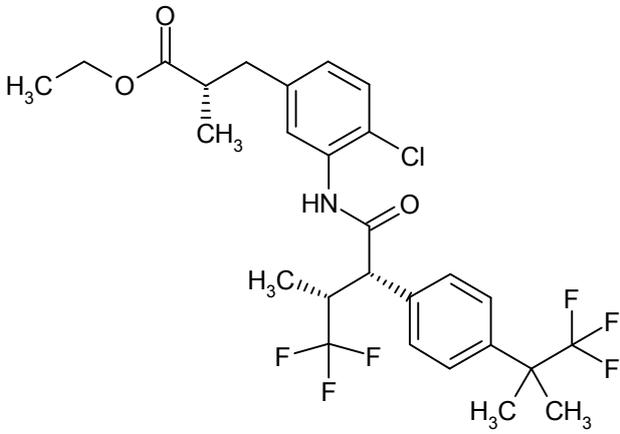
10

CL-EM (procedimiento 6): T_R = 1,53 min; m/z = 530/532 (M-H)⁻.

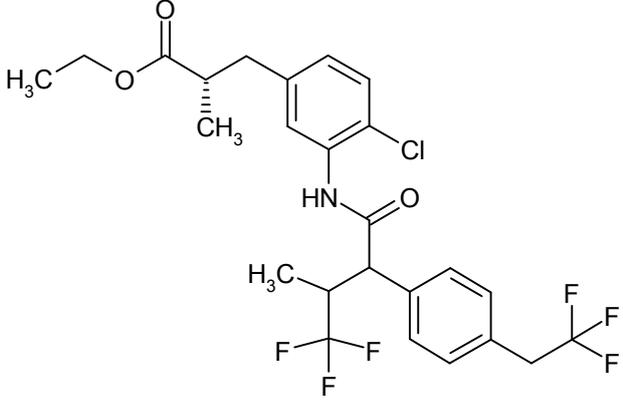
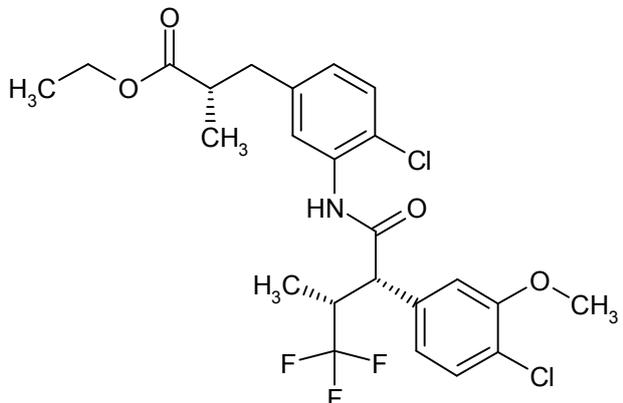
15

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 1,02 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,26 (s, 9H), 2,65-2,78 (m, 2H), 3,27-3,44 (m, 1H, parcialmente cubierto por la señal de H₂O), 4,10 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,41-7,51 (m, 4H), 9,83 (s, 1H).

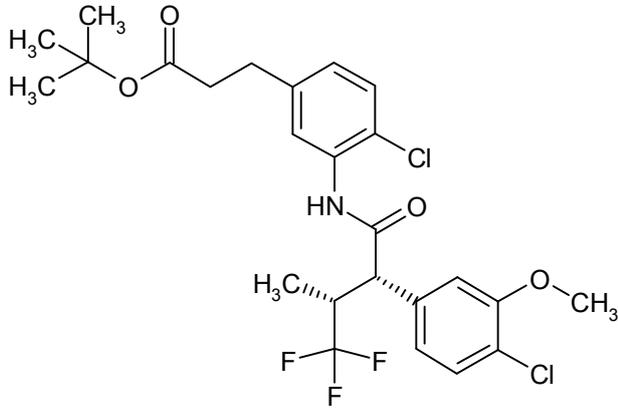
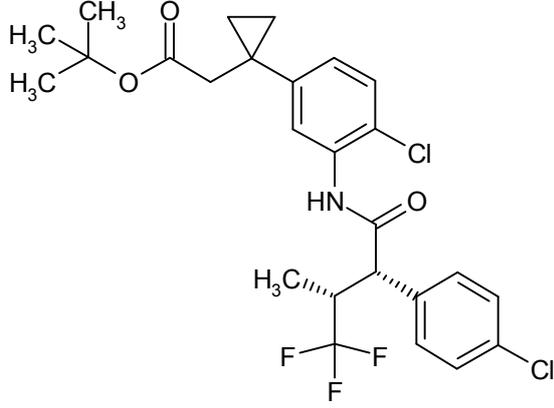
De modo análogo, se prepararon los compuestos indicados en la siguiente tabla:

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
236A	<p>[1-(4-Cloro-3-((2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)fenil)ciclobutil]acetato de <i>tert</i>-butilo</p>  <p>(a partir de [1-(3-amino-4-clorofenil)ciclobutil]-acetato de <i>tert</i>-butilo y ácido (2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico)</p>	CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,52$ min; $m/z = 542/544$ (M-H) ⁻ .
237A	<p>(2S)-3-[4-Cloro-3-((2S,3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-fenil]butanoil)amino)fenil]-2-metilpropanoato de etilo</p>  <p>(a partir de (2S)-3-(3-amino-4-clorofenil)-2-metilpropanoato de etilo y ácido (2S,3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil]butanoico)</p>	CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,46$ min; $m/z = 564$ (M-H) ⁻ .

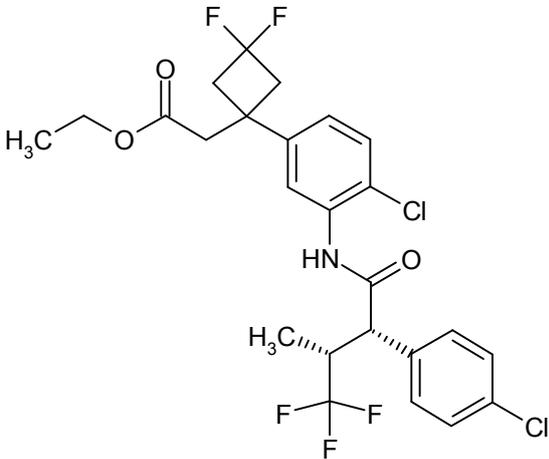
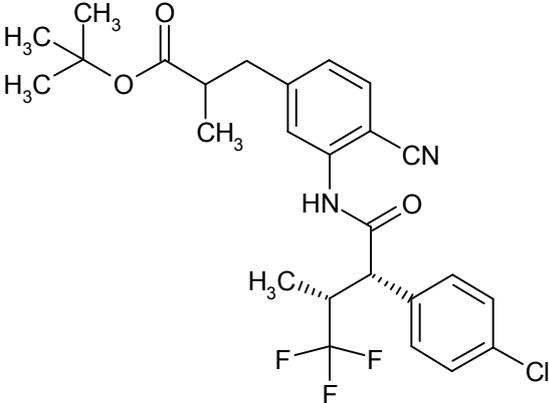
(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
238A	<p>(2S)-3-[4-Cloro-3-({4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]butanoil)amino}fenil)-2-metilpropanoato de etilo</p>  <p>(a partir de (2S)-3-(3-amino-4-clorofenil)-2-metilpropanoato de etilo y ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]butanoico)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,37$ min; $m/z = 536/538$ (M-H)⁻.</p>
239A	<p>(2S)-3-(4-Cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino)-fenil)-2-metilpropanoato de etilo</p>  <p>(a partir de (2S)-3-(3-amino-4-clorofenil)-2-metilpropanoato de etilo y ácido (2S,3R)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,37$ min; $m/z = 520/522$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,80 (1H, s), 7,42 (1H, d), 7,35 (2H, d), 7,25-7,20 (1H, m), 7,06-6,96 (2H, m), 4,10 (1H, d), 3,95 (2H, c), 3,87 (3H, s), 3,49-3,34 (1H, m), 2,84-2,74 (1H, m), 2,72-2,58 (2H, m), 1,11-1,00 (6H, m), 0,83 (3H, d).</p>

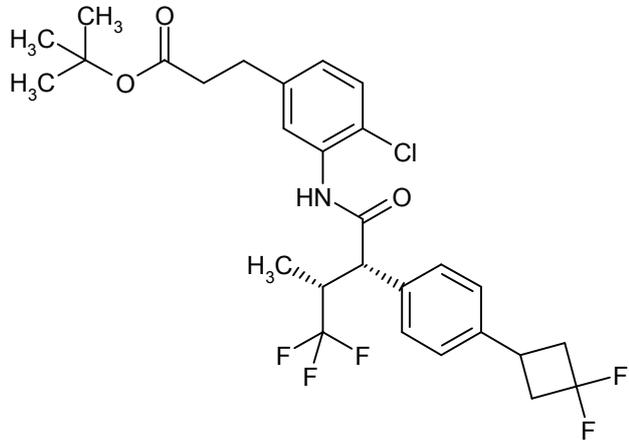
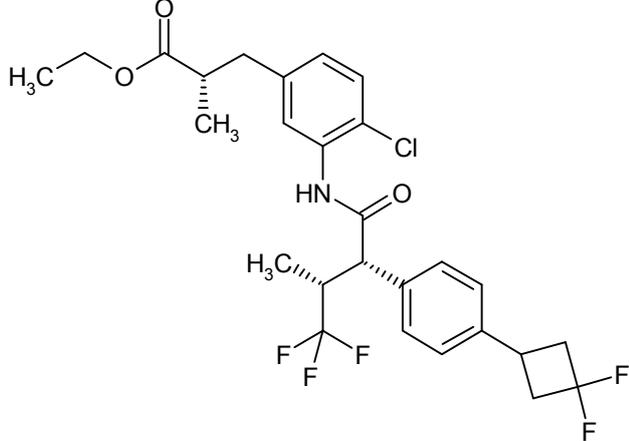
(continuación)

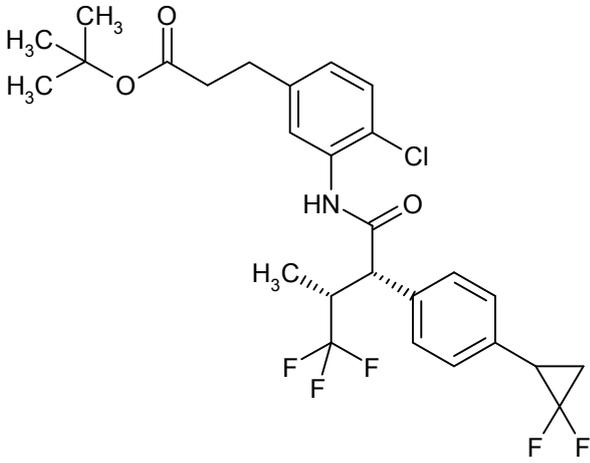
Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
240A	<p data-bbox="336 365 1018 421">3-(4-Cloro-3-[[<i>(2S,3R)</i>-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)-propanoato de <i>tert</i>-butilo</p>  <p data-bbox="312 884 1042 936">(a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)propanoato de <i>tert</i>-butilo y ácido <i>(2S,3R)</i>-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico)</p>	<p data-bbox="1058 365 1447 421">CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,43$ min; $m/z = 532/534$ (M+H)⁺.</p> <p data-bbox="1058 443 1447 638">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,80 (1H, s), 7,42 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,36 (1H, d), 7,23 (1H, d), 7,07-6,99 (2H, m), 4,09 (1H, d), 3,87 (3H, s), 3,50-3,34 (1H, m), 2,76 (2H, t), 2,46 (2H, t), 1,30 (9H, s), 0,83 (3H, d).</p>
241A	<p data-bbox="368 969 986 1021">[1-(4-Cloro-3-[[<i>(2S,3R)</i>-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)-ciclopropil]acetato de <i>tert</i>-butilo</p>  <p data-bbox="312 1480 1042 1532">(a partir de [1-(3-amino-4-clorofenil)ciclopropil]-acetato de <i>tert</i>-butilo y ácido <i>(2S,3R)</i>-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico)</p>	<p data-bbox="1058 969 1447 1021">CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,48$ min; $m/z = 528/530$ (M-H)⁻.</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
242A	<p data-bbox="347 367 1007 423">[1-(4-Cloro-3-[[<i>(2S,3R)</i>-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)-3,3-difluorociclobutil]acetato de etilo</p>  <p data-bbox="316 936 1038 992">(a partir de [1-(3-amino-4-clorofenil)-3,3-difluorociclobutil]acetato de etilo y ácido (<i>2S,3R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico)</p>	CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,39$ min; $m/z = 550/552$ (M-H) ⁻ .
243A	<p data-bbox="316 1016 1034 1072">3-(3-[[<i>(2S,3R)</i>-2-(4-Clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-cianofenil)-2-metilpropanoato de <i>tert</i>-butilo</p>  <p data-bbox="316 1529 1038 1585">(a partir de 3-(3-amino-4-cianofenil)-2-metilpropanoato de <i>tert</i>-butilo y ácido (<i>2S,3R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico)</p>	CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,39$ min; $m/z = 507/509$ (M-H) ⁻ .

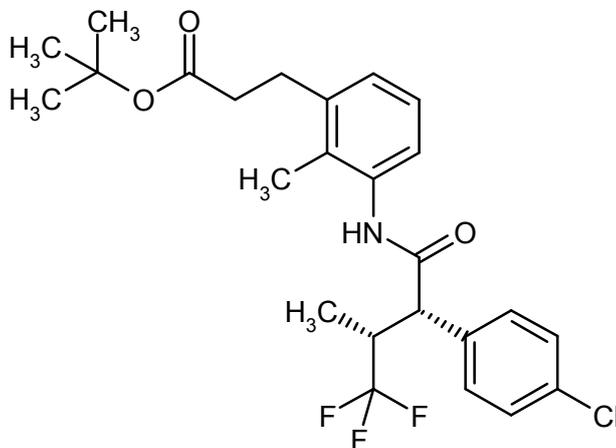
Se prepararon los compuestos indicados en la siguiente tabla de manera análoga al ejemplo 89A:

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
244A	<p>3-[4-Cloro-3-((2S,3R)-2-[4-(3,3-difluorociclobutil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)fenil]propanoato de <i>terc</i>-butilo</p>  <p>(a partir de cloruro de (2S,3R)-2-[4-(3,3-difluorociclobutil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoilo y 3-(3-amino-4-clorofenil)propanoato de <i>terc</i>-butilo)</p>	<p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 9,75 (1H, s), 7,44-7,37 (3H, m), 7,36-7,27 (3H, m), 7,02 (1H, dd), 4,10 (1H, d), 3,46-3,27 (2H, m, parcialmente cubierto por la señal de H_2O), 3,06-2,91 (2H, m), 2,75 (2H, t), 2,71-2,59 (2H, m), 2,45 (2H, t), 1,31 (9H, s), 0,79 (3H, d).</p> <p>CL-EM (procedimiento 4): T_R= 1,64 min; m/z= 558/560 (M-H)$^-$.</p>
245A	<p>(2S)-3-[4-Cloro-3-((2S,3R)-2-[4-(3,3-difluorociclobutil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)fenil]-2-metilpropanoato de etilo</p>  <p>(a partir de cloruro de (2S,3R)-2-[4-(3,3-difluorociclobutil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoilo y (2S)-3-(3-amino-4-clorofenil)-2-metilpropanoato de etilo)</p>	<p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 9,75 (1H, s), 7,40 (3H, t), 7,32 (3H, t), 6,97 (1H, dd), 4,10 (1H, d), 3,96 (2H, c), 3,46-3,28 (2H, m, parcialmente cubierto por la señal de H_2O), 3,06-2,91 (2H, m), 2,84-2,58 (5H, m), 1,10-1,01 (6H, m), 0,79 (3H, d).</p> <p>CL-EM (procedimiento 6): T_R= 1,43 min; m/z= 544/546 (M-H)$^-$.</p>

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
246A	<p>3-[4-Cloro-3-((2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-[4-(2,2-difluorociclopropil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)fenil]propanoato de <i>tert</i>-butilo</p>  <p>(a partir de cloruro de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-[4-(2,2-difluorociclopropil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoilo y 3-(3-amino-4-clorofenil)propanoato de <i>tert</i>-butilo)</p>	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,77 (1H, s), 7,42 (3H, d), 7,34 (1H, d), 7,27 (2H, d), 7,02 (1H, dd), 4,09 (1H, d), 3,43-3,28 (1H, m, parcialmente cubierto por la señal de H₂O), 3,05-2,94 (1H, m), 2,75 (2H, t), 2,45 (2H, t), 2,04-1,86 (1H, m), 1,31 (9H, s), 0,78 (3H, d).</p> <p>CL-EM (procedimiento 7): T_R= 2,99 min; m/z= 544/546 (M-H)⁻.</p>

Ejemplo 247A

3-(3-(((2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-2-metilfenil)propanoato de *tert*-butilo



5

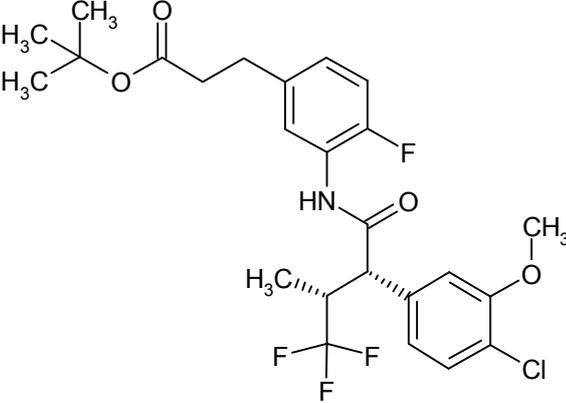
Se agitaron durante la noche a temperatura ambiente una mezcla de 100 mg (0,38 mmol) de ácido (2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico, 88 mg (0,38 mmol) de 3-(3-amino-2-metilfenil)propanoato de *tert*-butilo, 213 mg (0,56 mmol) de hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) y 1 ml de piridina en 4 ml de DMF. Después de finalizar la reacción, se separó directamente en sus componentes la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa (eluyente acetonitrilo/agua) sin procesamiento adicional. Se obtuvieron 151 mg (83 % d.t.) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

10

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 9,68 (1H, s), 7,46 (4H, s), 7,09-6,93 (3H, m), 3,94 (1H, d), 3,43-3,28 (1H, m, parcialmente cubierto por la señal de H₂O), 2,78 (2H, t), 2,41 (2H, t), 1,91 (3H, s), 1,35 (9H, s), 0,80 (3H, d).

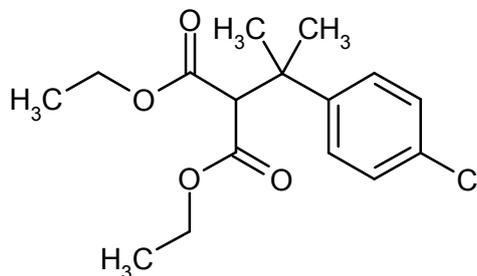
CL-EM (procedimiento 4): T_R= 1,57 min; m/z= 482 (M-H)⁻.

15 De modo análogo, se obtuvo el siguiente compuesto:

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
248A	<p>3-(3-[[<i>(2S,3R)</i>-2-(4-Cloro-3-metoxifenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil)propanoato de <i>terc</i>-butilo</p>  <p>(a partir de ácido (<i>2S,3R</i>)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico y 3-(3-amino-4-fluorofenil)propanoato de <i>terc</i>-butilo)</p>	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 10,00 (1H, s), 7,64 (1H, d), 7,41 (1H, d), 7,20 (1H, s), 7,13 (1H, t), 7,03-6,94 (2H, m), 4,07 (1H, d), 3,87 (3H, s), 3,48-3,34 (1H, m), 2,74 (2H, t), 2,45 (2H, t), 1,30 (9H, s), 0,82 (3H, d).</p> <p>CL-EM (procedimiento 6): T_R= 1,38 min; m/z= 516/518 (M-H)⁻.</p>

Ejemplo 249A

[2-(4-Clorofenil)propan-2-il]malonato de dietilo



5

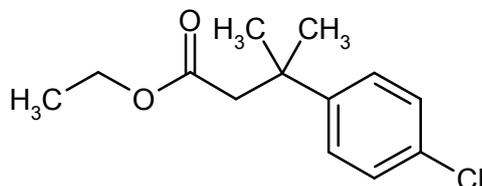
Se mezclaron bajo atmósfera de argón 254 mg (10,45 mmol) de virutas de magnesio en 5 ml de dietil éter con 1 g (5,23 mmol) de 1-bromo-4-clorobenceno en 2,5 ml de dietil éter. Después de iniciar la reacción, se dosificó a la mezcla de reacción 1 g (5,23 mmol) adicional de 1-bromo-4-clorobenceno en 2,5 ml de dietil éter. Se agitó después la mezcla de reacción durante 30 min a temperatura ambiente, se mezcló con 103 mg (1,05 mmol) de cloruro de cobre (I) y se enfrió entonces a -10 °C. A continuación, se añadieron gota a gota lentamente 2,09 g (10,45 mmol) de propan-2-ilidienmalonato de dietilo. Se calentó a reflujo a continuación la mezcla de reacción y se agitó después durante 3 h a esa temperatura. Después, se añadieron muy lentamente 20 ml de ácido clorhídrico 1 M enfriado con hielo. Después de separar las fases, se extrajo la fase acuosa tres veces con dietil éter. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron entonces hasta sequedad. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (eluyente metanol/agua 70:30). Se obtuvieron así 800 mg del compuesto del título (25 % d.t.).

15

EM (IQD): m/z = 330 (M+NH₄)⁺.CG-EM (procedimiento 1): T_R= 6,19 min; m/z= 312 (M)⁺.

Ejemplo 250A

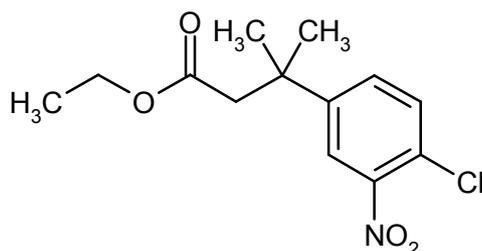
3-(4-Clorofenil)-3-metilbutanoato de etilo



5 Se calentó a reflujo una solución de 796 mg (2,55 mmol) de [2-(4-clorofenil)propan-2-il]malonato de dietilo, 216 mg (5,10 mmol) de cloruro de litio y 46 μ l (2,55 mmol) de agua en 5 ml de DMSO y se agitó durante 4 h a esa temperatura. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron 20 ml de dietiéter y 20 ml de agua a la mezcla de reacción. Después de separar las fases, se lavó la fase orgánica tres veces con agua, se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y a continuación se concentró hasta sequedad. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa (eluyente metanol/agua 70:30). Se obtuvieron 276 mg del compuesto del título (45 % d.t.).

EM (IQD): $m/z = 258 (M+NH_4)^+$.CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 4,99$ min; $m/z = 240/242 (M)^+$.**Ejemplo 251A**

3-(4-Cloro-3-nitrofenil)-3-metilbutanoato de etilo



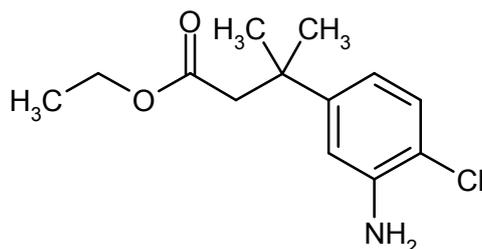
15 Se disolvieron 276 mg (1,45 mmol) de 3-(4-clorofenil)-3-metilbutanoato de etilo en 10 ml de diclorometano y se enfriaron hasta 0 °C. A continuación, se añadieron en porciones 278 mg (1,38 mmol) de tetrafluoroborato de nitronio y se agitó la mezcla durante 4 h a una temperatura de entre 0 °C y 10 °C. Después, se añadieron 10 ml de agua así como 10 ml de diclorometano y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró hasta sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo (10:1)). Se obtuvieron 223 mg (68 % d.t.) del compuesto del título.

EM (IQD): $m/z = 303 (M+NH_4)^+$.CG-EM (procedimiento 1): $T_R = 6,39$ min; $m/z = 285 (M)^+$.

20 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,00 (t, 3H), 1,38 (s, 6H), 2,74 (s, 2H), 3,89 (c, 2H), 7,66-7,76 (m, 2H), 8,03 (d, 1H).

Ejemplo 252A

3-(3-Amino-4-clorofenil)-3-metilbutanoato de etilo

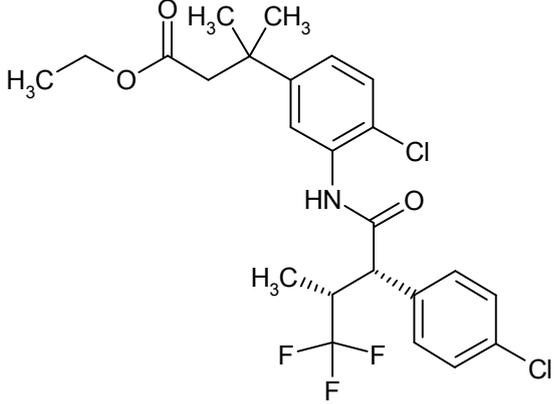


30 Se añadieron 40 mg de paladio sobre carbón (al 10 %) a una solución de 213 mg (0,75 mmol) de 3-(4-cloro-3-nitrofenil)-3-metilbutanoato de etilo en 10 ml de acetato de etilo. Se hidrogenó la mezcla de reacción durante la

noche a TA con 100 kPa de presión de hidrógeno. A continuación, se filtró a través de Celite y se concentró el filtrado. Se obtuvieron 166 mg (87 % d. t) del compuesto objetivo en forma de un aceite amarillo.

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,05$ min; $m/z = 256/258$ (M+H)⁺.

Se obtuvo el siguiente compuesto de manera análoga al ejemplo 235A:

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
253A	<p>3-(4-Cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)-3-metilbutanoato de etilo</p>  <p>(a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)-3-metilbutanoato de etilo y ácido (2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,42$ min; $m/z = 504/506$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 0,98 (t, 3H), 1,32 (s, 6H), 2,58 (s, 2H), 3,30-3,43 (m, 1H, parcialmente cubierto con la señal de H₂O), 3,86 (c, 2H), 4,14 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,43-7,50 (m, 4H), 7,55 (d, 1H), 9,82 (s, 1H).</p>

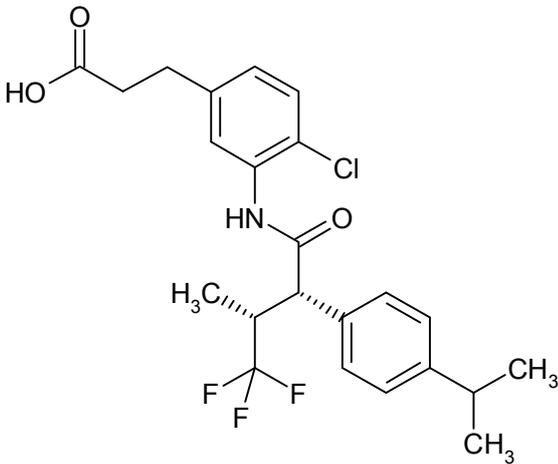
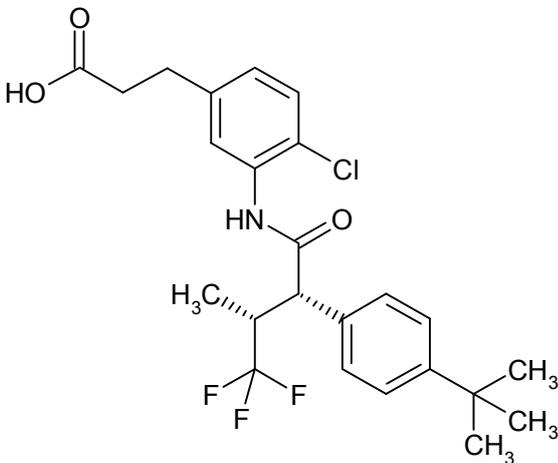
5

Ejemplos de realización:

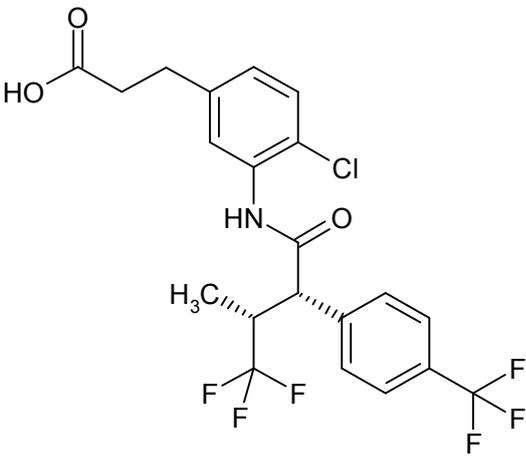
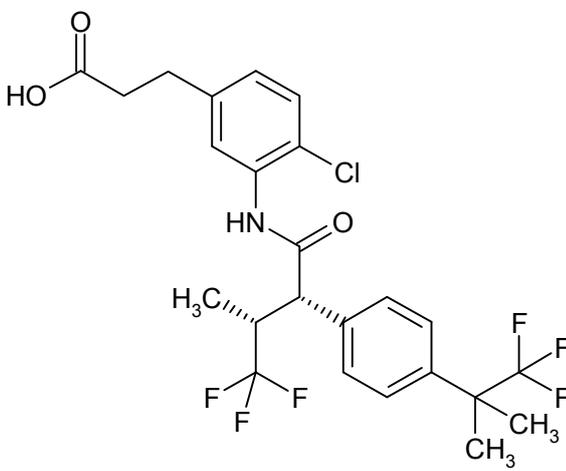
Instrucciones generales de trabajo 2: Escisión de ésteres *tert*-butílicos para dar los correspondientes ácidos carboxílicos con ácido trifluoroacético

- 10 Se añade gota a gota a 0 °C a TA ácido trifluoroacético (TFA) a una solución del éster *tert*-butílico en cuestión en diclorometano (concentración de aprox. 0,1 a 2,0 mol/l; con adición opcional de una gota de agua), hasta alcanzar una relación de diclorometano/TFA de aprox. 2:1 a 1:2 (v/v). Se agita la mezcla durante 1-24 h a TA, dado el caso se calienta la mezcla a 40 °C, hasta alcanzar la reacción completa. Después, se concentra la mezcla de reacción a vacío. El producto bruto puede purificarse mediante cromatografía en gel de sílice (elución con diclorometano/acetato de etilo o mezclas de ciclohexano/acetato de etilo, dado el caso con adición de pequeñas
- 15 cantidades de ácido acético, o con mezclas de diclorometano/metanol), mediante cristalización con acetonitrilo o mezclas de agua/acetonitrilo o mediante HPLC-FI preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua).

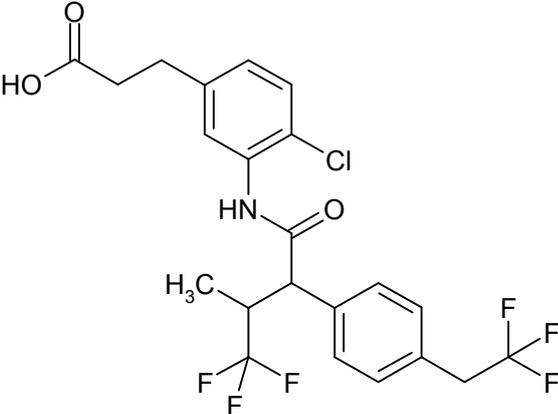
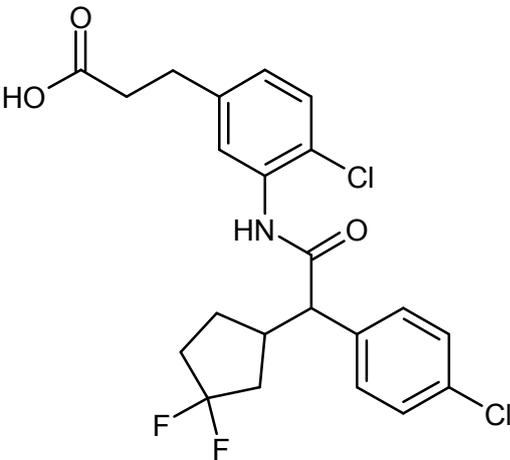
Se prepararon los siguientes ejemplos según las instrucciones generales de trabajo 2:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Reactantes	Datos analíticos
1	<p>Ácido (+)-3-(4-cloro-3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-2-(4-isopropilfenil)-3-metilbutanoil]amino)-fenil)-propanoico</p>  <p>(a partir de 3-(4-cloro-3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-2-(4-isopropilfenil)-3-metilbutanoil]amino)-fenil)propanoato de <i>terc</i>-butilo)</p>	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,65-11,44 (1H, s a), 9,72 (1H, s), 7,45 (1H, d), 7,35 (3H, t), 7,24 (2H, d), 7,03 (1H, dd), 4,07 (1H, d), 3,39-3,24 (1H, m), 2,94-2,81 (1H, m), 2,76 (2H, t), 2,48 (2H, t), 1,19 (6H, d), 0,79 (3H, d).</p> <p>CL-EM (procedimiento 5): T_R= 2,69 min; m/z= 456 (M+H)⁺.</p> <p>[α]_D²⁰ = +102,5°, c= 0,44, metanol.</p>
2	<p>Ácido (+)-3-(3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-<i>terc</i>-butilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-4-clorofenil)-propanoico</p>  <p>(a partir de 3-(3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-<i>terc</i>-butilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-4-clorofenil)propanoato de <i>terc</i>-butilo)</p>	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,11 (1H, s), 9,72 (1H, s), 7,47 (1H, d), 7,41-7,35 (4H, m), 7,33 (1H, d), 7,03 (1H, dd), 4,08 (1H, d), 3,39-3,24 (1H, m), 2,76 (2H, t), 2,48 (2H, t), 1,27 (9H, s), 0,79 (3H, d).</p> <p>CL-EM (procedimiento 4): T_R= 1,47 min; m/z= 470 (M+H)⁺.</p> <p>[α]_D²⁰ = +94,9°, c= 0,42, metanol.</p>

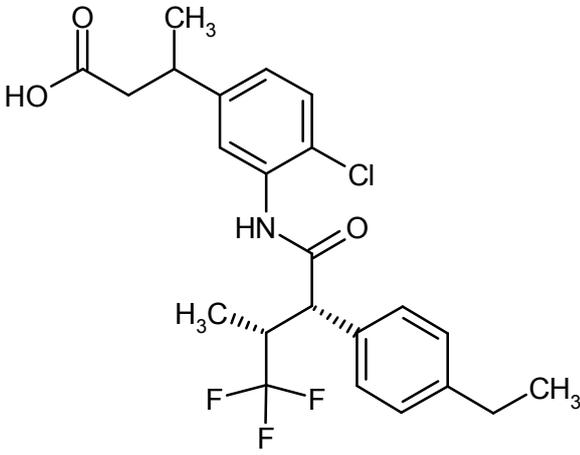
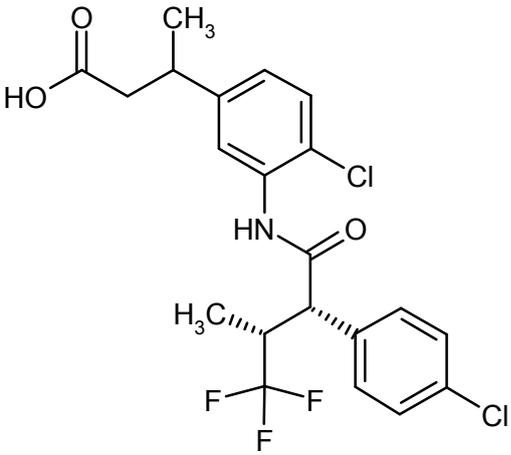
(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
3	<p>Ácido 3-[4-cloro-3-((2<i>S</i>,3<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]butanoil)amino)fenil]propanoico</p>  <p>(a partir de 3-[4-cloro-3-((2<i>S</i>,3<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]butanoil)amino)fenil]-propanoato de <i>terc</i>-butilo)</p>	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,49-11,83 (1H, s a), 9,89 (1H, s), 7,77 (2H, d), 7,69 (2H, d), 7,39 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,05 (1H, dd), 4,24 (1H, d), 3,59-3,26 (1H, m), 2,76 (2H, t), 2,48 (2H, t), 0,80 (3H, d).</p> <p>CL-EM (procedimiento 4): T_R= 1,34 min; m/z= 482 (M+H)⁺.</p>
4	<p>Ácido (+)-3-[4-cloro-3-((2<i>S</i>,3<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil]butanoil)amino)fenil]propanoico</p>  <p>(a partir de 3-[4-cloro-3-((2<i>S</i>,3<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil]butanoil)amino)fenil]propanoato de <i>terc</i>-butilo)</p>	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,11 (1H, s), 9,78 (1H, s), 7,54 (2H, d), 7,51-7,42 (3H, m), 7,34 (1H, d), 7,03 (1H, dd), 4,14 (1H, d), 3,42-3,26 (1H, m), 2,76 (2H, t), 2,48 (2H, t), 1,55 (6H, s), 0,79 (3H, d).</p> <p>CL-EM (procedimiento 6): T_R= 1,24 min; m/z= 524 (M+H)⁺.</p> <p>[α]_D²⁰= +72,1°, c= 0,43, metanol.</p>

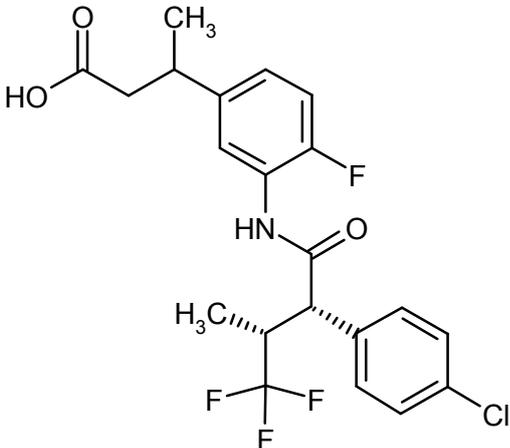
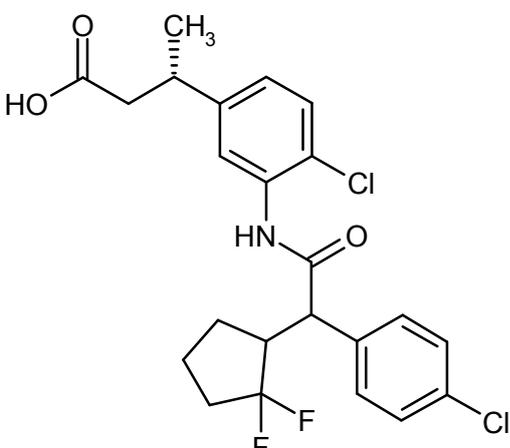
(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
5	<p>Ácido 3-[4-cloro-3-({4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]butanoil)amino}fenil]-propanoico</p>  <p>(a partir de 3-[4-cloro-3-({4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]butanoil)amino}fenil]propanoato de <i>tert</i>-butilo)</p>	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,11 (1H, s), 9,79 (1H, s), 7,46 (2H, d), 7,41 (1H, d), 7,35 (3H, t), 7,04 (1H, dd), 4,11 (1H, d), 3,64 (2H, c), 3,44-3,26 (1H, m), 2,76 (2H, t), 2,48 (2H, t), 0,79 (3H, d).</p> <p>CL-EM (procedimiento 4): T_R= 1,33 min; m/z= 496 (M+H)⁺.</p>
6	<p>Ácido 3-(4-cloro-3-[(4-clorofenil)-(3,3-difluorociclopentil)acetil]amino}fenil)propanoico</p>  <p>(a partir de 3-(4-cloro-3-[(4-clorofenil)-(3,3-difluorociclopentil)acetil]amino}fenil)propanoato de <i>tert</i>-butilo)</p>	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,13 (1H, s), 9,79 (0,5H, s), 9,75 (0,5H, s), 7,48-7,34 (6H, m), 7,07 (1H, d), 3,78 (0,5H, d), 3,75 (0,5H, d), 3,58-3,45 (0,5H, m), 3,43-3,26 (0,5H, m), 2,92-2,81 (1H, m), 2,77 (2H, t), 2,57-2,45 (2H, t), 2,44-1,80 (3H, m), 1,71-1,45 (1,5H, m), 1,35-1,20 (0,5H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 6): T_R= 1,15 min; m/z= 456/458 (M+H)⁺.</p>

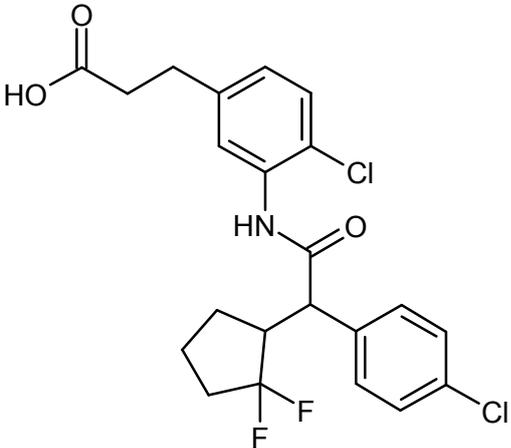
(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
7	<p>Ácido 3-(4-cloro-3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)butanoico (<i>mezcla diastereomérica</i>)</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,24$ min; $m/z = 456$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 1,12-1,21 (m, 6H), 2,45 (d, 2H), 2,59 (c, 2H), 3,03-3,13 (m, 1H), 3,32 (d, 1H), 4,07 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,31-7,38 (m, 3H), 7,47 (d, 1H), 9,69 (s, 1H), 12,03 (s a, 1H).</p>
8	<p>Ácido 3-(3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}-4-clorofenil)butanoico (<i>mezcla diastereomérica</i>)</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,45$ min; $m/z = 462$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 2,45 (d, 2H), 3,01-3,14 (m, 1H), 3,34-3,42 (m, 1H), 4,13 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,40-7,50 (m, 5H), 9,81 (s, 1H), 12,06 (s, 1H).</p>

(continuación)

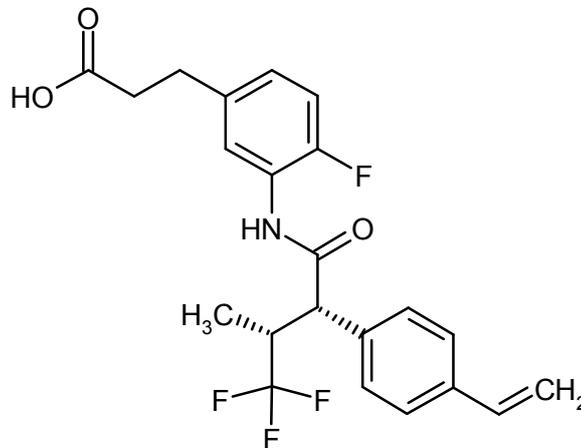
Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
9	<p>Ácido 3-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]butanoico (<i>mezcla diastereomérica</i>)</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 2,47$ min; $m/z = 446$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 1,15/1,16 (2d, conj. 3H), 2,44 (d, 2H), 3,02-3,13 (m, 1H), 3,34-3,42 (m, 1H), 4,12 (d, 1H), 6,97-7,06 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,40-7,49 (m, 4H), 7,67 (d, 1H), 10,03 (s, 1H), 12,05 (s a, 1H).</p>
10	<p>Ácido (3S)-3-(4-cloro-3-[[[(4-clorofenil)-(2,2-difluorociclopentil)acetil]amino]fenil]butanoico (<i>mezcla diastereomérica</i>)</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,17$ min; $m/z = 470$ (M+H)⁺ y $T_R = 1,19$ min; $m/z = 470$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,11-1,19 (m, 3H), 1,45-1,78 (m, 3H), 2,00-2,26 (m, 2H), 2,45/2,46 (2d, conj. 2H), 2,88-3,17 (m, 2H), 4,04/4,07 (2d, conj. 1H), 6,99-7,13 (m, 1H), 7,30-7,44 (m, 3H), 7,44-7,52 (m, 2H), 9,64/9,84 (2s, conj. 1H), 12,07 (s a, 1H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
11	<p>Ácido 3-(4-cloro-3-[(4-clorofenil)-(2,2-difluoro-ciclopentil)acetil]amino}fenil)propanoico (<i>mezcla diastereomérica</i>)</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,16$ min; $m/z = 456$ ($M+H$)⁺ y $T_R = 1,18$ min; $m/z = 456$ ($M+H$)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,11-1,81 (m, 3H), 1,96-2,26 (m, 2H), 2,48 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,86-3,20 (m, 1H), 4,03/4,07 (2d, conj. 1H), 6,98-7,09 (m, 1H), 7,29-7,54 (m, 6H), 9,64/9,85 (2s, conj. 1H), 12,09 (s a, 1H).</p>

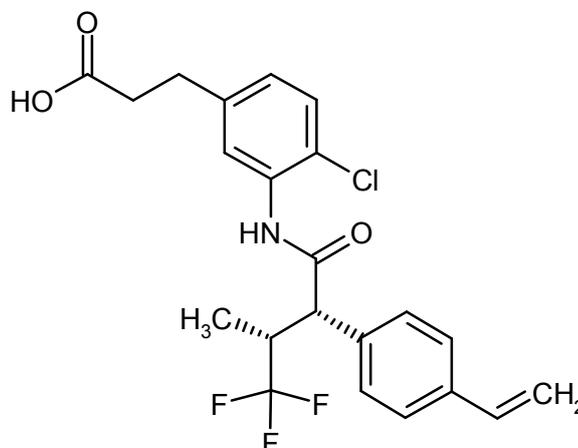
Ejemplo 12

Ácido (+)-3-(4-fluoro-3-[(2*S*,3*R*)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-vinilfenil)butanoil]amino}fenil)-propanoico



Ejemplo 13

Ácido (+)-3-(4-cloro-3-[[{(2*S*,3*R*)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-vinilfenil)butanoil]amino}fenil]-propanoico



5 Se disolvieron 249,0 mg (0,502 mmol) de éster *tert*-butilico del ácido (+)-3-(4-cloro-3-[[{(2*S*,3*R*)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-vinilfenil)butanoil]amino}fenil]-propanoico en 3,8 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico en dioxano y se agitaron durante 24 h a TA. A continuación, se congeló la mezcla de reacción (-78 °C) y se liofilizó entonces a alto vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC-FI preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 167,4 mg (75,8 % d.t.) del compuesto del título.

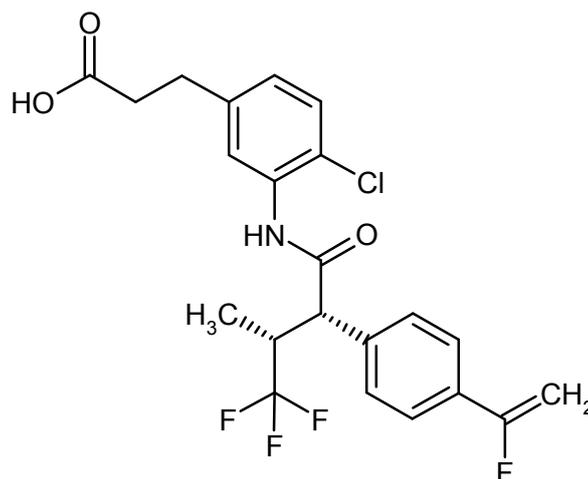
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,16$ min; $m/z = 440$ (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 2,48 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 3,35-3,42 (m, 1H), 4,09 (d, 1H), 5,27 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,39-7,52 (m, 5H), 9,79 (s, 1H), 12,14 (s a, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +88,8^\circ$, $c = 0,325$, cloroformo.

Ejemplo 14

Ácido (+)-3-[4-cloro-3-[[{(2*S*,3*R*)-4,4,4-trifluoro-2-[4-(1-fluorovinil)fenil]-3-metilbutanoil]-amino}fenil]-propanoico



15 Se mezcló una solución enfriada a 0 °C de 212 mg (0,449 mmol) de éster metílico del ácido (+)-3-[4-cloro-3-[[{(2*S*,3*R*)-4,4,4-trifluoro-2-[4-(1-fluorovinil)fenil]-3-metilbutanoil]-amino}fenil]-propanoico en una mezcla de 1,0 ml de cada uno de metanol, THF y agua con 16,1 mg (0,674 mmol) de hidróxido de litio. A continuación, se calentó la mezcla a TA y se agitó durante 3 h a TA, se diluyó entonces con agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (pH aprox. 2). Se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas y se concentraron a vacío. Se prepurificó el producto bruto en primer lugar mediante HPLC-FI (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Se separó el diastereómero 2*R* generado en el transcurso de la hidrólisis básica mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,25 ml; temperatura: 35 °C; eluyente: 90 % de isohexano / 10 % de etanol; flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm]. Se obtuvieron así 74,0 mg (36,0 % d.t.) del compuesto del título.

20

25

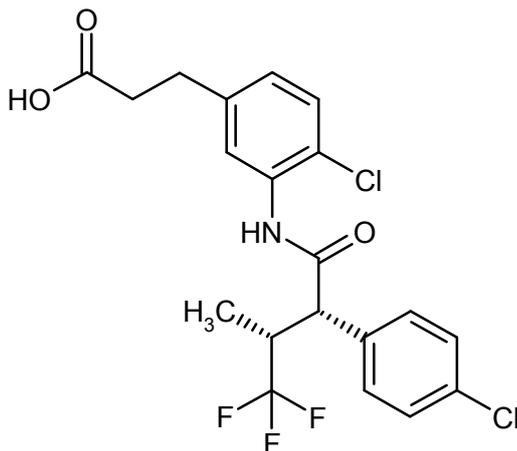
CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,33$ min; $m/z = 458$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,81 (d, 3H), 2,47 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 3,35-3,43 (m, 1H), 4,15 (d, 1H), 4,95 (dd, 1H), 5,39 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,26-7,44 (m, 2H), 7,44-7,59 (m, 2H), 7,59-7,68 (m, 2H), 9,82 (s, 1H), 12,11 (s a, 1H).

5 $[\alpha]_D^{20} = +69,2^\circ$, $c = 0,405$, cloroformo.

Ejemplo 15

Ácido (+)-3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-propanoico



10 Se disolvieron 30,13 g (59,74 mmol) 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]propanoato de *tert*-butilo en 1000 ml de diclorometano y se mezclaron a TA con 92 ml de ácido trifluoroacético. Se agitó la mezcla de reacción durante 3,5 h a TA. Se añadieron entonces diclorometano y agua. Se separó la fase orgánica, se secó con sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se secó exhaustivamente el residuo a alto vacío. Se obtuvieron 26,31 g (98,3 % d.t.) del compuesto objetivo.

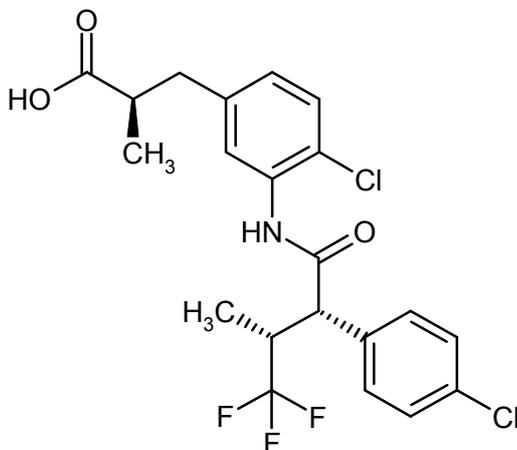
CL-EM (procedimiento 7): $T_R = 2,51$ min; $m/z = 446/448$ (M-H)⁻.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 12,14 (1H, s), 9,83 (1H, s), 7,50-7,43 (4H, m), 7,39 (1H, d), 7,35 (1H, d), 7,05 (1H, dd), 4,12 (1H, d), 3,43-3,28 (1H, m), 2,76 (2H, t), 2,48 (2H, t), 0,80 (3H, d).

$[\alpha]_D^{20} = +100,1^\circ$, $c = 0,42$, metanol.

Ejemplo 16

Ácido (+)-(2R)-3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-fenil]-2-metilpropanoico



20 Se disolvieron 990 mg (2,02 mmol) de (2R)-3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-2-metilpropanoato de etilo en 5,7 ml de ácido acético y se mezclaron con 2,7 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se agitó la mezcla durante 1 h a 100 °C. Después de enfriar, se concentró la preparación a

vacío. Se recogió el residuo en acetato de etilo y se lavó varias veces con agua con la adición de algunas gotas de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil: en primer lugar diclorometano, y después diclorometano/acetato de etilo 10:1). Se obtuvieron 652 mg (69,9 % d.t.) del compuesto del título.

5

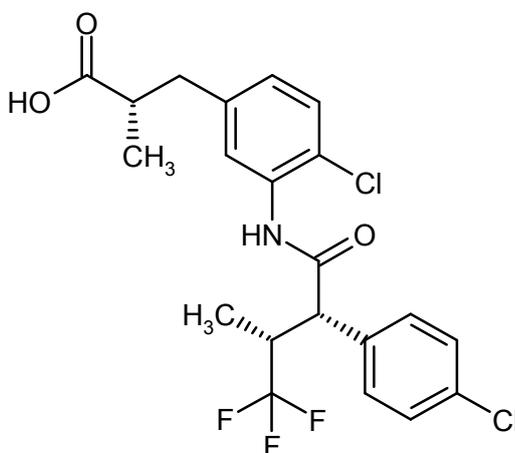
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,21$ min; $m/z = 462$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,02 (d, 3H), 2,55-2,62 (m, 2H), 2,78-2,88 (m, 1H), 3,35-3,43 (m, 1H), 4,12 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 4H), 9,83 (s, 1H), 12,16 (s a, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +60,56^\circ$, $c = 0,530$, cloroformo.

10 Ejemplo 17

Ácido (+)-(2S)-3-(4-Cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-2-metilpropanoico



Procedimiento A:

Se agitó durante 7 h a reflujo una mezcla de 2,45 g (5,0 mmol) de (2S)-3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-2-metilpropanoato de etilo, 6,0 ml de ácido acético y 20 ml de ácido sulfúrico al 20 %. Después de enfriar, se añadió la mezcla de reacción a agua. Se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo y se concentraron las fases orgánicas combinadas a vacío. Se recogió de nuevo el residuo en acetato de etilo y se lavó varias veces con agua con la adición de algunas gotas de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 4:1). Se obtuvieron 1,88 g (81,4 % d.t.) del compuesto del título.

20

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,22$ min; $m/z = 462$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,02 (d, 3H), 2,55-2,61 (m, 2H), 2,78-2,88 (m, 1H), 3,35-3,43 (m, 1H), 4,12 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,43-7,50 (m, 4H), 9,83 (s, 1H), 12,16 (s a, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +101,2^\circ$, $c = 0,590$, cloroformo.

25

Procedimiento B:

Se agitó durante 3 h a reflujo (temperatura de baño 140 °C) una mezcla de 12,99 g (26,49 mmol) de (+)-(2S)-3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-2-metilpropanoato de etilo, 60 ml de ácido acético y 60 ml de ácido sulfúrico acuoso al 30 %. Después de enfriar, se añadió la mezcla de reacción a agua. Se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo, se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se secó el residuo durante la noche a alto vacío. Se agitó el producto bruto así obtenido con 90 ml de diisopropil éter en primer lugar durante 1 h a 50 °C y después durante 4 h a TA. Después de filtrar, se secó el sólido a alto vacío. Se obtuvieron 7,84 g (64 % d.t.) del compuesto objetivo (fracción 1). Se aisló del filtrado una carga adicional después de concentrar y de nuevo tratar con 30 ml de diisopropil éter. Después de secar a alto vacío, se obtuvieron 1,65 g (13,5 % d.t.) de compuesto objetivo ligeramente impuro (fracción 2).

30

35

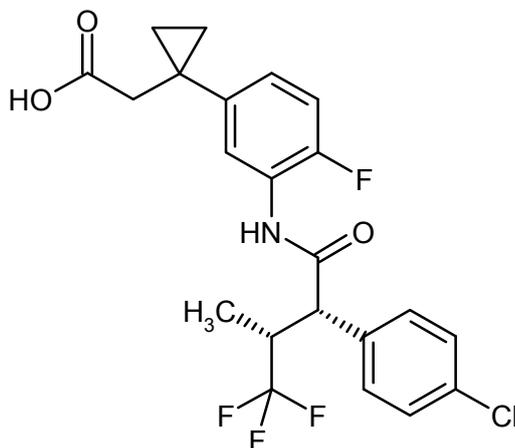
CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,39$ min; $m/z = 461/463$ (M+H)⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,02 (d, 3H), 2,55-2,61 (m, 2H), 2,77-2,88 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 4,12 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,41-7,51 (m, 4H), 9,83 (s, 1H), 12,15 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +127,6^\circ$, $c = 0,575$, cloroformo.

Ejemplo 18

- 5 Ácido (+)-[1-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]-ciclopropil]acético



- 10 Se disolvieron 106 mg (0,23 mmol) de [1-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]ciclopropil]acetato de metilo en 4 ml de ácido acético glacial y 2 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agitaron durante 1 h a 100 °C. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con 10 ml de agua y a continuación se extrajo la solución acuosa tres veces con 10 ml de acetato de etilo cada vez. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto obtenido mediante HPLC-FI preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 64 mg del compuesto del título (0,14 mmol, 89 % d.t.).

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,34$ min; $m/z = 458$ ($M+H$) $^+$.

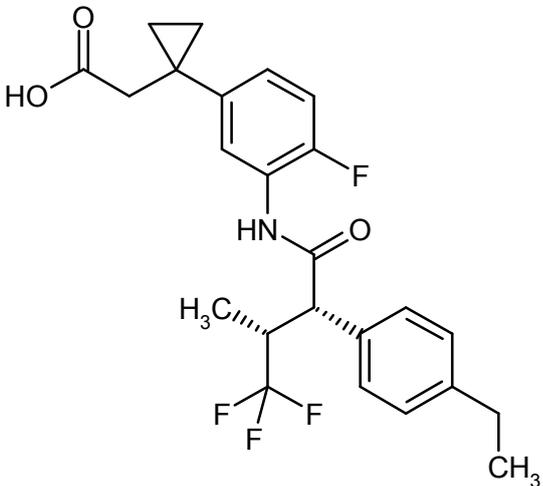
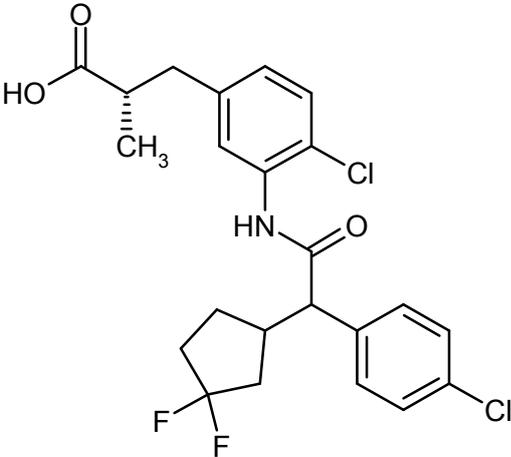
- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 10,03 (1H, s), 7,69-7,59 (1H, m), 7,52-7,34 (4H, m), 7,11-7,00 (2H, m), 4,11 (1H, d), 3,43-3,27 (1H, m), 2,36 (2H, s), 0,88-0,82 (2H, m), 0,78 (3H, d), 0,72-0,64 (2H, m).

$[\alpha]_D^{20} = +108,7^\circ$, $c = 0,36$, metanol.

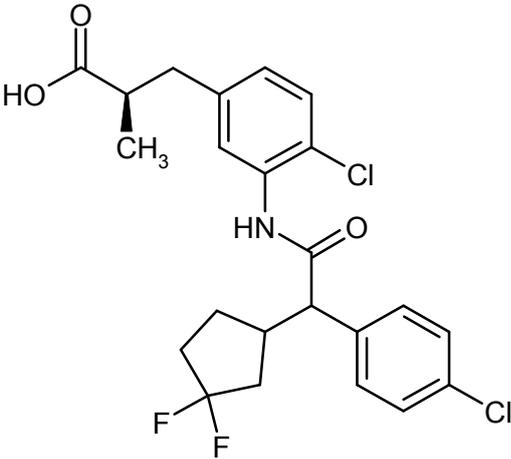
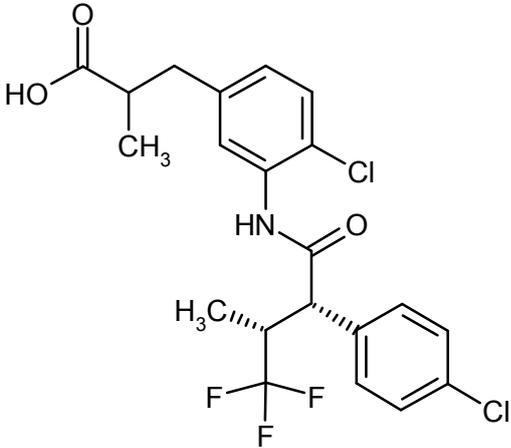
Instrucciones generales de trabajo 3: Escisión de ésteres de etilo o metilo para dar los correspondientes ácidos carboxílicos con una mezcla de ácido clorhídrico o ácido sulfúrico con ácido acético

- 20 Se agitó durante 30 min a 12 h una solución del éster etílico o metílico en cuestión en una mezcla de ácido acético y ácido clorhídrico concentrado o de ácido acético y ácido sulfúrico al 10 % o semiconcentrado a temperaturas de 80 °C a 130 °C (dado el caso a reflujo). Después de enfriar, se concentró la mezcla de reacción directamente a vacío o se añadió a agua, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo o diclorometano y se concentraron las fases orgánicas combinadas a vacío. El producto bruto puede purificarse mediante cromatografía en gel de sílice (elución con diclorometano/acetato de etilo o mezclas de ciclohexano/acetato de etilo, dado el caso con adición de pequeñas cantidades de ácido acético, o con mezclas de diclorometano/metanol), mediante cristalización con acetonitrilo o mezclas de agua/acetonitrilo o mediante HPLC-FI preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua).

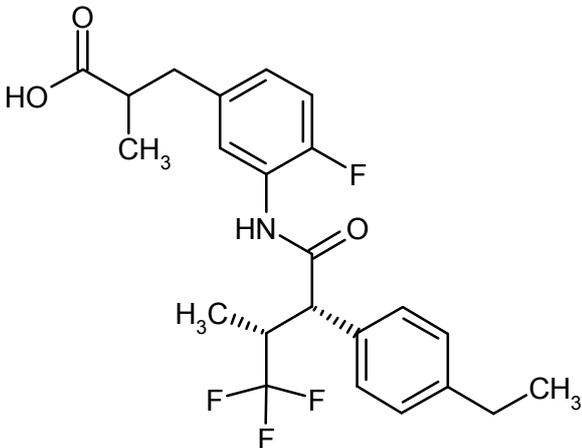
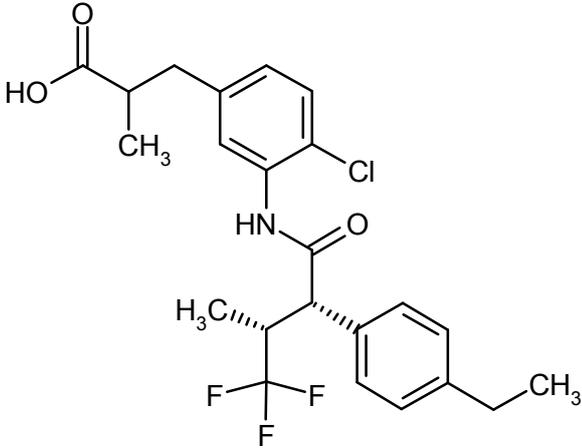
Se prepararon los siguientes ejemplos según las instrucciones generales de trabajo 3:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Reactantes	Datos analíticos
19	<p>Ácido (+)-[1-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]ciclopropil]-acético</p>  <p>(a partir de [1-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]ciclopropil]acetato de metilo)</p>	<p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 11,97 (1H, s), 9,96 (1H, s), 7,75 (1H, dd), 7,34 (2H, d), 7,20 (2H, d), 7,09 (1H, t), 7,05-6,99 (1H, m), 4,05 (1H, d), 3,40-3,27 (1H, m), 2,59 (2H, c), 2,55-2,48 (2H, m), 1,17 (3H, t), 0,88-0,82 (2H, m), 0,79-0,74 (5H, m).</p> <p>CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 2,58$ min; $m/z = 452$ (M+H)$^+$.</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +125,2^\circ$, $c = 0,35$, metanol.</p>
20	<p>Ácido (2S)-3-(4-cloro-3-[[[(4-clorofenil)(3,3-difluorociclopentil)acetil]amino]fenil]-2-metilpropanoico</p>  <p>(a partir de (2S)-3-(4-cloro-3-[[[(4-clorofenil)-(3,3-difluorociclopentil)acetil]amino]fenil]-2-metilpropanoato de etilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,21$ min; $m/z = 470/472$ (M)$^+$.</p>

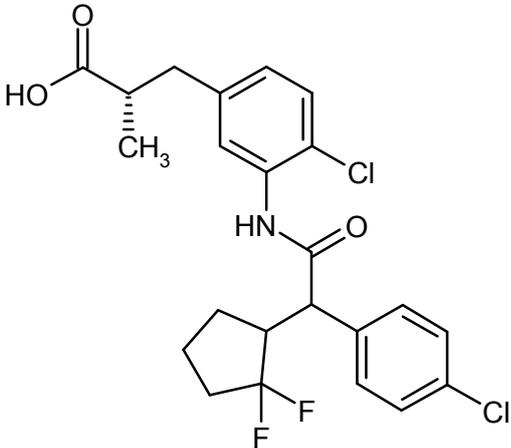
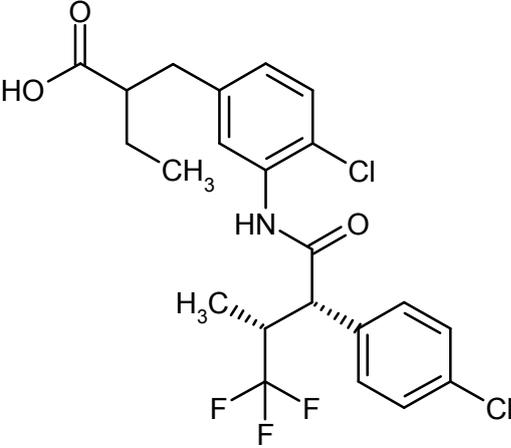
(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
21	<p>Ácido (2<i>R</i>)-3-(4-cloro-3-[[4-clorofenil](3,3-difluorociclopentil)acetil]amino}fenil)-2-metilpropanoico</p>  <p>(a partir de (2<i>R</i>)-3-(4-cloro-3-[[4-clorofenil]-3,3-difluorociclopentil)acetil]amino}fenil)-2-metilpropanoato de etilo)</p>	CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,21$ min; $m/z = 470/472$ (M) ⁺ .
22	<p>3-(4-Cloro-3-[[2<i>S</i>,3<i>R</i>]-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-2-metilpropanoato de etilo (<i>mezcla diastereomérica</i>)</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 2,57$ min; $m/z = 462$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,02 (d, 3H), 2,55-2,61 (m, 2H), 2,77-2,89 (m, 1H), 3,33-3,42 (m, 1H), 4,12 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,41-7,51 (m, 4H), 9,82 (s, 1H), 12,14 (s a, 1H).</p>

(continuación)

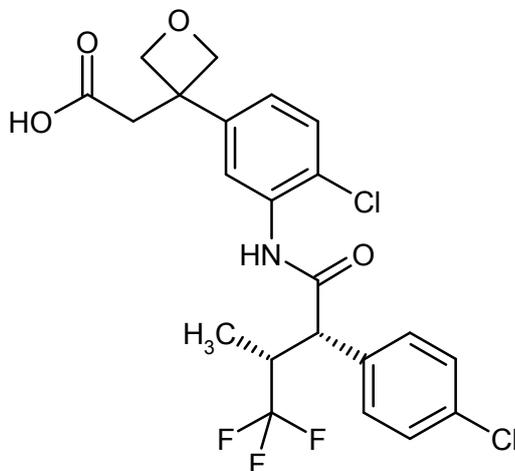
Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
23	<p>Ácido 3-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]-2-metilpropanoico (<i>mezcla diastereomérica</i>)</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,22$ min; $m/z = 440$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,77 (d, 3H), 1,01 (d, 3H), 1,17 (t, 3H), 2,53-2,62 (m, aprox. 4H), 2,77-2,87 (m, 1H), 3,27-3,38 (m, aprox. 1H), 4,05 (d, 1H), 6,86-6,98 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,16-7,23 (m, 2H), 7,29-7,37 (m, 2H), 7,66 (dt, 1H), 9,97 (s, 1H), 12,14 (s a, 1H).</p>
24	<p>Ácido 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-2-metilpropanoico (<i>mezcla diastereomérica</i>)</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,27$ min; $m/z = 456$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 1,02 (d, 3H), 1,17 (t, 3H), 2,55-2,64 (m, aprox. 4H), 2,77-2,88 (m, 1H), 3,27-3,38 (m, aprox. 1H), 4,06 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,34 (dd, 3H), 7,41 (d, 1H), 9,74 (s, 1H), 12,20 (s a, 1H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
25	<p>Ácido (2S)-3-(4-cloro-3-[(4-clorofenil)-(2,2-difluorociclopentil)acetil]amino)fenil)-2-metilpropanoico (mezcla diastereomérica)</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R= 1,17$ min; $m/z= 470$ (M+H)⁺ y $T_R= 1,19$ min; $m/z= 470$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,02 (d, 3H), 1,11-1,26 (m, 1H), 1,48-1,78 (m, 3H), 1,99-2,24 (m, 2H), 2,55-2,62 (m, aprox. 2H), 2,77-2,86 (m, 1H), 2,87-3,20 (m, 1H), 4,02/4,06 (2d, conj. 1H), 6,99/7,01 (2dd, conj. 1H), 7,30-7,45 (m, 4H), 7,45-7,51 (m, 2H), 9,64 (s, 1H), 12,14 (s a, 1H).</p>
26	<p>Ácido 2-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)benzil)butanoico (mezcla diastereomérica)</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R= 1,26$ min; $m/z= 476$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,74-0,89 (m, 6H), 1,40-1,53 (m, 2H), 2,30-2,45 (m, 1H), 2,46-2,55 (m, aprox. 1H), 2,57-2,68 (m, 1H), 2,68-2,81 (m, 1H), 3,36-3,44 (m, aprox. 1H), 4,12 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,29-7,40 (m, 2H), 7,41-7,51 (m, 4H), 9,82 (s, 1H), 12,15 (s a, 1H).</p>

Ejemplo 27

Ácido (+)-[3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]oxetan-3-il]acético



- 5 Se mezcló una solución de 120 mg (0,21 mmol) de [3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]oxetan-3-il]acetato de bencilo en 15 ml de acetato de etilo con 25 mg de paladio sobre carbón (al 10 %). Se hidrogenó en atmósfera de hidrógeno a presión normal durante 2 h. Se filtró después la mezcla de reacción por Tonsil, se lavó después el residuo de filtrado con acetato de etilo y se concentraron los filtrados combinados en evaporador rotatorio. Se obtuvieron 98 mg (0,2 mmol, 97 % d.t.) del compuesto del título.

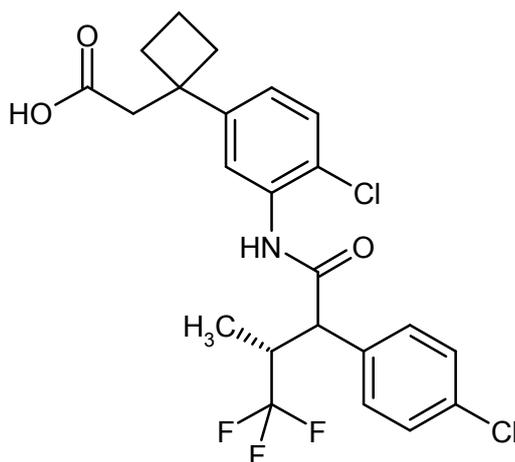
CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,28$ min; $m/z = 488/490$ (M-H)⁻.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 12,76-11,52 (1H, s a), 9,88 (1H, s), 7,52 (1H, d), 7,50-7,39 (5H, m), 7,10 (1H, dd), 4,79-4,71 (2H, m), 4,71-4,64 (2H, m), 4,14 (1H, d), 3,42-3,28 (1H, m), 3,03 (2H, s), 0,80 (3H, d).

$[\alpha]_D^{20} = +88,4^\circ$, $c = 0,355$, metanol.

Ejemplo 28

Ácido [1-(4-cloro-3-[[[(3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]ciclobutil]acético



- 15 Se disolvieron 38 mg (0,08 mmol) de [1-(4-cloro-3-[[[(3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]ciclobutil]acetato de metilo en 9,5 ml de dioxano y se mezclaron con 0,15 ml de lejía de sosa 1 N. Se agitó la preparación durante la noche a 80 °C. Se acidificó entonces la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 N a pH 1 y se extrajo varias veces con diclorometano. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución sat. de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 22 mg (0,05 mmol, 60 % d.t.) del compuesto objetivo.

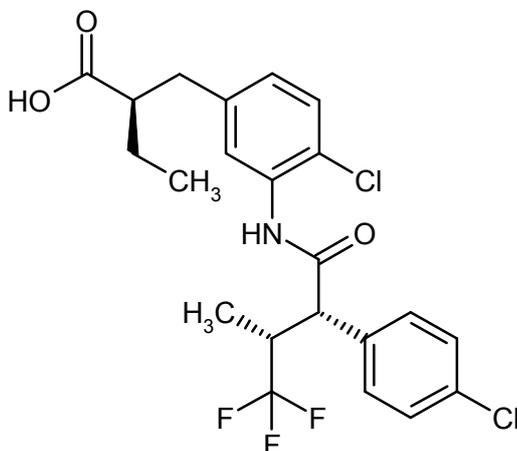
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,28$ min; $m/z = 488/490$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 11,88 (1H, s a), 9,95 (0,5H, s), 9,81 (0,5H, s), 7,54-7,31 (6H, m), 7,06-6,96

(1H, m), 4,14 (1H, d), 3,43-3,27 (0,5H, m), 3,27-3,14 (0,5H, m), 2,70 (1H, s), 2,69 (1H, s), 2,34-2,17 (4H, m), 2,10-1,95 (1H, m), 1,81-1,66 (1H, m), 1,25 (1,5H, d), 0,80 (1,5H, d).

Ejemplo 29

Ácido (+)-(2*R*)-2-(4-cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)encil)-butanoico



5

Se mezclaron 1,96 g (3,89 mmol) de éster etílico del ácido (+)-(2*R*)-2-(4-cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)encil)butanoico con 15,2 ml de ácido acético y 7,6 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se agitó la mezcla de reacción durante 5 h a reflujo (temperatura de baño 140 °C). Después de enfriar, se añadió agua. Se extrajo varias veces con diclorometano, se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Después de cromatografiar el residuo en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 2:1), se obtuvieron 1,46 g (78,6 % d.t.) del compuesto del título.

10

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,25$ min; $m/z = 476$ (M+H)⁺.

15

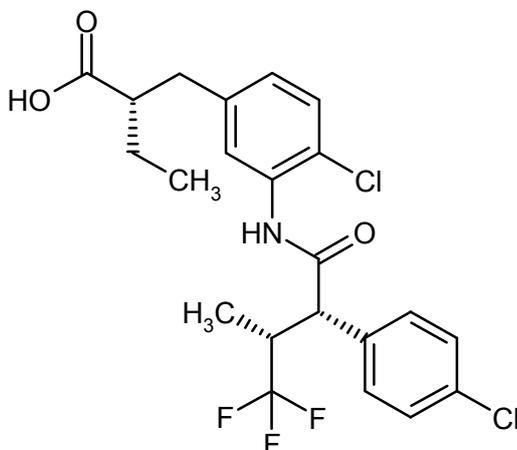
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 0,82-0,89 (m, 3H), 1,42-1,54 (m, 2H), 2,41 (t, 1H), 2,64 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 4,12 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,31-7,39 (m, 1H), 7,42-7,50 (m, 3H), 9,82 (s, 1H), 12,16 (s a, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +92,7^\circ$, $c = 0,380$, metanol.

Se preparó el siguiente compuesto de acuerdo con un modo de proceder análogo:

Ejemplo 30

Ácido (+)-(2*S*)-2-(4-cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)encil)-butanoico



20

CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 2,66$ min; $m/z = 476$ (M+H)⁺.

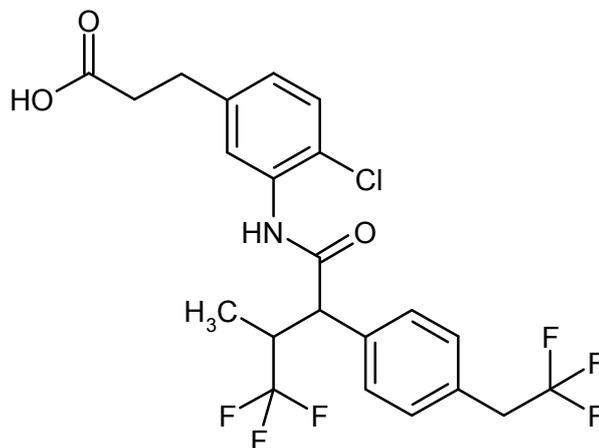
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 0,85 (t, 3H), 1,43-1,52 (m, 2H), 2,26-2,47 (m, 1H), 2,59-2,69 (m, 1H), 2,70-2,82 (m, 1H), 3,34-3,44 (m, 1H), 4,12 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,30-7,39 (m, 2H), 7,40-7,52 (m, 4H),

9,82 (s, 1H), 12,13 (s a, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +143,1^\circ$, $c = 0,380$, cloroformo.

Ejemplo 31 y Ejemplo 32

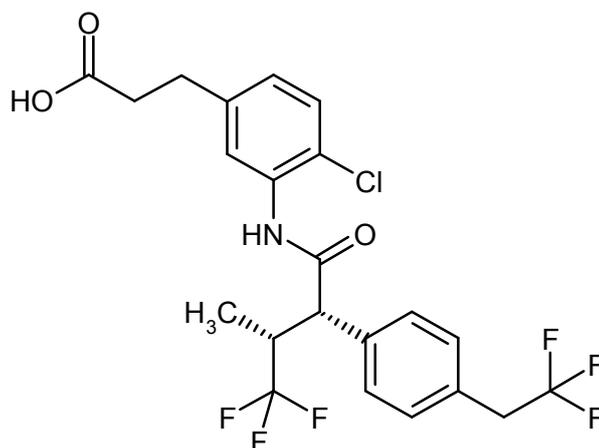
5 Ácido 3-[4-cloro-3-({4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]butanoil}amino)fenil]-propanoico (*enantiómero 1 y 2*)



10 Se separaron en los enantiómeros 120 mg (0,24 mmol) del ácido 3-[4-cloro-3-({4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]butanoil}amino)fenil]propanoico racémico (ejemplo 5) mediante HPLC preparativa [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; agente de elución: isohexano/etanol 85:15 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 35 $^\circ$ C]:

Ejemplo 31

Ácido (+)-3-[4-cloro-3-({(2S,3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]butanoil}-amino)fenil]propanoico (*enantiómero 1*)



15 Rendimiento: 48 mg

$T_R = 5,75$ min; pureza química >99 %; >99 % ee [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/(etanol + 0,2 % de TFA + 1 % de agua) 85:15 (v/v); flujo: 1 ml/min; temperatura: 35 $^\circ$ C; detección UV: 220 nm].

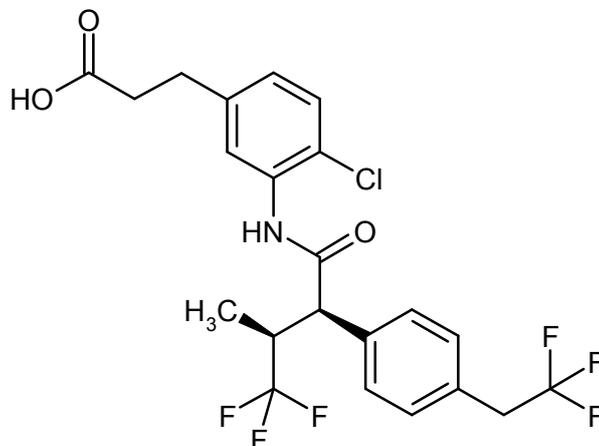
$[\alpha]_D^{20} = +91,8^\circ$, $c = 0,405$, metanol.

20 CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,33$ min; $m/z = 496$ (M+H) $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 12,24-12,02 (1H, s a), 9,80 (1H, s), 7,46 (2H, d), 7,43-7,39 (1H, m), 7,35 (3H, t), 7,04 (1H, dd), 4,11 (1H, d), 3,64 (2H, c), 3,44-3,27 (1H, m), 2,76 (2H, t), 2,48 (2H, t), 0,79 (3H, d).

Ejemplo 32

Ácido (-)-3-[4-cloro-3-((2*R*,3*S*)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]butanoil)amino)-fenil]propanoico (enantiómero 2)



5 Rendimiento: 52 mg

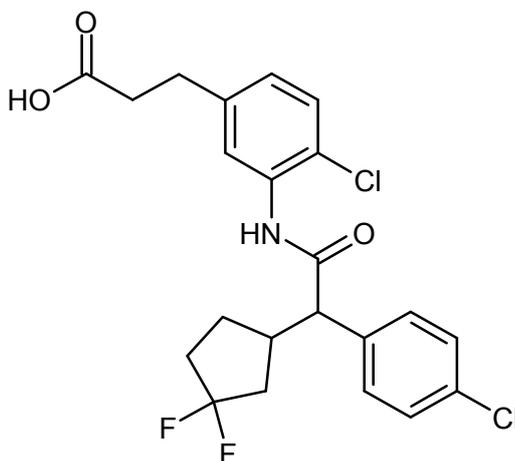
$T_R = 6,85$ min; pureza química > 97,4 %; >99 % ee [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/(etanol + 0,2 % de TFA + 1 % de agua) 85:15 (v/v); flujo: 1 ml/min; temperatura: 35 °C; detección UV: 220 nm].

$[\alpha]_D^{20} = -94,3^\circ$, $c = 0,40$, metanol.

10 CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,33$ min; $m/z = 496$ (M+H)⁺.

Ejemplos 33 – 36

Ácido 3-(4-cloro-3-[(4-clorofenil)(3,3-difluorociclopentil)acetil]amino)fenil]propanoico (isómeros 1 – 4)



15 Se separaron después 44 mg (0,096 mmol) de la mezcla diastereomérica de ácido 3-(4-cloro-3-[(4-clorofenil)-(3,3-difluorociclopentil)acetil]amino)fenil]propanoico (ejemplo 6) mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralcel OJ-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; agente de elución: isohexano/etanol 70:30 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 35 °C]. Se obtuvieron a este respecto cuatro fracciones distintas, que estaban formadas respectivamente por una mezcla de dos isómeros. Se separaron estas fracciones en los isómeros individuales mediante otra HPLC preparativa en fase quiral [fracción 1 y 2: columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; agente de elución: isohexano/isopropanol 75:25 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 35 °C. Fracción 3 y 4: columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; agente de elución: isohexano/etanol 80:20 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 35 °C].

Ejemplo 33 (isómero 1):

Rendimiento: 8 mg

 T_R = 6,49 min; pureza química > 99 %

5 [columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/isopropanol 75:25 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 35 °C].

Ejemplo 34 (isómero 2):

Rendimiento: 11 mg

 T_R = 9,08 min; pureza química > 98,5 %

10 [columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/isopropanol 75:25 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 35 °C].

Ejemplo 35 (isómero 3):

Rendimiento: 12 mg

 T_R = 7,19 min; pureza química > 99 %

15 [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/etanol 80:20 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C].

Ejemplo 36 (isómero 4):

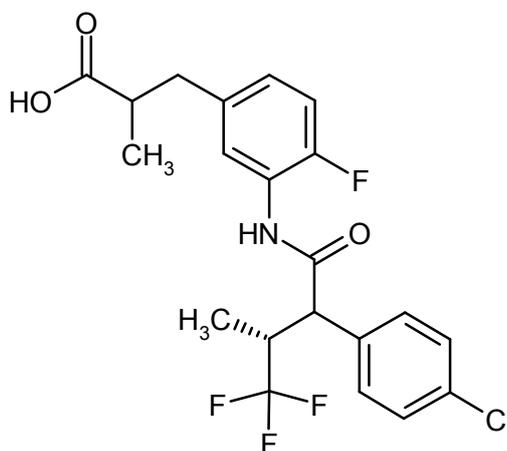
Rendimiento: 9 mg

 T_R = 8,58 min; pureza química > 97,5 %

20 [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/etanol 80:20 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C].

Ejemplo 37

Ácido 3-(3-[[[(3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]-2-metilpropanoico (mezcla diastereomérica)



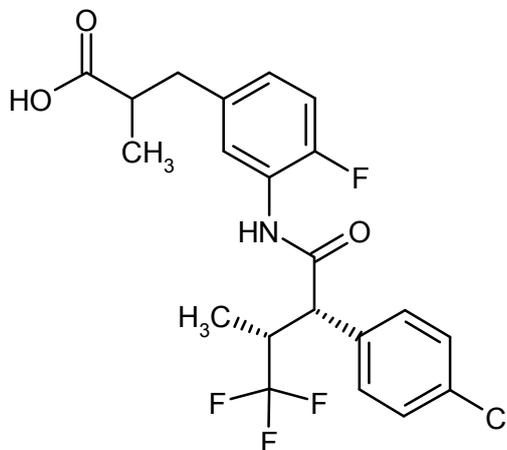
25 Se disolvieron 300 mg (0,633 mmol) de 3-(3-[[[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]-2-metilpropanoato de etilo (mezcla diastereomérica) en una mezcla de 1,0 ml cada uno de metanol, THF y agua y se mezclaron a 0 °C con 265,5 mg (6,33 mmol) de hidróxido de litio. Se agitó la mezcla primero durante 1 h a 0 °C y a continuación durante 1 h a TA. Se diluyó después la solución con agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (pH aprox. 2). Se extrajo la fase acuosa tres veces con dietil éter y una vez con acetato de etilo. Se secaron las

30 fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se obtuvieron 294 mg (99,7 % d.t.) del compuesto del título en forma de mezcla de cuatro diastereómeros.

CL-EM (procedimiento 6): T_R = 1,18 min; m/z = 446 (M+H)⁺.

Ejemplo 38 y Ejemplo 39

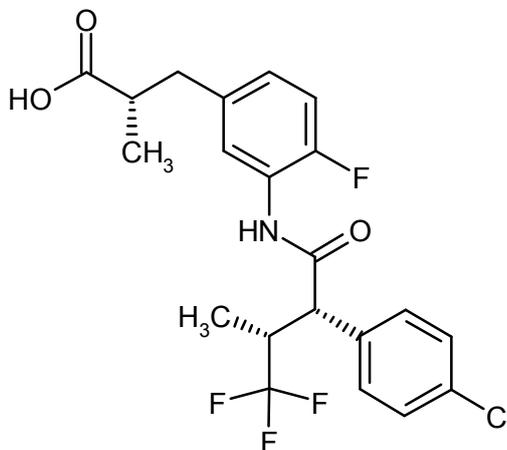
Ácido 3-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]-2-metilpropanoico (diastereómeros 1 y 2)



- 5 Se separó después la mezcla anteriormente obtenida de los ácidos 3-(3-[[[(3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]-2-metilpropanoicos diastereoméricos (ejemplo 37) mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,25 ml; temperatura: 40 °C; eluyente: 90 % de isohexano / 10 % de (etanol + 0,2 % de TFA + 1 % de agua); flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm]. A partir de 260 mg de mezcla diastereomérica, se obtuvieron además de otros dos isómeros 52 mg de isómero 1 (ejemplo 38) y 54 mg de isómero 2 (ejemplo 39):

Ejemplo 38 (diastereómero 1):

Ácido (+)-(2S)-3-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]-2-metilpropanoico



- 15 Se purificó después otra vez el isómero 1 mediante HPLC-FI preparativa (eluyente acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 32 mg.

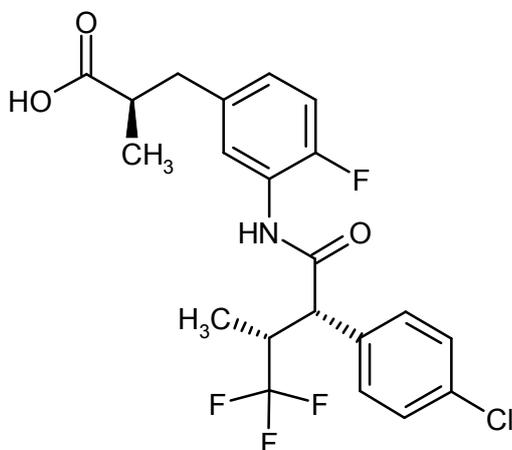
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,18$ min; $m/z = 446$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 1,01 (d, 3H), 2,51-2,58 (m, 2H), 2,76-2,86 (m, 1H), 3,35 (dd, 1H), 4,11 (d, 1H), 6,87-7,00 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,41-7,49 (m, 4H), 7,63 (dd, 1H), 10,04 (s, 1H), 12,11 (s a, 1H).

- 20 $[\alpha]_D^{20} = +150,4^\circ$, $c = 0,50$, cloroformo.

Ejemplo 39 (diastereómero 2):

Ácido (+)-(2*R*)-3-(3-[[*(2S,3R)*-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil)-2-metilpropanoico



5 Se purificó después otra vez el isómero 2 mediante HPLC-FI preparativa (eluyente acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 21 mg.

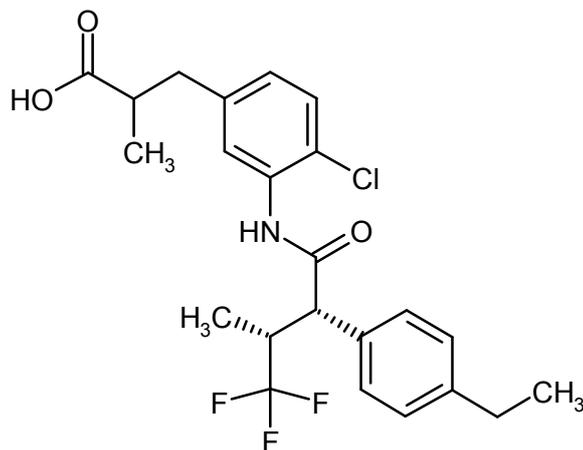
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,18$ min; $m/z = 446$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 1,02 (d, 3H), 2,53-2,58 (m, 2H), 2,77-2,87 (m, 1H), 3,30-3,41 (m, 1H), 4,11 (d, 1H), 6,89-7,00 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,41-7,48 (m, 4H), 7,63 (dd, 1H), 10,04 (s, 1H), 12,12 (s, 1H).

10 $[\alpha]_D^{20} = +131,6^\circ$, $c = 0,530$, cloroformo.

Ejemplo 40 y Ejemplo 41

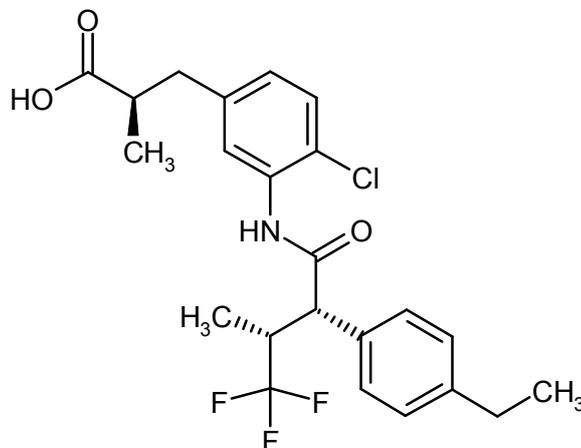
Ácido 3-(4-cloro-3-[[*(2S,3R)*-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)-2-metilpropanoico (diastereómeros 1 y 2)



15 Se separó después la mezcla anteriormente obtenida de los ácidos 3-(4-cloro-3-[[*(2S,3R)*-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)-2-metilpropanoicos diastereoméricos (ejemplo 24) mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: quiral de fase de gel de sílice basada en el selector poli-(*N*-metacrililo-L-isoleucin-3-pentilamida), 430 mm x 40 mm; volumen de inyección: 2,0 ml; temperatura: 24 °C; eluyente: 40 % de isohexano / 60 % de acetato de etilo; flujo: 80 ml/min; detección: 265 nm]. A partir de 514 mg de mezcla diastereomérica, se
20 obtuvieron 178 mg de diastereómero 1 (ejemplo 40) y 218 mg de diastereómero 2 (ejemplo 41):

Ejemplo 40 (diastereómero 1):

Ácido (+)-(2*R*)-3-(4-cloro-3-[[[(2*S*,3*R*)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-2-metilpropanoico



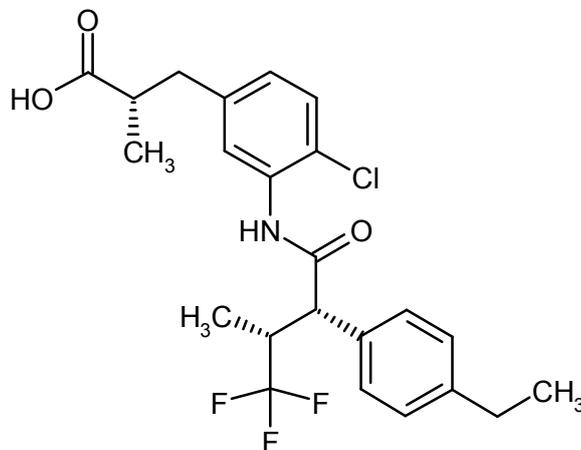
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,25$ min; $m/z = 456$ (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 0,98-1,05 (m, 3H), 1,17 (t, 3H), 2,55-2,63 (m, 4H), 2,78-2,88 (m, 1H), 3,28-3,37 (m, 1H), 4,06 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,34 (dd, 3H), 7,41 (d, 1H), 9,73 (s, 1H), 12,15 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +52^\circ$, $c = 0,500$, cloroformo.

Ejemplo 41 (diastereómero 2):

- 10 Ácido (+)-(2*S*)-3-(4-cloro-3-[[[(2*S*,3*R*)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-2-metilpropanoico



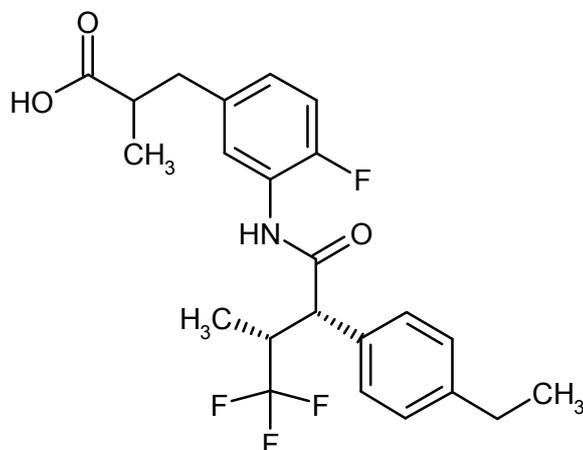
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,27$ min; $m/z = 456$ (M+H)⁺.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,78 (d, 3H), 1,02 (d, 3H), 1,17 (t, 3H), 2,54-2,64 (m, 4H), 2,77-2,87 (m, 1H), 3,28-3,37 (m, 1H), 4,06 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,34 (dd, 3H), 7,41 (d, 1H), 9,74 (s, 1H), 12,16 (s a, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +75,0^\circ$, $c = 0,640$, cloroformo.

Ejemplo 42 y Ejemplo 43

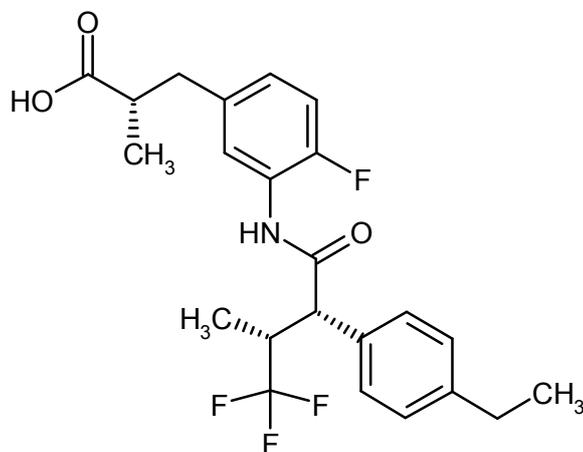
Ácido 3-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]-2-metilpropanoico (diastereómeros 1 y 2)



- 5 Se separó después la mezcla anteriormente obtenida de los ácidos 3-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]-2-metilpropanoicos diastereoméricos (ejemplo 23) mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,30 ml; temperatura: 30 °C; eluyente: 92 % de isohexano / 8 % de (etanol + 0,2 % de TFA + 1 % de agua); flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm]. A partir de 509 mg de mezcla diastereomérica, se obtuvieron 209 mg de diastereómero 1 (ejemplo 42) y 220 mg de diastereómero 2 (ejemplo 43):

Ejemplo 42 (diastereómero 1):

Ácido (+)-(2S)-3-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]-2-metilpropanoico



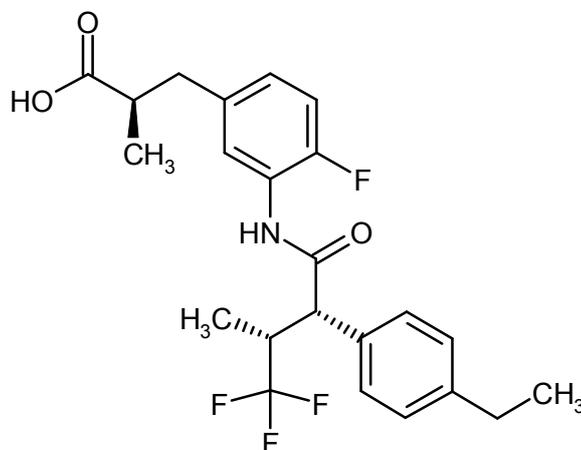
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,22$ min; $m/z = 440$ (M+H)⁺.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,77 (d, 3H), 1,01 (d, 3H), 1,17 (t, 3H), 2,55-2,63 (m, 4H), 2,76-2,86 (m, 1H), 3,25-3,39 (m, 1H), 4,05 (d, 1H), 6,88-6,98 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,17-7,24 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 2H), 7,66 (dd, 1H), 9,97 (s, 1H), 12,13 (s a, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +162,1^\circ$, $c = 0,500$, cloroformo.

Ejemplo 43 (diastereómero 2):

Ácido (+)-(2R)-3-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]-2-metilpropanoico



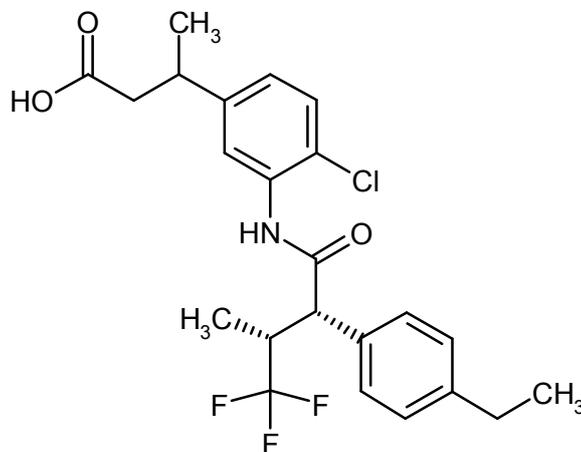
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,22$ min; $m/z = 440$ (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,77 (d, 3H), 1,01 (d, 3H), 1,17 (t, 3H), 2,53-2,64 (m, 4H), 2,76-2,87 (m, 1H), 3,26-3,38 (m, 1H), 4,04 (d, 1H), 6,87-6,97 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,65 (dd, 1H), 9,97 (s, 1H), 12,12 (s a, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +94,0^\circ$, $c = 0,620$, cloroformo.

Ejemplo 44 y Ejemplo 45

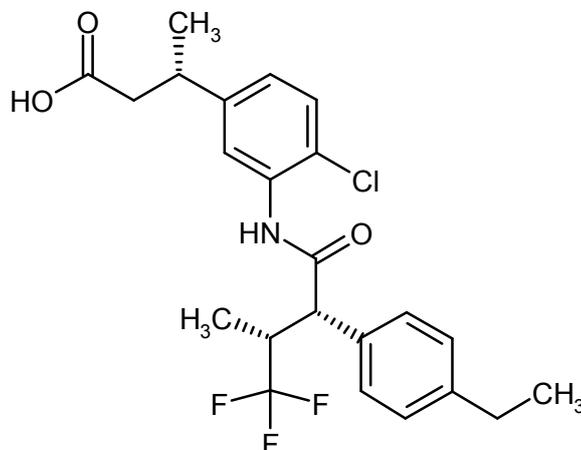
- 10 Ácido 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]butanoico (diastereómeros 1 y 2)



- 15 Se separó después la mezcla anteriormente obtenida de los ácidos 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]butanoicos diastereoméricos (ejemplo 7) mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,20 ml; temperatura: 30 $^\circ$ C; eluyente: 90 % de isohexano / 10 % de (isopropanol + 0,2 % de TFA + 1 % de agua); flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm]. A partir de 210 mg de mezcla diastereomérica, se obtuvieron 110 mg de diastereómero 1 (ejemplo 44) y 99 mg de diastereómero 2 (ejemplo 45):

Ejemplo 44 (diastereómero 1):

Ácido (+)-(3S)-3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-fenil]-butanoico



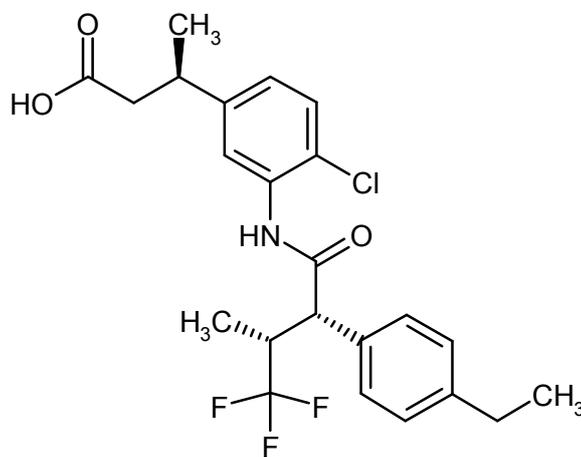
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,26$ min; $m/z = 456$ (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 1,13-1,21 (m, 6H), 2,45 (d, 2H), 2,9 (c, 2H), 3,08 (c, 1H), 3,27-3,38 (m, 1H), 4,07 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,35 (dd, 3H), 7,46 (d, 1H), 9,72 (s, 1H), 12,05 (s a, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +86,8^\circ$, $c = 0,440$, cloroformo.

Ejemplo 45 (diastereómero 2):

- 10 Ácido (+)-(3R)-3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-fenil]-butanoico



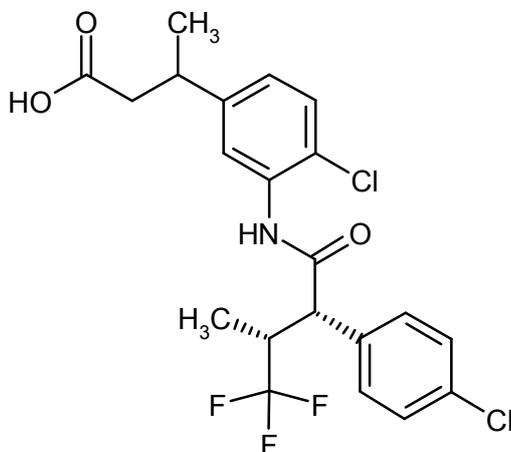
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,26$ min; $m/z = 456$ (M+H)⁺.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 1,11-1,22 (m, 6H), 2,45 (d, 2H), 2,55-2,63 (m, 2H), 3,08 (c, 1H), 3,28-3,38 (m, 1H), 4,08 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,35 (dd, 3H), 7,47 (d, 1H), 9,72 (s, 1H), 12,05 (s a, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +68,0^\circ$, $c = 0,415$, cloroformo.

Ejemplo 46 y Ejemplo 47

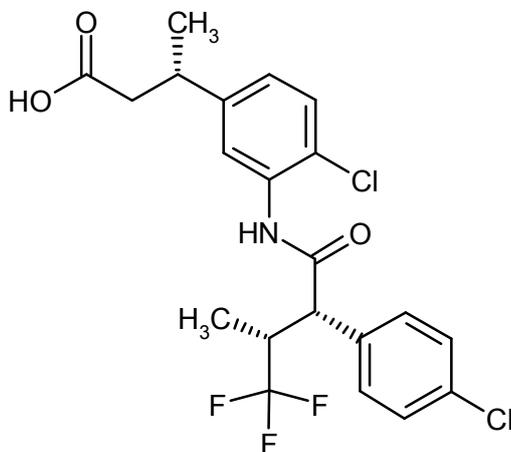
Ácido 3-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-clorofenil]butanoico (*diastereómeros 1 y 2*)



- 5 Se separó después la mezcla anteriormente obtenida de los ácidos 3-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-clorofenil]butanoicos diastereoméricos (ejemplo 8) mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μm , 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,30 ml; temperatura: 30 $^{\circ}\text{C}$; eluyente: 90 % de isohexano / 10 % de isopropanol; flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm]. A partir de 250 mg de mezcla diastereomérica, se obtuvieron 116 mg de diastereómero 1 (*ejemplo 46*) y 113 mg de diastereómero 2 (*ejemplo 47*):

Ejemplo 46 (*diastereómero 1*):

Ácido (+)-(3S)-3-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-clorofenil]-butanoico



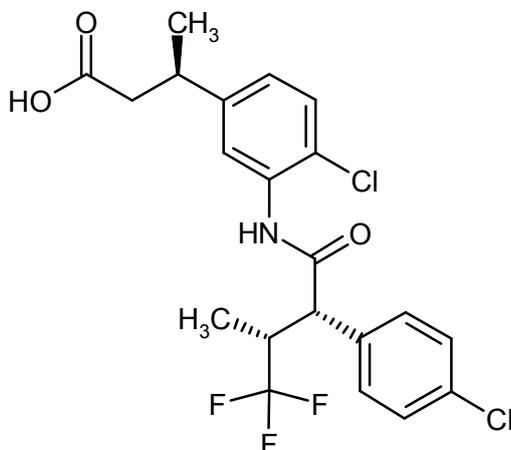
CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,36$ min; $m/z = 462$ (M+H) $^{+}$.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 2,45 (d, 2H), 3,03-3,14 (m, 1H), 3,33-3,42 (m, 1H), 4,13 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,43-7,51 (m, 4H), 9,81 (s, 1H), 12,05 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +88,6^{\circ}$, $c = 0,435$, cloroformo.

Ejemplo 47 (diastereómero 2):

Ácido (+)-(3R)-3-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-clorofenil]-butanoico



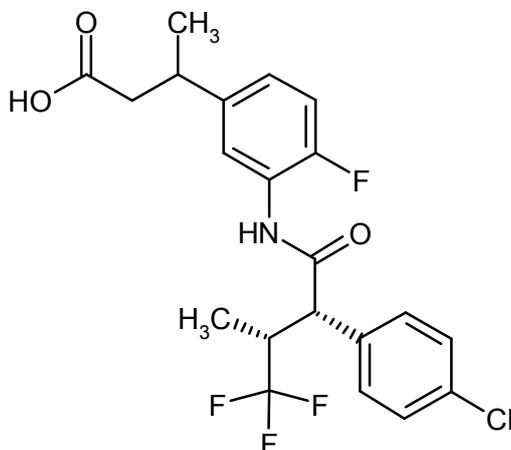
CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,36$ min; $m/z = 462$ (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 2,45 (d, 2H), 3,09 (c, 1H), 3,33-3,42 (m, 1H), 4,13 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,43-7,51 (m, 4H), 9,81 (s, 1H), 12,05 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +57,9^\circ$, $c = 0,365$, cloroformo.

Ejemplo 48 y Ejemplo 49

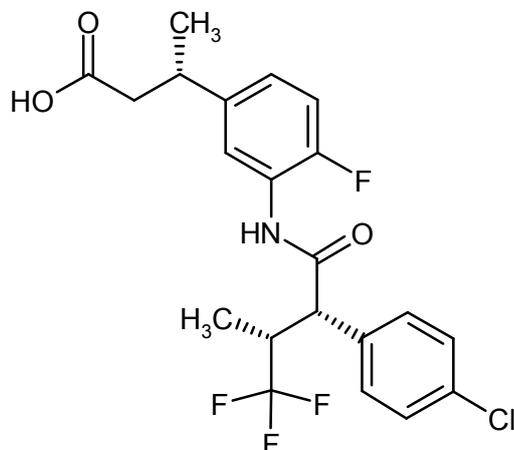
- 10 Ácido 3-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]-butanoico (diastereómeros 1 y 2)



- 15 Se separó después la mezcla anteriormente obtenida de los ácidos 3-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]butanoicos diastereoméricos (ejemplo 9) mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,25 ml; temperatura: 30 °C; eluyente: 85 % de isohexano / 15 % de isopropanol; flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm]. A partir de 295 mg de mezcla diastereomérica, se obtuvieron 121 mg de diastereómero 1 (ejemplo 48) y 111 mg de diastereómero 2 (ejemplo 49):

Ejemplo 48 (diastereómero 1):

Ácido (+)-(3S)-3-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]-butanoico



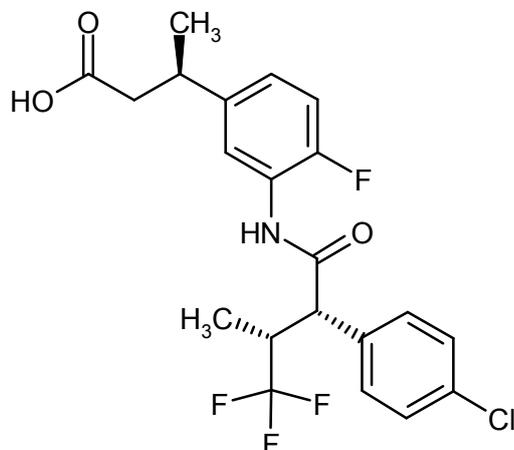
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,14$ min; $m/z = 446$ (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 1,16 (d, 3H), 2,44 (d, 2H), 3,02-3,12 (m, 1H), 3,33-3,42 (m, 1H), 4,12 (d, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,43-7,48 (m, 4H), 7,68 (dd, 1H), 10,04 (s, 1H), 12,03 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +142,0^\circ$, $c = 0,350$, cloroformo.

Ejemplo 49 (diastereómero 2):

Ácido (+)-(3R)-3-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]-butanoico



10

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,14$ min; $m/z = 446$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,44 (d, 2H), 3,08 (c, 1H), 3,30-3,42 (m, 1H), 4,12 (d, 1H), 6,94-7,06 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,40-7,50 (m, 4H), 7,68 (dd, 1H), 10,04 (s, 1H), 12,04 (s, 1H).

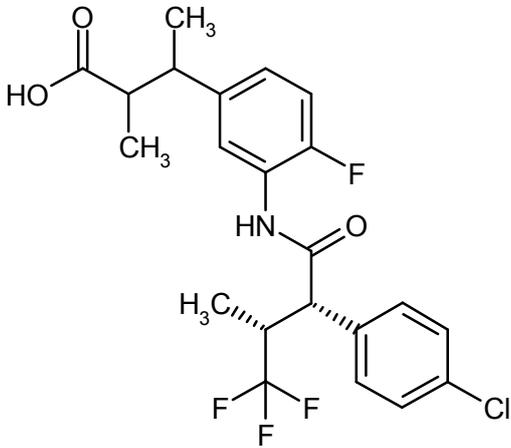
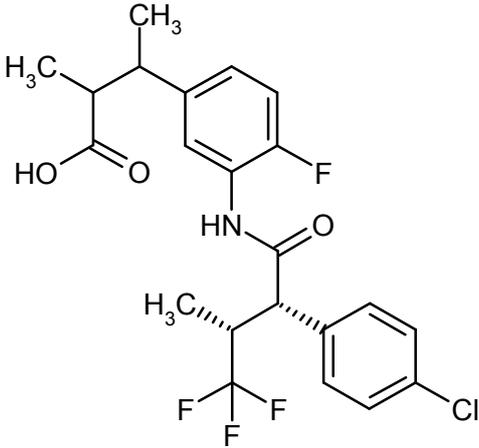
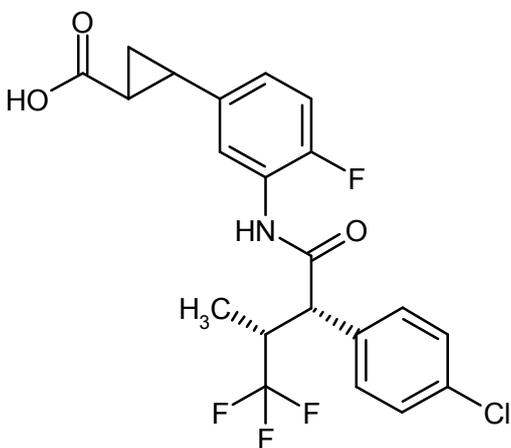
$[\alpha]_D^{20} = +139,8^\circ$, $c = 0,405$, cloroformo.

- 15 Instrucciones generales de trabajo 4: Hidrólisis ácida de ésteres etílicos

Se disuelve el éster etílico en cuestión en una mezcla 7:2 de ácido acético glacial y ácido clorhídrico concentrado (aprox. 10 ml / mmol de sustrato) y se calienta a 100 °C hasta reacción completa (en general entre 1 h y 8 h). A continuación, se enfría la preparación, se vierte sobre agua y se extrae varias veces con diclorometano. Se lavan las fases orgánicas combinadas tres veces con solución saturada de sal común, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. En caso necesario, se purifica el residuo mediante cromatografía ultrarrápida o HPLC preparativa.

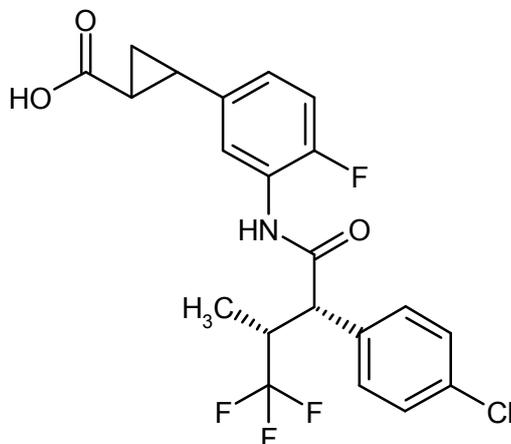
20

Se prepararon los siguientes compuestos ejemplares según las instrucciones generales de trabajo 4:

Ejemplo	Nombre /estructura	Datos analíticos
50	<p>Ácido <i>treo</i>-3-(3-[[[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]-2-metilbutanoico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,21$ min; $m/z = 460$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,75-0,95 (m, 3H), 1,00-1,06 (m, 2H), 1,07-1,17 (m, 3H), 1,24 (s, 1H), 1,91 (s, 1H), 2,93 (t, 1H), 3,35-3,45 (m, 1H), 4,06-4,20 (m, 1H), 6,93-7,04 (m, 1H), 7,07-7,19 (m, 1H), 7,39-7,54 (m, 4H), 7,66 (dt, 1H), 9,98-10,09 (m, 1H), 11,96 (s a, 1H).</p>
51	<p>Ácido <i>eritro</i>-3-(3-[[[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]-2-metilbutanoico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 2,52$ min; $m/z = 460$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,71-0,91 (m, 4H), 1,00-1,11 (m, 1H), 1,14 (d, 3H), 1,23 (s a, 2H), 1,91 (s, 1H), 3,37-3,45 (m, 1H), 4,12 (d, 1H), 6,90-7,05 (m, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,33-7,56 (m, 4H), 7,65 (d, 1H), 10,05 (s, 1H).</p>
52	<p>Ácido 2-(3-[[[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]-<i>trans</i>-ciclopropanocarboxílico</p> 	<p>CL-EM (procedimiento 5): $T_R = 2,45$ min; $m/z = 444$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 1,19-1,28 (m, 1H), 1,38 (dt, 1H), 1,65-1,75 (m, 1H), 2,30-2,40 (m, 1H), 4,12 (d, 1H), 6,88-6,97 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,37-7,52 (m, 4H), 7,62 (dd, 1H), 10,06 (s, 1H), 12,30 (s a, 1H).</p>

Ejemplo 53 y Ejemplo 54

Ácido 2-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]-*trans*-ciclopropanocarboxílico (diastereómeros 1 y 2)



- 5 Se disolvieron 71 mg de la mezcla diastereomérica de ácido 2-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]-*trans*-ciclopropano-carboxílico (ejemplo 52) en 2 ml de etanol y 2 ml de isohexano y se separaron después mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,25 ml; temperatura: 30 °C; eluyente: 15 % de isopropanol / 85 % de isohexano; flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm]. Se obtuvieron 36 mg de diastereómero 1 (ejemplo 53) y 37 mg de diastereómero 2 (ejemplo 54):

Ejemplo 53 (diastereómero 1):

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,15$ min; $m/z = 444$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 1,24 (ddd, 1H), 1,38 (dt, 1H), 1,64-1,80 (m, 1H), 2,35 (ddd, 1H), 4,12 (d, 1H), 6,85-7,01 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,37-7,56 (m, 4H), 7,62 (dd, 1H), 10,06 (s, 1H).

- 15 $[\alpha]_D^{20} = +291,4^\circ$, c = 0,48, cloroformo.

Ejemplo 54 (diastereómero 2):

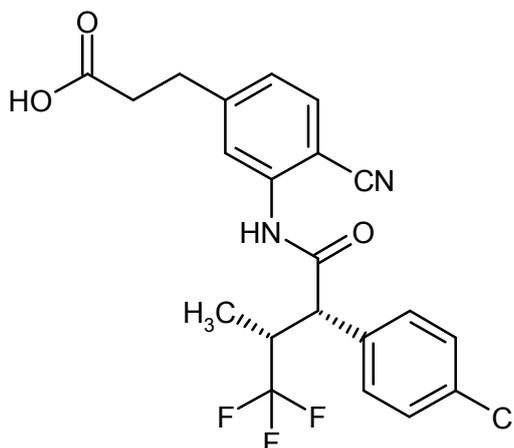
CL-EM [procedimiento 6]: $T_R = 1,15$ min; $m/z = 444$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 1,24 (ddd, 1H), 1,38 (dt, 1H), 1,64-1,76 (m, 1H), 2,29-2,40 (m, 2H), 4,12 (d, 1H), 6,92 (ddd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,39-7,52 (m, 4H), 7,62 (dd, 1H), 10,06 (s, 1H).

- 20 $[\alpha]_D^{20} = +44,3^\circ$, c = 0,40, cloroformo.

Ejemplo 55

Ácido 3-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-cianofenil]propanoico



Se disolvieron 16,5 mg (33 μ mol) de 3-(3-[[2-(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-cianofenil)propanoato de *tert*-butilo en 1,1 ml de diclorometano y se mezclaron con 275 μ l de ácido trifluoroacético. Se agitó la mezcla de reacción durante 1,5 h a TA, a continuación se diluyó con 20 ml de diclorometano y se concentró a vacío. Se secó el residuo durante la noche a alto vacío. Se obtuvieron 14,8 mg (97 % d.t.) del compuesto del título.

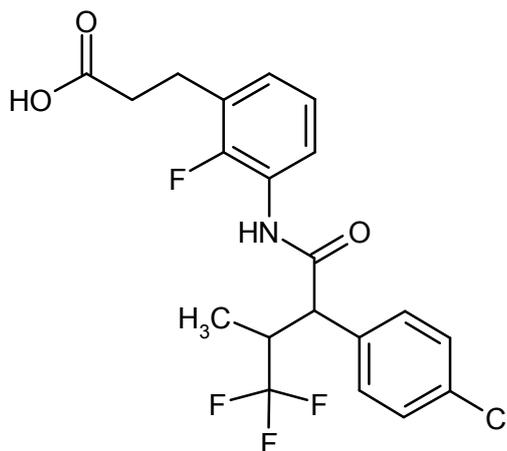
5

CL-EM (procedimiento 6): T_R = 1,10 min; m/z = 439 ($M+NH_4$)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,81 (d, 3H), 2,80-2,94 (m, 2H), 4,01 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,40-7,52 (m, 4H), 7,69 (d, 1H), 10,48 (s, 1H).

Ejemplo 56

10 Ácido (+/-)-3-(3-[[2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-2-fluorofenil)propanoico (*diastereómero 1*)



Se disolvieron 270 mg (0,553 mmol) de éster *tert*-butilico del ácido (+/-)-3-(3-[[2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-2-fluorofenil)propanoico (*diastereómero 1*, ejemplo 102A) en 0,2 ml de diclorometano y se mezclaron a TA con 0,85 ml de ácido trifluoroacético. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h a TA y se concentró entonces a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa (mezcla de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 188 mg (78,7 % d.t.) del compuesto objetivo.

15

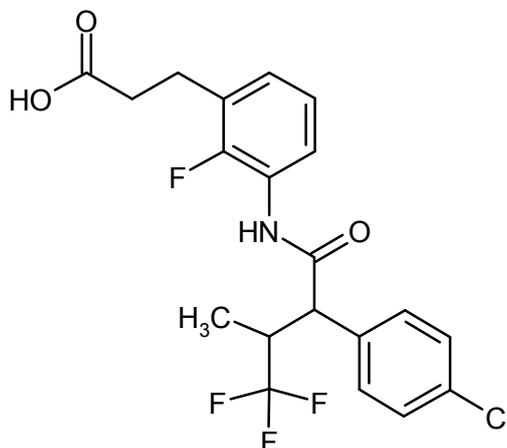
CL-EM (procedimiento 6): T_R = 1,16 min; m/z = 432 ($M+H$)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 2,48-2,53 (m, 2H), 2,82 (t, 2H), 3,35-3,48 (m, 1H), 4,13 (d, 1H), 6,88-7,13 (m, 2H), 7,37-7,51 (m, 4H), 7,54-7,76 (m, 1H), 10,04 (s, 1H), 12,19 (s a, 1H).

20 Se preparó el siguiente compuesto de modo análogo:

Ejemplo 57

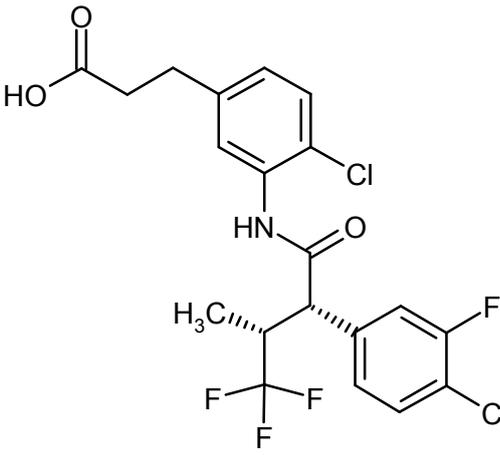
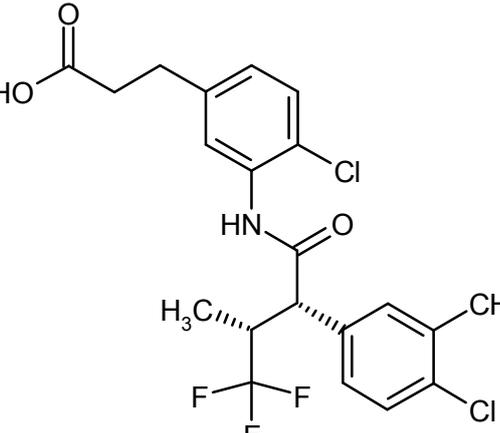
Ácido (+/-)-3-(3-[[2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-2-fluorofenil)propanoico (*diastereómero 2*)



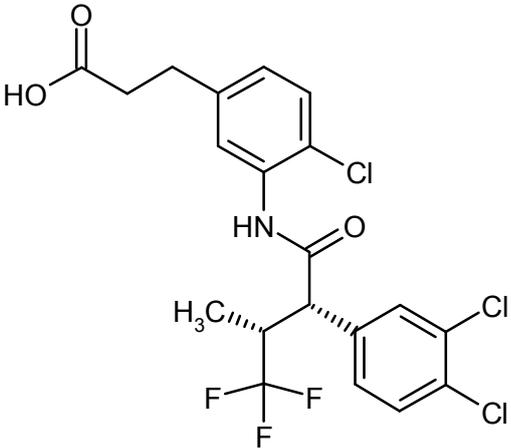
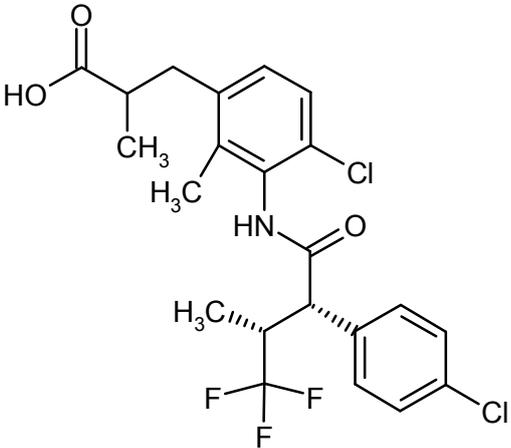
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,15$ min; $m/z = 432$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,22 (d, 3H), 2,52-2,56 (m, 2H), 2,83 (t, 2H), 3,22 (dd, 1H), 4,15 (d, 1H), 6,98-7,10 (m, 2H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,45-7,53 (m, 2H), 7,62 (td, 1H), 10,13 (s, 1H), 12,19 (s, 1H).

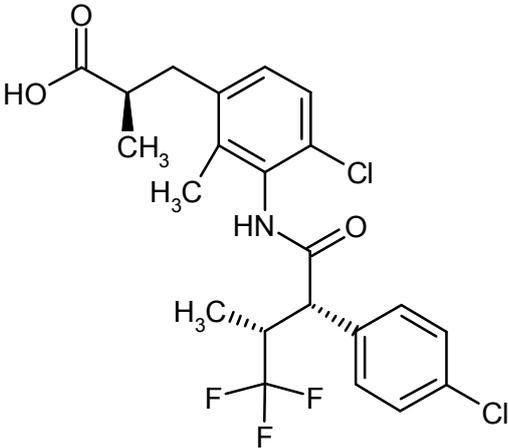
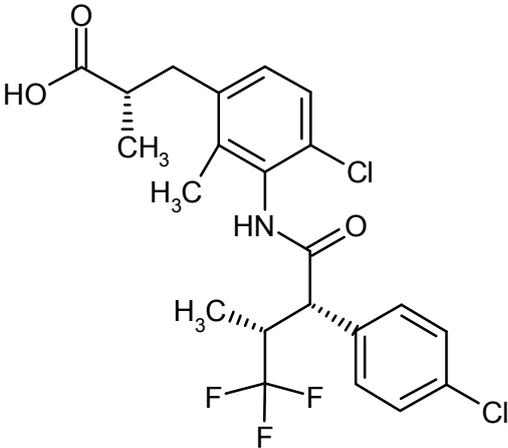
5 Se prepararon los siguientes ejemplos según las *instrucciones de trabajo generales 2* (escisión de éster *terc*-butílicos para dar los correspondientes ácidos carboxílicos con ácido trifluoroacético):

Ejemplo	Nombre / Estructura / Reactantes	Datos analíticos
58	<p>Ácido (+)-3-(4-cloro-3-[[[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-fenil]propanoico</p>  <p>(a partir de (+)-3-(4-cloro-3-[[[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino]fenil]propanoato de <i>terc</i>-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,17$ min; $m/z = 466$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,83 (d, 3H), 2,49 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 3,34-3,46 (m, 1H), 4,14 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,28-7,41 (m, 3H), 7,49 (dd, 1H), 7,62 (t, 1H), 9,87 (s, 1H), 12,13 (s, 1H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +79,9^\circ$, $c = 0,520$, cloroformo.</p>
59	<p>Ácido (+)-3-(4-cloro-3-[[[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-cloro-3-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-fenil]propanoico</p>  <p>(a partir de 3-(4-cloro-3-[[[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-cloro-3-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino]fenil]propanoato de <i>terc</i>-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,20$ min; $m/z = 462$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,48 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 3,27-3,42 (m, 1H), 4,04-4,09 (m, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,38-7,45 (m, 3H), 9,81 (s, 1H), 12,16 (s, 1H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +86,0^\circ$, $c = 0,250$, cloroformo.</p>

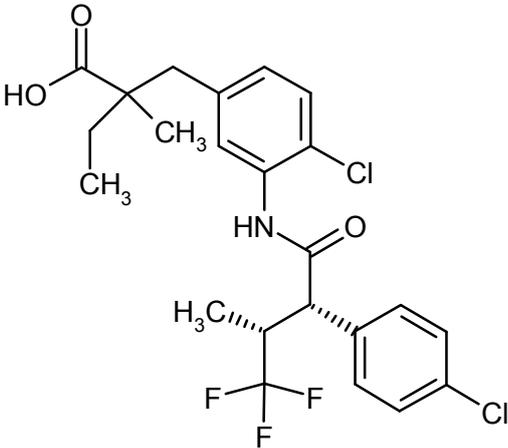
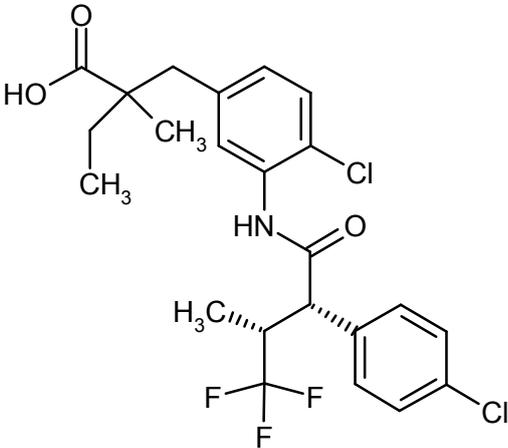
(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
60	<p>Ácido (+)-3-(4-cloro-3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(3,4-diclorofenilo)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-propanoico</p>  <p>(a partir de 3-(4-cloro-3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(3,4-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino}fenil)propanoato de <i>tert</i>-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,23$ min; $m/z = 480/482$ (M-H)⁻.</p> <p><i>RMN de ¹H</i> (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,83 (d, 3H), 2,47 (t, 2H), 2,72-2,81 (m, 2H), 3,35-3,47 (m, 1H), 4,09-4,17 (m, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,31-7,41 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 9,88 (s, 1H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +98,8^\circ$, $c = 0,325$, metanol.</p>
61	<p>Ácido 3-(4-cloro-3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}-2-metilfenil)-2-metilpropanoico (mezcla diastereomérica)</p>  <p>(a partir de 3-(4-cloro-3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}-2-metilfenil)-2-metilpropanoato de <i>tert</i>-butilo (mezcla diastereomérica))</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,20$ min; $m/z = 476$ (M+H)⁺.</p> <p><i>RMN de ¹H</i> (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): Ambos diastereómeros δ[ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,03 (s a, 3H), 1,51/1,57 (2 s a, conj. 2H), 2,15 (s a, aprox. 2H), 2,86 (s a, aprox. 1H), 3,37-3,45 (m, aprox. 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 6,99-7,12 (m, 1H), 7,16 (s a, 1H), 7,25 (s a, 1H), 7,35-7,54 (m, 5H), 9,88 (s a, 1H), 12,18 (s a, 1H) [Las señales están muy ensanchadas a consecuencia de los rotámeros].</p>

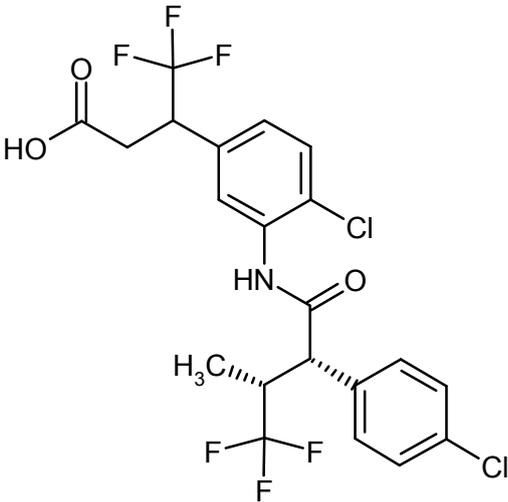
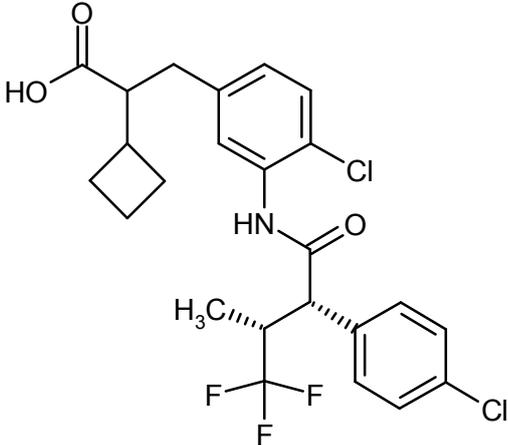
(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
62	<p>Ácido (+)-(2R)-3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-2-metilfenil)-2-metilpropanoico</p>  <p>(a partir de (+)-(2R)-3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-2-metilfenil)-2-metilpropanoato de <i>terc</i>-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,26$ min; $m/z = 476$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,03 (s a, 3H), 2,42-2,62 (s a, aprox. 2H, parcialmente cubierto), 3,30-3,44 (m, 1H), 3,94 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,23 (s a, 1H), 7,45 (s, 4H), 12,15 (s a, 1H) [Las señales están muy ensanchadas a consecuencia de los rotámeros].</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +108,9^\circ$, $c = 0,510$, metanol.</p>
63	<p>Ácido (+)-(2S)-3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-2-metilfenil)-2-metilpropanoico</p>  <p>(a partir de (+)-(2S)-3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-2-metilfenil)-2-metilpropanoato de <i>terc</i>-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,26$ min; $m/z = 476$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,03 (s a, 3H), 3,17 (d, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 3,94 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,45 (s a, 4H), 9,86 (s a, 1H), 12,15 (s a, 1H) [Las señales están muy ensanchadas a consecuencia de los rotámeros].</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +143,7^\circ$, $c = 0,505$, metanol.</p>

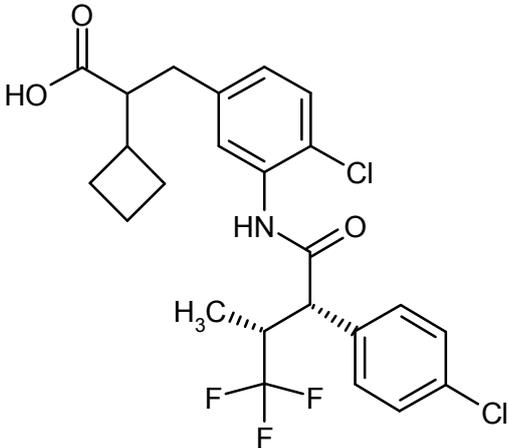
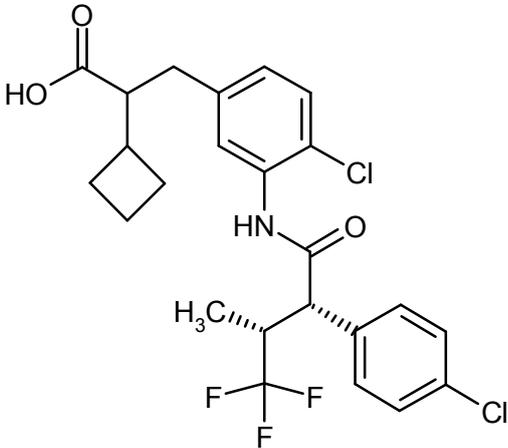
(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
64	<p>Ácido 2-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]bencil]-2-metilbutanoico (<i>mezcla diastereomérica</i>)</p>  <p>(a partir de 2-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino]bencil]-2-metilbutanoato de <i>terc</i>-butilo (<i>mezcla diastereomérica</i>))</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,28$ min; $m/z = 490$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): Ambos diastereómeros δ [ppm] = 0,73-0,87 (m, 6H), 0,92 (d, 3H), 1,31-1,42 (m, 1H), 1,52-1,72 (m, 1H), 2,60 (d, 1H), 2,85/2,87 (2d, conj. 1H), 3,32-3,36 (m, 1H), 3,94-4,18 (m, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,27-7,37 (m, 2H), 7,39-7,53 (m, 4H), 9,84 (s, 1H).</p>
65	<p>Ácido (+)-2-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]bencil]-2-metilbutanoico (<i>diastereómero B</i>)</p>  <p>(a partir de 2-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino]bencil]-2-metilbutanoato de <i>terc</i>-butilo (<i>diastereómero B</i>))</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,26$ min; $m/z = 490$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,73-0,85 (m, 6H), 0,92 (s, 3H), 1,32-1,41 (m, 1H), 1,57-1,66 (m, 1H), 2,60 (d, 1H), 2,85 (d, 1H), 3,35-3,43 (m, 1H), 4,11 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,41-7,53 (m, 4H), 9,82 (s, 1H), 12,27 (s a, 1H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +80,6^\circ$, $c = 0,350$, cloroformo.</p>

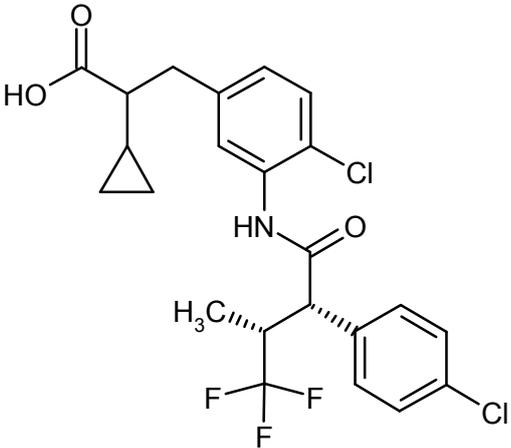
(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
66	<p>Ácido 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-4,4,4-trifluorobutanoico (mezcla diastereomérica)</p>  <p>(a partir de 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino]fenil]-4,4,4-trifluorobutanoato de <i>tert</i>-butilo (mezcla diastereomérica))</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,18$ min; $m/z = 516$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): Ambos diastereómeros δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 2,84 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 3,35-3,44 (m, 1H), 4,01-4,09 (m, 1H), 4,14 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,39-7,52 (m, 5H), 7,61 (dd, 1H), 9,95 (s, 1H), 12,55 (s a, 1H).</p>
67	<p>Ácido 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-2-ciclobutilpropanoico (mezcla diastereomérica)</p>  <p>(a partir de 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino]fenil]-2-ciclobutilpropanoato de <i>tert</i>-butilo (mezcla diastereomérica))</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,29$ min; $m/z = 502$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): Ambos diastereómeros δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,67-1,83 (m, 4H), 1,86-1,99 (m, 2H), 2,30-2,42 (m, 1H), 2,43-2,48 (m, 1H), 2,57-2,63 (m, 2H), 3,36-3,42 (m, 1H), 4,12 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,41-7,50 (m, 4H), 9,82 (s, 1H), 12,07 (s, 1H).</p>

(continuación)

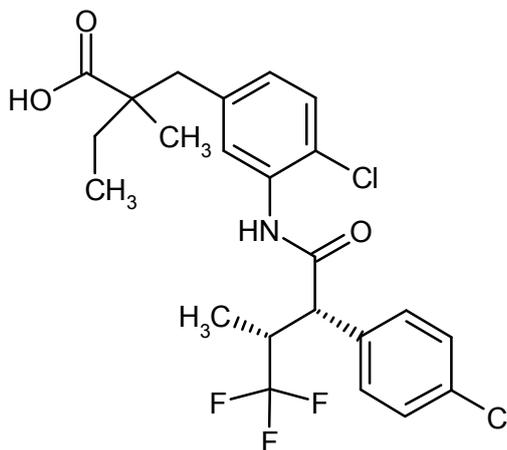
Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
68	<p>Ácido (+)-3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-2-ciclobutilpropanoico (diastereómero A)</p>  <p>(a partir de 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino]fenil]-2-ciclobutilpropanoato de <i>terc</i>-butilo (diastereómero A))</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R=1,32$ min; $m/z=502$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,65-1,83 (m, 4H), 1,88-1,98 (m, 2H), 2,29-2,43 (m, 1H), 2,43-2,48 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 2H), 3,37-3,41 (m, 1H), 4,12 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,42-7,55 (m, 4H), 9,82 (s, 1H), 12,08 (s a, 1H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +50,3^\circ$, $c = 0,520$, cloroformo.</p>
69	<p>Ácido (+)-3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-2-ciclobutilpropanoico (diastereómero B)</p>  <p>(a partir de 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino]fenil]-2-ciclobutilpropanoato de <i>terc</i>-butilo (diastereómero B))</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,29$ min; $m/z = 502$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,62-1,83 (m, 4H), 1,86-2,00 (m, 2H), 2,28-2,43 (m, 1H), 2,45-2,49 (m, 1H), 2,60 (d, 2H), 3,36-3,44 (m, 1H), 4,12 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,24-7,37 (m, 2H), 7,41-7,53 (m, 4H), 9,82 (s, 1H), 12,07 (s, 1H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +97,8^\circ$, $c = 0,445$, cloroformo.</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
70	<p>Ácido 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-2-ciclopropilpropanoico (mezcla diastereomérica)</p>  <p>(a partir de 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino]fenil]-2-ciclopropilpropanoato de <i>terc</i>-butilo (mezcla diastereomérica))</p>	<p>CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,48$ min; $m/z = 488$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): Ambos diastereómeros δ [ppm] = 0,05-0,13 (m, 1H), 0,20-0,25 (m, 1H), 0,42 (d, 2H), 0,79 (d, 3H), 0,82-0,92 (m, 1H), 1,78 (td, 1H), 2,74-2,90 (m, 2H), 3,30-3,40 (m, 1H), 4,11 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,42-7,50 (m, 4H), 9,82 (s, 1H).</p>

Ejemplo 71

Ácido (+)-2-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]bencil]-2-metilbutanoico
(*diastereómero A*)



5

Se disolvieron 302 mg (0,553 mmol) de (+)-2-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]bencil]-2-metilbutanoato de *terc*-butilo (*diastereómero A*) en 2,3 ml de diclorometano y se mezclaron a TA con 2 ml de TFA. Después de 30 min, se concentró la mezcla de reacción a vacío y se secó el residuo a alto vacío. Se purificó entonces el residuo mediante HPLC-FI preparativa (eluyente acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 110,8 mg del producto objetivo (40,9 % d.t.).

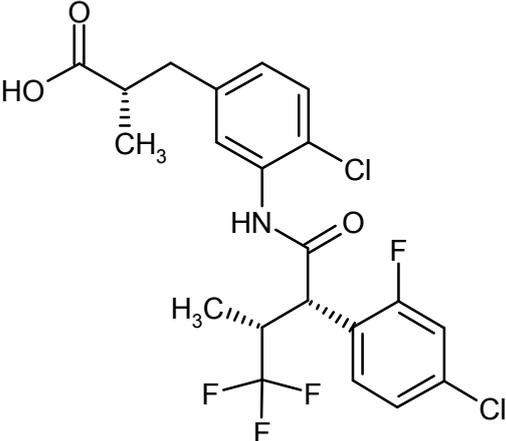
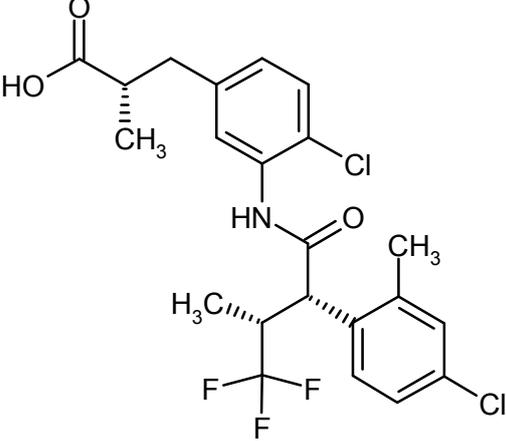
10

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,50$ min; $m/z = 490$ (M+H)⁺.

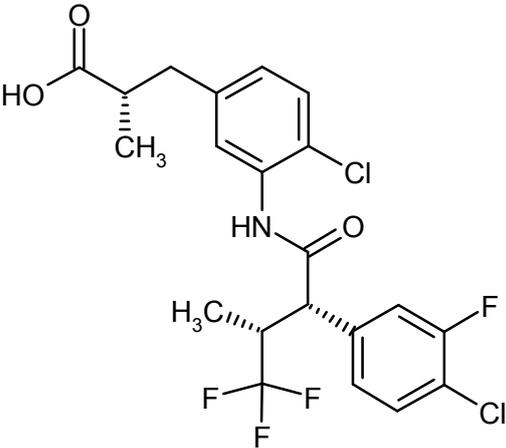
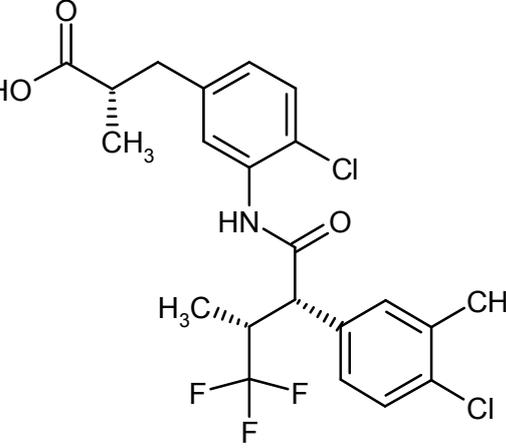
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,71-0,86 (m, 6H), 0,92 (s, 3H), 1,30-1,43 (m, 1H), 1,54-1,69 (m, 1H), 2,60 (d, 1H), 2,86 (d, 1H), 3,34-3,45 (m, 1H), 4,11 (d, 1H), 6,86-7,00 (m, 1H), 7,25-7,36 (m, 2H), 7,39-7,52 (m, 4H), 9,83 (s, 1H), 12,28 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +74,0^\circ$, $c = 0,280$, cloroformo.

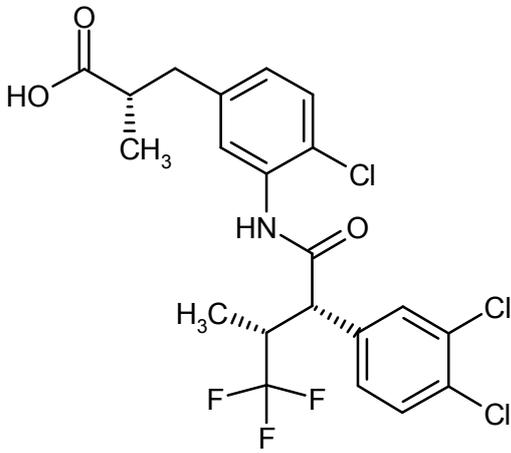
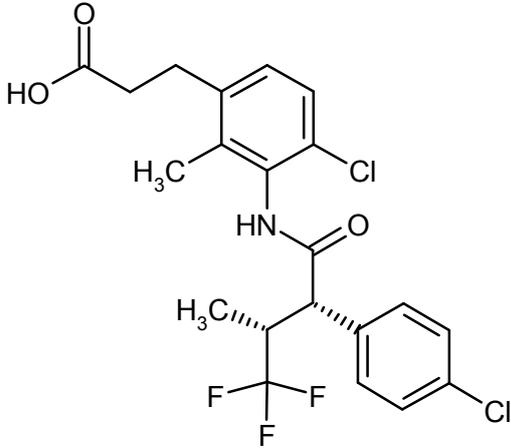
Se prepararon los siguientes ejemplos según las *instrucciones generales de trabajo 3* (escisión de ésteres metílico o etílico para dar los correspondientes ácidos carboxílicos en mezclas de ácido clorhídrico o ácido sulfúrico con ácido acético):

Ejemplo	Nombre / Estructura / Reactantes	Datos analíticos
72	<p>Ácido (+)-(2S)-3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-fenil]-2-metilpropanoico</p>  <p>(a partir de (+)-(2S)-3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino]fenil]-2-metilpropanoato de etilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,22$ min; $m/z = 480$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,86 (d, 3H), 1,03 (d, 3H), 2,55-2,63 (m, 2H), 2,79-2,90 (m, 1H), 3,36-3,44 (m, 1H), 4,36 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,26-7,39 (m, 3H), 7,52 (dd, 1H), 7,62 (t, 1H), 10,02 (s, 1H), 12,18 (s a, 1H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +92,1^\circ$, $c = 0,365$, cloroformo.</p>
73	<p>Ácido (+)-(2S)-3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-cloro-2-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-2-metilpropanoico</p>  <p>(a partir de (+)-(2S)-3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-cloro-2-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino]fenil]-2-metilpropanoato de etilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,26$ min; $m/z = 476$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,77 (d, 3H), 1,02 (d, 3H), 2,54-2,63 (m, 2H), 2,79-2,91 (m, 1H), 3,38 (s a, 1H), 4,15 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,22-7,38 (m, 4H), 7,52 (d, 1H), 9,89 (s, 1H), 12,18 (s a, 1H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +124,3^\circ$, $c = 0,390$, cloroformo.</p>

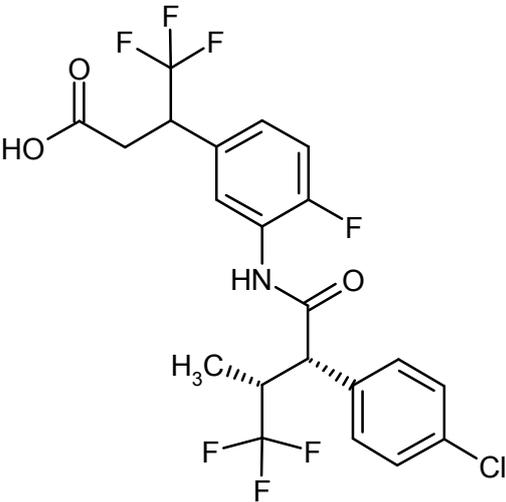
(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
74	<p>Ácido (+)-(2<i>S</i>)-3-(4-cloro-3-[[<i>(2S,3R)</i>]-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino}fenil)-2-metilpropanoico</p>  <p>(a partir de (+)-(2<i>S</i>)-3-(4-cloro-3-[[<i>(2S,3R)</i>]-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino}fenil)-2-metilpropanoato de etilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,20$ min; $m/z = 480$ ($M+H$)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,83 (d, 3H), 1,02 (d, 3H), 2,55-2,62 (m, 2H), 2,77-2,88 (m, 1H), 3,36-3,48 (m, 1H), 4,05-4,21 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,25-7,41 (m, 3H), 7,49 (dd, 1H), 7,62 (t, 1H), 9,87 (s, 1H), 12,16 (s a, 1H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +95,7^\circ$, $c = 0,470$, cloroformo.</p>
75	<p>Ácido (+)-(2<i>S</i>)-3-(4-cloro-3-[[<i>(2S,3R)</i>]-2-(4-cloro-3-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino}fenil)-2-metilpropanoico</p>  <p>(a partir de (2<i>S</i>)-3-(4-cloro-3-[[<i>(2S,3R)</i>]-2-(4-cloro-3-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino}fenil)-2-metilpropanoato de etilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,44$ min; $m/z = 476$ ($M+H$)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,78-0,85 (m, 3H), 1,02 (d, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,55-2,61 (m, 2H), 2,77-2,89 (m, 1H), 3,34-3,41 (m, aprox. 1H, cubierto), 4,04-4,10 (m, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,26-7,45 (m, 5H), 9,81 (s, 1H), 12,17 (s a, 1H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +397,5^\circ$, $c = 0,340$, cloroformo.</p>

(continuación)

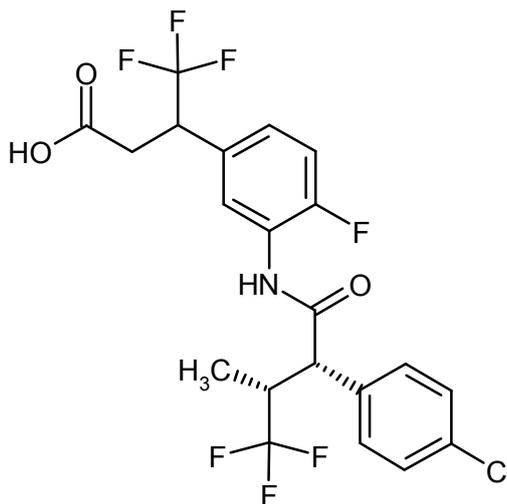
Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
76	<p>Ácido (+)-(2S)-3-(4-cloro-3-((2S,3R)-2-(3,4-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-fenil)-2-metilpropanoico</p>  <p>(a partir de (2S)-3-(4-cloro-3-((2S,3R)-2-(3,4-diclorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)fenil)-2-metilpropanoato de etilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,24$ min; $m/z = 496/498$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,83 (d, 3H), 1,02 (d, 3H), 2,54-2,62 (m, 2H), 2,77-2,91 (m, 1H), 3,35-3,48 (m, 1H), 4,08-4,17 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 9,87 (s, 1H), 12,16 (s a, 1H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +109,5^\circ$, $c = 0,305$, metanol.</p>
77	<p>Ácido 3-(4-cloro-3-((2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-2-metil-fenil)propanoico</p>  <p>(a partir de 3-(4-cloro-3-((2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-2-metilfenil)propanoato de metilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,12$ min; $m/z = 462$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,91/2,14 (2 s a, conj. 3H), 2,42 (s a, 2H), 2,73 (d, 2H), 3,34-3,43 (m, 1H), 3,96 (d, 1H), 7,04-7,14 (m, 1H), 7,14-7,35 (m, 1H), 7,45 (s, 4H), 9,91 (s a, 1H), 12,13 (s a, 1H) [Las señales están muy ensanchadas a consecuencia de los rotámeros].</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
78	<p>Ácido 3-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]-4,4,4-trifluorobutanoico (<i>mezcla diastereomérica</i>)</p>  <p>(a partir de 3-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]-4,4,4-trifluorobutanoato de etilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,14$ min; $m/z = 500$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): Ambos diastereómeros δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 2,83 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 3,25-3,46 (m, 2H), 3,96-4,07 (m, 1H), 4,13 (d, 1H), 7,19-7,29 (m, 2H), 7,41-7,50 (m, 4H), 7,88 (d, 1H), 10,17 (s, 1H).</p>

Ejemplo 79 y Ejemplo 80

Ácido (+)-3-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]-4,4,4-trifluorobutanoico (*diastereómeros 1 y 2*)



5

Se separó después la mezcla anteriormente obtenida de los ácidos 3-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]-4,4,4-trifluorobutanoicos diastereoméricos (ejemplo 78) mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; flujo: 15 ml/min; detección: 230 nm; volumen de inyección: 0,80 ml; temperatura: 45 °C; eluyente: 92 % de isohexano / 8 % de isopropanol]. A partir de 1,95 g de mezcla diastereomérica, se obtuvieron 556 mg de diastereómero 1 (*ejemplo 79*) y 730 mg de diastereómero 2 (*ejemplo 80*):

10

Ejemplo 79 (diastereómero 1):

Se purificó otra vez el diastereómero 1 mediante HPLC-FI preparativa (diluyente metanol/agua). Se obtuvieron 418 mg.

CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,49$ min; $m/z = 500$ (M+H)⁺.

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 2,82 (dd, 1H), 2,94 (dd, 1H), 3,37-3,44 (m, 1H), 4,02 (td, 1H), 4,13 (d, 1H), 7,17-7,30 (m, 2H), 7,40-7,50 (m, 4H), 7,87 (d, 1H), 10,18 (s, 1H), 12,53 (s a, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +130^\circ$, $c = 0,29$, cloroformo.

Ejemplo 80 (diastereómero 2):

10 Se purificó después otra vez el diastereómero 2 mediante HPLC-FI preparativa (eluyente metanol/agua. Se obtuvieron 352 mg.

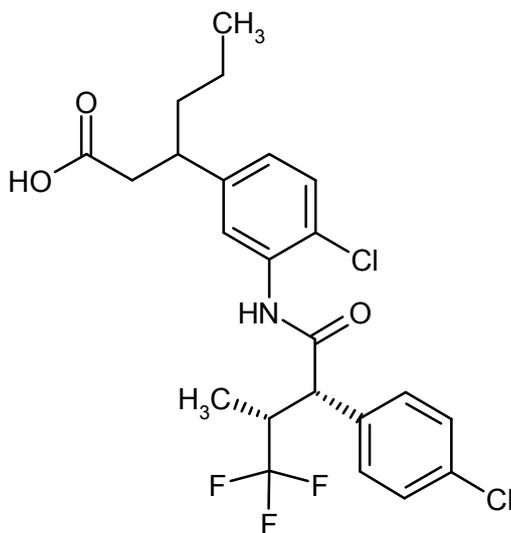
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,18$ min; $m/z = 500$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 2,82 (dd, 1H), 2,94 (dd, 1H), 3,94-4,08 (m, 1H), 4,13 (d, 1H), 7,17-7,33 (m, 2H), 7,40-7,52 (m, 4H), 7,88 (d, 1H), 10,18 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +104^\circ$, $c = 0,260$, cloroformo.

15 **Ejemplo 81**

Ácido 3-(4-cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)hexanoico (mezcla distereoisomérica)



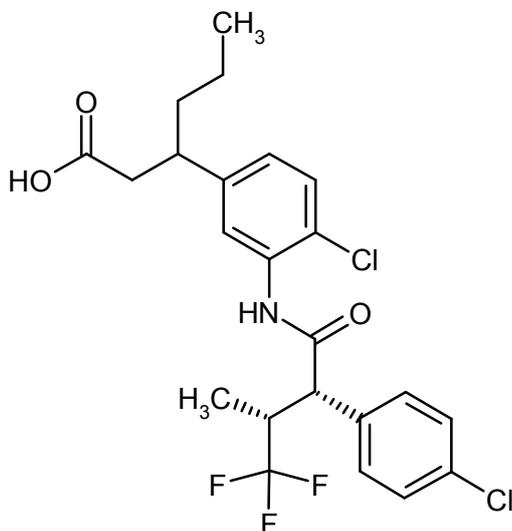
20 Se disolvieron 1,50 g (2,97 mmol) de 3-(4-cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)hexanoato de metilo (mezcla diastereomérica) en 5 ml de ácido acético, se mezclaron con 5 ml de ácido sulfúrico al 5 % y se calentaron a reflujo (temperatura de baño de aprox. 140 °C). Después de 1,5 h, se añadieron otros 2,5 ml de ácido acético y se agitó la mezcla de reacción otra vez durante 2,5 h a reflujo. Después de enfriar, se dejó reposar la mezcla durante la noche a TA, se añadió entonces a agua y se extrajo tres veces con dietil éter. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución al 5 % de hidrogenocarbonato de sodio y solución sat. de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a vacío y se secó el residuo a alto vacío. Se obtuvieron 1,44 g del producto objetivo (98,8 % d. t).

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,29$ min; $m/z = 490$ (M+H)⁺.

30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): Ambos diastereómeros δ [ppm] = 0,74-0,83 (m, 6H), 0,99-1,14 (m, 2H), 1,37-1,60 (m, 2H), 2,39 (dd, 1H), 2,85-2,99 (m, 1H), 3,36-3,44 (m, 1H), 4,13 (d, 1H), 6,97-7,10 (m, 1H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,42-7,53 (m, 4H), 9,83 (s, 1H), 12,02 (s a, 1H).

Ejemplo 82 y Ejemplo 83

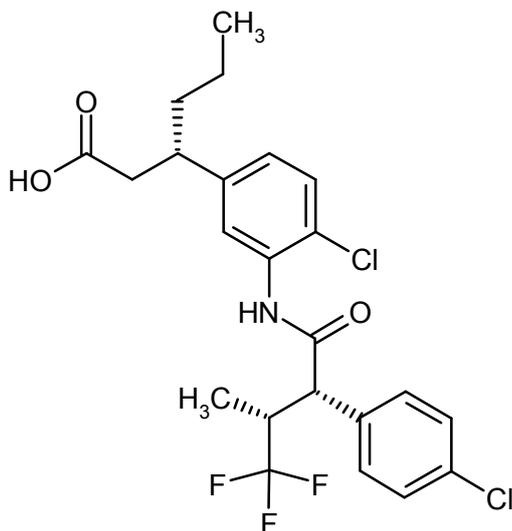
Ácido (+)-3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]hexanoico (diastereómeros 1 y 2)



- 5 Se separó después la mezcla anteriormente obtenida de los ácidos 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-methylbutanoil]amino]fenil]hexanoicos diastereoméricos (ejemplo 81) mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; flujo: 20 ml/min; detección: 230 nm; volumen de inyección: 0,60 ml; temperatura: 25 $^{\circ}$ C; eluyente: 95 % de isohexano / 5 % de isopropanol]. A partir de 59,2 mg de mezcla diastereomérica, se obtuvieron 19 mg de diastereómero 1 (ejemplo 82) y 17 mg de diastereómero 2 (ejemplo 83):

Ejemplo 82 (diastereómero 1):

Ácido (+)-(3S)-3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]hexanoico



CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,27$ min; $m/z = 490$ (M+H) $^+$.

- 15 RMN de 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,72-0,86 (m, 6H), 0,98-1,19 (m, 2H), 1,37-1,61 (m, 2H), 2,34-2,44 (m, 1H), 2,88-2,97 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 4,13 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,26-7,40 (m, 2H), 7,41-7,63 (m, 4H), 9,82 (s, 1H), 12,02 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +52^{\circ}$, $c = 0,30$, cloroformo.

- 20 Después del mismo procedimiento de HPLC preparativa, se separó una gran cantidad (1,40 g) de los ácidos 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]hexanoicos diastereoméricos (ejemplo 81).

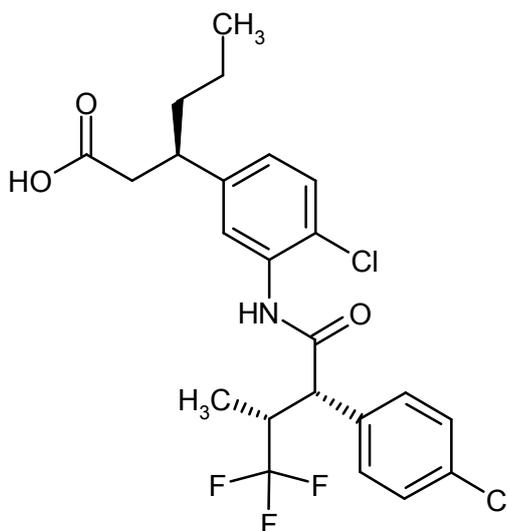
Se purificó después el diastereómero 1 obtenido en este caso mediante HPLC-FI otra vez [columna: Sunfire 250 mm x 20 mm; eluyente: 80 % de acetonitril / 5 % de TFA ac. (al 1 %) / 15 % de agua]. Se obtuvieron así 337 mg de un diastereómero 1 puro.

5 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,74-0,86 (m, 6H), 0,97-1,16 (m, 2H), 1,40-1,60 (m, 2H), 2,35-2,44 (m, 1H), 2,89-2,97 (m, 1H), 3,35-3,43 (m, 1H), 4,13 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,30-7,40 (m, 2H), 7,41-7,54 (m, 4H), 9,83 (s, 1H), 12,02 (s a, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +86^\circ$, $c = 0,480$, cloroformo.

Ejemplo 83 (diastereómero 2):

Ácido (+)-(3R)-3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-fenil)-hexanoico



10

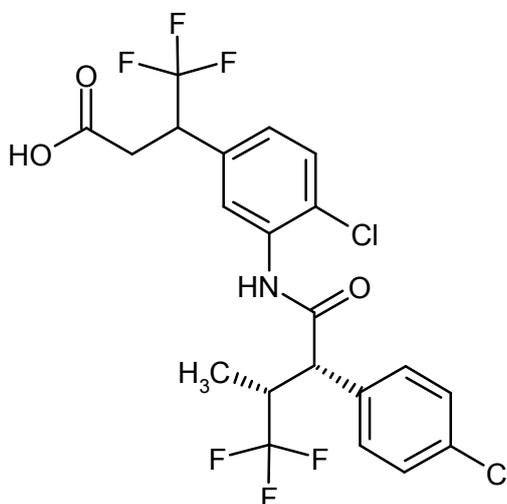
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,27$ min; $m/z = 490$ ($M+H$) $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,77-0,83 (m, 6H), 1,00-1,12 (m, 2H), 1,41-1,60 (m, 2H), 2,35-2,44 (m, 1H), 2,88-2,98 (m, 1H), 3,35-3,45 (m, 1H), 4,13 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,43-7,64 (m, 4H), 9,82 (s, 1H), 12,04 (s a, 1H).

15 $[\alpha]_D^{20} = +22,1^\circ$, $c = 0,40$, cloroformo.

Ejemplo 84 y Ejemplo 85

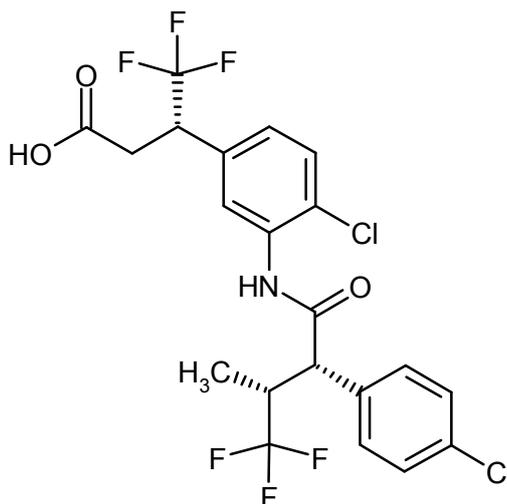
Ácido (+)-3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)fenil)-4,4,4-triflorobutanoico (diastereómeros 1 y 2)



- 5 Se separó después la mezcla anteriormente obtenida de los ácidos 3-(4-cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)fenil)-4,4,4-trifluoro-butanoicos diastereoméricos (ejemplo 66) mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm; volumen de inyección: 0,25 ml; temperatura: 30 °C; eluyente: 93 % de isohexano / 7 % de isopropanol]. A partir de 150 mg de mezcla diastereomérica, se obtuvieron 70 mg de diastereómero 1 (ejemplo 84) y 79 mg de diastereómero 2 (ejemplo 85):

Ejemplo 84 (diastereómero 1):

Ácido (+)-(3*S*)-3-(4-cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-fenil)-4,4,4-trifluorobutanoico



- 10 CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,18$ min; $m/z = 516$ ($M+H$)⁺.
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 2,84 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 3,36-3,43 (m, 1H), 4,06 (td, 1H), 4,14 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,40-7,52 (m, 5H), 7,60 (d, 1H), 9,95 (s, 1H), 12,54 (s a, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +78^\circ$, $c = 0,52$, cloroformo.

- 15 Como alternativa, pudo prepararse ácido (+)-(3*S*)-3-(4-cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoico también del siguiente modo:

- 20 Se disolvieron 1,76 g (3,08 mmol) de (+)-(3*S*)-3-(4-cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)fenil)-4,4,4-trifluorobutanoato de *tert*-butilo (ejemplo 203A) en 4,9 ml de diclorometano y se mezclaron a TA con 4,7 ml de TFA. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a TA y se concentró entonces a vacío. Se recogió el residuo en acetato de etilo y se lavó con solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio y solución sat. de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC-FI preparativa (eluyente metanol/agua). Se obtuvieron 1,30 g del producto objetivo (81,9 % d.t.).

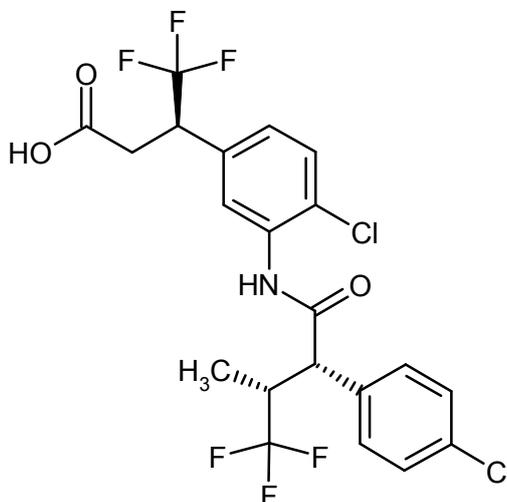
CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,46$ min; $m/z = 515$ (M)⁺.

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 2,83 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 3,37-3,45 (m, 1H), 4,06 (td, 1H), 4,14 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,43-7,52 (m, 5H), 7,60 (d, 1H), 9,95 (s, 1H), 12,56 (s a, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +79,9^\circ$, $c = 0,475$, cloroformo.

Ejemplo 85 (*diastereómero 2*):

Ácido (+)-(3*R*)-3-(4-cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-4,4,4-trifluorobutanoico



5 CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,19$ min; $m/z = 516$ ($M+H$)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 2,84 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 3,28-3,44 (m, 1H), 3,95-4,11 (m, 1H), 4,15 (d, 1H), 7,22-7,30 (m, 1H), 7,41-7,53 (m, 5H), 7,57-7,70 (m, 1H), 9,95 (s, 1H), 12,55 (s a, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +40,2^\circ$, $c = 0,52$, cloroformo.

10 Como alternativa, pudo prepararse ácido (+)-(3*R*)-3-(4-cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-4,4,4-trifluorobutanoico también del siguiente modo:

15 Se disolvieron 1,17 g (2,04 mmol) de (+)-(3*R*)-3-(4-cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-4,4,4-trifluorobutanoato de *tert*-butilo (ejemplo 204A) en 4,9 ml de diclorometano y se mezclaron a TA con 3,2 ml de TFA. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a TA y se concentró entonces a vacío. Se recogió el residuo en acetato de etilo y se lavó con solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio y solución sat. de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC-FI preparativa (eluyente metanol/agua). Se obtuvieron 0,76 g del producto objetivo (72 % d.t.).

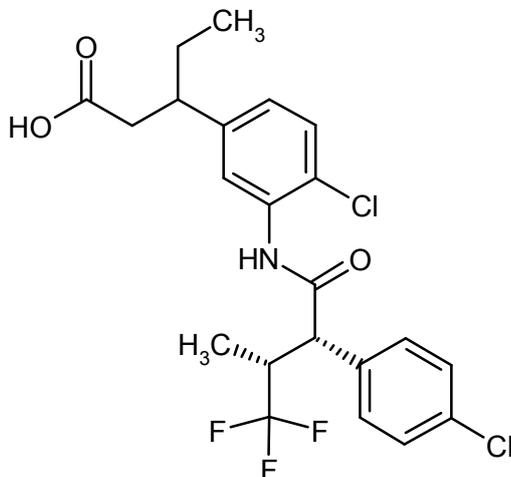
CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,19$ min; $m/z = 516$ ($M+H$)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 2,83 (dd, 1H), 2,94 (dd, 1H), 3,37-3,47 (m, 1H), 3,93-4,10 (m, 1H), 4,15 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,43-7,52 (m, 5H), 7,58-7,66 (m, 1H), 9,95 (s, 1H), 12,57 (s a, 1H).

20 $[\alpha]_D^{20} = +44,8^\circ$, $c = 0,47$, cloroformo.

Ejemplo 86

Ácido 3-(4-cloro-3-[[*(2S,3R)*-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)pentanoico (mezcla diastereomérica)



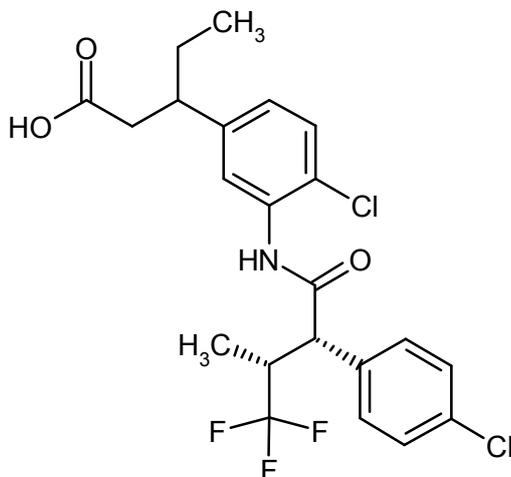
- 5 Se disolvieron 650 mg (1,33 mmol) de 3-(4-cloro-3-[[*(2S,3R)*-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)pentanoato de metilo (mezcla diastereomérica) en 2 ml de ácido acético, se mezclaron con 1 ml de ácido sulfúrico al 30 % y se calentaron a reflujo (temperatura de baño de aprox. 140 °C). Después de 1,5 h, se enfrió la mezcla de reacción y se añadió a agua. Se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio y solución sat. de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. Después de secar a alto vacío, se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (fase móvil ciclohexano/acetato de etilo 50:1). Se obtuvieron 600 mg del producto objetivo (95 % d.t).

CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,24$ min; $m/z = 476$ (M+H)⁺.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): Ambos diastereómeros δ [ppm] = 0,69 (td, 3H), 0,80 (d, 3H), 1,40-1,52 (m, 1H), 1,55-1,68 (m, 1H), 2,40 (dd, 1H), 2,55-2,59 (m, 1H), 2,78-2,89 (m, 1H), 3,36-3,43 (m, 1H), 4,13 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,31-7,41 (m, 2H), 7,42-7,57 (m, 4H), 9,84 (s, 1H), 12,04 (s a, 1H).

Ejemplo 87 y Ejemplo 88

Ácido (+)-3-(4-cloro-3-[[*(2S,3R)*-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)pentanoico (diastereómeros 1 y 2)

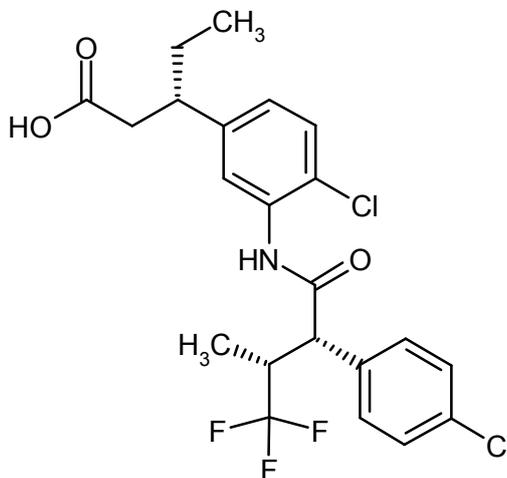


- 20 Se separó después la mezcla anteriormente obtenida de los ácidos 3-(4-cloro-3-[[*(2S,3R)*-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)pentanoicos diastereoméricos (ejemplo 86) mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; flujo: 18 ml/min; detección: 230 nm; volumen de inyección: 0,25 ml; temperatura: 25 °C; eluyente: 95 % de isohexano / 5 % de isopropanol]. A partir de 545 mg de mezcla diastereomérica, se obtuvieron 140 mg de diastereómero 1 (ejemplo 87) y 156 mg de diastereómero 2

ejemplo 88):

Ejemplo 87 (diastereómero 1):

Ácido (+)-(3*S*)-3-(4-cloro-3-[[*(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)-pentanoico*



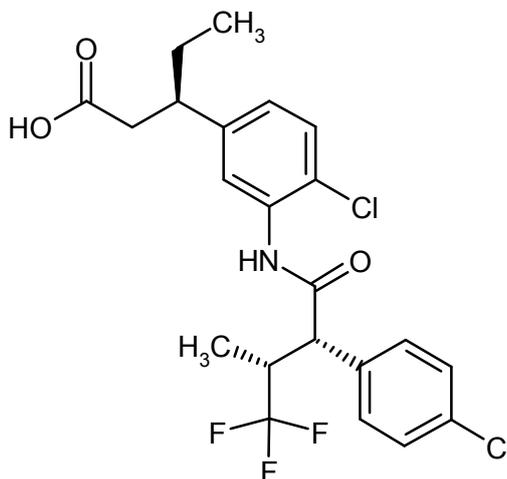
5 CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,47$ min; $m/z = 476$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,69 (t, 3H), 0,80 (d, 3H), 1,37-1,51 (m, 1H), 1,54-1,68 (m, 1H), 2,35-2,44 (m, 1H), 2,55-2,59 (m, 1H), 2,80-2,87 (m, 1H), 3,36-3,40 (m, 1H), 4,13 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 4H), 9,83 (s, 1H), 12,03 (s a, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +87,0$, $c = 0,47$, cloroformo.

10 Ejemplo 88 (diastereómero 2):

Ácido (+)-(3*R*)-3-(4-cloro-3-[[*(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)-pentanoico*

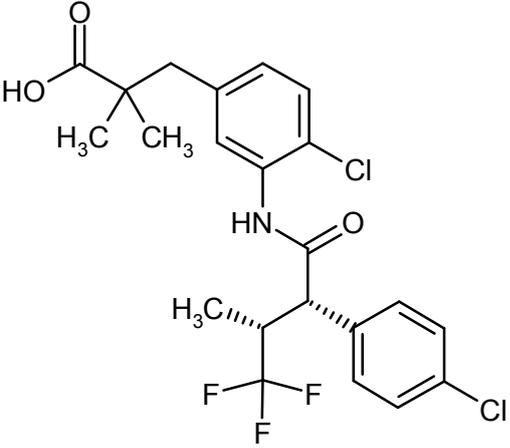
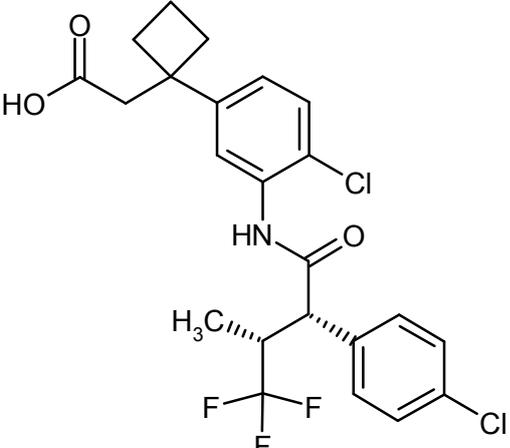


CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,47$ min; $m/z = 476$ (M+H)⁺.

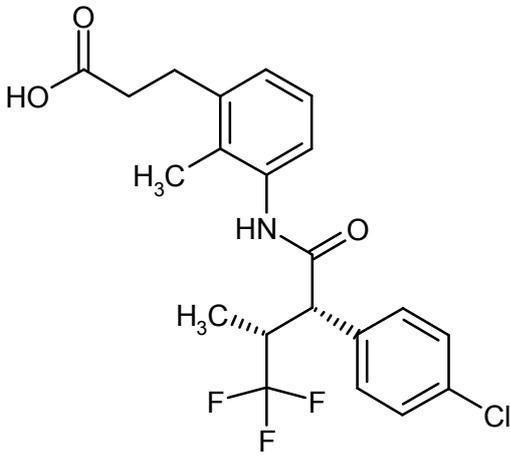
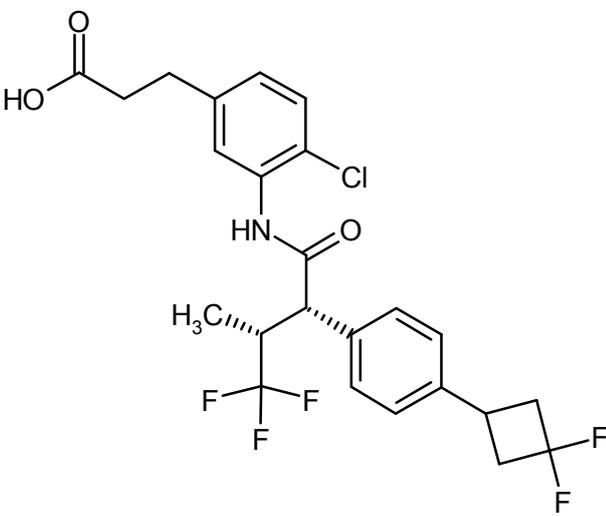
15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,69 (t, 3H), 0,80 (d, 3H), 1,39-1,50 (m, 1H), 1,56-1,65 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,52-2,58 (m, 1H), 2,80-2,87 (m, 1H), 3,35-3,41 (m, 1H), 4,13 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,31-7,41 (m, 2H), 7,42-7,52 (m, 4H), 9,83 (s, 1H), 12,04 (s a, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +71,4$, $c = 0,48$, cloroformo.

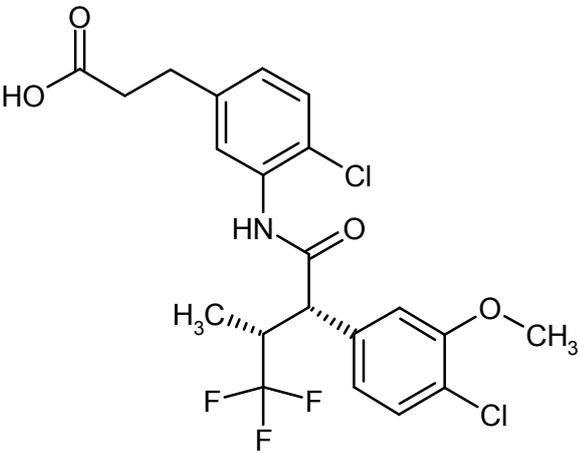
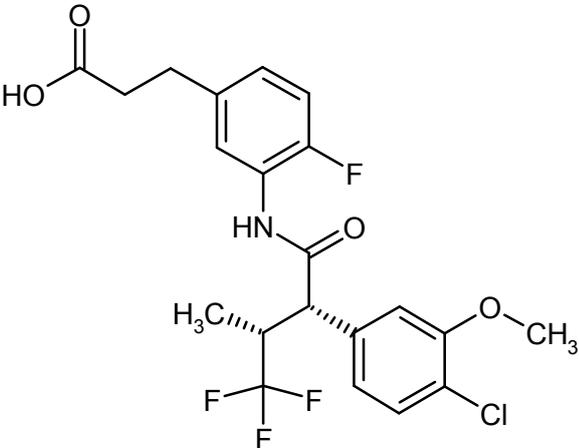
Se prepararon los siguientes ejemplos según las *instrucciones generales de trabajo 2* (escisión de ésteres *terc*-butílicos para dar los correspondientes ácidos carboxílicos con ácido trifluoroacético):

Ejemplo	Nombre / Estructura / Reactantes	Datos analíticos
89	<p>Ácido 3-(4-cloro-3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-2,2-dimetilpropanoico</p>  <p>(a partir de 3-(4-cloro-3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-2,2-dimetilpropanoato de <i>terc</i>-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,24$ min; $m/z = 476/478$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,046 (s, 3H), 1,051 (s, 3H), 2,74 (s, 2H), 3,29-3,45 (m, 1H, parcialmente cubierto por la señal de H₂O), 4,11 (d, 1H), 6,95 (dd, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 4H), 9,84 (s, 1H), 12,17-12,44 (s a, 1H).</p>
90	<p>Ácido [1-(4-cloro-3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-ciclobutil]acético</p>  <p>(a partir de [1-(4-cloro-3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-ciclobutil]acetato de <i>terc</i>-butilo)</p>	<p>EM: $m/z = 488$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,67-1,81 (m, 1H), 1,96-2,08 (m, 1H), 2,17-2,35 (m, 4H), 2,69 (s, 2H), 3,27-3,42 (m, 1H, parcialmente cubierto por la señal de H₂O), 4,14 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,43-7,50 (m, 4H), 9,81 (s, 1H), 11,88 (s, 1H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +88^\circ$, $c = 0,290$, metanol.</p>

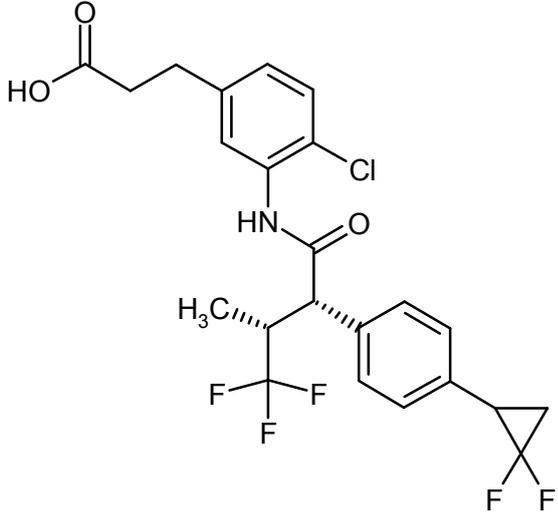
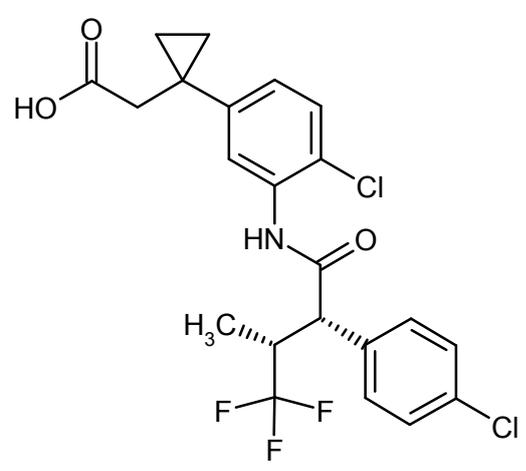
(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
91	<p>Ácido 3-(3-((2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-2-metilfenil)propanoico</p>  <p>(a partir de 3-(3-((2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-2-metilfenil)propanoato de <i>terc</i>-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,27$ min; $m/z = 428$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,92 (s, 3H), 2,43 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 3,28-3,44 (m, 1H, parcialmente cubierto por la señal de H₂O), 3,94 (d, 1H), 6,93-7,09 (m, 3H), 7,39-7,52 (m, 4H), 9,69 (s, 1H), 12,14 (s, 1H).</p>
92	<p>Ácido 3-[4-cloro-3-((2S,3R)-2-[4-(3,3-difluorociclobutil)-fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-fenil]propanoico</p>  <p>(a partir de 3-[4-cloro-3-((2S,3R)-2-[4-(3,3-difluorociclobutil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino]fenil)propanoato de <i>terc</i>-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,20$ min; $m/z = 502/504$ (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 2,48 (t, 2H, parcialmente cubierto por la señal de DMSO), 2,60-2,73 (m, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,92-3,06 (m, 2H), 3,29-3,46 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de H₂O), 4,10 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,32 (t, 3H), 7,41 (d, 3H), 9,76 (s, 1H), 12,02-12,26 (s a, 1H).</p>

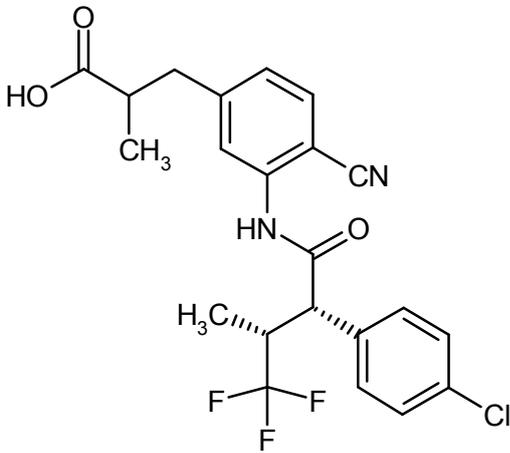
(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
93	<p>Ácido 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-fenil]propanoico</p>  <p>(a partir de 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-fenil]propanoato de <i>terc</i>-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,10$ min; $m/z = 476/478$ (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,83 (d, 3H), 2,48 (t, 2H, parcialmente cubierto por la señal de DMSO), 2,77 (t, 2H), 3,33-3,48 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,09 (d, 1H), 7,00-7,08 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 9,81 (s, 1H), 11,50-12,57 (s a, 1H).</p>
94	<p>Ácido 3-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]-propanoico</p>  <p>(a partir de 3-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil]propanoato de <i>terc</i>-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,06$ min; $m/z = 460/462$ (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,81 (d, 3H), 2,48 (t, 2H, parcialmente cubierto por la señal de DMSO), 2,75 (t, 2H), 3,32-3,47 (m, 1H, parcialmente cubierto por la señal de H₂O), 3,87 (s, 3H), 4,07 (d, 1H), 6,94-7,06 (m, 2H), 7,13 (t, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 10,01 (s, 1H), 11,77-12,45 (s a, 1H).</p>

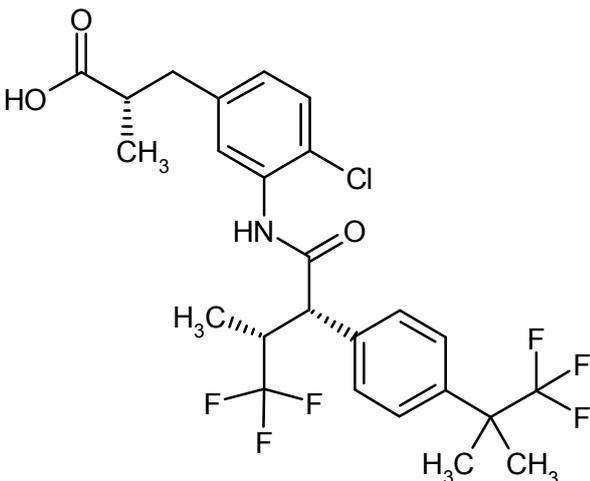
(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
95	<p>Ácido 3-[4-cloro-3-((2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-[4-(2,2-difluorociclopropil)-fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil) amino)fenil]propanoico</p>  <p>(a partir de 3-[4-cloro-3-((2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-[4-(2,2-difluorociclopropil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)fenil]propanoato de <i>terc</i>-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 7): $T_R = 2,52$ min; $m/z = 488/490$ (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,77 (d, 3H), 1,87-2,04 (m, 2H), 2,48 (t, 2H, parcialmente cubierto por la señal de DMSO), 2,76 (t, 2H), 2,92-3,05 (m, 1H), 3,27-3,41 (m, 1H), 4,09 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,38-7,44 (m, 3H), 9,78 (s, 1H), 11,60-12,59 (s a, 1H).</p>
96	<p>Ácido [1-(4-cloro-3-((2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)fenil]ciclopropil]acético</p>  <p>(a partir de [1-(4-cloro-3-((2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino]fenil]ciclopropil]acetato de <i>terc</i>-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,21$ min; $m/z = 474/476$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,75-0,82 (m, 5H), 0,85-0,91 (m, 2H), 2,52 (s, 2H, parcialmente cubierto por la señal de DMSO), 3,29-3,43 (m, 1H, parcialmente cubierto por la señal de H₂O), 4,13 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,42-7,50 (m, 5H), 9,82 (s, 1H), 11,89-12,10 (s a, 1H).</p>

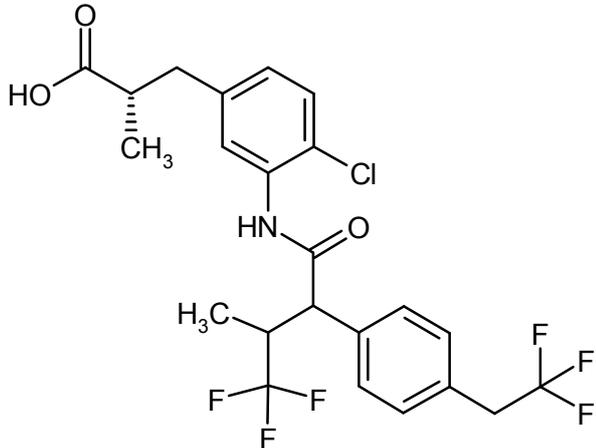
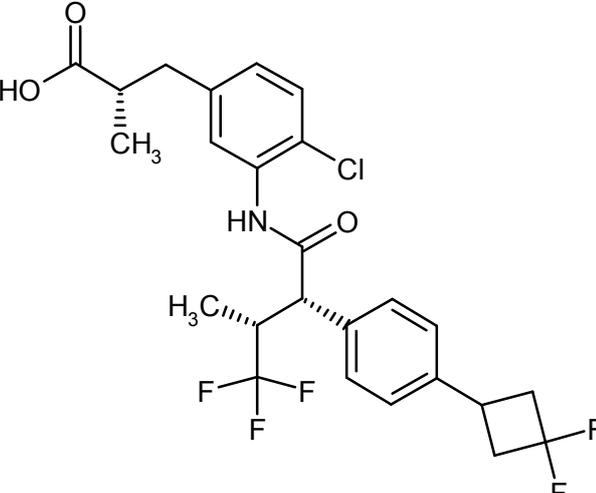
(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
97	<p>Ácido 3-(3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-cianofenil)-2-metilpropanoico</p>  <p>(a partir de 3-(3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-4-cianofenil)-2-metilpropanoato de <i>terc</i>-butilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,07$ min; $m/z = 453/455$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,81 (d, 3H), 1,03 (d, 3H), 2,57-2,73 (m, 2H), 2,85-2,95 (m, 1H), 3,27-3,44 (m, 1H, parcialmente cubierto por la señal de H₂O), 4,02 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,40-7,52 (m, 4H), 7,70 (d, 1H), 10,50 (s, 1H), 12,23 (s a, 1H).</p>

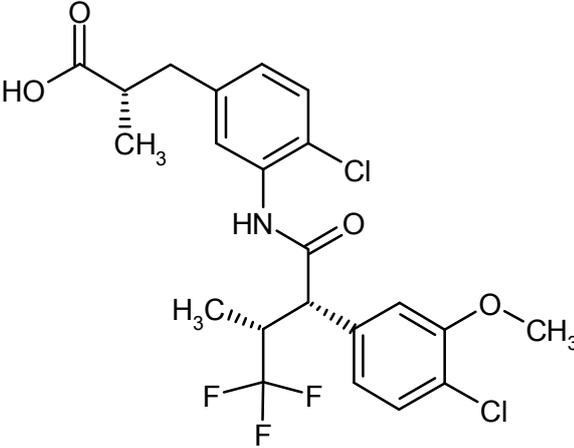
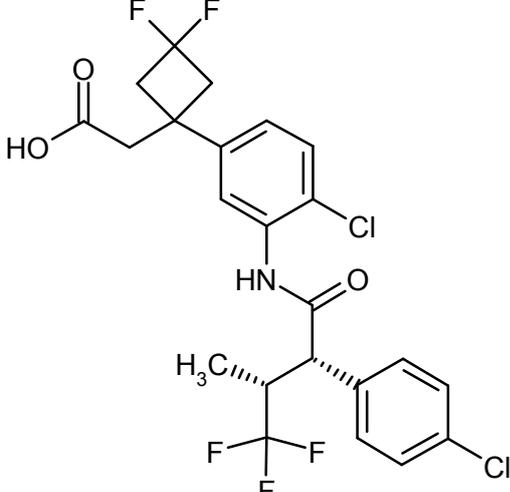
Se prepararon los siguientes ejemplos según las *instrucciones generales de trabajo 3* (escisión de ésteres metílico o etílico para dar los correspondientes ácidos carboxílicos en mezclas de ácido clorhídrico o ácido sulfúrico con ácido acético):

Ejemplo	Nombre / Estructura /Reactantes	Datos analíticos
98	<p>Ácido (2S)-3-[4-cloro-3-((2S,3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil]-butanoil]amino)fenil]-2-metilpropanoico</p>  <p>(a partir de (2S)-3-[4-cloro-3-((2S,3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil]butanoil]amino)fenil]-2-metilpropanoato de etilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,49$ min; $m/z = 536/538$ (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,69 (d, 3H), 1,02 (d, 3H), 1,54 (s, 6H), 2,51-2,62 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de DMSO), 2,78-2,89 (m, 1H), 3,29-3,45 (m, 1H, parcialmente cubierto por la señal de H₂O), 4,14 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 9,80 (s, 1H), 12,14 (s, 1H).</p>

(continuación)

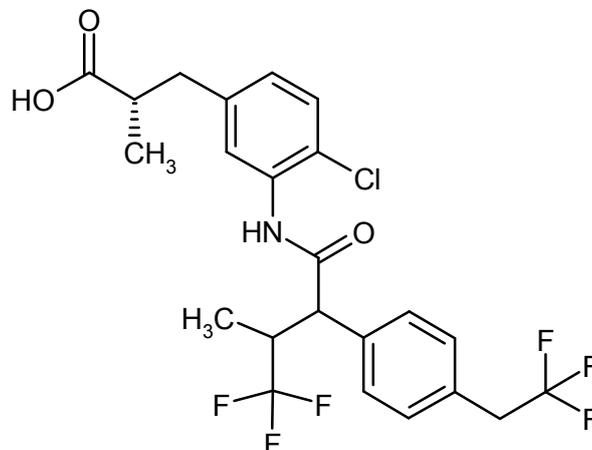
Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
99	<p>Ácido (2S)-3-[4-cloro-3-({4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]butanoil}amino)fenil]-2-metilpropanoico</p>  <p>(a partir de (2S)-3-[4-cloro-3-({4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]butanoil}amino)fenil]-2-metilpropanoato de etilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,39$ min; $m/z = 508/510$ (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,70 (d, 3H), 1,01 (d, 3H), 2,50-2,61 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de DMSO), 2,78-2,90 (m, 1H), 3,29-3,45 (m, 1H, parcialmente cubierto por la señal de H₂O), 3,63 (c, 2H), 4,11 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 9,80 (s, 1H), 12,15 (s, 1H).</p>
100	<p>Ácido (2S)-3-[4-cloro-3-((2S,3R)-2-[4-(3,3-difluorociclobutil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil}amino)fenil]-2-metilpropanoico</p>  <p>(a partir de (2S)-3-[4-cloro-3-((2S,3R)-2-[4-(3,3-difluorociclobutil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil}amino)fenil]-2-metilpropanoato de etilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,24$ min; $m/z = 516/518$ (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 1,01 (d, 3H), 2,46-2,60 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de DMSO), 2,60-2,76 (m, 2H), 2,77-2,87 (m, 1H), 2,91-3,06 (m, 2H), 3,26-3,46 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de H₂O), 4,10 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,33 (t, 3H), 7,42 (d, 3H), 9,76 (s, 1H), 11,86-12,37 (s a, 1H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre /Estructura /Reactantes	Datos analíticos
101	<p>Ácido (2S)-3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-fenil]-2-metilpropanoico</p>  <p>(a partir de (2S)-3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino]fenil]-2-metilpropanoato de etilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,15$ min; $m/z = 492/494$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,83 (d, 3H), 1,02 (d, 3H), 2,46-2,61 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de DMSO), 2,77-2,88 (m, 1H), 3,36-3,47 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,09 (d, 1H), 6,98-7,06 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 9,81 (s, 1H), 12,04-12,26 (s a, 1H).</p>
102	<p>Ácido [1-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3,3-difluorociclobutil]acético</p>  <p>(a partir de [1-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3,3-difluorociclobutil]acetato de etilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,22$ min; $m/z = 524/526$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 2,76 (s, 2H), 2,81-2,94 (m, 2H), 2,95-3,09 (m, 2H), 3,29-3,44 (m, 1H, parcialmente cubierto por la señal de H₂O), 4,15 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,42-7,49 (m, 4H), 7,50 (d, 1H), 9,88 (s, 1H), 12,09-12,24 (s a, 1H).</p>

Ejemplo 103 y Ejemplo 104

Ácido (2S)-3-[4-cloro-3-({4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]butanoil}amino)fenil]-2-metilpropanoico (*diastereómeros 1 y 2*)



- 5 Se separaron después 74 mg (0,15 mmol) de la mezcla isomérica de ácido (2S)-3-[4-cloro-3-({4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]butanoil}amino)fenil]-2-metilpropanoico (ejemplo 99) mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; agente de elución: isohexano/etanol 1:1 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 45 °C]:

Ejemplo 103 (*diastereómero 1*):

- 10 Rendimiento: 39 mg

T_R = 3,72 min; pureza química >98 %; >99 % de [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; agente de elución: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de TFA + 1 % de agua) 70:30 (v/v); flujo: 1 ml/min; temperatura: 45 °C; detección UV: 220 nm].

CL-EM (procedimiento 6): T_R = 1,16 min; m/z = 508/510 (M-H)⁻.

- 15 Ejemplo 104 (*diastereómero 2*):

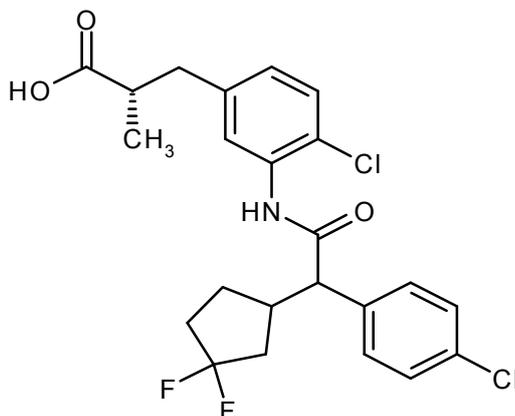
Rendimiento: 39 mg

T_R = 6,09 min; pureza química >98 %; >99 % de [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; agente de elución: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de TFA + 1 % de agua) 70:30 (v/v); flujo: 1 ml/min; temperatura: 45 °C; detección UV: 220 nm].

- 20 CL-EM (procedimiento 6): T_R = 1,16 min; m/z = 508/510 (M-H)⁻.

Ejemplos 105 – 108

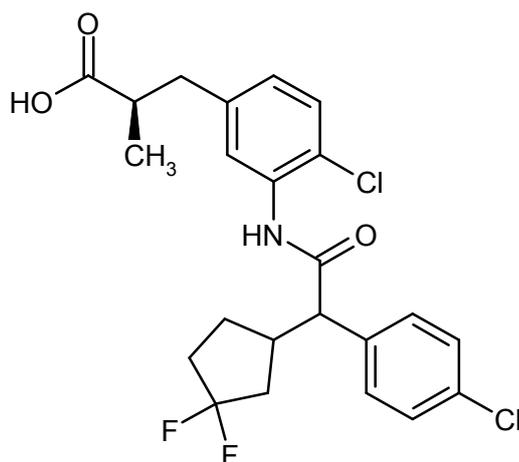
Ácido (2S)-3-(4-cloro-3-[(4-clorofenil)-(3,3-difluorociclopentil)acetil]amino)fenil]-2-metilpropanoico (*isómeros 1 – 4*)



- Se separaron después 205 mg (0,44 mmol) de la mezcla diastereomérica de ácido (2S)-3-(4-cloro-3-[[4-clorofenil)-(3,3-difluorociclopentil)acetil]amino}fenil)-2-metilpropanoico (ejemplo 20) mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralcel OJ-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; agente de elución: isohexano/etanol 70:30 (v/v); flujo: 25 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 25 °C]. Se obtuvieron a este respecto dos fracciones distintas, que estaban formadas respectivamente por una mezcla de dos isómeros. Se separaron de nuevo ambas fracciones en los isómeros individuales mediante una nueva HPLC preparativa en fase quiral [*Fracción 1*: Columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; agente de elución: isohexano/isopropanol 80:20 (v/v); flujo: 20 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 25 °C. *Fracción 2*: Columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; agente de elución: isohexano/etanol 90:10 (v/v); flujo: 20 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 25 °C]:
- 5 Ejemplo 105 (isómero 1):
Rendimiento: 30 mg
 T_R = 15,70 min; pureza química >89,8 %
[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4 mm; agente de elución: isohexano/isopropanol 70:30 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 25 °C]:
- 15 CL-EM (procedimiento 6): T_R = 1,22 min; m/z = 470/472 (M+H)⁺.
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,02 (d, 3H), 1,21-1,35 (m, 1H), 1,45-1,58 (m, 1H), 1,84-2,20 (m, 3H), 2,28-2,43 (m, 1H), 2,53-2,62 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de DMSO), 2,76-2,90 (m, 2H), 3,75 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,32-7,49 (m, 6H), 9,74 (s, 1H), 12,04-12,35 (s a, 1H).
- Ejemplo 106 (isómero 2):
20 Rendimiento: 35 mg
 T_R = 20,07 min; pureza química >98,9 %
[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4 mm; agente de elución: isohexano/isopropanol 70:30 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 25 °C]:
CL-EM (procedimiento 5): T_R = 2,58 min; m/z = 470/472 (M+H)⁺.
- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,02 (d, 3H), 1,52-1,69 (m, 2H), 1,81-1,96 (m, 1H), 1,98-2,29 (m, 3H), 2,52-2,62 (m, 2H, parcialmente cubierto por la señal de DMSO), 2,78-2,92 (m, 2H), 3,78 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 7,33-7,48 (m, 6H), 9,78 (s, 1H), 12,04-12,26 (s a, 1H).
- Ejemplo 107 (isómero 3):
Rendimiento: 37 mg
30 T_R = 14,17 min; pureza química >95,7 %
[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4 mm; agente de elución: isohexano/etanol 90:10 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 25 °C].
CL-EM (procedimiento 5): T_R = 2,57 min; m/z = 470/472 (M+H)⁺.
RMN de ¹H: véase el ejemplo 106 (*isómero 2*).
- 35 Ejemplo 108 (isómero 4):
Rendimiento: 29 mg
 T_R = 17,77 min; pureza química > 99,5 %
[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4 mm; agente de elución: isohexano/etanol 90:10 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 25 °C]:
40 CL-EM (procedimiento 5): T_R = 2,58 min; m/z = 470/472 (M+H)⁺.
RMN de ¹H: véase el ejemplo 105 (*isómero 1*).

Ejemplos 109 – 112

Ácido (2R)-3-(4-cloro-3-[[4-clorofenil)-(3,3-difluorociclopentil)acetil]amino}fenil)-2-metilpropanoico (*isómeros 1 – 4*)



- 5 Se separaron 160 mg (0,32 mmol) de la mezcla diastereomérica de ácido (2*R*)-3-(4-cloro-3-[[4-clorofenil)-(3,3-difluorociclopentil)acetil]amino}fenil)-2-metilpropanoico (ejemplo 21) en los cuatro isómeros mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralcel OJ-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; agente de elución: Isohexano/etanol/metanol 90:5:5 (v/v); flujo: 20 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 25 °C]:

Ejemplo 109 (isómero 1):

Rendimiento: 16,7 mg

T_R = 10,49 min; pureza química >92,8 %

- 10 [columna: Daicel Chiralpak OJ-H, 5 μ m, 250 mm x 4 mm; agente de elución: isohexano/etanol/metanol 90:5:5 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 25 °C].

CL-EM (procedimiento 4): T_R = 1,39 min; m/z = 470/472 (M+H)⁺.

Ejemplo 110 (isómero 2):

Rendimiento: 24,4 mg

T_R = 12,26 min; pureza química >94,7 %

- 15 [columna: Daicel Chiralpak OJ-H, 5 μ m, 250 mm x 4 mm; agente de elución: isohexano/etanol/metanol 90:5:5 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 25 °C].

CL-EM (procedimiento 4): T_R = 1,39 min; m/z = 470/472 (M+H)⁺.

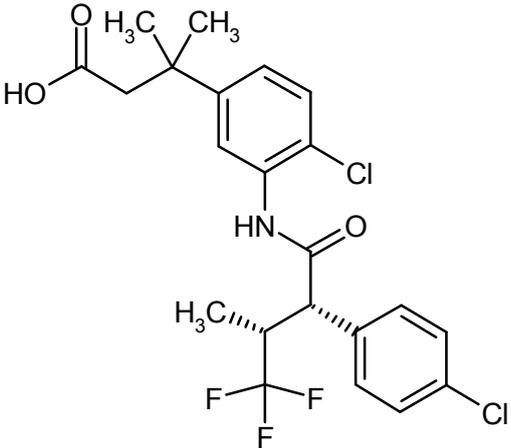
Ejemplo 111 (isómero 3):

Rendimiento: 22 mg

 $T_R = 18,89$ min; pureza química >97,8 %5 [columna: Daicel Chiralpak OJ-H, 5 μ m, 250 mm x 4 mm; agente de elución: Isohexano/etanol/metanol 90:5:5 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 25 °C].CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,39$ min; $m/z = 470/472$ (M+H)⁺.Ejemplo 112 (isómero 4):

Rendimiento: 25 mg

 $T_R = 28,37$ min; pureza química >97,8 %10 [columna: Daicel Chiralpak OJ-H, 5 μ m, 250 mm x 4 mm; agente de elución: isohexano/etanol/metanol 90:5:5 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 25 °C].CL-EM (procedimiento 4): $T_R = 1,39$ min; $m/z = 470/472$ (M+H)⁺.Se preparó el siguiente ejemplo según las *instrucciones generales de trabajo 3*:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Reactantes	Datos analíticos
113	<p>Ácido 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3-metilbutanoico</p>  <p>(a partir de 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3-metilbutanoato de etilo)</p>	<p>CL-EM (procedimiento 6): $T_R = 1,23$ min; $m/z = 476/478$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,31 (s, 6H), 2,53 (s, 2H, parcialmente cubierto por la señal de DMSO), 3,30-3,44 (m, 1H, parcialmente cubierto por la señal de H₂O), 4,14 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,42-7,50 (m, 4H), 7,56 (d, 1H), 9,83 (s, 1H), 11,85-11,97 (s a, 1H).</p>

15 **B. Valoración de la actividad farmacológica**

La actividad farmacológica de los compuestos de acuerdo con la invención puede demostrarse en los ensayos siguientes:

B-1. Estimulación de la guanilatociclasa soluble recombinante (sGC) *in vitro*

20 Se llevaron a cabo los análisis para la estimulación de la guanilatociclasa soluble recombinante (sGC) por los compuestos de acuerdo con la invención con y sin nitroprusiato de sodio, así como con y sin el inhibidor de sGC dependiente de hemo 1*H*-1,2,4-oxadiazolo[4,3-*a*]quinoxalin-1-ona (ODQ) según los procedimientos descritos con detalle en la siguiente bibliografía: M. Hoenicka, E.M. Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer y J.-P. Stasch, "Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: Stimulation by YC-1, nitric oxide, and carbon oxide", *J. Mol. Med.* 77 (1999), 14-23. Se obtiene la guanilatociclasa libre de hemo mediante la adición

25 de Tween 20 al tampón de muestra (al 0,5 % en la concentración final).

La activación de sGC mediante una sustancia de ensayo se indica como la estimulación de x veces de la actividad basal. Se muestra el resultado para el ejemplo 15 en la Tabla 1A y para el ejemplo 17 en la Tabla 1B:

Tabla 1A: Estimulación (x veces) de la guanilatociclasa soluble recombinante (sGC) *in vitro* mediante el ejemplo 15

Concentración del ejemplo 15 [μM]	sGC que contiene hemo			sGC libre de hemo
	Basal (n=8)	+ DEA/NO 0,01 μM	+ ODQ 10 μM	Basal (n=8)
0	1,0 \pm 0,0	6,5 \pm 0,8	4,4 \pm 0,8	1,0 \pm 0,0
0,01	1,1 \pm 0,1	5,9 \pm 0,7	4,6 \pm 0,8	1,7 \pm 0,3
0,1	1,0 \pm 0,1	7,4 \pm 0,8	4,5 \pm 0,6	1,8 \pm 0,2
1,0	0,9 \pm 0,1	8,5 \pm 0,7	4,8 \pm 0,8	3,0 \pm 0,5
10	3,1 \pm 0,3	11,5 \pm 0,9	16,3 \pm 1,3	17,9 \pm 3,1
100	31,6 \pm 2,6	45,9 \pm 3,1	97,3 \pm 7,7	40,3 \pm 6,6

5 **Tabla 1B:** Estimulación (x veces) de la guanilatociclasa soluble recombinante (sGC) *in vitro* mediante el ejemplo 17

Concentración del ejemplo 17 [μM]	sGC que contiene hemo			sGC libre de hemo
	Basal (n=6)	+ DEA/NO 0,01 μM	+ ODQ 10 μM	Basal (n=6)
0	1,0 \pm 0,0	7,9 \pm 0,7	2,8 \pm 0,6	1,0 \pm 0,0
0,01	0,7 \pm 0,2	9,6 \pm 0,8	4,9 \pm 1,2	1,7 \pm 0,2
0,1	0,6 \pm 0,1	8,8 \pm 1,2	5,3 \pm 1,3	2,0 \pm 0,3
1,0	0,6 \pm 0,1	9,8 \pm 1,2	4,5 \pm 1,1	4,1 \pm 0,3
10	1,8 \pm 0,3	10,7 \pm 1,0	8,3 \pm 1,4	22,9 \pm 1,8
100	4,9 \pm 0,7	11,4 \pm 1,2	15,0 \pm 2,0	33,5 \pm 3,3

[DEA/NO = 2-(N,N-dietilamino)diazolato-2-óxido; ODQ = 1H-1,2,4-oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-ona].

10 Resulta evidente por las Tablas 1A y 1B que se consigue una estimulación tanto de la enzima que contiene hemo como de la enzima libre de hemo. Además, la combinación del ejemplo 15 o el ejemplo 17 con 2-(N,N-dietilamino)diazolato-2-óxido (DEA/NO), un donante de NO, no muestra efecto sinérgico, es decir, el efecto de DEA/NO no se potencia, como cabría esperar en un activador de sGC accionado por un mecanismo dependiente de hemo. Además, el efecto del activador de sGC de acuerdo con la invención no se bloquea por 1H-1,2,4-oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-ona (ODQ), un inhibidor dependiente de hemo de la guanilatociclasa soluble, sino que incluso aumenta. Los resultados en las Tablas 1A y 1B prueban por lo tanto el mecanismo de acción de los compuestos de acuerdo con la invención como activadores de la guanilatociclasa soluble.

15 **B-2. Efecto en líneas celulares indicadoras de guanilatociclasa soluble recombinante**

Se determinó el efecto celular de los compuestos de acuerdo con la invención en una línea celular indicadora de guanilatociclasa recombinante, como se describe en F. Wunder *et al.*, *Anal. Biochem.* 339, 104-112 (2005).

Se indican en la Tabla 2 resultados representativos de los compuestos de acuerdo con la invención:

Tabla 2: Efecto activador de sGC en células CHO indicadoras *in vitro*

Nº de ejemplo	CMI [nM]
2	0,3
5	3,0
7	0,2
10	5,2
15	10
17	4,8
18	10
28	1,0
30	0,3
37	10
50	30
53	300
71	10
81	0,3
82	0,23
84	1
87	1
89	3
90	1
96	1
99	10
100	3
102	1
105	30
(CMI = concentración mínima eficaz).	

B-3. Estimulación de la actividad enzimática de sGC

5 La guanilatociclasa soluble (sGC) al estimularse hace reaccionar GTP para dar GMPc y pirofosfato (PPi). El PPi se detecta con la ayuda del ensayo descrito a continuación. La señal generada en el ensayo crece al avanzar la reacción y sirve como medida de la actividad enzimática de sGC a la estimulación dada.

10 Para la realización del ensayo, se disponen 29 μ l de solución enzimática [guanilatociclasa soluble 0-10 nM (preparada según Hönicka *et al.*, J. Mol. Med. 77, 14-23 (1999)) en TEA 50 mM, MgCl₂ 2 mM, 0,1 % de BSA (fracción V), 0,005 % de Brij®, pH 7,5] en una microplaca y se añade 1 μ l de la sustancia a ensayar (en forma de solución diluida en serie en DMSO). Se incuba la preparación durante 10 min a temperatura ambiente. A continuación, se añaden 20 μ l de mezcla de detección [luciferasa de luciémaga 1,2 nM (luciferasa de *Photinus pyralis*, compañía Promega), deshidroluciferina 29 μ M (preparada según Bitler y McElroy, *Arch. Biochem. Biophys.* 72, 358 (1957)), luciferina 122 μ M (compañía Promega), ATP 153 μ M (compañía Sigma) y DTT 0,4 mM (compañía Sigma) en TEA 50 mM, MgCl₂ 2 mM, 0,1 % de BSA (fracción V), 0,005 % de Brij®, pH 7,5]. Se inicia la reacción

enzimática mediante la adición de 20 µl de solución de sustrato [5'-trifosfato de guanosina 1,25 mM (compañía Sigma) en TEA 50 mM, MgCl₂ 2 mM, 0,1 % de BSA (fracción V), 0,005 % de Brij®, pH 7,5] y se mide continuamente por luminometría. Puede determinarse la medida de la estimulación por la sustancia a ensayar respecto a la señal de la reacción no estimulada.

- 5 Mediante la adición de 1*H*-1,2,4-oxadiazolo[4,3-*a*]quinoxalin-1-ona (ODQ) 25 µM a la solución enzimática y posterior incubación durante 30 min, se analiza la activación de la guanilatociclasa soluble libre de hemo y se compara con la estimulación de la enzima nativa.

Se indican en la Tabla 3 resultados representativos de los compuestos de acuerdo con la invención:

Tabla 3: Efecto activador sobre la enzima sGC *in vitro*

Nº de ejemplo	CMI [nM]	CE ₅₀ [nM]
15	10	290
17	7	130
(CMI= concentración mínima eficaz; CE ₅₀ = concentración al 50 % de eficacia máxima).		

10

B-4. Medida radiotelemétrica de la presión arterial y el ritmo cardiaco en ratas SH despiertas

Para las medidas descritas a continuación en ratas SH despiertas, se usa un sistema de telemetría obtenible comercialmente de la compañía Data Sciences International DSI, EE.UU.

- 15 El sistema está compuesto por 3 componentes principales: (1) emisor implantable, (2) receptor que está conectado a través de un multiplexador con un (3) ordenador para adquisición de datos. El equipo de telemetría posibilita una captación continua de presión arterial y ritmo cardiaco en animales despiertos en su hábitat acostumbrado.

- 20 Los análisis se llevan a cabo en ratas hembra adultas espontáneamente hipertensas (ratas SH) con un peso corporal >200 g. Se mantienen los animales de ensayo en jaulas Makrolon de tipo 3 después de la implantación del emisor. Tienen libre acceso a pienso estándar y agua. Se cambia el ritmo día/noche en el laboratorio de ensayo por una iluminación ambiental de 6:00 de la mañana a 19:00 de la tarde.

Se implantan quirúrgicamente en condiciones asépticas los emisores de telemetría usados (TAM PA-C40, DSI) en los animales de ensayo al menos 14 días antes del primer empleo del ensayo. Los animales así instrumentalizados son usables repetidamente después de curar las heridas y asimilar el implante.

- 25 Para la implantación, se anestesian los animales en ayunas con pentobarbital (Nembutal, Sanofi, 50 mg/kg i.p.) y se afeita y desinfecta ampliamente el lado del vientre. Después de abrir la cavidad abdominal a lo largo de la línea alba, se injerta el catéter de medida lleno de líquido del sistema por encima de la bifurcación en dirección craneal en la aorta descendente y se ancla con pegamento de tejido (VetBonD™, 3M). Se fija la carcasa del emisor por vía intraperitoneal en la musculatura de la pared abdominal y se cierra la herida por capas. Se administra después de la operación un antibiótico (Tardomyocel COMP, Bayer AG, 1 ml/kg s.c.) para profilaxis de infección.

30 Desarrollo del ensayo:

Se administran por vía oral con sonda nasogástrica las sustancias a analizar respectivamente a un grupo de animales (n= 6). Se disuelven en mezclas de disolventes adecuados o se suspenden en tilosa al 0,5 % las sustancias de ensayo correspondientemente a un volumen de administración de 5 ml/kg de peso corporal. Se usa un grupo de animales tratado con disolvente como control.

- 35 Se configura el dispositivo de medida de telemetría para 24 animales. Se registra cada ensayo con un número de ensayo.

- 40 Se asigna a las ratas instrumentalizadas residentes en la instalación respectivamente una antena receptora propia (1010 Receiver, DSI). Los emisores implantables son activables desde fuera mediante un interruptor magnético incorporado y se conectan en el desarrollo del ensayo en directo. Las señales radiadas pueden captarse en línea mediante un sistema de adquisición de datos (Dataquest™ A.R.T. para Windows, DSI) y procesarse correspondientemente. El almacenamiento de datos se realiza respectivamente en un archivo abierto para ello que porta el número de ensayo.

En el desarrollo estándar, se miden cada 10 segundos de duración: (1) presión arterial sistólica (PAS), (2) presión arterial diastólica (PAD), (3) presión arterial media (PAM) y (4) ritmo cardiaco (RC).

Se repite la captación de medida dirigida por ordenador en intervalos de 5 minutos. Se corrigen los datos fuente recogidos como valor absoluto en el diagrama con la presión barométrica actual medida y se archivan en datos individuales. Se indican detalles técnicos adicionales en la documentación de la compañía fabricante (DSI).

5 Se realiza la administración de las sustancias de ensayo el día del ensayo a las 9:00. Posteriormente a la administración, se miden los parámetros anteriormente descritos durante 24 horas. Después de terminado el ensayo, se clasifican los datos individuales recogidos con el software de análisis (Dataquest™ A.R.T. Analysis). Se toma como valor de blanco el punto temporal 2 horas antes de la administración de sustancia, de modo que el conjunto de datos seleccionados comprenda el periodo desde las 7:00 del día del ensayo hasta las 9:00 del día siguiente.

10 Se suavizan los datos durante un tiempo preajustable mediante la determinación del valor medio (valor medio de 15 minutos, valor medio de 30 minutos) y se transfieren como fichero de texto a un soporte de datos. Se transfieren los datos de medida así preclasificados y comprimidos a plantillas de Excel y se representan tabularmente.

C. Ejemplos de realización de composiciones farmacéuticas

15 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden transformarse en preparaciones farmacéuticas de la siguiente manera:

Comprimido:

Composición:

20 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidratada, 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (compañía BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg, diámetro 8 mm, radio de la curvatura 12 mm.

Preparación:

25 Se granula la mezcla de compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón con una solución al 5 % (m/m) de la PVP en agua. Se mezcla después del secado el granulado con estearato de magnesio durante 5 minutos. Se comprime esta mezcla con una prensa de comprimidos habitual (formato del comprimido: véase anteriormente). Como valor normativo para la compresión se usa una fuerza compresora de 15 kN.

Suspensión de administración oral:

Composición:

30 1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (al 96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la compañía FMC, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

Una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

35 Se suspende el Rhodigel en etanol y a la suspensión se añade el compuesto de acuerdo con la invención. La adición de agua se realiza con agitación. Hasta completar el hinchamiento del Rhodigel, se agita durante aproximadamente 6 h.

Solución de administración oral:

Composición:

40 500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 20 g de solución oral.

Preparación:

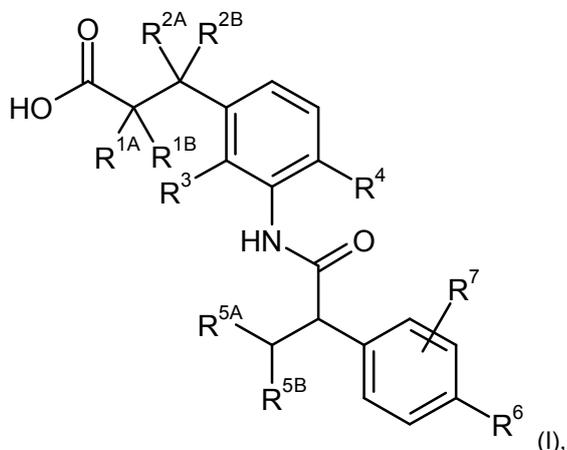
Se suspende el compuesto de acuerdo con la invención en una mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. Se prosigue el proceso de agitación hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

Solución i.v.:

45 Se disuelve el compuesto de acuerdo con la invención a una concentración inferior a la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo, solución isotónica de sal común, solución al 5 % de glucosa y/o solución al 30 % de PEG 400). Se esteriliza por filtración la solución y se enrasa en recipientes de inyección libres de pirógenos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)

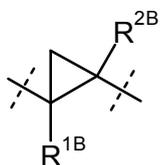


en la que

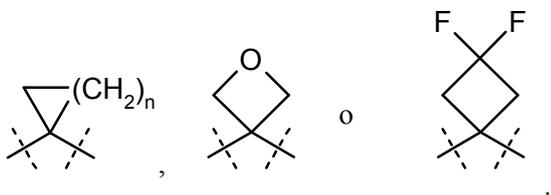
- 5 R^{1A} representa hidrógeno, flúor, metilo, trifluorometilo, etilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, *n*-propilo, ciclopropilo o ciclobutilo,
 R^{1B} representa hidrógeno o metilo,
 R^{2A} representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, etilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo o *n*-propilo,
 R^{2B} representa hidrógeno o metilo,

10 o

R^{1A} y R^{2A} están enlazados entre sí y forman, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, un anillo de ciclopropilo de fórmula

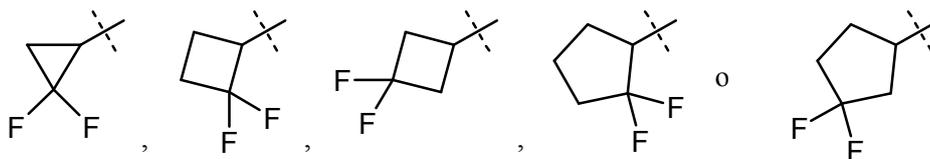


- 15 en la que R^{1B} y R^{2B} tienen los significados anteriormente dados, o R^{2A} y R^{2B} están enlazados entre sí y forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cíclico de fórmula



en las que

- 20 *n* significa el número 1, 2 ó 3,
 R³ representa hidrógeno, flúor, metilo o trifluorometilo,
 R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo o etilo,
 R^{5A} representa metilo, trifluorometilo o etilo,
 R^{5B} representa trifluorometilo, o
 R^{5A} y R^{5B} están enlazados entre sí y forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de
 25 cicloalquilo sustituido con difluor de fórmula



R^6 representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , ciclopropilo o ciclobutilo, en pudiendo estar alquilo C_1-C_4 y alquenilo C_2-C_4 sustituidos hasta tres veces con flúor y ciclopropilo y ciclobutilo hasta dos veces con flúor, y

5 R^7 representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxilo o trifluorometoxilo,

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

2. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

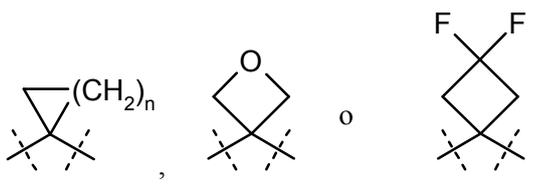
R^{1A} representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, etilo, *n*-propilo, ciclopropilo o ciclobutilo,

R^{1B} representa hidrógeno o metilo,

10 R^{2A} representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, etilo o *n*-propilo,

R^{2B} representa hidrógeno o metilo, o

R^{2A} y R^{2B} están enlazados entre sí y forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cíclico de fórmula



15 en las que

n significa el número 1 ó 2,

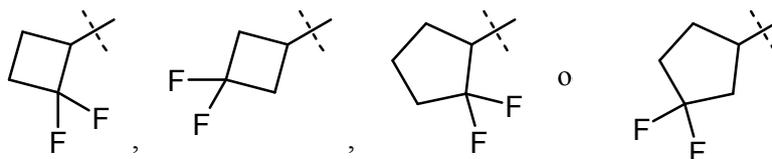
R^3 representa hidrógeno, flúor o metilo,

R^4 representa hidrógeno, flúor, cloro, ciano, metilo o trifluorometilo,

20 R^{5A} representa metilo o etilo,

R^{5B} representa trifluorometilo, o

R^{5A} y R^{5B} están enlazados entre sí y forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de cicloalquilo sustituido con diflúor de fórmula



25 R^6 representa flúor, cloro, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_3 , ciclopropilo o ciclobutilo, pudiendo estar alquilo C_1-C_4 y alquenilo C_2-C_4 sustituidos hasta tres veces con flúor y ciclopropilo y ciclobutilo hasta dos veces con flúor, y

R^7 representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxilo,

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

3. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en la que

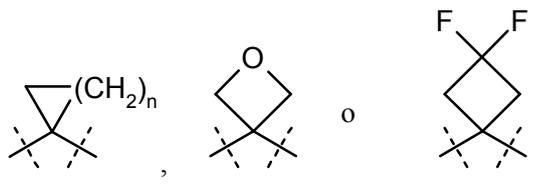
30 R^{1A} representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^{1B} representa hidrógeno,

R^{2A} representa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, etilo o *n*-propilo,

R^{2B} representa hidrógeno o metilo, o

R^{2A} y R^{2B} están enlazados entre sí y forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un grupo cíclico de fórmula



en las que

n significa el número 1 ó 2,

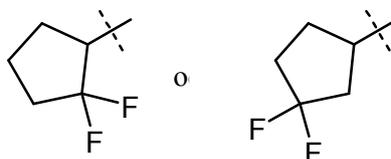
R^3 representa hidrógeno,

R^4 representa flúor, cloro o metilo,

R^{5A} representa metilo,

R^{5B} representa trifluorometilo, o

R^{5A} y R^{5B} están enlazados entre sí y forman, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo de ciclopentilo sustituido con diflúor de fórmula

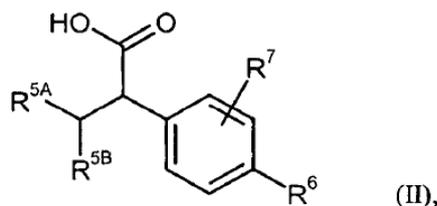


R^6 representa flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, etilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, *terc*-butilo, 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilo, vinilo, 1-fluorovinilo, ciclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, ciclobutilo o 3,3-difluorociclobutilo, y

R^7 representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

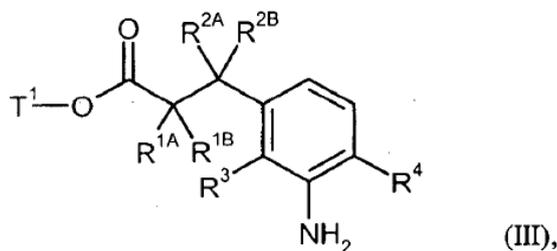
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

4. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** se acopla un ácido carboxílico de fórmula (II)



en la que R^{5A} , R^{5B} , R^6 y R^7 tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 3,

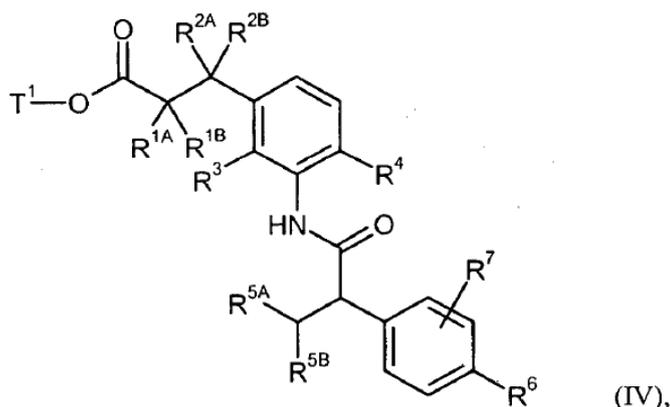
en un disolvente inerte con ayuda de un agente de condensación o a través de la etapa intermedia del correspondiente cloruro de ácido carboxílico en presencia de una base con una amina de fórmula (III)



en la que R^{1A} , R^{1B} , R^{2A} , R^{2B} , R^3 y R^4 tienen los significados dados en las reivindicaciones 1 a 3 y

T^1 representa alquilo C_1-C_4 o bencilo,

para dar una amida de ácido carboxílico de fórmula (IV)



en la que R^{1A} , R^{1B} , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^6 , R^7 y T^1 tienen los significados anteriormente dados, y a continuación se escinde el resto éster T^1 mediante solvolisis básica o ácida o, en el caso de que T^1 represente bencilo, también mediante hidrogenólisis con obtención del ácido carboxílico de fórmula (I)

- 5 y dado el caso los compuestos de fórmula (I) se separan según procedimientos conocidos por el experto en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se hacen reaccionar con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases para dar sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.
5. Compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.
- 10 6. Compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, para el uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, alteraciones de la microcirculación, enfermedades tromboembólicas y arteriosclerosis.
- 15 7. Uso de un compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, alteraciones de la microcirculación, enfermedades tromboembólicas y arteriosclerosis.
8. Medicamento que contiene un compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con uno o varios coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados.
- 20 9. Medicamento que contiene un compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con uno o varios principios activos adicionales seleccionados del grupo compuesto por nitratos orgánicos, donantes de NO, inhibidores de GMPc-PDE, estimulantes de guanilato ciclasa, agentes de acción antitrombótica, antihipertensivos, así como agentes modificadores del metabolismo de las grasas.
- 25 10. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9 para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardiaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, alteraciones de la microcirculación, enfermedades tromboembólicas y arteriosclerosis.