

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 450 567**

51 Int. Cl.:

C07C 62/34 (2006.01)
C07D 249/00 (2006.01)
C07D 277/00 (2006.01)
C07D 311/00 (2006.01)
C07D 231/00 (2006.01)
C07D 271/00 (2006.01)
C07D 221/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2009 E 09741123 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2014 EP 2358656**

54 Título: **Moduladores de GPR40 espirocíclicos**

30 Prioridad:

15.10.2008 US 196271 P

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

25.03.2014

73 Titular/es:

**AMGEN, INC (100.0%)
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799, US**

72 Inventor/es:

**BROWN, SEAN P.;
DRANSFIELD, PAUL;
DU, XIAOHUI;
FU, ZICE;
HOuze, JONATHAN;
JIAO, XIANYUN;
LAI, SUJEN;
LI, AN-RONG;
LIU, JIWEN;
MA, ZHIHUA;
MEDINA, JULIO C.;
PATTAROPONG, VATEE;
SHEN, WANG;
VIMOLRATANA, MARC;
WANG, YINGCAI;
WANG, ZHONGYU;
YU, MING y
ZHU, LIUSHENG**

74 Agente/Representante:

MILTENYI, Peter

ES 2 450 567 T3

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

DESCRIPCIÓN

Moduladores de GPR40 espirocíclicos

La presente invención se refiere a compuestos que pueden modular el receptor acoplado a proteína G, GPR40, a composiciones que comprenden los compuestos y a compuestos para su uso para controlar los niveles de insulina *in vivo* y para el tratamiento de estados tales como diabetes tipo II, hipertensión, cetoacidosis, obesidad, intolerancia a la glucosa e hipercolesterolemia y trastornos relacionados asociados con niveles anómalamente altos o bajos de lipoproteínas, triglicéridos o glucosa en plasma.

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

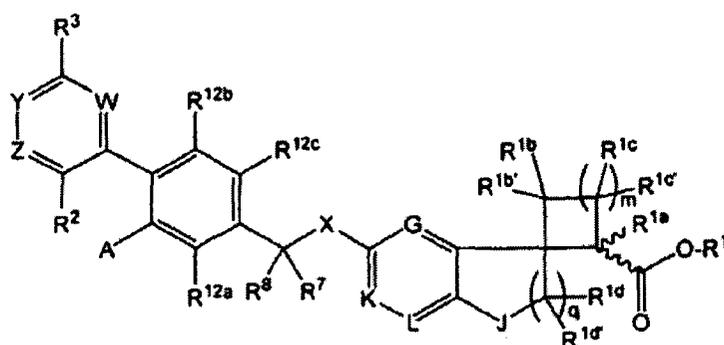
GPR40 es un miembro de la superfamilia de genes de receptores acoplados a proteína G ("GPCR"). Los GPCR son proteínas de membrana caracterizadas por tener siete supuestos dominios transmembrana que responden a una variedad de moléculas activando rutas de señalización intracelulares críticas para una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

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

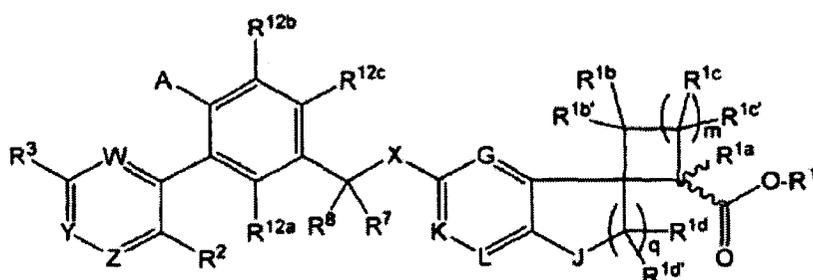
Aunque se han dado a conocer varios compuestos que se notifica que modulan la actividad de GPR40, la prevalencia de diabetes tipo II, obesidad, hipertensión, enfermedad cardiovascular y dislipidemia enfatiza la necesidad de nuevas terapias para tratar eficazmente estos estados.

En el presente documento se proporcionan compuestos, composiciones farmacéuticas y compuestos para su uso para tratar un estado o trastorno tal como diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos tromboticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer o edema.

La presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula I'A o I'B



I'A



I'B

o una sal, un estereoisómero o una mezcla farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que

G se selecciona de N o CR^{11a};

5 K se selecciona de N o CR^{11b};

L se selecciona de N o CR^{11c};

en la que 0 ó 1 de G, L y K es N;

X es O;

J es CH₂;

10 W, Y y Z se seleccionan de N o CR¹³; en la que 0, 1 ó 2 de W, Y y Z es N; y además en la que Z no es N si R² es -F; y A y W, cuando W es C, pueden unirse entre sí para formar un anillo que tiene de 5 a 7 miembros de anillo de los cuales 0 ó 1 es un heteroátomo seleccionado de N, O o S y además en la que el anillo que tiene de 5 a 7 miembros de anillo está opcionalmente sustituido con -alquilo (C₁-C₈), -alquenilo (C₁-C₈), -OH, -O-alquilo (C₁-C₈), -O-alquenilo (C₁-C₈) o halo;

15 A se selecciona de -H, -alquilo (C₁-C₁₂); -alquenilo (C₂-C₁₂); -alquil (C₁-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄); -alquil (C₁-C₁₂)-OH; -alquil (C₁-C₁₂)-O-alquenilo (C₂-C₄); -alquenil (C₂-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄); -alquenil (C₂-C₁₂)-OH; -alquenil (C₂-C₁₂)-O-alquenilo (C₂-C₄); -O-alquilo (C₁-C₁₂); -O-alquenilo (C₂-C₁₂); -O-alquil (C₁-C₄)-arilo; -S-alquilo (C₁-C₁₂); -S-alquenilo (C₂-C₁₂); -S(O)-alquilo (C₁-C₁₂); -S(O)-alquenilo (C₂-C₁₂); -S(O)₂-alquilo (C₁-C₁₂); -S(O)₂-alquenilo (C₂-C₁₂); un heterociclo que comprende de 4 a 7 miembros de anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N, O

20 o S, en el que el heterociclo tiene 0 ó 1 doble enlace entre miembros de anillo y no está sustituido o está sustituido con desde 1 hasta 4 grupos alquilo (C₁-C₂); un -alquil (C₁-C₄)-heterociclilo en el que el heterociclilo del -alquil (C₁-C₄)-heterociclilo comprende de 4 a 7 miembros de anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N, O o S en el que el heterociclo tiene 0 ó 1 doble enlace entre miembros de anillo y no está sustituido o está sustituido con desde 1 hasta 4 grupos alquilo (C₁-C₂); o un -O-heterociclilo en el que el heterociclilo del -O-heterociclilo comprende de 4 a 7 miembros de anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N, O o S, en el que el heterociclo tiene 0 ó 1 doble enlace entre miembros de anillo y no está sustituido o está sustituido con desde 1 hasta 4 grupos alquilo (C₁-C₂); en el que además los grupos alquilo y alquenilo de -alquilo (C₁-C₁₂), -alquenilo (C₂-C₁₂), -alquil (C₁-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₁-C₁₂)-O-H, -alquil (C₁-C₁₂)-O-alquenilo (C₂-C₄), -alquenil (C₂-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquenil (C₂-C₁₂)-OH, -alquenil (C₂-C₁₂)-O-alquenilo (C₂-C₄), -O-alquilo (C₁-C₁₂), -O-alquenilo (C₂-C₁₂) y -O-alquil (C₁-C₄)-arilo no están sustituidos o están sustituidos con desde 1 hasta 4 sustituyentes seleccionados de -F, -Cl, -OH, (= O), -NH₂, NH-alquilo (C₁-C₄), -N(alquilo (C₁-C₄))₂, arilo, -alquilo

(C₁-C₂) no sustituido u -O-alquilo (C₁-C₂) no sustituido;

R¹ es H o -alquilo (C₁-C₆);

R^{1a} se selecciona de -H y -alquilo (C₁-C₄);

R^{1b} se selecciona de -H y -alquilo (C₁-C₄);

5 R^{1b'} se selecciona de -H y -alquilo (C₁-C₄);

R^{1c} se selecciona de -H y -alquilo (C₁-C₄);

R^{1c'} se selecciona de -H y -alquilo (C₁-C₄);

R^{1d} se selecciona en cada caso independientemente de -H, -F y -alquilo (C₁-C₄);

R^{1d'} se selecciona en cada caso independientemente de -H, -F y -alquilo (C₁-C₄);

10 R² se selecciona de -H, -F, -CF₃, -Cl u -O-alquilo (C₁-C₆);

R³ es -H, -F, -Cl, -OH, -alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo (C₁-C₃) o -S-alquilo (C₁-C₂);

R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de -H y -alquilo (C₁-C₄);

R^{11a}, R^{11b} y R^{11c} se seleccionan independientemente de -H, -F, -Cl, -alquilo (C₁-C₄) u -O-alquilo (C₁-C₄);

R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} se seleccionan independientemente de -H, -F, -Cl, -alquilo (C₁-C₄) u -O-alquilo (C₁-C₄);

15 R¹³ se selecciona de -H, -F, -alquilo (C₁-C₄) y -O-alquilo (C₁-C₄);

m es 0 ó 1; y

q se selecciona de 0, 1, 2 ó 3,

en la que el  indica que R^{1a} y -C(=O)-O-R¹ pueden estar unidos a cualquier lado del anillo al que está unido  y se permite una estereoquímica o bien R o bien S;

20 en la que el término "alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, o cíclico, o combinación de los mismos, que está completamente saturado, que tiene el número de átomos de carbono indicado; y

25 en la que el término "alqueno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, o cíclico, o combinación de los mismos, que puede estar mono o poliinsaturado, que tiene el número de átomos de carbono indicado y uno o más dobles enlaces.

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

30 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un estado seleccionado del grupo que consiste en diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos tromboticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema.

35 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o un estado seleccionado del grupo que consiste en diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos tromboticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema.

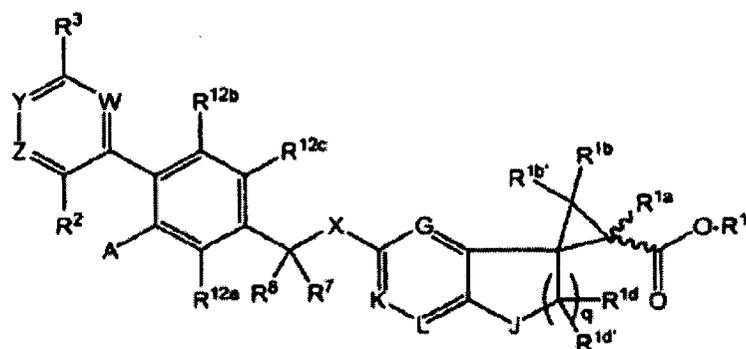
40 En las reivindicaciones dependientes se exponen realizaciones preferidas.

En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I'A o I'B, R² se selecciona de -H, -F, -CF₃ u -O-alquilo (C₁-C₆). En algunas realizaciones R² es -F. En otras realizaciones, R² es -Cl.

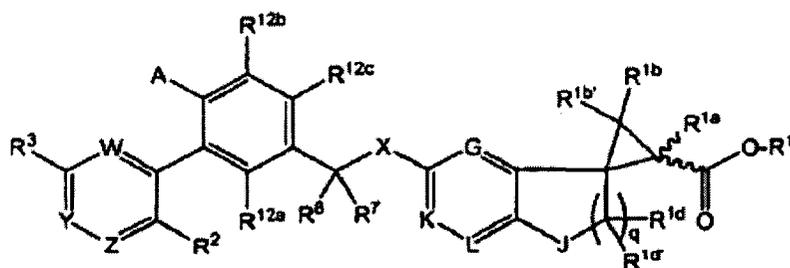
45 En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I'A o I'B, A es A se selecciona de -alquilo (C₁-C₁₂); -alqueno (C₂-C₁₂); -alquil (C₁-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄); -alquil (C₁-C₁₂)-OH; -alquil (C₁-C₁₂)-O-alqueno (C₂-C₄); -alqueno (C₂-C₁₂)-

5 O-alquilo (C₁-C₄); -alqueniil (C₂-C₁₂)-OH; -alqueniil (C₂-C₁₂)-O-alqueniilo (C₂-C₄); -O-alquilo (C₁-C₁₂); -O-alqueniilo (C₂-C₁₂); -O-alquil (C₁-C₄)-arilo; -S-alquilo (C₁-C₁₂); -S-alqueniilo (C₂-C₁₂); -S(O)-alquilo (C₁-C₁₂); -S(O)-alqueniilo (C₂-C₁₂); -S(O)₂-alquilo (C₁-C₁₂); -S(O)₂-alqueniilo (C₂-C₁₂); un heterociclo que comprende de 4 a 7 miembros de anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N, O o S, en el que el heterociclo tiene 0 ó 1 doble enlace entre miembros de anillo y no está sustituido o está sustituido con desde 1 hasta 4 grupos alquilo (C₁-C₂); un -alquil (C₁-C₄)-heterociclilo en el que el heterociclilo del -alquil (C₁-C₄)-heterociclilo comprende de 4 a 7 miembros de anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N, O o S en el que el heterociclo tiene 0 ó 1 doble enlace entre miembros de anillo y no está sustituido o está sustituido con desde 1 hasta 4 grupos alquilo (C₁-C₂); o un -O-heterociclilo en el que el heterociclilo del -O-heterociclilo comprende de 4 a 7 miembros de anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N, O o S, en el que el heterociclo tiene 0 ó 1 doble enlace entre miembros de anillo y no está sustituido o está sustituido con desde 1 hasta 4 grupos alquilo (C₁-C₂); en el que además los grupos alquilo y alqueniilo de -alquilo (C₁-C₁₂), -alqueniilo (C₂-C₁₂), -alquil (C₁-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₁-C₁₂)-O-H, -alquil (C₁-C₁₂)-O-alqueniilo (C₂-C₄), -alqueniil (C₂-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄), -alqueniil (C₂-C₁₂)-OH, -alqueniil (C₂-C₁₂)-O-alqueniilo (C₂-C₄), -O-alquilo (C₁-C₁₂), -O-alqueniilo (C₂-C₁₂) y -O-alquil (C₁-C₄)-arilo no están sustituidos o están sustituidos con desde 1 hasta 4 sustituyentes seleccionados de -F, -Cl, -OH, (=O), -NH₂, NH-alquilo (C₁-C₄), -N(alquilo (C₁-C₄))₂, arilo, -alquilo (C₁-C₂) no sustituido u -O-alquilo (C₁-C₂) no sustituido.

En algunas realizaciones, m es 0 de manera que el compuesto de fórmula I'A o I'B es un compuesto de fórmula II'A o II'B o una sal, estereoisómero o mezcla farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de fórmula II'A o II'B tienen las siguientes estructuras:



II'A



II'B.

20

En algunas realizaciones, R¹ es H de manera que el compuesto es un ácido carboxílico. En otras realizaciones, R¹ es un grupo -alquilo (C₁-C₆) no sustituido tal como un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo o isopropilo. Por tanto, en algunas realizaciones, R¹ es un grupo -CH₃ o uno -CH₂CH₃.

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

25 En algunas realizaciones, cuando están presentes dos o más centros quirales, el compuesto es una mezcla de diastereómeros. En algunas de tales realizaciones, el porcentaje de un diastereómero es superior al 75%, superior al 80%, superior al 85%, superior al 90%, superior al 95%, superior al 98% o superior al 99% basándose en los diastereómeros totales presentes en la mezcla. En otras realizaciones, el compuesto es un diastereómero específico. En algunas realizaciones, el compuesto es una mezcla de enantiómeros. En algunas de tales realizaciones, la mezcla comprende ambos enantiómeros en la que el porcentaje de un enantiómero con respecto a ambos enantiómeros es superior al 75%, superior al 80%, superior al 85%, superior al 90%, superior al 95%, superior al 98% o superior al 99%. En otras realizaciones, el compuesto es un enantiómero individual puro. En algunas realizaciones con un único centro quiral, el compuesto comprende un enantiómero S estereoméricamente puro. En otras realizaciones con un único centro quiral, el compuesto comprende un enantiómero R estereoméricamente puro. En aún otras realizaciones con un único centro quiral, el compuesto comprende una

35

mezcla de enantiómeros S y R.

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

5 La presente memoria descriptiva da a conocer métodos para tratar una enfermedad o un estado seleccionado del grupo que consiste en diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos tromboticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema. Tales métodos incluyen administrar a un sujeto que lo
10 necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las realizaciones. En algunas de tales realizaciones, la enfermedad o el estado es diabetes tipo II. En algunas realizaciones, se administra un compuesto de cualquiera de las realizaciones en combinación con un segundo agente terapéutico. En algunas de tales realizaciones, el segundo agente terapéutico es metformina, es una tiazolidindiona, es un inhibidor de DPP-IV o es un análogo de GLP-1. El segundo agente terapéutico puede administrarse antes, durante o después de la
15 administración del compuesto de cualquiera de las realizaciones.

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

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

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

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

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

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

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

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

50 En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para su uso como medicamento.

La presente memoria descriptiva da a conocer un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para su uso en la modulación de GPR40.

55 La presente memoria descriptiva da a conocer un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para su uso en un método para tratar una enfermedad o un estado seleccionado de diabetes

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

Los compuestos de la invención pueden estimular la secreción de GLP. Las células que se ponen en contacto con compuestos de la invención pueden aumentar la secreción de GLP-1. La presente memoria descriptiva da a conocer un método de estimulación de la secreción de GLP-1 por células. Tales métodos incluyen normalmente poner en contacto una célula que puede producir GLP-1 con un compuesto de cualquiera de las realizaciones expuestas en el presente documento. La administración de los compuestos de la invención a sujetos puede proporcionar niveles aumentados de GLP-1 en el plasma sanguíneo de tales sujetos. Por tanto, en algunas realizaciones, puede usarse un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para estimular la secreción de GLP-1 y aumentar el nivel de GLP-1 en plasma sanguíneo en un sujeto. En algunas de tales realizaciones, los compuestos de la invención tanto estimulan la secreción de GLP-1 como activan GPR40. Por tanto, en algunas realizaciones, los compuestos de la invención tanto estimulan la secreción de GLP-1 como presentan un efecto de incretina mediante la activación de GPR40.

La presente memoria descriptiva da a conocer un método para aumentar los niveles de GLP-1 en el plasma sanguíneo de un sujeto. Tales métodos incluyen normalmente administrar un compuesto de cualquiera de las realizaciones a un sujeto. En algunas de tales realizaciones, el sujeto es un paciente diabético. En otras de tales realizaciones, el sujeto es un paciente obeso. En algunas realizaciones, la presente memoria descriptiva da a conocer un método para estimular la pérdida de peso en un sujeto. En tales realizaciones, se administra un compuesto de cualquiera de las realizaciones a un sujeto en una cantidad eficaz para estimular la pérdida de peso en el sujeto. Los compuestos de la invención pueden administrarse en el estado en ayunas o no en ayunas. Por tanto, en algunas realizaciones, se administra un compuesto de cualquiera de las realizaciones a un sujeto antes de una comida. En algunas de tales realizaciones, el compuesto se administra 2 horas, 1 hora, 30 minutos o 15 minutos antes de una comida. En otras realizaciones, se administra un compuesto de cualquiera de las realizaciones expuestas en el presente documento a un sujeto durante una comida. En otras realizaciones, se administra un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento a un sujeto en el plazo de 2 horas, en el plazo de 1 hora, en el plazo de 30 minutos o en el plazo de 15 minutos desde una comida.

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

Abreviaturas y definiciones

Los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento", tal como se usan en el presente documento, pretenden incluir aliviar o suprimir un estado o una enfermedad y/o sus síntomas relacionados. En algunos casos tratar también puede implicar la prevención de síntomas. Los términos "prevenir", "que previene" y "prevención", tal como se usan en el presente documento, se refieren a un método de retrasar o descartar la aparición de un estado o una enfermedad y/o sus síntomas relacionados, evitando que un sujeto adquiera un estado o una enfermedad o reduciendo el riesgo de un sujeto de adquirir un estado o una enfermedad.

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

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

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

Tal como se usan en el presente documento, las frases "estado o trastorno mediado por GPR40", "enfermedad o estado mediado por GPR40" se refieren a un estado o trastorno caracterizado por una actividad de GPR40 inapropiada, por ejemplo, inferior o superior a la normal. Un estado o trastorno mediado por GPR40 puede estar completa o parcialmente mediado por una actividad de GPR40 inapropiada. Sin embargo, un estado o trastorno

- mediado por GPR40 es uno en el que la modulación de GPR40 da como resultado algún efecto sobre el estado o la enfermedad subyacente (por ejemplo, un modulador de GPR40 da como resultado alguna mejora en el bienestar del paciente, al menos en algunos pacientes). Los estados y trastornos mediados por GPR40 a modo de ejemplo incluyen cáncer y trastornos metabólicos, por ejemplo, diabetes, diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, cetoacidosis, hipoglucemia, trastornos trombóticos, síndrome metabólico, síndrome X y trastornos relacionados, por ejemplo, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia y edema.
- 5 El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se mencione lo contrario, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada o cíclico o una combinación de los mismos, que está completamente saturado, que tiene el número de átomos de carbono indicado (por ejemplo, C₁-C₁₀ significa de uno a diez carbonos). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, metilciclohexilo, dimetilciclohexilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, metilciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutilmetilo, metilciclobutilo, ciclopentilo, metilciclopentilo, ciclopentilmetilo, dimetilciclopentilo y homólogos e isómeros de los mismos, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.
- 10 El término "alqueno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se mencione lo contrario, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada o cíclico o una combinación de los mismos, que puede estar mono o poliinsaturado, que tiene el número de átomos de carbono indicado (es decir, C₂-C₈ significa de dos a ocho carbonos) y uno o más dobles enlaces. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), ciclopentenilo, ciclohexenilo, 5,5-dimetilciclopentenilo, 6,6-dimetilciclohexenilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo y homólogos superiores e isómeros de los mismos.
- 15 El término "alquino", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada o cíclico o una combinación de los mismos, que puede estar mono o poliinsaturado, que tiene el número de átomos de carbono indicado (es decir, C₂-C₈ significa de dos a ocho carbonos) y uno o más triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquino incluyen etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo y homólogos superiores e isómeros de los mismos.
- 20 El término "alcoxilo" se refiere a un grupo de fórmula -O-alquilo en la que alquilo tiene la definición proporcionada anteriormente. Un grupo alcoxilo puede tener un número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo metoxilo (-OCH₃) es un grupo alcoxilo C₁. Los grupos alcoxilo tienen normalmente desde 1 hasta 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupo alcoxilo incluyen metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo, pentoxilo, hexoxilo y heptoxilo.
- 25 El término "cicloalquilo" por sí mismo o en combinación con otros términos representa, a menos que se mencione lo contrario, un tipo cíclico de "alquilo" en el que 3 o más átomos de carbono forman un anillo. Por tanto, se pretende que el término "cicloalquilo" se incluya en el término "alquilo". Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los grupos cicloalquilo incluyen normalmente desde 3 hasta 14 o de 3 a 10 miembros de anillo. Los grupos cicloalquilo pueden ser monocíclicos, bicíclicos o multicíclicos. Por tanto, además de los grupos descritos anteriormente, los grupos cicloalquilo incluyen grupos norbornilo y adamantilo.
- 30 El término "cicloalqueno" por sí mismo o en combinación con otros términos representa, a menos que se mencione lo contrario, un tipo cíclico de "alqueno" en el que 3 o más átomos de carbono forman un anillo que incluye al menos un doble enlace carbono-carbono. Por tanto, se pretende que el término "cicloalqueno" se incluya en el término "alqueno". Los ejemplos de cicloalqueno incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. Los grupos cicloalqueno incluyen normalmente desde 3 hasta 14 o de 3 a 10 miembros de anillo.
- 35 El término "cicloalquino" por sí mismo o en combinación con otros términos representa, a menos que se mencione lo contrario, un tipo cíclico de "alquino" en el que 3 o más átomos de carbono forman un anillo que incluye al menos un triple enlace carbono-carbono. Por tanto, se pretende que el término "cicloalquino" se incluya en el término "alquino". Los ejemplos de cicloalquino incluyen ciclopropinilo, ciclobutinilo, ciclopentilenilo, ciclohexilenilo y cicloheptilenilo. Los grupos cicloalquino incluyen normalmente desde 3 hasta 14 o de 3 a 10 miembros de anillo.
- 40 El término "heterociclilo" por sí mismo o en combinación con otros términos representa, a menos que se mencione lo contrario, un sistema de anillos en el que uno o más miembros de anillo es un heteroátomo seleccionado de N, O o S. El heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo se une al resto de la molécula. También puede unirse un grupo heterociclilo al resto de la molécula a través de un átomo de carbono del anillo. Los grupos heterociclilo incluyen normalmente desde 3 hasta 10 miembros de anillo de los cuales 1, 2 ó 3 son heteroátomos. Los grupos heterociclilo pueden estar saturados o pueden incluir alguna insaturación. Los grupos heterociclilo también pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo y 4,5-dihidroisoxazol-3-ilo.
- 45 El término "heteroalquilo", por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se mencione lo contrario, un radical hidrocarbonado estable de cadena lineal o ramificada o cíclico o combinaciones de los mismos, que consiste en átomos de carbono y desde uno hasta tres heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S y en el que los átomos de nitrógeno y de azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El/los heteroátomo(s) O, N y S puede(n) estar colocado(s) en
- 55

cualquier posición del grupo heteroalquilo. Los ejemplos incluyen $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-CH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{-CH=N-OCH}_3$. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$. Cuando se usa un sufijo tal como (C₂-C₈) para hacer referencia a un grupo heteroalquilo, se pretende que el número de carbonos (de 2 a 8, en este ejemplo) incluya también los heteroátomos. Por ejemplo, se pretende que un grupo heteroalquilo C₂ incluya, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{OH}$ (un átomo de carbono y un heteroátomo que sustituye a un átomo de carbono) y $-\text{CH}_2\text{SH}$.

Para ilustrar adicionalmente la definición de un grupo heteroalquilo, cuando el heteroátomo es oxígeno, un grupo heteroalquilo es un grupo oxialquilo. Por ejemplo, se pretende que oxialquilo (C₂-C₅) incluya, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ (un grupo oxialquilo C₃ con dos átomos de carbono y un oxígeno que sustituye a un átomo de carbono) y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

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

El término "arilo" significa, a menos que se mencione lo contrario, un sustituyente hidrocarbonado, poliinsaturado, aromático, que puede ser un único anillo o múltiples anillos (hasta tres anillos) que están condensados entre sí o unidos covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen desde uno hasta cuatro miembros de anillo de heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S, en el que los átomos de nitrógeno y de azufre están opcionalmente oxidados y el/los átomo(s) de nitrógeno está(n) opcionalmente cuaternizado(s). Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo incluye 1 ó 2 heteroátomos. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula mediante un heteroátomo o mediante un átomo de carbono del anillo. Los ejemplos no limitativos de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 1-pirazolilo, 3-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, dibenzofurilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-benzotiazolilo, 2-benzoxazolilo, 5-benzoxazolilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1H-indazolilo, carbazolilo, α -carbolinilo, β -carbolinilo, γ -carbolinilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 4-quinolilo, 5-quinolilo, 6-quinolilo, 7-quinolilo y 8-quinolilo. Normalmente un grupo arilo se refiere a un grupo aromático que incluye desde 6-10 miembros de anillo de tal manera que es un grupo arilo (C₆-C₁₀). Normalmente, los grupos heteroarilo incluyen de 5 a 10 miembros de anillo de los cuales 1 ó 2 se selecciona de O, N o S.

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

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

Se pretende que cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "alquenilo", "arilo", "heterociclilo" y "heteroarilo") incluya formas tanto sustituidas como no sustituidas del radical indicado, a menos que se indique lo contrario. A continuación se proporcionan sustituyentes preferidos para cada tipo de radical.

Sustituyentes para los radicales alquilo (así como los grupos denominados alquenilo, alquinilo, cicloalquilo y heterociclilo) pueden ser una variedad de grupos seleccionados de: $-\text{OR}'$, $=\text{O}$, $=\text{NR}'$, $=\text{N-OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, R' , $-\text{SR}'$, halógeno, $-\text{OC(O)R}'$, $-\text{C(O)R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC(O)NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C(O)R}'$, $-\text{NR}'\text{-C(O)NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{-SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{NH-C(NH}_2\text{)=NH}$, $-\text{NR}'\text{C(NH}_2\text{)=NH}$, $-\text{NH-C(NH}_2\text{)=NR}'$, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{S(O)R}'$, $-\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$, $-\text{CN}$, $-\text{alquinilo (C}_2\text{-C}_5\text{)}$, $-\text{alquenilo (C}_2\text{-C}_5\text{)}$ y $-\text{NO}_2$, en un número que oscila entre cero y tres, prefiriéndose

5 particularmente los grupos que tienen cero, uno o dos sustituyentes. R', R'' y R''' se refieren cada uno independientemente a hidrógeno; alquilo (C₁-C₈) no sustituido, alqueno (C₂-C₈) y heteroalquilo; arilo no sustituido; heterociclilo no sustituido; heterociclilo sustituido con hasta tres grupos alquilo (C₁-C₂) no sustituidos; arilo sustituido con de uno a tres halógenos, alquilo (C₁-C₂) no sustituido, grupos -O-alquilo (C₁-C₄) y -S-alquilo (C₁-C₄); haloalquilo (C₁-C₄) no sustituido; -alquil (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄) no sustituido; -alquil (C₁-C₄)-arilo no sustituido; o grupos aril-alquilo (C₁-C₄) no sustituidos. Cuando R' y R'' están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 ó 7 miembros. Por ejemplo, se pretende que -NR'R'' incluya 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo.

10 Normalmente, un grupo alquilo tendrá desde cero hasta tres sustituyentes, prefiriéndose los grupos que tienen dos o menos sustituyentes en la presente invención. Más preferiblemente, un radical alquilo no estará sustituido o estará monosustituido. Lo más preferiblemente, un radical alquilo no estará sustituido. A partir de la discusión anterior de sustituyentes, un experto en la técnica entenderá que se pretende que el término "alquilo" incluya grupos tales como trihaloalquilo (por ejemplo, -CF₃ y -CH₂CF₃).

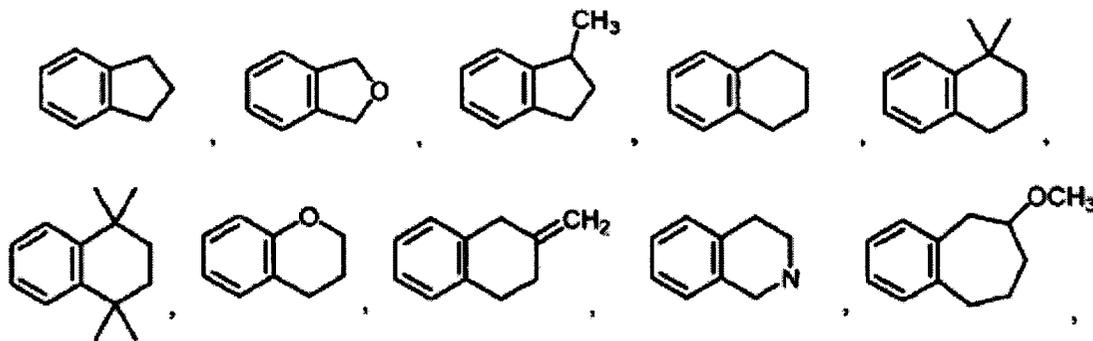
15 Se seleccionan sustituyentes preferidos para los radicales alquilo de: -OR', =O, -NR'R'', -SR', halógeno, -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''CO₂R', -NR'-SO₂NR''R'', -S(O)R', -SO₂R', -SO₂NR''R'', -NR''SO₂R', -CN, -alquinilo (C₂-C₅), -alqueno (C₂-C₅), R' y -NO₂, en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

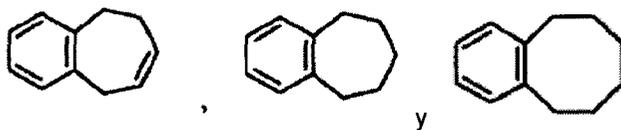
20 De manera similar, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo son variados y se seleccionan de: -halógeno, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)₂R', -NR''C(O)NR''R'', -NH-C(NH₂)=NH, -NR''C(NH₂)=NH, -NH-C(NH₂)=NR', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR''R'', -N₃, -CH(Ph)₂, perfluoroalcoxilo (C₁-C₄) y perfluoroalquilo (C₁-C₄), en un número que oscila entre cero y el número total de valencias abiertas en el sistema de anillos aromáticos; y en los que R', R'' y R''' se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo (C₁-C₈) no sustituido y heteroalquilo; arilo no sustituido y heteroarilo; aril-alquilo (C₁-C₄) no sustituido; aril-O-alquilo (C₁-C₄) no sustituido; -alquinilo (C₂-C₅) no sustituido; y -alqueno (C₂-C₅) no sustituido.

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

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

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término "cicloalquilo benzocondensado" incluya estructuras bicíclicas en las que benceno está condensado con un cicloalcano (o cicloheteroalcano). Para ilustrar, en algunas realizaciones, un "anillo de cicloalquilo benzocondensado" incluye las siguientes estructuras:





Tal como se usa en el presente documento, el término "anillo de cicloalcano (C_5-C_8) heteroaril-condensado" tiene el mismo significado que "anillo de cicloalcano (C_5-C_8) benzocondensado" excepto porque se sustituye el benceno del anillo de cicloalcano (C_5-C_8) benzocondensado por un anillo de heteroarilo de seis miembros que comprende 1 ó 2 átomos de nitrógeno (N). Tal como se indicó en las estructuras mostradas anteriormente, el cicloalcano (C_5-C_8) de anillos de cicloalcano (C_5-C_8) benzocondensados y anillos de cicloalcano (C_5-C_8) heteroaril-condensados puede incluir sólo átomos de carbono, pero también puede incluir uno o más heteroátomos. Tales heteroátomos se seleccionan normalmente de O, N o S. En grupos cicloalquilo benzocondensado y cicloalquilo heteroaril-condensado, el grupo cicloalquilo puede estar unido o bien a la variable L^1 , si está presente, o X o bien puede estar unido a la variable L^2 , si está presente, o Q. Lo mismo es cierto con respecto a la parte aromática o heteroaromática de los grupos cicloalquilo benzocondensado y cicloalquilo heteroaril-condensado.

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

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

Tal como se usa en el presente documento, "solvato" se refiere a un compuesto de la presente invención o una sal del mismo, que incluye adicionalmente una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido mediante fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato. En algunas realizaciones, los compuestos, sales de los compuestos, tautómeros del compuesto y sales de los tautómeros pueden incluir un disolvente o agua de tal manera que el compuesto o la sal es un solvato o hidrato.

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

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

Determinados compuestos de la invención tienen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; se pretenden que los racematos, enantiómeros, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales estén todos abarcados dentro del alcance de la invención. Además, se pretende que atropoisómeros y mezclas de los mismos, tales como los resultantes de la rotación restringida alrededor de dos anillos aromáticos o heteroaromáticos unidos entre sí, estén abarcados dentro del alcance de la invención.

Tal como se usa en el presente documento y a menos que se indique lo contrario, el término "estereoisómero" o "estereoméricamente puro" significa un estereoisómero de un compuesto que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, un compuesto estereoméricamente puro que tiene un centro quiral estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro que tiene dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto

- estereoméricamente puro típico comprende más del 80% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos del 20% en peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más del 90% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos del 10% en peso de los demás estereoisómeros del compuesto, incluso más preferiblemente más del 95% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos del 5% en peso de los demás estereoisómeros del compuesto, y lo más preferiblemente más del 97% en peso de un estereoisómero del compuesto y menos del 3% en peso de los demás estereoisómeros del compuesto. Si la estereoquímica de una estructura o una parte de una estructura no se indica, por ejemplo, con líneas discontinuas o en negrita, la estructura o parte de la estructura debe interpretarse como que abarca todos los estereoisómeros de la misma. Un enlace trazado con una línea ondulada indica que están abarcados ambos estereoisómeros.
- 10 Diversos compuestos de la invención contienen uno o más centros quirales, y pueden existir como mezclas racémicas de enantiómeros, mezclas de diastereómeros o compuestos enantiomérica u ópticamente puros. Esta invención abarca el uso de formas estereoméricamente puras de tales compuestos, así como el uso de mezclas de aquellas formas. Por ejemplo, las mezclas que comprenden cantidades iguales o distintas de los enantiómeros de un compuesto particular de la invención pueden usarse en compuestos para su uso y composiciones de la invención.
- 15 Estos isómeros pueden sintetizarse de manera asimétrica o resolverse usando técnicas convencionales tales como columnas quirales o agentes de resolución quirales. Véanse, por ejemplo, Jacques, J., *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., *et al.* (1997) *Tetrahedron* 33:2725; Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).
- 20 Los compuestos de la invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden radiomarcarse con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Los compuestos radiomarcados son útiles como agentes terapéuticos o profilácticos, reactivos de investigación, por ejemplo, reactivos de ensayo de GPR40, y agentes de diagnóstico, por ejemplo, agentes de obtención de imágenes *in vivo*.
- 25 Se pretende que todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención, ya sean radiactivas o no, estén abarcadas dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, si se dice que una variable es H, esto significa que la variable también puede ser deuterio (D) o tritio (T).

Realizaciones de la invención

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

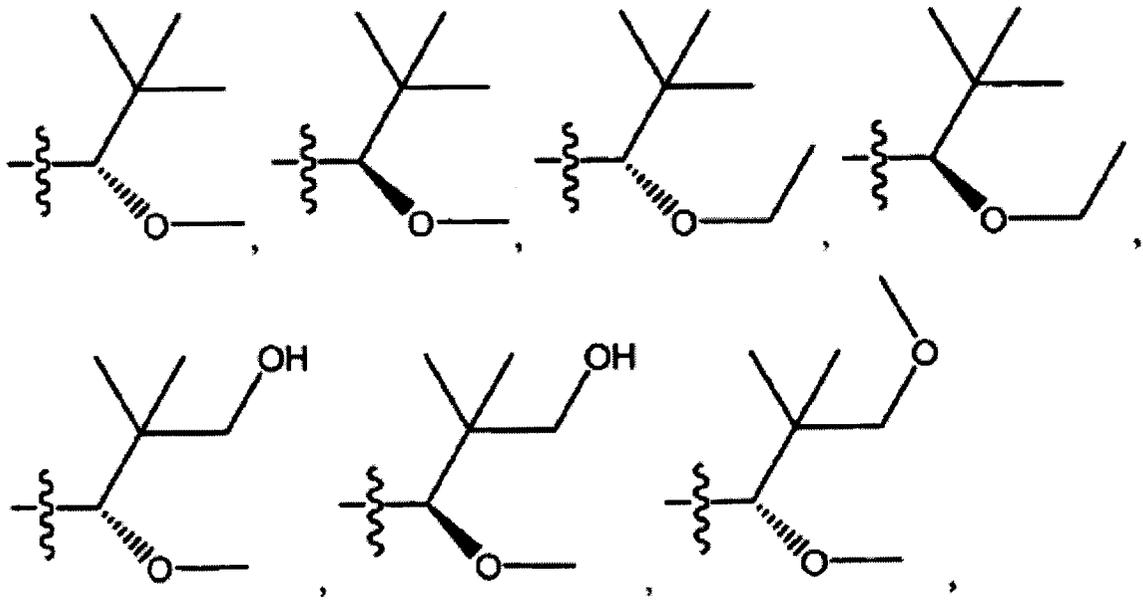
Aunque se cree que los compuestos de la invención ejercen sus efectos interaccionando con GPR40, el mecanismo de acción mediante el cual actúan los compuestos no es una realización limitativa de la invención.

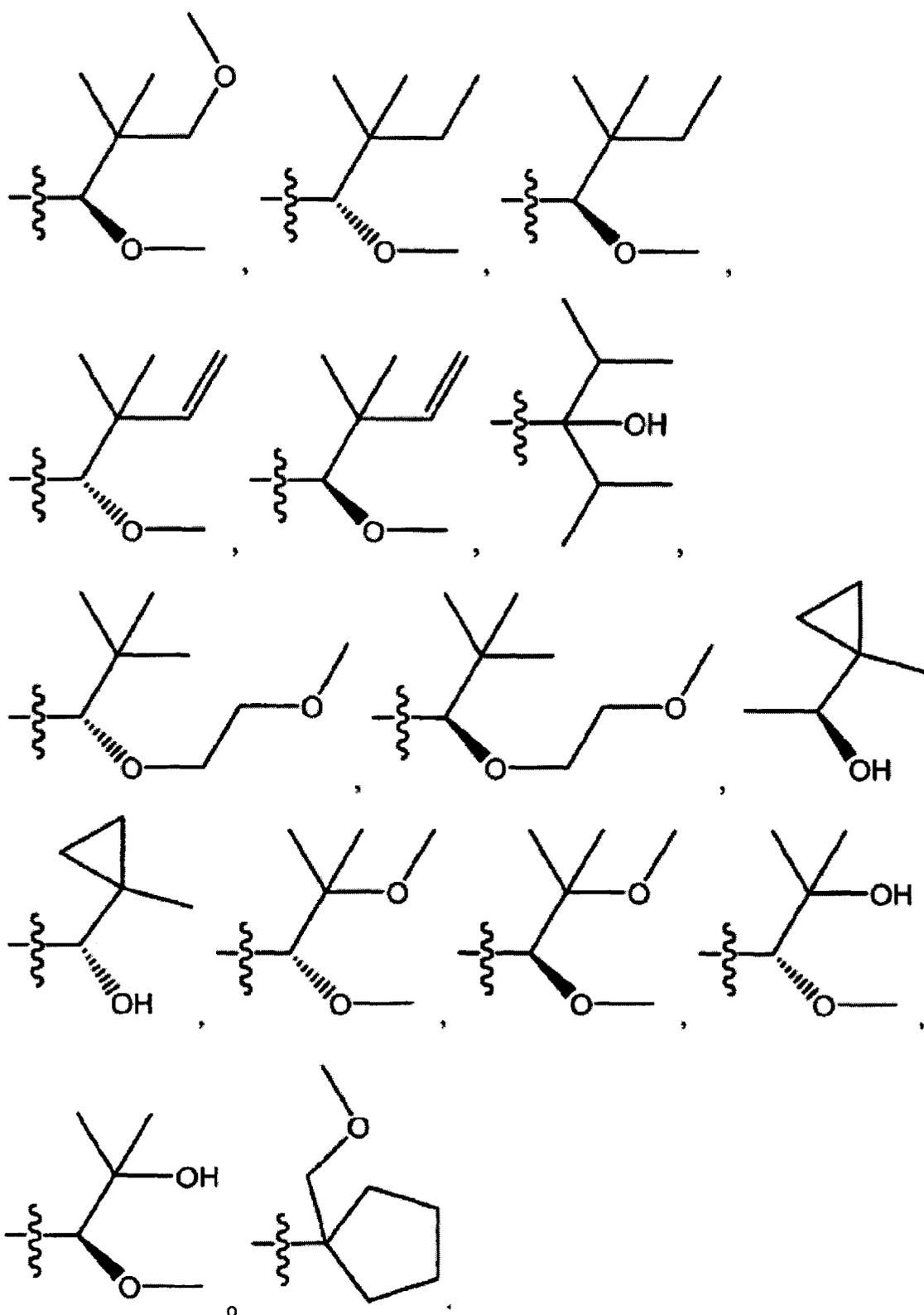
- 45 Los compuestos contemplados por la invención incluyen los compuestos a modo de ejemplo proporcionados en el presente documento.

- En algunas realizaciones del compuesto de fórmula I'A o I'B, A es A se selecciona de -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$); -alquenilo ($\text{C}_2\text{-C}_{12}$); -alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$)-O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$); -alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$)-OH; -alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$)-O-alquenilo ($\text{C}_2\text{-C}_4$); -alqueniil ($\text{C}_2\text{-C}_{12}$)-O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$); -alqueniil ($\text{C}_2\text{-C}_{12}$)-OH; -alqueniil ($\text{C}_2\text{-C}_{12}$)-O-alquenilo ($\text{C}_2\text{-C}_4$); -O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$); -O-alquenilo ($\text{C}_2\text{-C}_{12}$); -O-alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-arilo; -S-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$); -S-alquenilo ($\text{C}_2\text{-C}_{12}$); -S(O)-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$); -S(O)-alquenilo ($\text{C}_2\text{-C}_{12}$); -S(O)₂-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$); -S(O)₂-alquenilo ($\text{C}_2\text{-C}_{12}$); un heterociclo que comprende de 4 a 7 miembros de anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N, O o S, en el que el heterociclo tiene 0 ó 1 doble enlace entre miembros de anillo y no está sustituido o está sustituido con desde 1 hasta 4 grupos alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$); un -alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-heterociclilo en el que el heterociclilo del -alquil ($\text{C}_1\text{-C}_4$)-heterociclilo comprende de 4 a 7 miembros de anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N, O o S en el que el heterociclo tiene 0 ó 1 doble enlace entre miembros de anillo y no está sustituido o está sustituido con desde 1 hasta 4 grupos alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$); o un -O-heterociclilo en el que el heterociclilo del -O-heterociclilo comprende de 4 a 7 miembros de anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N, O o S, en el que el heterociclo tiene 0 ó 1 doble enlace entre miembros de anillo y no está sustituido o está sustituido con desde 1 hasta 4 grupos alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_2$); en el que además los grupos alquilo y alquenilo de -alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$), -alquenilo ($\text{C}_2\text{-C}_{12}$), -alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$)-O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), -alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$)-O-H, -alquil ($\text{C}_1\text{-C}_{12}$)-O-alquenilo ($\text{C}_2\text{-C}_4$), -alqueniil ($\text{C}_2\text{-C}_{12}$)-O-alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), -alqueniil ($\text{C}_2\text{-C}_{12}$)-OH, -alqueniil ($\text{C}_2\text{-C}_{12}$)-O-

alquenilo (C₂-C₄), -O-alquilo (C₁-C₁₂), -O-alquenilo (C₂-C₁₂) y -O-alquil (C₁-C₄)-arilo no están sustituidos o están sustituidos con desde 1 hasta 4 sustituyentes seleccionados de -F, -Cl, -OH, (=O), -NH₂, NH-alquilo (C₁-C₄), -N(alquilo (C₁-C₄))₂, arilo, -alquilo (C₁-C₂) no sustituido u -O-alquilo (C₁-C₂) no sustituido.

5 En algunas realizaciones, A se selecciona de -alquilo (C₄-C₁₂), -alquenilo (C₄-C₁₂), -alquil (C₃-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄),
 -alquil (C₃-C₁₂)-OH, -alquenil (C₃-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquenil (C₃-C₁₂)-OH, -O-alquilo (C₄-C₁₂), -O-alquenilo
 (C₄-C₁₂), un heterociclo que comprende de 4 a 7 miembros de anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos
 10 seleccionados de N u O, en el que el heterociclo tiene 0 ó 1 doble enlace entre miembros de anillo y no está
 sustituido o está sustituido con desde 1 hasta 4 grupos alquilo (C₁-C₂), un -alquil (C₁-C₄)-heterociclilo en el que el
 heterociclilo del -alquil (C₁-C₄)-heterociclilo comprende de 4 a 7 miembros de anillo de los cuales 1 ó 2 son
 heteroátomos seleccionados de N u O, en el que el heterociclo tiene 0 ó 1 doble enlace entre miembros de anillo y no está
 15 sustituido o está sustituido con desde 1 hasta 4 grupos alquilo (C₁-C₂), en el que además los grupos alquilo y
 alquenilo de -alquilo (C₄-C₁₂), -alquenilo (C₄-C₁₂), -alquil (C₃-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₃-C₁₂)-O-H, -alquenil
 (C₃-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquenil (C₃-C₁₂)-OH, -O-alquilo (C₄-C₁₂) u -O-alquenilo (C₄-C₁₂) no están sustituidos o
 están sustituidos con desde 1 hasta 4 sustituyentes seleccionados de -F, -Cl, -OH, (=O), -NH₂, NH-alquilo (C₁-C₄),
 -N(alquilo (C₁-C₄))₂, arilo, -O-alquilo (C₁-C₂) no sustituido o -alquilo (C₁-C₂) no sustituido. En algunas de tales
 20 realizaciones, A se selecciona de -alquilo (C₄-C₁₂), -alquenilo (C₄-C₁₂), -alquil (C₃-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquil
 (C₃-C₁₂)-OH, -alquenil (C₃-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquenil (C₃-C₁₂)-OH, -O-alquilo (C₄-C₁₂) u -O-alquenilo (C₄-C₁₂),
 en el que los grupos alquilo y alquenilo de -alquilo (C₄-C₁₂), -alquenilo (C₄-C₁₂), -alquil (C₃-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄),
 -alquil (C₃-C₁₂)-O-H, -alquenil (C₃-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquenil (C₃-C₁₂)-OH, -O-alquilo (C₄-C₁₂) u -O-alquenilo
 (C₄-C₁₂) no están sustituidos o están sustituidos con desde 1 hasta 4 sustituyentes seleccionados de -F, -Cl, -OH,
 (=O), -NH₂, NH-alquilo (C₁-C₄), o -N(alquilo (C₁-C₄))₂, -O-alquilo (C₁-C₂) no sustituido o -alquilo (C₁-C₂) no sustituido.
 25 En algunas de tales realizaciones, A se selecciona de -alquilo (C₄-C₁₂), -alquenilo (C₄-C₁₂), -alquil (C₃-C₁₂)-O-alquilo
 (C₁-C₄), -alquil (C₃-C₁₂)-OH, -alquenil (C₃-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquenil (C₃-C₁₂)-OH, en el que los grupos alquilo y
 alquenilo de -alquilo (C₄-C₁₂), -alquenilo (C₄-C₁₂), -alquil (C₃-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₃-C₁₂)-O-H, -alquenil
 (C₃-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄) o -alquenil (C₃-C₁₂)-OH, no están sustituidos o están sustituidos con desde 1 hasta 4
 30 sustituyentes seleccionados de -F, -OH, -O-alquilo (C₁-C₂) no sustituido o -alquilo (C₁-C₂) no sustituido. En algunas
 de tales realizaciones, A se selecciona de -alquilo (C₄-C₁₂), -alquenilo (C₄-C₁₂), -alquil (C₃-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄),
 -alquil (C₃-C₁₂)-OH, -alquenil (C₃-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquenil (C₃-C₁₂)-OH, en el que los grupos alquilo y
 alquenilo de -alquilo (C₄-C₁₂), -alquenilo (C₄-C₁₂), -alquil (C₃-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₃-C₁₂)-O-H, -alquenil
 (C₃-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄) o -alquenil (C₃-C₁₂)-OH, no están sustituidos o están sustituidos con de 1 a 4 sustituyentes
 35 seleccionados de -F, -OH, -O-alquilo (C₁-C₂) no sustituido o -alquilo (C₁-C₂) no sustituido. En algunas de tales
 realizaciones, A es un grupo cicloalquilo o cicloalquenilo de 5 a 7 miembros que comprende desde 1 hasta 4 grupos
 metilo. En otras realizaciones, A es un -alquil (C₃-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₃-C₁₂)-OH, -alquenil (C₃-C₁₂)-O-
 alquilo (C₁-C₄) o -alquenil (C₃-C₁₂)-OH. En algunas realizaciones, cada uno de los grupos alquilo y alquenilo del
 -alquil (C₃-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₃-C₁₂)-OH, -alquenil (C₃-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄) o -alquenil (C₃-C₁₂)-OH no
 40 están sustituidos mientras que en otras realizaciones, cada uno está sustituido con de 1 a 4 sustituyentes
 seleccionados de -OH, -O-alquilo (C₁-C₂) no sustituido o -alquilo (C₁-C₂) no sustituido. En algunas realizaciones, A
 es un -alquil (C₄-C₈)-O-alquilo (C₁-C₂), -alquil (C₄-C₈)-OH, -alquenil (C₄-C₈)-O-alquilo (C₁-C₂) o -alquenil (C₄-C₈)-OH
 y cada uno de los grupos alquilo y alquenilo de -alquil (C₄-C₈)-O-alquilo (C₁-C₂), -alquil (C₄-C₈)-OH, -alquenil (C₄-C₈)-
 O-alquilo (C₁-C₂) o -alquenil (C₄-C₈)-OH no están sustituidos o están sustituidos con 1 sustituyente seleccionado de
 -OH, -O-alquilo (C₁-C₂) no sustituido o -alquilo (C₁-C₂) no sustituido. En algunas de tales realizaciones, al menos uno
 45 de los grupos alquilo o alquenilo está ramificado o comprende un anillo cicloalquilo C₃-C₇. Por tanto, en algunas
 realizaciones, A se selecciona de

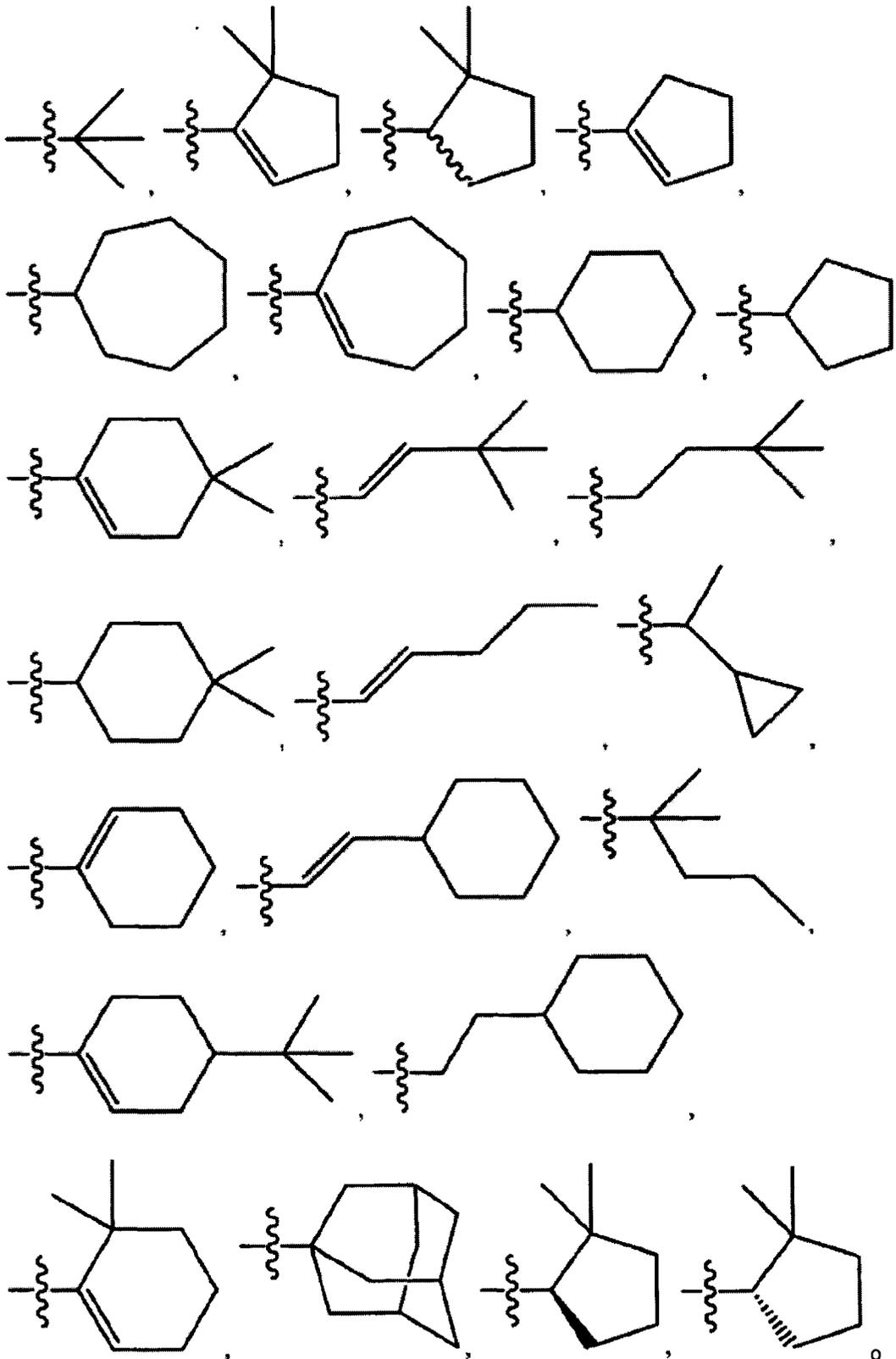


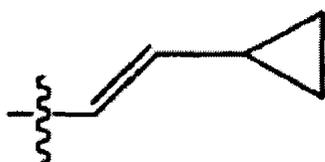


En algunas realizaciones, A se selecciona de alquilo (C₁-C₁₂), alqueno (C₂-C₁₂), -O-alquilo (C₁-C₁₂), -O-alqueno (C₂-C₁₂) u -O-alquil (C₁-C₄)-arilo.

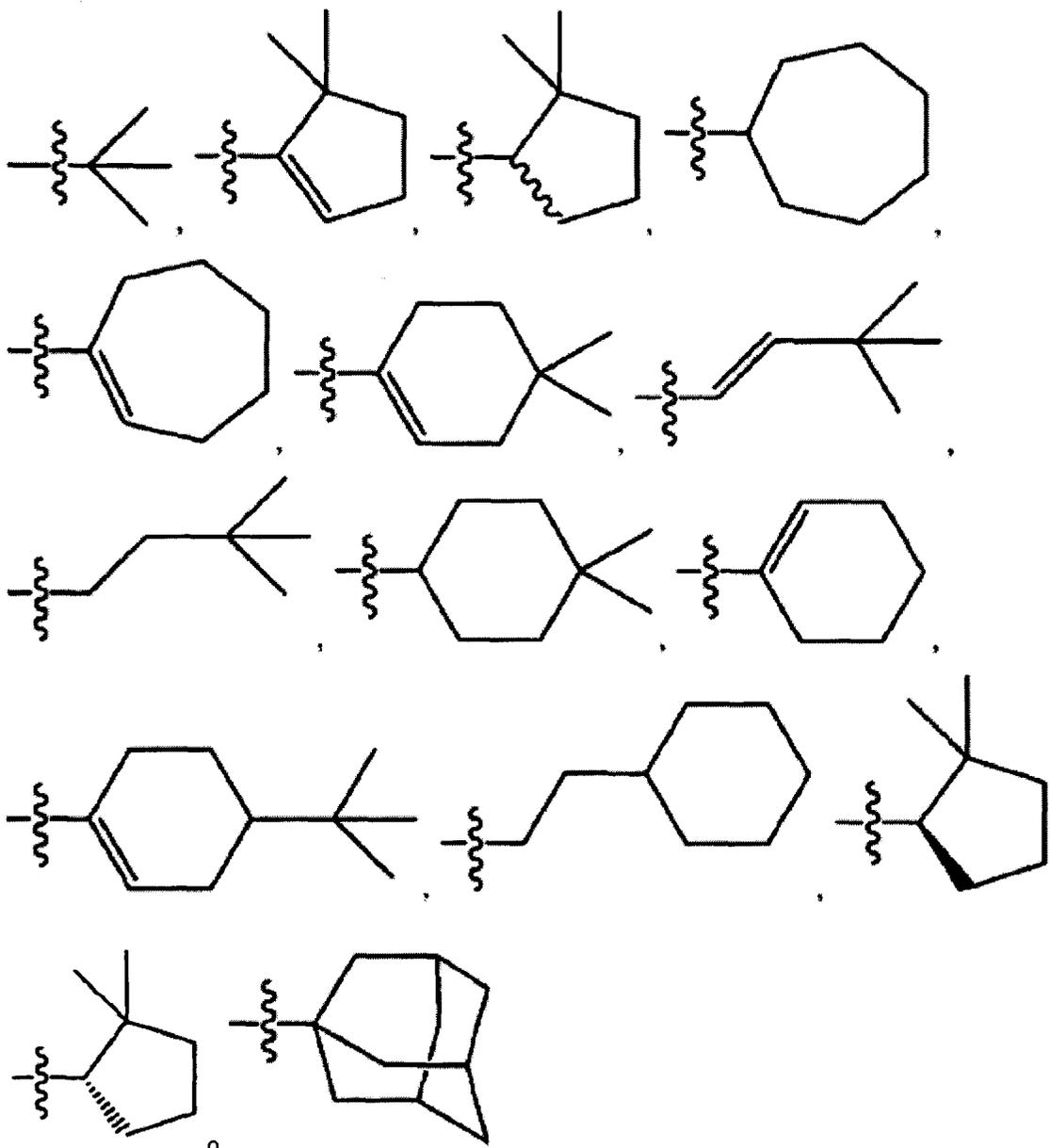
- 5 En algunas realizaciones, A se selecciona de un grupo alquilo (C₄-C₁₀) ramificado, un grupo alqueno (C₄-C₁₀), un grupo alquilo (C₇-C₁₂) bicíclico, un grupo cicloalquilo (C₅-C₇) sustituido o no sustituido o un grupo cicloalqueno (C₅-C₇) sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, A es un grupo cicloalquilo (C₅-C₇) no sustituido, un grupo cicloalquilo (C₅-C₇) sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo, un grupo cicloalqueno (C₅-C₇) no sustituido o un grupo cicloalqueno (C₅-C₇) sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo. En algunas de tales realizaciones, R³ es metoxilo. En

algunas de tales realizaciones, R^2 es H mientras que en otras de tales realizaciones, R^2 es F. En algunas de tales realizaciones, A se selecciona de





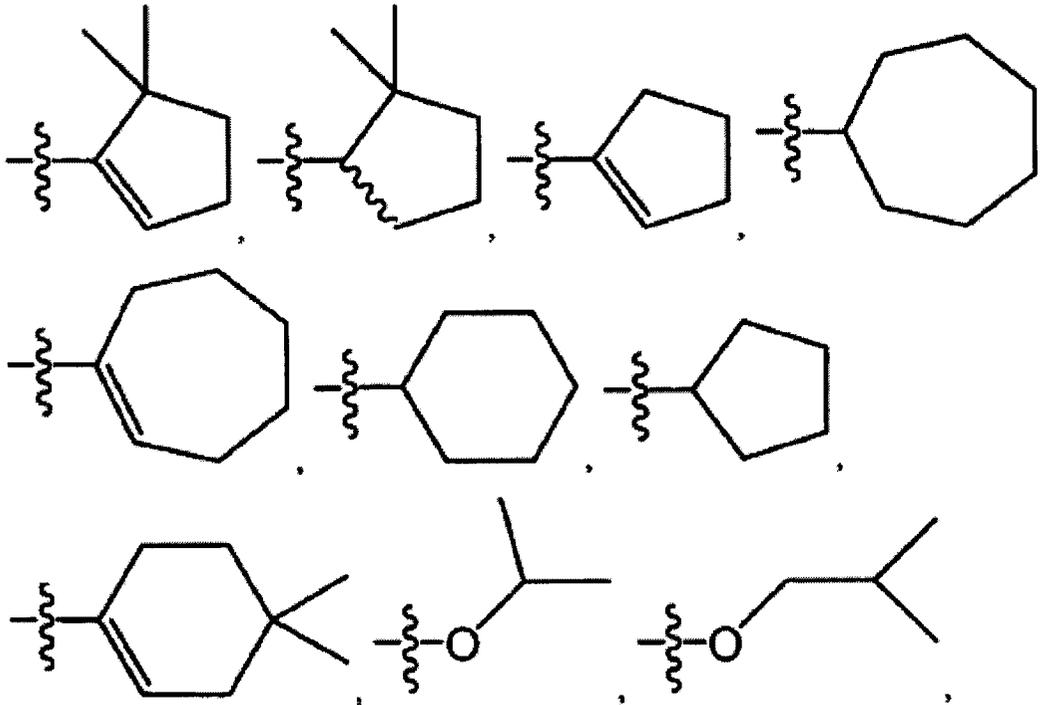
En algunas de tales realizaciones, A se selecciona de

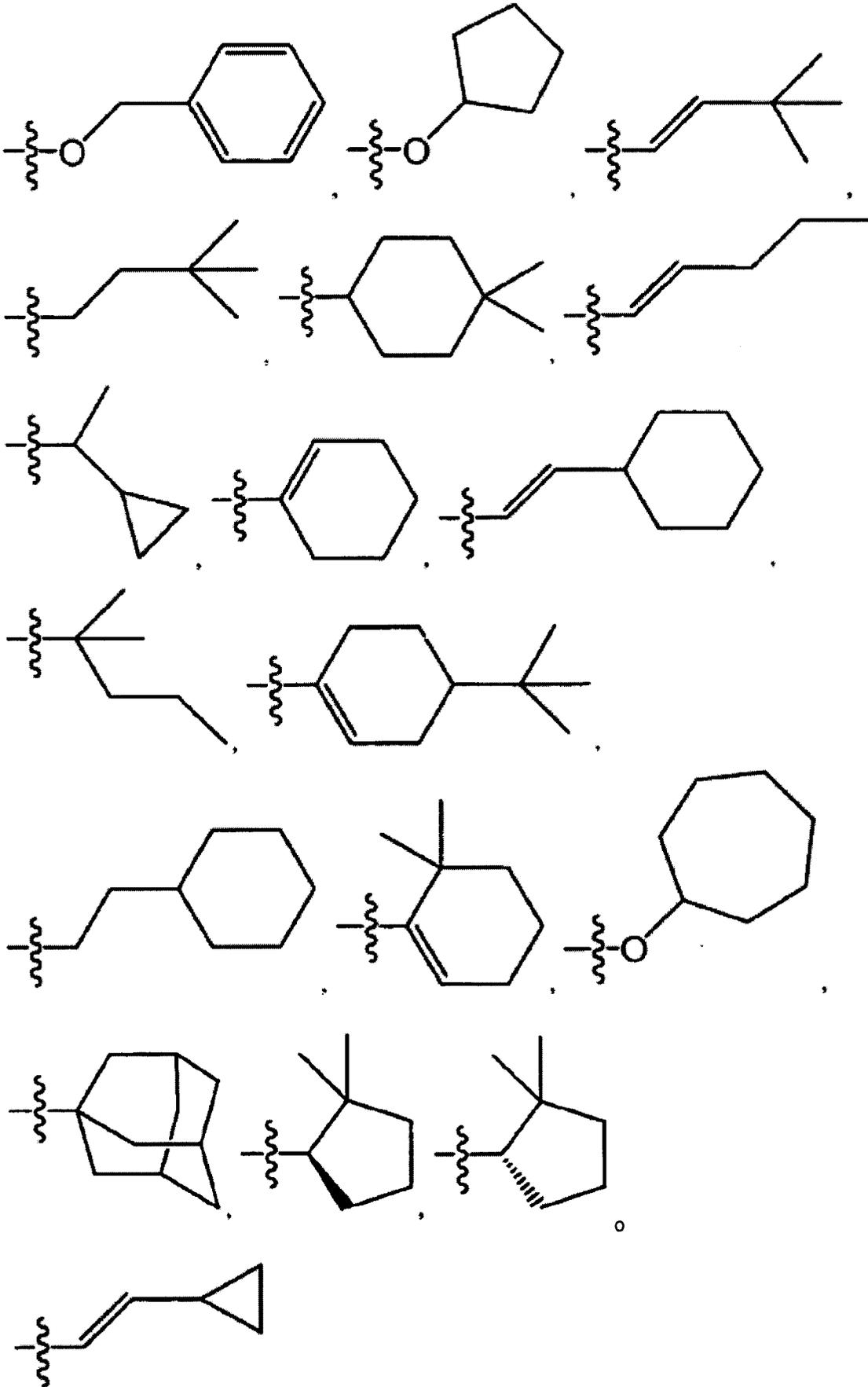


- 5 En algunas realizaciones, A se selecciona de alquilo (C₃-C₁₀) o alquenilo (C₄-C₁₀). En algunas de tales realizaciones, A es t-butilo. En otras de tales realizaciones, A es un grupo ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo no sustituido u opcionalmente sustituido. En algunas de tales realizaciones, A es un grupo ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo no sustituido. En algunas de tales realizaciones, A es un grupo ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos alquilo (C₁-C₄). En algunas de tales realizaciones, A es un grupo ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo sustituido con un grupo t-butilo. En otras de tales realizaciones A es un grupo ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo sustituido con 1 ó 2 grupos metilo. En algunas de tales realizaciones, A es un grupo ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo no sustituido u opcionalmente sustituido. En algunas de tales realizaciones, A es un grupo ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo no sustituido. En algunas de tales realizaciones, A es un grupo ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos alquilo (C₁-C₄). En algunas de tales realizaciones, A es un grupo ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo sustituido con un grupo t-butilo. En otras de tales realizaciones A es un grupo ciclopentenilo, ciclohexenilo o
- 10
- 15

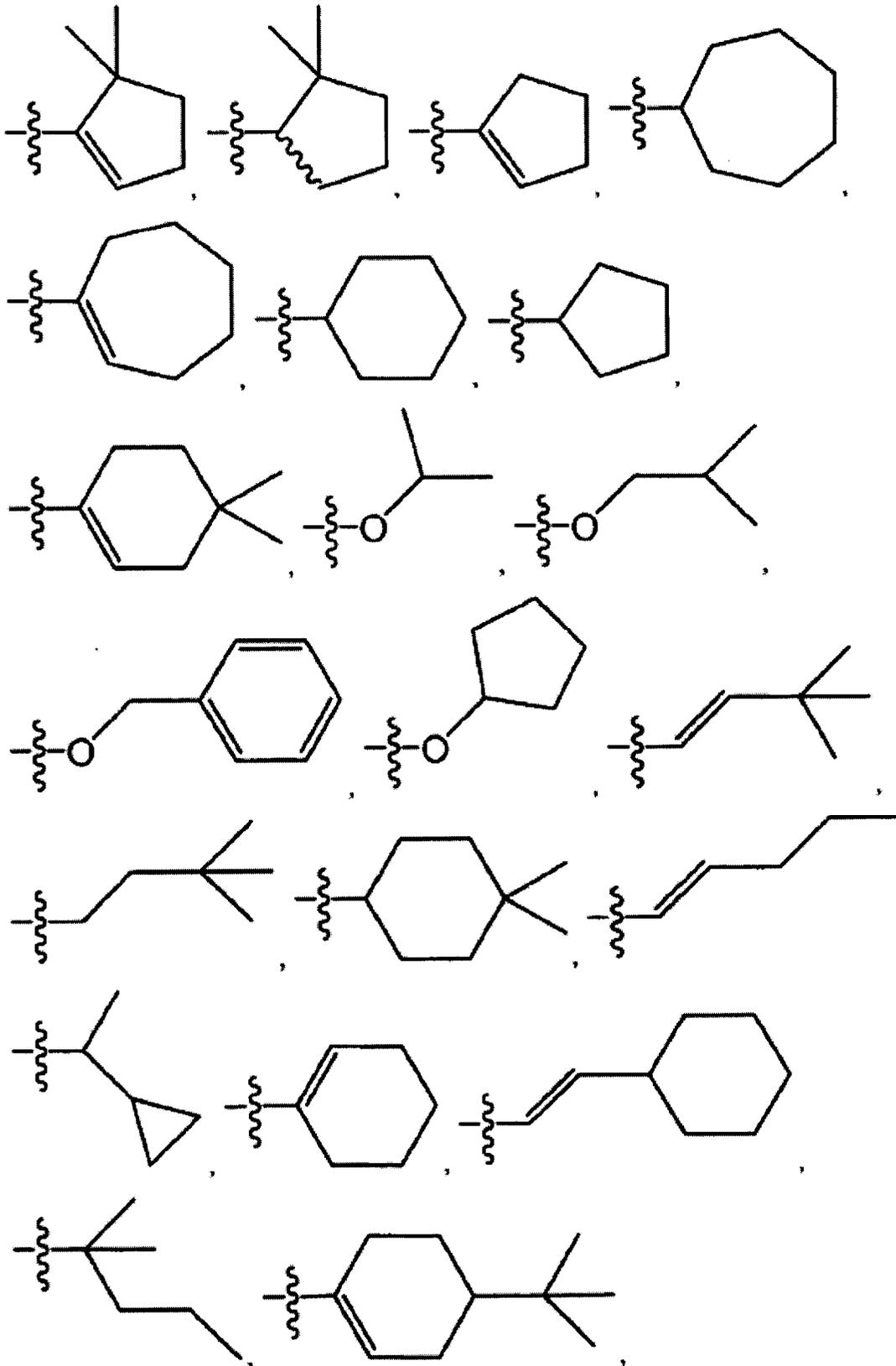
cicloheptenilo sustituido con 1 ó 2 grupos metilo.

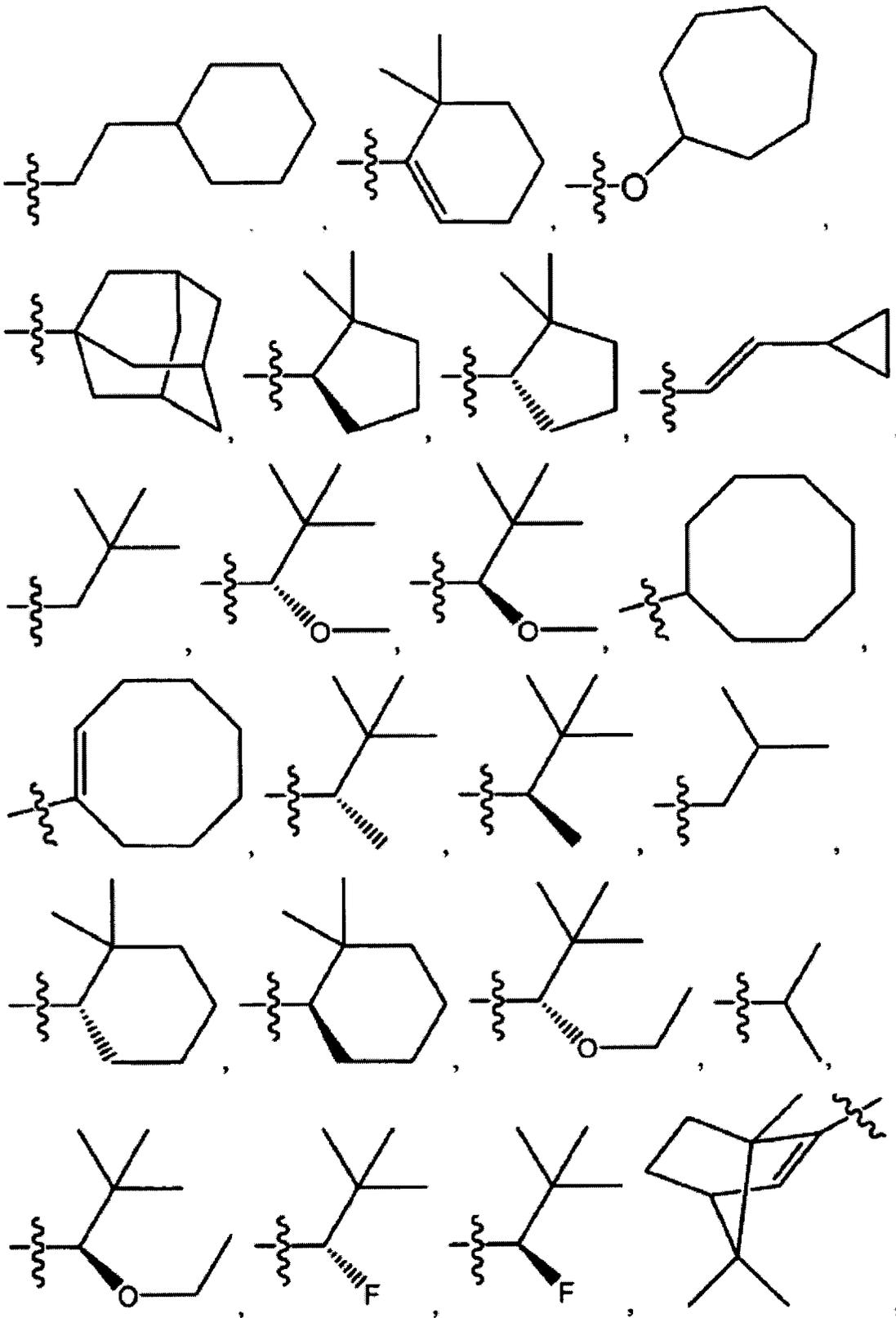
En algunas realizaciones, A se selecciona de

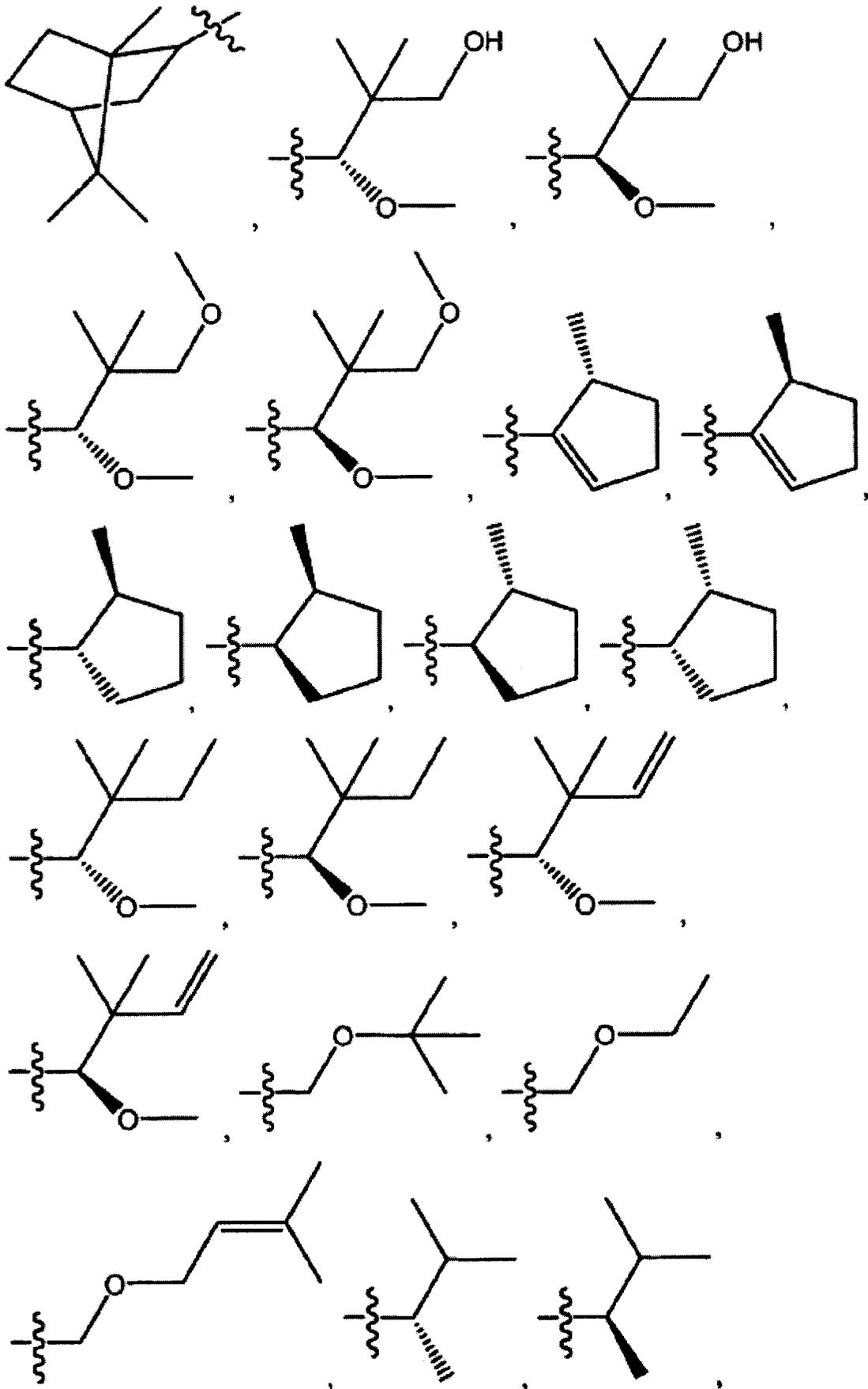


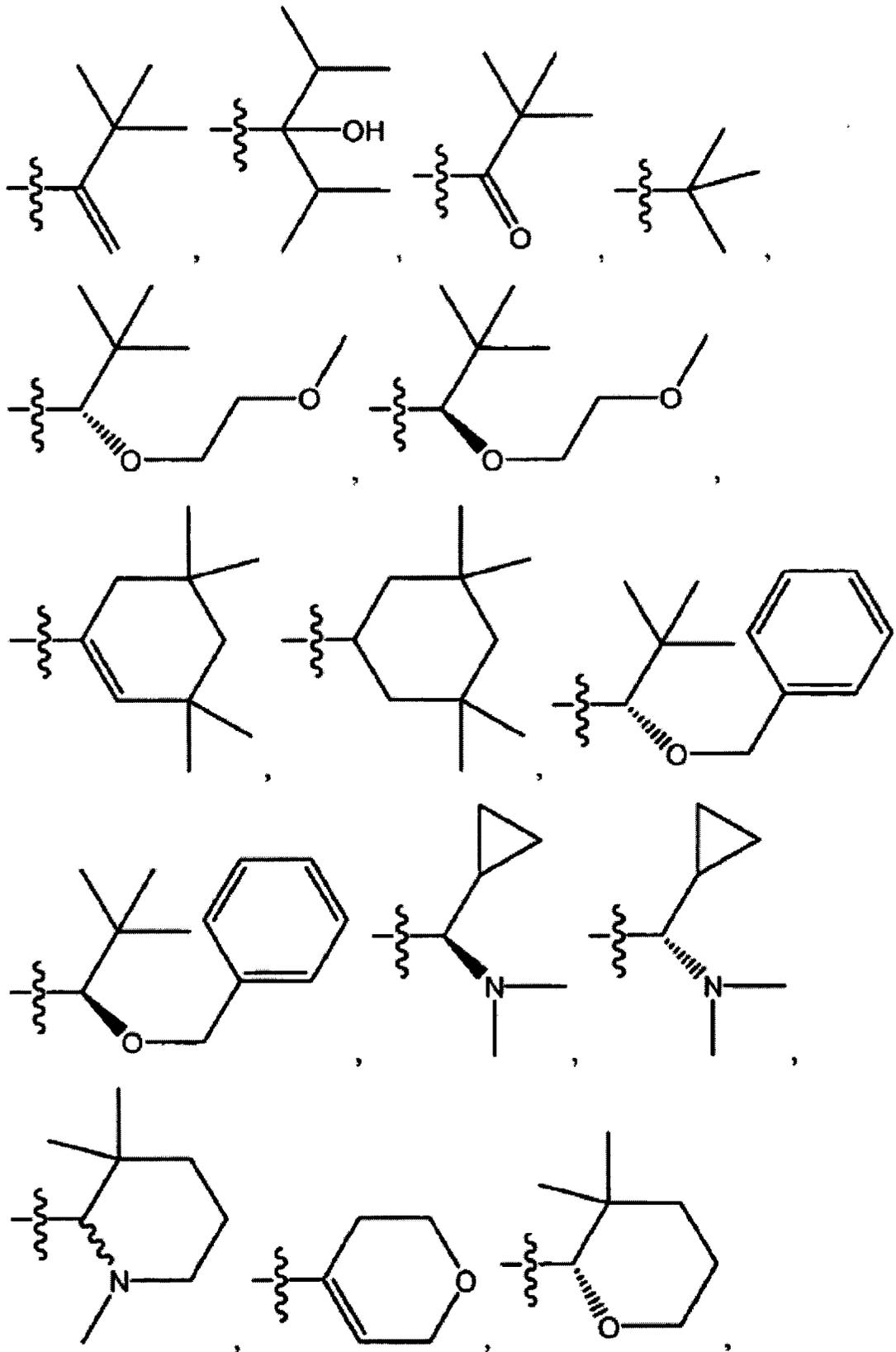


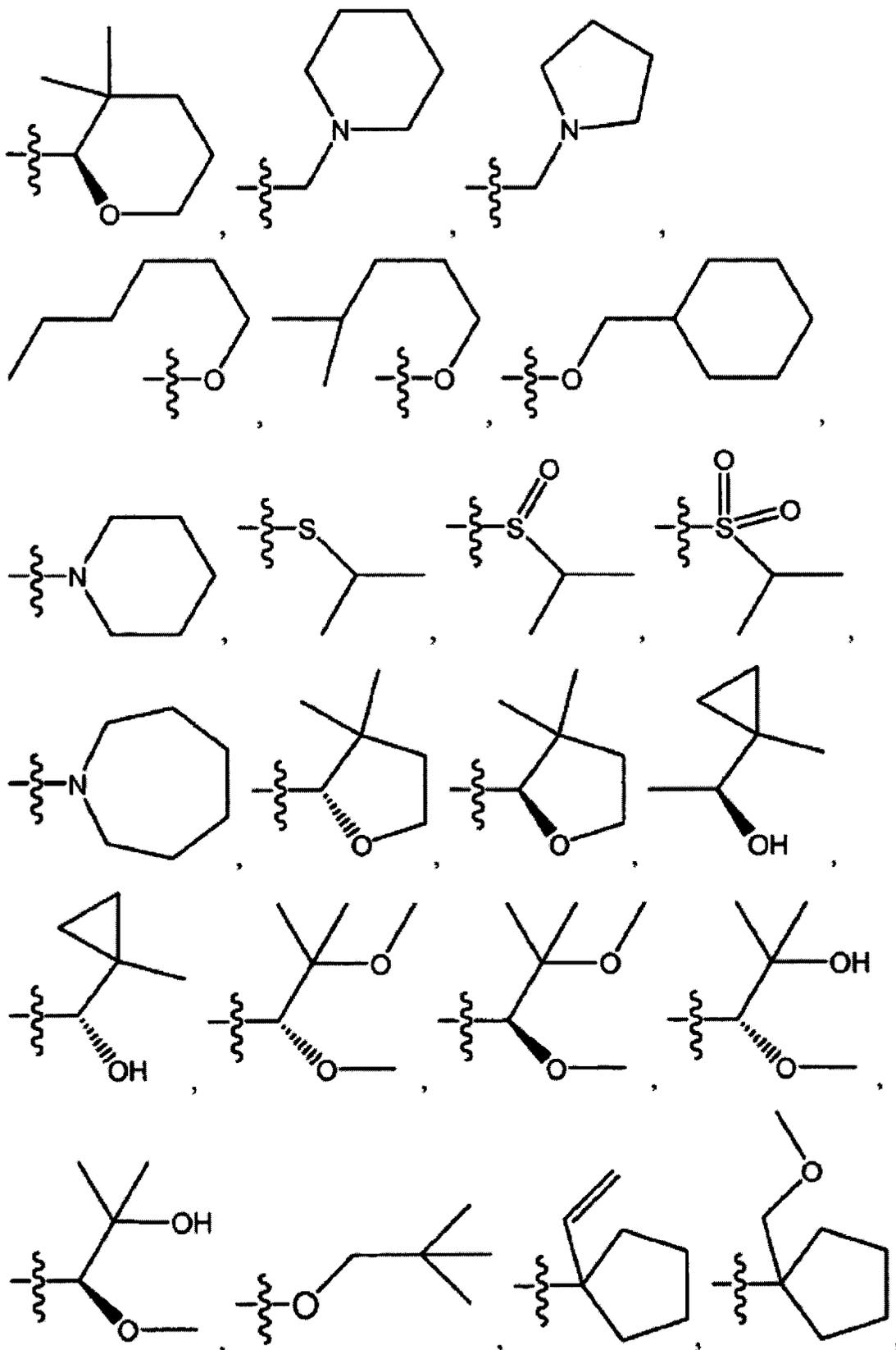
En algunas realizaciones, A se selecciona de uno cualquiera o más de

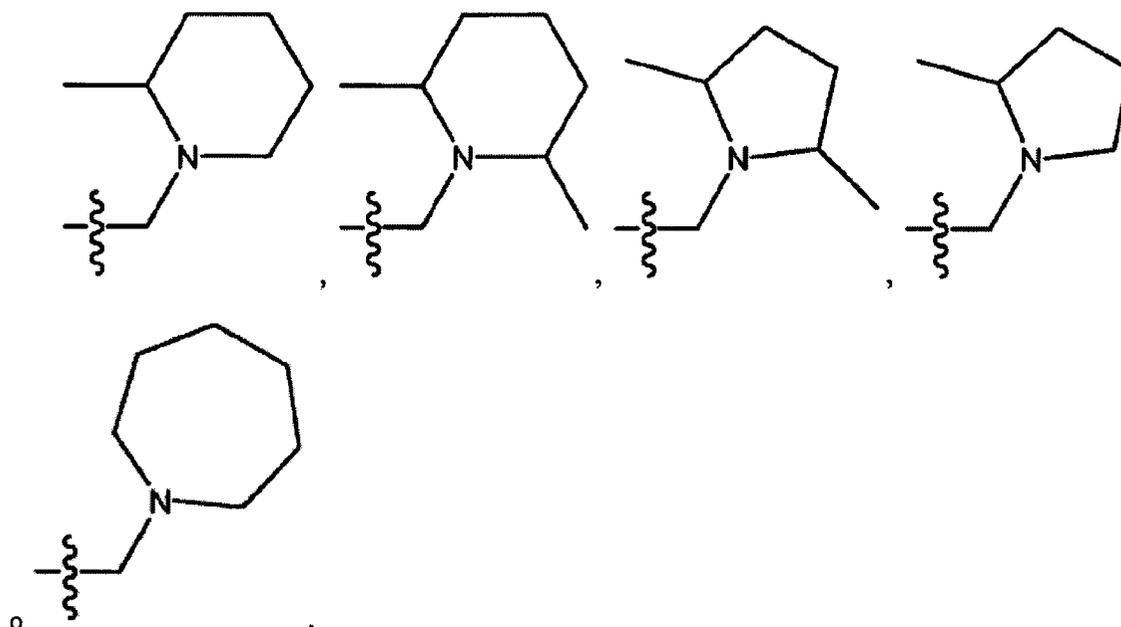




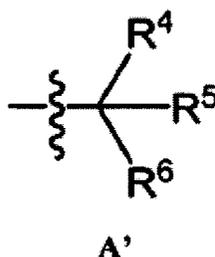








En algunas realizaciones, A es un grupo de fórmula A'



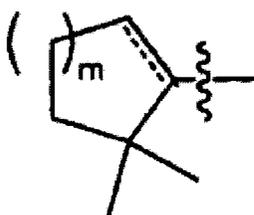
5 en la que la línea ondulada indica el punto de unión y

R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de H, F, alquilo (C₁-C₄) y dos de R^4 , R^5 y R^6 son distintos de H; o dos o tres de R^4 , R^5 y R^6 se unen entre sí para formar un anillo monocíclico o bicíclico, de 3-8 miembros, saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido. En algunas de tales realizaciones, R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de H y grupos alquilo (C₁-C₄) y al menos dos de R^4 , R^5 y R^6 son grupos alquilo (C₁-C₄). En algunas de tales realizaciones, los tres de R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de grupos alquilo (C₁-C₄). En algunas de tales realizaciones, dos de R^4 , R^5 y R^6 son grupos metilo. En algunas de tales realizaciones, cada uno de R^4 , R^5 y R^6 es un grupo metilo. En otras realizaciones, R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de H, grupos alquilo (C₁-C₄) o un grupo alquilo (C₁-C₄) sustituido seleccionado de grupos haloalquilo (C₁-C₄), grupos perhaloalquilo (C₁-C₄) o grupos alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄). En algunas de tales realizaciones, al menos uno de R^4 , R^5 y R^6 es un grupo CF₃. En otras realizaciones al menos uno de R^4 , R^5 y R^6 es un grupo metoximetilo.

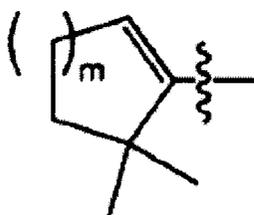
En algunas realizaciones, A es un grupo de fórmula A' en la que la línea ondulada indica el punto de unión y R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de H, F, OH, -O-alquilo (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₆) y alqueno (C₂-C₆) y dos de R^4 , R^5 y R^6 son distintos de H; o dos o tres de R^4 , R^5 y R^6 se unen entre sí para formar un anillo monocíclico o bicíclico, de 3-8 miembros, saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido. En algunas de tales realizaciones, R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de H, OH, OMe, OEt, grupos alquilo (C₁-C₆) y alqueno (C₂-C₆) y al menos dos de R^4 , R^5 y R^6 son grupos alquilo (C₁-C₄). En algunas de tales realizaciones, los tres de R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de grupos alquilo (C₁-C₄). En algunas de tales realizaciones, dos de R^4 , R^5 y R^6 son grupos metilo. En algunas de tales realizaciones, cada uno de R^4 , R^5 y R^6 es un grupo metilo. En otras realizaciones, R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de H, grupos alquilo (C₁-C₄) o un grupo alquilo (C₁-C₄) sustituido seleccionado de grupos haloalquilo (C₁-C₄), grupos perhaloalquilo (C₁-C₄) o grupos alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄). En algunas de tales realizaciones, al menos uno de R^4 , R^5 y R^6 es un grupo CF₃. En otras realizaciones al menos uno de R^4 , R^5 y R^6 es un grupo metoximetilo. En otras realizaciones, al menos uno de R^4 , R^5 y R^6 se selecciona de OH, metoxilo o es etoxilo. En algunas de tales realizaciones uno de R^4 , R^5 y R^6 es un metoxilo. En otras de tales realizaciones uno de R^4 , R^5 y R^6 es OH. En otras de tales realizaciones uno de R^4 , R^5 y R^6 es etoxilo.

En algunas realizaciones en las que A es un grupo de fórmula A', dos de R^4 , R^5 y R^6 , junto con el átomo de C al que

están unidos, se unen para formar un anillo de 3-8 o de 3-7 miembros y el otro de R^4 , R^5 y R^6 se selecciona de H, un alquilo (C_1-C_4) no sustituido o un alquilo (C_1-C_4) sustituido. En algunas realizaciones el anillo es un anillo carbocíclico que puede ser un anillo de cicloalquilo completamente saturado. En algunas de tales realizaciones, el anillo de 3-8 miembros es un anillo de 5-7 miembros, un anillo de 3-6 miembros o un anillo de 3-5 miembros. Los ejemplos de tales anillos incluyen anillos de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. En algunas de tales realizaciones, dos de R^4 , R^5 y R^6 se unen para formar un anillo de ciclopropilo. En algunas de tales realizaciones, el otro de R^4 , R^5 y R^6 es H. En algunas realizaciones dos de R^4 , R^5 y R^6 , junto con el átomo de C al que están unidos, se unen para formar un anillo de 3-8 o de 3-7 miembros saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido, que puede ser monocíclico o bicíclico, y el otro de R^4 , R^5 y R^6 se selecciona de H, un alquilo (C_1-C_4) no sustituido o un alquilo (C_1-C_4) sustituido. En algunas realizaciones el anillo sólo incluye miembros de anillo de carbono. En algunas de tales realizaciones, el anillo incluye 0 ó 1 dobles enlaces entre miembros de anillo. En algunas de tales realizaciones, el anillo de 3-7 miembros es un anillo de 3-6 o de 3-5 miembros. Los ejemplos de tales anillos incluyen anillos de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y cicloheptenilo. En algunas de tales realizaciones, dos de R^4 , R^5 y R^6 se unen para formar un anillo de ciclopropilo opcionalmente sustituido. En algunas de tales realizaciones, el otro de R^4 , R^5 y R^6 es H. En algunas de tales realizaciones, dos de R^4 , R^5 y R^6 se unen para formar un anillo de ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo opcionalmente sustituido. En algunas de tales realizaciones, el otro de R^4 , R^5 y R^6 es H. En algunas realizaciones los tres de R^4 , R^5 y R^6 , junto con el átomo de C al que están unidos, se unen para formar un sistema de anillos bicíclico de anillos de 3-8 miembros saturados o parcialmente insaturados, opcionalmente sustituidos. Por ejemplo, en algunas realizaciones, A puede comprender un adamantilo u otro sistema de anillos bicíclico tal como biciclo[3.2.1]octano y biciclo[2.2.1]heptano. En algunas de tales realizaciones el anillo sólo incluye miembros de anillo de carbono. En algunas de tales realizaciones, el anillo incluye 0 ó 1 dobles enlaces entre miembros de anillo. En algunas realizaciones, A es un grupo alquilo (C_4-C_8) de cadena ramificada tal como un grupo t-butilo. En otras de tales realizaciones, A es un grupo cicloalquilo (C_5-C_7) opcionalmente sustituido o un grupo cicloalquenilo (C_5-C_7) opcionalmente sustituido. En algunas de tales realizaciones, el grupo cicloalquilo (C_5-C_7) o el grupo cicloalquenilo (C_5-C_7) están sustituidos con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo. En algunas otras de tales realizaciones, A tiene la fórmula

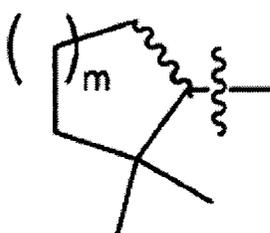


en la que m es 1, 2 ó 3 y la línea discontinua indica un enlace sencillo o doble. En algunas de tales realizaciones, A tiene la fórmula



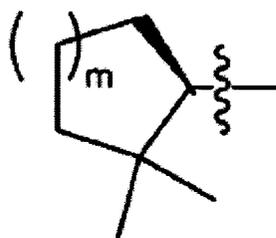
30

en la que m es 1, 2 ó 3. En otras de tales realizaciones, A tiene la fórmula

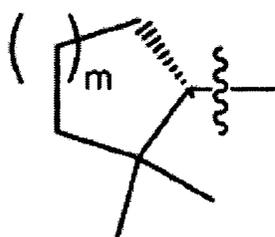


35

en la que m es 1, 2 ó 3 y la línea ondulada indica que el compuesto tiene la estereoquímica R, la estereoquímica S o una mezcla de la estereoquímica R y S con respecto al carbono unido al resto de la molécula. En algunas de tales realizaciones, A tiene la fórmula

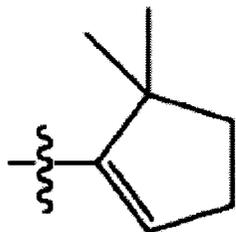


en la que m es 1, 2 ó 3. En otras realizaciones, A tiene la fórmula

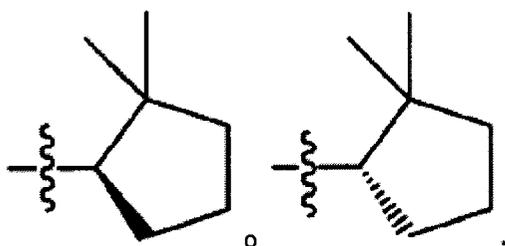


- 5 en la que m es 1, 2 ó 3. En algunas realizaciones, A es un grupo $-OR^{4a}$ grupo. En algunas de tales realizaciones, R^{4a} se selecciona de un metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, t-butilo o un isómero de los mismos. En algunas realizaciones, R^{4a} se selecciona de un grupo alquilo tal que está sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R^{4a} puede ser un grupo trihaloalquilo tal como un grupo CF_3 u otro grupo perhaloalquilo.

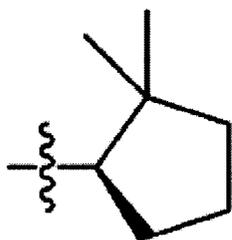
En algunas realizaciones, A es



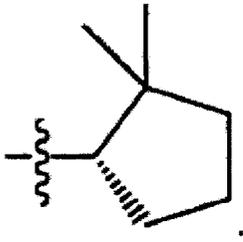
- 10 En algunas realizaciones, A se selecciona de



En algunas realizaciones, A es

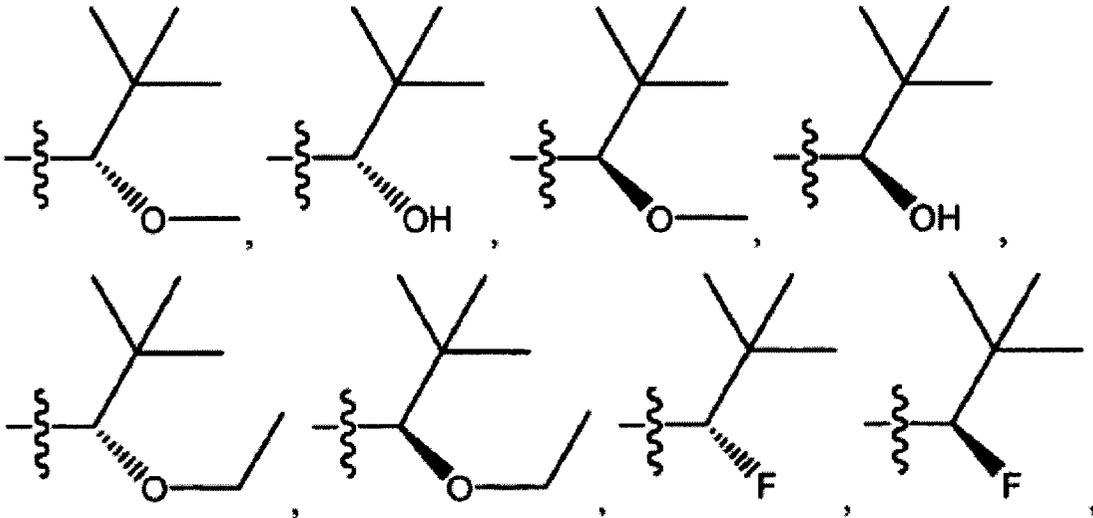


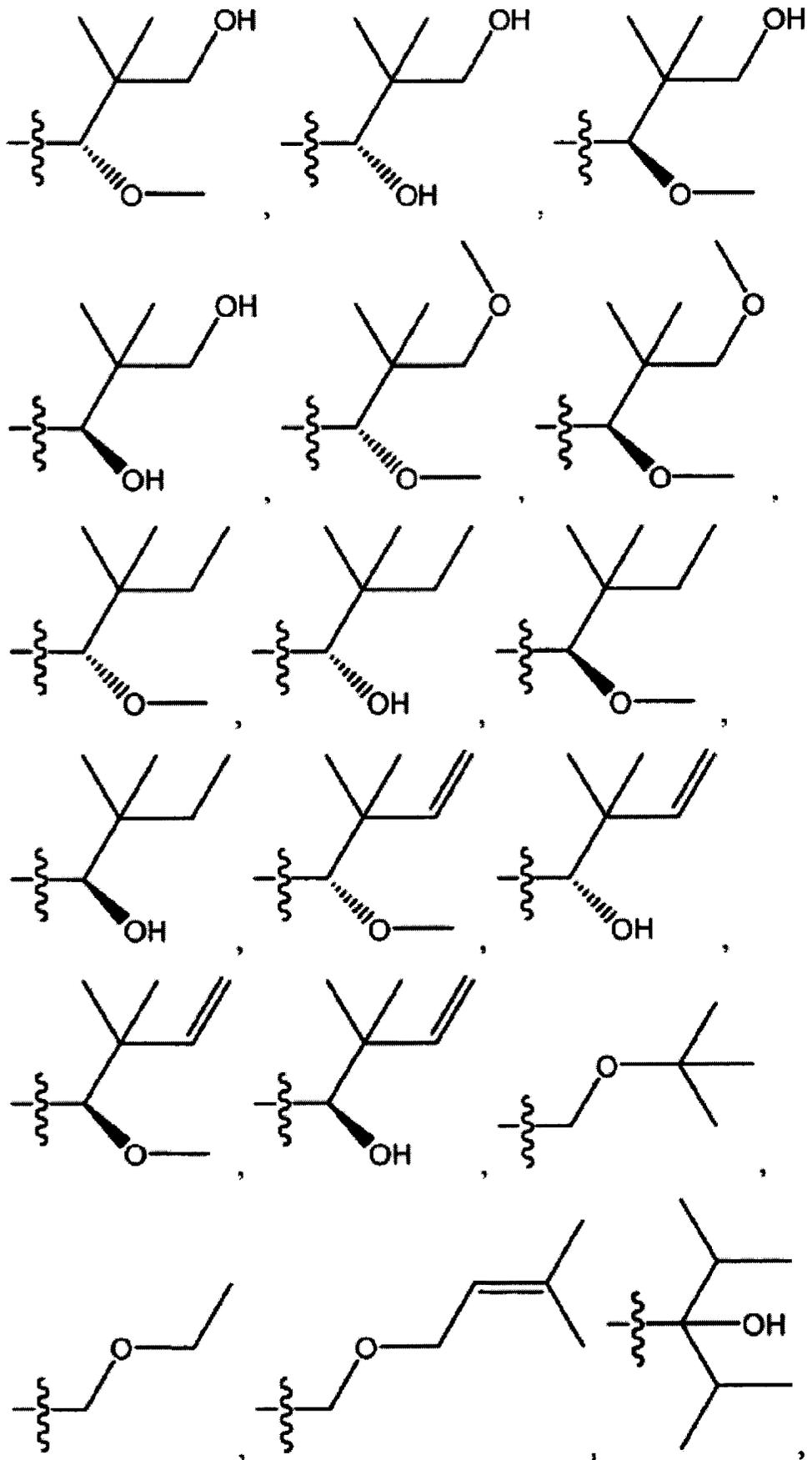
En algunas realizaciones, A es

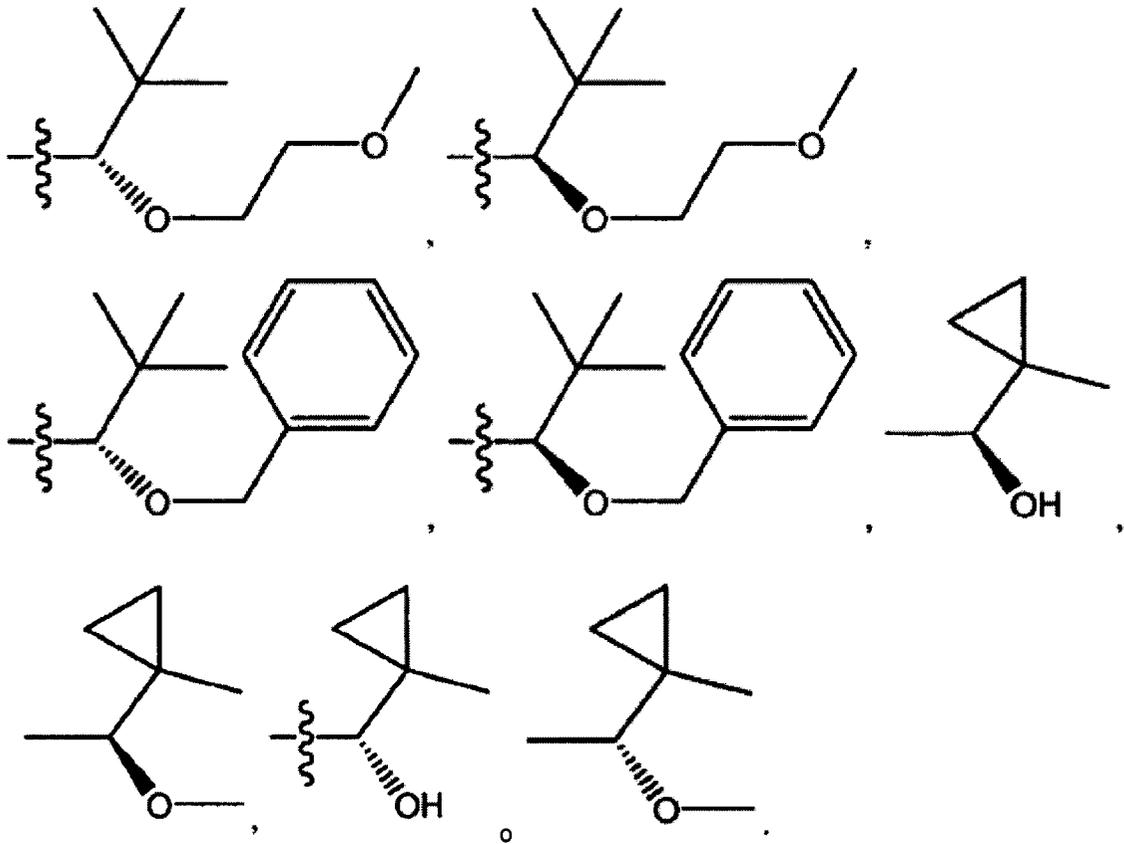


En algunas realizaciones, A es un alquilo (C₁-C₁₂) o es un grupo alquenilo (C₂-C₁₂) y el alquilo (C₁-C₁₂) o el grupo alquenilo (C₂-C₁₂) están sustituidos con al menos un grupo A" en el que A" se selecciona de -F, -OH, -O-alquilo (C₁-C₄), -O-alquil (C₁-C₄)-arilo, -O-alquenilo (C₂-C₈) u -O-alquil (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄). Por tanto, en algunas realizaciones A se selecciona de uno cualquiera o la totalidad de:

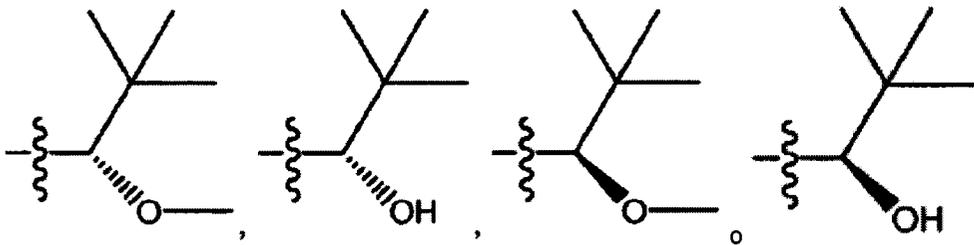
5



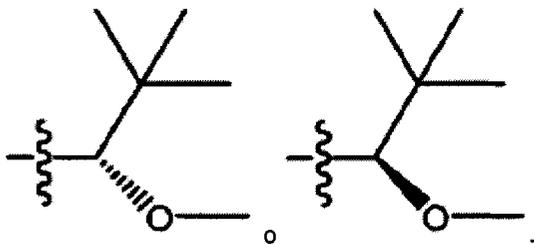




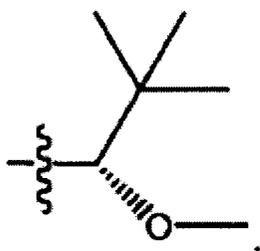
En algunas realizaciones, A se selecciona de



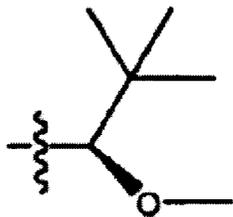
5 En algunas realizaciones, A se selecciona de



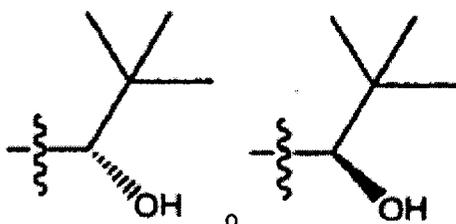
En algunas realizaciones, A es



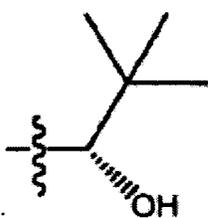
En algunas realizaciones, A es



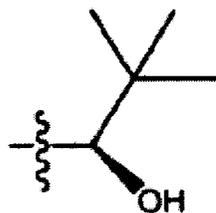
En algunas realizaciones, A se selecciona de



5 En algunas realizaciones, A es



En algunas realizaciones, A es



10 En algunas realizaciones, R^3 es -H, -F, -Cl, -OH, -S-alquilo (C₁-C₂), -alquilo (C₁-C₄) no sustituido, -O-alquilo (C₁-C₃) no sustituido, -(C₁-C₄) alquilo sustituido con desde 1 hasta 5 sustituyentes seleccionados de -F, -OH, (=O) u -O-alquilo (C₁-C₂) u -O-alquilo (C₁-C₃) sustituido, en el que el grupo alquilo del -O-alquilo (C₁-C₃) sustituido está sustituido con desde 1 hasta 5 sustituyentes seleccionados de -F, -OH u -O-alquilo (C₁-C₂). En algunas realizaciones, R^3 se selecciona de -OH, -O-alquilo (C₁-C₂) o -S-alquilo (C₁-C₂). En algunas realizaciones, R^3 se selecciona de -O-Me o -S-Me. En algunas de tales realizaciones, R^3 es -S-Me. En otras de tales realizaciones, R^3 es etoxilo (-O-CH₂CH₃). En todavía otras de tales realizaciones, R^3 es un -O-haloalquilo (C₁-C₂). Los ejemplos de algunos de tales grupos incluyen -OCF₃ y -OCH₂CF₃. En algunas realizaciones, R^3 se selecciona de metoxilo o etoxilo. En otras realizaciones, R^3 es un grupo alquilo (C₁-C₂) sustituido tal como un grupo -CHF₂ o -CF₃. En otras realizaciones, R^3 es un grupo alquilo (C₁-C₃) que está sustituido con un grupo tal como OH o con un grupo oxo. Los ejemplos de tales grupos incluyen -C(CH₃)₂OH y -C(=O)-CH₃. En algunas realizaciones, R^3 se selecciona de -F, -Cl, -OH, -OCH₃, -SCH₃, -OCH₂CH₃, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -O-ciclopropilo, -CHF₂, -CF₃, -C(=O)CH₃, -CH(CH₃)₂OH o -CH₂CH₃. En algunas de tales realizaciones, R^3 se selecciona de -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -O-ciclopropilo, -CHF₂ o -CF₃. En algunas realizaciones, R^3 se selecciona de -F, -Cl, -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₃, -O-ciclopropilo, -CF₃ o -CHF₂. En algunas realizaciones, R^3 se selecciona de -OCHF₂, -OCH₂CF₃, -OCF₃, -O-ciclopropilo, -CF₃ o -CHF₂.

25 En algunas realizaciones, W, Y y Z son todos C-H. En otras realizaciones W y Z son C-H e Y es N.

En algunas realizaciones, R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de H y -alquilo (C₁-C₄) no sustituido. En algunas de tales realizaciones, R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de H y CH₃. En algunas de tales realizaciones, R^7 y R^8 son ambos H.

En algunas realizaciones, R^{1a} es H o $-CH_3$. En algunas de tales realizaciones, R^{1a} es H.

En algunas realizaciones, R^{1b} es H o $-CH_3$. En algunas de tales realizaciones, R^{1b} es H.

En algunas realizaciones, $R^{1b'}$ es H o $-CH_3$. En algunas de tales realizaciones, $R^{1b'}$ es H.

5 En algunas realizaciones, R^{1c} , si está presente, es H o $-CH_3$. En algunas de tales realizaciones, R^{1c} , si está presente, es H. En algunas realizaciones, m es 0 y R^{1c} está ausente.

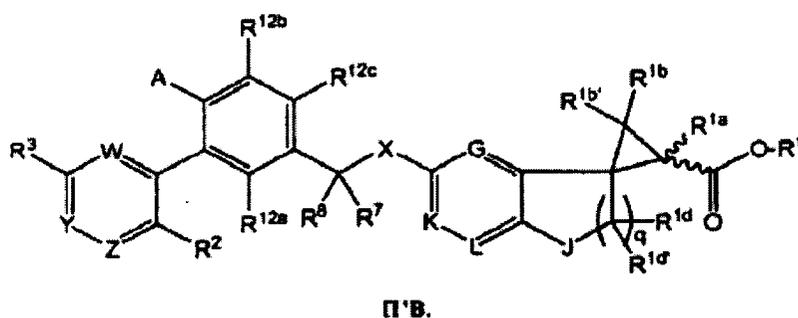
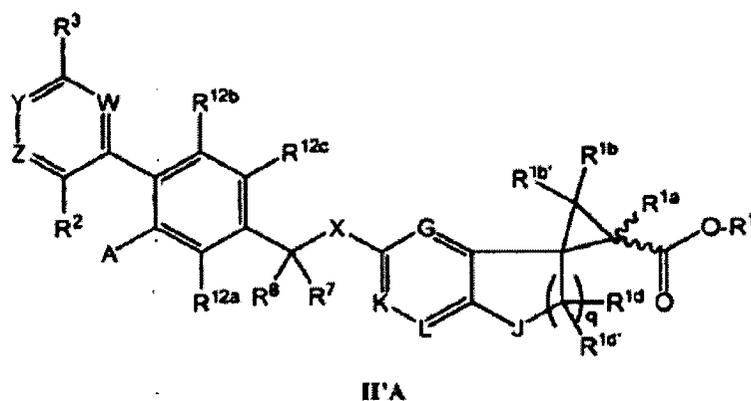
En algunas realizaciones, $R^{1c'}$, si está presente, es H o $-CH_3$. En algunas de tales realizaciones, $R^{1c'}$, si está presente, es H. En algunas realizaciones, m es 0 y $R^{1c'}$ está ausente.

En algunas realizaciones, R^{1d} , si está presente, es H o $-CH_3$. En algunas de tales realizaciones, R^{1d} , si está presente es H. En algunas realizaciones, q es 0 y R^{1d} está ausente.

10 En algunas realizaciones, $R^{1d'}$, si está presente, es H o $-CH_3$. En algunas de tales realizaciones, $R^{1d'}$, si está presente, es H. En algunas realizaciones, q es 0 y $R^{1d'}$ está ausente.

En algunas realizaciones q es 0, 1 ó 2. En algunas de tales realizaciones, q es 0. En otras de tales realizaciones, q es 1. En todavía otras de tales realizaciones, q es 2.

15 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula I'A o I'B, m es 0 de tal manera que el compuesto de fórmula I'A o I'B es un compuesto de fórmula II'A o II'B o una sal, estereoisómero o mezcla farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de fórmula II'A o II'B tienen las siguientes estructuras en las que cada una de las variables tienen cualquiera de las definiciones proporcionadas para cualquiera de las realizaciones:



20 En algunas realizaciones, R^2 se selecciona de $-H$, $-F$, $-CF_3$ u $-O$ -alquilo (C_1 - C_6). En algunas realizaciones, R^2 se selecciona de F , CF_3 o alcoxilo (C_1 - C_6). En algunas de tales realizaciones, R^2 se selecciona de F , CF_3 o alcoxilo (C_4 - C_6). En algunas realizaciones, R^2 es H o F. En otras realizaciones, R^2 es F. En todavía otras realizaciones, R^2 es H. En otras realizaciones, R^2 es propoxilo, butoxilo o pentoxilo. En algunas de tales realizaciones, R^2 es butoxilo. En realizaciones todavía adicionales, R^2 se selecciona de F o alcoxilo (C_3 - C_4). En algunas de tales realizaciones, R^2 es un $-OCF_3$. En otras realizaciones, R^2 es un grupo $-CF_3$. En todavía otras realizaciones, R^2 es-Cl.

25 En algunas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula I'A.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula I'B.

En algunas realizaciones, R^{12c} es H o F. En algunas de tales realizaciones, R^{12c} es H mientras que en otras de tales realizaciones, R^{12c} es F. En algunas de tales realizaciones, R^{12a} y R^{12b} son ambos H.

En algunas realizaciones, cada uno de R^{12a} , R^{12b} y R^{12c} se selecciona independientemente de -H, -F, -Cl, -alquilo (C_1-C_4) no sustituido, CF_3 u -O-alquilo (C_1-C_4).

5 En algunas realizaciones, G es CR^{11a} , K es CR^{11b} y L es CR^{11b} . En otras realizaciones, G es N, K es CR^{11b} y L es CR^{11b} . En todavía otras realizaciones, G es CR^{11a} , K es N y L es CR^{11b} . En realizaciones todavía adicionales, G es CR^{11a} , K es CR^{11b} y L es N.

En algunas realizaciones, G es CR^{11a} y R^{11a} es H. En otras realizaciones, G es CR^{11a} y R^{11a} es F.

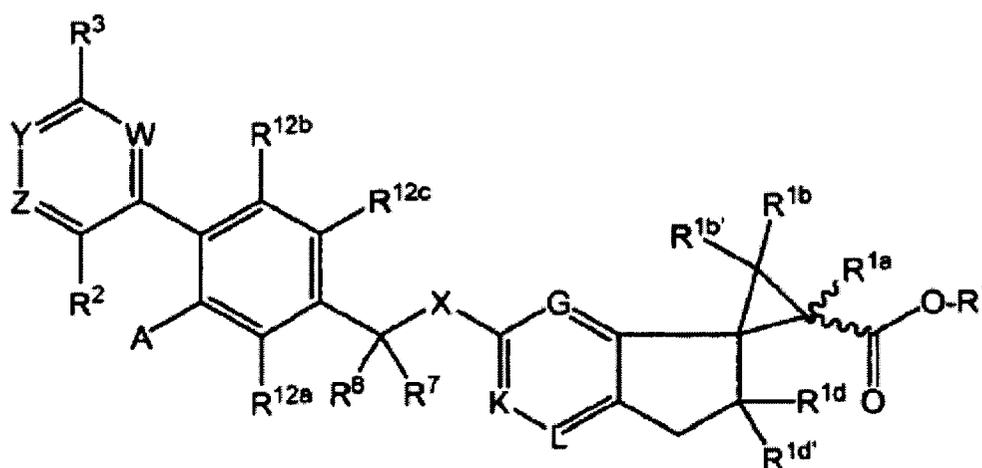
En algunas realizaciones, K es CR^{11b} , L es CR^{11c} y tanto R^{11b} como R^{11c} son H.

10 En algunas realizaciones, G es CR^{11a} ; K es CR^{11b} ; L es CR^{11c} ; R^{11b} , R^{11c} , R^{12a} y R^{12b} son todos H; J es CR^cR^d ; R^c es H; R^d es H; R^{1a} es H; R^{1b} es H; $R^{1b'}$ es H; R^{1d} , si está presente, es H; $R^{1d'}$, si está presente, es H; W es C-H; Y es C-H o N; Z es C-H; R^2 es F; R^3 es metoxilo; R^7 es H; R^8 es H; X es O; m es 0; y q es 0, 1 ó 2. En algunas de tales realizaciones, Y es C-H. En otras de tales realizaciones, Y es N. En algunas de tales realizaciones, q es 0. En otras de tales realizaciones, q es 1. En todavía otras de tales realizaciones, q es 2. En algunas realizaciones en las que q es 1 ó 2, R^{1d} y R^{1e} son ambos H en cada caso. En algunas de tales realizaciones, R^{12c} es H mientras que en otras de tales realizaciones, R^{12c} es F. En todavía otras de tales realizaciones, R^{11a} es H mientras que en otras de tales realizaciones, R^{11a} es F.

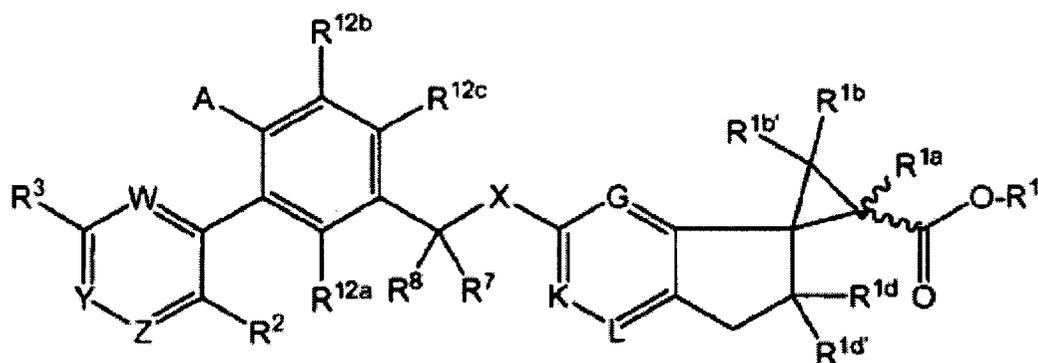
15 En algunas realizaciones, R^{13} se selecciona de -H, -F -alquilo (C_1-C_4) y -O-alquilo (C_1-C_4). En algunas de tales realizaciones R^{13} es H.

20 En algunas realizaciones en las que W es C (un átomo de carbono), W y A se unen entre sí para formar un anillo que tiene de 5 a 7 miembros de anillo de los cuales 0 ó 1 es un heteroátomo seleccionado de N, O o S y además en el que el anillo que tiene de 5 a 7 miembros de anillo está opcionalmente sustituido con -alquilo (C_1-C_8), -alqueno (C_1-C_8), -OH, -O-alquilo (C_1-C_8), -O-alqueno (C_1-C_8) o halo. En algunas de tales realizaciones, W y A se unen entre sí para formar un anillo de 5 ó 6 miembros con 0 heteroátomos. En algunas de tales realizaciones, el anillo no está sustituido. En otras de tales realizaciones, el anillo está sustituido.

25 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I'A o I'B es un compuesto de fórmula III'A o III'B o una sal, estereoisómero o mezcla farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de fórmula III'A y III'B tienen las siguientes estructuras en las que cada una de las variables tiene cualquiera de los valores de cualquiera de las realizaciones rescritas en el presente documento:



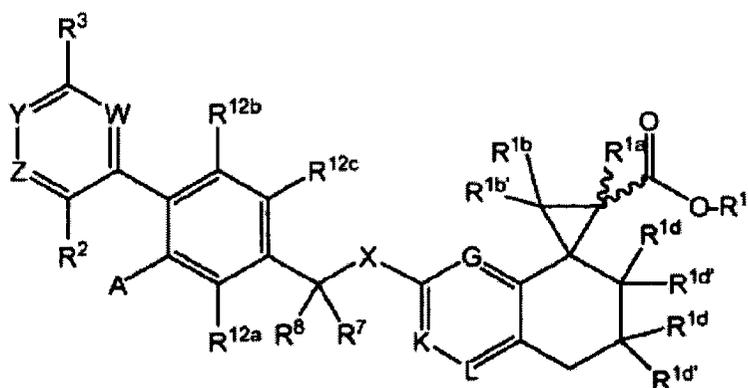
III'A



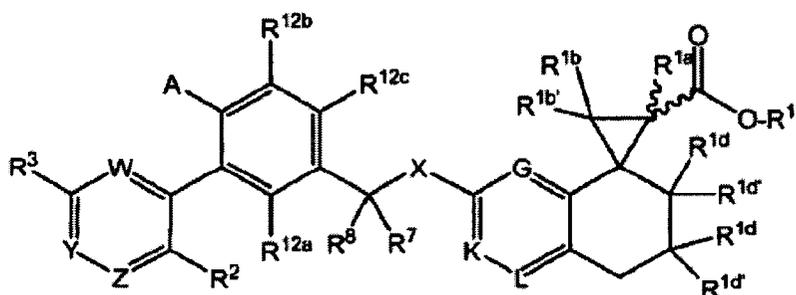
III'B.

En algunas de tales realizaciones, R^{1a} , R^{1b} , $R^{1b'}$, R^{1d} y $R^{1d'}$ son H.

- 5 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I'A o I'B es un compuesto de fórmula IV'A o IV'B o una sal, estereoisómero o mezcla farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de fórmula IVA y IVB tienen las siguientes estructuras en las que cada una de las variables tiene cualquiera de los valores de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento:



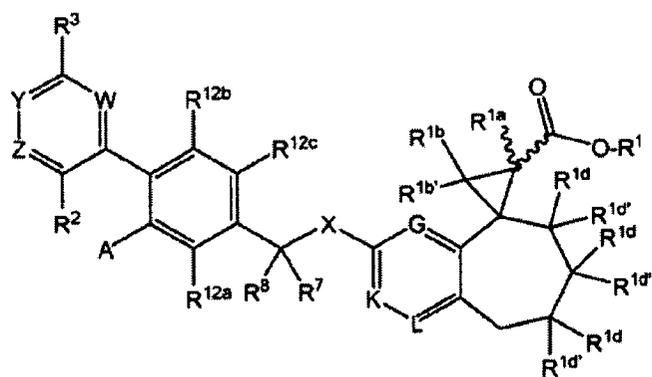
IV'A



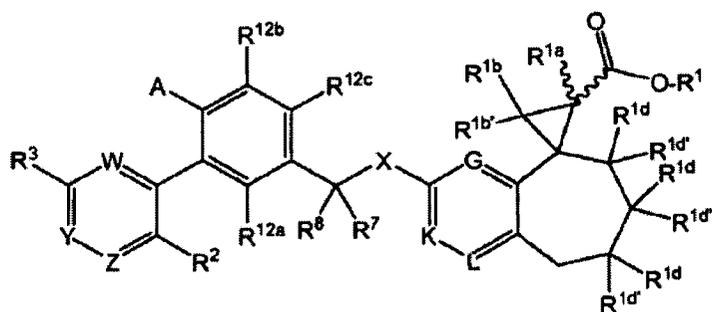
IV'B.

En algunas de tales realizaciones, R^{1a} , R^{1b} , $R^{1b'}$ y cada caso de R^{1d} y $R^{1d'}$ son H.

- 10 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I'A o I'B es un compuesto de fórmula V'A o V'B o una sal, estereoisómero o mezcla farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de fórmula V'A y V'B tienen las siguientes estructuras en las que cada una de las variables tiene cualquiera de los valores de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento:



V'A

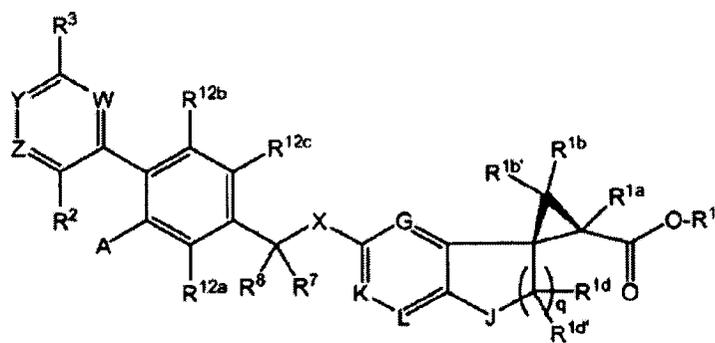


V'B.

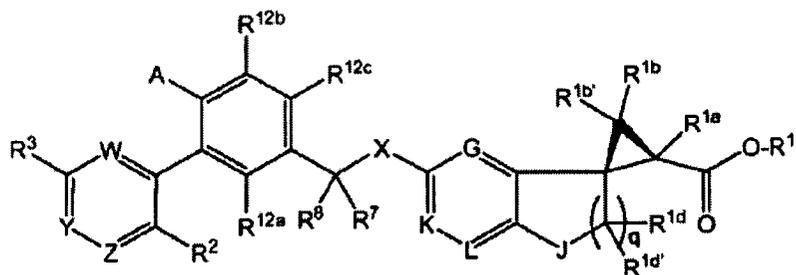
En algunas de tales realizaciones, R^{1a} , R^{1b} , $R^{1b'}$ y cada caso de R^{1d} y $R^{1d'}$ son H.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I'A o I'B es un compuesto de fórmula VI'A o VI'B o una sal, estereoisómero o mezcla farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de fórmula VI'A y VI'B tienen las siguientes estructuras en las que cada una de las variables tiene cualquiera de los valores de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento:

5



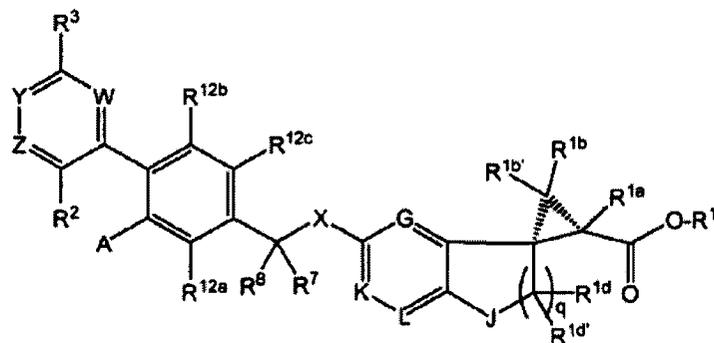
VI'A



VI'B.

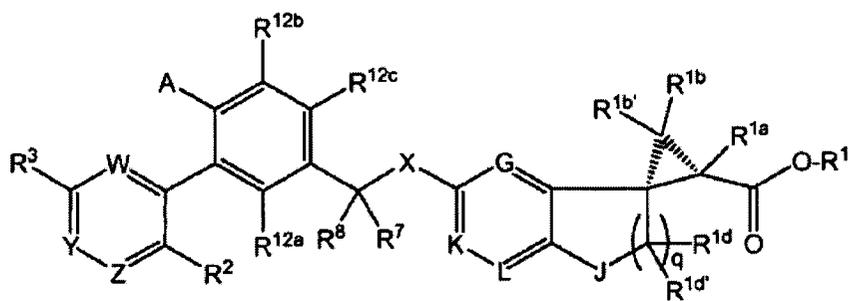
En algunas de tales realizaciones, R^{1a} , R^{1b} , $R^{1b'}$ y cada caso de R^{1d} y $R^{1d'}$ son H.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I'A o I'B es un compuesto de fórmula VII'A o VII'B o una sal, estereoisómero o mezcla farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de fórmula VII'A y VII'B tienen las siguientes estructuras en las que cada una de las variables tiene cualquiera de los valores de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento:



VII'A

5

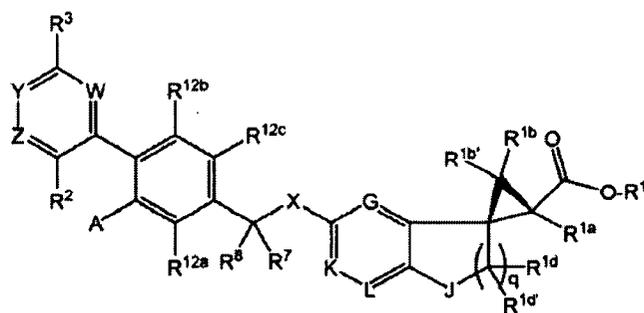


VII'B.

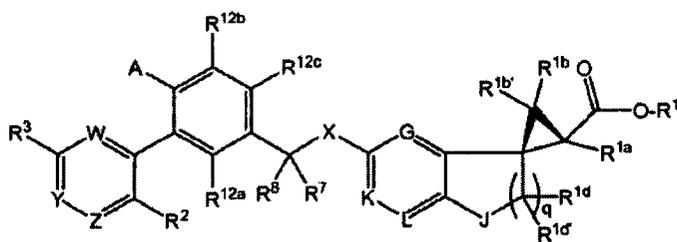
En algunas de tales realizaciones, R^{1a}, R^{1b}, R^{1b'} y cada caso de R^{1d} y R^{1d'} son H.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I'A o I'B es un compuesto de fórmula VIII'A o VIII'B o una sal, estereoisómero o mezcla farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de fórmula VIII'A y VIII'B tienen las siguientes estructuras en las que cada una de las variables tiene cualquiera de los valores de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento:

10



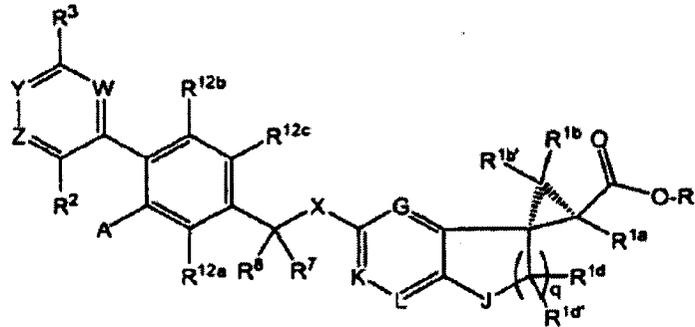
VIII'A



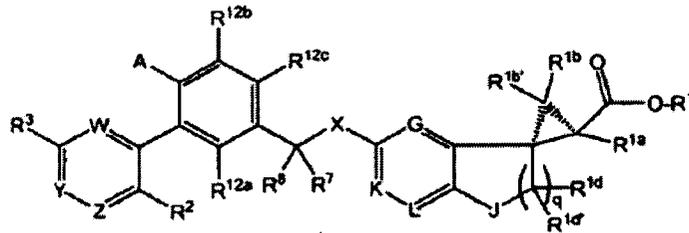
VIII'B.

En algunas de tales realizaciones, R^{1a}, R^{1b}, R^{1b'} y cada caso de R^{1d} y R^{1d'} son H.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I'A o I'B es un compuesto de fórmula IX'A o IX'B o una sal, estereoisómero o mezcla farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de fórmula IX'A y IX'B tienen las siguientes estructuras en las que cada una de las variables tiene cualquiera de los valores de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento:



IX'A



IX'B.

5

En algunas de tales realizaciones, R^{1a}, R^{1b}, R^{1b'} y cada caso de R^{1d} y R^{1d'} son H.

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

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

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

En otro aspecto, se usa un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para preparar un medicamento.

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

25 En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para su uso como medicamento.

La presente memoria descriptiva da a conocer un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para su uso en la modulación de GPR40.

30 En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un estado seleccionado de diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer o edema. En algunas de tales realizaciones, el compuesto se usa para tratar la diabetes tipo II.

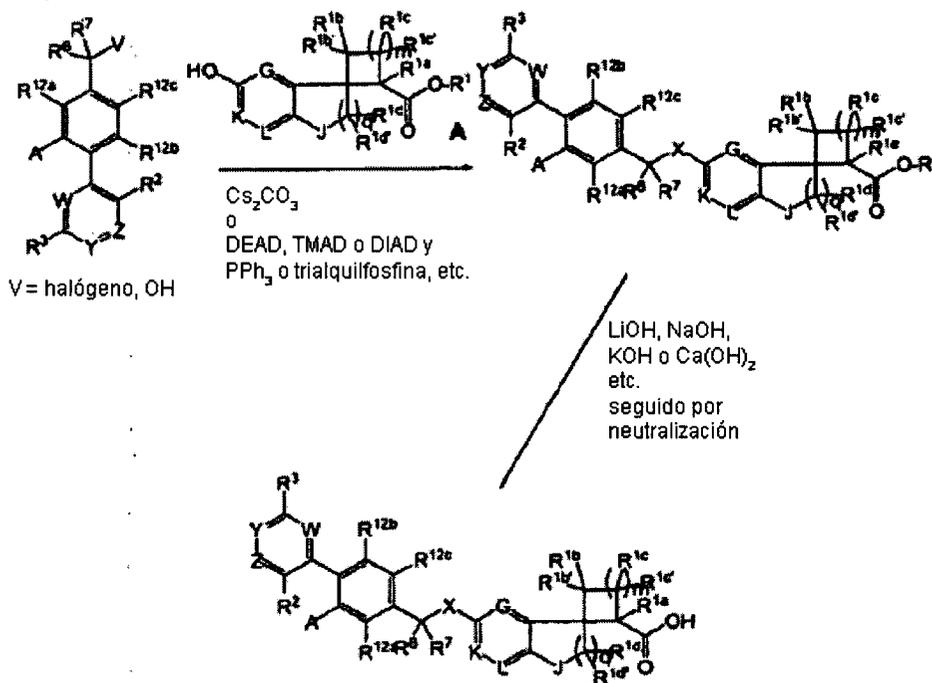
Los compuestos de la invención pueden estimular la secreción de GLP. Las células que se ponen en contacto con compuestos de la invención pueden aumentar la secreción de GLP-1.

5 La presente memoria descriptiva da a conocer un método de estimulación de la secreción de GLP-1 mediante células. Tales métodos incluyen normalmente poner en contacto una célula que puede producir GLP-1 con un compuesto de cualquiera de las realizaciones expuestas en el presente documento. La administración de los compuestos de la invención a sujetos puede proporcionar niveles aumentados de GLP-1 en el plasma sanguíneo de tales sujetos. Por tanto, en algunas realizaciones, puede usarse un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento para estimular la secreción de GLP-1 y aumentar el nivel en el plasma sanguíneo de GLP-1 en un sujeto. En algunas de tales realizaciones, los compuestos de la invención tanto estimulan la secreción de GLP-1 como activan GPR40. Por tanto, en algunas realizaciones, los compuestos de la invención tanto estimulan la secreción de GLP-1 como presentan un efecto de incretina mediante activación de GPR40.

10 La presente memoria descriptiva da a conocer además un método para aumentar los niveles de GLP-1 en el plasma sanguíneo de un sujeto. Tales métodos incluyen normalmente administrar un compuesto de cualquiera de las realizaciones a un sujeto. En algunas de tales realizaciones, el sujeto es un paciente diabético. En otras de tales realizaciones, el sujeto es un paciente obeso. La presente memoria descriptiva da a conocer un método para estimular la pérdida de peso en un sujeto. En tales realizaciones, se administra un compuesto de cualquiera de las realizaciones a un sujeto en una cantidad eficaz para estimular la pérdida de peso en el sujeto. Los compuestos de la invención pueden administrarse en el estado en ayunas o no en ayunas. Por tanto, en algunas realizaciones, se administra un compuesto de cualquiera de las realizaciones a un sujeto antes de una comida. En algunas de tales realizaciones, el compuesto se administra 2 horas, 1, hora, 30 minutos o 15 minutos antes de una comida. En otras realizaciones, se administra un compuesto de cualquiera de las realizaciones expuestas en el presente documento a un sujeto durante una comida. En otras realizaciones, se administra un compuesto de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento a un sujeto en el plazo de 2 horas, en el plazo de 1 hora, en el plazo de 30 minutos o en el plazo de 15 minutos desde una comida.

15 Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante una variedad de técnicas de síntesis o semisíntesis. El esquema 1 proporciona un esquema de síntesis general para compuestos a modo de ejemplo de la invención de fórmula I'A utilizando éster A en el que las variables en el esquema 1 tienen cualquiera de los valores descritos anteriormente con respecto a cualquiera de las realizaciones, V es un OH o un halógeno tal como un Cl, Br o I, o éster de sulfonato tal como OTs (tosilato) u OTf (triflato); y Alk es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene desde 1-8 átomos de carbono. Debe entenderse que el grupo OH fenólico de A puede sustituirse por un SH y hacerse reaccionar con un compuesto en el que V es un halógeno para producir el derivado que contiene S análogo (X = S) a los compuestos mostrados. En el presente documento se describe la síntesis de diversos compuestos con grupos de cola de clorometil, bromometil e hidroximetil-bifenilo y compuestos con grupo de cabeza de ácido fenolcarboxílico. Los materiales de partida apropiados pueden prepararse mediante técnicas conocidas o evidentes para los expertos en la técnica o los materiales de partida pueden estar disponibles comercialmente. Un experto en la técnica entenderá que las rutas de síntesis pueden modificarse para usar materiales de partida diferentes o reactivos alternativos y que pueden realizarse ajustes adecuados en las condiciones (por ejemplo, temperaturas, disolventes, etc.) para lograr las transformaciones deseadas. Un experto en la técnica reconocerá que pueden ser necesarios grupos protectores para la preparación de determinados compuestos y será consciente de las condiciones compatibles con un grupo protector seleccionado. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen, por ejemplo, los expuestos en Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Nueva York, N.Y., (3ª edición, 1999). Un experto en la técnica reconocerá que pueden prepararse compuestos de fórmula I'B usando un esquema similar usando el grupo de cola apropiadamente sustituido en lugar del mostrado en el esquema 1. Lo mismo es cierto para compuestos con grupos de cola diferentes de los de los compuestos de fórmula I'A y I'B.

Esquema 1



Composiciones

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

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

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

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

Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, como comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones oleosas o acuosas, gránulos o polvos dispersables, emulsiones, cápsulas blandas o duras, o jarabes o elixires. Las composiciones pretendidas para uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados de agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con otros excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz o ácido alginico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas para retardar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede

emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También pueden recubrirse mediante las técnicas descritas en las patentes estadounidenses n.ºs 4.256.108; 4.160.452 y 4.265.874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para una liberación controlada.

5 Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

10 Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de las suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfátido que se produce de manera natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de polioxietileno-sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de polietileno-sorbitano. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

20 Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

30 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes colorantes, aromatizantes y edulcorantes.

35 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que se producen de manera natural, por ejemplo goma arábiga o goma tragacanto, fosfátidos que se producen de manera natural, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitano, y productos de condensación de los ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietileno-sorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes aromatizantes y edulcorantes.

40 Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante y agentes colorantes y aromatizantes.

45 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión oleaginosa o acuosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una suspensión o disolución inyectable estéril en un disolvente o diluyente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la disolución de Ringer y la disolución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean aceites fijos, estériles convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables.

50 Las composiciones farmacéuticas también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a las temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicoles.

55 Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, vaselinas, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen los compuestos de la invención. Tal como se usa en el presente documento, la aplicación tópica también pretende incluir el uso de colutorios y gargarismos. Las composiciones farmacéuticas y los compuestos para su uso de la invención pueden comprender además otros compuestos terapéuticamente activos, tal como se observa en el

5 presente documento, útiles en el tratamiento de diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema.

10 La presente memoria descriptiva da a conocer métodos de tratamiento de una enfermedad o un estado seleccionado del grupo que consiste en diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema. Los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición de cualquiera de las realizaciones de la invención.

En una realización, la enfermedad o el estado es diabetes tipo II.

15 La presente memoria descriptiva da a conocer un método para tratar una enfermedad o un estado sensible a la modulación de GPR40. Tales métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición de la invención.

20 En algunas realizaciones, la enfermedad o el estado se selecciona del grupo que consiste en diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema.

En determinadas realizaciones, la enfermedad o el estado es diabetes tipo II.

25 En algunas realizaciones, la enfermedad o el estado es obesidad.

En algunas realizaciones, la enfermedad o el estado es hipertensión.

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

35 Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos. Por tanto, en algunas realizaciones, el compuesto o la composición de cualquiera de las realizaciones se administra en combinación con un segundo agente terapéutico. En algunas de tales realizaciones, el segundo agente terapéutico es un agente de sensibilización a la insulina, tal como metformina o una tiazolidindiona, por ejemplo. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un análogo de GLP-1. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un inhibidor de DPP-IV tal como sitagliptina.

La presente memoria descriptiva da a conocer métodos de tratamiento de una enfermedad o un trastorno sensible a la modulación de GPR40 que comprende administrar a un sujeto que tiene tal enfermedad o trastorno una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos o las composiciones objeto.

40 La presente memoria descriptiva da a conocer métodos de tratamiento de un estado, una enfermedad o un trastorno mediado por GPR40, que comprende administrar a un sujeto que tiene tal estado, enfermedad o trastorno una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos o las composiciones objeto.

La presente memoria descriptiva da a conocer métodos de modulación de GPR40 que comprenden poner en contacto una célula con uno o más de los compuestos o las composiciones objeto.

45 Por ejemplo, en algunas realizaciones, se pone en contacto una célula que expresa de manera constitutiva GPR40 con uno o más de los compuestos o las composiciones objeto.

50 En determinadas realizaciones, puede hacerse que una célula que va a ponerse en contacto exprese o sobreexpresen GPR40, por ejemplo, expresando GPR40 a partir de ácido nucleico heterólogo introducido en la célula o, como otro ejemplo, regulando por incremento la expresión de GPR40 a partir de ácido nucleico endógeno a la célula.

Dependiendo de la enfermedad que va a tratarse y el estado del sujeto, los compuestos de la invención pueden administrarse por las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, inyección o infusión intracisternal, inyección o implante subcutáneo), por inhalación, nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica, local) y pueden formularse, solos o juntos, en formulaciones unitarias

de dosificación adecuadas que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales apropiados para cada vía de administración. La invención también contempla la administración de los compuestos de la invención en una formulación de depósito, en la que el principio activo se libera a lo largo de un periodo de tiempo definido.

5 En el tratamiento de diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos tromboticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema u otros estados o trastornos asociados con GPR40, un nivel
10 de dosificación apropiado será en general de aproximadamente 0,001 a 100 mg por kg de peso corporal del paciente al día que puede administrarse en dosis únicas o múltiples. Preferiblemente, el nivel de dosificación será de 0,01 a 25 mg/kg al día; más preferiblemente de 0,05 a 10 mg/kg al día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de 0,01 a 25 mg/kg al día, de 0,05 a 10 mg/kg al día o de 0,1 a 5 mg/kg al día. Dentro de este intervalo, la dosificación puede ser de 0,005 a 0,05, de 0,05 a 0,5 o de 0,5 a 5,0 mg/kg al día. Para la administración oral, las composiciones
15 se proporcionan preferiblemente en forma de comprimidos que contienen desde 1,0 hasta 1000 miligramos del principio activo, particularmente 1,0, 3,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0 y 1000,0 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que va a tratarse. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una o dos veces al día.

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

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

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con un segundo agente terapéutico tal como los descritos en el presente documento. Por tanto, en algunas realizaciones, se proporcionan composiciones
40 terapéuticas que incluyen un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento de un sujeto con una enfermedad o un estado mediado por GPR40. En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones terapéuticas que incluyen un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico como preparación combinada para su uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento profiláctico de un sujeto que corre el riesgo de padecer una enfermedad o
45 un estado mediado por GPR40. En algunas de tales realizaciones, los componentes se proporcionan como una única composición. En otras realizaciones, el compuesto y el segundo agente terapéutico se proporcionan por separado como partes de un kit.

Los ejemplos de otros agentes terapéuticos que pueden combinarse con un compuesto de la invención, o bien administrado por separado o bien en las mismas composiciones farmacéuticas, incluyen: (a) agentes
50 hipocolesterolemiantes tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y otras estatinas), secuestrantes de ácidos biliares (por ejemplo, colestiramina y colestipol), vitamina B₃ (también conocida como ácido nicotínico o niacina), vitamina B₆ (piridoxina), vitamina B₁₂ (cianocobalamina), derivados del ácido fibrico (por ejemplo, gemfibrozilo, clofibrato, fenofibrato y benzaifibrato), probucol, nitroglicerina e inhibidores de la absorción de colesterol (por ejemplo, beta-sitosterol e
55 inhibidores de acil-CoA-colesterol aciltransferasa (ACAT) tales como melinamida), inhibidores de la HMG-CoA sintasa, inhibidores de la escualeno epoxidasa e inhibidores de la escualeno sintetasa; (b) agentes antitrombóticos, tales como agentes trombolíticos (por ejemplo, estreptocinasa, alteplasa, anistreplasa y reteplasa), derivados de heparina, hirudina y warfarina, β-bloqueantes (por ejemplo, atenolol), agonistas β-adrenérgicos (por ejemplo, isoproterenol), inhibidores de la ECA y vasodiladores (por ejemplo, nitroprusiato de sodio, clorhidrato de nicardipino, nitroglicerina y enalaprilat); y (c) agentes antidiabéticos tales como insulina y miméticos de insulina, sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, meglinitida), biguanidas, por ejemplo, metformina (Glucophage[®]), inhibidores de la α-glucosidasa (acarbose), sensibilizadores a la insulina, por ejemplo, compuestos de tiazolidinona, rosiglitazona

5 (Avandia[®]), troglitazona (Rezulin[®]), ciglitazona, pioglitazona (Actos[®]) y englitazona, inhibidores de la DPP-IV, por ejemplo, vildagliptina (Galvus[®]), sitagliptina (Januvia[™]) y análogos del GLP-I, por ejemplo, exenatida (Byetta[®]). En algunas realizaciones, un compuesto de la invención puede administrarse junto con un inhibidor de la DPP-IV o un análogo de GLP-I. En algunas realizaciones, se administra un compuesto de la invención con cualquiera de los inhibidores de DPP-IV expuestos en la publicación de patente estadounidense n.º 2006/0270701.

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

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

En algunas realizaciones, la concentración de insulina aumenta tras administrar el compuesto al sujeto.

En otras realizaciones, la concentración de insulina disminuye tras administrar el compuesto al sujeto.

15 Los compuestos y las composiciones descritos en el presente documento pueden usarse para tratar una variedad de estados y estados patológicos. Por tanto, en algunas realizaciones, se usa un compuesto o una composición de cualquiera de las realizaciones descritas para tratar una enfermedad o un estado seleccionado del grupo que consiste en diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos tromboticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema. En algunas de tales realizaciones, la enfermedad o el estado es diabetes tipo II.

20

Los compuestos de la invención también pueden usarse para modular GPR 40. Por tanto, en algunas realizaciones, se usa un compuesto o una composición de cualquiera de las realizaciones para modular GPR40.

25 Los compuestos de cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento pueden usarse para preparar medicamentos para tratar las enfermedades o los estados descritos en el presente documento tales como diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos tromboticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y/o edema. En alguna realización, la enfermedad o el estado es diabetes tipo II. Los compuestos de cualquiera de las realizaciones también pueden usarse para preparar medicamentos para modular GPR40 en un sujeto tal como en un sujeto mamífero con diabetes tipo II.

30

35 Los expertos en la técnica reconocerán fácilmente una variedad de parámetros no críticos que pueden modificarse para proporcionar resultados esencialmente similares.

Ejemplos

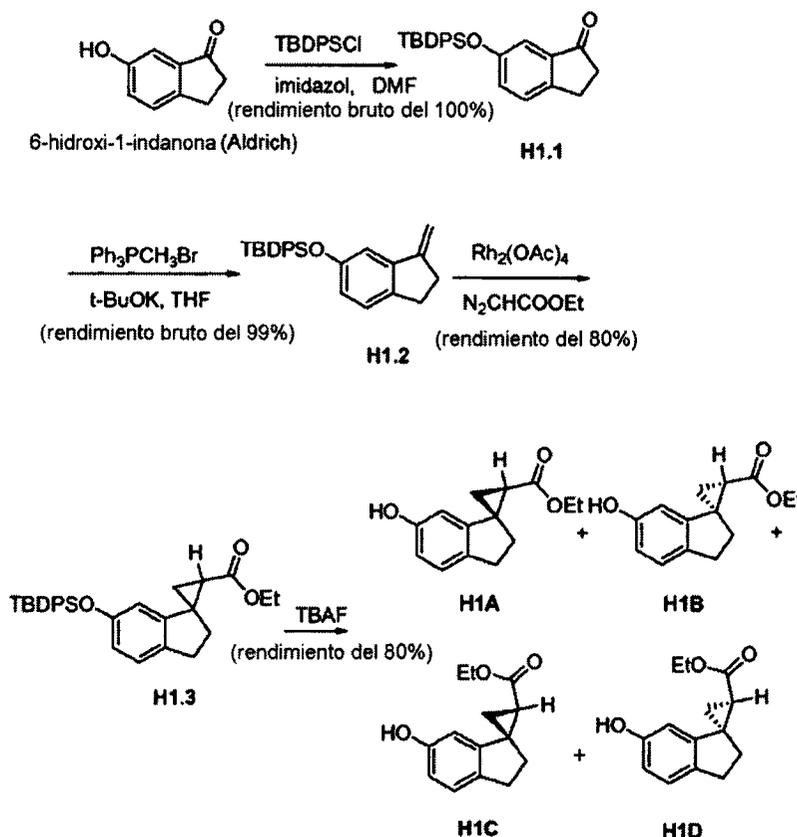
40 A menos que se indique lo contrario, todos los compuestos se obtuvieron de fuentes comerciales o se prepararon usando los métodos y procedimientos experimentales descritos en el presente documento. También se exponen diversos procedimientos en la solicitud de patente estadounidense publicada n.º 2006/0004012.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

ACN	Acetonitrilo
AcOH	Ácido acético
DCM	Diclorometano
DMF	N,N'-Dimetilformamida
DMAP	Dimetilaminopiridina
DME	Dimetoxietano
DMSO	Dimetilsulfóxido
ESI	Ionización por electropulverización
EtOAc	Acetato de etilo

EtOH	Etanol
HMPA	Hexametilfosforamida
HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento
HSA	Albúmina sérica humana
IPA	Isopropanol
LAH	Hidruro de litio y aluminio
LDA	Diisopropilamida de litio
MeOH	Metanol
EM	Espectrometría de masas
NMP	N-Metil-2-pirrolidona
RMN	Resonancia magnética nuclear
PPTS	p-Toluenosulfonato de piridinio
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBDPS	t-Butildifenilsilano
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
THP	Tetrahidropirano
SPA	Ensayo de proximidad de centelleo

Síntesis de productos intermedios de ácido espiro-carboxílico

Productos intermedios H1A, H1B, H1C y H1D



6-(terc-Butildifenilsiloxi)-2,3-dihidroinden-1-ona (H1.1). Se calentó una mezcla de 6-hidroxi-1-indanona (250 g, 1687 mmol) (634549, disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.), t-butildifenilclorosilano (487 g, 1772 mmol) e imidazol (138 g, 2025 mmol) en DMF desgasificada (900 ml) a 60°C durante 16 horas. Entonces se concentró la mezcla para eliminar la mayor parte de la DMF, se diluyó con éter (3000 ml), se filtró y se concentró para dar el producto inicial H1.1 (674 g, rendimiento del 100%) que se usó en la reacción de la siguiente etapa sin purificación adicional. EM ESI (pos.) M/E: 409 (M+Na).

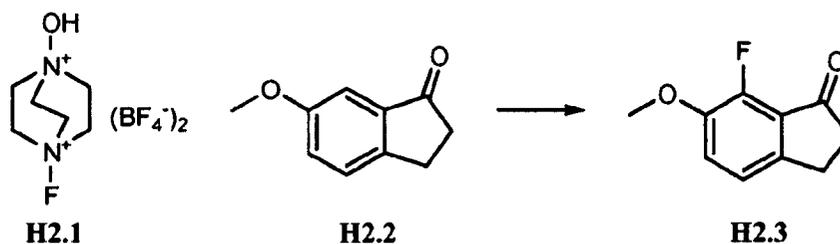
terc-Butil(3-metilen-2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)difenilsilano (H1.2). A una disolución de H1.1 (607 g, 1570 mmol) y bromuro de trifenilmetilfosfonio (673 g, 1884 mmol) en THF (1000 ml) se le añadió terc-butóxido de potasio (disolución 1,0 M en THF) (1884 ml, 1884 mmol) mediante un embudo de adición a lo largo de 2 horas. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas y se destiló para eliminar la mayor parte del THF. Se suspendió la mezcla resultante en hexanos, se hizo pasar a través de un lecho de gel de sílice (1 kg), se aclaró con hexanos (total, 8 l) y entonces con EtOAc al 10% en hexanos (4 l). Se concentró la mezcla resultante para dar H1.2 (600 g, rendimiento del 99%). EM ESI (pos.) M/E: 385 (M+H).

Síntesis de H1.3. A una disolución de terc-butil(3-metilen-2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)difenilsilano H1.2 (599,6 g, 1559 mmol) y acetato de rodio (ii), dímero (2,8 g, 6,3 mmol) en DCM a reflujo (1400 ml) se le añadió diazoacetato de etilo (227 ml, 2191 mmol) en DCM mediante un embudo de adición a lo largo de 2 horas. Se agitó la mezcla resultante a 45°C durante 1 hora y entonces a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se hizo pasar a través de un lecho corto de gel de sílice (1 kg) con EtOAc al 5% en hexanos (8 l) para dar H1.3 (588 g, rendimiento del 80%) tras la eliminación del disolvente.

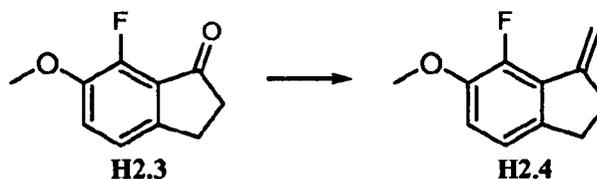
Síntesis de H1A, H1B, H1C y H1D. A una disolución de H1.3 (119 g, 253 mmol) en THF (500 ml) se le añadió TBAF (303 ml, 303 mmol) en THF. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces se concentró la mezcla, se redisolvió en EtOAc, se lavó con NH_4Cl acuoso saturado y se concentró con gel de sílice (300 g) para dar un sólido de color amarillo tras alto vacío. Se cargó el sólido sobre un cartucho de carga de sólidos vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 20% en hexanos). Se combinaron los productos recogidos y se separaron mediante columna quirál (ChiralPak® AD, IPA al 4%/hexanos) para dar H1A (8,3 g, rendimiento del 14%, e.e. del 98%, tiempo de retención 34,5 min. en AD-H con IPA al 5%/hex, $\alpha_D = -346^\circ$, CDCl_3), H1B (8,3 g, rendimiento del 14%, e.e. del 99%, tiempo de retención 23,9 min. en AD-H con IPA al 5%/hex, $\alpha_D = 370^\circ$, CDCl_3), H1C (10,0 g, rendimiento del 17%, e.e. del 98%, tiempo de retención 17,6 min. en AD-H con IPA al 5%/hex, $\alpha_D = -0,5^\circ$, CDCl_3), H1D (10,0 g, rendimiento del 17%, e.e. del 99%, tiempo de retención 13,2 min. en AD-H con IPA al 5%/hex, $\alpha_D = -5^\circ$, CDCl_3). EM ESI (pos.) M/E: 233 (M+H). Se asignaron las estereoquímicas absolutas basándose en la concordancia de valores experimentales de rotaciones ópticas y dicroísmos circulares de vibración con los cálculos teóricos. La estructura de H1B se confirmó adicionalmente mediante análisis de rayos X de un

cristal derivatizado a partir de H1B (dibromación seguida por hidrólisis).

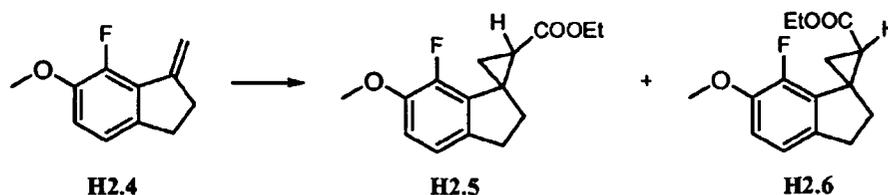
Productos intermedios H2A y H2B



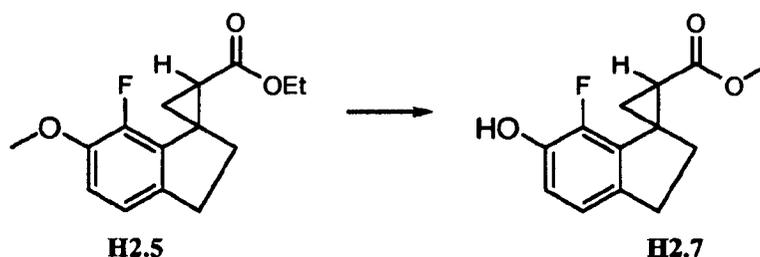
- 5 7-Fluoro-6-metoxi-2,3-dihidroinden-1-ona (H2.3). A una disolución de H2.2 (17,99 g, 111 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) en ACN (600 ml) se le añadió H2.1 (37,5 g, 116 mmol) (disponible comercialmente de Alfa) (NFTh, 100 g sobre alúmina) y se calentó la suspensión a reflujo durante 2 horas. Se eliminó el disolvente y se redisolvió la mezcla resultante en DCM (600 ml). Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía CombiFlash® para dar un sólido de color amarillo (5,22 g, el 26%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,25 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,10 (m, 2H), 2,75 (m, 2H).
- 10



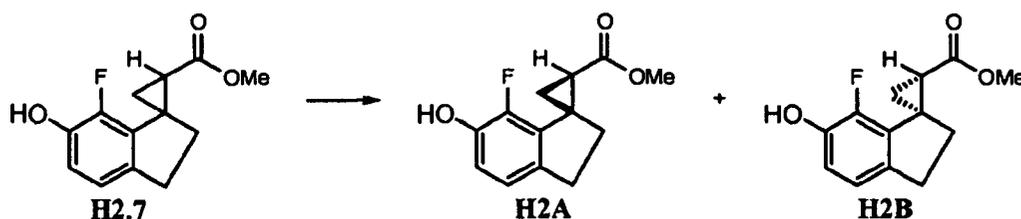
- 15 7-Fluoro-6-metoxi-1-metilen-2,3-dihidro-1H-indeno (H2.4). A una disolución de H2.3 (5,22 g, 29,0 mmol) y bromuro de trifenilmetilfosfonio (12,4 g, 34,8 mmol) en THF (100 ml) se le añadió terc-butóxido de potasio (disolución 1,0 M en THF) (34,8 ml, 34,8 mmol) mediante un embudo de adición a lo largo de 15 minutos. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces se filtró la mezcla resultante y se concentró el filtrado para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía CombiFlash® para dar el producto como un sólido (3,85 g, el 74,6%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,94 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,94 (m, 2H), 2,85 (m, 2H).



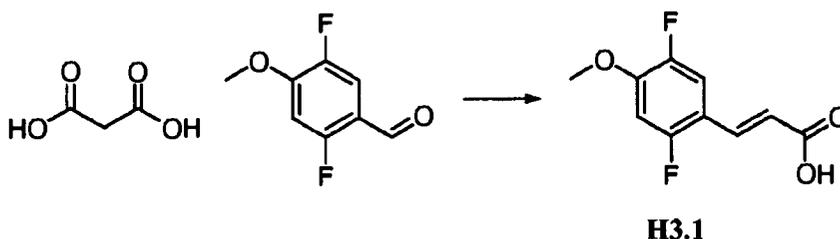
- 20 Síntesis de H2.5 y H2.6. A una disolución de H2.4 (3,90 g, 21,9 mmol) y acetato de rodio (ii), dímico (0,145 g, 0,328 mmol) en DCM a reflujo (200 ml) se le añadió diazoacetato de etilo (3,41 ml, 32,8 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) en DCM mediante bomba de jeringa a lo largo de 40 minutos. Se agitó la mezcla resultante a 45°C durante 1 hora y se filtró. Se concentró el filtrado para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía CombiFlash® para dar dos productos: trans H2.5 y cis H2.6 (se confirmaron las estructuras de estos compuestos mediante análisis de RMN). H2.5 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,89 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,77 (m, 1H), 4,14 (q, J = 8 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,96 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 1,89 (dd, J = 8 Hz, J = 4 Hz, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,29 (t, J = 8 Hz, 3H). H2.6 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6,89 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,76 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,78 (dd, J = 16 Hz, J = 8 Hz, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,14 (t, J = 8 Hz, 3H).
- 25



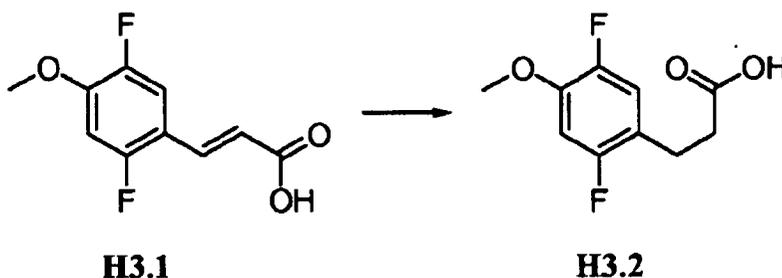
- 5 Síntesis de H2.7. A una disolución de H2.5 (2,50 g, 9,46 mmol) en 20 ml de NMP, se le añadieron NaOH (1,70 g, 42,6 mmol) y 1-dodecanotiol (7,94 ml, 33,1 mmol). Se agitó la mezcla a 125°C durante 16 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con HCl 1 N y éter. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía CombiFlash® para dar el ácido deseado (1,40 g). Se trató la disolución de ácido en 40 ml de benceno y 10 ml de MeOH con (trimetilsilil)diazometano, 2,0 M en dietil éter (9,46 ml, 18,9 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces se eliminó el disolvente para dar H2.7 (1,40 g, el 63%). EM ESI m/e: 237,10 (M+1)⁺.



- 10 Síntesis de H2A y H2B. Se logró la separación quiral de H2.7 en una columna CHIRALCEL® OD (IPA al 3% en hexano) para proporcionar H2A y H2B. Se determinó la estereoquímica de H2A y H2B basándose en una comparación de sus tiempos de retención en HPLC quiral con los de H1A y H1B. Sin embargo, no se conocen con certeza las configuraciones absolutas. Por tanto, cuando se usó H2A para sintetizar un compuesto, se muestran ambos enantiómeros.
- 15 Productos intermedios H3A, H3B, H3C y H3D

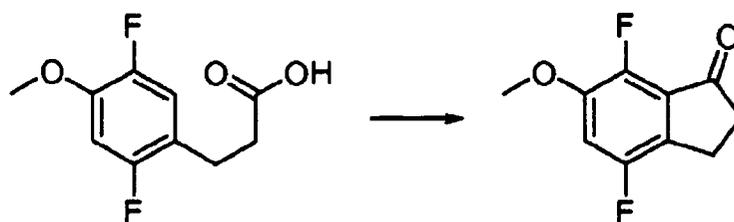


- 20 Ácido (2E)-3-(2,5-difluoro-4-(metiloxi)fenil)-2-propenoico (H3.1). Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con 2,5-difluoro-4-metiloxibenzaldehído (disponible comercialmente de Manchester Organics Ltd., R.U.) (18,45 g, 107,2 mmol), ácido malónico (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) (12,27 g, 117,9 mmol) y EtOH/piridina 10:1 (27 ml). Se agitó la mezcla durante la noche a 70°C en un condensador de reflujo y se enfrió hasta 0°C durante 2 horas. Se filtró el sólido precipitado, se aclaró con éter y se secó a vacío para producir H3.1 (16,96 g, rendimiento del 74%) como un polvo de color blanco.

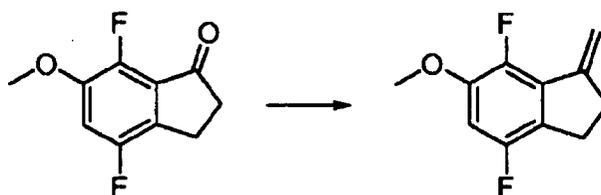


- 25 Ácido 3-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)propanoico (H3.2). A una disolución homogénea de H3.1 (6,78 g, 32 mmol) en EtOH/EtOAc 1:1 (384 ml) se le añadió paladio húmedo sobre carbono (al 10% en peso (en base seca), aproximadamente el 50% de agua) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) (0,67 g,

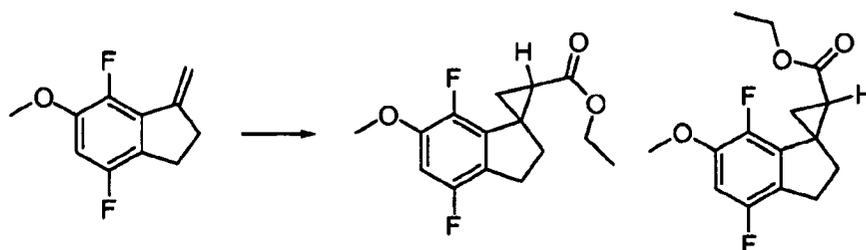
0,32 mmol). Se sometió la mezcla a 3 ciclos de evacuación/rellenado con H₂ y se agitó durante 2 horas bajo un globo de H₂. Se filtró la mezcla a través de adyuvante de filtración de Celite® (EtOAc) y se concentró para producir H3.2 (6,81 g, rendimiento del 100%) como un sólido de color blanco.

**H3.2****H3.3**

- 5 4,7-Difluoro-6-metoxi-2,3-dihidroinden-1-ona (H3.3). Se cargó un matraz de fondo redondo de 200 ml con H3.2 (6,75 g, 31,2 mmol), DCM (62 ml), cloruro de oxalilo (5,45 ml, 62,4 mmol) y una cantidad catalítica de DMF (0,0242 ml, 0,312 mmol) (se produjo un desprendimiento de gas vigoroso). Se agitó la disolución durante 30 minutos a temperatura ambiente y se concentró para producir el cloruro de ácido deseado como un aceite de color amarillo.
- 10 Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con cloruro de aluminio (III) (5,00 g, 37,5 mmol) y DCM (62 ml) y se enfrió hasta 0°C bajo N₂. A la suspensión espesa fría se le añadió una disolución del cloruro de ácido anterior en DCM (62 ml) gota a gota. Se agitó la disolución resultante durante 6 horas a 45°C (reflujo). Se vertió cuidadosamente la mezcla en agua helada (600 ml) con agitación y tras 1 hora, se extrajo con DCM (2 x 300 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaOH 1 N (1 x 300 ml) y salmuera (1 x 300 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron. Se purificó el producto obtenido inicialmente mediante recristalización en tolueno caliente para
- 15 producir H3.3 (0,968 g, rendimiento del 16%) como un sólido de color marrón claro, en forma de copos.

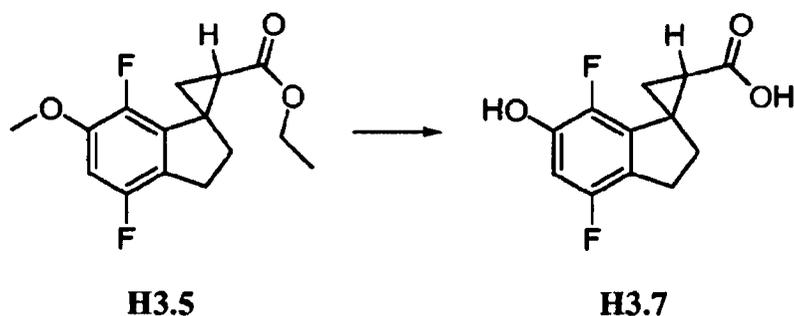
**H3.3****H3.4**

- 4,7-Difluoro-6-metoxi-1-metilen-2,3-dihidro-1H-indeno (H3.4). Se cargó un vial de tapón de rosca con H3.4 (0,962 g, 4,85 mmol), bromuro de metiltrifenilfosfonio (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) (2,08 g, 5,83 mmol) y THF (20 ml). A la suspensión espesa de color blanco se le añadió terc-butóxido de potasio (1,0 M en THF) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) (5,83 ml, 5,83 mmol) gota a gota bajo N₂. Se agitó la mezcla de color marrón resultante durante 30 minutos a temperatura ambiente, se extinguió con acetona (1 ml) y NH₄Cl acuoso saturado y se diluyó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. Se suspendió el residuo en hexanos, se filtró y se concentró y se purificó el
- 20 producto obtenido inicialmente mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-5%/hexano) para producir H3.4 (0,835 g, rendimiento del 88%) como un aceite incoloro.
- 25

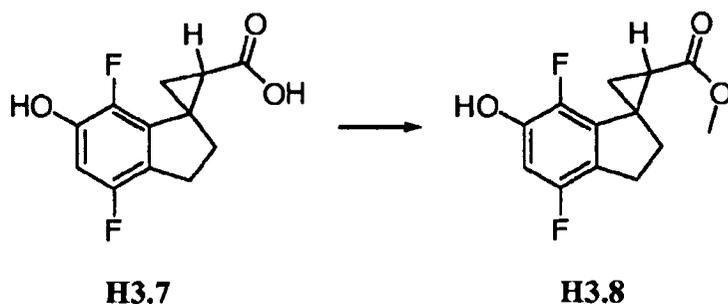
**H3.4****H3.5****H3.6**

- Síntesis de H3.5 y H3.6. Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml con H3.4 (0,835 g, 4,26 mmol), DCM (43 ml) y acetato de rodio (II), dímero (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) (0,0188 g, 0,0426 mmol) y se equipó con dos septos y un condensador de reflujo. Se calentó la suspensión de color verde hasta reflujo (temperatura de baño de 45°C) bajo un globo flácido y se le añadió una disolución de diazoacetato de etilo (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) (0,662 ml, 6,38 mmol) en
- 30

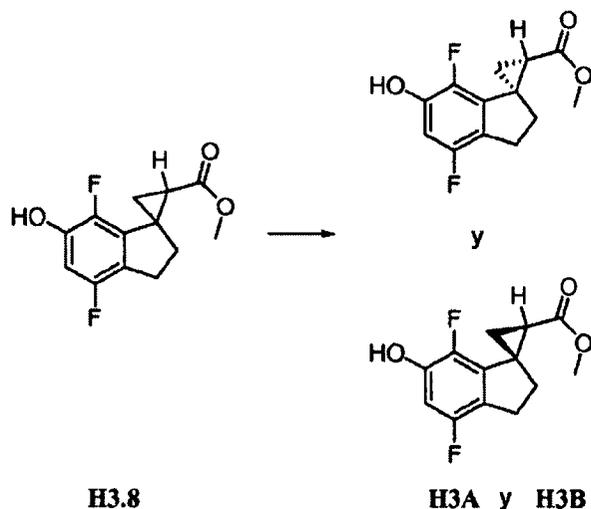
DCM (6 ml) gota a gota a lo largo de 2 horas (bomba de jeringa). Se agitó la mezcla durante 15 minutos adicionales, se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de adyuvante de filtración de Celite® (EtOAc) y se concentró. Se purificó el producto obtenido inicialmente mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-25%/hexano) para producir (en orden de elución) H3.5 (0,351 g, rendimiento del 29%) y H3.6 (0,413 g, rendimiento del 34%). Se determinaron las estereoquímicas cis y trans mediante RMN.



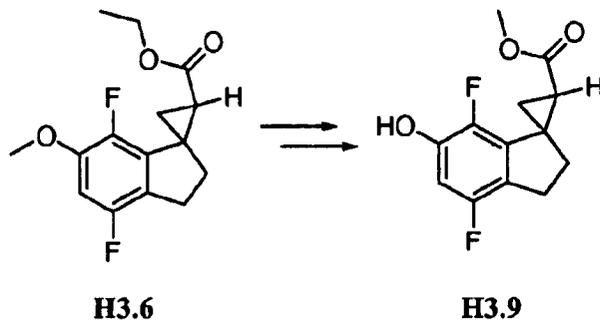
Síntesis de H3.7. Se cargó un vial de tapón de rosca con H3.5 (0,347 g, 1,23 mmol), N-metilpirrolidona (NMP) (1,2 ml), NaOH (0,221 g, 5,53 mmol) y 1-dodecanotiol (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) (1,03 ml, 4,30 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a 125°C (vial sellado) y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se fracturó la mezcla solidificada con una espátula, se extinguió con HCl 1 N y se diluyó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. Se purificó el producto obtenido inicialmente mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-40%/hexano) para producir H3.7 (0,245 g, rendimiento del 83%) como un sólido de color blanco.



Síntesis de H3.8. Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con H3.7 (0,242 g, 1,01 mmol) y DCM/MeOH 10:1 (10 ml). A la disolución incolora se le añadió (trimetilsilil)diazometano (2,0 M en éter) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) (0,604 ml, 1,21 mmol) gota a gota (se produjo un desprendimiento de gas vigoroso). Se agitó la disolución de color amarillo pálido durante 15 minutos a temperatura ambiente, se extinguió con AcOH (0,0577 ml, 1,01 mmol) y se concentró. Se purificó el producto obtenido inicialmente mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-15%/hexano) para producir H3.8 (0,207 g, rendimiento del 81%) como un sólido de color blanco, cristalino.

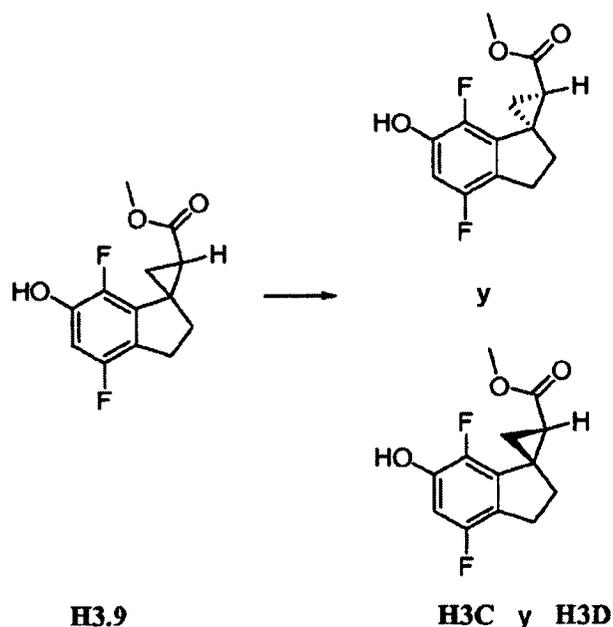


Síntesis de H3B y H3A. Se resolvió el H3.8 racémico (0,207 g, 0,81 mmol) mediante HPLC quiral (columna CHIRALCEL® OJ, IPA al 4%/hexano, detección a 220 nm) para producir (en orden de elución) H3B (0,083 g, rendimiento del 80%, e.e. del 99%) y H3A (0,089 g, rendimiento del 86%, e.e. del 95%) como sólidos de color blanco. H3B fue el primer enantiómero que eluyó; H3A fue el segundo enantiómero que eluyó.



5

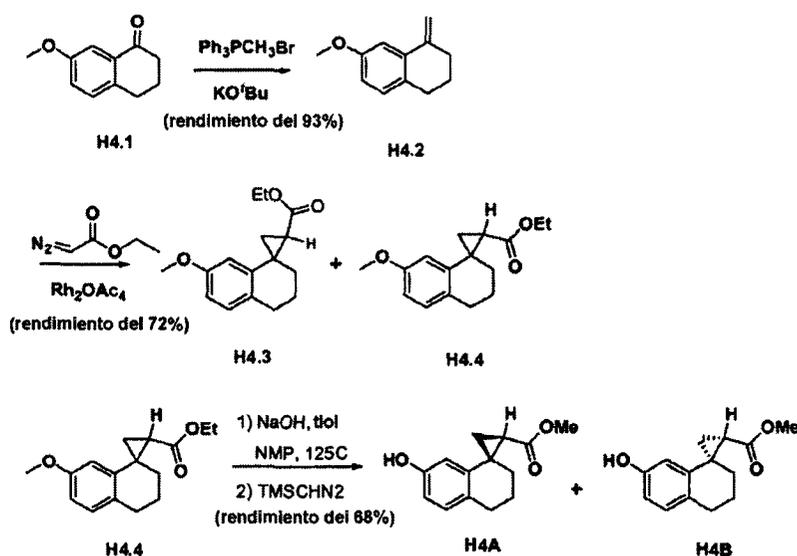
Síntesis de H3.9. Se preparó H3.9 a partir de H3.6 según los métodos análogos descritos para la síntesis de H3.8.



10

Síntesis de H3D y H3C. Se resolvió el H3.9 racémico (0,156 g, 0,61 mmol) mediante HPLC quiral (columna CHIRALCEL® OJ, IPA al 6%, después al 20%/hexano, detección a 220 nm) para producir (en orden de elución) H3D (0,069 g, rendimiento del 88%, e.e. del 99%) y H3C (0,070 g, rendimiento del 90%, e.e. del 99%) como sólidos de color blanco. H3D fue el primer enantiómero que eluyó; H3C fue el segundo enantiómero que eluyó.

Productos intermedios H4A y H4B

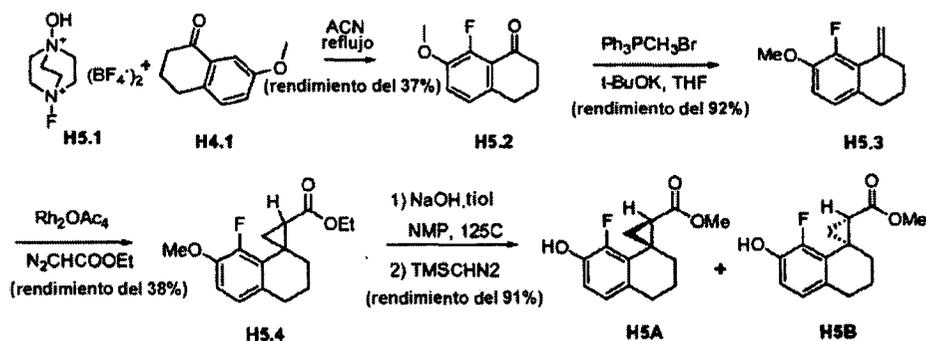


7-Metoxi-1-metilen-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (H4.2). A una disolución de 7-metoxi-1-tetralona H4.1 (26,9 g, 153 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) y bromuro de trifenilmetilfosfonio (65,4 g, 183 mmol) en THF (550 ml) se le añadió terc-butóxido de potasio (disolución 1,0 M en THF) (183 ml, 183 mmol) mediante un embudo de adición a lo largo de 1 hora. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 60 minutos tras la adición. Entonces se concentró la reacción y se resuspendió en hexanos (250 ml). Se hizo pasar la mezcla a través de un tapón de gel de sílice (25 g de sílice) y se aclaró con 250 ml de hexanos. La eliminación del disolvente dio H4.2 (24,5 g, rendimiento del 92%). EM ESI (pos.) M/E: 175 (M+H).

7'-Metoxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de etilo (H4.3 y H4.4). A una disolución de H4.2 (5,23 g, 30,0 mmol) y acetato de rodio (ii), dímero (0,133 g, 0,30 mmol) en DCM a reflujo (200 ml) se le añadió diazoacetato de etilo (4,67 ml, 45,0 mmol) en DCM mediante bomba de jeringa a lo largo de 60 minutos. Se agitó la mezcla resultante a 45°C durante 1 hora y entonces a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la reacción y la purificación en columna (EtOAc al 20% en hexano) dio dos productos con la masa deseada (H4.3 y H4.4). Se obtuvo H4.3 (2,88 g) como aceite que se volvió un sólido de color blanco tras unos días y NOE usando ¹H-RMN mostró que este era el producto cis. Se obtuvo H4.4 (3,04 g) como un aceite incoloro y NOE usando ¹H-RMN mostró que este era el producto trans. EM ESI (pos.) M/E: 261 (M+H).

Síntesis de H4A y H4B. Se cargó un matraz de 100 ml con H4.4 (2,56 g, 9,8 mmol), NMP (22 ml), NaOH (1,77 g, 44,3 mmol) y 1-dodecanotiol (8,25 ml, 34,4 mmol). Se agitó la mezcla durante 24 horas a 125°C, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con HCl 1 N (200 ml) y éter (300 ml). Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna (EtOAc al 10-40%/hex) dio el ácido deseado (1,45 g, rendimiento del 68%), que se disolvió en 40 ml de benceno y 10 ml de MeOH, se trató con (trimetilsilil) diazometano (2,0 M en dietil éter) (8,3 ml, 16,6 mmol) a 0°C durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción para dar 7'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo (1,55 g, rendimiento del 100%), que se separó a partir de la columna CHIRALCEL® OJ (IPA al 15%/hex) para dar H4A (e.e. >99%, pico 2, 765 mg) y H4B (e.e. >99%, pico 1, 773 mg). EM ESI (pos.) M/E: 233 (M+H).

Productos intermedios H5A y H5B



8-Fluoro-7-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (H5.2). A una disolución de 7-metoxi-1-tetralona H4.1 (199 g, 1130 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) en ACN (1200 ml) se le añadió H5.1 (200,0 g, 622 mmol) (NFTh, 400 g sobre alúmina) y se calentó la suspensión a reflujo durante 1,5 horas. Se

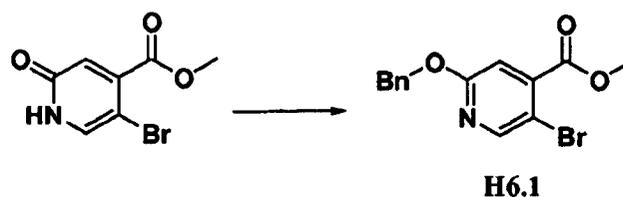
eliminó el disolvente y se redisolvió el residuo en DCM (1500 ml). Se filtró la mezcla resultante, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc del 0% al 20%, después al 40% en hexanos) para dar 8-fluoro-7-metoxi-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona H5.2 (43 g). (Referencia: Stojan Stavber, Chemical Communication 2000, 1323). EM ESI (pos.) M/E: 195 (M+H).

5 8-Fluoro-7-metoxi-1-metilen-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (H5.3). A una disolución de H5.2 (44,0 g, 227 mmol) y bromuro de trifenilmetilfosfonio (97,1 g, 272 mmol) en THF (1000 ml) se le añadió terc-butóxido de potasio (disolución 1,0 M en THF) (272 ml, 272 mmol) mediante un embudo de adición a lo largo de 3 horas. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos tras la adición. Se eliminó el disolvente y se resuspendió el residuo en hexanos (1 l). Se hizo pasar la mezcla resultante a través de un tapón de gel de sílice (50 g de sílice) y se aclaró con 1 l de hexanos. La eliminación del disolvente dio H5.3 (40,1 g, rendimiento del 92,1%). EM ESI (pos.) M/E: 193 (M+H).

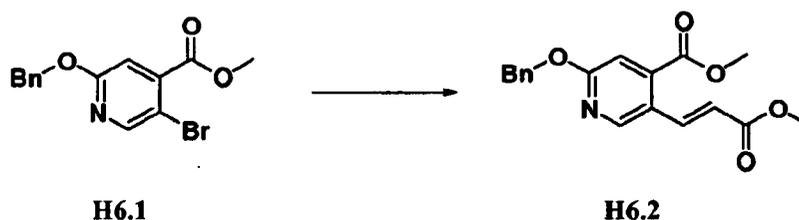
15 8'-Fluoro-7'-metoxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de etilo (H5.4). A una disolución de H5.3 (4,18 g, 21,7 mmol) y acetato de rodio (ii), dímero (0,0961 g, 0,217 mmol) en DCM a reflujo (200 ml) se le añadió diazoacetato de etilo (3,38 ml, 32,6 mmol) en DCM mediante bomba de jeringa a lo largo de 40 minutos. Se agitó la mezcla resultante a 45°C durante 1 hora y entonces a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (EtOAc al 20% en hexano) para dar dos productos con la masa deseada. Se obtuvo el producto cis (2,31 g) como un aceite que se volvió un sólido de color blanco tras unos días. Un NOESY¹ estableció que este era el producto cis. Se obtuvo el producto trans H5.4 (2,31 g), como un aceite incoloro, y un NOESY¹. EM ESI (pos.) M/E: 279 (M+H).

20 Síntesis de H5A y H5B. Se cargó un matraz de 100 ml con H5.4 (2,30 g, 8,26 mmol), NMP (20 ml), hidróxido de sodio (1487 mg, 37,2 mmol) y 1-dodecanotiol (6936 µl, 28,9 mmol). Se agitó la mezcla durante 16 horas a 125°C, se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con HCl 1 N (200 ml) y éter (300 ml). Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. La purificación en columna (EtOAc al 10-40%/hex) dio el ácido deseado (1,77 g, rendimiento del 91%). Entonces se disolvió el ácido en 40 ml de benceno y 10 ml de MeOH, se trató con (trimetilsilil)diazometano (2,0 M en dietil éter) (8,3 ml, 16,6 mmol) a 0°C durante 1 hora. Se eliminó el disolvente de la mezcla resultante para dar 8'-fluoro-7'-hidroxi-3'4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo (1,88 g, rendimiento del 99%), que se separó usando una columna CHIRALCEL® OJ (IPA al 15%/hex) para dar H5A (e.e. >99%, pico 2, 796 mg) y H5B (e.e. >99%, pico 1, 780 mg). EM ESI (pos.) M/E: 251 (M+H).

30 Productos intermedios H6A y H6B

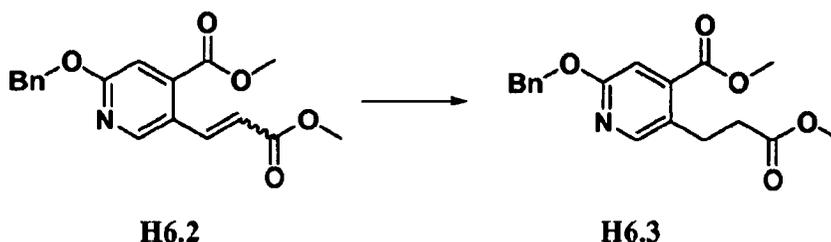


35 2-(Benciloxi)-5-bromoisonicotinato de metilo (H6.1). A 2 ml de 5-bromo-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato de metilo (232 mg, 1,00 mmol) (disponible comercialmente de Combi-Blocks) se le añadieron bromuro de bencilo (205 mg, 1,20 mmol) y carbonato de plata (413 mg, 1,50 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.). Se agitó la mezcla resultante a 50°C durante la noche. Tras completarse la reacción, se cargó la mezcla sobre un cartucho de gel de sílice sólido y se purificó mediante cromatografía con EtOAc al 10%/hexano para producir el producto deseado H6.1 (293 mg, el 91%). EM ESI (pos.) m/e: 322,1 (M+H)⁺.

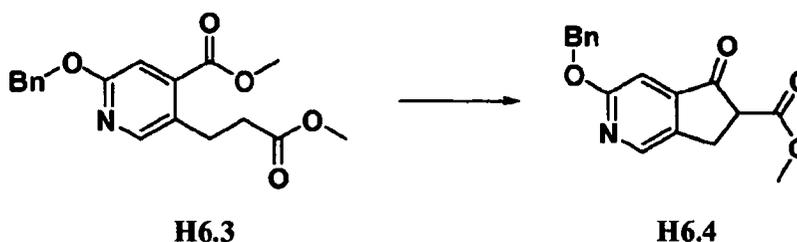


40 2-(Benciloxi)-5-(3-metoxi-3-oxoprop-1-enil)isonicotinato de metilo (H6.2). A NMP (1 ml) se le añadieron acrilato de metilo (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.), tri-*o*-tolilfosfina (8,5 mg, 28 µmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) y diacetato de paladio (2,5 mg, 11 µmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.). Se desgasificó la disolución tres veces con nitrógeno. Entonces, a esta disolución se le añadió una disolución en 1 ml de NMP de 2-(benciloxi)-5-bromoisonicotinato de metilo (120 mg, 372 µmol). Se agitó la reacción a 90°C durante la noche y entonces se

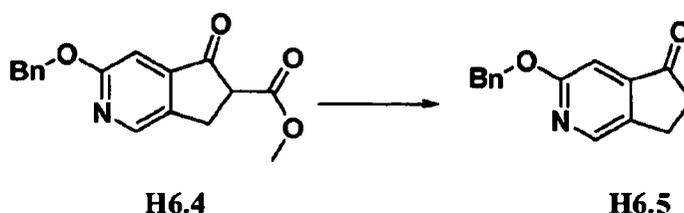
purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc al 10%/hexano) para dar el producto deseado H6.2 (50,2 mg, el 41,4%). EM ESI (pos.) m/e: 328,1 (M+H)⁺.



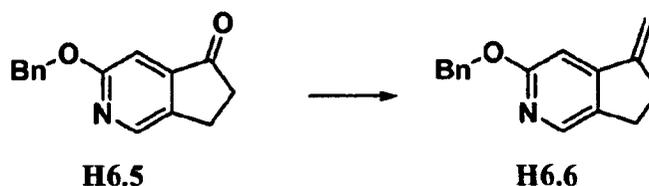
5 2-(Benciloxi)-5-(3-metoxi-3-oxopropil)isonicotinato de metilo (H6.3). A 1 ml de EtOH se le añadieron el compuesto H6.2 (50,0 mg, 152 μ mol) y paladio sobre carbono (16,2 mg, 15,2 μ mol). Se agitó la mezcla resultante bajo un globo de H₂ durante 4 horas. Entonces se separó el catalizador mediante filtración y se eliminó el disolvente. Se redisolvió el residuo en 1 ml de tolueno. A la mezcla resultante se le añadió carbonato de plata (41,3 mg, 0,152 mmol) y bromuro de bencilo (20,5 mg, 0,120 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 50°C durante la noche. Tras realizarse la
10 reacción, se cargó la mezcla en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna con EtOAc al 10%/hexano para dar el producto deseado F.3 (40,3 mg, el 80,1%). EM ESI (pos.) m/e: 330,1 (M+H)⁺.



15 3-(Benciloxi)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-6-carboxilato de metilo (H6.4). A 75 ml de THF seco se le añadió 2-(benciloxi)-5-(3-metoxi-3-oxopropil)isonicotinato de metilo (2,50 g, 7,59 mmol). Se bajó la temperatura de la disolución hasta -78°C. A esta disolución se le añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio 1 N (15,2 ml, 15,2 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) gota a gota a lo largo de 30 minutos. Tras completarse, se agitó la reacción durante una hora y entonces se extinguió mediante la adición de 25 ml de NH₄Cl saturado. Se extrajo la fase orgánica con EtOAc y se lavó con 150 ml de agua y 100 ml de salmuera y entonces se secó sobre MgSO₄. Se evaporó el disolvente orgánico y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna con EtOAc al 15%/hexano para dar el producto deseado H6.4 (1,90 g, el 84,1%). EM ESI (pos.) m/e: 298,1 (M+H)⁺.

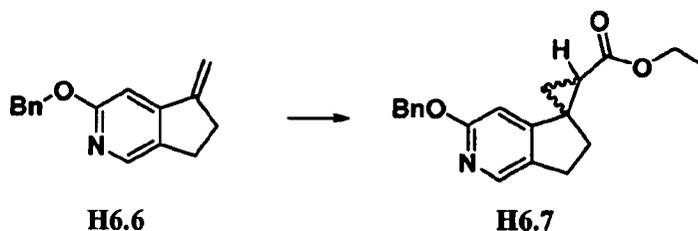


20 3-(Benciloxi)-6,7-dihidro-ciclopenta[c]piridin-5-ona (H6.5). Se disolvió el compuesto H6.4 (2,50 g, 8,41 mmol) en 27 ml de DMSO y 3 ml de agua. Se calentó la mezcla resultante hasta 150°C y se agitó durante 30 minutos. Tras completarse la reacción, se diluyó la reacción con 120 ml de agua y se extrajo dos veces con 50 ml de EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron en gel de sílice.
25 Se purificó el producto resultante mediante cromatografía en columna con EtOAc al 10%/hexano para producir el producto deseado H6.5 (1,76 g, el 87,5%). EM ESI (pos.) m/e: 240,1 (M+H)⁺.

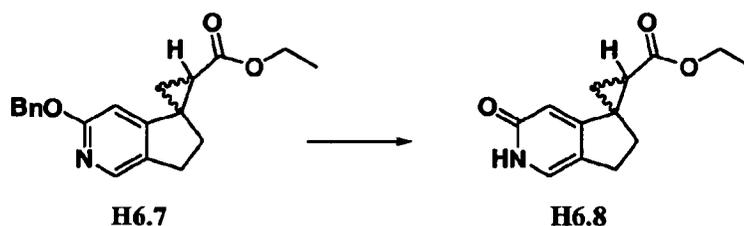


30 3-(Benciloxi)-5-metilen-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina (H6.6). A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadieron el compuesto H6.5 (1,70 g, 7,10 mmol) y 35 ml de THF. A esta disolución se le añadieron bromuro de trifenilmetilfosfonio (3,05 g, 8,53 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) y terc-

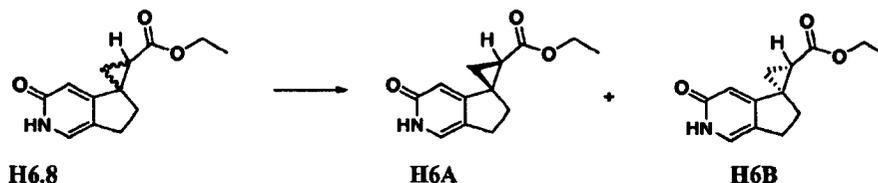
5 butóxido de potasio (8,53 ml, 8,53 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) gota a gota. Tras completarse, se agitó la reacción otra hora y se extinguió con NH_4Cl saturado. Entonces se extrajo la mezcla dos veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y entonces se secaron sobre MgSO_4 . Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna para dar H6.6 (1,25 g, el 73,9%). EM ESI (pos.) m/e: 238,1 (M+H)⁺.



10 3-(Benciloxi)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-5,1'-ciclopropano]-2'-carboxilato de etilo (H6.7). Se mezclaron el compuesto H6.6 (50,0 mg, 211 μmol) y acetato de rodio (ii), dímero (9,31 mg, 21,1 μmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) en 1,6 ml de DCM seco. Se sometió a reflujo la disolución resultante a 45°C durante 10 minutos. Entonces se añadió diazoacetato de etilo (26,2 μl , 253 μmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) a la mezcla muy lentamente. Tras 1 hora, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente. Entonces se separó el catalizador mediante filtración y se concentró el disolvente sobre gel de sílice. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna para dar H6.7 (25,1 mg, el 36,9%). RMN confirmó que el producto era el isómero trans. EM ESI (pos.) m/e: 324,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,55-7,60 (3H, m), 7,37-7,47 (4H, m), 4,90 (2H, d, J = 3,7 Hz), 4,12 (2H, q, J = 7,1 Hz), 2,92 (2H, d, J = 19,3 Hz), 2,82 (1H, dd, J = 8,6, 6,4 Hz), 2,31 (1H, dd, J = 8,4, 5,0 Hz), 2,19 (2H, ddd, J = 8,7, 6,8, 2,8 Hz), 1,36 (1H, dd, J = 6,0, 5,5 Hz), 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz).

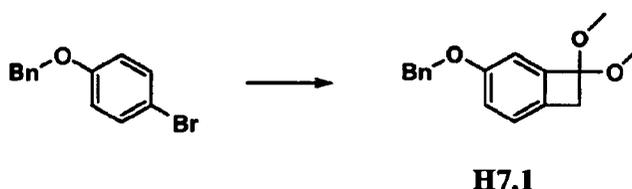


20 3-Oxo-2,3,6,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[c]piridin-5,1'-ciclopropano]-2'-carboxilato de etilo (H6.8). Se disolvió el compuesto H6.7 (200 mg, 618 μmol) en 5 ml de EtOH. A esta disolución se le añadió paladio sobre carbono (65,8 mg, 618 μmol) y se introdujo hidrógeno mediante un globo. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras completarse la reacción, se separó el catalizador mediante filtración y se eliminó el disolvente para proporcionar H6.8 (135 mg, el 93,6%). EM ESI (pos.) m/e: 234,2 (M+H)⁺.

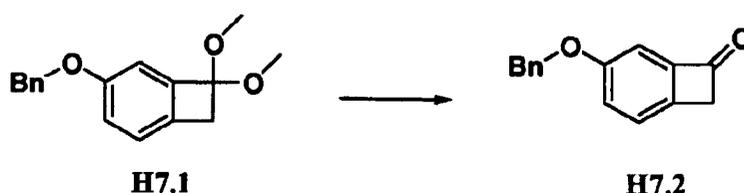


25 (2'R,5R)-3-oxo-2,3,6,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[c]piridin-5,1'-ciclopropano]-2'-carboxilato de etilo (H6A) y (2'S,5S)-3-oxo-2,3,6,7-tetrahidroespiro[ciclopenta[c]piridin-5,1'-ciclopropano]-2'-carboxilato de etilo (H6B). Se resolvió el racemato H6.8 (120 mg, 0,537 mmol) mediante cromatografía ChiralPak® AS-H (15 x 0,46 cm, MeOH al 30% (DEA al 0,1%)/CO₂, 100 bar, 3 ml/min, 220 nm) para producir los dos enantiómeros representados por dos picos. El primer pico es el compuesto H6B (55,0 mg, el 45,8%) y el segundo pico es H6A (53,0 mg, el 44,1%). Se determinó la estereoquímica de H6A y H6B mediante sus tiempos de retención en HPLC quiral en comparación con los de H1A y H1B.

Productos intermedios H7A, H7B, H7C y H7D



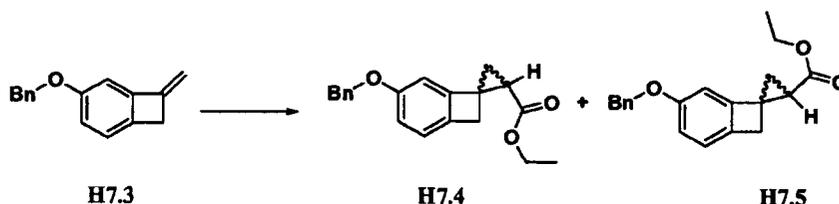
5-(Benciloxi)-1,1-dimetoxi-1,2-dihidrociclobutabenceno (H7.1). A una disolución en 6 ml de THF de 1-(benciloxi)-4-bromobenceno (500 mg, 1900 μmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) y ceteno-dimetilacetato (359 μl , 3800 μmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) se le añadió amida de sodio pura (107 μl , 3800 μmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.). Se calentó la mezcla resultante hasta 80°C y se agitó durante 48 horas. Tras completarse la reacción, se extinguió mediante la adición lenta de agua. Entonces se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre MgSO_4 . Se eliminó el disolvente en presencia de gel de sílice y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna con EtOAc al 20%/hexano para producir el producto deseado H7.1 (274 mg, rendimiento del 60%). EM ESI (pos.) m/e: 271,1 (M+H)⁺.



5-(Benciloxi)ciclobutabencen-1(2H)-ona (H7.2). Se disolvió H7.1 (270 mg, 1,00 mmol) en 6 ml de THF y agua 5:1. A esta disolución se le añadieron 0,5 ml de HCl 1 N y se agitó la mezcla resultante durante 1 hora. Entonces se diluyó la mezcla resultante con 20 ml de EtOAc y se lavó con NaHCO_3 saturado y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró en presencia de gel de sílice. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía en columna con EtOAc al 10%/hexano para producir H7.2 (204 mg, rendimiento del 91,1%). EM ESI (pos.) m/e: 225,1 (M+H)⁺.

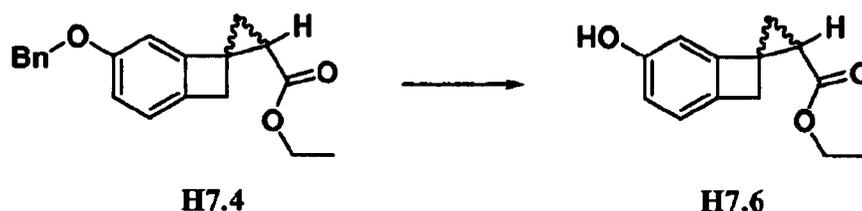


5-(Benciloxi)-1-metilen-1,2-dihidrociclobutabenceno (H7.3). Se disolvió H7.2 (13,0 g, 58,0 mmol) en 300 ml de THF. Se enfrió la disolución resultante hasta 0°C en un baño de agua con hielo. Se añadió bromuro de metiltripenilfosfonio (24,8 g, 69,6 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) y apareció un poco de sólido de color amarillo. Entonces se añadió gota a gota 2-metilpropan-2-olato de potasio (69,6 ml, 69,6 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) a lo largo de una hora. Se agitó la reacción a 0°C durante otra hora y entonces se extinguió mediante la adición de 200 ml de NaHCO_3 saturado. Se evaporó el disolvente de THF a vacío y se extrajo el residuo dos veces con 200 ml de EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y entonces se concentraron en presencia de gel de sílice. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna con EtOAc al 10%/hexano para producir H7.3 (4,1 g, el 31,8%). EM ESI (pos.) m/e: 223,1 (M+H)⁺.

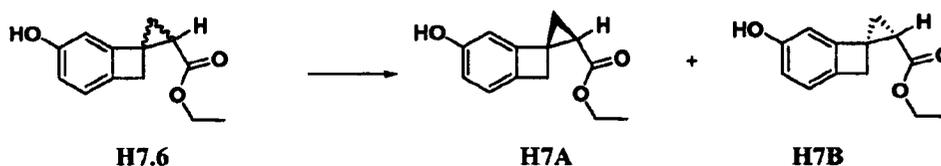


4-(Benciloxi)espiro[biciclo[4.2.0]octano-7,1'-ciclopropano]-1,3,5-trieno-2'-carboxilato de etilo (H7.4 y H7.5). Se disolvió H7.3 (1,77 g, 7,96 mmol) en 64 ml de DCM. A esta disolución se le añadió acetato de rodio (ii), dímero (0,176 g, 0,398 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.). Entonces se sometió a reflujo la mezcla resultante a 45°C durante 30 minutos. Se añadió diazoacetato de etilo (1,36 g, 11,9 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) a la disolución a reflujo mediante bomba de jeringa a lo largo de 1 hora. Tras completarse, se agitó la reacción durante otra hora. Entonces se filtró la disolución a través de adyuvante de filtración de Celite®, se concentró en presencia de gel de sílice y se purificó mediante

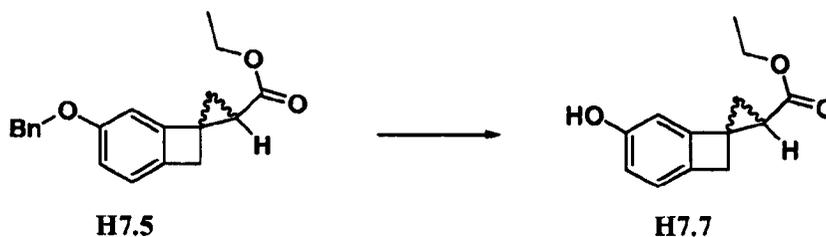
5 cromatografía en columna (EtOAc al 5%/hexano) para dar el compuesto H7.4 (0,85 g, el 35%) y el compuesto H7.5 (0,85 g, el 35%). La RMN confirmó que H7.4 era el isómero trans y H7.5 era el isómero cis. Compuesto H7.4: EM ESI (pos.) m/e: 309,1 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,28-7,44 (5H, m), 7,01 (1H, dd, J = 8,0, 0,6 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 7,9, 2,2 Hz), 6,66 (1H, s), 5,02 (1H, d, J = 3,9 Hz), 4,98-5,06 (1H, m), 4,05 (2H, qd, J = 7,1, 3,4 Hz), 3,15-3,29 (2H, m), 2,30 (1H, dd, J = 8,4, 6,1 Hz), 1,64 (1H, dd, J = 8,5, 4,8 Hz), 1,55-1,60 (1H, m), 1,13-1,18 (3H, m). Compuesto H7.5: EM ESI (pos.) m/e: 309,1 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,30-7,46 (5H, m), 7,02 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 8,0, 2,2 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 1,9, 0,5 Hz), 5,03 (2H, s), 4,10 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,20-3,26 (1H, m), 3,08-3,14 (1H, m), 2,25 (1H, dd, J = 8,5, 6,0 Hz), 1,56-1,66 (2H, m), 1,15-1,27 (3H, m).



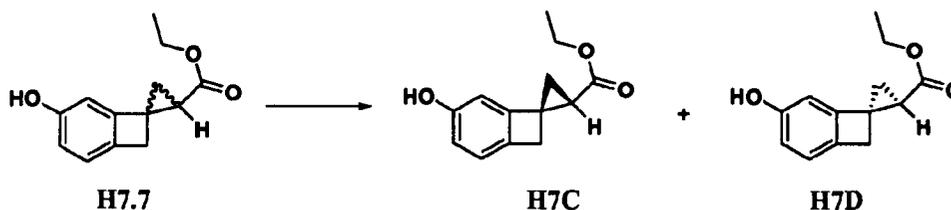
10 4-Hidroxiespiro[biciclo[4.2.0]octano-7,1'-ciclopropano]-1,3,5-trieno-2'-carboxilato de etilo (H7.6). Se disolvió H7.4 (700 mg, 2,27 mmol) en 5 ml de MeOH. A esta disolución se le añadió paladio al 10% sobre carbono (242 mg, 0,227 mmol) y se colocó un globo de H₂ sobre la reacción. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora y entonces se separó el catalizador mediante filtración. Se concentró el filtrado en presencia de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna con EtOAc al 30%/hexano para dar 250 mg del compuesto H7.6 (rendimiento del 50,1%). EM ESI (pos.) m/e: 218,2 (M+H)⁺.



20 (2'R,7S)-4-Hidroxiespiro[biciclo[4.2.0]octano-7,1'-ciclopropano]-1,3,5-trieno-2'-carboxilato de etilo (H7A) y (2'S,7R)-4-hidroxiespiro[biciclo[4.2.0]octano-7,1'-ciclopropano]-1,3,5-trieno-2'-carboxilato de etilo (H7B). Se resolvió el racemato H7.6 (350 mg, 1,60 mmol) mediante HPLC quiral (columna CHIRALCEL® OJ, IPA al 10%/hexano). El primer pico correspondía a H7B (150 mg, el 43%) y el segundo pico correspondía a H7A (152 mg, el 43%). Se determinó la estereoquímica de H7A y H7B mediante sus tiempos de retención en HPLC quiral en comparación con los de H1.A y H1.B.

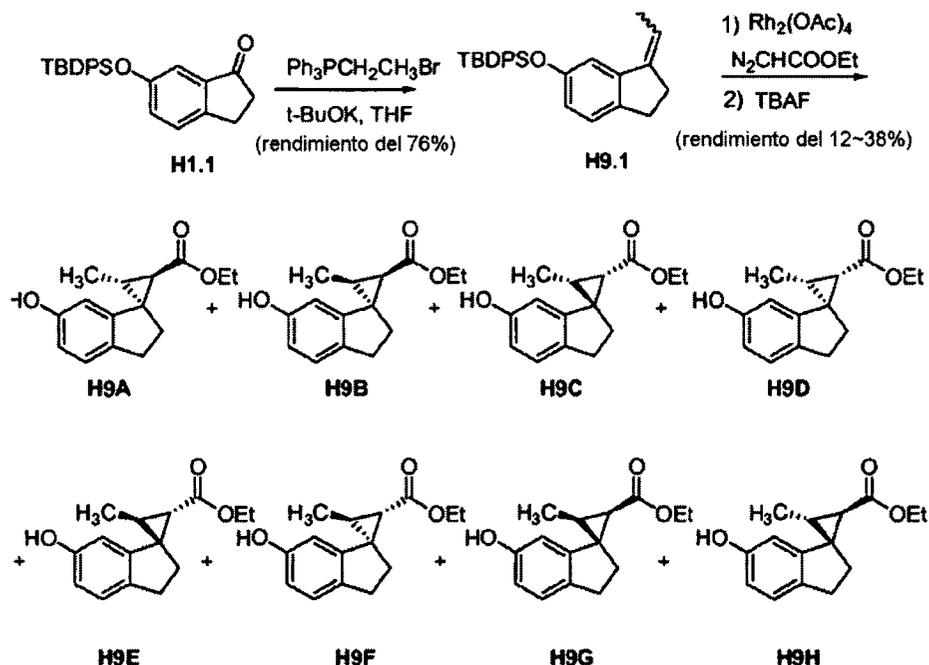


25 4-Hidroxiespiro[biciclo[4.2.0]octano-7,1'-ciclopropano]-1,3,5-trieno-2'-carboxilato de etilo (H7.7). La hidrogenación del compuesto H7.5 (700 mg, 2,27 mmol) usando el método notificado para la preparación del compuesto H7.6 para producir H7.7 (302 mg, el 60,1%). EM ESI (pos.) m/e: 218,2 (M+H)⁺.



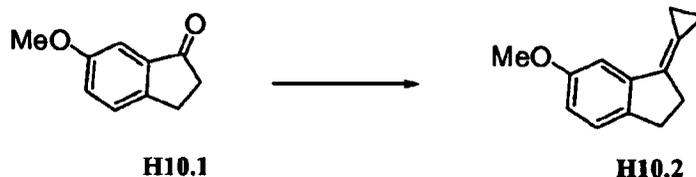
30 (2'S,7S)-4-Hidroxiespiro[biciclo[4.2.0]octano-7,1'-ciclopropano]-1,3,5-trieno-2'-carboxilato de etilo (H7C) y (2'R,7R)-4-hidroxiespiro[biciclo[4.2.0]octano-7,1'-ciclopropano]-1,3,5-trieno-2'-carboxilato de etilo (H7D). Se resolvió el racemato H7.7 (300 mg, 1,37 mmol) mediante HPLC quiral (columna CHIRALCEL® OJ, IPA al 10%/hexano). El primer pico correspondía a H7C (132 mg, el 44%) y el segundo pico correspondía a H7D (130 mg, el 44%). Se determinó la estereoquímica de H7C y H7D mediante sus tiempos de retención en HPLC quiral en comparación con los de H1C y

H1D.

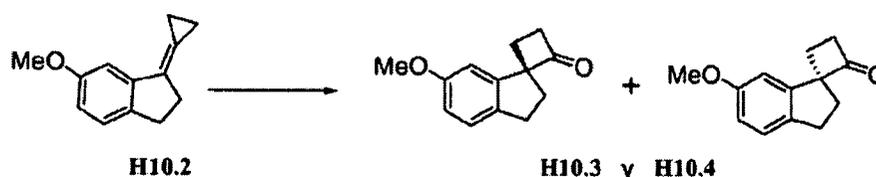
Productos intermedios H9A, H9B, H9C, H9D, H9E, H9F, H9G y H9H

- 5 terc-Butil(3-etiliden-2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)difenilsilano (H9.1). A una disolución de H1.1 (3,87 g, 10,0 mmol) y bromuro de etiltrifenilfosfonio (4,46 g, 12,0 mmol) en THF (20 ml) se le añadió terc-butóxido de potasio, disolución 1,0 M en THF (12,0 ml, 12,0 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 horas y se concentró para eliminar la mayor parte del THF. Se suspendió la mezcla resultante en hexanos (50 ml), se hizo pasar a través de un lecho de gel de sílice (2027-U, 25 g) y se aclaró con hexanos (250 ml) para dar H9.1 (3,02 g, rendimiento del 76%) como una mezcla de isómeros cis/trans. EM ESI (pos.) M/E: 399 (M+H).
- 10 Síntesis de H9A, H9B, H9C, H9D, H9E, H9F, H9G y H9H. A una disolución de H9.1 (2,61 g, 6548 μmol) y acetato de rodio (II), dímero (29 mg, 65 μmol) en DCM a reflujo (200 ml) se le añadió diazoacetato de etilo (1019 μl , 9822 μmol) en DCM a reflujo mediante bomba de jeringa a lo largo de 60 minutos. Se agitó la mezcla resultante a 45°C durante 1 hora y entonces a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró la mezcla resultante y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-10%/hexano) para dar varias fracciones de mezclas. Se trataron estas fracciones individualmente con 1 equivalente de TBAF en THF a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyeron las mezclas con DCM, se lavaron con NH_4Cl acuoso, se cargaron sobre un cartucho de gel de sílice y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 20%/hexano) para dar ocho fracciones. La mayoría de las fracciones eran mezclas de dos o tres isómeros. Se separaron individualmente estas ocho fracciones de mezclas en un columna AD (ChiralPak® AD, IPA al 4%/hexanos) para dar H9A (54 mg, rendimiento del 27%, e.e. del 99%, tiempo de retención 11,7 minutos en AD-H con IPA al 4%/hex.); H9B (34 mg, rendimiento del 17%, e.e. del 99%, tiempo de retención 13,9 minutos en AD-H con IPA al 4%/hex.); H9C (33 mg, rendimiento del 16%, e.e. del 99%, tiempo de retención 20,2 minutos en AD-H con IPA al 4%/hex.); H9D (61 mg, rendimiento del 30%, e.e. del 99%, tiempo de retención 23,6 minutos en AD-H con IPA al 4%/hex.); H9E (53 mg, rendimiento del 26%, e.e. del 99%, tiempo de retención 28,6 minutos en AD-H con IPA al 4%/hex.); H9F (28 mg, rendimiento del 14%, e.e. del 95%, tiempo de retención 30,4 minutos en AD-H con IPA al 4%/hex.); H9G (76 mg, rendimiento del 38%, e.e. del 99%, tiempo de retención 31,9 minutos en AD-H con IPA al 4%/hex.) y H9H (25 mg, rendimiento del 12%, e.e. del 95%, tiempo de retención 35,4 minutos en AD-H con IPA al 4%/hex.). EM ESI (pos.) M/E: 247 (M+H). Se asignó la estereoquímica relativa basándose en estudios de ^1H -RMN y NOE. Se asignó la configuración absoluta basándose en sus tiempos de retención en HPLC quiral en comparación con los de H1A, H1B, H1C y H1D. Sin embargo, las configuraciones absolutas no se conocen con certeza. Por tanto, cuando se usó H9A, H9B, H9C, H9D, H9E, H9F, H9G o H9H para sintetizar un compuesto de ejemplo, se muestran los ocho estereoisómeros.
- 30

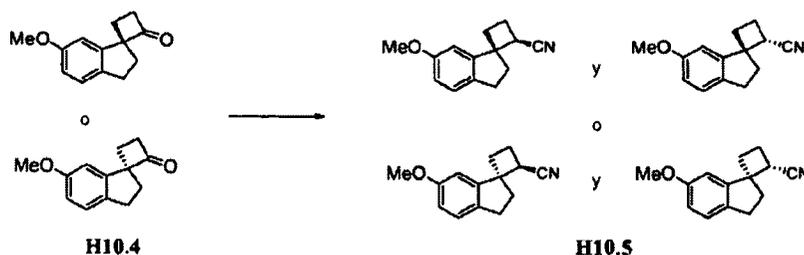
Producto intermedio H10



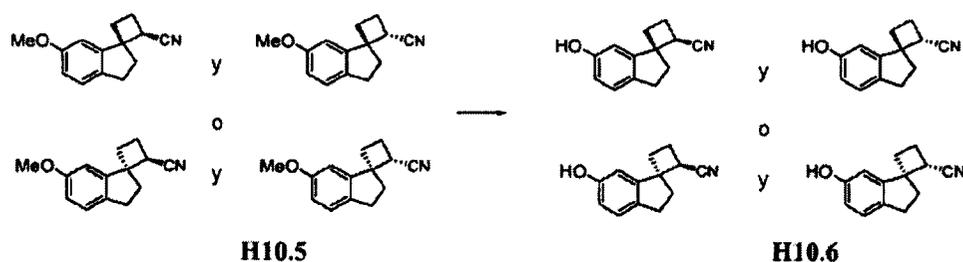
1-Ciclopropiliden-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno (H10.2). Se añadió NaH (1,5 g, 62 mmol) a una suspensión de bromuro de ciclopropiltrifenilfosfonio (24 g, 62 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) en THF (100 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces, se añadieron lentamente 6-metoxi-1-indanona (H10.1) (Oakwood Products, Inc.) (5,00 g, 31 mmol) y tris(2-(2-metoxietoxi)etil)amina (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) (1,1 ml, 3,1 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos y entonces a 62°C durante 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 1:9) para proporcionar H10.2 (4,53 g, rendimiento del 79%) como un sólido. EM ESI (pos.) M/E: 187,1 (M+H).



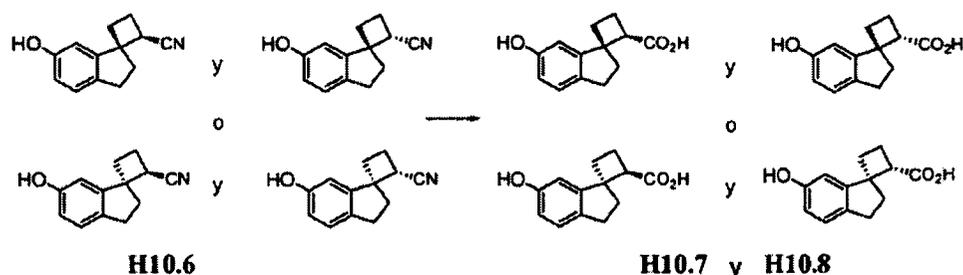
(S)-6'-Metoxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-inden]-2-ona y (R)-6'-metoxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-inden]-2-ona (H10.3 y H10.4). A 0-5°C, se añadió en porciones ácido 3-cloroperbenzoico (5,84 g, 33,8 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) a una disolución de 1-ciclopropiliden-6-metoxi-2,3-dihidro-1H-indeno (10,2) (4,50 g, 24,2 mmol) en DCM (70 ml). Se agitó la mezcla resultante a 0-5°C durante 42 minutos y entonces a temperatura ambiente durante 60 minutos. Entonces se diluyó la mezcla con DCM (200 ml), se lavó con disolución de NaOH al 10% y salmuera y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 1:9) para dar el producto cetona (1,95 g, rendimiento del 40%) como un aceite de color amarillo pálido. EM ESI (pos.) M/E: 203,1 (M+H). Se realizó la separación quiral en una columna OD, eluyendo con IPA al 1%/hexano. Se obtuvieron el enantiómero puro H10.3 (0,896 g, aceite) (primer pico, tiempo de retención 8,4 minutos) y H10.4 (1,01 g, aceite) (segundo pico, tiempo de retención 10,5 min.). No se determinó la estereoquímica absoluta para cada pico.



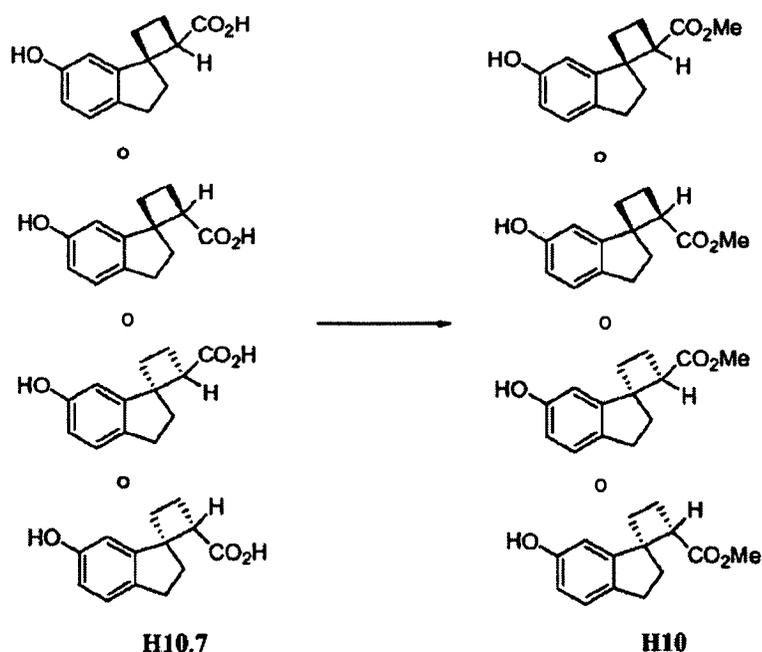
(1S,2R)-6'-Metoxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-inden]-2-carbonitrilo y (1S,2S)-6'-metoxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-inden]-2-carbonitrilo o (1R,2R)-6'-metoxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-inden]-2-carbonitrilo y (1R,2S)-6'-metoxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-inden]-2-carbonitrilo (H10.5). A 0-5°C, se añadió en una porción 2-metilpropan-2-olato de potasio (2,41 g, 21,5 mmol) a una disolución de H10.4 (0,870 g, 4,30 mmol) e isocianuro de tosilmtilo (1,68 g, 8,60 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) en dimetoxietano (30 ml) y MeOH (1,4 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2,4 horas y entonces se vertió la mezcla de reacción en agua (20 ml) y se neutralizó con HCl 1 N a pH 6-7. Entonces se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 100 ml) y se lavó la fase orgánica combinada con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 1:9) para dar H10.5, aceite de color amarillo pálido, con un rendimiento del 24%. EM ESI (pos.) M/E: 214,1 (M+H).



(1S,2R)-6'-Hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carbonitrilo y (1S,2S)-6'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carbonitrilo o (1R,2R)-6'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carbonitrilo y (1R,2S)-6'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carbonitrilo (H10.6). Se agitó una mezcla de H10.5 (0,220 g, 1,0 mmol) y metanotiolato de sodio (0,506 g, 7,22 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) en DMF (27 ml) a 135°C durante 3 horas. Se vertió la mezcla de reacción en una disolución de NH₄Cl (20 ml). Se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (230 ml). Entonces se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 1:3) para dar H10.6 como un aceite incoloro, con un rendimiento del 77%. EM ESI (pos.) M/E: 200,2 (M+H).



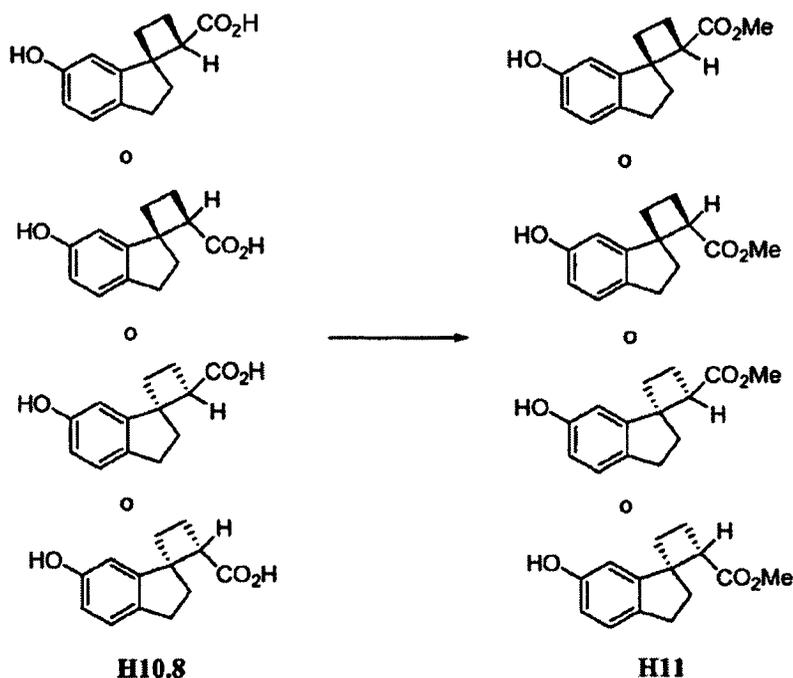
Ácido (1S,2R)-6'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico y ácido (1S,2S)-6'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1R,2R)-6'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico y ácido (1R,2S)-6'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico (H10.7 y H10.8). Se agitó una mezcla de H10.6 (0,154 g, 0,77 mmol) y NaOH (ac., el 10%) (5 ml) en etilenglicol (8 ml) a 135°C durante 2 horas. Se diluyó la mezcla resultante con agua (0,6 ml) y se acidificó con HCl 1 N a pH 2-5. Se purificó la disolución resultante mediante HPLC de fase inversa para dar H10.7 (tiempo de retención más corto), 48 mg, sólido de color blanco y H10.8 (tiempo de retención más largo), 18 mg. H10.7: EM ESI (pos.) M/E: 219,1 (M+H). H10.8: EM ESI (pos.) M/E: 219,1 (M+H).



(1S,2R)-6'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2S)-6'-hidroxi-2',3'-

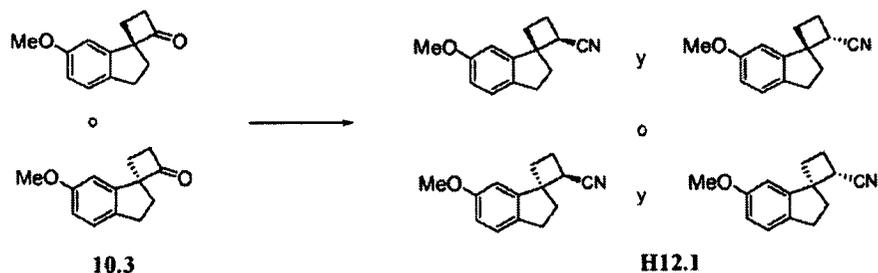
- 5 dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2R)-6'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2S)-6'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo (H10). Se sometió a refluxo una disolución de H10.7 (0,028 g, 0,13 mmol) en MeOH (7 ml) (que contenía 2 gotas de H₂SO₄ concentrado) durante 16 horas. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se neutralizó con disolución de NaHCO₃. Se concentró la mezcla y se extrajo con EtOAc (120 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la eliminación del disolvente, se obtuvo H10 (30 mg). EM ESI (pos.) M/E: 250,1 (M+H₂O).

Producto intermedio H11

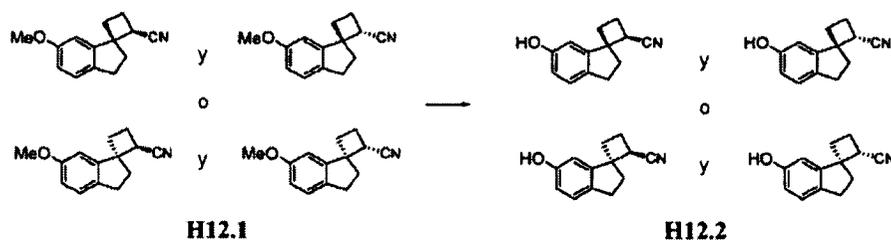


- 10 (1S,2R)-6'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2S)-6'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2R)-6'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2S)-6'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo (H11). Se sintetizó H11 a partir de H10.8 usando un procedimiento similar al usado para preparar H10 a partir de H10.7.

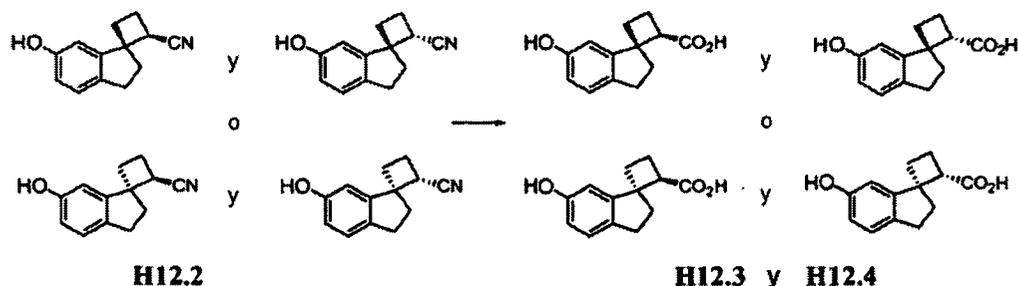
- 15 Producto intermedio H12



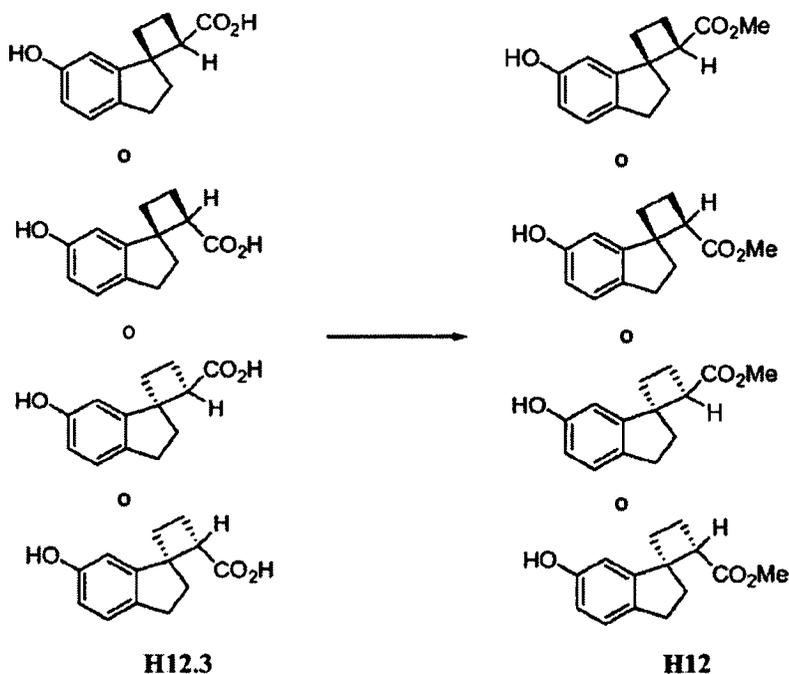
- 20 (1S,2R)-6'-Metoxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carbonitrilo y (1S,2S)-6'-metoxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carbonitrilo o (1R,2R)-6'-metoxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carbonitrilo y (1R,2S)-6'-metoxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carbonitrilo (H12.1). Se sintetizó H12.1 a partir de H10.3 usando el mismo procedimiento usado para preparar H10.5 a partir de H10.4.



5 (1S,2R)-6'-Hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carbonitrilo y (1S,2S)-6'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carbonitrilo o (1R,2R)-6'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carbonitrilo y (1R,2S)-6'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carbonitrilo (H12.2). Se sintetizó H12.2 a partir de H12.1 usando el mismo procedimiento usado para preparar H10.6 a partir de H10.5.

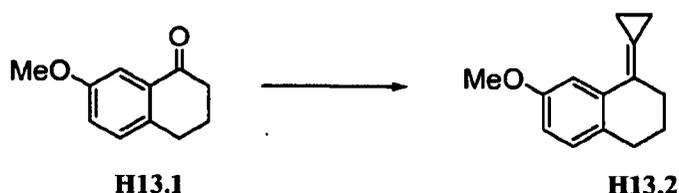


10 Ácido (1S,2R)-6'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico y ácido (1S,2S)-6'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1R,2R)-6'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico y ácido (1R,2S)-6'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico (H12.3 y H12.4). Se sintetizaron H12.3 (primer pico de HPLC de fase inversa) y H12.4 a partir de H12.2 usando el mismo procedimiento usado para convertir H10.6 en H10.7 y H10.8. EM ESI (pos.) M/E: 219,1 (M+H).

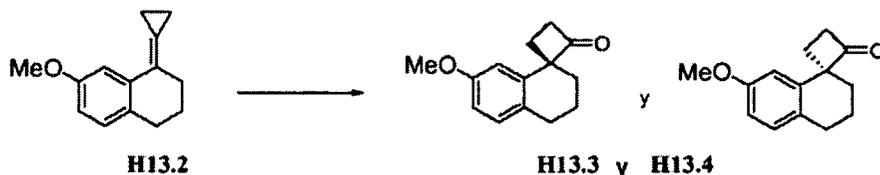


15 (1S,2R)-6'-Hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2S)-6'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2R)-6'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2S)-6'-hidroxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo (H12). Se sintetizó H12 a partir de H12.3 usando el mismo procedimiento usado para convertir H10.7 en H10. M/E: 250,1 (M+H₂O).

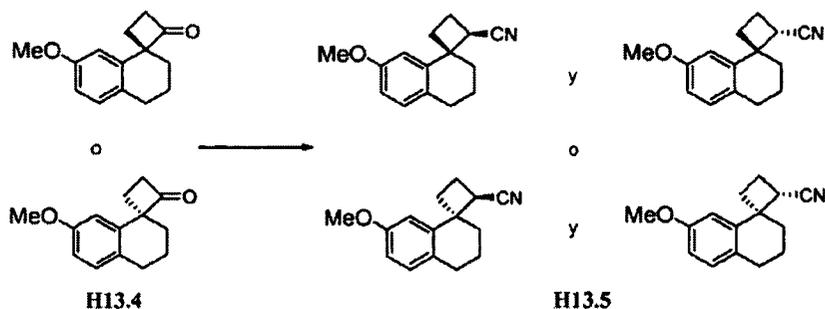
Producto intermedio H13



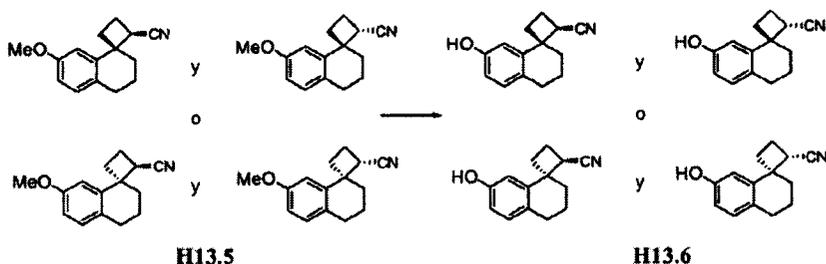
1-Ciclopropilideno-7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (H13.1). Se sintetizó H13.2 a partir de 7-metoxi-3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona (H13.1, disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) usando el mismo procedimiento usado para preparar H10.2 a partir de H10.1.



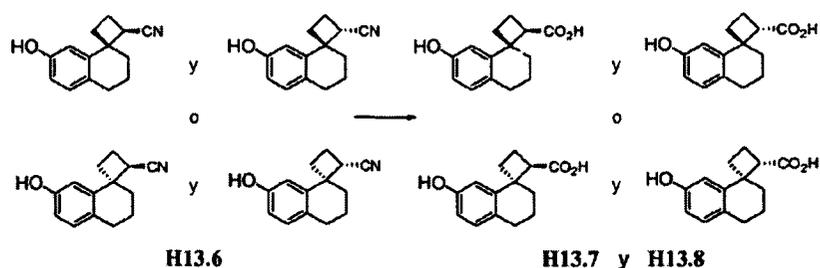
5 (S)-7'-Metoxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftalen]-2-ona y (R)-7'-metoxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftalen]-2-ona (H13.3 y H13.4). Se sintetizaron H13.3 y H13.4 a partir de H13.2 usando el mismo procedimiento usado para preparar H10.3 y H10.4 a partir de H10.2. El producto racémico dio EM ESI (pos.) M/E: 217,1 (M+H). Se realizó la separación quiral en una columna OD quiral, eluyendo con IPA al 1%/hexano. Se obtuvieron el enantiómero puro H13.3 (1,35 g, sólido de color blanco) (primer pico, tiempo de retención 8,06 minutos) y H13.4 (1,37 g, sólido de color blanco) (segundo pico, tiempo de retención 101,6 minutos). No se determinó la esteoquímica absoluta de los productos asociados con cualquiera de los dos.



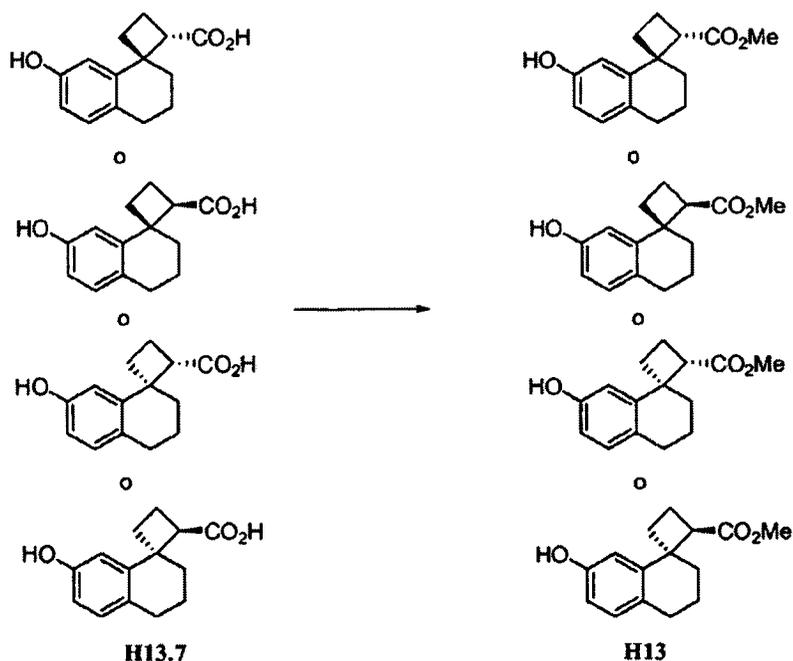
15 (1R,2S)-7'-Metoxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carbonitrilo y (1R,2R)-7'-metoxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carbonitrilo o (1S,2S)-7'-metoxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carbonitrilo y (1S,2R)-7'-metoxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carbonitrilo (H13.5). Se sintetizó H13.5 a partir de H13.4 usando el mismo procedimiento usado para preparar H10.5 a partir de H10.4. EM ESI (pos.) M/E: 245,2 (M+H₂O).



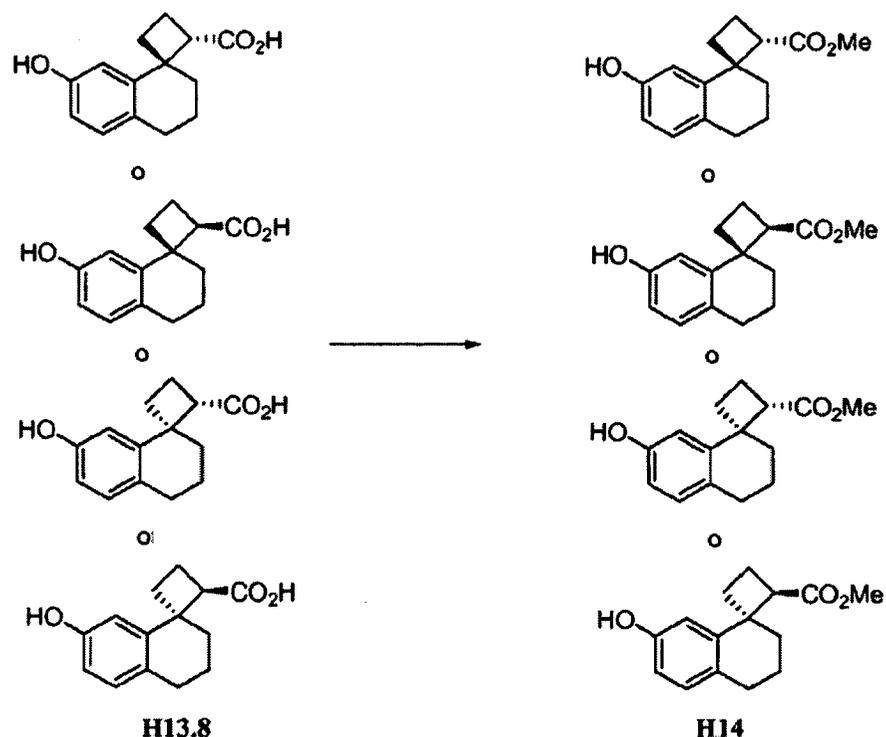
20 (1R,2S)-7'-Hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carbonitrilo y (1R,2R)-7'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carbonitrilo o (1S,2S)-7'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carbonitrilo y (1S,2R)-7'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carbonitrilo (H13.6). Se sintetizó H13.6 a partir de H13.5 usando el mismo procedimiento usado para preparar H10.6 a partir de H10.5. EM ESI (pos.) M/E: 231,1 (M+H).



- 5 Ácido (1R,2S)-7'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico y ácido (1R,2R)-7'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1S,2S)-7'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico y ácido (1S,2R)-7'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico (H13.7 y H13.8). Se sintetizaron H13.7 (primer pico de HPLC de fase inversa) y H13.8 (2º pico de HPLC de fase inversa) a partir de H13.6 usando el mismo procedimiento usado para preparar H10.7 y H10.8 a partir de H10.6 EM ESI (neg.) M/E: 231,1 (M-H).



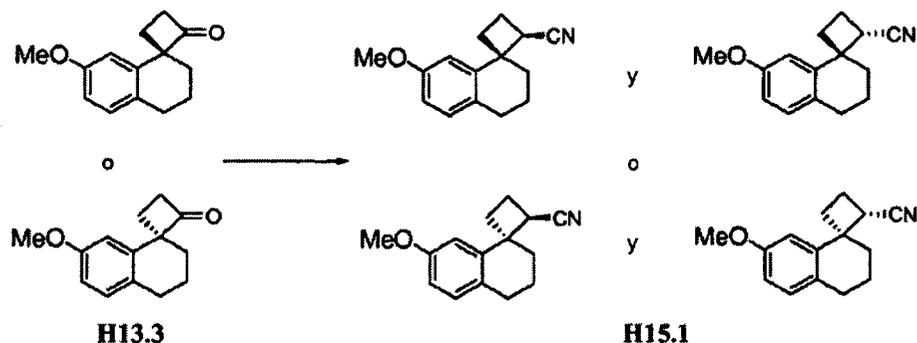
- 10 (1R,2S)-7'-Hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2R)-7'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2S)-7'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2R)-7'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo (H13). Se sintetizó H13 a partir de H13.7 usando el mismo procedimiento usado para preparar H10 a partir de H10.7. EM ESI (pos.) M/E: 247,2 (M+H).
- 15 Producto intermedio H14



(1R,2S)-7'-Hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2R)-7'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2S)-7'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2R)-7'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo (H14). Se sintetizó H14 a partir de H13.8 usando el mismo procedimiento usado para preparar H10 a partir de H10.7. EM ESI (pos.) M/E: 247,2 (M+H).

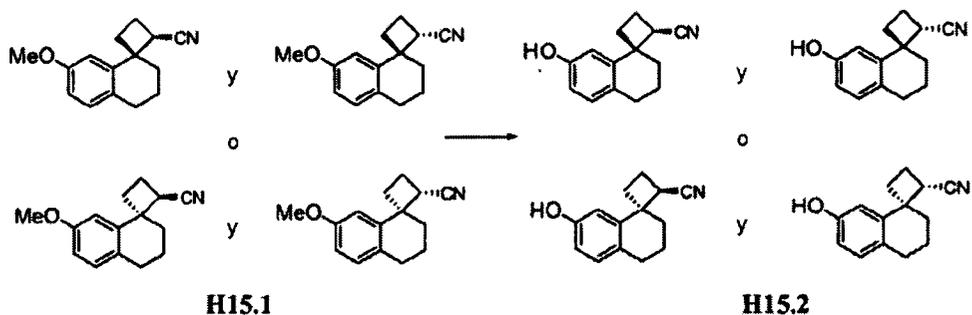
5

Producto intermedio H15



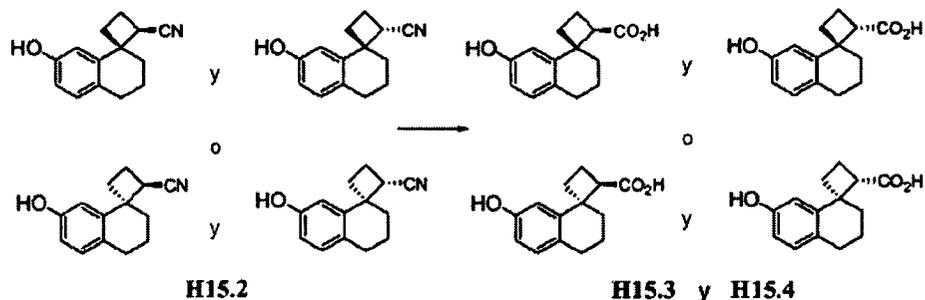
(1R,2S)-7'-Metoxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carbonitrilo y (1R,2R)-7'-metoxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carbonitrilo o (1S,2S)-7'-metoxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carbonitrilo y (1S,2R)-7'-metoxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carbonitrilo (H15.2). Se sintetizó H15.2 a partir de H15.1 usando el mismo procedimiento usado para preparar H10.5 a partir de H10.4. EM ESI (pos.) M/E: 245,2 (M+H₂O).

10

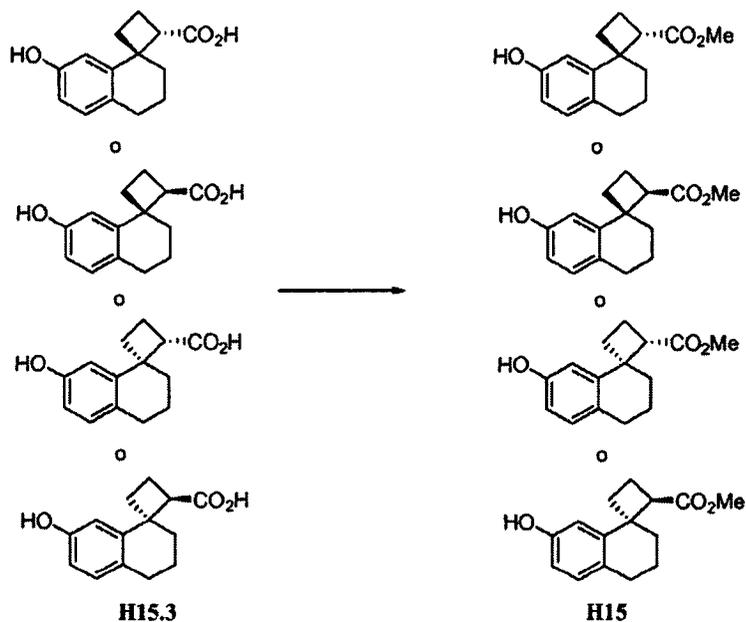


(1R,2S)-7'-Hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carbonitrilo y (1R,2R)-7'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carbonitrilo o (1S,2S)-7'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carbonitrilo y (1S,2R)-7'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carbonitrilo (H15.2). Se sintetizó H15.2 a partir de H15.1 usando el mismo procedimiento usado para preparar H10.6 a partir de H10.5

5 EM ESI (pos.) M/E: 231,1 (M+H).



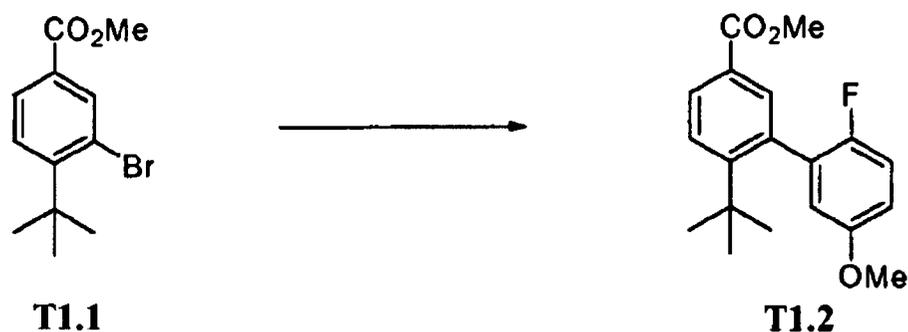
10 Ácido (1R,2S)-7'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico y ácido (1R,2R)-7'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1S,2S)-7'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico y ácido (1S,2R)-7'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico (H15.3 y H15.4). Se sintetizaron H15.3 (primer pico de HPLC de fase inversa) y H15.4 (2º pico de HPLC de fase inversa) a partir de H15.2 usando el mismo procedimiento usado para preparar H10.7 y H10.8 a partir de H10.6. EM ESI (neg.) M/E: 231,1 (M-H).



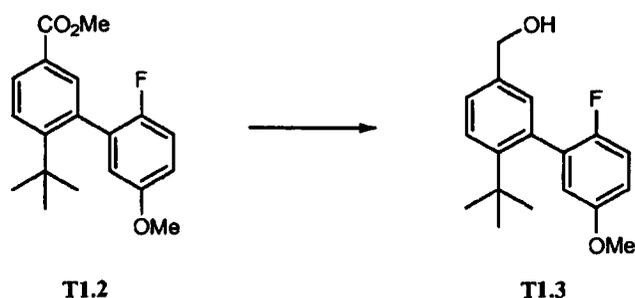
15 (1R,2S)-7'-Hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2R)-7'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2S)-7'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2R)-7'-hidroxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo (H15). Se sintetizó H15 a partir de H15.3 usando el mismo procedimiento usado para preparar H10 a partir de H10.7. EM ESI (pos.) M/E: 247,2 (M+H).

20 Síntesis de productos intermedios de bifenilo

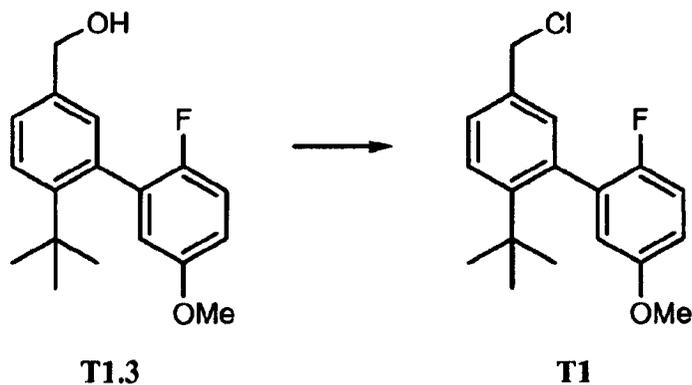
Producto intermedio T1



6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-carboxilato de metilo (T1.2). A una disolución con agitación de 3-bromo-4-terc-butilbenzoato de metilo T1.2 (Australian Journal of Chemistry 1990, 43, 807-814) (1,00 g, 3,7 mmol) en tolueno (4,00 ml, 4,0 mmol) y DMF (1,00 ml, 13,0 mmol) a 23°C se le añadieron ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (2,50 g, 15 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) y carbonato de potasio (1,50 g, 11 mmol), seguido por tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,43 g, 0,37 mmol). Se calentó la mezcla a 100°C durante 21 horas y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió agua (30 ml) a la mezcla y se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-10% en hexanos) para dar un aceite transparente (2,3 g, rendimiento del 99%). EM ESI (pos.) m/e: 339,1 (M+Na)⁺, 334,1 (M+H₂O)⁺, 317,2 (M+H)⁺.

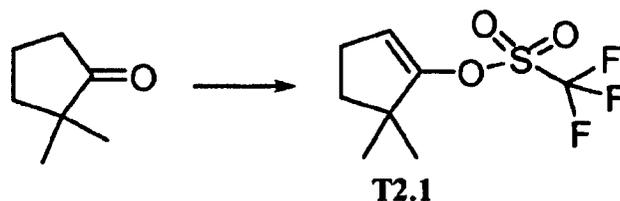


(6-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-3-il)metanol (T1.3). A una disolución con agitación de T1.2 (0,080 g, 0,3 mmol) en THF (10 ml, 3 mmol) a 0°C se le añadió LAH (disolución 1,0 M en THF (0,5 ml, 0,5 mmol)). Se agitó la mezcla durante 15 minutos. Entonces se añadió NaOH 1 N (5 ml) para extinguir la reacción y se extrajo la disolución resultante con EtOAc (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0-30% en hexanos) para dar un aceite transparente (0,07 g, rendimiento del 96%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,57 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,44-7,31 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,00 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,86 (1H, m), 6,78 (1H, dd, J = 5,9, 3,1 Hz), 4,68 (1H, d, J = 5,9 Hz), 3,79 (3H, s), 1,63 (1H, t J = 5,9 Hz), 1,23 (9H, s).

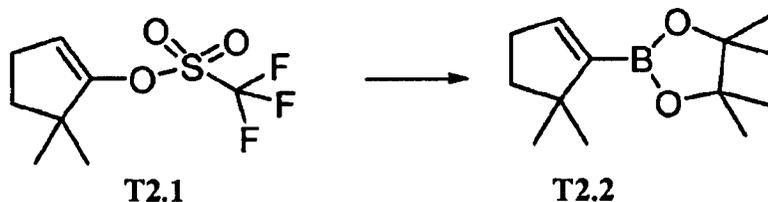


5-(Clorometil)-2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (T1). A una disolución con agitación de T1.3 (0,07 g, 0,2 mmol) en DCM (10 ml, 155 mmol) a 23°C se le añadió cloruro de tionilo (0,04 ml, 0,5 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 16 horas y entonces se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-10% en hexanos) para dar un aceite incoloro (0,050 g, rendimiento del 67%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,56 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,05 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,2 Hz), 6,87 (1H, m), 6,79 (1H, dd, J = 5,9, 3,1 Hz), 4,57 (2H, s), 3,80 (3H, s),

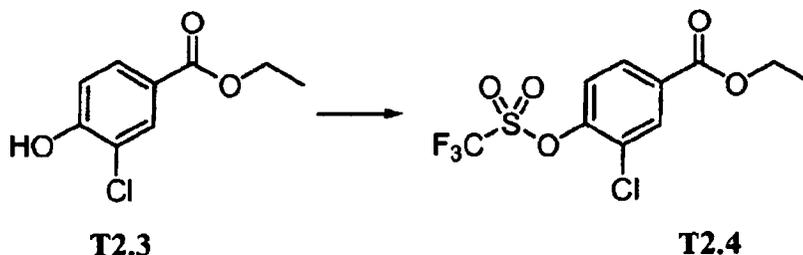
1,23 (9H, s).

Producto intermedio T2

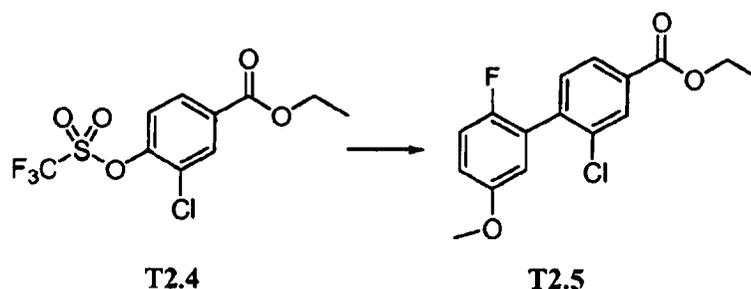
5 Trifluorometanosulfonato de 5,5-dimetilciclopent-1-enilo (T2.1). A una disolución de 2,2-dimetilciclopentanona (disponible de ChemSampCo) (3,00 g, 26,75 mmol) en THF (100 ml), se le añadió lentamente LDA (14,7 ml, 2,0 M, en heptano) a -78°C . Se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 1 hora. Se añadió una disolución de N-feniltriflimida (10,00 g, 28,00 mmol) a la mezcla a -78°C y se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 2 horas y entonces a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo la mezcla de reacción con hexano (80 x 2 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con Na_2CO_3 saturado (30 ml), salmuera (20 ml), se secaron con MgSO_4 y se filtraron. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía CombiFlash® (el eluyente era EtOAc y hexano) para dar T2.1. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,16 (s, 6H), 1,86 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,36 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 5,56 (m, 1H).



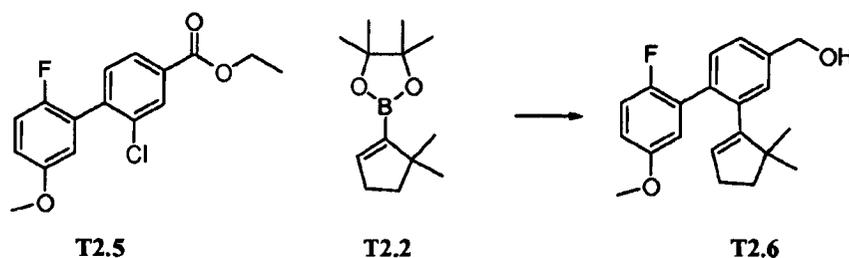
15 2-(5,5-Dimetilciclopent-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (T2.2). Se añadieron $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,56 g, 0,80 mmol), PPh_3 (0,63 g, 2,40 mmol), bis(pinacolato)diboro (6,80 g, 26,75 mmol) y KOPh (polvo fino, 5,30 g, 40,10 mmol) a un matraz. Se purgó el matraz con nitrógeno y se cargó con tolueno (100 ml) y con T2.1 (6,53 g, 26,75 mmol). Se agitó la mezcla a 50°C durante 2 horas. Se trató la mezcla de reacción con agua a temperatura ambiente y se extrajo con benceno (60 x 2 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 . Entonces se purificó el producto mediante cromatografía en columna CombiFlash® para dar el producto intermedio T2.2. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ 1,04 (s, 6H), 1,18 (s, 12H), 1,57 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 6,29 (m, 1H).



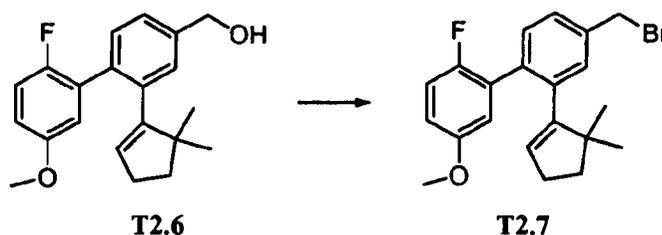
25 3-Cloro-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de etilo (T2.4). Se agitó una mezcla de 3-cloro-4-hidroxibenzoato de etilo (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) (5,00 g, 25,0 mmol), N-feniltriflimida (9,30 g, 26,0 mmol) y TEA (4,2 ml, 30,0 mmol) en DCM (40 ml) con una cantidad catalítica de DMAP, a temperatura ambiental durante la noche. Se añadió DCM (150 ml) y se lavó la mezcla de reacción con salmuera (30 x 3 ml), se secó sobre MgSO_4 y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se usó el producto T2.4 en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM ESI (pos.) m/e: 335,0 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.



2-Cloro-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de etilo (T2.5). Se purgó una mezcla de 3-cloro-4-(trifluorometilsulfonilo)benzoato de etilo T2.4 (3,00 g, 9,02 mmol), ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) (1,84 g, 10,8 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,521 g, 0,451 mmol) y carbonato de potasio (2,49 g, 18,0 mmol) en DMF (20 ml), con N₂ tres veces y entonces se calentó a 100°C durante 4 horas. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se añadió EtOAc (130 ml). Entonces se lavó la mezcla con salmuera (30 x 4 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice CombiFlash® (eluyente con hexano/EtOAc; 85/15) para dar T2.5. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,08 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 6,96-7,02 (m, 1H), 6,82-6,85 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 4,33 (q, 2H), 4,31 (s, 3H), 1,34 (t, 3H). EM ESI (pos.) m/e: 309,1 (M+H)⁺.

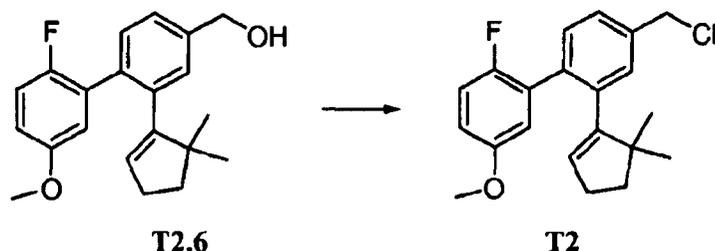


(2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T2.6). Se purgó una mezcla del compuesto T2.5 (1,80 g, 5,80 mmol), 2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (T2.2) (1,40 g, 6,4 mmol), S-Phos (0,48 g, 1,20 mmol), fosfato de tripotasio (3,10 g, 15,0 mmol) y acetato de paladio (0,13 g, 0,58 mmol) en DMF (10,0 ml) y agua (1,0 ml), con N₂ tres veces. Se calentó la mezcla resultante a 100°C durante la noche. Se añadió EtOAc (120 ml) y se lavó la mezcla con salmuera (25 x 2 ml). Se secó la fase orgánica con MgSO₄. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice CombiFlash®, eluyendo con hexano/EtOAc, 9/1 para dar el producto de acoplamiento de Suzuki como un producto intermedio, 2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de etilo. EM ESI (pos.) m/e: 369,1 (M+H)⁺. A una disolución de 2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de etilo (1,00 g, 3,0 mmol) en THF (10,0 ml), se le añadió lentamente LAH (disolución 1,0 M en dietil éter, 4,0 ml, 4,0 mmol) a 0°C. Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción a 40°C durante 1,5 horas y entonces a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió lentamente una mezcla de agua (0,22 ml) en THF (2,0 ml) y entonces se añadió hidróxido de sodio al 15% (0,22 ml) a 0°C. Finalmente, se añadió agua (0,65 ml) a temperatura ambiente. Se separó el sólido mediante filtración y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice CombiFlash®, eluyendo con hexano/EtOAc, de 90/10 a 70/30, para dar el compuesto del título T2.6. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm. 7,24 (s, 2H), 7,09-7,21 (m, 1H), 6,84-6,96 (m, 1H), 6,68-6,72 (m, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,17 (td, 2H), 1,77 (a, 1H), 1,58 (t, 2H), 0,78 (s, 6H). EM ESI (pos.) m/e: 309,1 (M-HO)⁺, 345,2 (M+H₃O)⁺.



4-(Bromometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (T2.7). A una disolución de trifenilfosfina (0,13 g, 0,51 mmol) en DCM (1,0 ml), se le añadió lentamente bromo (0,081 g, 0,51 mmol, 0,25 ml, 2 M en CCl₄) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 15 minutos y entonces se añadió una mezcla del compuesto T2.6 (0,15 g, 0,46 mmol) y piridina anhidra (0,041 ml, 0,51 mmol) en DCM (3,0 ml) a la mezcla. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió DCM (80 ml) y se lavó la mezcla con

agua (20 x 2 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente a presión reducida para proporcionar el producto T2.7. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm. 7,16-7,29 (m, 3H), 6,88 (t, 1H), 6,72 (m, 2H), 5,45 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,16-2,19 (m, 2H), 1,59 (t, 2H), 0,78 (s, 6H).

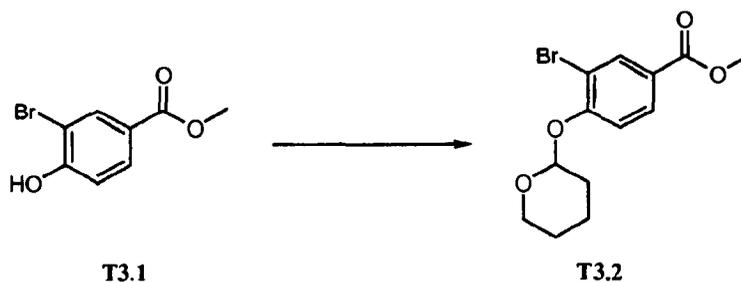


- 5 4-(Clorometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (T2). A una disolución del compuesto T2.6 (1,10 g, 3,37 mmol) y una cantidad catalítica de DMF (0,10 ml) en DCM (12,0 ml), se le añadió lentamente cloruro de tionilo (0,802 g, 6,74 mmol) a 0°C. Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice CombiFlash® eluyendo con hexano/EtOAc, de 100/0 a 95/5,
- 10 para dar el compuesto del título T2 (1,15 g). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm. 7,32-7,39 (m, 2H), 7,28-7,29 (m, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,80-6,82 (m, 2H), 5,56 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,27-2,29 (m, 2H), 1,69 (t, 2H), 0,89 (s, 6H).

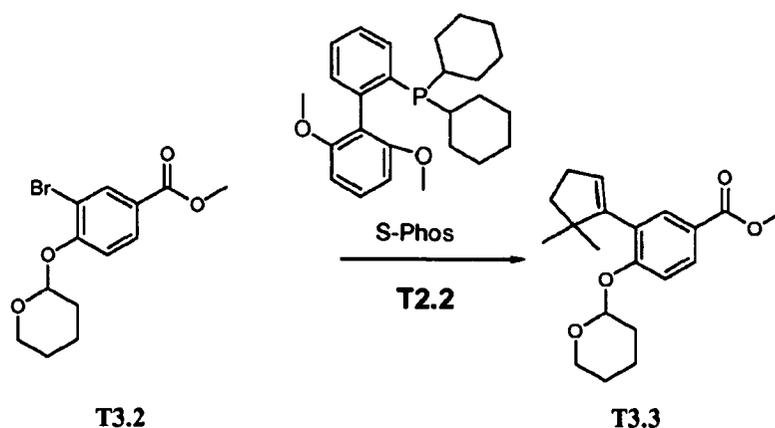
Producto intermedio T3



- 15 3-Bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (T3.1). A una disolución con agitación de ácido 3-bromo-4-hidroxibenzoico (disponible de Alfa Aesar, Avocado, Lancaster) (50,0 g, 231 mmol) en MeOH (300 ml) se le añadió una disolución fría de ácido sulfúrico (2,50 ml, 47 mmol). Se calentó la mezcla hasta 80°C y se monitorizó mediante CCF. Tras 16,5 horas, se eliminó el disolvente y se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc. Se lavó cuidadosamente la fase orgánica dos veces con NaHCO₃ acuoso saturado, una vez con salmuera y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente orgánico a vacío para proporcionar T3.1 como un sólido de color
- 20 blanco (rendimiento del 100%) que se usó sin purificación.

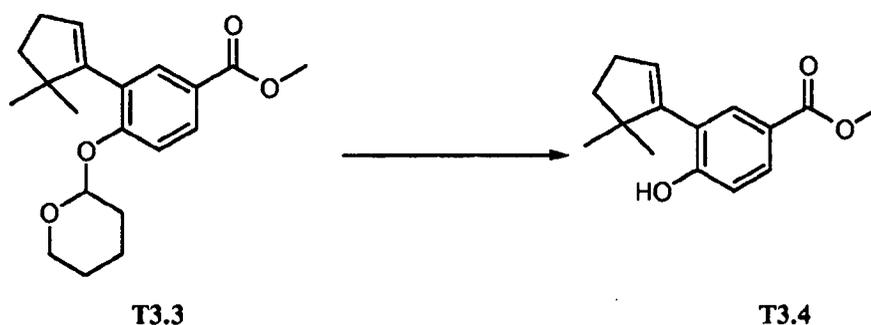


- 25 3-Bromo-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)benzoato de metilo (T3.2). A una disolución con agitación de T3.1 (38 g, 164 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (45 ml, 493 mmol) en DCM (355 ml), se le añadió ácido 4-metilbencenosulfónico hidratado (0,63 g, 3,30 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente y se monitorizó mediante CCF. Tras 2 horas, se lavó la disolución con una disolución acuosa mixta de bicarbonato de sodio acuoso saturado/salmuera/agua (1:1:2). Se extrajo la fase acuosa tres veces con éter. Tras secar sobre sulfato de sodio anhidro y después filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar un sólido de color blanco. Se recrystalizó el producto en MeOH para proporcionar T3.2 (rendimiento del 90%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,62 (1H, t, J = 2,5 Hz), 3,90 (3H, s), 3,83 (1H, td, J = 11,1, 2,9 Hz), 3,66 (1H, m), 2,18 (1H, m), 2,04 (1H, m), 1,94 (1H, m), 1,79 (2H, m), 1,67 (1H, m).
- 30



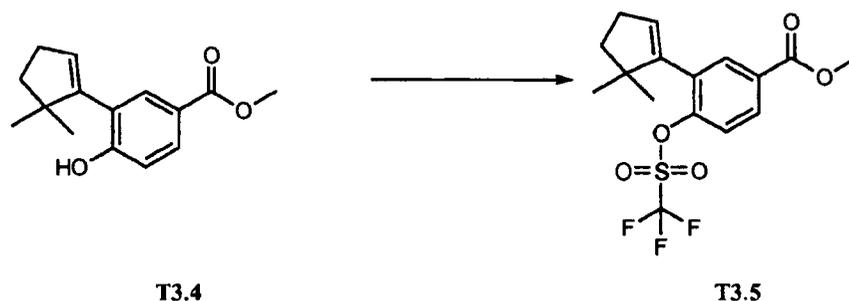
5 3-(5,5-Dimetilciclopent-1-enil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)benzoato de metilo (T3.3). Se purgó una mezcla con agitación de T3.2 (10,1 g, 31,9 mmol), S-Phos triturado (2,62 g, 6,39 mmol), acetato de paladio (0,72 g, 3,2 mmol) y fosfato de potasio tribásico (17,0 g, 80,2 mmol) en DMF (70 ml) y agua (3,5 ml) tres veces con argón y se colocó a vacío tres veces. Antes de calentar, se añadió 2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (T2.2) (8,50 g, 38,3 mmol) mediante jeringa. Entonces se calentó la mezcla resultante hasta 75°C. Tras 21 horas, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron dos veces con salmuera. Tras secar sobre sulfato de sodio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) para proporcionar T3.3 como un aceite incoloro que solidificó (rendimiento del 80%). ¹H-RMN (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,91 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,55 (1H, t, J = 2,3 Hz), 5,49 (1H, t, J = 2,9 Hz), 3,88 (3H, s), 3,82 (1H, td, J = 11,1, 2,9 Hz), 3,64 (1H, m), 2,43 (2H, td, J = 7,0, 2,3 Hz), 1,92 (5H, m), 1,69 (1H, m), 1,61 (2H, m), 1,09 (6H, d, J = 13,7 Hz).

10



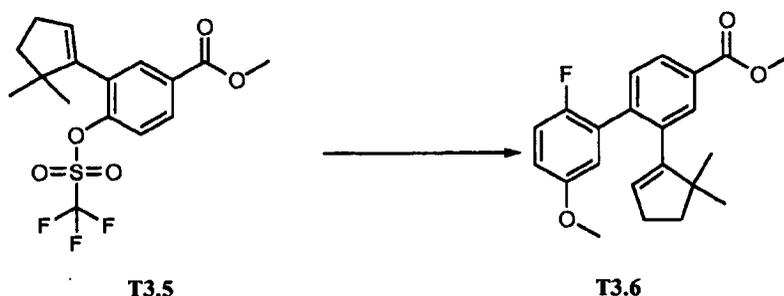
15 3-(5,5-Dimetilciclopent-1-enil)-4-hidroxi benzoato de metilo (T3.4). A una disolución con agitación de T3.3 (19,0 g, 57,6 mmol) en MeOH (150 ml) se le añadió para-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) (1,46 g, 5,80 mmol). Se calentó la mezcla hasta 50°C y se monitorizó con CCF. Tras 19 horas, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-15% en hexanos) para proporcionar T3.4 como un sólido de color blanco (rendimiento del 90%). ¹H-RMN (400 MHz) (CDCl₃) δ 7,89 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 7,79 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,87 (1H, s), 5,81 (1H, t, J = 2,3 Hz), 3,89 (3H, s), 2,51 (2H, td, J = 7,1, 2,5 Hz), 1,94 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,12 (6H, s).

20

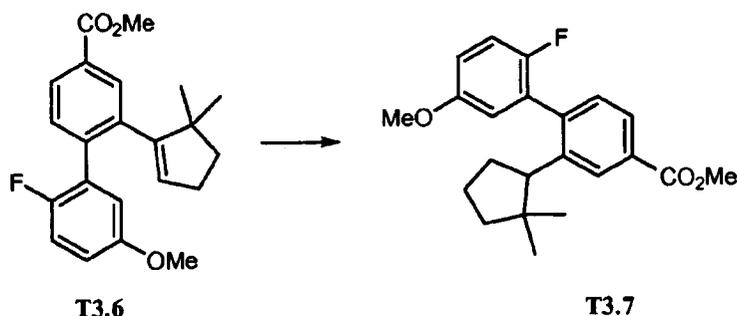


25 3-(5,5-Dimetilciclopent-1-enil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de metilo (T3.5). A una disolución con agitación de T3.4 (6,00 g, 24,4 mmol) en DCM seco (35 ml) se le añadió TEA (6,80 ml, 48,9 mmol) y DMAP (0,30 g, 2,5 mmol). Tras aproximadamente 20 minutos, se añadió en una porción N-fenil-bis-trifluorometanosulfonimida (10,5 g, 29,3 mmol). Tras completarse la adición, se agitó la disolución a temperatura ambiente y se monitorizó con CCF.

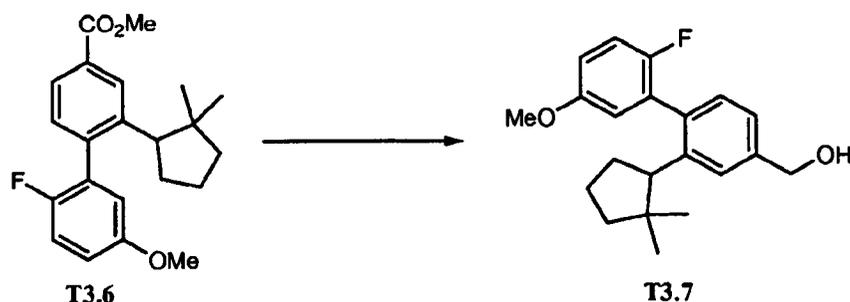
Tras 3 horas, se diluyó la reacción con salmuera y se extrajo tres veces con DCM. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T3.5 como un aceite incoloro (rendimiento del 88%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (1H, dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz), 7,94 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 5,80 (1H, t, $J = 2,5$ Hz), 3,94 (3H, s), 2,48 (2H, td, $J = 7,0, 2,3$ Hz), 1,91 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,09 (6H, s).

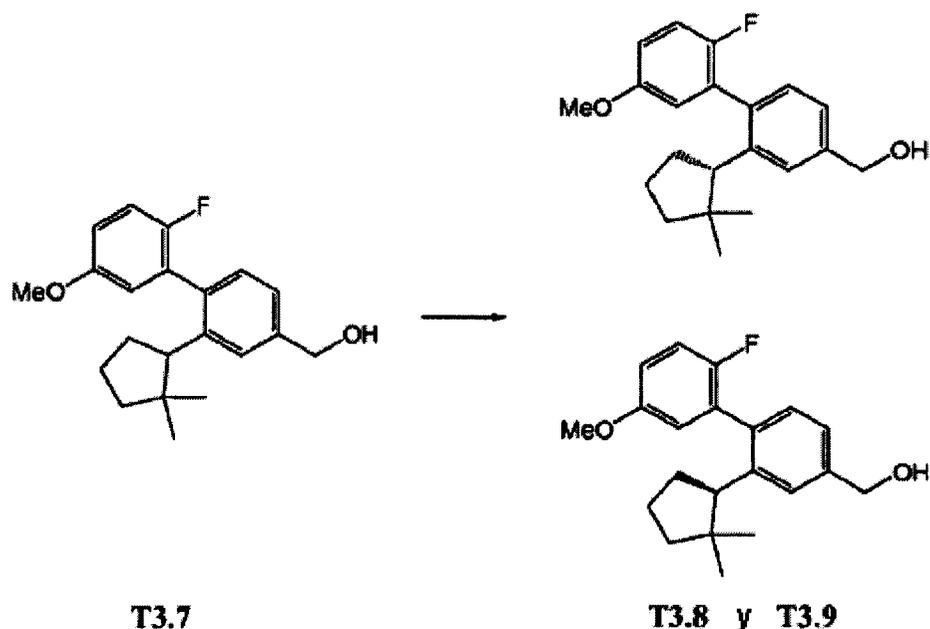


2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T3.6). A una disolución con agitación de T3.5 (8,71 g, 23,0 mmol) en DMF (20 ml) a 23°C se le añadieron ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (7,84 g, 46,1 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) y carbonato de potasio (9,56 g, 69,1 mmol) seguido por tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,67 g, 2,31 mmol). Se calentó la mezcla hasta 90°C. Tras 15 horas, CLEM mostró que la reacción era completa. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. Tras extraer tres veces con EtOAc, se concentró la mezcla a vacío y entonces se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 0%-10%/hexano) para dar T3.6 como un aceite transparente que solidificó (rendimiento del 91%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (1H, dd, $J = 8,0, 1,8$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,98 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 6,85 (2H, m), 5,55 (1H, s), 3,95 (3H, s), 3,77 (3H, s), 2,27 (2H, td, $J = 7,0, 2,7$ Hz), 1,68 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 0,87 (6H, s).

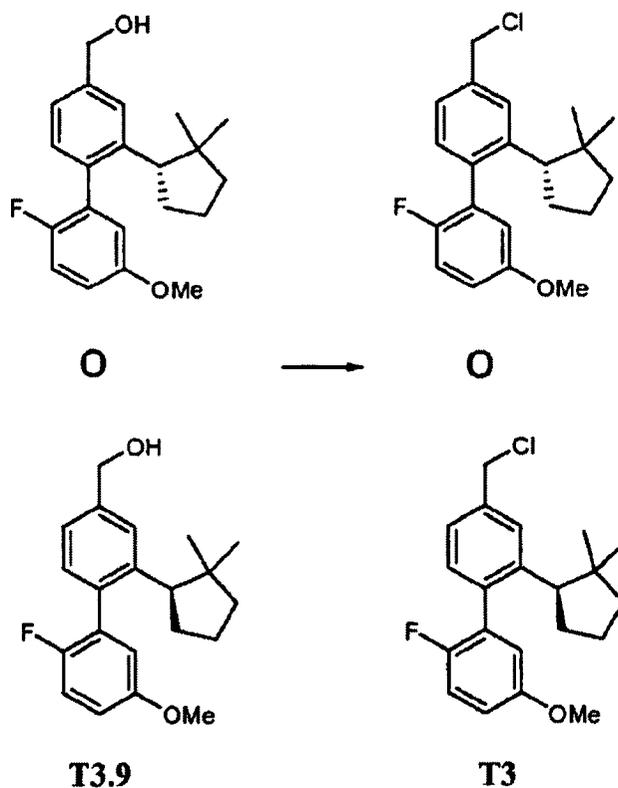


2-(2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T3.7). A una disolución con agitación de T3.6 (0,660 g, 1,86 mmol) en MeOH (20,00 ml, 1,86 mmol) a 23°C se le añadió Pd/C (0,0198 g, 0,186 mmol). Se agitó la mezcla resultante bajo una atmósfera de hidrógeno (0,00375 g, 1,86 mmol) durante 16 horas. Entonces se filtró la mezcla de reacción y se concentró a vacío para dar T3.7 como un aceite transparente (0,600 g, rendimiento del 90,4%).



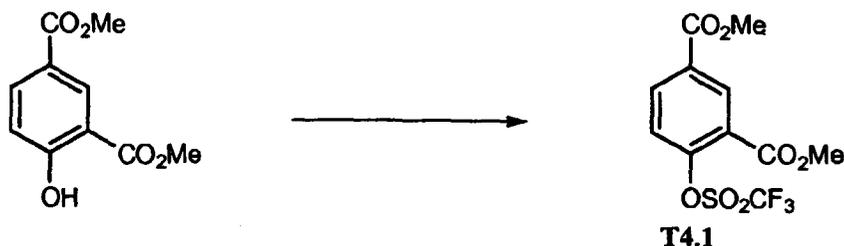


(2-((1S)-2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol y (2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T3.8 y T3.9). A una disolución con agitación de T3.6 (0,500 g, 1,4 mmol) en THF (7,0 ml, 1,4 mmol) a 0°C se le añadió LAH (1,4 ml, 1,4 mmol). Tras la adición, se agitó la reacción durante 1,5 horas. Entonces se añadió NaOH(ac) 1 N para extinguir la he reacción y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. Entonces se purificó el producto resultante sobre gel de sílice (EtOAc al 0%-20%/hexano) para dar T3.7 (0,442 g, rendimiento del 96%). Se logró la separación quiral de T3.7 en una columna CHIRALCEL® OD (IPA al 3% en hexano) para proporcionar T3.8 y T3.9. Se usaron ambos enantiómeros para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos de ejemplo activos. Sin embargo, el enantiómero que corresponde al pico 2 proporcionó los compuestos de ejemplo más activos. Columna analítica (columna CHIRALCEL® OD (IPA al 2% en hexano, ejecución de 45 min.) pico 1-15,5 min., pico 2-38,0 min.).¹

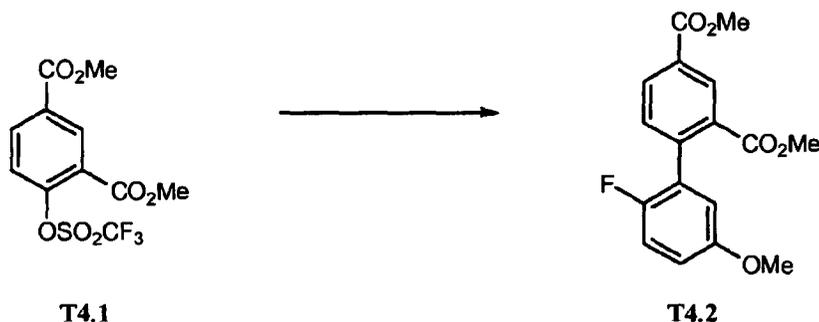


4-(Clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo T3. Se añadió cloruro de tionilo (1,5 ml, 20 mmol) a una disolución con agitación de T3.9 (3,280 g, 10,0 mmol) (derivado del pico dos de la separación quiral de T3.7) en DCM (100 ml, 10,0 mmol) y DMF (0,77 ml, 10,0 mmol) a 0°C. Se continuó con la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexano) para dar el producto deseado T3 (3,00 g, rendimiento del 87%) como un aceite transparente.

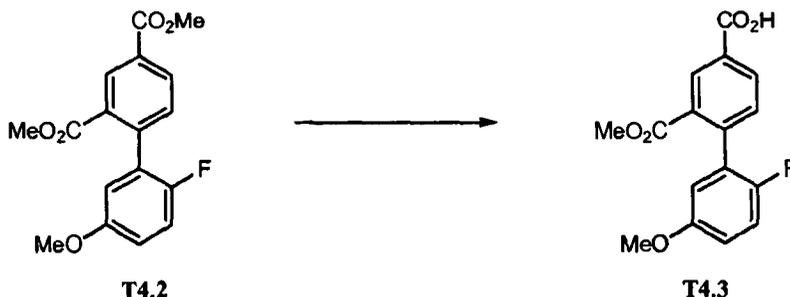
Producto intermedio T4



4-(Trifluorometilsulfonyloxi)isofalato de dimetilo (T4.1). A una disolución con agitación de 4-hidroxiisofalato de dimetilo (disponible comercialmente de Chem Service) (37,7 g, 179 mmol) en DCM (256 ml, 179 mmol) a 23°C se le añadieron TEA (30 ml, 215 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. Entonces se añadió N-feniltrifimida (70 g, 197 mmol) a la mezcla y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 21 horas. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T4.1 4-(trifluorometilsulfonyloxi)isofalato de dimetilo como un aceite incoloro (59,00 g, rendimiento del 96%). EM ESI (pos.) m/e: 360,0 (M+H₂O)⁺, 343,0 (M+H)⁺.

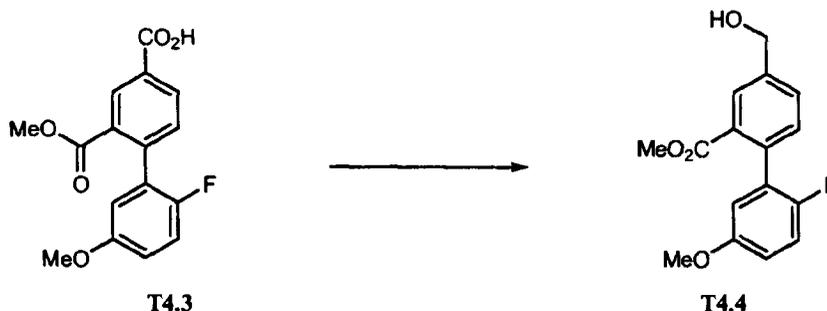


2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2,4-dicarboxilato de dimetilo (T4.2). A una disolución con agitación de 4-(trifluorometilsulfonyloxi)isofalato de dimetilo T4.1 (39,00 g, 114 mmol) en DMF (228 ml, 114 mmol) a 23°C se le añadieron ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (29 g, 171 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) y carbonato de potasio (47 g, 342 mmol), seguido por tetrakis(trifenilfosfina)paladio (9,2 g, 8,0 mmol). Se calentó la mezcla hasta 90°C y se agitó durante 18 horas. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente. Entonces se añadió agua a la reacción y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) para producir 2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2,4-dicarboxilato de dimetilo T4.2 como un aceite transparente (32,00 g, rendimiento del 88%). EM ESI (pos.) m/e: 319,1 (M+H)⁺.

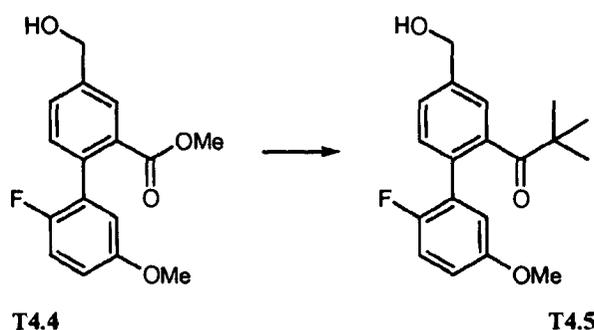


Ácido 2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((metiloxi)carbonil)-1,1'-bifenil-4-carboxílico (T4.3). A una disolución con agitación de T4.2 (36,50 g, 115 mmol) en THF (70,0 ml, 854 mmol) y MeOH (70,0 ml, 1730 mmol) a 0°C se le añadió hidróxido de potasio (63 ml, 126 mmol) lentamente para mantener la temperatura por debajo de 6°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se añadió HCl 1 N a la fase acuosa y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas

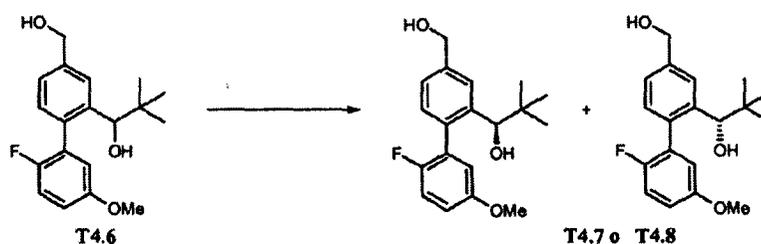
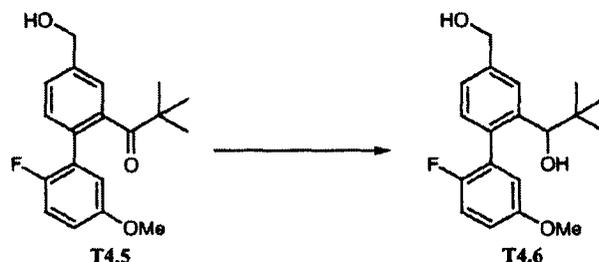
combinadas sobre MgSO_4 y se concentraron a vacío para dar ácido 2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((metiloxi)carbonil)-1,1'-bifenil-4-carboxílico T4.3 como un sólido de color blanco (35,00 g, rendimiento del 100%). EM ESI (pos.) m/e: 322,1 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}$)⁺, 305,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



- 5 2'-Fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-carboxilato de metilo (T4.4). A una disolución con agitación de ácido 2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((metiloxi)carbonil)-1,1'-bifenil-4-carboxílico T4.3 (35,60 g, 117 mmol) en THF (1170 ml, 117 mmol) a 0°C se le añadió borano-THF (234 ml, 234 mmol). Se calentó la reacción hasta 23°C y se agitó la mezcla durante 6 horas. Entonces se concentró la mezcla a vacío. Se añadió HCl 1 N y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexano) para dar 2'-fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-carboxilato de metilo T4.4 como un aceite transparente (30,00 g, rendimiento del 88%). EM ESI (pos.) m/e: 308,0 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}$)⁺, 291,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



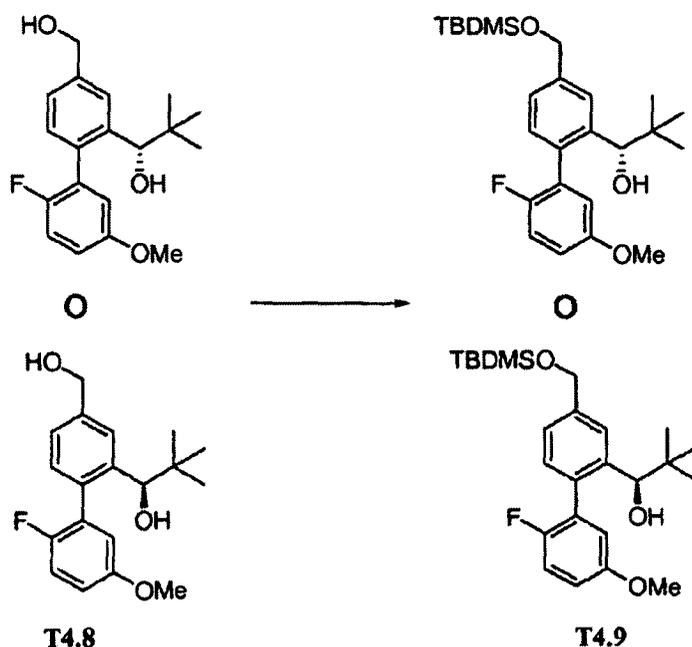
- 15 1-(2'-Fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanona (T4.5). A una disolución con agitación de 2'-fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-carboxilato de metilo T4.4 (2,00 g, 7 mmol) en THF (138 ml, 7 mmol) a -78°C se le añadió t-butil-litio (1,7 M en pentano, 9 ml, 14 mmol). Entonces se agitó la mezcla resultante durante 3 horas. Se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio, para extinguir la reacción, y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) para producir 1-(2'-fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanona T4.5 como un aceite transparente (2,00 g, rendimiento del 92%). EM ESI (pos.) m/e: 334,1 ($\text{M}+\text{H}_2\text{O}$)⁺, 317,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.



(1R)-1-(2'-Fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol y (1S)-1-(2'-fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol (T4.7 y T4.8). A una disolución con agitación de 1-(2'-fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanona T4.5 (2,00 g, 6,3 mmol) en THF (63 ml, 6,3 mmol) a 0°C se le añadió LAH (1,0 M en THF, 13 ml, 13 mmol). Entonces se agitó la reacción durante 2 horas.

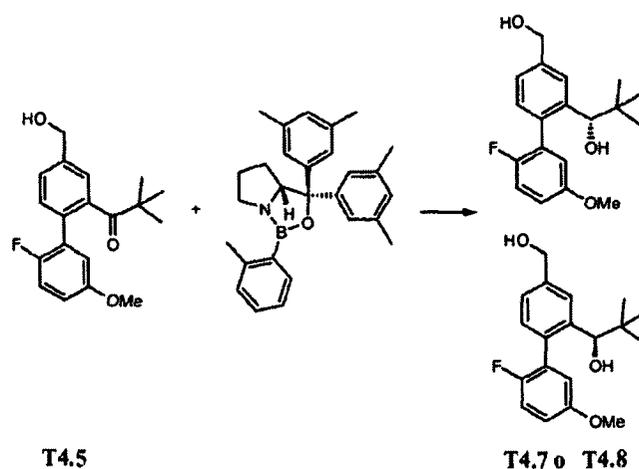
5 Se añadió NaOH(ac) 1 N a la mezcla y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-30%/hexano) para producir 1-(2'-fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol T4.6 (1,50 g, rendimiento del 75%) como un sólido de color blanco. EM ESI (pos.) m/e: 336,2 (M+H₂O)⁺. Se logró la separación quiral de T4.6 en una columna CHIRALCEL® OD (IPA al 4% en hexano) para proporcionar T4.7 y T4.8. Se usaron ambos enantiómeros para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos de ejemplo activos. Sin embargo, el enantiómero que

10 corresponde al pico 2 (T4.8) proporcionó los compuestos de ejemplo más activos. Columna analítica (columna CHIRALCEL® OD (IPA al 4% en hexano, ejecución de 45 min.) pico 1-18,5 min., pico 2-24,5 min.).¹



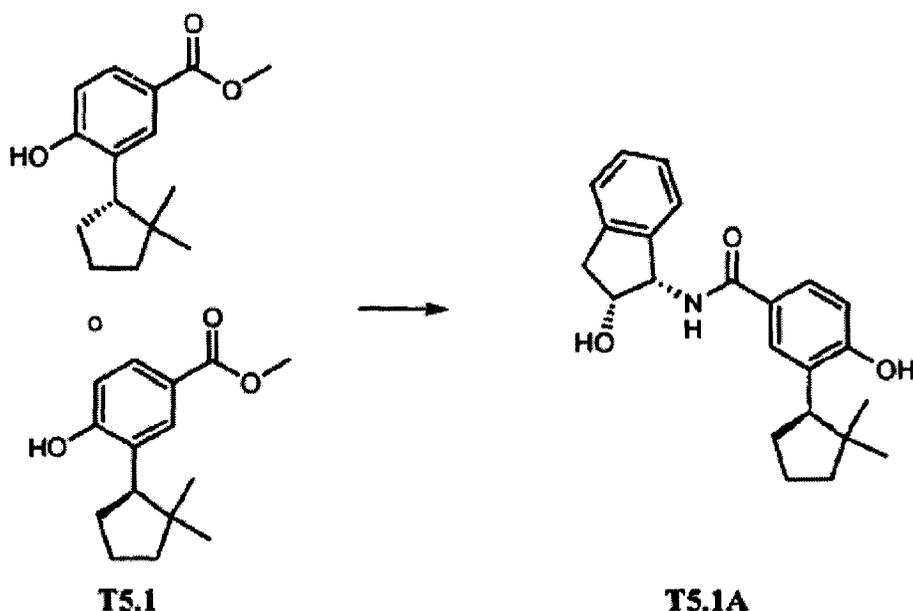
15 (1S)-1-(4-(((1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol o (1R)-1-(4-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol (T4.9). A una disolución con agitación de T4.9 (0,300 g, 0,9 mmol) (pico dos de la separación quiral de T4.6) en DCM (10,00 ml, 155 mmol) a 23°C se le añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (0,2 ml, 1 mmol), seguido por TEA (0,2 ml, 1 mmol) y DMAP (0,01 g, 0,09 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 16 horas. Entonces se concentró la mezcla a vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-10%/hexano) para producir T4.9 (0,375 g, rendimiento del 92%). EM ESI (pos.) m/e: 450,2 (M+H₂O)⁺.

20

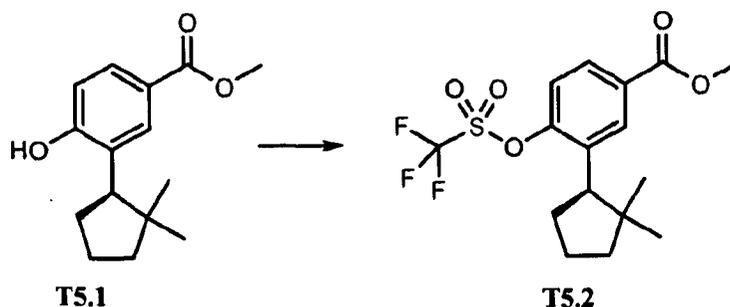


(1R)-1-(2'-Fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol o (1S)-1-(2'-fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol (T4.7 o T4.8). A una disolución con agitación de T4.5 (0,050 g, 0,2 mmol) en THF (2 ml, 0,2 mmol) a 0°C se le añadió (R)-3,3-bis(3,5-dimetilfenil)-1-o-tolil-hexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol en tolueno (0,02 ml, 0,02 mmol, 1,0 M, disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.), seguido por adición gota a gota de borano en THF (0,2 ml, 0,2 mmol). Entonces se agitó la reacción a 23°C durante 4 horas. Se extinguió la reacción con HCl(ac) 1 N y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0%-20%/hexano) para proporcionar T4.7 o T4.8 (0,045 g, rendimiento del 89%). La HPLC quiral determinó que el producto principal era el enantiómero más deseado con un exceso enantiomérico del 85%.

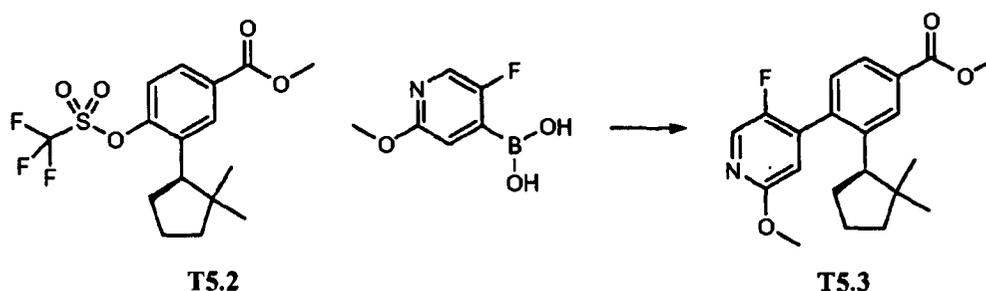
Producto intermedio T5



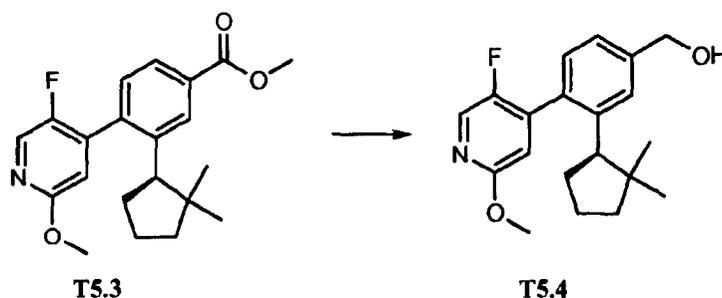
3-((R)-2,2-Dimetilciclopentil)-4-hidroxi-N-((1S,2R)-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)benzamida (T5.1A). Se sintetizó el producto intermedio T5.1 mediante un método análogo al descrito para el compuesto T7.12. Puesto que inicialmente se desconocía la configuración absoluta de producto intermedio 5.1, se derivatizó con (1S,2R)-1-amino-2-indanol (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) para obtener la amida. Se obtuvo un único cristal mediante recristalización lenta en una mezcla de EtOAc/hexanos y se sometió a determinación estructural cristalográfica con rayos x. La estructura cristalina del producto intermedio T5.1A estableció que el producto intermedio T5.1 está en la configuración R en el centro quiral en el anillo de ciclopentilo.



5 (R)-3-(2,2-Dimetilciclopentil)-4-(trifluorometilsulfonyloxi)benzoato de metilo (T5.2). Se añadió DMAP (220 mg, 1804 μmol) a un matraz que contenía (R)-3-(2,2-dimetilciclopentil)-4-hidroxibenzoato de metilo (T5.1) (8960 mg, 36083 μmol). Se purgó el matraz con nitrógeno y se añadió DCM (87 ml, 36083 μmol), seguido por adición de TEA (7,5 ml, 54124 μmol). Tras 15 minutos, se añadió PhN(Tf)₂ (14180 mg, 39691 μmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.). Se agitó la reacción durante la noche y se concentró. La cromatografía en gel de sílice con EtOAc y hexanos como eluyente proporcionó 13,7 g de T5.2 (100%).

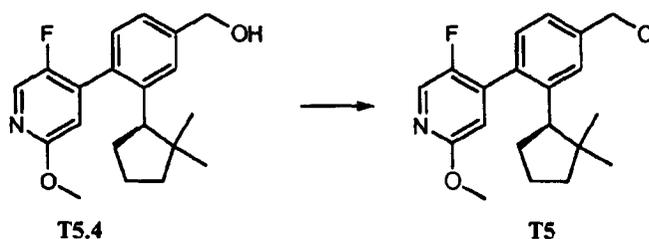


10 3-((R)-2,2-Dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benzoato de metilo (T5.3). A un matraz con T5.2 (14,7 g, 38,6 mmol), se le añadió ácido 5-fluoro-2-metoxipiridin-4-ilborónico (12,7 g, 74,3 mmol, disponible comercialmente de Asymchem), carbonato de potasio (15,6 g, 113 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (4,36 g, 3,77 mmol). Se purgó el matraz con nitrógeno. Entonces se añadió DMF desgasificada (106 ml). Se calentó la reacción durante la noche y se repartió entre EtOAc y agua. La cromatografía en gel de sílice con EtOAc y hexanos como eluyentes proporcionó 13,75 g de T5.3 (100%). EM ESI (pos.) m/e: 358,1 (M+H)⁺.



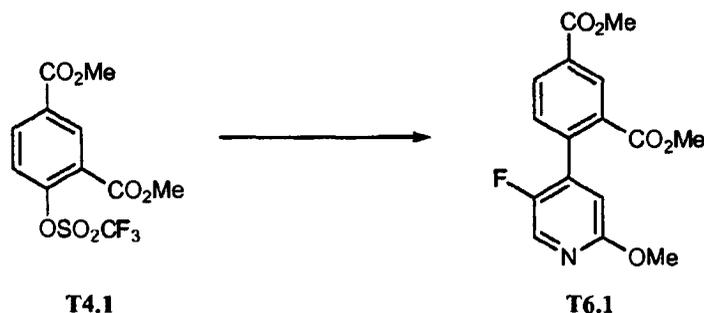
15 3-((R)-2,2-Dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)fenil)metanol (T5.4). A un matraz que contenía T5.3 (14290 mg, 40 mmol) se le añadieron 200 ml de THF anhidro. Entonces se sumergió el recipiente de reacción en un baño de hielo. Se añadió lentamente LAH (60 ml, 60 mmol, disolución 1 M en THF) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.). Se mantuvo el matraz en el baño de hielo y se dejó aumentar la temperatura del baño por sí misma. Tras 1,5 horas, se extinguió la reacción con NaOH 1 N y se añadió agua. Entonces se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con elución en gradiente de EtOAc/hexanos para producir 12 g de T5.4 (91%) como un aceite incoloro. EM ESI (pos.) m/e: 330,1 (M+H)⁺.

20

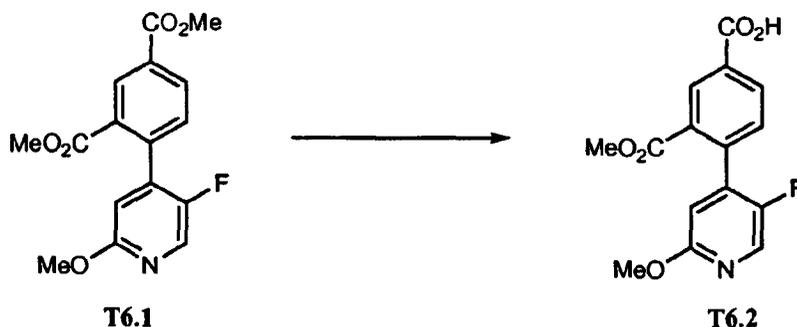


- 4-(4-(Clorometil)-2-((R)-2,2-dimetilciclopentil)fenil)-5-fluoro-2-metoxipiridina (T5). A un matraz que contenía T5.4 (10,7 g, 32 mmol) se le añadieron 160 ml de DCM. Se enfrió la mezcla resultante en un baño de hielo. Entonces se añadieron cloruro de tionilo (4,60 ml, 63 mmol) y DMF (0,5 ml, 6 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la reacción y se diluyó con EtOAc. Se lavó la mezcla resultante con NaHCO₃, salmuera y se repitió el procedimiento hasta que el pH de la mezcla acuosa era de alrededor de 6. La cromatografía en gel de sílice con elución en gradiente de EtOAc/hexanos proporcionó 9,44 g del cloruro deseado T5 (84%). EM ESI (pos.) m/e: 348,1 (M+H)⁺.

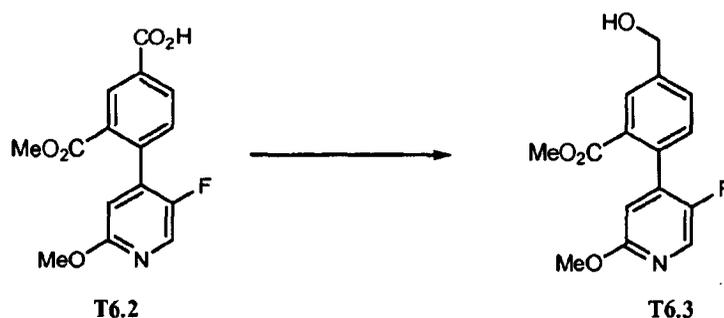
Producto intermedio T6



- 10 4-(5-Fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)-1,3-bencenodicarboxilato de dimetilo (T6.1). A una disolución con agitación de T4.1 (1,00 g, 2,9 mmol) en DMF (12 ml) a 23°C se le añadieron ácido 5-fluoro-2-metoxipiridin-4-ilborónico (0,75 g, 4,4 mmol, disponible comercialmente de Asymchem), carbonato de potasio (1,2 g, 8,8 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,24 g, 0,20 mmol). Se calentó la mezcla hasta 90°C y se agitó durante 17 horas. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc.
- 15 Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida. Se purificó el residuo resultante sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30% en hexanos) para proporcionar T6.1 como un sólido incoloro (0,860 g, rendimiento del 92%).



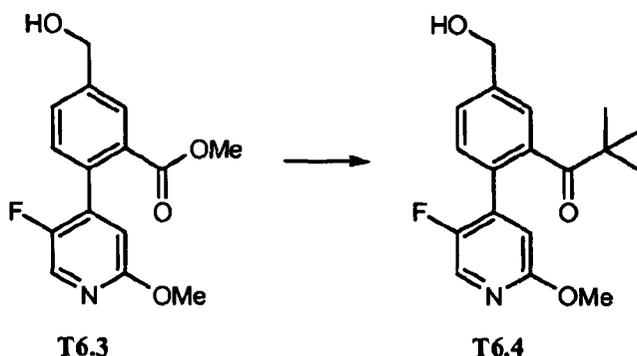
- 20 Ácido 4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)-3-((metiloxi)carbonil)benzoico (T6.2). A una disolución con agitación de T6.1 (0,860 g, 2,7 mmol) en THF (7,00 ml) y MeOH (7,00 ml) a 0°C se le añadió hidróxido de potasio (1,5 ml, 3,0 mmol) manteniendo lentamente la temperatura por debajo de 6°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas. A continuación se acidificó la reacción con HCl 1 N y se extrajo tres veces con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se filtraron. Entonces se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida para proporcionar T6.2 como un sólido incoloro (0,82 g, rendimiento del 100%).



25 2-(5-Fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)-5-(hidroximetil)benzoato de metilo (T6.3). A una disolución con agitación de ácido 4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(metoxicarbonil)benzoico T6.2 (0,416 g, 1 mmol) en THF (14 ml) a 0°C se le añadió

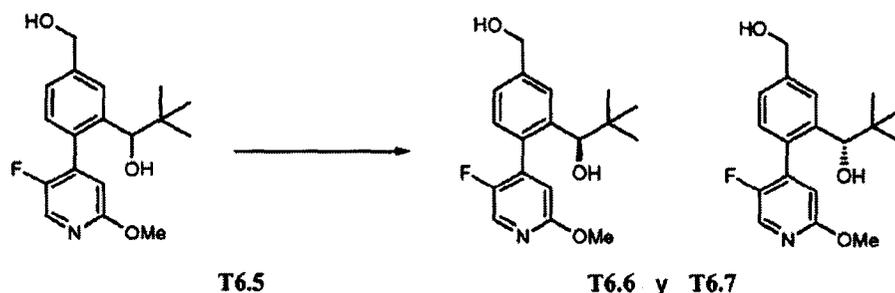
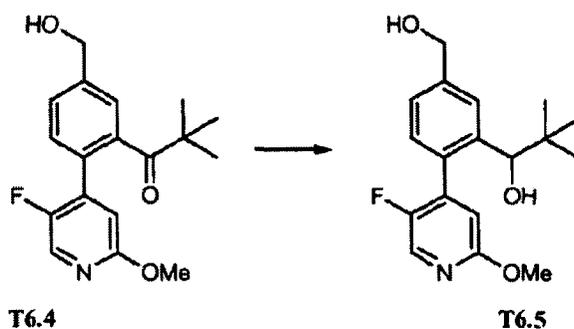
borano-THF (3 ml, 3 mmol, 1,0 M). Se calentó la reacción hasta 23°C y se agitó durante 46 horas. Entonces se concentró la reacción a vacío, se diluyó con HCl 1 N y se extrajo tres veces con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se filtraron. Se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexanos) para proporcionar T6.3 como un sólido incoloro (0,307 g, rendimiento del 77%).

5



1-(2-(5-Fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)-5-(hidroximetil)fenil)-2,2-dimetil-1-propanona (T6.4). A una disolución con agitación de 2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-5-(hidroximetil)benzoato de metilo T6.3 (0,307 g, 1 mmol) en THF (11 ml) a -78°C se le añadió terc-butil-litio (2 ml, 3 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante una hora. Entonces se extinguió la reacción con una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida. Entonces se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexanos) para proporcionar T6.4 como un sólido incoloro (0,28 g, rendimiento del 84%).

10

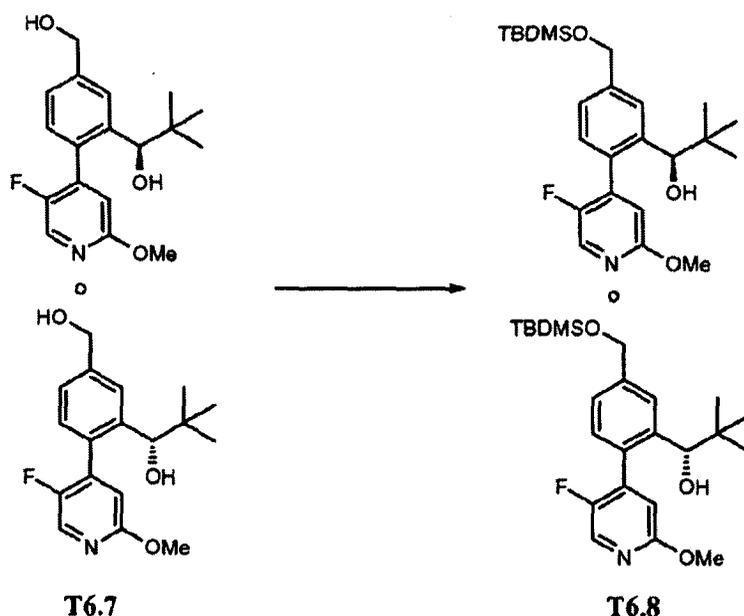


(1R)-1-(2-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-5-(hidroximetil)fenil)-2,2-dimetilpropan-1-ol o (1S)-1-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-5-(hidroximetil)fenil)-2,2-dimetilpropan-1-ol (T6.6 y T6.7). A una disolución con agitación de 1-(2-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-5-(hidroximetil)fenil)-2,2-dimetilpropan-1-ona T6.4 (0,130 g, 0,4 mmol) en THF (2 ml) a 0°C se le añadió LAH (0,6 ml, 0,6 mmol, 1,0 M). Se agitó la mezcla resultante durante 3 horas. A continuación, se añadió NaOH(ac) 1 N para extinguir la mezcla de reacción. Se extrajo la reacción tres veces con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida. Entonces se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) para proporcionar T6.5 como un sólido incoloro (0,120 g, rendimiento del 92%). Se logró la separación quiral de T6.5 en una columna CHIRALCEL® OD (IPA al 4% en hexano) para proporcionar T6.6 (pico uno, 23,87 min.) y T6.7 (pico dos, 29,04 min.). Se usaron ambos enantiómeros para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos de ejemplo activos. Sin embargo, el enantiómero que corresponde al pico 2 proporcionó los compuestos de ejemplo más activos.¹

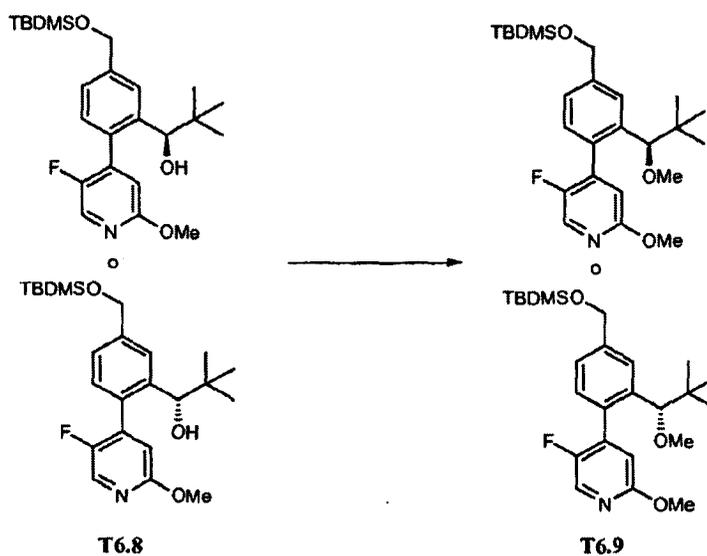
15

20

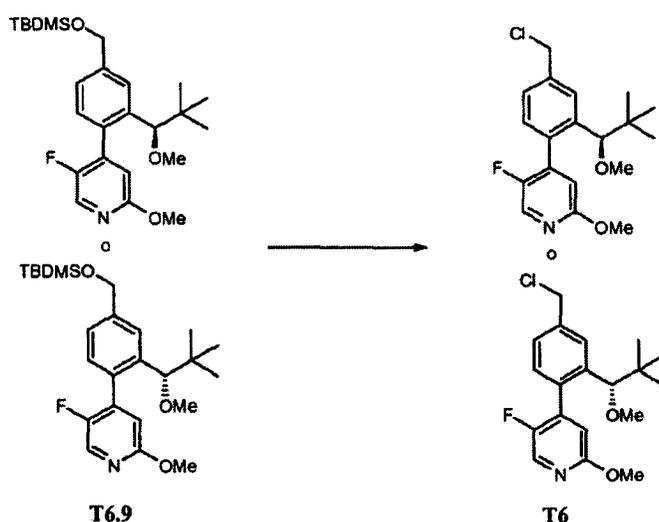
25



5 (1R)-1-(5-(((1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)-2,2-dimetil-1-propanol o (1S)-1-(5-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)-2,2-dimetil-1-propanol (T6.8). A una disolución con agitación de T6.7 (0,050 g, 0,2 mmol) (del pico dos de la separación quiral de T6.5) en DCM (2 ml) a 23°C se le añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (0,03 ml, 0,2 mmol), seguido por TEA (0,03 ml, 0,2 mmol) y DMAP (0,002 g, 0,02 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 24 horas y entonces se concentró a vacío. Se extrajo la reacción tres veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ anhidro y se filtraron. Se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) para proporcionar T6.8 como un aceite incoloro (0,062 g, rendimiento del 91%).

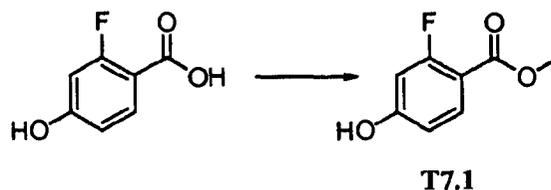


10 4-(4-(((1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)fenil)-5-fluoro-2-(metiloxi)piridina o 4-(4-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)fenil)-5-fluoro-2-(metiloxi)piridina (T6.9). A una disolución con agitación de T6.8 (0,062 g, 0,14 mmol) en DMF (1,4 ml) a 23°C se le añadió yodometano (0,018 ml, 0,29 mmol), seguido por hidruro de sodio (0,0069 g, 0,29 mmol). Se agitó la mezcla resultante a 50°C durante 15 horas y entonces se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexanos) para proporcionar T6.9 como un aceite incoloro (0,047 g, rendimiento del 73%).

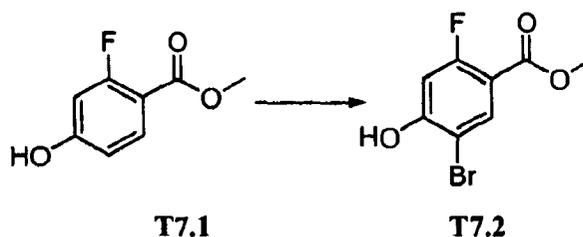


- 5 4-(4-(Clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)fenil)-5-fluoro-2-(metiloxi)piridina o 4-(4-(clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)fenil)-5-fluoro-2-(metiloxi)piridina (T6). A una disolución con agitación de T6.9 (0,047 g, 0,10 mmol) en DCM (1,0 ml) y DMF (0,0081 ml) a 0°C se le añadió cloruro de tionilo (0,015 ml, 0,21 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora y entonces se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se purificó el producto así obtenido sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T6 como un sólido incoloro (0,032 g, rendimiento del 87%).

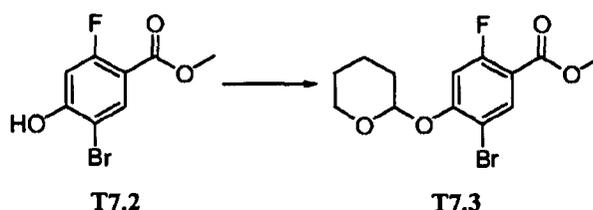
Producto intermedio T7



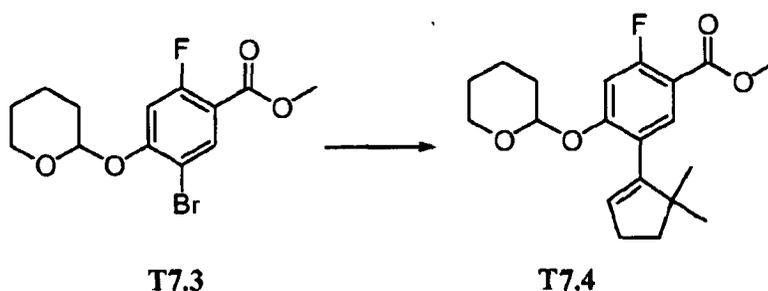
- 10 2-Fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (T7.1). A un matraz de fondo redondo que contenía ácido 2-fluoro-4-hidroxibenzoico (comercialmente disponible de TCI America) (5,34 g, 34,19 mmol) se le añadió una disolución fría de MeOH (50 ml) y ácido sulfúrico (2,0 ml). Se calentó la mezcla hasta 80°C y se monitorizó con CCF. Tras 20,5 horas, se eliminó el disolvente y se diluyó el residuo con dietil éter. Se lavó cuidadosamente la fase orgánica dos veces con NaHCO₃ acuoso saturado, una vez con salmuera y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente orgánico a vacío para proporcionar T7.1 como un sólido de color blanco (5,82, rendimiento del 85%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 10,79 (1H, s), 7,75 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 13,1, 2,2 Hz), 3,78 (3H, s).
- 15



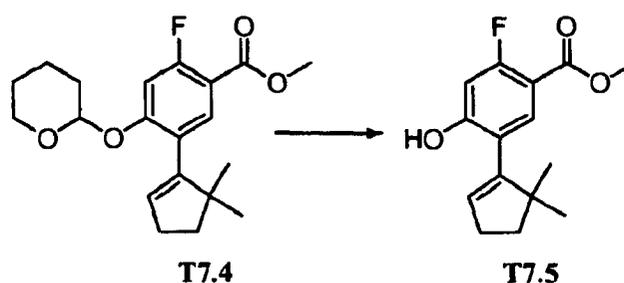
- 20 5-Bromo-2-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (T7.2). A una disolución de T7.1 (2,03 g, 11,9 mmol) en AcOH (65 ml) se le añadió una disolución previamente mezclada de bromo (0,67 ml, 13,1 mmol) en AcOH (10 ml). Se agitó la mezcla a 45°C y se monitorizó con CCF y CL-EM. Tras 18 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se añadió salmuera al residuo y se extrajo la mezcla tres veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y entonces se concentraron para proporcionar T7.2 como un sólido de color blanco (2,12 g, rendimiento del 71%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 8,13 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,82 (1H, d, J = 11,3 Hz), 6,04 (1H, s), 3,92 (3H, s).
- 25



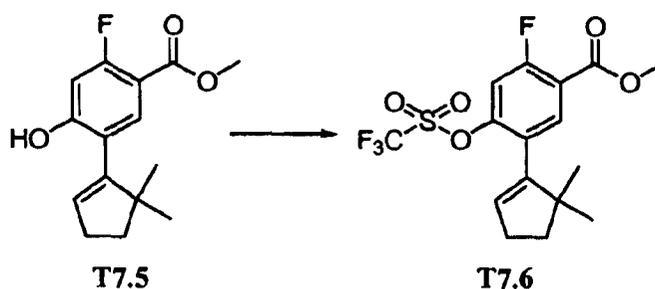
5-Bromo-2-fluoro-4-(tetrahydro-2H-pirano-2-iloxi)benzoato de metilo (T7.3). A un matraz de fondo redondo que contenía T7.2 (13,15 g, 52,8 mmol) en DCM seco (90 ml) se le añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (10 ml, 110 mmol) seguido por PPTS (0,13 g, 0,53 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a refluxo suave (50°C) y se monitorizó con CCF y CL-EM. Tras 24 horas, se concentró la reacción a presión reducida y entonces se diluyó con MeOH. Tras la concentración, se calentó el residuo en un matraz de fondo redondo que contenía MeOH en un evaporador rotatorio (sin vacío) a 40°C. Tras aproximadamente 30 minutos, se concentró la disolución hasta un volumen de aproximadamente 5 ml. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró el sólido de color blanco y se aclaró una vez con MeOH para proporcionar T7.3 (13,35 g, rendimiento del 76%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,25 (1H, m), 6,96 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,56 (1H, m), 3,91 (3H, s), 3,79 (1H, td, J = 11,1, 2,5 Hz), 3,65 (1H, d, J = 10,6 Hz), 2,23 (2H, m), 1,96 (3H, m), 1,68 (1H, m).



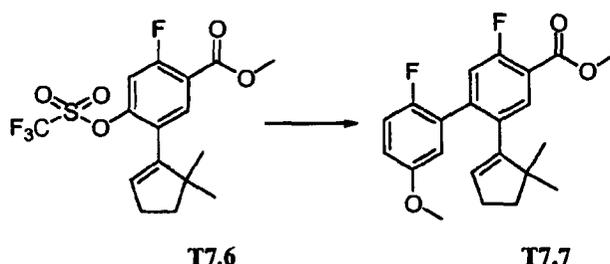
5-(5,5-Dimetilciclopent-1-enil)-2-fluoro-4-(tetrahydro-2H-pirano-2-iloxi)benzoato de metilo (T7.4). Se purgó una mezcla con agitación de T7.3 (10,33 g, 31,0 mmol), S-Phos triturado (2,55 g, 6,21 mmol), acetato de paladio (0,70 g, 3,11 mmol) y fosfato de potasio tribásico (16,49 g, 77,7 mmol) en DMF (75 ml) y agua (4 ml) tres veces con argón y se colocó a vacío tres veces. Se añadió 2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (T2.2) (8,96 g, 40,4 mmol) mediante jeringa y entonces se calentó la mezcla hasta 75°C. Tras 21 horas, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas dos veces con salmuera. Tras secar sobre sulfato de sodio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-10%/hexano) para proporcionar T7.4 (5,65 g, rendimiento del 52%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,63 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,93 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,55 (1H, t, J = 2,3 Hz), 5,43 (1H, t, J = 2,7 Hz), 3,90 (3H, s), 3,82 (1H, m), 3,67 (1H, m), 2,41 (2H, td, J = 7,0, 2,3 Hz), 1,97 (5H, m), 1,79 (3H, m), 1,07 (6H, d, J = 13,7 Hz).



5-(5,5-Dimetilciclopent-1-enil)-2-fluoro-4-hidroxi benzoato de metilo (T7.5). A una mezcla con agitación de T7.4 (5,65 g, 16,2 mmol) en MeOH (60 ml) se le añadió PPTS (0,42 g, 1,69 mmol). Se calentó la mezcla hasta 50°C y se monitorizó con CCF y CLEM. Tras 19 horas, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0-15% en hexanos) para proporcionar T7.5 como un sólido de color blanco (3,47 g, rendimiento del 81%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,69 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,71 (1H, d, J = 12,0 Hz), 5,93 (1H, d, J = 1,7 Hz), 5,80 (1H, t, J = 2,4 Hz), 3,90 (3H, s), 2,54 (2H, m), 1,93 (2H, t, J = 7,1 Hz), 1,11 (6H, s).



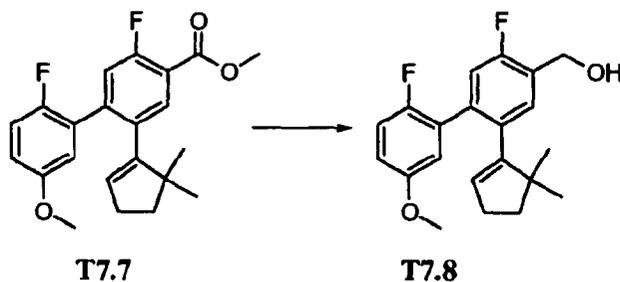
5 5-(5,5-Dimetilciclopent-1-enil)-2-fluoro-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de metilo (T7.6). A una disolución con agitación de T7.5 (0,80 g, 3,02 mmol) en DCM seco (15 ml) se le añadió TEA (1,0 ml, 7,19 mmol) y DMAP (38,1 mg, 0,312 mmol). Tras aproximadamente 20 minutos, se añadió en porciones N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (1,30 g, 3,64 mmol). Tras completarse la adición, se agitó la disolución a temperatura ambiente y se monitorizó con CCF y CL-EM. Tras 19 horas, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y entonces se purificó el residuo con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-10% en hexanos para proporcionar T7.6 como un aceite incoloro (1,05 g, rendimiento del 88%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,13 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,79 (1H, t, J = 2,3 Hz), 3,96 (3H, s), 2,47 (2H, td, J = 7,0, 2,3 Hz), 1,91 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,08 (6H, s).



10 2-(5-(5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',5'-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T7.7). A una disolución con agitación de T7.6 (1,05 g, 2,65 mmol) en DMF (5 ml) a 23°C se le añadió ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (0,90 g, 5,32 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) y carbonato de potasio (1,10 g, 7,96 mmol) seguido por tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,31 g, 0,27 mmol). Se calentó la mezcla hasta 90°C.

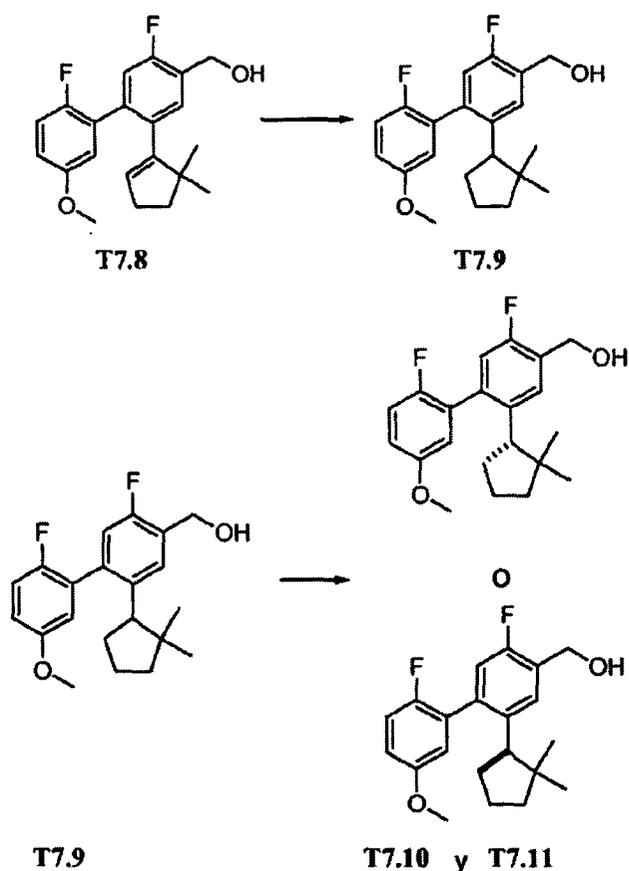
15 Tras 17 horas, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y entonces se diluyó con agua. Tras extraer tres veces con EtOAc, se concentró la mezcla a vacío y entonces se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 0%-10%/hexano) para dar T7.7 como un aceite transparente que se usó sin purificación adicional (0,92 g, rendimiento del 93%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,79 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,13 (1H, d, J = 11,3 Hz), 6,99 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,84 (1H, dt, J = 8,7, 3,7 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 5,9, 3,1 Hz), 5,55 (1H, s), 3,96 (3H, s), 3,79 (3H, s), 2,27 (2H, td, J = 7,1, 2,5 Hz), 1,67 (2H, t, J = 7,0 Hz), 0,84 (6H, s).

20

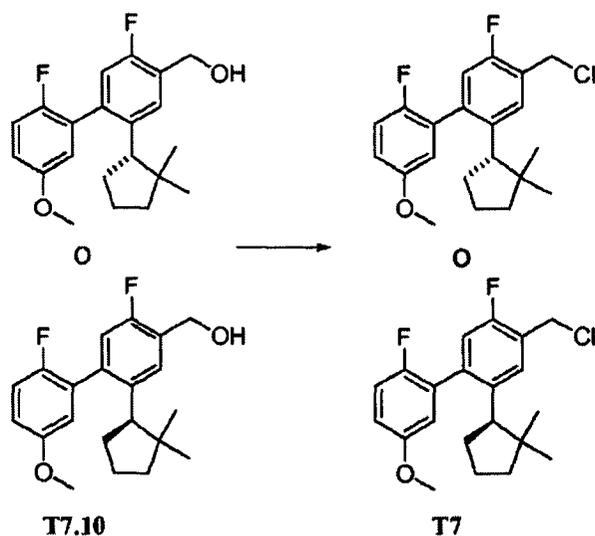


25 2-(5-(5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',5'-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T7.8). A una disolución enfriada de T7.7 (0,92 g, 2,47 mmol) en THF seco (15 ml) a 0°C se le añadió LAH (1,0 M en THF) (5,0 ml, 5,0 mmol) gota a gota. Tras completarse la adición, se mantuvo la reacción a 0°C y se monitorizó mediante CCF y CL-EM. Tras 45 minutos, se añadió NaOH 1 N para extinguir la reacción (se produjo desprendimiento de gas). Se extrajo la disolución resultante tres veces con EtOAc. Tras combinar las fases orgánicas, secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-50% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron para proporcionar T7.8 como un aceite incoloro (0,70 g, rendimiento del 82%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,30 (1H, m), 7,05 (1H, dd, J = 10,6, 1,1 Hz), 6,97 (1H, t, J = 8,9 Hz), 6,83 (2H, m), 5,52 (1H, td, J = 2,4, 0,9 Hz), 4,81 (2H, s), 3,76 (3H, s), 2,25 (2H, td, J = 7,1, 2,4 Hz), 1,76 (1H, s. a.), 1,69(2H, m), 0,85 (6H, s).

30



5 (2-(2,2-Dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T7.9). A un matraz seco que contenía T7.8 (0,70 g, 2,03 mmol) en MeOH seco (5 ml) y EtOAc (3 ml) se le añadió Pd, al 10% en peso sobre carbono activado (77,2 mg). Tras purgar, se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Tras 4,5 horas, se filtró la mezcla a través de adyuvante de filtración de Celite®. Tras la concentración, se identificó el residuo como T7.9, como una mezcla de enantiómeros y rotámeros (0,31 g, rendimiento del 45%). Se logró la separación quiral de T7.9 en una columna CHIRALCEL® OJ (IPA al 2% en hexano) para proporcionar T7.10 (pico 1) y T7.11 (pico 2). Se usaron ambos enantiómeros para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos activos.

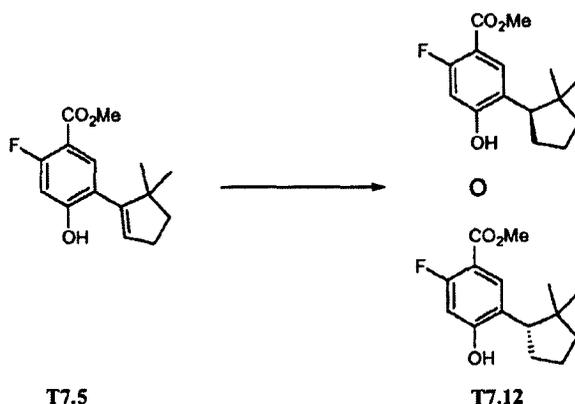


10

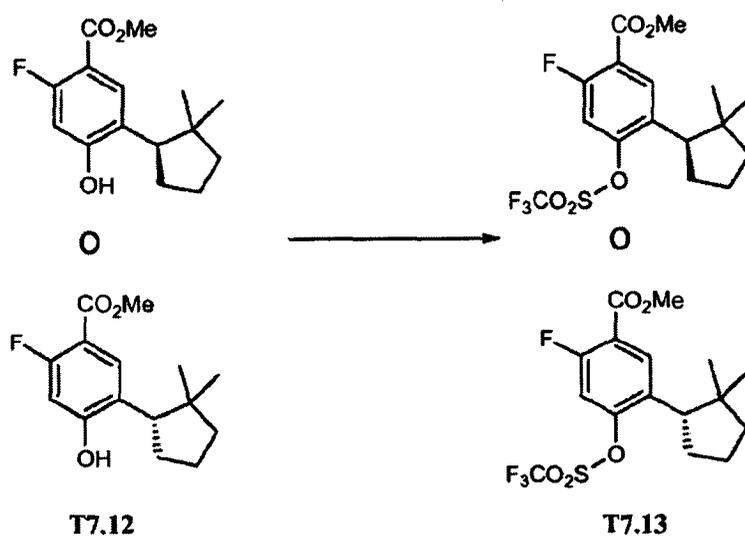
4-(Clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (T7). A una disolución de T7.10 (0,71 g, 2,05 mmol) (derivado del pico uno de la separación quiral de T7.9) en DCM seco (23 ml) y DMF seca (0,18 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,3 ml, 4,1 mmol) gota a gota a 0°C. Se calentó la disolución resultante hasta temperatura ambiente y se

monitorizó con CCF y CLEM. Tras 45 minutos, se concentró la reacción y entonces se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-5%/hexano) para proporcionar T7 como un aceite incoloro (0,73 g, rendimiento del 97%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,46 (1H, m), 7,11 (3H, m), 6,75 (1H, m), 4,78 (2H, m), 3,80 (3H, s), 2,91 (1H, m), 2,20 (2H, m), 1,87 (2H, m), 1,59 (1H, m), 1,43 (1H, m), 0,77 (3H, m), 0,64 (3H, m).

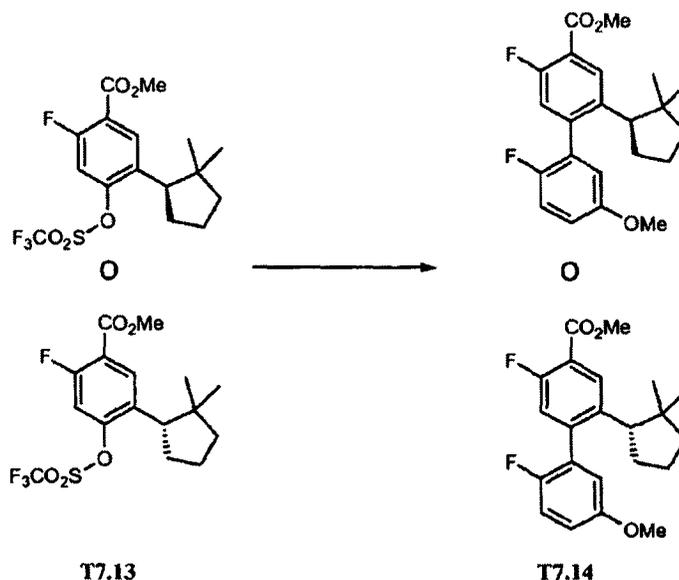
- 5 Síntesis asimétrica de T7. Se usaron los siguientes procedimientos para sintetizar T7.10 usando un procedimiento altamente enantioselectivo para hidrogenar T7.5 para formar T7.11.



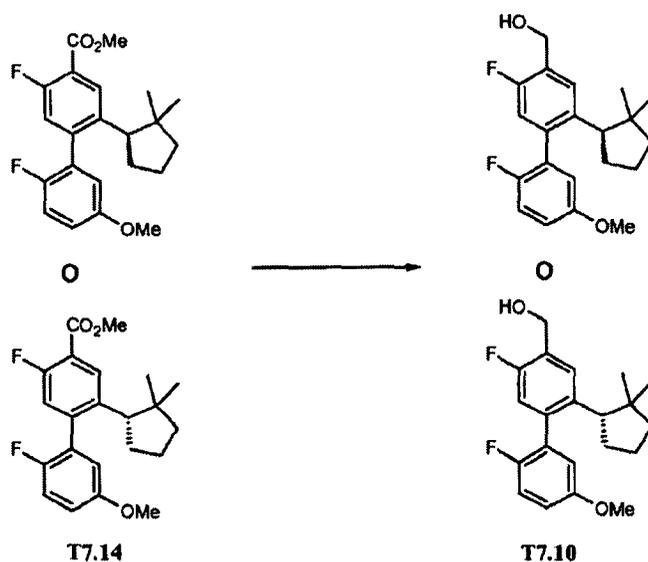
- 10 (R)-5-(2,2-Dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo o (S)-5-(2,2-dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (T7.12). Se agitó una mezcla de Rh(COD)₂BF₄ (Stern Chemical, 35138-22-8, 36,95 mg, 0,091 mmol) y (R)-1-[(S)-2-(R)-(diterc-butilfosfino)ferrocenil]etil-bis-(3,5-bis(trifluorometilfenil)fosfina) (Solvias, SL-J210-1, 81,5 mg, 0,100 mmol) en THF (75 ml) bajo N₂ durante 60 minutos y se formó una disolución de color rojo oscuro. A la disolución resultante se le añadió 5-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-2-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo T7.5 (8,2 g, 45,4 mmol) y TEA (al 10% molar, 0,63 ml, 4,54 mmol). Se purgó la mezcla resultante con H₂ (200 psi) tres veces y se agitó a temperatura ambiente bajo 200 psi de H₂ durante 2 horas. Se hizo pasar la mezcla resultante a través un tapón corto de gel de sílice, eluyendo con hexano/EtOAc 1:1. Entonces se concentró la mezcla produciendo el producto deseado T7.12 como un sólido de color blanco (rendimiento del 83% (6,8 g), e.e. del 99,3%).
- 15



- 20 (R)-5-(2,2-Dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-(trifluorometilsulfonyloxi)benzoato de metilo o (S)-5-(2,2-dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-(trifluorometilsulfonyloxi)benzoato de metilo (T7.13). A una disolución con agitación de T7.12 (4,02 g, 15,1 mmol) en DCM seco (50 ml) se le añadió TEA (4,2 ml, 30,2 mmol) y DMAP (0,19 g, 1,52 mmol). Tras 20 minutos, se añadió en porciones N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (5,94 g, 16,6 mmol). Tras completarse la adición, se agitó la disolución a temperatura ambiente y se monitorizó con CCF y CL-EM. Tras 4 horas, se lavó la mezcla dos veces con salmuera y entonces se secó sobre MgSO₄ anhidro. Tras la filtración y concentración, se purificó el residuo con cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T7.13 como un aceite incoloro (5,51, el 92%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,97 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,14 (1H, d, J = 10,0 Hz), 3,96 (3H, s), 3,13 (1H, dd, J = 10,1, 8,2 Hz), 2,14 (2H, m), 1,96 (2H, m), 1,70 (2H, m), 1,00 (3H, s), 0,69 (3H, s).
- 25

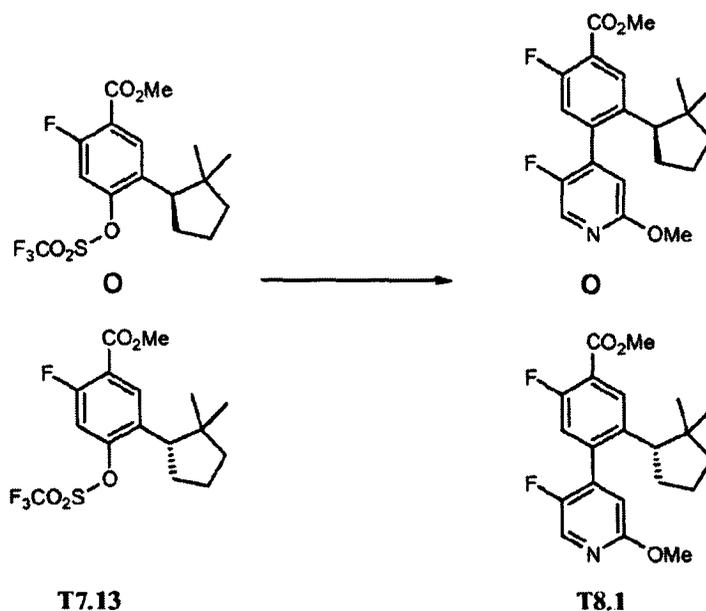


2-((1R)-2,2-Dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo o 2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T7.14). A una disolución con agitación de T7.13 (5,51 g, 13,8 mmol) en DMF (25 ml) a 23°C se le añadió ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (4,71 g, 27,7 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) y carbonato de potasio (5,74 g, 41,6 mmol) seguido por tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,60 g, 1,39 mmol). Se calentó la mezcla hasta 90°C. Tras 3,5 horas, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y entonces se diluyó con agua. Tras extraer tres veces con EtOAc, se concentró la mezcla a vacío y entonces se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 0%-10%/hexano) para proporcionar T7.14 como un aceite que solidificó (5,11 g, el 99%).

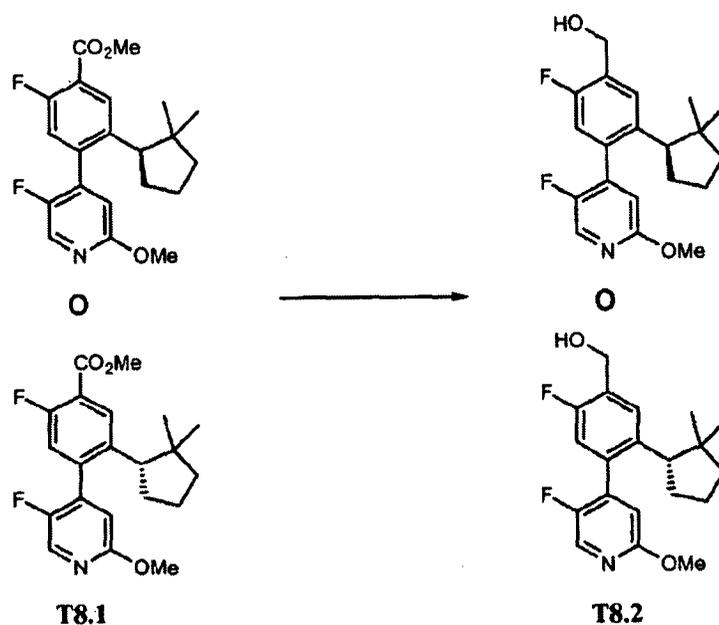


(2-((1R)-2,2-Dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol o (2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T7.10). A una disolución enfriada de T7.14 (5,11 g, 13,6 mmol) en THF seco (40 ml) a 0°C se le añadió LAH (1,0 M en THF) (27,3 ml, 27,30 mmol) gota a gota. Tras completarse la adición, se mantuvo la reacción a 0°C y se monitorizó mediante CCF y CLEM. Tras 45 minutos, se añadió NaOH 1 N para extinguir la reacción (se produjo desprendimiento de gas). Se extrajo la disolución resultante tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-25% en hexanos) para proporcionar T7.10 como un aceite incoloro (3,94 g, el 83%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,50 (1H, m), 7,11 (3H, m), 6,85 (1H, m), 4,81 (2H, s), 3,80 (3H, s), 2,92 (1H, m), 2,19 (2H, m), 1,83 (1H, m), 1,72 (1H, m), 1,59 (2H, m), 1,42 (1H, m), 0,82 (3H, m), 0,65 (3H, m).

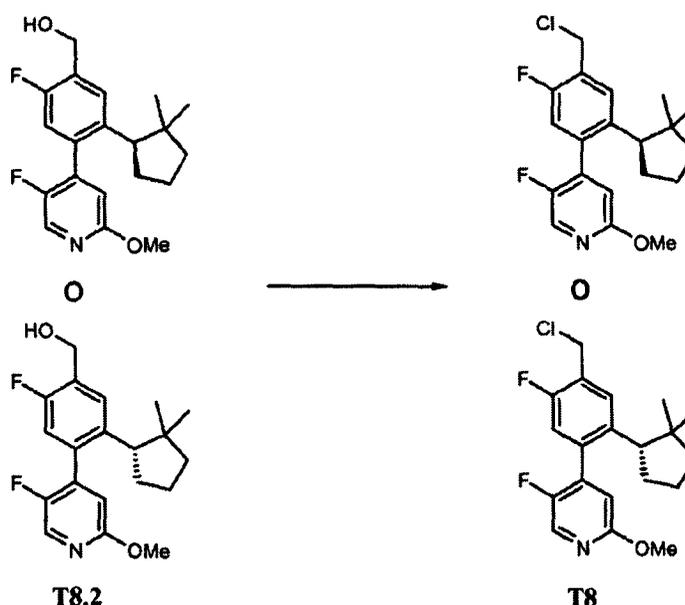
20 Producto intermedio T8



5 5-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)benzoato de metilo o 5-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)benzoato de metilo (T8.1). A una disolución con agitación de T7.13 (0,7937 g, 1,992 mmol) en DMF (4 ml) a 23°C se le añadió ácido 5-fluoro-2-metoxipiridinborónico (disponible comercialmente de Asymchem) (0,5115 g, 2,992 mmol) y carbonato de potasio (0,8279 g, 5,990 mmol) seguido por tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,2374 g, 0,2054 mmol). Se calentó la mezcla hasta 90°C. Tras 2 horas, CLEM mostró que la reacción era completa. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, entonces se diluyó con agua. Tras extraer tres veces con EtOAc, se concentró la mezcla a vacío y entonces se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 0%-20%/hexano) para producir T8.1 (601,2 mg, rendimiento del 80%). EM ESI (pos.) m/e: 376,1 (M+H)⁺.



10 (5-((1S)-2,2-Dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metanol o 5-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2-fluoro-4-(5-fluoro-2-(metiloxi)-4-piridinil)fenil)metanol (T8.2). A una disolución enfriada de T8.1 (0,6012 g, 1,601 mmol) en THF seco (15 ml) a 0°C se le añadió LAH (1,0 M en THF) (3,2 ml, 3,2 mmol) gota a gota. Tras completarse la adición, se mantuvo la reacción a 0°C y se monitorizó mediante CCF y CLEM. Tras 45 minutos, se añadió NaOH 1 N para extinguir la reacción (se produjo desprendimiento de gas). Se extrajo la disolución resultante tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0%-20%/hexano) para producir T8.2 (449,9 mg, rendimiento del 81%). EM ESI (pos.) m/e: 348,1 (M+H)⁺.

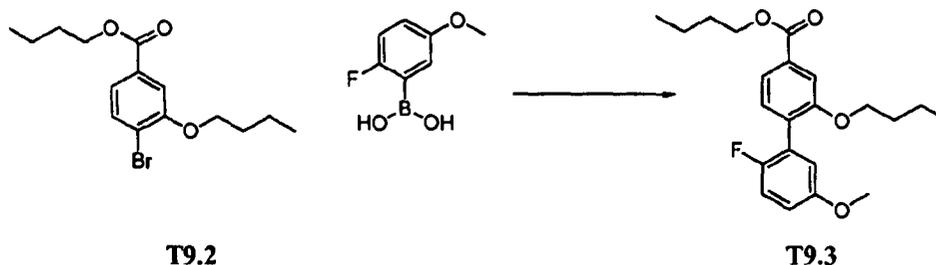


4-(4-(Clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-5-fluorofenil)-5-fluoro-2-(metiloxi)piridina o 4-(4-(clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-5-fluorofenil)-5-fluoro-2-(metiloxi)piridina (T8). A una disolución de T8.2 (0,4463 g, 1,285 mmol) en DCM seco (17 ml) y DMF seca (0,12 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,19 ml, 2,605 mmol) a 0°C. Se calentó la disolución resultante hasta temperatura ambiente y se monitorizó con CCF y CLEM. Tras 1,5 horas, se concentró la reacción. Se diluyó el residuo con EtOAc y se lavó una vez con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una vez con salmuera. Posteriormente se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-15%/hexano) para producir T8 (446,9 mg, rendimiento del 95%). EM ESI (pos.) m/e: 366,1 (M+H)⁺.

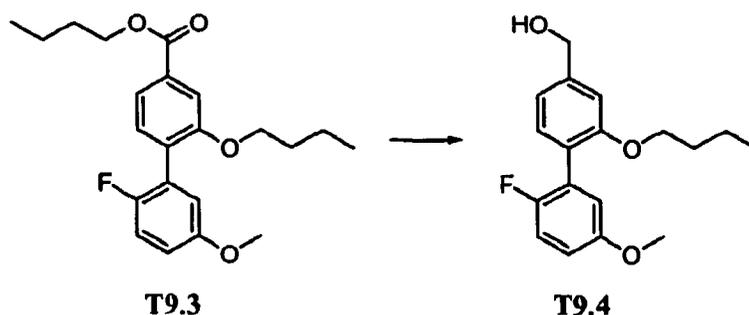
10 Producto intermedio T9



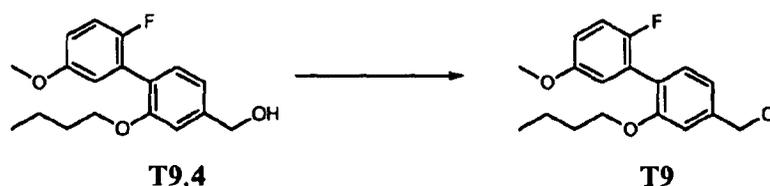
4-Bromo-3-(butiloxi)benzoato de butilo (T9.2). A un matraz que contenía ácido 4-bromo-3-hidroxi benzoico (T9.1) (disponible de Combi-Blocks Inc.) (2,40 g, 11,06 mmol) y Cs₂CO₃ (8,287 g, 25,44 mmol) en DMF (40 ml), se le añadió 1-bromobutano (2,494 ml, 23,22 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, se concentraron y entonces se purificaron mediante cromatografía en columna CombiFlash® (EtOAc del 0 al 20%/hexanos) para proporcionar T9.2 (2,4326 g, rendimiento del 66,81%).



2-(Butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de butilo (T9.3). A un vial de 2 dracmas cargado con ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) (2,323 g, 13,67 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,7897 g, 0,6834 mmol), fluoruro de cesio (0,8409 ml, 22,78 mmol) y T9.2 (1,50 g, 4,556 mmol), se le añadió DME (20 ml). Se calentó la mezcla resultante a 90°C durante la noche. Se dejó enfriar la reacción y entonces se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna CombiFlash® (EtOAc del 0 al 10%/hexanos) proporcionando T9.3 (1,1530 g, rendimiento del 67,58%).

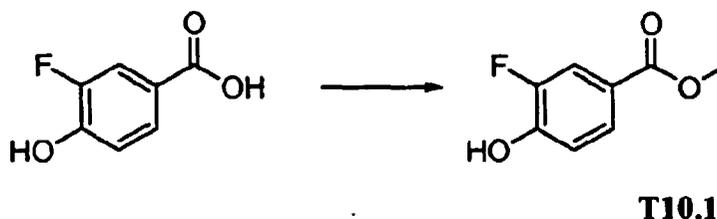


(2-(Butiloxi)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T9.4). A una mezcla de T9.3 (1,1530 g, 3,079 mmol) y THF (10 ml) a 0°C se le añadió LAH (disolución 1,0 M en THF (4,619 ml, 4,619 mmol)). Se agitó la reacción durante una hora y entonces se diluyó cuidadosamente con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar T9.4 (0,9050 g, rendimiento del 96,57%).

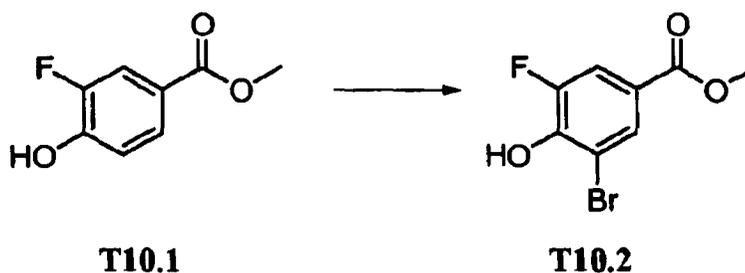


2-(Butiloxi)-4-(clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (T9). A una disolución con agitación de T9.4 (0,8800 g, 2,891 mmol) en DCM (15 ml) a 23°C se le añadió cloruro de tionilo (0,4218 ml, 5,783 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y entonces se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna CombiFlash® (EtOAc del 0 al 10%/hexanos) para proporcionar T9 (0,7980 g, rendimiento del 85,50%).

Producto intermedio T10

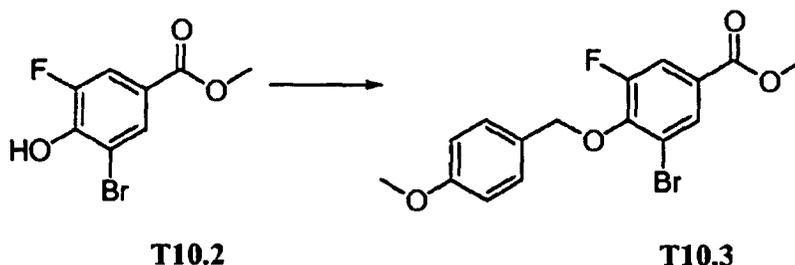


3-Fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (T10.1). A un matraz de fondo redondo que contenía ácido 3-fluoro-4-hidroxibenzoico (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) (5,03 g, 32,22 mmol) se le añadió una disolución fría de MeOH (50,0 ml) y ácido sulfúrico (2,0 ml). Se calentó la mezcla hasta 80°C y se monitorizó con CCF. Tras 20,5 horas, se eliminó el disolvente y se diluyó la mezcla resultante con dietil éter. Se lavó cuidadosamente la fase orgánica dos veces con NaHCO₃ acuoso saturado, una vez con salmuera y entonces se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente orgánico a vacío para producir T10.1 como un sólido de color blanco (4,79 g, rendimiento del 87%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,81 (2H, m), 7,06 (1H, t, J = 8,4 Hz), 5,62 (1H, d, J = 4,3 Hz), 3,91 (3H, s).

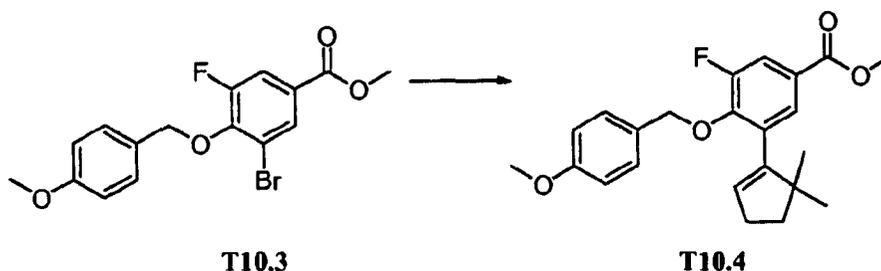


3-Bromo-5-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (T10.2). Se añadió gota a gota bromo (1,60 ml, 31,1 mmol) con agitación a lo largo de 30 minutos a una disolución enfriada con hielo de T10.1 (4,79 g, 28,1 mmol) en una mezcla 1:1 de DCM (20 ml) y AcOH (20 ml). Tras completarse la adición, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se monitorizó con CCF y CL-EM. Tras agitar a temperatura ambiente durante 40 horas, se diluyó la mezcla con EtOAc. Se lavó la disolución resultante dos veces con Na₂SO₃ acuoso saturado, una vez con agua y una vez con salmuera. Tras secar sobre MgSO₄ anhidro, filtrar y concentrar, se identificó el sólido de color

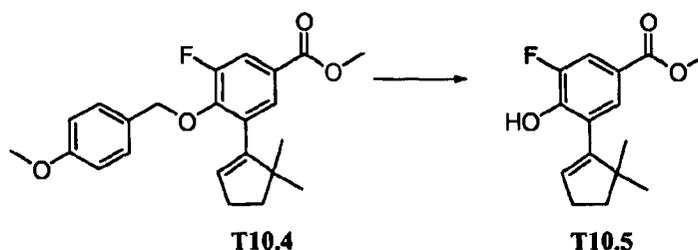
blanco como T10.2 (6,69 g, rendimiento del 95%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 8,05 (1H, m), 7,75 (1H, dd, $J = 10,6, 2,0$ Hz), 6,12 (1H, s), 3,94 (3H, s).



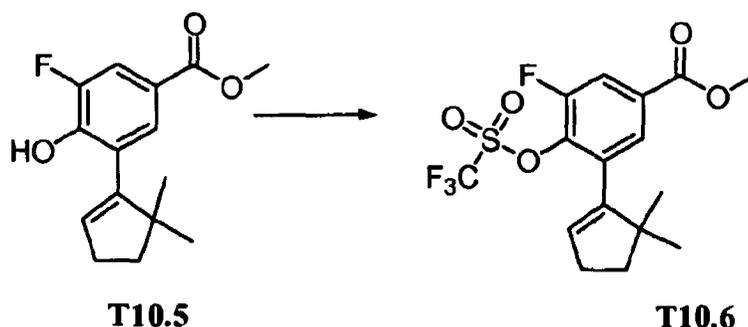
5 3-Bromo-5-fluoro-4-(((4-(metiloxi)fenil)metil)oxi)benzoato de metilo (T10.3). A un vial que contenía T10.2 (0,64 g, 2,58 mmol) en 5,0 ml de DMF seca se le añadió Cs_2CO_3 (1,10 g, 3,36 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos y entonces se añadió bromuro de 4-metoxibencilo (0,45 ml, 3,1 mmol). Tras 4 horas, se diluyó la reacción con agua y entonces se extrajo cinco veces con EtOAc. Entonces se lavaron las fases orgánicas combinadas una vez con salmuera y se secaron sobre MgSO_4 anhidro. Se separó el sólido mediante filtración y se concentró el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-40%/hexano) para producir T10.3 como un sólido de color blanco (679,1 mg, rendimiento del 71%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) 8,02 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,72 (1H, dd, $J = 11,5, 2,2$ Hz), 7,42 (2H, m, $J = 8,6$ Hz), 6,90 (2H, m), 5,20 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,82 (3H, s).



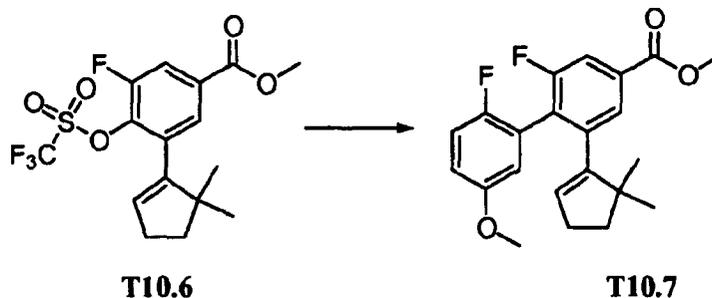
15 3-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-5-fluoro-4-(((4-(metiloxi)fenil)metil)oxi)benzoato de metilo (T10.4). Se purgó una mezcla con agitación de T10.3 (1,63 g, 4,420 mmol), S-Phos triturado (0,36 g, 0,88 mmol), acetato de paladio (0,10 g, 0,45 mmol) y fosfato de potasio tribásico (2,35 g, 11,06 mmol) en DMF (13 ml) y agua (0,4 ml) tres veces con argón y se colocó a vacío tres veces. Se añadió 2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (T2.2) (1,47 g, 6,63 mmol) a la mezcla mediante jeringa y se calentó la mezcla resultante hasta 75°C. Tras 18 horas (disolución de color negro), se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas dos veces con salmuera. Tras secar sobre sulfato de sodio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida. Se purificó el residuo en una columna de 40 g de gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para producir T10.4 como un sólido de color blanco (1,12 g, rendimiento del 66%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,69 (1H, dd, $J = 11,7, 2,3$ Hz), 7,57 (1H, dd, $J = 2,0, 1,2$ Hz), 7,31 (2H, m), 6,88 (2H, m), 5,56 (1H, t, $J = 2,5$ Hz), 5,01 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,82 (3H, s), 2,42 (2H, td, $J = 7,0, 2,7$ Hz), 1,86 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,06 (6H, s).



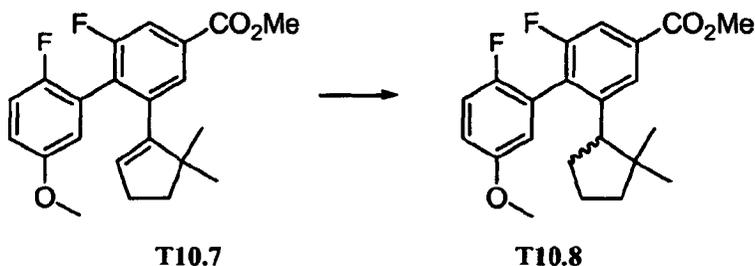
30 3-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-5-fluoro-4-hidroxi)benzoato de metilo (T10.5). A un matraz que contenía T10.4 (1,12 g, 2,93 mmol) se le añadió una disolución previamente mezclada de DCM (14 ml) y TFA (1 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente y se monitorizó con CCF y CL-EM. Tras 1 hora, se diluyó la reacción con DCM y entonces se lavó una vez con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. Entonces se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO_2 60, eluido con EtOAc al 0%-50% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron para proporcionar un aceite incoloro que solidificó como T10.5 y se usó sin purificación adicional (732,6 mg, rendimiento del 95%).



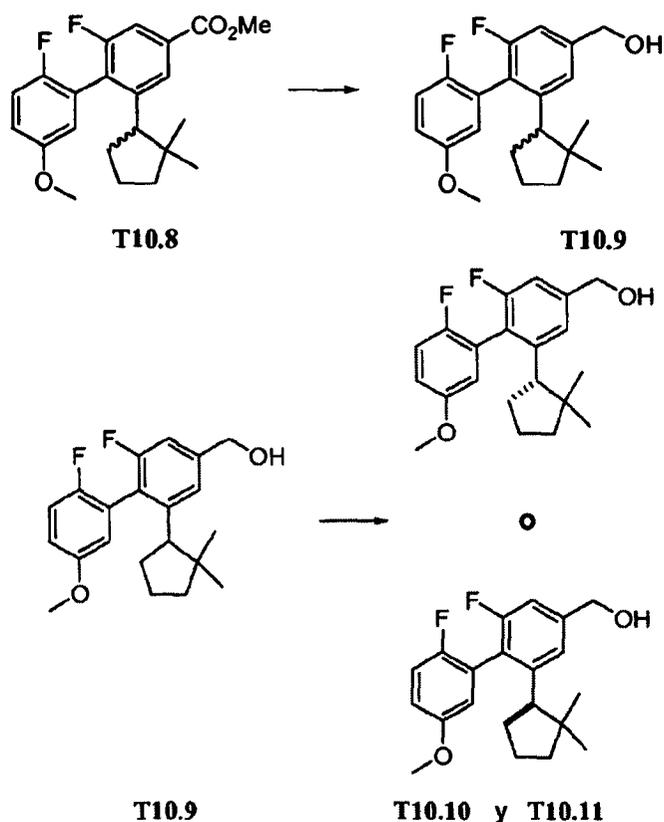
3-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-5-fluoro-4-((trifluorometil)sulfonyloxi)benzoato de metilo (T10.6). A una disolución con agitación de T10.5 (0,7326 g, 2,77 mmol) en DCM seco (15 ml) se le añadió TEA (0,78 ml, 5,60 mmol) y DMAP (0,0354 g, 0,29 mmol). Tras aproximadamente 20 minutos, se añadió en porciones N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (1,20 g, 3,36 mmol). Tras completarse la adición, se agitó la disolución a temperatura ambiente y se monitorizó con CCF y CL-EM. Tras 19 horas, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-10% en hexanos para producir T10.6 como un aceite incoloro (946,4 mg, rendimiento del 86%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,82 (1H, dd, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,75 (1H, m), 5,87 (1H, t, J = 2,4 Hz), 3,95 (3H, s), 2,49 (2H, td, J = 7,1, 2,4 Hz), 1,92 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,11 (6H, s).



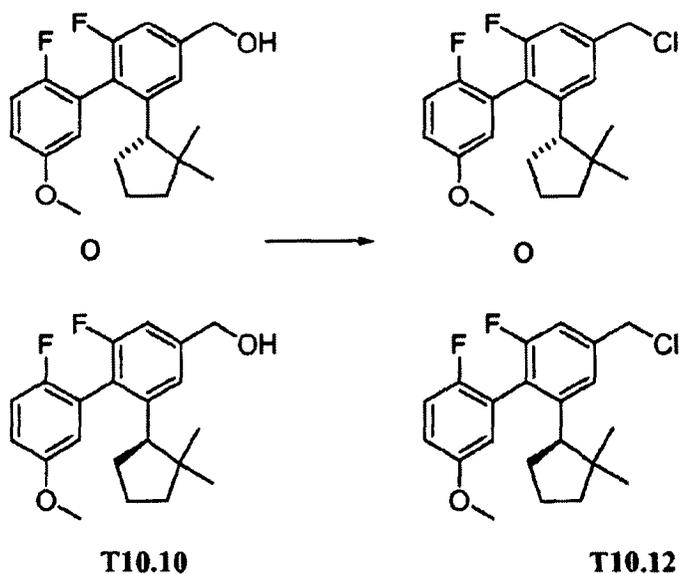
2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T10.7). Se purgó una mezcla con agitación de T10.6 (0,9464 g, 2,39 mmol), S-Phos triturado (0,1977 g, 0,482 mmol), acetato de paladio (0,0555 g, 0,247 mmol), ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (0,8114 g, 4,77 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) y fosfato de potasio tribásico (1,2888 g, 6,072 mmol) en DMF seca (7,000 ml) tres veces con argón y se colocó a vacío tres veces. Se calentó la mezcla hasta 75°C. Tras 21 horas, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas dos veces con salmuera. Tras secar sobre sulfato de sodio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida. Se purificó el residuo en una columna de 80 g de gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) para producir T10.7 como un aceite incoloro que se usó como tal sin purificación adicional (850,5 mg, rendimiento del 95%). EM ESI (pos.) m/e: 373,0 (M+H)⁺.



2-(2,2-Dimetilciclopentil)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T10.8). A un matraz que contenía T10.7 (0,7168 g, 1,925 mmol) en MeOH seco (8 ml) y EtOAc (5 ml) se le añadió paladio (al 10% en peso sobre carbono activado, (0,2103 g, 0,1976 mmol)). Tras purgar, se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Tras 18,5 horas, se filtró la mezcla a través de adyuvante de filtración de Celite®. Tras la concentración, se identificó el residuo T10.8 (703,6 mg, rendimiento del 98%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,88 (1H, s), 7,65 (1H, dd, J = 9,4, 1,6 Hz), 7,13 (2H, m), 6,96 (2H, m), 6,77 (1H, dd, J = 5,5, 3,1 Hz), 3,95 (3H, s), 3,80 (3H, s), 2,76 (1H, ddd, J = 10,3, 8,3, 1,8 Hz), 2,19 (1H, m), 2,08 (1H, m), 1,91 (1H, m), 1,75 (2H, m), 1,45 (1H, m), 0,78 (3H, s), 0,64 (3H, s).

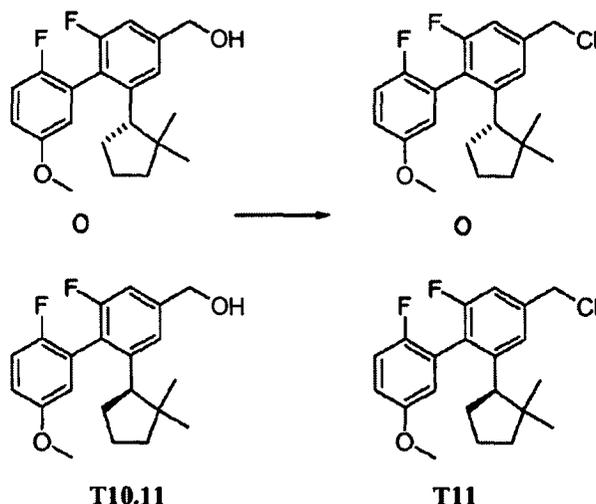


(2-((1S)-2,2-Dimetilciclopentil)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol y (2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T10.10 y T10.11). A una disolución enfriada de T10.8 (0,7036 g, 1,879 mmol) en THF seco (15 ml) a 0°C se le añadió LAH (1,0 M en THF (4 ml, 4,0 mmol)) gota a gota. Tras completarse la adición, se mantuvo la reacción a 0°C y se monitorizó mediante CCF y CLEM. Tras 45 minutos, se añadió NaOH 1 N para extinguir la reacción (se produjo desprendimiento de gas). Se extrajo la mezcla resultante tres veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-50% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron para proporcionar un aceite incoloro que solidificó como T10.9 (300,5 mg, rendimiento del 46%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,16 (1H, s), 7,10 (2H, m), 6,92 (1H, m), 6,77 (1H, dd, J = 5,9, 3,1 Hz), 4,74 (2H, s), 3,81 (3H, m), 2,73 (1H, ddd, J = 10,3, 8,3, 1,8 Hz), 2,17 (1H, m), 2,04 (1H, m), 1,87 (1H, m), 1,73 (3H, m), 1,42 (1H, m), 0,78 (3H, s), 0,64 (3H, s). Se logró la separación quiral de T10.9 en una columna CHIRALCEL® OJ (IPA al 2% en hexano) para proporcionar T10.10 (pico 1) y T10.11 (pico 2). Se usaron ambos enantiómeros para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos activos.



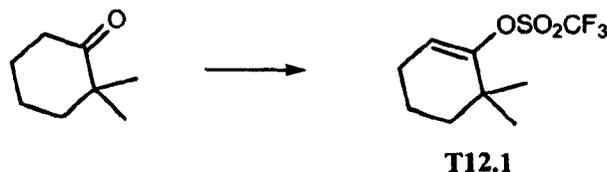
4-(Clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (T10.12). A una disolución de T10.10 (0,1171 g, 0,338 mmol) (derivado del pico uno de la separación quiral de T10.9) en DCM seco (4,5 ml) y DMF seca (0,03 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,05 ml, 0,685 mmol) a 0°C. Se calentó la disolución resultante hasta temperatura ambiente y se monitorizó con CCF y CLEM. Tras 19 horas, se concentró la reacción y entonces se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-5%/hexano) para producir T10.12 (99,7 mg, rendimiento del 81%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,18 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,13 (2H, m), 6,95 (1H, m), 6,77 (1H, dd, J = 5,9, 3,1 Hz), 4,68 (2H, m), 3,84 (3H, m), 2,73 (1H, ddd, J = 10,3, 8,3, 1,8 Hz), 2,18 (1H, m), 2,01 (1H, m), 1,88 (1H, m), 1,73 (3H, m), 1,44 (1H, m), 0,78 (3H, s), 0,64 (3H, s).

10 Producto intermedio T11

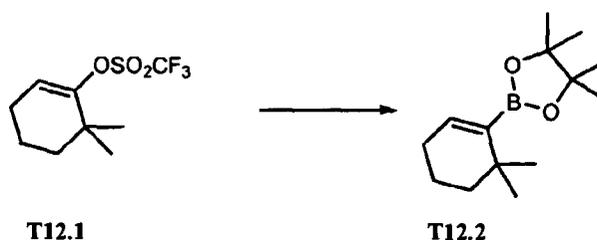


4-(Clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (T11). A una disolución de T10.11 (0,1492 g, 0,431 mmol) (derivado del pico dos de la separación quiral de T10.9) en DCM seco (4,5 ml) y DMF seca (0,035 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,063 ml, 0,864 mmol) a 0°C. Se calentó la disolución resultante hasta temperatura ambiente y se monitorizó con CCF y CLEM. Tras 20 horas, se concentró la reacción, entonces se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-5%/hexano) para producir T11 que se usó como tal sin purificación adicional (117,1 mg, rendimiento del 74%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,18 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,13 (2H, m), 6,95 (1H, m), 6,81 (1H, m), 4,68 (2H, m), 3,85 (3H, m), 2,73 (1H, ddd, J = 10,3, 8,3, 1,8 Hz), 2,18 (1H, m), 2,01 (1H, m), 1,80 (1H, d, J = 4,3 Hz), 1,72 (3H, m), 1,46 (1H, m), 0,78 (3H, s), 0,64 (3H, s).

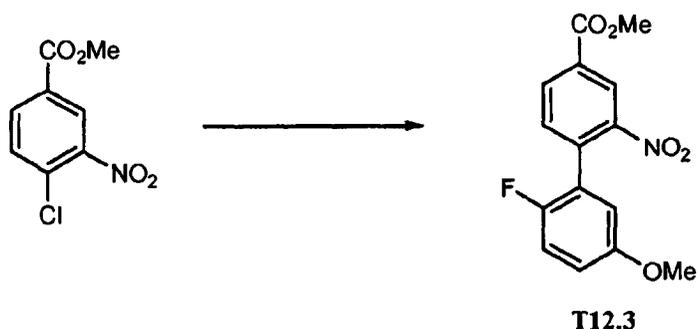
20 Producto intermedio T12



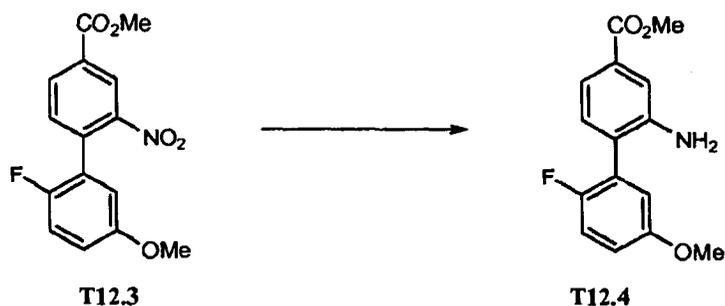
Trifluorometanosulfonato de 6,6-dimetil-1-ciclohexen-1-ilo (T12.1). A una disolución de 2,2-dimetilciclohexanona (2,00 g, 16 mmol, disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) en THF (35 ml) a -78°C se le añadió gota a gota LDA (9 ml, 18 mmol, 2,0 M). Se agitó la disolución resultante a -78°C durante 20 minutos. Entonces se añadió lentamente una disolución de N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (6 g, 17 mmol) en THF (15 ml) a -78°C. Entonces se dejó calentar la mezcla de reacción hasta 23°C a lo largo de 3 horas. Y entonces se concentró a vacío. Se diluyó la reacción con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ anhidro y se filtraron. Se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T12.1 como un aceite transparente (4,1 g, el 100%).



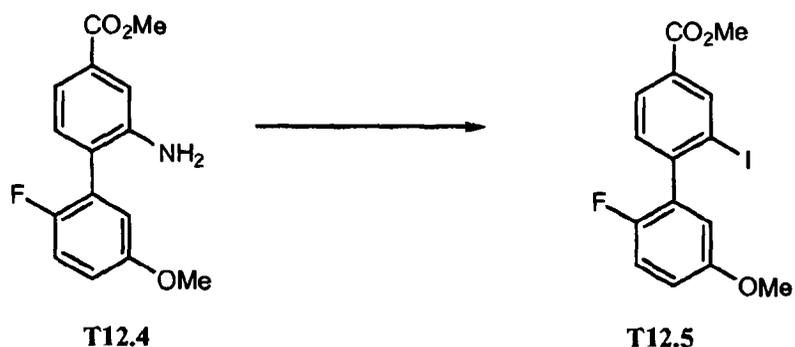
5 2-(6,6-Dimetil-1-ciclohexen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (T12.2). Se desgasificó una mezcla de trifenilfosfina (0,4 g, 2 mmol), fenolato de potasio (3 g, 22 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (4 g, 16 mmol) y T12.1 (4,1 g, 16 mmol) en tolueno (79 ml, 16 mmol) usando N₂. Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,6 g, 0,8 mmol) y se desgasificó adicionalmente la mezcla de reacción con N₂. Entonces se agitó la reacción a 50°C durante 3,5 horas. Entonces se diluyó la reacción con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida. Entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T12.2 como un aceite incoloro (3,00 g, rendimiento del 80%).



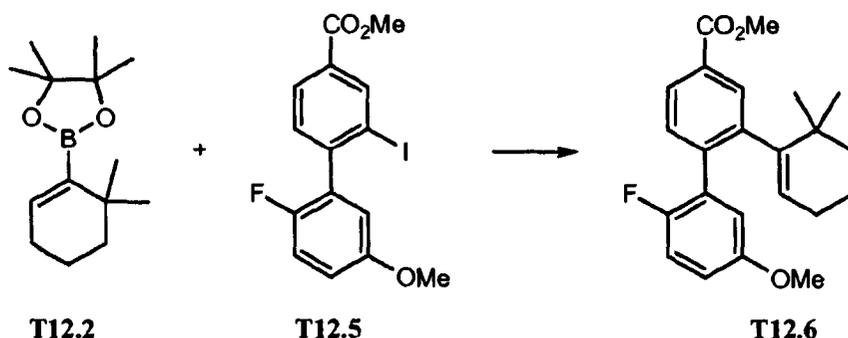
10 2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-nitro-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T12.3). A una disolución con agitación de 4-cloro-3-nitrobenzoato de metilo (10,00 g, 46 mmol, disponible comercialmente de TCI) en DMF (15,00 ml, 194 mmol) a 23°C se le añadieron ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (12 g, 70 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.), carbonato de potasio (19 g, 139 mmol) y después tetrakis(trifenilfosfina)paladio (2,1 g, 1,9 mmol). Se calentó la mezcla a 90°C durante 18 horas y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre MgSO₄ anhidro y se filtraron. Se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexanos) para proporcionar T12.3 como un aceite incoloro (14,00 g, rendimiento del 99%).



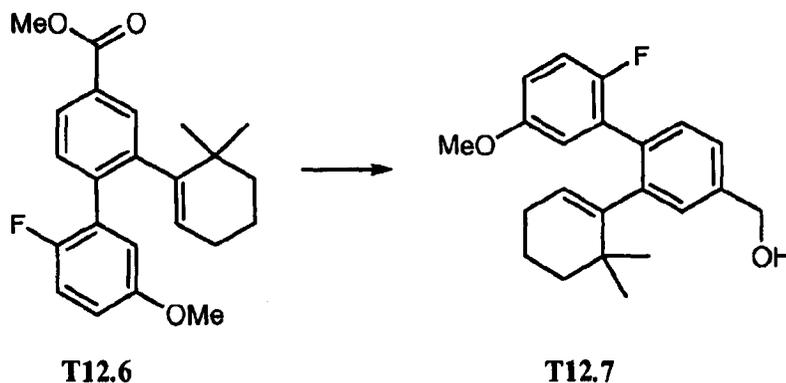
20 2-Amino-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T12.4). A una disolución con agitación de T12.3 (1,00 g, 3,3 mmol) en AcOH (2,00 ml, 35 mmol) a 23°C se le añadieron DME (15,00 ml, 144 mmol), EtOH (10,00 ml) y entonces cloruro de estaño (II) (4,7 g, 25 mmol). Se calentó la mezcla a 60°C durante 17 horas y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. Se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida para dar el T12.4 (0,90 g, rendimiento del 100%).



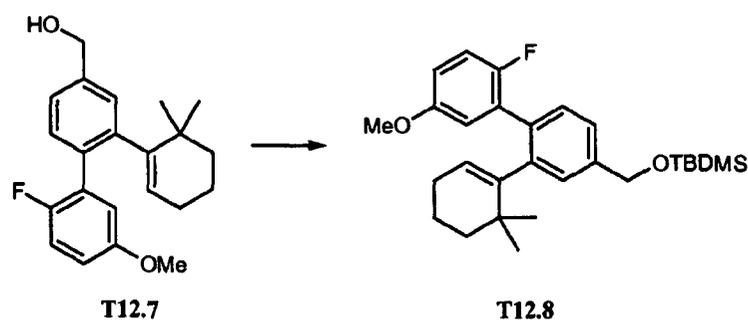
2'-Fluoro-2-yodo-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T12.5). A una disolución con agitación de T12.4 (1,00 g, 3,6 mmol) en DME (10,00 ml, 96 mmol) a 23°C se le añadió ácido sulfúrico (0,19 ml, 3,6 mmol) en agua (8 ml), seguido por adición gota a gota de una disolución de nitrito de sodio (0,38 g, 5,4 mmol) en agua (2 ml) a 0°C a lo largo de 30 minutos. Se agitó la mezcla resultante durante 20 minutos y entonces se añadió una disolución de yoduro de sodio (3,0 g, 20 mmol) en agua (7 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante durante 1 hora y entonces se extinguió con tiosulfato de sodio y se extrajo tres veces con dietil éter. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. Se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexanos) para proporcionar un sólido incoloro T12.5 (0,820 g, rendimiento del 58%).



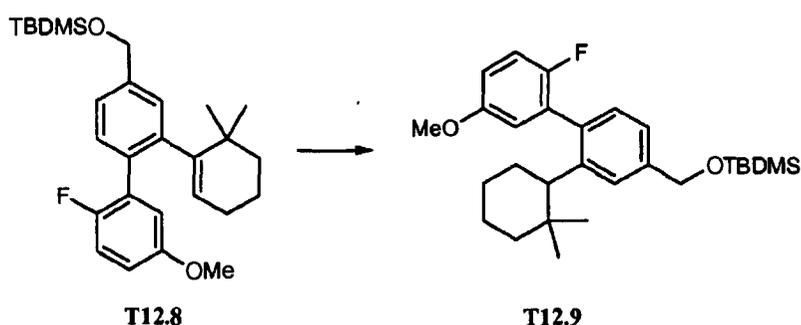
2-(6,6-Dimetil-1-ciclohexen-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T12.6). A una disolución con agitación de T12.5 (0,750 g, 1,9 mmol) en DMF (4,00 ml, 52 mmol) a 23°C se le añadieron T12.2 (0,92 g, 3,9 mmol), carbonato de potasio (0,81 g, 5,8 mmol) y después tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,22 g, 0,19 mmol). Se calentó la mezcla hasta 90°C, se agitó durante 24 horas y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. Se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T12.6 como un aceite incoloro (0,34 g, rendimiento del 48%).



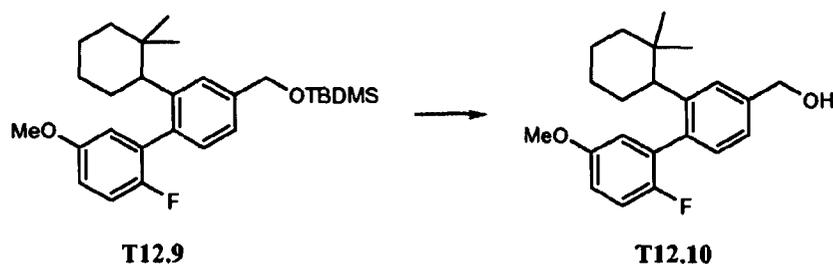
(2-(6,6-Dimetil-1-ciclohexen-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T12.7). A una disolución con agitación de T12.6 (0,300 g, 0,814 mmol) en THF (0,0587 g, 0,814 mmol) a 0°C se le añadió LAH (1,63 ml, 1,63 mmol, 1,0 M). Se agitó la mezcla resultante durante 4,5 horas. A continuación, se añadió NaOH(ac) 1 N para extinguir la mezcla. Se extrajo la reacción tres veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. Se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) para proporcionar T12.7 como un aceite incoloro (0,250 g, rendimiento del 90,2%).

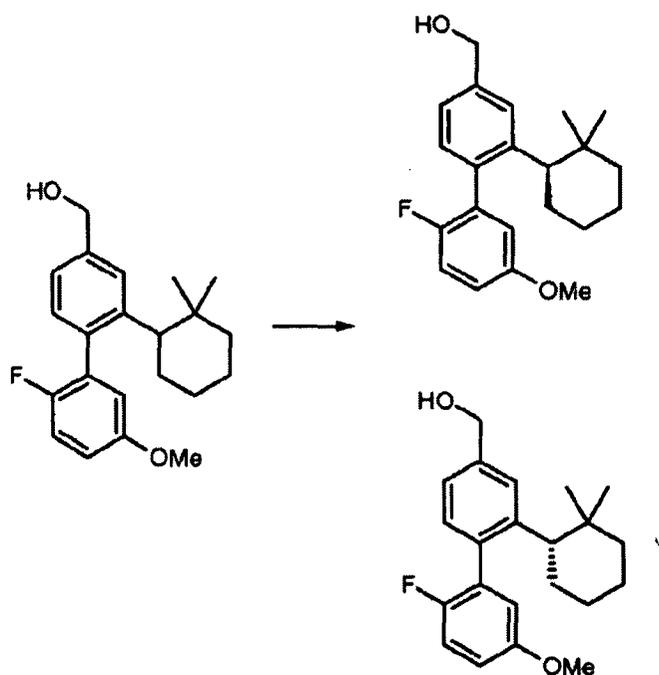


5 (((2-(6,6-Dimetil-1-ciclohexen-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)(1,1-dimetiletil)dimetilsilano (T12.8). A una disolución con agitación de T12.7 (0,160 g, 0,5 mmol) en DCM (10,00 ml, 155 mmol) a 23°C se le añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (0,09 ml, 0,6 mmol), seguido por TEA (0,08 ml, 0,6 mmol) y DMAP (0,006 g, 0,05 mmol). Se agitó la mezcla durante una hora y entonces se concentró a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0-5% en hexanos) para proporcionar T12.8 como un aceite incoloro (0,198 g, rendimiento del 93%).

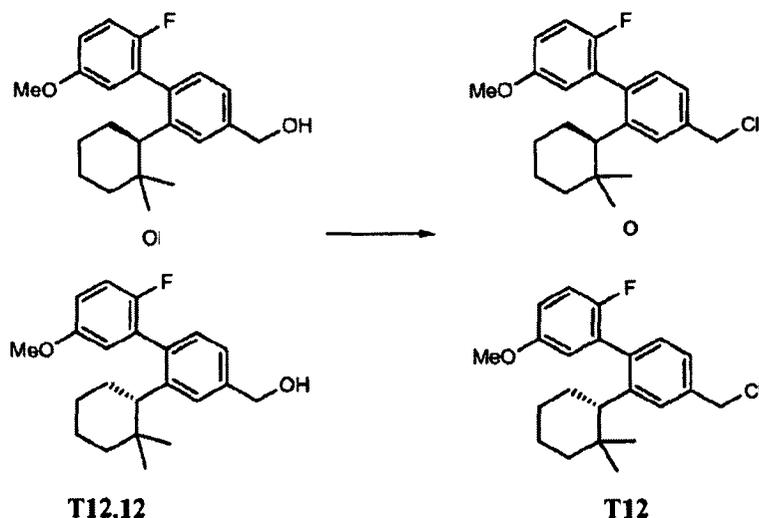


10 (((2-(2,2-Dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)(1,1-dietiletil)dimetilsilano (T12.9). A una disolución con agitación de T12.8 (0,090 g, 0,20 mmol) en EtOAc (2,00 ml, 20 mmol) a 23°C se le añadió paladio sobre carbono (0,0021 g, 0,020 mmol). Se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno (0,00040 g, 0,20 mmol) durante 4 días. Entonces se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a vacío para proporcionar T12.9 como un aceite incoloro (0,090 g, rendimiento del 100%).



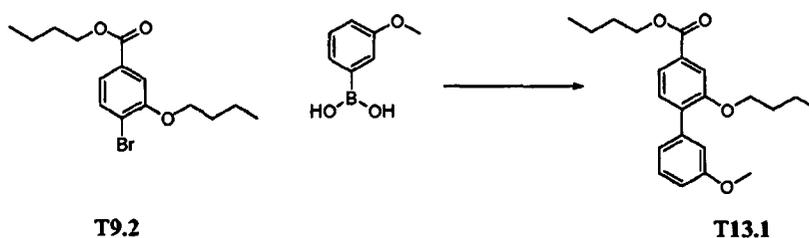
**T12.10****T12.11 y T12.12**

(2-((1R)-2,2-Dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol y (2-((1S)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T12.11 y T12.12). A una mezcla con agitación de T12.9 (0,090 g, 0,20 mmol) en MeOH (0,99 ml, 0,20 mmol) se le añadió PPTS (0,0050 g, 0,020 mmol). Se agitó la mezcla durante 4,5 horas y entonces se concentró a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0-15% en hexanos) para proporcionar T12.10 como un aceite incoloro (0,067 g, rendimiento del 99%). Se logró la separación quiral de T12.10 en CHIRALCEL® OD (IPA al 3% en hexano) para proporcionar T12.11 (pico uno) y T12.12 (pico dos). Se usaron ambos enantiómeros para sintetizar los compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos de ejemplo activos. Sin embargo, el enantiómero que corresponde al pico 2 proporcionó los compuestos de ejemplo más activos.¹

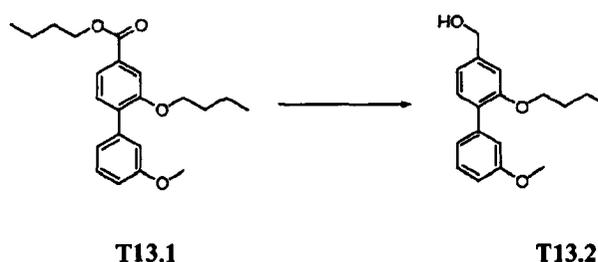
**T12.12****T12**

4-(Clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclohexil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (T12). A una disolución con agitación de T12.12 (0,035 g, 0,10 mmol) (del pico dos de la separación quiral de T12.10) en DCM (2,00 ml, 31 mmol) a 23°C se le añadió DMF (0,00079 ml, 0,010 mmol) seguido por cloruro de tionilo (0,015 ml, 0,20 mmol). Se agitó la mezcla durante una hora y entonces se concentró a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T12 como un aceite incoloro (0,025 g, rendimiento del 68%).

Producto intermedio T13



- 5 2-(Butiloxi)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de propilo (T13.1). A un matraz cargado con ácido 3-metoxifenilborónico (1,02 g, 6,69 mmol, disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,258 g, 0,223 mmol), fluoruro de cesio (0,411 ml, 11,1 mmol) y T9.2 (0,734 g, 2,23 mmol), se le añadió DME (20 ml). Entonces se calentó la mezcla resultante a 90°C durante la noche. Se dejó enfriar la reacción y entonces se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc del 0 al 10%/ hexanos) proporcionando T13.1 (795 mg, rendimiento del 99%).

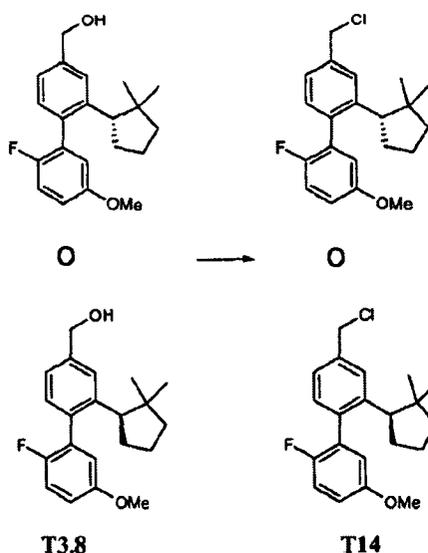


- 10 (2-(Butiloxi)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T13.2). A una mezcla de T13.1 (795 mg, 2230 μmol) y THF (10 ml) a 0°C se le añadió LAH (disolución 1,0 M en THF (3345 μl, 3345 μmol)). Se agitó la reacción durante una hora y entonces se diluyó cuidadosamente con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y entonces se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar T13.2 (530 mg, rendimiento del 83,0%).



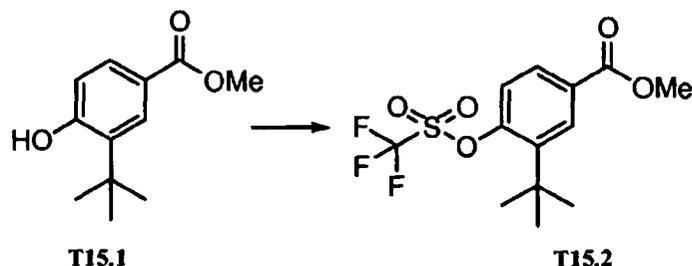
- 15 2-(Butiloxi)-4-(clorometil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (T13). A una disolución con agitación de T13.2 (530 mg, 1851 μmol) en DCM (15 ml) a 23°C se le añadió cloruro de tionilo (270 μl, 3702 μmol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche y entonces se concentró y entonces se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc del 0 al 10%/ hexanos) para proporcionar T13.

Producto intermedio T14

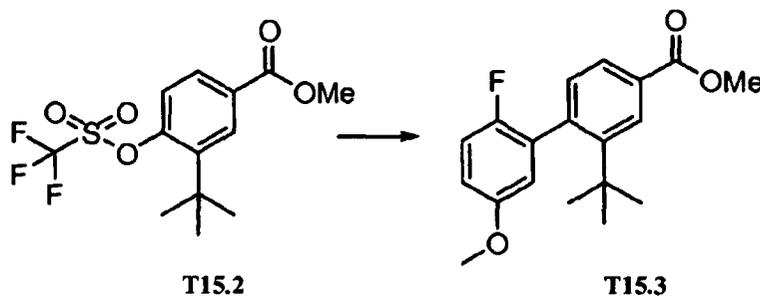


4-(Clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (T14). Se añadió cloruro de tionilo (1,5 ml, 20 mmol) a una disolución con agitación de T3.8 (3,280 g, 10,0 mmol) (derivado del pico uno de la separación quiral de T3.7) en DCM (100 ml, 10,0 mmol) y DMF (0,77 ml, 10,0 mmol) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Entonces se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexano) para dar el producto deseado T14 (3,00 g, rendimiento del 87%) como un aceite transparente.

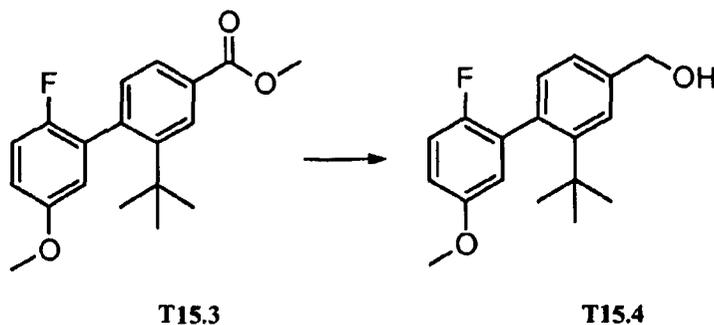
Producto intermedio T15



3-terc-Butil-4-(trifluorometilsulfonyloxi)benzoato de metilo (T15.2). A una disolución con agitación de 3-terc-butil-4-hidroxibenzoato de metilo (T15.1) (disponible de Apin Chemical Ltd, Reino Unido) (0,100 g, 0,48 mmol) en DCM (10 ml, 155 mmol) a 23°C, se le añadieron TEA (0,080 ml, 0,58 mmol) y DMAP (0,0059 g, 0,048 mmol), seguido por anhídrido triflico (0,097 ml, 0,58 mmol). Se agitó la disolución oscura a temperatura ambiente y se monitorizó mediante CCF y CL-EM. Tras 19 horas, se concentró la reacción a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc del 0%-10% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron para proporcionar T15.2 como un aceite incoloro (0,16 g, el 98%). EM ESI (pos.) m/e: 341,0 (M+H)⁺.

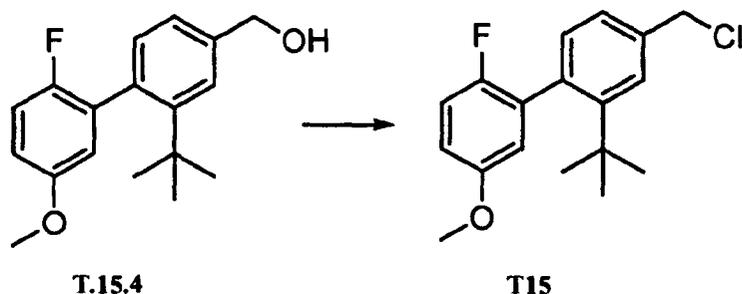


2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T15.3). A una disolución con agitación de T15.2 (0,100 g, 0,29 mmol) en DMF (2,00 ml, 26 mmol) a 23°C, se le añadió ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) (0,100 g, 0,59 mmol), carbonato de potasio (0,12 g, 0,88 mmol), seguido por tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,034 g, 0,029 mmol). Se calentó la mezcla hasta 100°C. Tras 2 horas, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 50 ml) y se concentró a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-15% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron para proporcionar T15.3 como un aceite incoloro (0,85 g, el 71%). EM ESI (pos.) m/e: 317,2 (M+H)⁺.



2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-ilmetanol (T15.4). A una disolución enfriada de T15.3 (0,85 g, 2,69 mmol) en THF seco (10,0 ml, 2,69 mmol) a 0°C, se le añadió LAH (disolución 1,0 M en THF (6,0 ml, 6,0 mmol)). Tras completarse la adición, se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente y se monitorizó mediante CCF y CLEM. Tras completarse, se añadió cuidadosamente NaOH 1 N (5 ml) para extinguir la reacción. Se extrajo la

disolución resultante con EtOAc (3 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-40% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron para proporcionar T15.4 como un aceite incoloro (0,56 g, el 72%). EM ESI (pos.) m/e: 311,2 (M+Na)⁺.

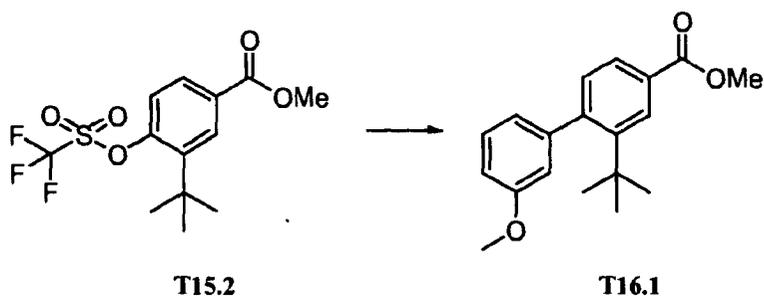


5

4-(Clorometil)-2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (T15). A una disolución enfriada de T15.4 (0,56 g, 1,93 mmol) en DCM seco (3,60 ml, 1,93 mmol) a 0°C, se le añadió cloruro de tionilo (0,40 ml, 5,48 mmol) gota a gota. Tras completarse la adición de cloruro de tionilo, se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente. Tras 18 horas, se concentró la reacción a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-15% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron para proporcionar T15 como un sólido incoloro (0,44 g, el 74%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,56 (1H, s), 7,25 (5H, dd, J = 7,7, 1,6 Hz), 7,01 (2H, m), 6,86 (1H, dd, J = 9,0, 3,2 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 5,9, 3,2 Hz), 4,65 (3H, s), 3,79 (3H, s), 1,24 (9H, s).

10

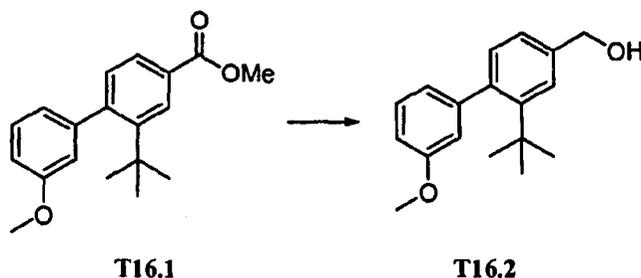
Producto intermedio T16



15

2-(1,1-Dimetiletil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T16.1). Se evacuó un matraz de fondo redondo seco que contenía T15.2 (1,40 g, 4,1 mmol), ácido 3-metoxifenilborónico (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) (1,27 g, 8,34 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,49 g, 0,42 mmol) y carbonato de potasio (1,71 g, 12,36 mmol) y se rellenó tres veces con argón. Se añadió DMF seca (12,0 ml) mediante jeringa bajo argón y entonces se calentó la mezcla hasta 100°C y se monitorizó mediante CCF. Tras 2 horas, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. Se extrajo la mezcla tres veces con EtOAc y entonces se concentró a presión reducida. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-15% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron para proporcionar T16.1 como un aceite incoloro (1,01, el 82%). EM ESI (pos.) m/e: 299,2 (M+H)⁺.

20

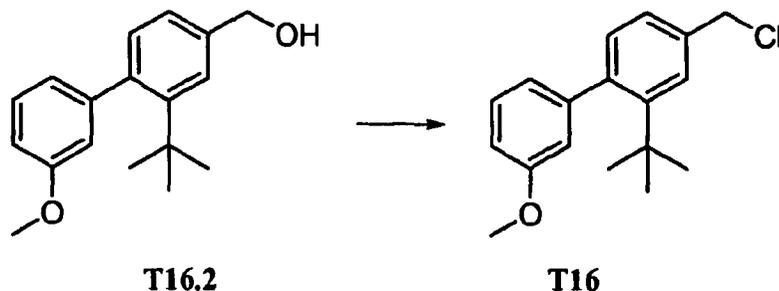


25

(2-(1,1-Dimetiletil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T16.2). A una disolución enfriada de T16.1 (1,01 g, 3,38 mmol) en THF seco (10,0 ml) a 0°C, se le añadió LAH (disolución 1,0 M en THF (6,7 ml, 6,7 mmol)). Tras completarse la adición, se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente y se monitorizó mediante CCF y CLEM. Tras completarse, se añadió cuidadosamente NaOH 1 N (5 ml) para extinguir la reacción. Se extrajo la disolución resultante con EtOAc (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂ gel 60, eluido con EtOAc al 0%-40% en hexanos). Se

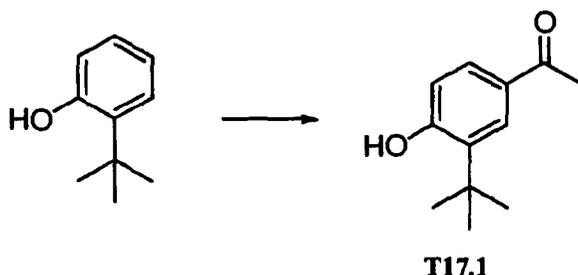
30

combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron para proporcionar T16.2 como un aceite incoloro (0,82, el 90%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,56 (1H, s), 7,29 (1H, t, J = 3,8 Hz), 7,24 (1H, m), 7,07 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,93 (2H, m), 6,86 (1H, d, J = 1,5 Hz), 4,77 (2H, s), 3,85 (3H, s), 1,72 (1H, s), 1,26 (9H, s).

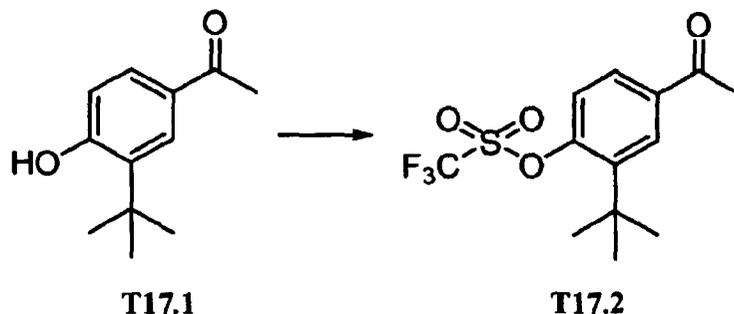


- 5 4-(Clorometil)-2-(1,1-dimetiletil)-3'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (T16). Se enfrió un matraz de fondo redondo, seco, que contenía T16.2 (0,82 g, 3,04 mmol) y DCM (8,5 ml) hasta 0°C. Tras 15 minutos, se añadió cuidadosamente gota a gota cloruro de tionilo (1,50 ml, 20,56 mmol) a 0°C. Tras completarse la adición de cloruro de tionilo, se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Tras 25 horas, se concentró la reacción a presión reducida. Entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-15% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron para proporcionar T16 como un aceite incoloro (0,82, el 93%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,53 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,28 (3H, m), 7,03 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,90 (3H, m), 4,65 (2H, s), 3,82 (3H, s), 1,23 (9H, s).
- 10

Productos intermedios T17A y T17B

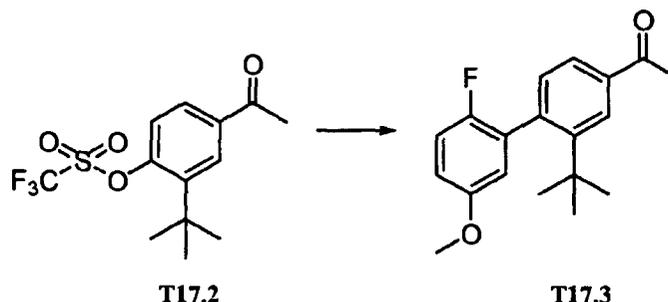


- 15 1-(3-(1,1-Dimetiletil)-4-hidroxfenil)etanona (T17.1). A un matraz de fondo redondo, seco, se le añadió cloruro de aluminio (4,402 g, 33,0 mmol). Entonces se enfrió el matraz hasta -45°C. Tras 10 minutos, se añadió tolueno seco (80 ml) seguido por adición gota a gota de 2-terc-butilfenol (5,00 ml, 32,7 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.). Se agitó la mezcla y se mantuvo a -4°C. Tras 1,5 horas, se añadió cuidadosamente gota a gota cloruro de acetilo (2,40 ml, 33,8 mmol). Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se monitorizó con CCF y CL-EM. Tras 18 horas, se vertió lentamente la mezcla sobre hielo picado. Se agitó esta mezcla a temperatura ambiente y se recogieron los cristales mediante filtración. Se identificó el sólido de color amarillo claro como T17.1 (4,2589 g, el 68%). EM ESI (pos.) m/e: 193,1 (M+H)⁺.
- 20

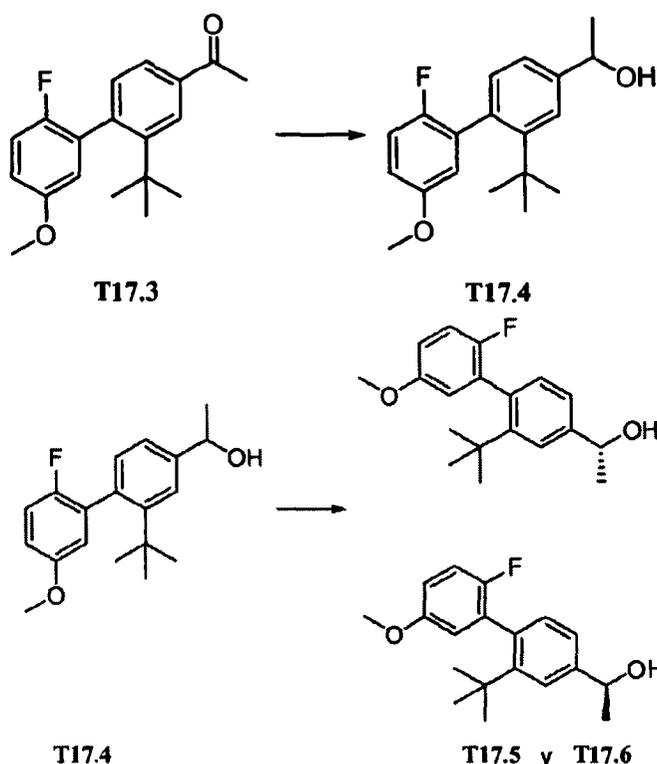


- 25 Trifluorometanosulfonato de 4-acetil-2-(1,1-dimetiletil)fenilo (T17.2). A una disolución con agitación de T17.1 (2,0006 g, 10,41 mmol) en DCM seco (37 ml) se le añadieron TEA (3,0 ml, 21,57 mmol) y DMAP (0,1309 g, 1,071 mmol). Tras 20 minutos, se añadió en porciones N-feniltrifluorometanosulfonimida (5,5846 g, 15,63 mmol). Tras completarse la adición, se agitó la disolución a temperatura ambiente y se monitorizó con CCF y CL-EM. Tras 4,5 horas, se diluyó la reacción con salmuera y se extrajo tres veces con DCM. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) para proporcionar T17.2 (3,0227 g, rendimiento del 90%). EM
- 30

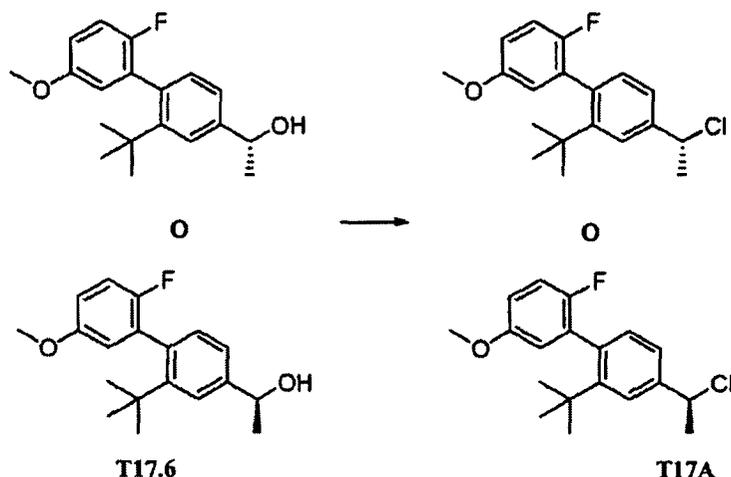
ESI (pos.) m/e: 325,1 (M+H)⁺.



1-(2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)etanona (T17.3). Se evacuó un matraz de fondo redondo seco, que contenía T17.2 (3,0227 g, 9,3202 mmol), ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (2,4005 g, 14,125 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,0853 g, 0,93920 mmol) y carbonato de potasio (3,9996 g, 28,940 mmol) y se rellenó tres veces con argón. Se añadió DMF seca (25 ml) mediante jeringa bajo argón, entonces se calentó la mezcla hasta 100°C y se monitorizó con CCF. Tras 3 horas, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, entonces se diluyó con agua. Se extrajo la mezcla tres veces con EtOAc entonces se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-15%/hexano) para proporcionar T17.3 (2,6053 g, rendimiento del 93%). EM ESI (pos.) m/e: 301,1 (M+H)⁺.



1-(2-(1,1-Dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)etanol (T17.4). A un matraz de fondo redondo seco que contenía T17.3 (2,5921 g, 8,630 mmol) se le añadió una disolución previamente mezclada de MeOH seco (10 ml) y DCM seco (10 ml). Tras agitar a 0°C durante aproximadamente 15 minutos, se añadió cuidadosamente borohidruro de sodio (0,6632 g, 17,53 mmol) a 0°C. Tras completarse la adición, se dejó calentar la reacción hasta temperatura ambiente. Tras 2 horas, se enfrió la reacción en un baño de hielo, entonces se extinguió cuidadosamente con agua y se extrajo tres veces con DCM. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-15%/hexano) para proporcionar T17.4 (2,5329 g, rendimiento del 97%). EM ESI (pos.) m/e: 285,1 (M-H₂O)⁺. Se logró la separación quiral de T17.4 usando CFS con 9 g/min. de MeOH (DEA la 0,6%) + 81 g/min. de CO₂ en una columna OD-H 250 x 30 mm. Se fijó la presión de salida del sistema a 140 bar, la temperatura a 25°C y la longitud de onda del detector era de 220 nm. Se disolvió la muestra hasta 54 mg/ml en MeOH y se realizaron separaciones en inyecciones de 13,5 mg a una velocidad de una inyección por 1,65 minutos para proporcionar T17.5 (pico 1) y T17.6 (pico 2).

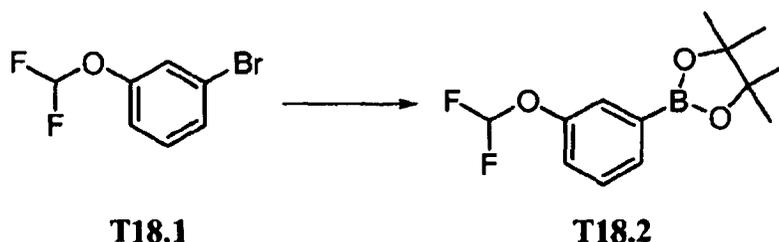


- 4-((1S)-1-Cloroetil)-2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo o 4-((1R)-1-cloroetil)-2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (T17A). Se evacuó un matraz de fondo redondo, seco, que contenía T17.6 (1,0221 g, 3,380 mmol) y se rellenó con argón. Se añadió DCM seco (14 ml) bajo argón y se enfrió la disolución homogénea hasta 0°C. Tras 15 minutos, se añadió cuidadosamente gota a gota cloruro de tionilo (1,0 ml, 13,71 mmol) a 0°C. Tras completarse la adición de cloruro de tionilo, se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Tras 2,5 horas, se concentró la reacción a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-15%/hexano) para proporcionar T17A (744,7 mg, rendimiento del 69%). EM ESI (pos.) m/e: 338,2 (M+H₂O)⁺.
- 10 4-((1S)-1-Cloroetil)-2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo o 4-((1R)-1-cloroetil)-2-(1,1-dimetiletil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (T17B). Este compuesto se prepara a partir de T17.5 usando el mismo procedimiento descrito anteriormente con respecto a T17A.

Productos intermedios T18A y T18B

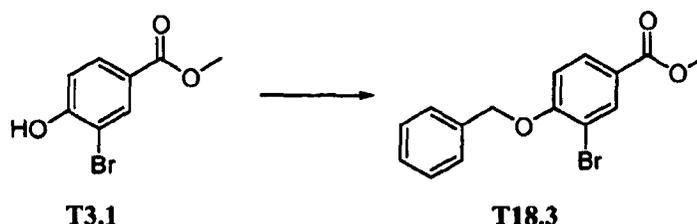


- 15 1-Bromo-3-(difluorometoxi)benzene (T18.1). A una disolución de 3-bromofenol (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) (1,28 g, 7,39 mmol) en DMF (12,0 ml) se le añadió 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) (2,82 g, 18,49 mmol) y Cs₂CO₃ (4,82 g, 14,79 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 100°C. Se liberó gas de la reacción así que debe tenerse cuidado. Tras 2 horas, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, entonces se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y después salmuera y volvió a extraerse tres veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y entonces se filtraron, se concentraron y se purificaron con cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-5% en hexanos) para proporcionar T18.1 como un aceite que se usó sin purificación adicional (rendimiento del 61%).

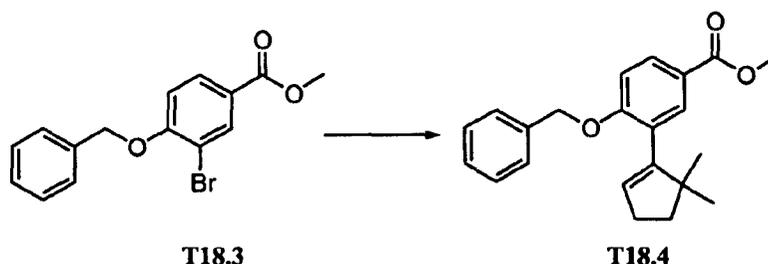


- 25 2-(3-(Difluorometoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (T18.2). Se purgó un mezcla con agitación de T18.1 (1,00 g, 4,50 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,26 g, 4,95 mmol), acetato de potasio (1,34 g, 13,70 mmol) y aducto de dicloruro de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-DCM (0,17 g, 0,23 mmol) en 1,4-dioxano seco (10,0 ml) tres veces con argón y se colocó a vacío tres veces. Se calentó la mezcla hasta 100°C y se monitorizó con CLEM y CCF. Tras 21 horas, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y entonces se filtró a través de adyuvante de filtración de Celite®. Se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y se purificó el residuo sobre
- 30

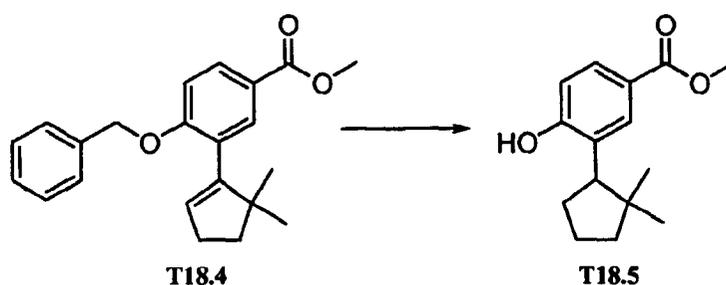
gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T18.2 como un aceite incoloro (0,41 g, el 34%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,67 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,56 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,41 (1H, m), 7,22 (1H, dd, J = 7,8, 2,3 Hz), 6,73 (1H, t, J = 74 Hz), 1,36 (12H, s).



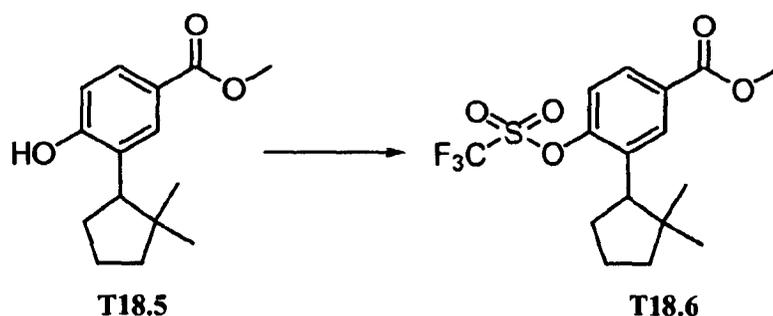
- 5 4-(Benciloxi)-3-bromobenzoato de metilo (T18.3). A una disolución de T3.1 (53,2 g, 230 mmol) en DMSO (45,0 ml) se le añadió 1-(bromometil)benceno (35,6 ml, 299 mmol). Tras enfriar en un baño de hielo-agua, se añadió cuidadosamente Cs₂CO₃ (128 g, 391 mmol) a la mezcla y se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente. Tras agitar durante la noche, se diluyó la mezcla con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas y entonces se lavaron con salmuera. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida para proporcionar T18.3 como un sólido de color blanco.
- 10



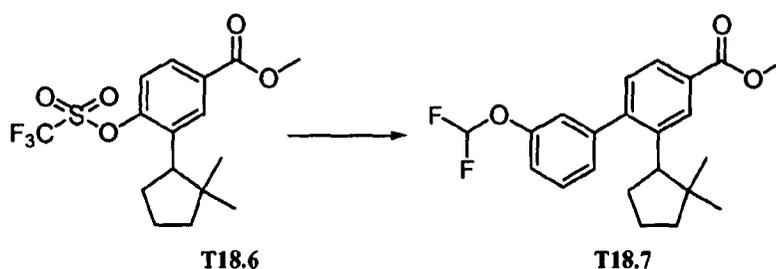
- 15 4-(Benciloxi)-3-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)benzoato de metilo (T18.4). Se purgó una mezcla con agitación de T18.3 (3,75 g, 11,66 mmol), S-Phos triturado (0,96 g, 2,33 mmol), acetato de paladio (0,26 g, 1,17 mmol) y fosfato de potasio tribásico (6,19 g, 29,17 mmol) en DMF (28,0 ml) y agua (1,50 ml) tres veces con argón y se colocó a vacío tres veces. Antes de calentar, se añadió 2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (T2.2) (3,11 g, 13,99 mmol) mediante jeringa, entonces se calentó la mezcla hasta 75°C. Tras 21 horas (disolución de color negro), se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas dos veces con salmuera. Tras secar sobre sulfato de sodio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T18.4 como un aceite incoloro (3,03 g, el 77%). EM ESI (pos.) m/e: 337,0 (M+H)⁺.
- 20



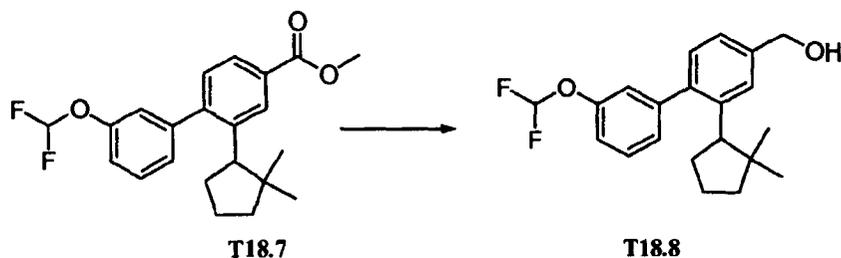
- 25 3-(2,2-Dimetilciclopentil)-4-hidroxibenzoato de metilo (T18.5). A un matraz que contenía T18.4 (3,03 g, 9,0 mmol) en MeOH (25,0 ml) se le añadió paladio, al 10% en peso sobre carbono activado (0,48 g, 0,45 mmol). Tras purgar, se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Se monitorizó la reacción con CCF y CL-EM. Tras 27,5 horas, se filtró la reacción a través de adyuvante de filtración de Celite®. Tras la concentración, se purificó el residuo sobre gel de sílice usando EtOAc al 0-50% en hexanos para proporcionar T18.5 como un aceite incoloro que solidificó (1,99 g, el 89%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,91 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,79 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 6,82 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,54 (1H, s), 3,90 (3H, s), 3,17 (1H, dd, J = 10,4, 8,0 Hz), 2,17 (1H, m), 2,04 (1H, m), 1,92 (1H, m), 1,81 (1H, m), 1,68 (2H, m), 1,06 (3H, s), 0,72 (3H, s).

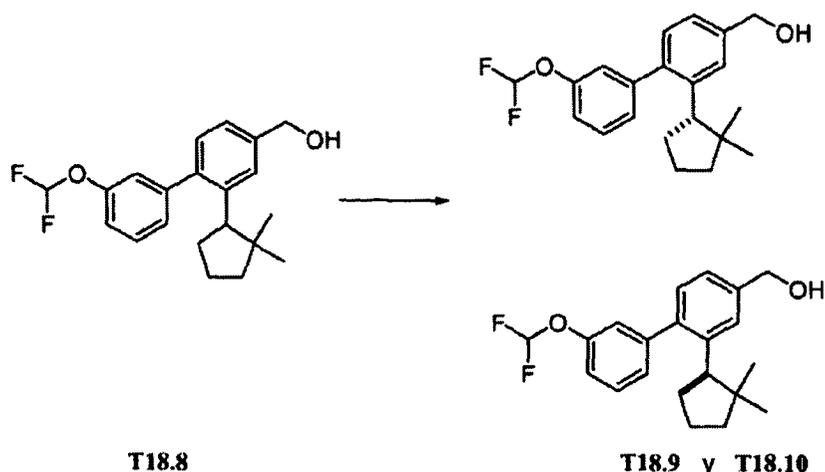


3-(2,2-Dimetilciclopentil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de metilo (T18.6). A una disolución con agitación de T18.5 (0,93 g, 3,74 mmol) en DCM seco (10,0 ml) se le añadió TEA (1,1 ml, 7,89 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (46,2 mg, 0,378 mmol). Tras aproximadamente 20 minutos, se añadió en porciones N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (1,61 g, 4,51 mmol). Tras completarse la adición, se agitó la disolución a temperatura ambiente y se monitorizó con CCF y CL-EM. Tras 3,5 horas, se diluyó la reacción con salmuera y se extrajo tres veces con DCM. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y se purificó el residuo con cromatografía en gel de sílice usando EtOAc al 0-10% en hexanos para proporcionar T18.6 como un aceite incoloro (1,21 g, el 85%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,08 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 8,6, 2,2 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,95 (3H, s), 3,21 (1H, dd, J = 9,8, 8,4 Hz), 2,14 (2H, m), 1,95 (1H, m), 1,86 (1H, m), 1,69 (2H, m), 1,02 (3H, s), 0,70 (3H, s).

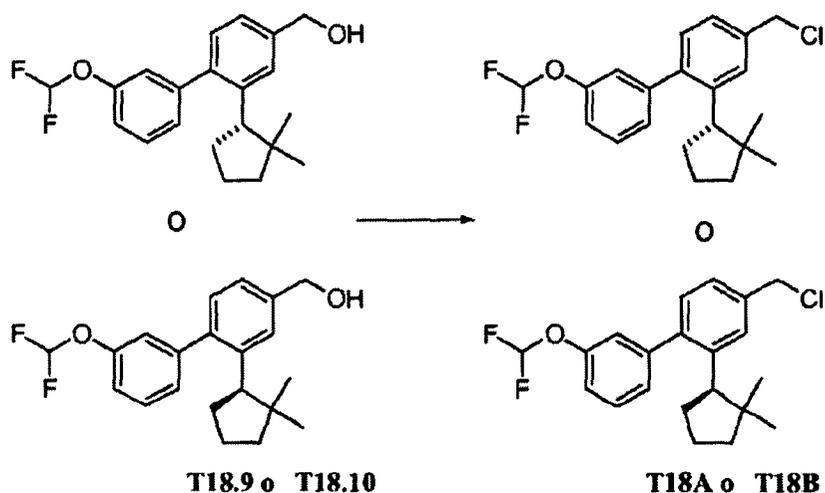


3'-(Difluorometiloxi)-2-(2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T18.7). Se purgó una mezcla con agitación de T18.6 (0,48 g, 1,26 mmol), S-Phos triturado (104,8 mg, 0,255 mmol), acetato de paladio (29,1 mg, 0,130 mmol) y fosfato de potasio tribásico (0,6727 g, 3,17 mmol) en DMF seca (5,0 ml) con argón y se colocó a vacío (se repitió tres veces). Antes de calentar, se añadió T18.2 (0,512 g, 1,89 mmol) mediante jeringa y entonces se calentó la mezcla hasta 75°C. Tras 16 horas, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas dos veces con salmuera. Tras secar sobre sulfato de sodio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) para proporcionar T18.7 como un aceite incoloro (308,9 mg, el 65%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,11 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,44 (1H, m), 7,28 (1H, m), 7,16 (2H, m), 7,07 (1H, s), 6,57 (1H, t, J = 75 Hz), 3,97 (3H, s), 3,10 (1H, t, J = 9,4 Hz), 2,13 (2H, m), 1,90 (1H, m), 1,73 (1H, m), 1,61 (1H, m), 1,38 (1H, ddd, J = 12,6, 9,4, 7,6 Hz), 0,75 (3H, s), 0,58 (3H, s).



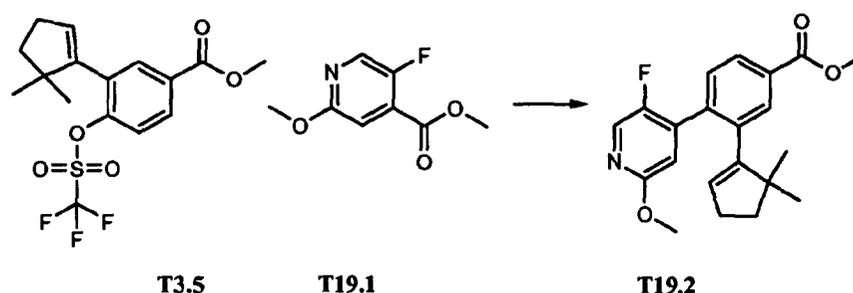


(3'-((Difluorometil)oxi)-2-(2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T18.8). A una disolución enfrida de T18.7 (308,9 mg, 0,82 mmol) en THF seco (8,0 ml) a 0°C se le añadió LAH, 1,0 M en THF (1,70 ml, 1,70 mmol) gota a gota. Tras completarse la adición, se mantuvo la reacción a 0°C y se monitorizó mediante CCF y CLEM. Tras 45 minutos, se añadió NaOH 1 N para extinguir la reacción. Se extrajo la disolución resultante tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-50% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron para proporcionar T18.8 como un aceite incoloro (261,6 mg, el 92%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,41 (2H, m), 7,26 (1H, m), 7,21 (1H, m), 7,14 (2H, m), 7,05 (1H, s), 6,55 (1H, t, J = 75 Hz), 4,76 (2H, m), 3,07 (1H, dd, J = 10,3, 8,6 Hz), 2,10 (2H, m), 1,86 (1H, m), 1,71 (1H, m), 1,55 (1H, ddd, J = 12,7, 8,1, 4,9 Hz), 1,37 (1H, ddd, J = 12,5, 9,5, 7,6 Hz), 0,75 (3H, s), 0,60 (3H, s). Se logró la separación quiral de T18.8 en una columna CHIRALCEL® OD (IPA al 3% en hexano) para proporcionar T18.9 (pico 1) y T18.10 (pico 2).

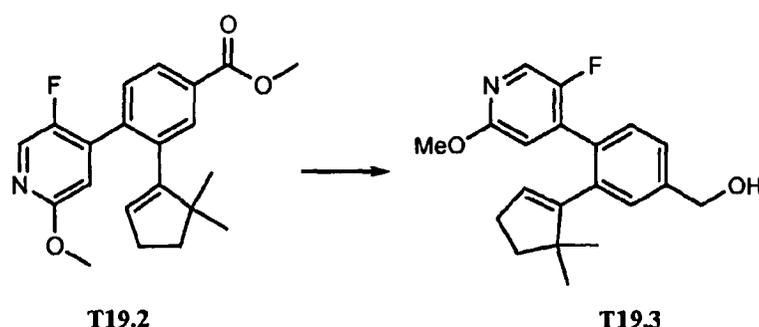


4-(Clorometil)-3'-((difluorometil)oxi)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-3'-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenilo (T18A o T18B). A una disolución de T18.9 o T18.10 (112,7 mg, 0,325 mmol) en DCM seco (4,0 ml) y DMF seca (0,03 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,06 ml, 0,823 mmol) a 0°C. Se calentó la disolución resultante hasta temperatura ambiente y se monitorizó con CCF y CLEM. Tras 45 minutos, se concentró la reacción, entonces se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-5%/hexano) para proporcionar T18A o T18B (99,5 mg, el 84%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,42 (2H, m), 7,25 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,19 (1H, m), 7,11 (2H, dd, J = 7,8, 2,0 Hz), 7,03 (1H, s), 6,54 (1H, t, J = 74 Hz), 4,66 (2H, m), 3,04 (1H, dd, J = 10,4, 8,4 Hz), 2,14 (2H, m), 1,88 (1H, m), 1,73 (1H, m), 1,54 (2H, ddd, J = 12,7, 8,2, 4,9 Hz), 1,41 (1H, m), 0,73 (3H, s), 0,56 (3H, s).

Producto intermedio T19

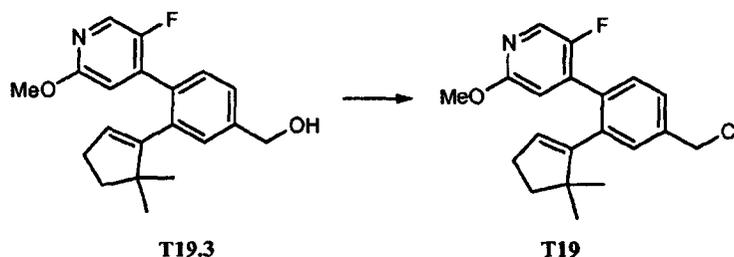


5 3-(5,5-Dimetilciclopent-1-enil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benzoato de metilo (T19.2). A un matraz con 3-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de metilo T3.5 (404 mg, 1068 μmol) se le añadió Pd(PPh₃)₄ (123 mg, 107 μmol), carbonato de potasio (443 mg, 3203 μmol), ácido 5-fluoro-2-metoxipiridin-4-ilborónico T19.1 (456 mg, 2669 μmol , disponible comercialmente de Asymchem). Entonces se desgasificó la mezcla y se añadió DMF (3 ml). Se agitó la reacción durante la noche a 87°C y se sometió a tratamiento final con EtOAc y agua. La cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50%/hexanos) proporcionó 3-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benzoato de metilo T19.2 (295 mg 78%).



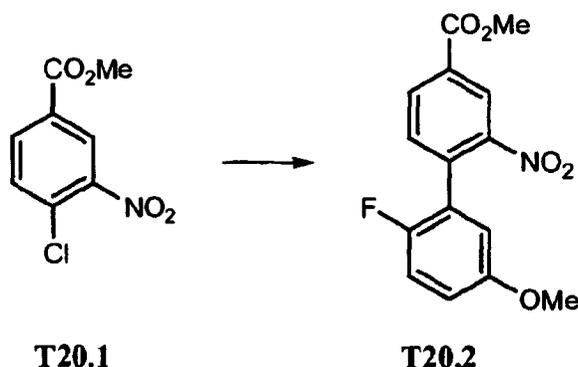
10 (3-(5,5-Dimetilciclopent-1-enil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)fenil)metanol (T19.3). A 3-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benzoato de metilo T19.2 (295 mg, 830 μmol) se le añadió THF. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió gota a gota LAH (1660 μl , 1660 μmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y se extinguió con agua y una pequeña cantidad de disolución de sal de Rochelle. La purificación con cromatografía en gel de sílice proporcionó (3-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)fenil)metanol T19.3 (201 mg) como un aceite (74%).

15

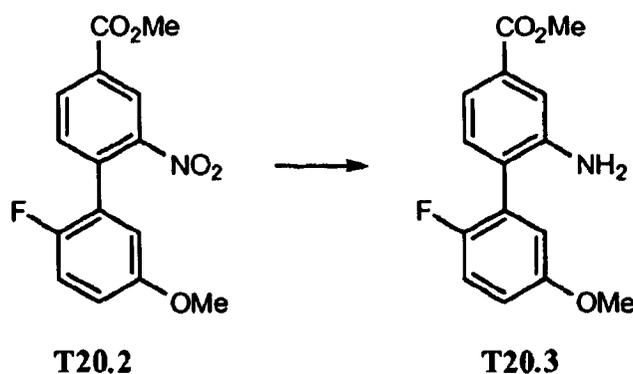


20 4-(4-(Clorometil)-2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)fenil)-5-fluoro-2-metoxipiridina (T19). A (3-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)fenil)metanol T19.3 (34,5 mg, 105 μmol) se le añadió DCM (1,1 ml) y DMF (8,2 μl , 105 μmol) seguido por cloruro de tionilo (15 μl , 211 μmol) en un baño de hielo. Entonces se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la reacción y se purificó directamente sobre gel de sílice para producir 4-(4-(clorometil)-2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)fenil)-5-fluoro-2-metoxipiridina T19 (36 mg) como un aceite (99%).

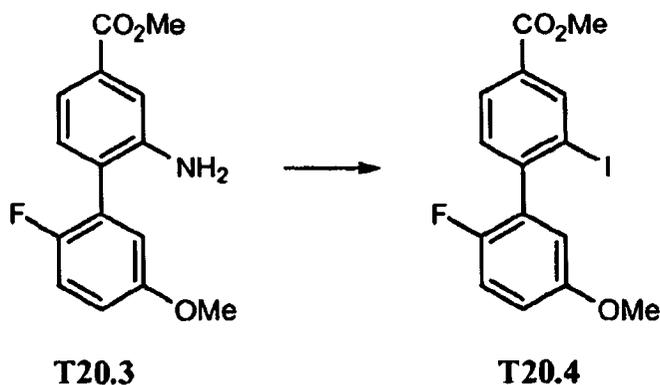
Producto intermedio T20



2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-nitro-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T20.2). A una disolución con agitación de 4-cloro-3-nitrobenzoato de metilo T20.1 (10,00 g, 46 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) en DMF (15,00 ml, 194 mmol) a 23°C se le añadió ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (12 g, 70 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) y carbonato de potasio (19 g, 139 mmol).
 5 Entonces se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (2,1 g, 1,9 mmol) a la mezcla y se calentó la mezcla a 90°C durante 18 horas. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexanos) para proporcionar T20.2 como un
 10 aceite incoloro (14,00 g, rendimiento del 99%).

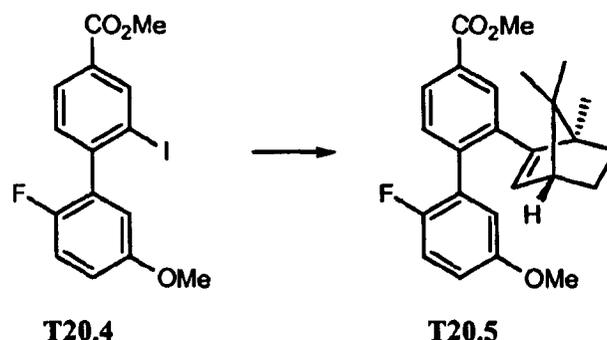


2-Amino-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T20.3). A una disolución con agitación de T20.2 (1,00 g, 3,3 mmol) en acético ácido (2,00 ml, 35 mmol) a 23°C se le añadió DME (15,00 ml, 144 mmol), EtOH (10,00 ml), seguido por cloruro de estaño (II) (4,7 g, 25 mmol). Se calentó la mezcla a 60°C durante 17 horas. Tras esto, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida para dar el producto T20.3 (0,90 g, rendimiento del 100%).
 15

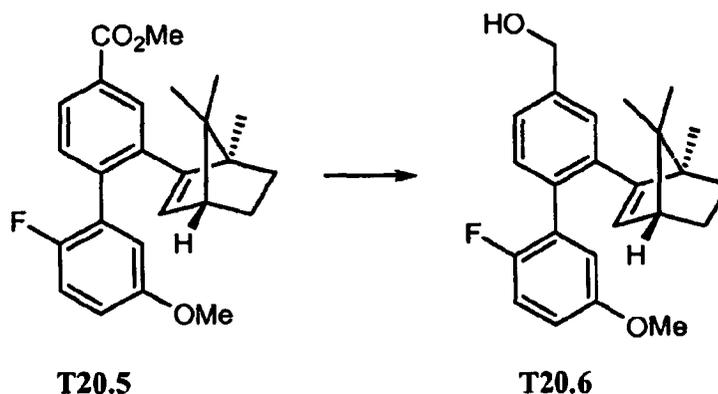


2'-Fluoro-2'-yodo-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T20.4). A una disolución con agitación de T20.3 (1,00 g, 3,6 mmol) en DME (10,00 ml, 96 mmol) a 23°C se le añadió ácido sulfúrico (0,19 ml, 3,6 mmol) en agua (8 ml), seguido por adición gota a gota de una disolución de nitrito de sodio (0,38 g, 5,4 mmol) en agua (2 ml) a 0°C a lo largo de 30 minutos. Entonces se agitó la reacción durante 20 minutos. A la mezcla se le añadió una disolución de yoduro de sodio (3,0 g, 20 mmol) en agua (7 ml) a 0°C. Entonces se agitó la mezcla resultante durante 1 hora. Se
 20

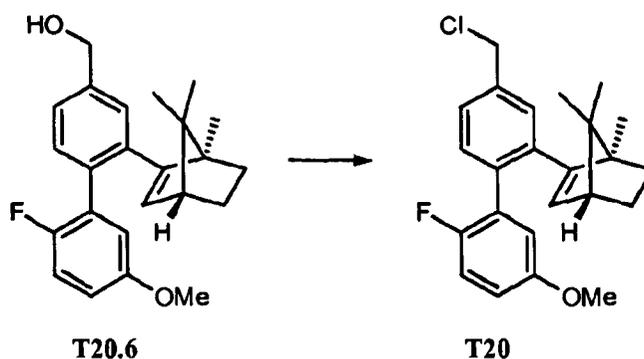
extinguió la reacción con tiosulfato de sodio y se extrajo tres veces con dietil éter. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexanos) para proporcionar un sólido incoloro T20.4 (0,820 g, rendimiento del 58%).



- 5 2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T20.5). A una disolución con agitación de T20.4 (0,200 g, 0,52 mmol) en DMF (4,00 ml, 52 mmol) a 23°C se le añadió ácido (1S,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-ilborónico (0,19 g, 1,0 mmol, disponible comercialmente de Combi-Blocks, n.º de catálogo BB-2567), carbonato de potasio (0,21 g, 1,6 mmol) y después tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,060 g, 0,052 mmol). Se calentó la mezcla a 90°C durante 19 horas y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T20.5 como un aceite incoloro (0,165 g, rendimiento del 81%).



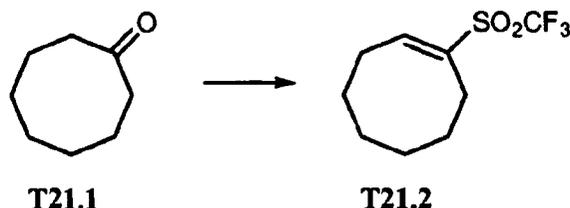
- 15 (2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T20.6). A una disolución con agitación de T20.5 (0,050 g, 0,1 mmol) en THF (4 ml) a 0°C se le añadió LAH en THF (0,3 ml, 0,3 mmol, 1,0 M). Se agitó la mezcla resultante durante 2 horas. Se añadió NaOH(ac) 1 N a la mezcla para extinguirla. Entonces se extrajo la reacción tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) para proporcionar T20.6 como un aceite incoloro (0,035 g, rendimiento del 75%).



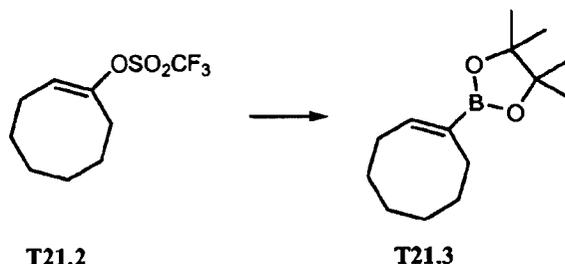
- 20 4'-(Clorometil)-6-fluoro-2'-((1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il)-1,1'-bifenil-3-il metil éter (T20). A una disolución con agitación de T20.6 (0,035 g, 0,10 mmol) en DCM (2,00 ml) y DMF (0,01 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,01 g, 0,10 mmol). Entonces se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y entonces se concentró a vacío. Entonces se purificó el producto resultante sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para

proporcionar T20 como un aceite incoloro (0,035 g, rendimiento del 95%).

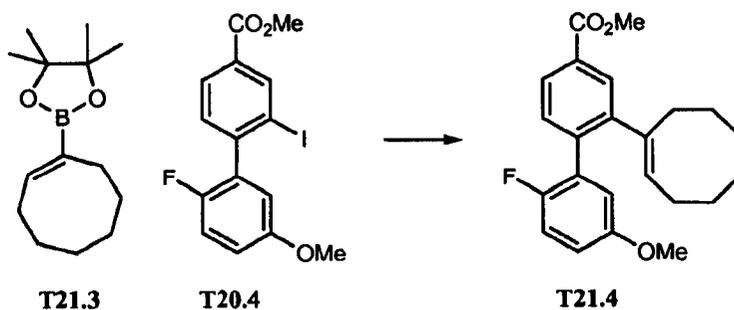
Producto intermedio T21



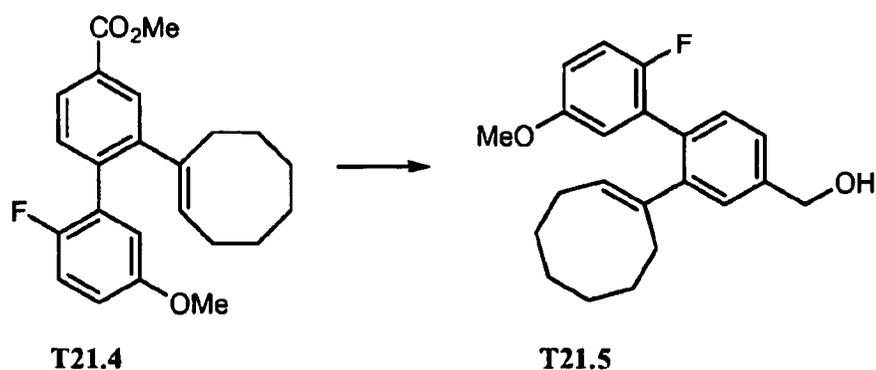
5 1-Cicloocten-1-il-trifluorometilsulfona (T21.2). A una disolución con agitación de ciclooctanona (T21.1) (5,00 g, 40 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) en THF (35 ml) a -78°C se le añadió LDA (22 ml, 44 mmol, 2,0 M). Se agitó la disolución resultante a -78°C durante 20 minutos. Entonces, se añadió lentamente una disolución de N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (16 g, 44 mmol) en THF (15 ml) a -78°C . Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta 23°C a lo largo de 3 horas y entonces se concentró a vacío. Se diluyó el residuo con agua y se extrajo tres veces con hexanos. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-5% en hexanos) para proporcionar T21.2 como un aceite incoloro (10,00 g, rendimiento del 98%).



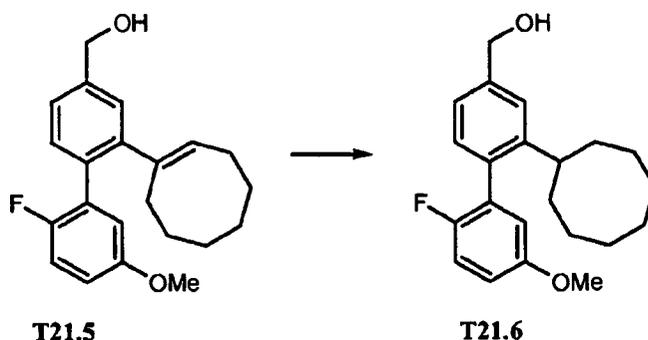
15 2-(1-Cicloocten-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (T21.3). Se desgasificó una mezcla de trifenilfosfina (1 g, 4 mmol), fenolato de potasio (7 g, 54 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (10 g, 39 mmol) y T21.2 (10,00 g, 39 mmol) en tolueno (194 ml) con nitrógeno. Entonces, se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (1 g, 2 mmol) y se desgasificó adicionalmente la mezcla con nitrógeno. Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 3,5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-5% en hexanos) para proporcionar T21.3 como un aceite incoloro (7,00 g, rendimiento del 77%).



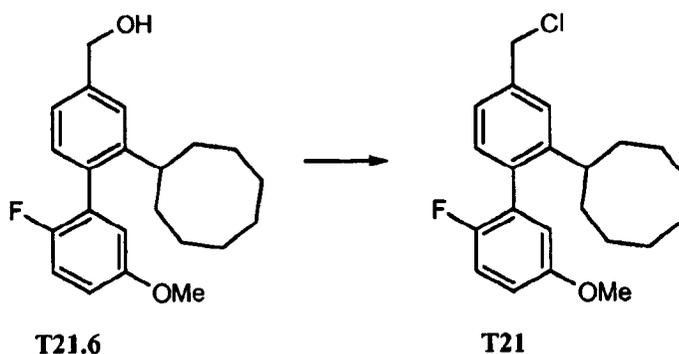
25 2-(1-Cicloocten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T21.4). A una disolución con agitación de T20.4 (0,750 g, 1,9 mmol) en DMF (4,00 ml, 52 mmol) a 23°C se le añadieron (Z)-2-ciclooctenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano T21.3 (0,92 g, 3,9 mmol), carbonato de potasio (0,81 g, 5,8 mmol) y después tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,22 g, 0,19 mmol). Se calentó la mezcla a 90°C durante 19 horas y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T21.4 como un aceite incoloro (0,35 g, rendimiento del 49%).



- 5 (2-(1-Cicloocten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T21.5). A una disolución con agitación de T21.4 (0,350 g, 0,9 mmol) en THF (9 ml, 0,9 mmol) a 0°C se le añadió LAH en THF (2 ml, 2 mmol, 1,0 M). Se agitó la reacción durante 1 hora. Entonces se añadió NaOH(ac) 1 N para extinguir la reacción. Se extrajo la reacción tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) para proporcionar T21.5 como un aceite incoloro (0,387 g, rendimiento del 120%).

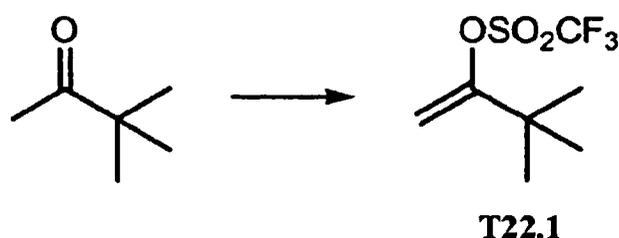


- 10 (2-Ciclooctil-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T21.6). A una disolución con agitación de T21.5 (0,387 g, 1 mmol) en EtOAc (11 ml) a 23°C se le añadió paladio sobre carbono (0,1 g, 1 mmol). Se colocó la reacción bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 2 horas. Entonces se filtró la mezcla de reacción y se concentró a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) para proporcionar T21.6 como un aceite incoloro (0,13 g, rendimiento del 33%).

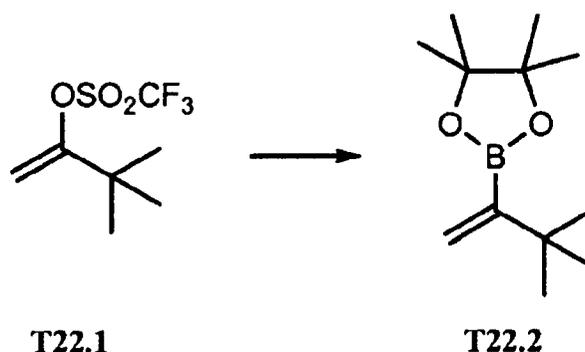


- 15 4-(Clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-ciclooctil-1,1'-bifenilo (T21). A una disolución con agitación de T21.6 (0,130 g, 0,4 mmol) en DCM (2,00 ml) y DMF (0,03 ml) a 0°C se le añadió cloruro de tionilo (0,06 ml, 0,8 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras esto, se concentró la reacción a vacío y entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T21 como un aceite incoloro (0,130 g, rendimiento del 95%).

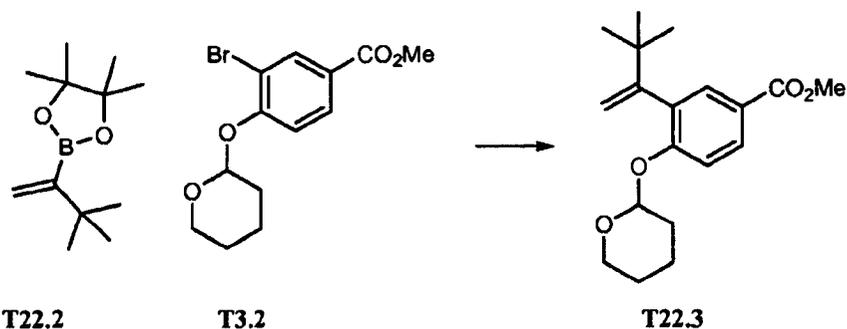
- 20 Productos intermedios T22A y T22B



5 Síntesis de T22.1. A una disolución de 3,3-dimetilbutan-2-ona (5,00 g, 50 mmol, disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) en THF (71 ml) a -78°C se le añadió gota a gota una disolución de LDA (28 ml, 56 mmol). Se agitó la disolución resultante a -78°C durante 20 minutos. Entonces se añadió lentamente una disolución de N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (20 g, 55 mmol) en THF (15 ml) a -78°C . Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente a lo largo de 3 horas. Se concentró la reacción a vacío. Entonces se diluyó la reacción con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-5% en hexanos) para proporcionar T22.1 como un aceite incoloro (10,00 g, rendimiento del 86%).

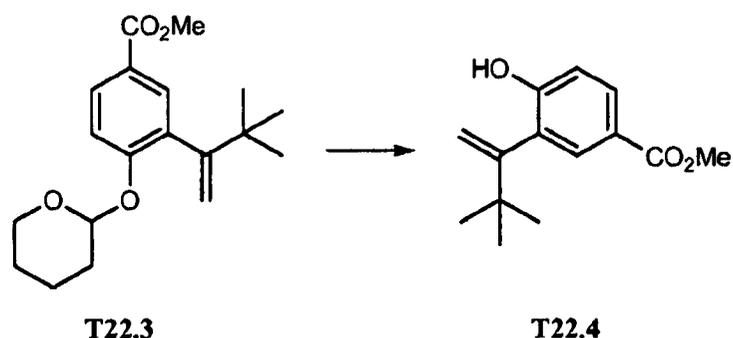


10 Síntesis de T22.2. Se desgasificó una mezcla de trifenilfosfina (0,90 g, 3,4 mmol), fenolato de potasio (6,4 g, 48 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (8,7 g, 34 mmol) y T22.1 (8,00 g, 34 mmol) en tolueno (172 ml) mediante N_2 . Entonces se añadió diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,2 g, 1,7 mmol) y se desgasificó adicionalmente la mezcla de reacción con N_2 . Entonces se agitó la reacción a 50°C durante 3,5 horas. Entonces se filtró la reacción y se concentró a vacío. Se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-5% en hexanos) para proporcionar T22.2 como un aceite incoloro (5,0 g, rendimiento del 69%).

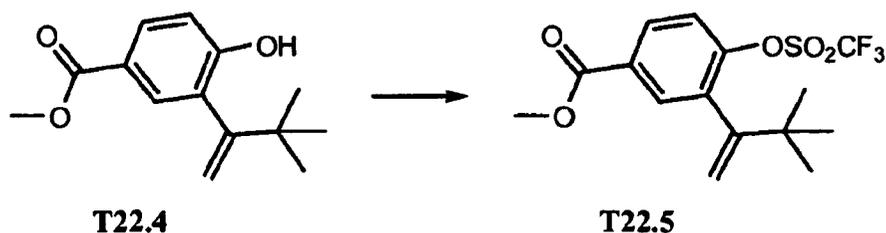


20 3-(1-(1,1-Dimiletiletil)etenil)-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)benzoato de metilo (T22.3). Se purgó una disolución con agitación de 3-bromo-4-(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)benzoato de metilo T3.2 (2,50 g, 7,9 mmol), acetato de paladio (0,18 g, 0,79 mmol), S-Phos (0,65 g, 1,6 mmol), fosfato de tripotasio (1,6 ml, 20 mmol) en DMF (15,00 ml, 194 mmol) y agua (0,600 ml, 33 mmol) 3 veces con nitrógeno y se colocó a vacío y se repitió el procedimiento tres veces. Antes de calentar, se añadió T22.2 (2,0 g, 9,5 mmol) y se calentó la mezcla hasta 70°C y se agitó durante 19 horas. Entonces se enfrió la mezcla resultante hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) para proporcionar T22.3 como un aceite incoloro (2,50 g, rendimiento del 99%).

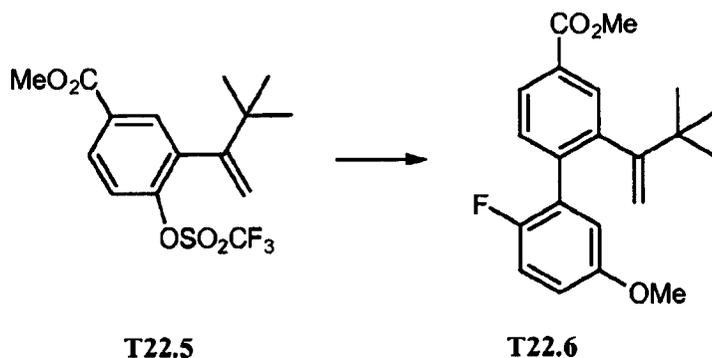
25



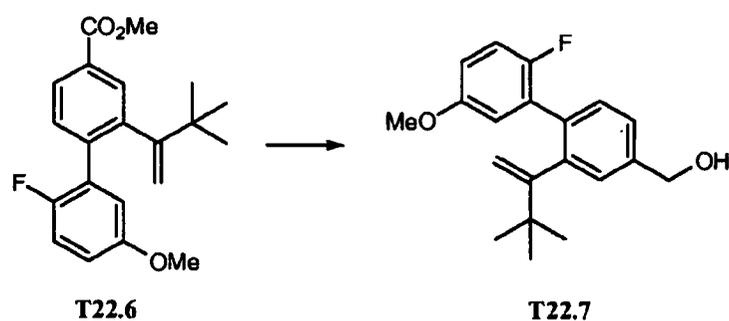
3-(1-(1,1-Dimetiletil)etenil)-4-hidroxi benzoato de metilo (T22.4). A una disolución con agitación de T22.3 (2,500 g, 7,85 mmol) en MeOH (10,00 ml, 7,85 mmol) a 23°C se le añadió PPTS (0,197 g, 0,785 mmol). Se calentó la reacción hasta 60°C y se agitó durante 19 horas. Entonces se concentró la reacción a vacío para dar un aceite transparente. Entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) para proporcionar T22.4 como un aceite incoloro (1,50 g, rendimiento del 81,5%).



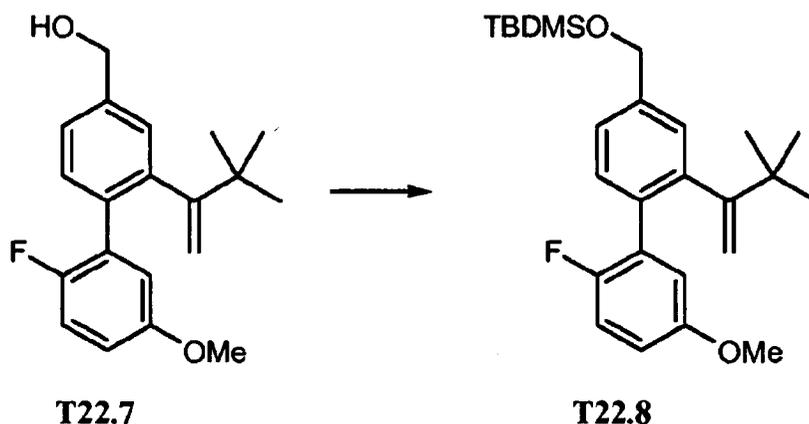
3-(1-(1,1-Dimetiletil)etenil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo (T22.5). A una disolución con agitación de T22.4 (0,500 g, 2 mmol) en DCM (11 ml) a 23°C se le añadieron TEA (0,4 ml, 3 mmol), DMAP (catalítico) y después N-feniltriflimida (0,8 g, 2 mmol). Se agitó la reacción adicionalmente durante 19 horas y entonces se concentró a vacío. Se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T22.5 como un aceite incoloro (0,1 g, rendimiento del 13%).



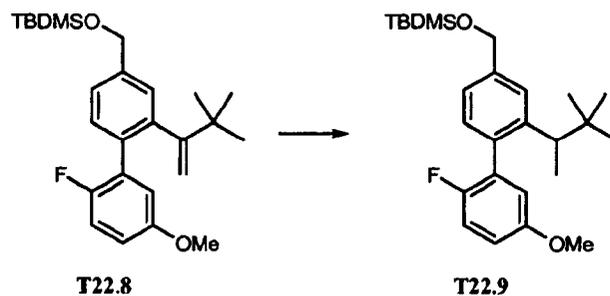
2-(1-(1,1-dimetiletil)etenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T22.6). A una disolución con agitación de T22.5 (0,550 g, 1,5 mmol) en DMF (3,0 ml, 1,5 mmol) a 23°C se le añadieron ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (0,38 g, 2,3 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.), carbonato de potasio (0,62 g, 4,5 mmol) y después tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,12 g, 0,11 mmol). Se calentó la mezcla hasta 90°C y se agitó durante 17 horas. Entonces se enfrió la mezcla resultante hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T22.6 como un aceite incoloro (0,100 g, rendimiento del 19%).



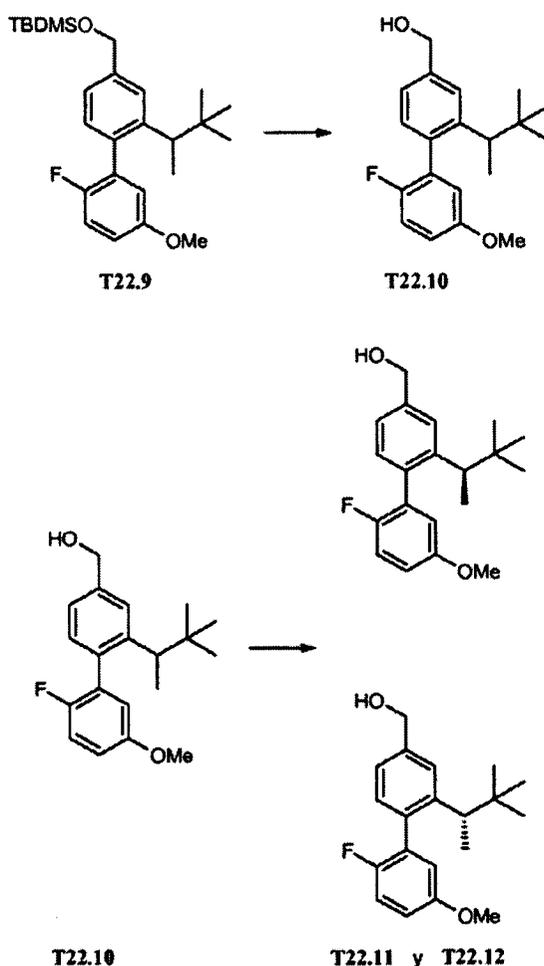
- 5 (2-(1-(1,1-Dimetiletil)etenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T22.7). A una disolución con agitación de T22.6 (0,400 g, 1 mmol) en THF (6 ml) a 0°C se le añadió LAH en THF (2 ml, 2 mmol, 1,0 M). Se agitó la mezcla resultante durante 2 horas. Entonces se añadió NaOH(ac) 1 N a la mezcla y se extrajo la mezcla resultante tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) para proporcionar T22.7 como un aceite incoloro (0,273 g, rendimiento del 74%).



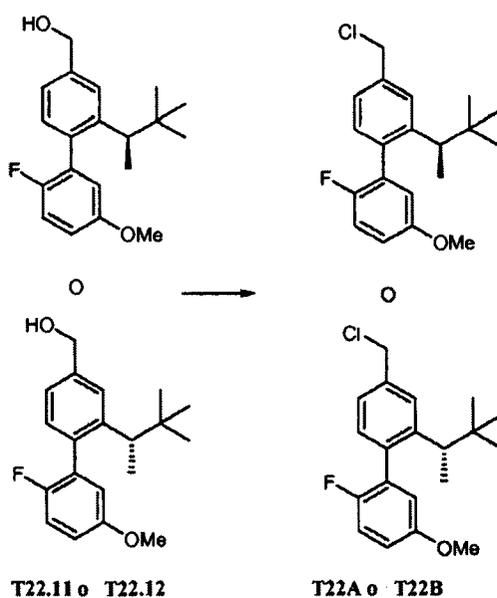
- 10 (1,1-Dimetiletil) (((2-(1-(1,1-dimetiletil)etenil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)dimetilsilano (T22.8). A una disolución con agitación de T22.7 (0,273 g, 0,9 mmol) en DCM (2,00 ml) a 23°C se le añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (0,2 ml, 1 mmol), seguido por TEA (0,1 ml, 1 mmol) y DMAP (0,01 g, 0,09 mmol). Entonces se agitó la mezcla resultante durante 16 horas y entonces se concentró a vacío para dar el producto. Se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-5% en hexanos) para proporcionar T22.8 como un aceite incoloro (0,374 g, rendimiento del 100%).



- 15
20 (1,1-Dimetiletil) (((2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)dimetilsilano (T22.9). A una disolución con agitación de T22.8 (0,400 g, 0,93 mmol) en EtOAc (2,00 ml) a 23°C se le añadió paladio sobre carbono (0,0099 g, 0,093 mmol). Se agitó la mezcla resultante bajo una atmósfera de hidrógeno durante 21 horas y entonces se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-5% en hexanos) para proporcionar T22.9 como un aceite incoloro (0,400 g, rendimiento del 100%).

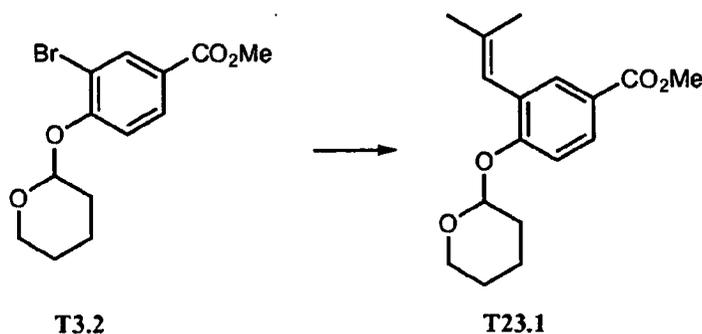


- 5 (2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1R)-1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metanol y (2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1S)-1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T22.11 y T22.12). A una disolución con agitación de T22.9 (0,400 g, 0,929 mmol) en MeOH (10,00 ml, 0,929 mmol) a 23°C se le añadió PPTS (0,0233 g, 0,0929 mmol). Se agitó la mezcla durante 19 horas y entonces se concentró a vacío para dar un aceite transparente. Entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) para proporcionar T22.10 como un aceite incoloro (0,250 g, rendimiento del 85%). Se logró la separación quiral de T22.10 en una columna CHIRALCEL® OD (IPA al 3% en hexano) para proporcionar T22.11 (pico uno) y T22.12 (pico dos).¹

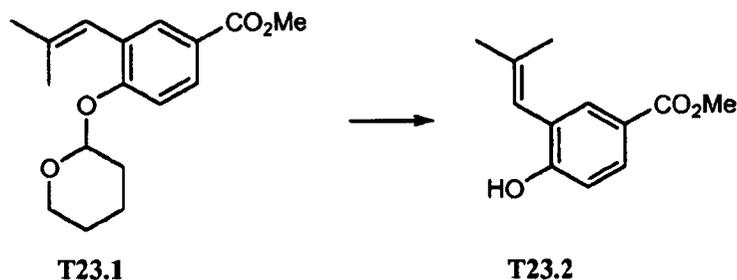


- 5 4-(Clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1R)-1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-((1S)-1,2,2-trimetilpropil)-1,1'-bifenilo (T22A o T22B). A una disolución con agitación de T22.11 o T22.12 (0,050 g, 0,16 mmol) en DCM (2,00 ml) a 23°C se le añadió DMF (0,0012 ml) seguido por cloruro de tionilo (0,023 ml, 0,32 mmol). Se agitó la mezcla durante una hora y entonces se concentró a vacío. Se purificó el producto resultante sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T22A o T22B como un aceite incoloro (0,050 g, rendimiento del 94%).

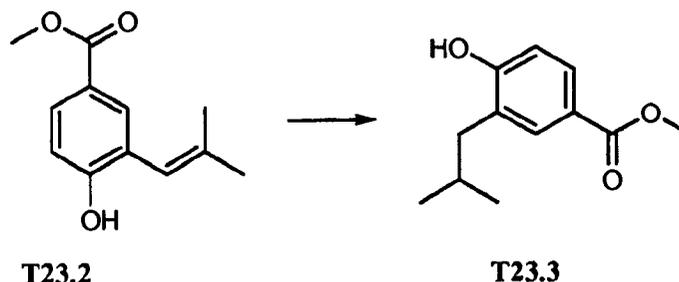
Producto intermedio T23



- 10 3-(2-Metil-1-propenil)-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxy)benzoato de metilo (T23.1). Se agitó una mezcla de 3-bromo-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxy)benzoato de metilo T3.2 (0,500 g, 1,6 mmol), acetato de paladio (0,036 g, 0,16 mmol), S-Phos (0,13 g, 0,32 mmol) y fosfato de tripotasio (0,32 ml, 4,0 mmol) en DMF (10,00 ml, 129 mmol) y agua (0,40 ml, 22 mmol). Se purgó la mezcla con nitrógeno y se colocó a vacío y se repitió el procedimiento tres veces. Antes de calentar, se añadió ácido 2-metilprop-1-enilborónico (0,24 g, 2,4 mmol, disponible comercialmente de Synthonyx, n.º de catálogo D3007G1) y se calentó la mezcla hasta 70°C y se agitó durante 23 horas. Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T23.1 como un aceite incoloro (0,460 g, rendimiento del 100%).

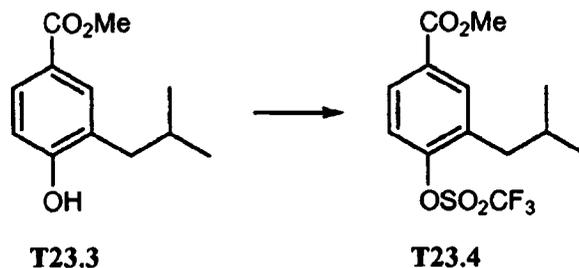


- 20 4-Hidroxi-3-(2-metil-1-propenil)benzoato de metilo (T23.2). A una mezcla con agitación de T23.1 (0,460 g, 2 mmol) en MeOH (8 ml) se le añadió PPTS (0,04 g, 0,2 mmol). Entonces se agitó la mezcla de reacción durante 24 horas y entonces se concentró a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) para proporcionar T23.2 como un aceite incoloro (0,320 g, rendimiento del 98%).

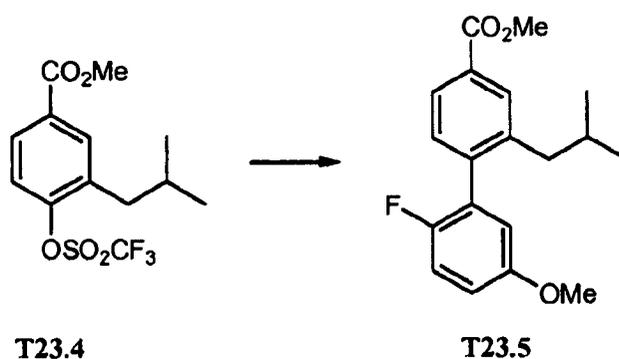


- 25 4-Hidroxi-3-(2-metilpropil)benzoato de metilo (T23.3). A una disolución con agitación de 4-hidroxi-3-(2-metilprop-1-enil)benzoato de metilo T23.2 (0,320 g, 1,6 mmol) en EtOAc (2,00 ml, 20 mmol) a 23°C se le añadió paladio sobre carbono (0,017 g, 0,16 mmol). Se agitó la reacción bajo una atmósfera de hidrógeno (0,0031 g, 1,6 mmol) durante 16 horas. Entonces se filtró la mezcla de reacción y se concentró a vacío para dar un aceite transparente. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) para proporcionar T23.3 como un aceite incoloro

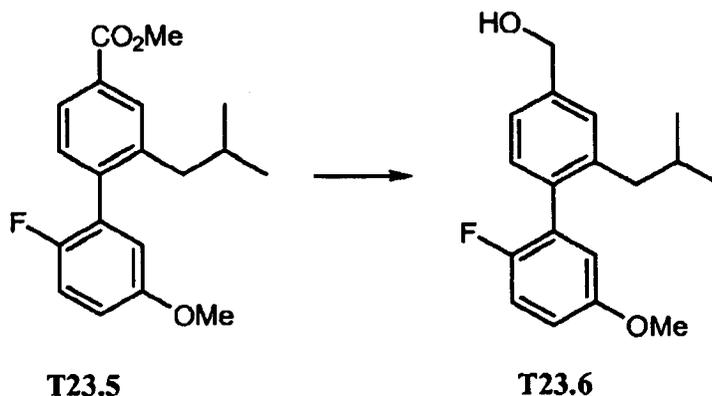
(0,256 g, rendimiento del 79%).



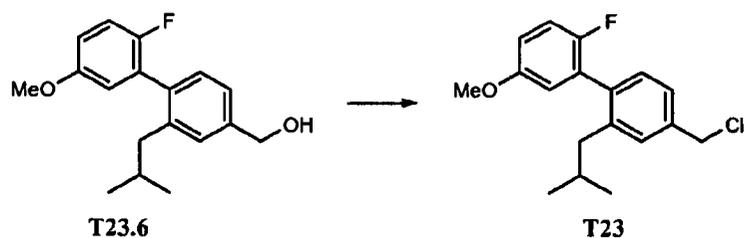
5 3-(2-Metilpropil)-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo (T23.4). A una disolución con agitación de T23.4 (0,256 g, 1 mmol) en DCM (12 ml, 1 mmol) a 0°C se le añadieron TEA (0,2 ml, 1 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP. Entonces se añadió N-feniltrifimida (0,5 g, 1 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 horas. Se concentró la reacción a vacío y se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T23.4 como un aceite incoloro (0,400 g, rendimiento del 96%).



10 2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-(2-metilpropil)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T23.5). A una disolución con agitación de T23.4 (0,400 g, 1,2 mmol) en DMF (4,00 ml, 52 mmol) a 23°C se le añadieron ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (0,40 g, 2,4 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.), carbonato de potasio (0,49 g, 3,5 mmol) y después tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,14 g, 0,12 mmol). Se calentó la mezcla hasta 90°C y se agitó durante 22 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T23.5 como un aceite incoloro (0,293 g, rendimiento del 79%).

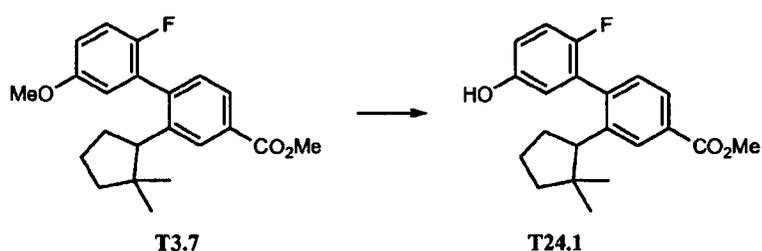


20 (2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-(2-metilpropil)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T23.6). A una disolución con agitación de T23.5 (0,293 g, 0,9 mmol) en THF (5 ml, 0,9 mmol) a 0°C se le añadió LAH en THF (2 ml, 2 mmol, 1,0 M). Se agitó la reacción durante una hora y entonces se añadió NaOH(ac) 1 N para extinguir la mezcla. Se extrajo la reacción tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) para proporcionar T23.6 como un aceite incoloro (0,260 g, rendimiento del 97%).

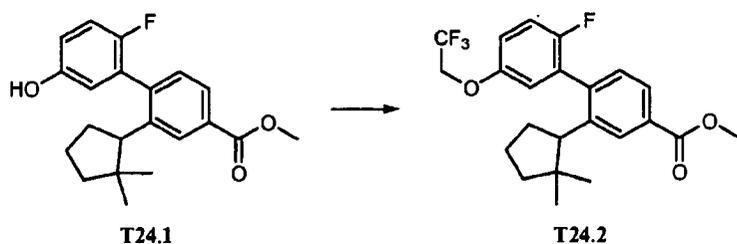


5 4-(Clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(2-metilpropil)-1,1'-bifenilo (T23). A una disolución con agitación de T23.6 (0,260 g, 0,90 mmol) en DCM (2,00 ml, 31 mmol) a 23°C se le añadió DMF (0,0070 ml, 0,090 mmol) seguido por cloruro de tionilo (0,13 ml, 1,8 mmol). Se agitó la reacción durante una hora y entonces se concentró la reacción a vacío. Entonces se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T23 como un aceite incoloro (0,252 g, rendimiento del 91%).

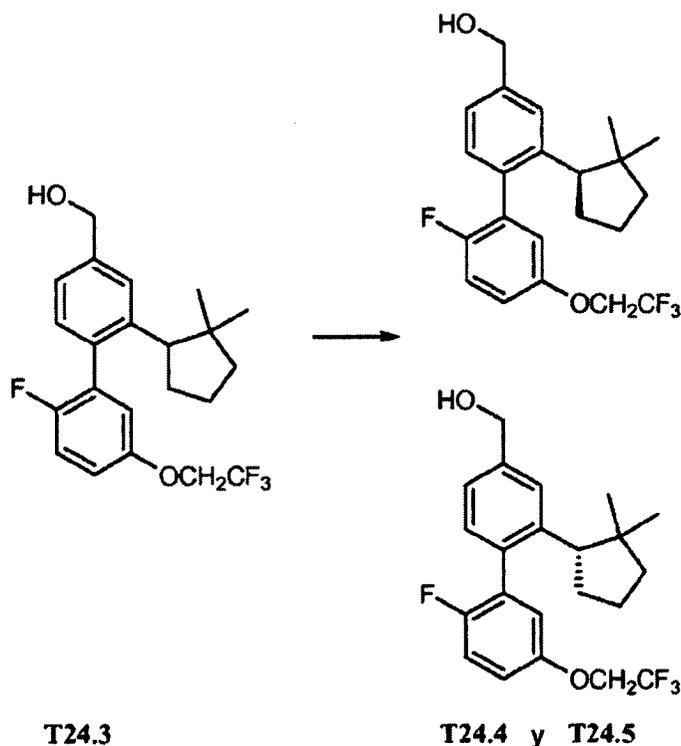
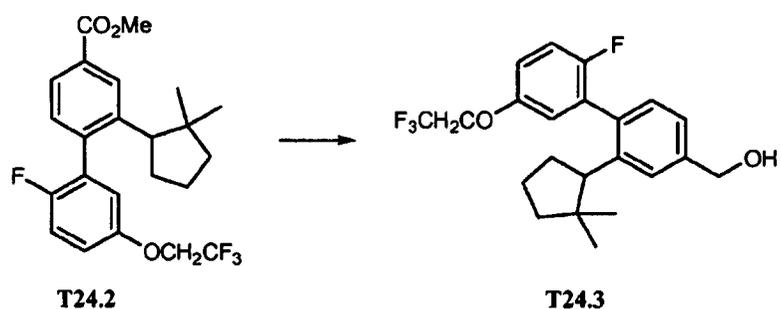
Producto intermedio T24



10 2-(2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T24.1). A una disolución con agitación de T3.7 (0,400 g, 1,12 mmol) en DCM (10,00 ml) a 0°C se le añadió tribromuro de boro (1,0 M en DCM) (4,49 ml, 4,49 mmol). Se agitó la reacción durante una hora a 0°C. Entonces se añadió agua y se extrajo la mezcla tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y se aisló el producto deseado. Se disolvió el producto inicial en una mezcla 1/1 de THF/EtOH y se le añadió NaOH(ac) 1 N, se agitó la disolución resultante durante 16 horas tras lo cual se concentró a vacío. Se
 15 acidificó la reacción con HCl 1 N y se extrajo la disolución resultante tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida. Se disolvió el producto resultante en MeOH y se añadió una gota de ácido sulfúrico. Se calentó la mezcla a 70°C durante 16 horas. Entonces se concentró la mezcla de reacción a vacío. Entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) para proporcionar T24.1 como un aceite incoloro (0,250 g, rendimiento del 65%).

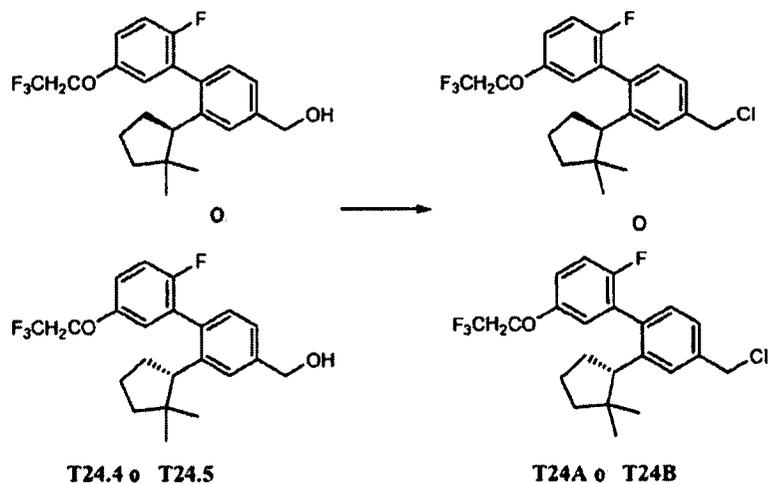


20 2-(2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-((2,2,2-trifluoroetil)oxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T24.2). A un matraz que contenía T24.1 (0,100 g, 0,29 mmol) y Cs₂CO₃ (0,29 g, 0,88 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió 1,1,1-trifluoro-2-yodoetano (0,12 g, 0,58 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) y se siguió agitando durante 5 horas. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T24.2 como un aceite incoloro (0,113 g,
 25 rendimiento del 91%).



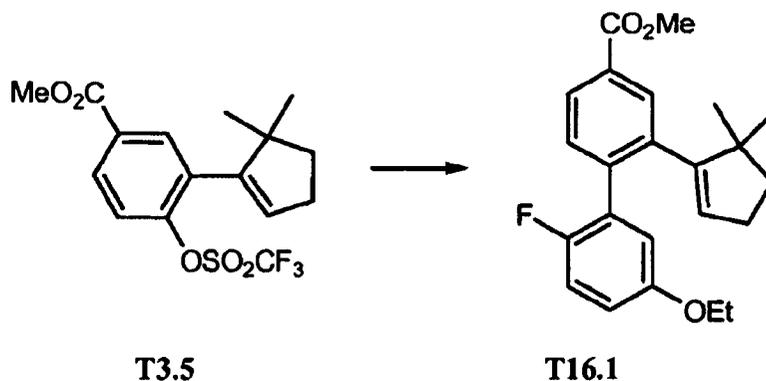
5 (2-((1R)-2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-((2,2,2-trifluoroetil)oxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol y (2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-((2,2,2-trifluoroetil)oxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T24.4 y T24.5). A una disolución con agitación de T24.2 (0,113 g, 0,3 mmol) en THF (5 ml) a 0°C se le añadió LAH en THF (0,5 ml, 0,5 mmol, 1,0 M). Se agitó la mezcla durante una hora y entonces se añadió NaOH(ac) 1 N para extinguir la reacción. Se extrajo la mezcla de reacción tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) para proporcionar T24.3 como un aceite incoloro (0,075 g, rendimiento del 71%). Se logró la separación quiral de T24.3 en CHIRALCEL® OD (IPA al 3% en hexano) para proporcionar T24.4 (pico uno) y T24.5 (pico dos).¹

10



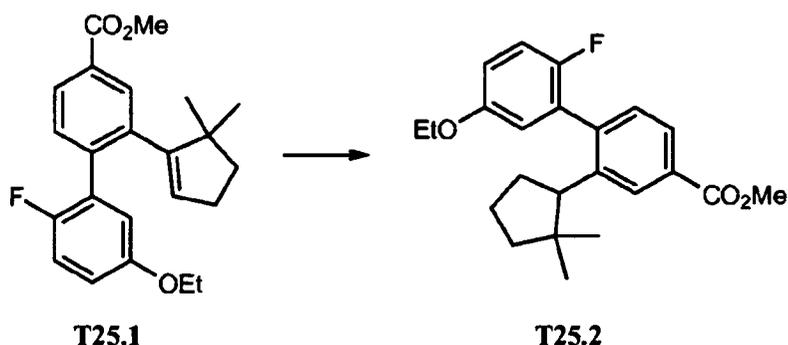
5 4-(Clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-((2,2,2-trifluoroetil)oxi)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-((2,2,2-trifluoroetil)oxi)-1,1'-bifenilo (T24A o T24B). A una disolución con agitación de T24.4 o T24.5 (0,022 g, 0,055 mmol) en DCM (2,00 ml) a 23°C se le añadió DMF (0,00043 ml) seguido por cloruro de tionilo (0,0081 ml, 0,11 mmol). Se agitó la reacción durante dos horas y entonces se concentró la mezcla de reacción a vacío. Entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T24A o T24B como un aceite incoloro (0,019 g, rendimiento del 83%).

Productos intermedios T25A y T25B

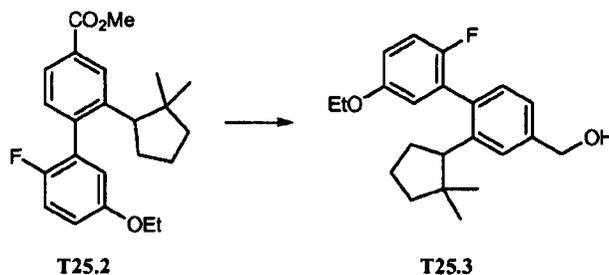


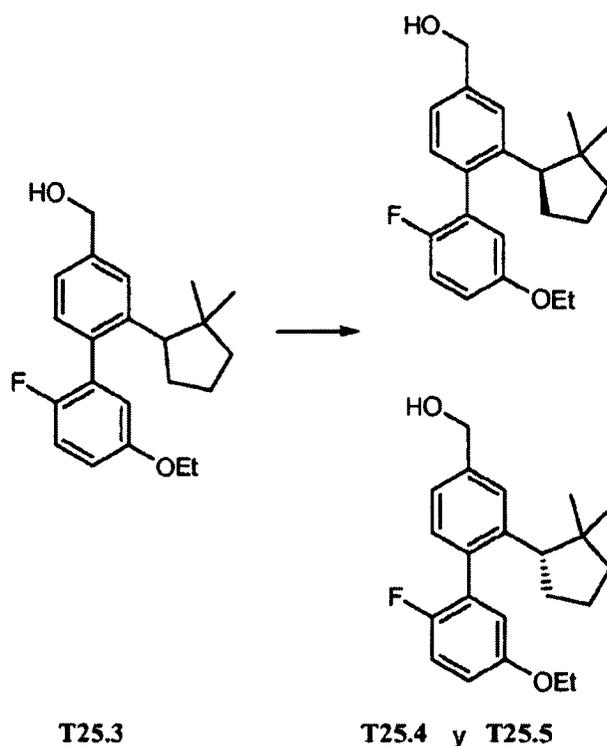
10 2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-5'-(etiloxi)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T25.1). A una disolución con agitación de 3-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de metilo T3.5 (0,400 g, 1,1 mmol) en DMF (4,00 ml) a 23°C se le añadieron ácido 5-etoxi-2-fluorofenilborónico (0,29 g, 1,6 mmol, disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.), carbonato de potasio (0,44 g, 3,2 mmol) y después tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,12 g, 0,11 mmol). Se calentó la mezcla hasta 90°C y se agitó durante 21 horas.

15 Entonces se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T25.1 como un aceite incoloro (0,350 g, rendimiento del 90%).

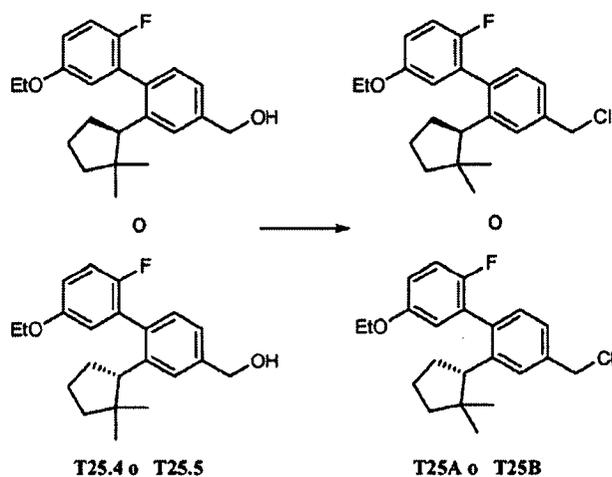


20 2-(2,2-Dimetilciclopentil)-5'-(etiloxi)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T25.2). A una disolución con agitación de T25.1 (0,400 g, 1,09 mmol) en MeOH (10,00 ml, 1,09 mmol) a 23°C se le añadió paladio sobre carbono (0,116 g, 1,09 mmol). Se colocó la reacción bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 23 horas. Entonces se filtró la mezcla y se concentró a vacío. Entonces se purificó el producto inicial sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) para proporcionar T25.2 como un aceite incoloro (0,400 g, rendimiento del 99,5%).



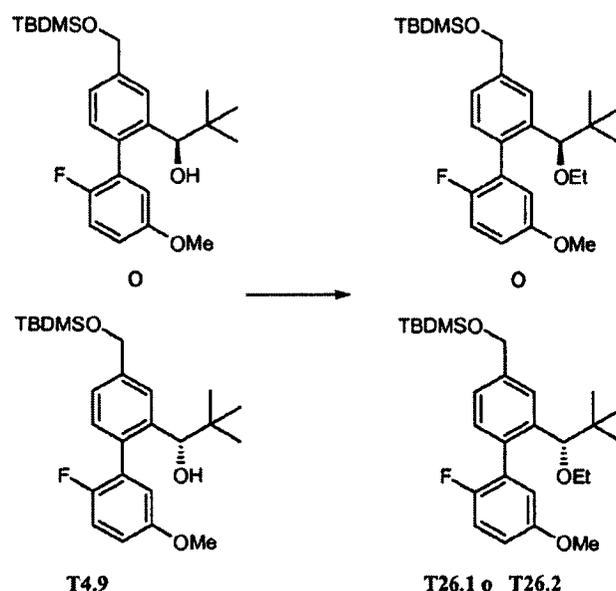


5 (2-((1R)-2,2-Dimetilciclopentil)-5'-(etiloxi)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metanol y (2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-5'-(etiloxi)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T25.4 y T25.5). A una disolución con agitación de T25.2 (0,400 g, 1,1 mmol) en THF (15,00 ml, 183 mmol) a 0°C se le añadió LAH en THF (2,2 ml, 2,2 mmol, 1,0 M). Se agitó la mezcla durante una hora y entonces se añadió NaOH(ac) 1 N para extinguir la reacción. Se extrajo la mezcla de reacción tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) para proporcionar T25.3 como un aceite incoloro (0,320 g, rendimiento del 87%). Se logró la separación quiral de T25.3 en una columna CHIRALCEL® OD (IPA al 3% en hexano) para proporcionar T25.4 (pico uno) y T25.5 (pico dos).¹

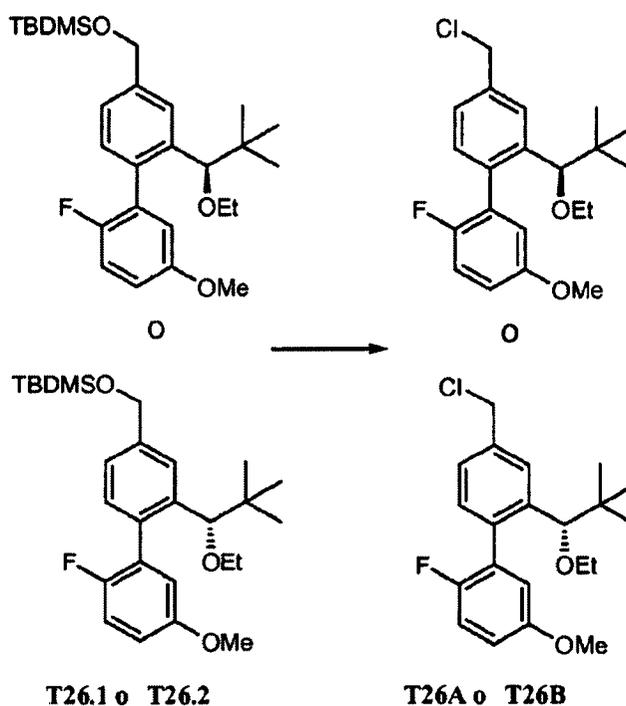


10 4-(Clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-5'-(etiloxi)-2'-fluoro-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-5'-(etiloxi)-2'-fluoro-1,1'-bifenilo (T25A o T25B). A una disolución con agitación de T25.4 o T25.5 (0,147 g, 0,43 mmol) en DCM (2,00 ml) a 23°C se le añadió DMF (0,0033 ml) seguido por cloruro de tionilo (0,063 ml, 0,86 mmol). Entonces se agitó la reacción durante 4 horas y entonces se concentró a vacío. Entonces se purificó el producto inicial sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T25A o T25B como un aceite incoloro (0,120 g, rendimiento del 77%).

Productos intermedios T26A y T26B

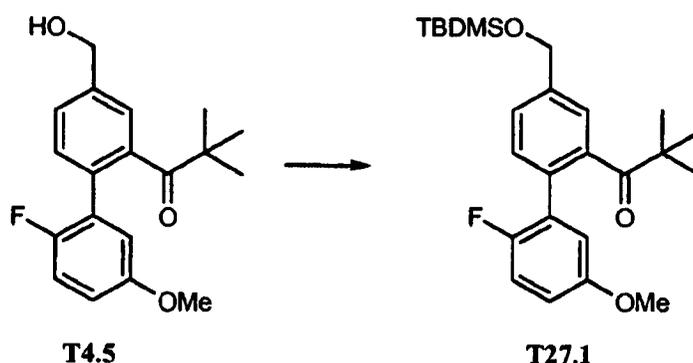


(1,1-Dimetiletil)(((2-((1R)-1-(etiloxi)-2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)dimetilsilano o (1,1-dimetiletil)(((2-((1S)-1-(etiloxi)-2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)dimetilsilano (T26.1 o T26.2). A una disolución con agitación de T4.9 (derivado del pico dos de la separación quiral de T4.6) (0,110 g, 0,25 mmol) en DMF (2,00 ml) a 23°C se le añadió yodoetano (0,048 g, 0,31 mmol), seguido por hidruro de sodio (0,0073 g, 0,31 mmol). Se agitó la mezcla a 60°C durante 21 horas y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se diluyó la reacción con salmuera y se extrajo tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T26.1 o T26.2 como un aceite incoloro (0,065 g, rendimiento del 55%).

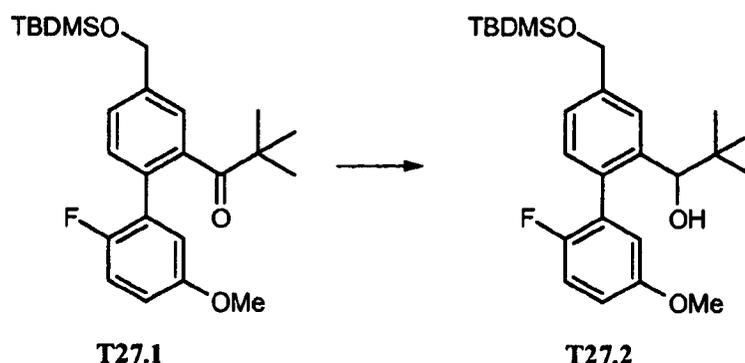


4-(Clorometil)-2-((1R)-1-(etiloxi)-2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1S)-1-(etiloxi)-2,2-dimetilpropil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (T26A o T26B). A una disolución con agitación de T26.1 o T26.2 (0,065 g, 0,1 mmol) en DCM (2,00 ml) a 23°C se le añadió DMF (0,001 ml) seguido por cloruro de tionilo (0,02 ml, 0,3 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 horas y entonces se concentró a vacío. Entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T26A o T26B como un aceite incoloro (0,04 g, rendimiento del 78%).

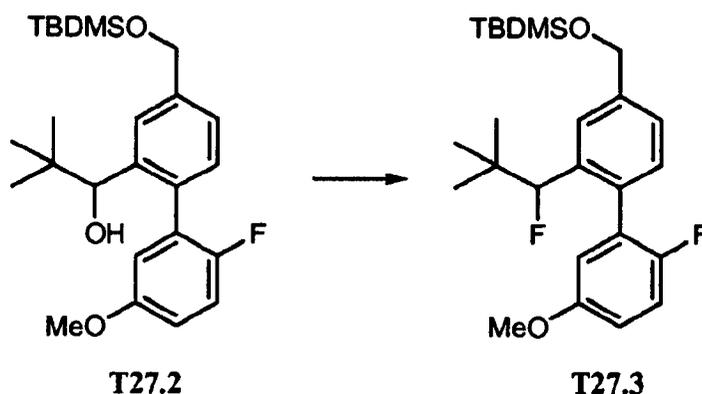
Productos intermedios T27A y T27B



5 1-(4-(((1,1-Dimeteil)il)oxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanona (T27.1). A una disolución con agitación de T4.5 (1,00 g, 3 mmol) en DCM (10,00 ml) a 23°C se le añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (0,6 ml, 4 mmol), seguido por TEA (0,5 ml, 4 mmol) y DMAP (0,04 g, 0,3 mmol). Se agitó la reacción durante 16 horas y entonces se concentró la reacción a vacío. Se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T27.1 como un aceite incoloro (1,30 g, rendimiento del 96%).

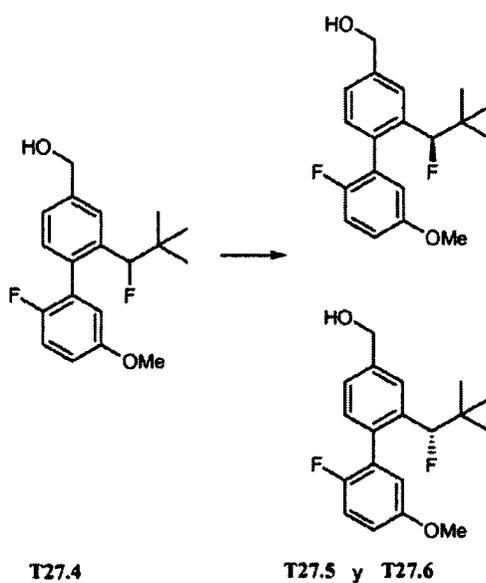
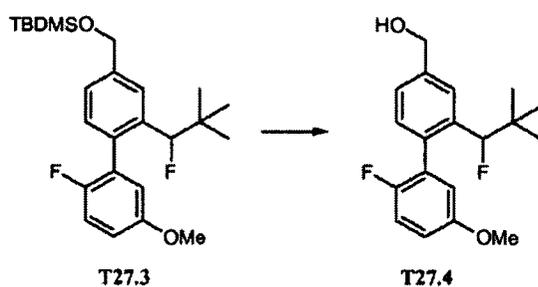


10 1-(4-(((1,1-Dimeteil)il)oxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol (T27.2). A una disolución con agitación de T27.1 (0,500 g, 1,2 mmol) en THF (15,00 ml, 183 mmol) a 0°C se le añadió LAH en THF (2,3 ml, 2,3 mmol, 1,0 M). Se agitó la reacción durante dos horas. Se añadió NaOH(ac) 1 N para extinguir la mezcla de reacción y entonces se extrajo la reacción tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T27.2 como un aceite incoloro (0,400 g, rendimiento del 80%).

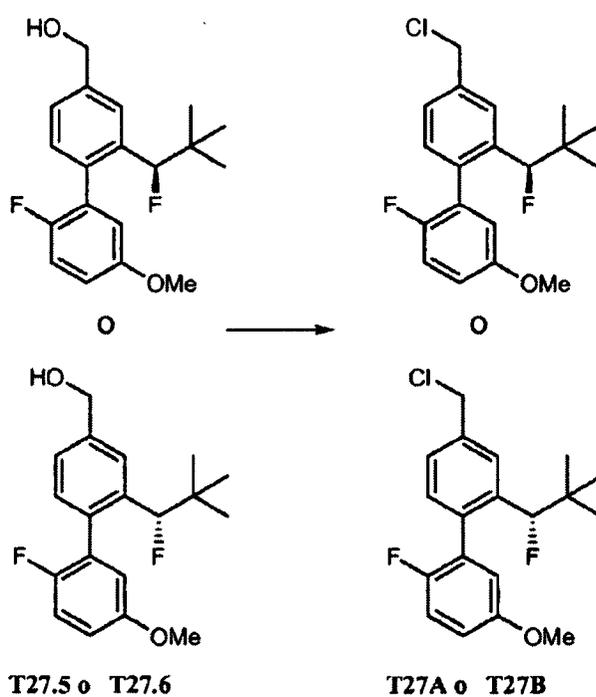


15 (1,1-Dimeteil)il)oxi)metil)oxi)dimetilsilano (T27.3). A una disolución de T27.2 (0,400 g, 0,925 mmol) en tolueno (10 ml) a -78°C se le añadió DAST (0,209 g, 1,29 mmol) gota a gota. Se agitó la reacción a -78°C durante 30 minutos y entonces se calentó hasta 23°C y se agitó durante 2 horas adicionales. Se añadió agua para extinguir la mezcla de reacción. Entonces se extrajo la reacción tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T27.3 como un aceite incoloro (0,400 g, rendimiento del 99%).

20

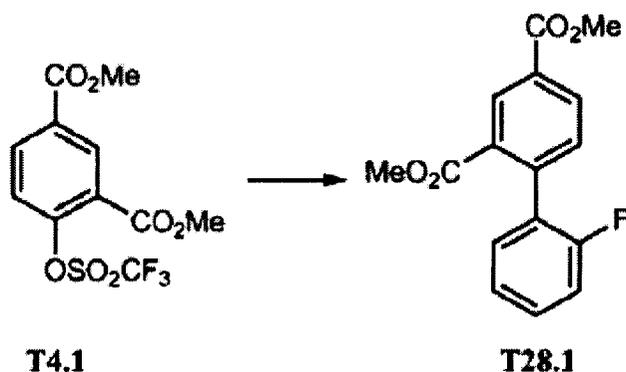


- 5 (2'-Fluoro-2-((1R)-1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol y (2'-fluoro-2-((1S)-1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T27.5 y T27.6). A una disolución con agitación de T27.3 (0,400 g, 0,920 mmol) en MeOH (10,00 ml) a 23°C se le añadió PPTS (0,0231 g, 0,0920 mmol). Se agitó la reacción durante 19 horas y entonces se concentró a vacío para dar un aceite transparente. Entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) para proporcionar T27.4 como un aceite incoloro (0,272 g, rendimiento del 92%). Se logró la separación quiral de T27.4 en una columna CHIRALCEL® OD (IPA al 3% en hexano) para proporcionar T27.5 y T27.6.

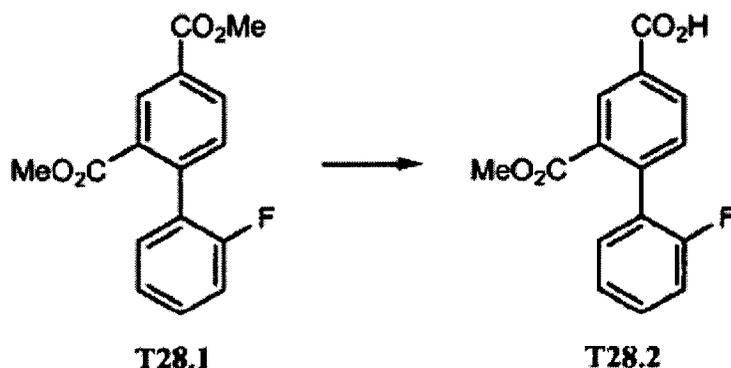


4-(Clorometil)-2'-fluoro-2-((1R)-1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2'-fluoro-2-((1R)-1-fluoro-2,2-dimetilpropil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (T27A o T27B). A una disolución con agitación de T27.5 o T27.6 (0,102 g, 0,3 mmol) en DCM (2,00 ml) a 23°C se le añadió DMF (0,002 ml) seguido por cloruro de tionilo (0,05 ml, 0,6 mmol). Se agitó la reacción durante 1,5 horas. Se concentró la reacción a vacío. Entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T27A o T27B como un aceite incoloro (0,09 g, rendimiento del 83%).

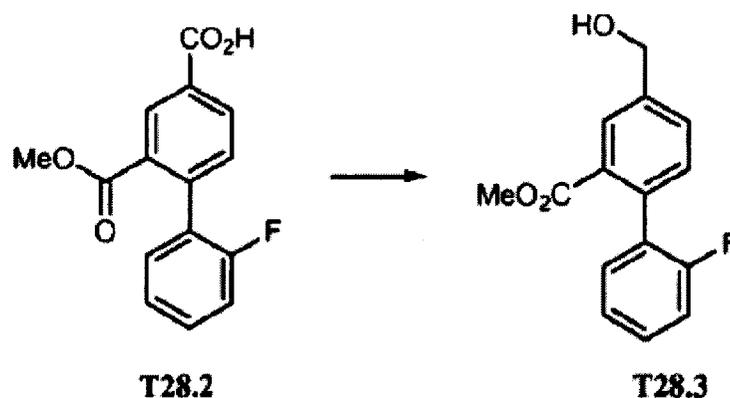
Productos intermedios T28A y T28B



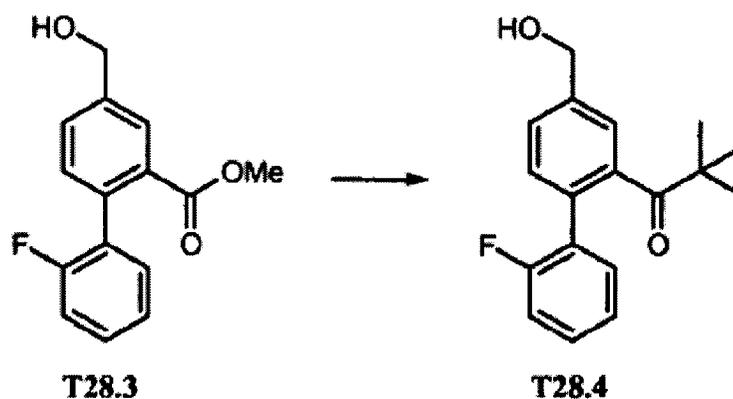
2'-Fluoro-1,1'-bifenil-2,4-dicarboxilato de dimetilo (T28.1). A una disolución con agitación de 4-(trifluorometilsulfonyloxi)isofalato de dimetilo T4.1 (1,60 g, 4,7 mmol) en DMF (9,4 ml, 4,7 mmol) a 23°C se le añadieron ácido 2-fluorofenilborónico (0,98 g, 7,0 mmol, disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.), carbonato de potasio (1,9 g, 14 mmol) y después tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,54 g, 0,47 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta 90°C y se agitó la reacción durante 22 horas. Entonces se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T28.1 como un aceite incoloro (1,10 g, rendimiento del 82%).



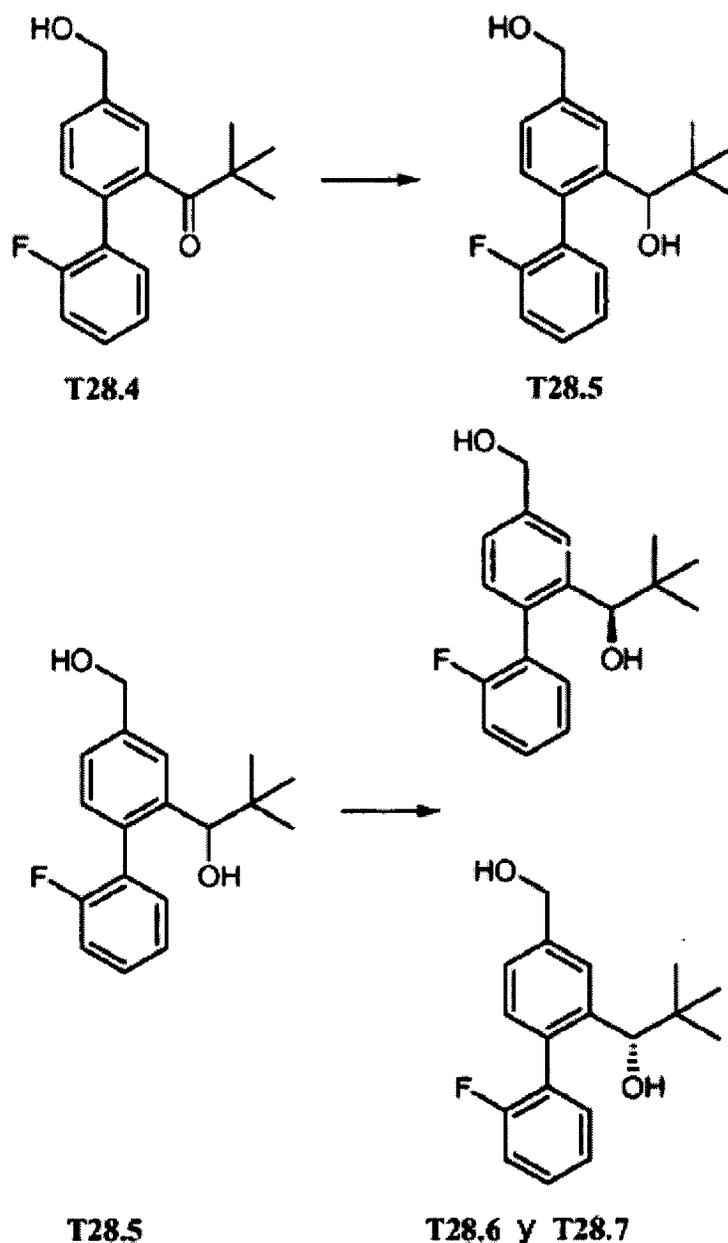
Ácido 2'-fluoro-2-((metiloxi)carbonil)-1,1'-bifenil-4-carboxílico (T28.2). A una disolución con agitación de T28.1 (1,00 g, 3,5 mmol) en THF (70,0 ml) y MeOH (70,0 ml) a 0°C se le añadió lentamente hidróxido de potasio (1,9 ml, 3,8 mmol) para mantener la temperatura por debajo de 6°C. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 48 horas. Entonces se concentró la mezcla de reacción a vacío, se acidificó con HCl 1 N y se extrajo tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y para dar un sólido de color blanco T28.2 (0,90 g, rendimiento del 95%).



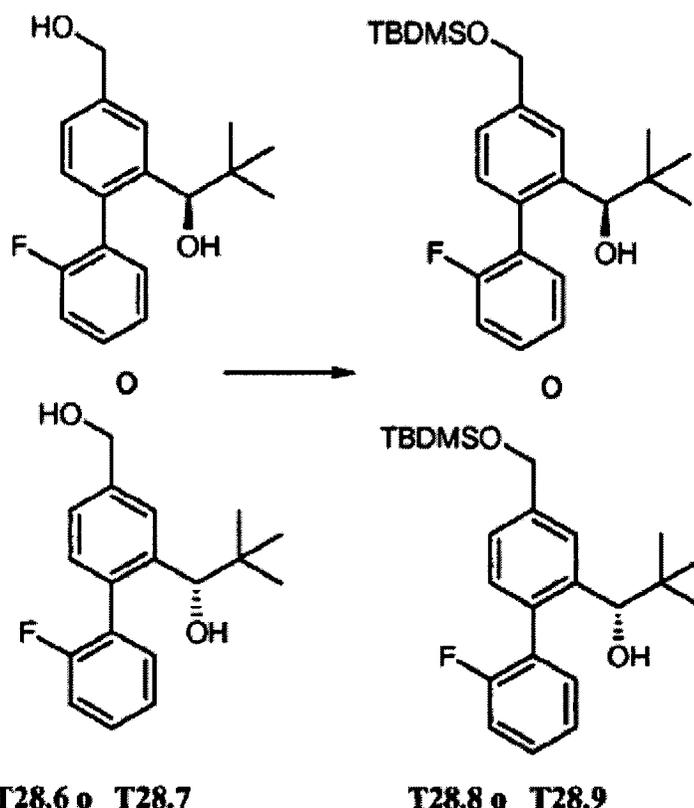
- 5 2'-Fluoro-4-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-2-carboxilato de metilo (T28.3). A una disolución con agitación de T28.2 (0,90 g, 3 mmol) en THF (33 ml) a 0°C se le añadió complejo de borano-THF (7 ml, 7 mmol, 1,0 M). Se dejó calentar la reacción hasta 23°C y se agitó durante 7 horas. Entonces se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se diluyó la reacción con HCl 1 N y se extrajo tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexanos) para proporcionar T28.3 como un sólido incoloro (0,850 g, rendimiento del 100%).



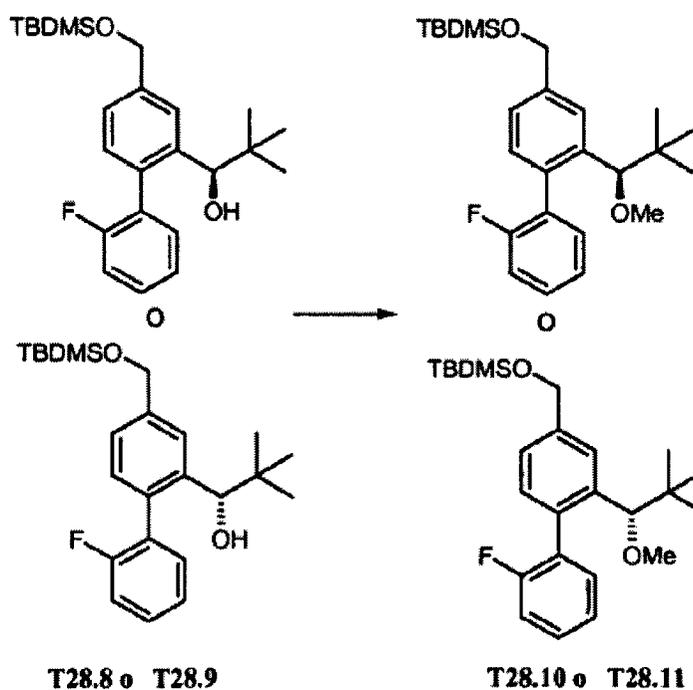
- 10 1-(2'-Fluoro-4-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanona (T28.4). A una disolución con agitación de T28.3 (0,850 g, 3 mmol) en THF (33 ml) a -78°C se le añadió terc-butil-litio (6 ml, 10 mmol, 1,7 M). Se agitó la reacción durante 5 horas y después se añadió una disolución saturada de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexanos) para proporcionar T28.4 como un aceite incoloro (0,670 g, rendimiento del 72%).



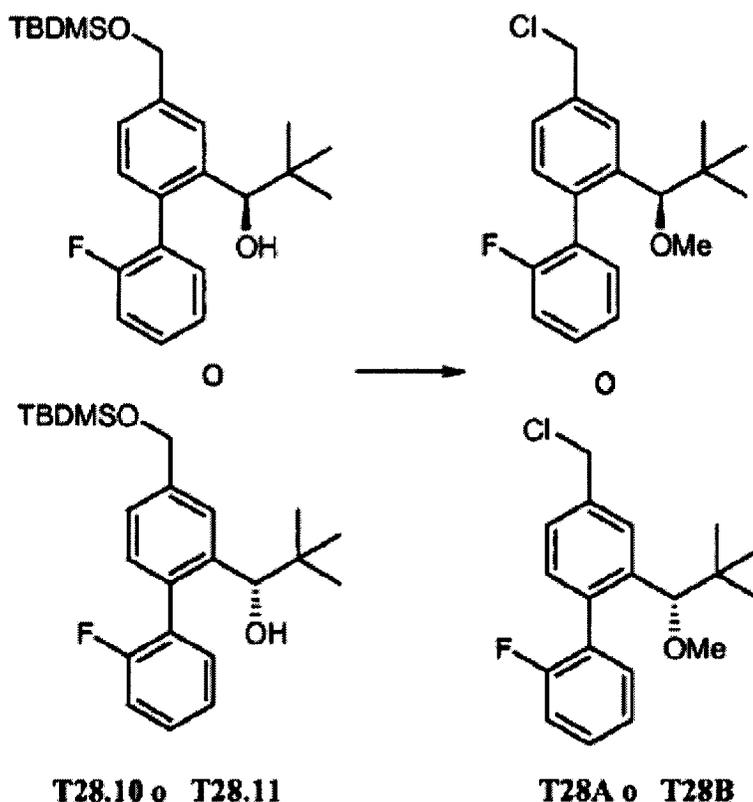
- 5 (1R)-1-(2'-Fluoro-4-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol y (1S)-1-(2'-fluoro-4-(hidroximetil)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol (**T28.6** y **T28.7**). A una disolución con agitación de **T28.4** (0,670 g, 2 mmol) en THF (6 ml) a 0°C se le añadió LAH en THF (5 ml, 5 mmol, 1,0 M). Se agitó la reacción durante 1,5 horas y después se añadió NaOH(ac) 1 N para extinguir la mezcla de reacción. Entonces se extrajo la reacción tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) para proporcionar **T28.5** como un aceite incoloro (0,450 g, rendimiento del 67%). Se logró la separación quiral de **T28.5** sobre una columna CHIRALCEL® OD (IPA al 3% en hexano) para proporcionar **T28.6** y **T28.7**.



5 (1R)-1-(4-(((1,1-Dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol o (1S)-1-(4-(((1,1-dimetiletil)(dimetil)silil)oxi)metil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-1-propanol (T28.8 o T28.9). A una disolución con agitación de T28.6 o T28.7 (0,200 g, 0,7 mmol) en DCM (10,00 ml) a 23°C se le añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (0,1 ml, 0,8 mmol), seguido por TEA (0,1 ml, 0,8 mmol) y DMAP (0,008 g, 0,07 mmol). Se agitó la reacción durante 14 horas y después se concentró a vacío. Entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-10% en hexanos) para proporcionar T28.8 o T28.9 como un aceite incoloro (0,250 g, rendimiento del 90%).

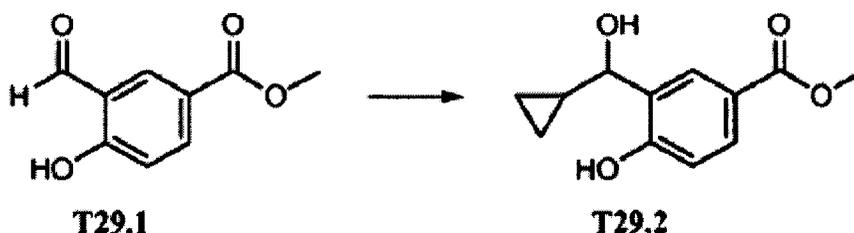


- 5 (1,1-Dimetiletil)(((2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)dimetilsilano o (1,1-dimetiletil)(((2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)dimetilsilano (T28.10 o T28.11). A una disolución con agitación de T28.8 o T28.9 (0,060 g, 0,15 mmol) en DMF (2,00 ml) a 23°C se le añadió yodometano (0,025 g, 0,18 mmol), seguido por hidruro de sodio (0,0043 g, 0,18 mmol). Se agitó la reacción a 60°C durante 19 horas, se diluyó con agua y se extrajo la mezcla tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-5% en hexanos) para proporcionar T28.10 o T28.11 como un aceite incoloro (0,062 g, rendimiento del 100%).

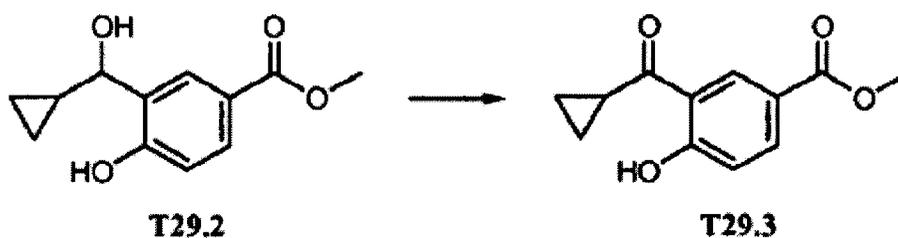


- 10 4-(Clorometil)-2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)propil)-2'-fluoro-1,1'-bifenilo (T28A o T28B). A una disolución con agitación de T28.10 o T28.11 (0,071 g, 0,17 mmol) en DCM (1,7 ml) y DMF (0,013 ml) a 0°C se le añadió cloruro de tionilo (0,025 ml, 0,34 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después se concentró a vacío. Entonces se purificó el producto sobre gel de sílice (EtOAc al 0-5% en hexanos) para proporcionar T28A o T28B como un aceite incoloro (0,036 g, rendimiento del 66%).
- 15

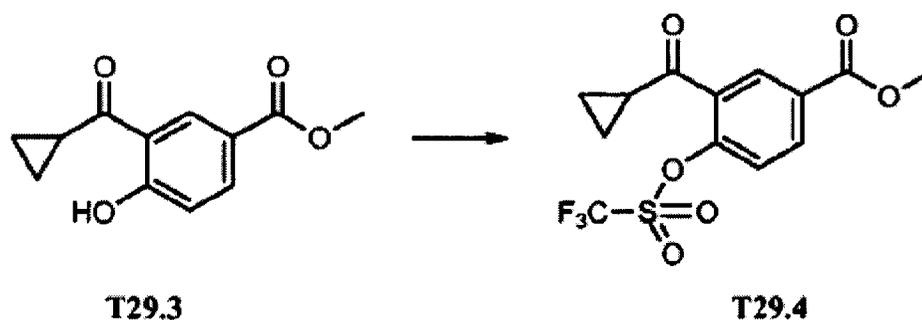
Producto intermedio T29



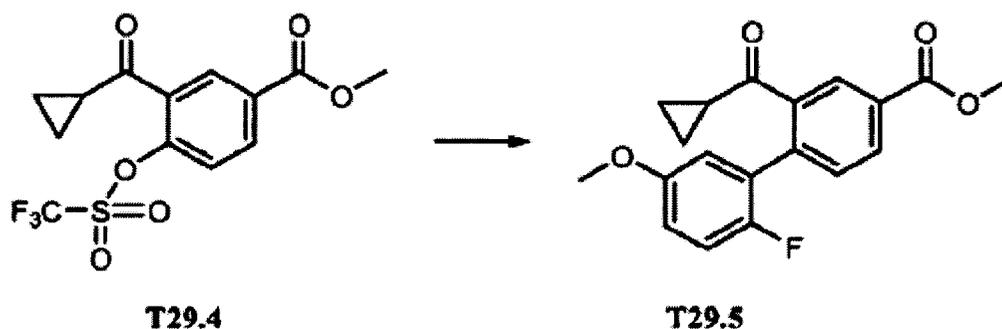
- 20 3-(Ciclopropil(hidroxi)metil)-4-hidroxibenzoato de metilo (T29.2). En un baño de hielo, se disolvió 3-formil-4-hidroxibenzoato de metilo T29.1 (900 mg, 5 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) en 5 ml de THF. Después se añadió lentamente bromuro de ciclopropilmagnesio, 0,5 M en THF (22000 µl, 11 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.). Se aumentó la reacción hasta temperatura ambiente inmediatamente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras extinguir con HCl 1 N, 11 ml, se extrajo la reacción con EtOAc y se secó. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 950 mg del producto T29.2 (85%).



5 3-(Ciclopropanocarbonil)-4-hidroxibenzoato de metilo (T29.3). A un matraz con 3-(ciclopropil(hidroxi)metil)-4-hidroxibenzoato de metilo (T29.2) (845 mg, 0,38 mmol) se le añadió óxido de manganeso (IV) (1,65 g, 1,9 mmol). Después se añadió dioxano, 3,5 ml, y se calentó la reacción a reflujo durante 4 horas. Se filtró la reacción y se concentró y la cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 693 mg de T29.3 (83%).

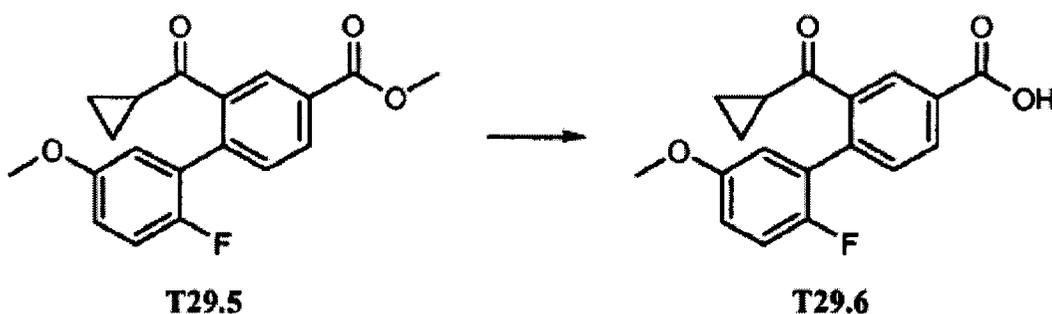


10 3-(Ciclopropanocarbonil)-4-(trifluorometilsulfonilo)benzoato de metilo (T29.4). A un matraz con 3-(ciclopropanocarbonil)-4-hidroxibenzoato de metilo T29.3 (693 mg, 3,1 mmol) se le añadió DMAP (38 mg, 0,31 mmol) y se purgó la mezcla con nitrógeno. Entonces se añadió DCM seguido por TEA (0,88 ml, 6,3 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadió PhN(Tf)₂ (1,2 g, 3,5 mmol). La reacción se volvió gradualmente de color rojo y se agitó durante otra hora. Se concentró la mezcla y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para producir 1,077 g de T29.4 como un aceite incoloro (97%).

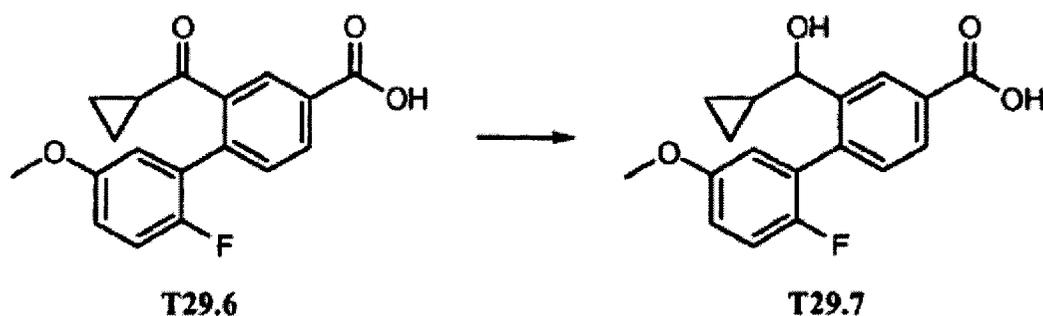


15 3-(Ciclopropanocarbonil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil)benzoato de metilo (T29.5). Se secó 3-(ciclopropanocarbonil)-4-(trifluorometilsulfonilo)benzoato de metilo (T29.4) (1,077 g, 3,1 mmol) a vacío. A un segundo matraz se le añadieron ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (1,5 g, 8,9 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.), Cs₂CO₃ (3,5 g, 11 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,35 g, 0,31 mmol). Se purgaron ambos matraces con nitrógeno seguido por vacío. Entonces se añadió DME desgasificado al matraz con T29.4 (3 ml). Se añadieron otros 17 ml de DME al matraz con el catalizador de paladio seguido por la disolución en DME de T29.4. Se agitó la suspensión espesa resultante durante la noche en un baño de aceite a 95°C. Se filtró la reacción, se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para producir 0,94 g del producto deseado T29.5 (94%).

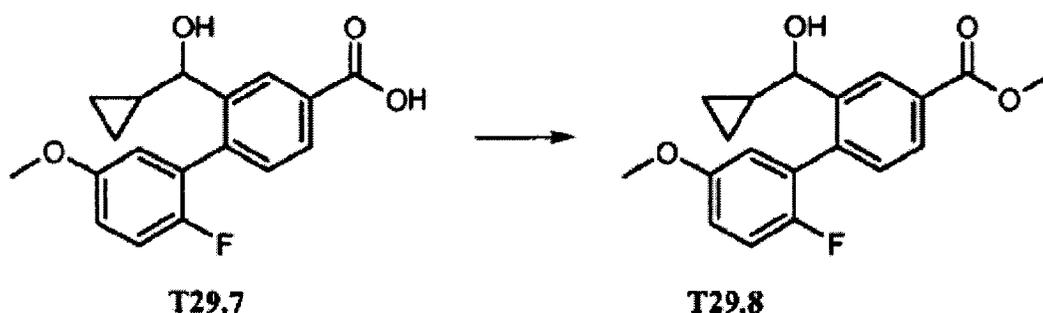
20



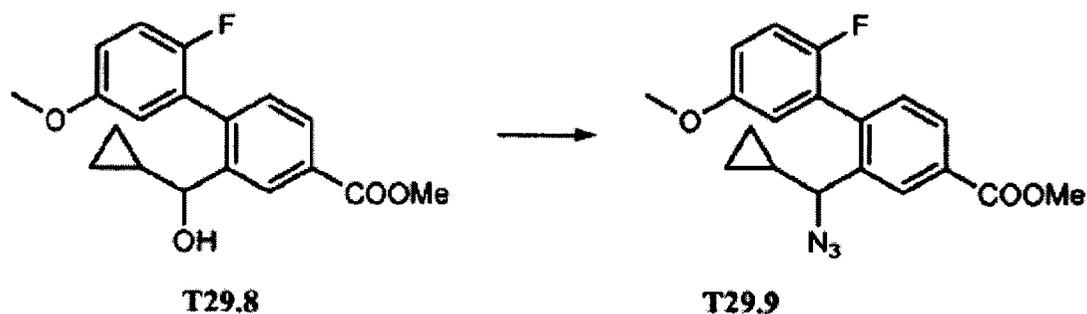
5 Ácido 3-(ciclopropanocarbonil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil)benzoico (T29.6). A un matraz con 3-(ciclopropanocarbonil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil)benzoato de metilo (T29.5) (523 mg, 1593 μ mol) se le añadieron 9,6 ml de MeOH y NaOH 1 N (3186 μ l, 3186 μ mol). Se calentó la reacción hasta 55°C durante 2 horas. Entonces se acidificó la mezcla con HCl 1 N, se concentró y se extrajo con EtOAc. La eliminación del disolvente proporcionó 500 mg de T29.6 (100%).



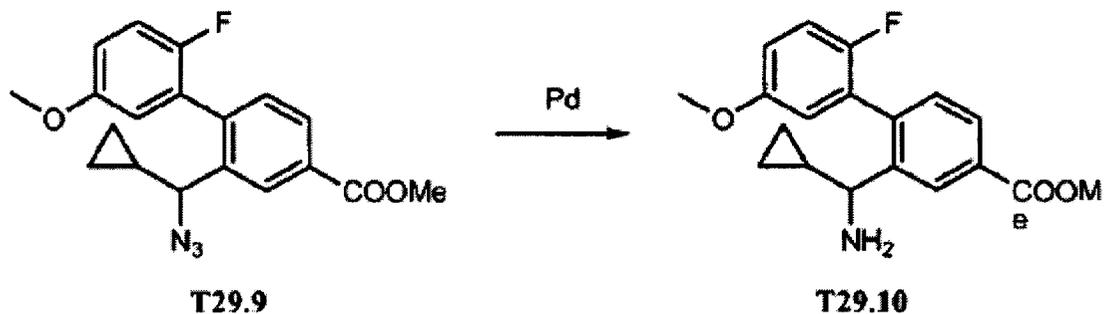
10 Ácido 3-(ciclopropil(hidroxi)metil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil)benzoico (T29.7). A un matraz con ácido 3-(ciclopropanocarbonil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil)benzoico (T29.6) (500 mg, 1591 μ mol) se le añadió EtOH, 10 ml, seguido por la adición de borohidruro de sodio (361 mg, 0,95 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche, se extinguió con agua y se extrajo con EtOAc. La eliminación del disolvente dio 503 mg de T29.7 en forma racémica.



15 3-(Ciclopropil(hidroxi)metil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil)benzoato de metilo (T29.8). A un matraz con ácido 3-(ciclopropil(hidroxi)metil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil)benzoico (T29.7), (503 mg, 1,6 mmol) se le añadieron 10 ml de DCM y 2 ml de MeOH. Entonces se añadió TMSdiazometano (795 μ l, 1590 μ mol) en éter y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y después extinguió con ácido acético. Se añadió agua y se extrajo la reacción con EtOAc. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 484 mg de T29.8 (92%) en forma racémica.

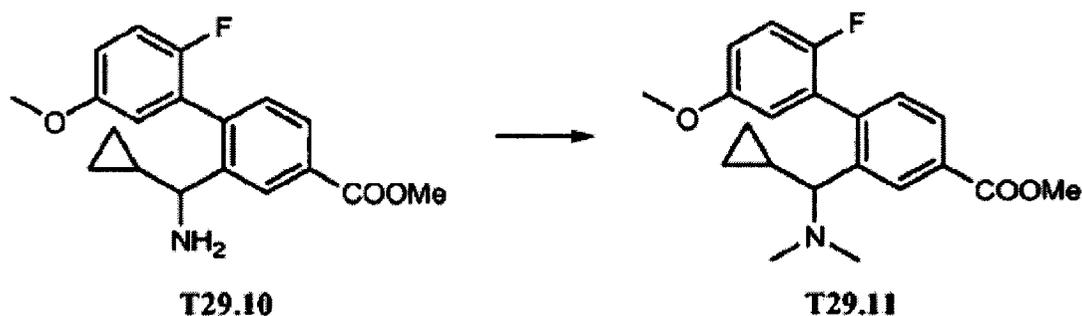


5 3-(Azido(ciclopropil)metil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil)benzoato de metilo (T29.9). A 3-(ciclopropil(hidroxi)metil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil)benzoato de metilo (T29.8) (235 mg, 711 μmol) se le añadieron DMF, 4 ml, después 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (160 μl , 1067 μmol) y azida de difenilfosforilo (231 μl , 1067 μmol). Se calentó la mezcla hasta 80°C. Tras 3 horas, se añadieron 1,5 equivalentes más de cada uno de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y azida de difenilfosforilo. Se calentó la reacción durante dos horas más y entonces se añadió agua seguido por extracción con EtOAc. La purificación mediante cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 260 mg de T29.9 mezclado con un producto secundario no polar. Se llevó el producto así obtenido a la siguiente etapa sin purificación adicional.

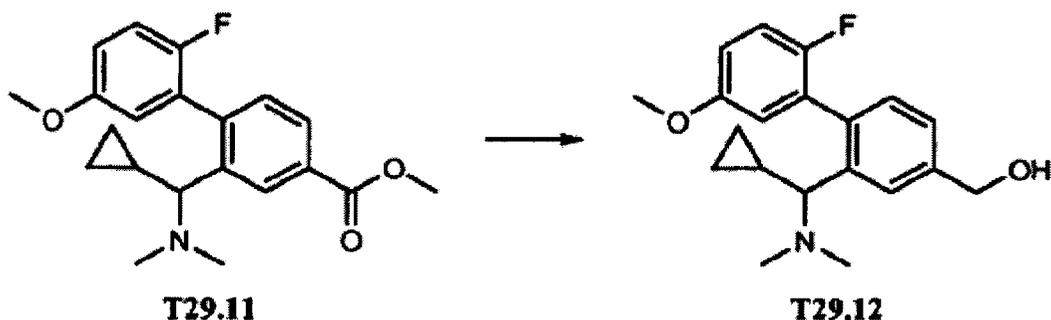


10 3-(Amino(ciclopropil)metil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil)benzoato de metilo (T29.10). A un matraz con 3-(azido(ciclopropil)metil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil)benzoato de metilo (T29.9) (260 mg, 732 μmol) se le añadió el 10% de Pd/C (78 mg, 732 μmol) y después se añadieron 6 ml de MeOH. Se purgó la reacción con hidrógeno y se agitó bajo un globo de hidrógeno durante aproximadamente 6 horas. Se filtró la reacción a través de un lecho de adyuvante de filtración de Celite®, se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para producir 76 mg del producto deseado T29.10 (32% para 2 etapas).

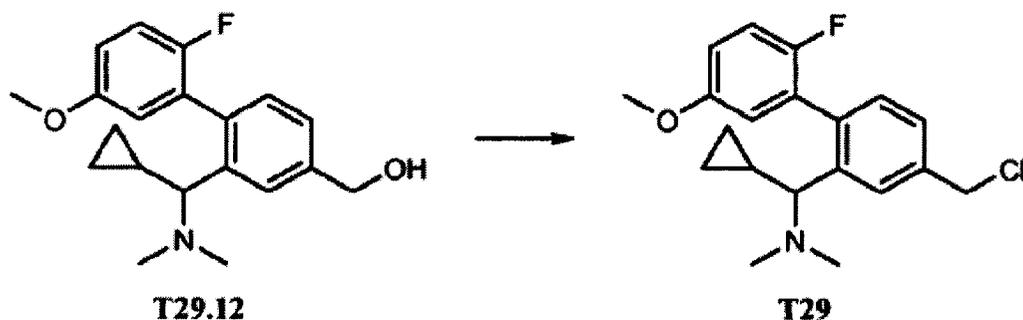
15



20 3-(Ciclopropil(dimetilamino)metil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil)benzoato de metilo (T29.11). A un matraz con 3-(amino(ciclopropil)metil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil)benzoato de metilo (T29.10) (76 mg, 231 μmol) se le añadieron 2 ml DCM, formaldehído (70 μl , 923 μmol) y ácido acético (26 μl , 461 μmol). Entonces se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (245 mg, 1154 μmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la reacción durante 1,5 horas y se sometió a tratamiento final con agua y EtOAc. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 35 mg de T29.11 (43%).

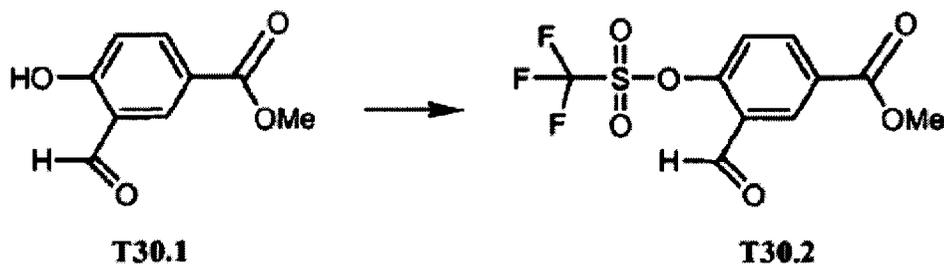


- 5 (3-(Ciclopropil(dimetilamino)metil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil)fenil)metanol (T29.12). A un matraz con 3-(amino(ciclopropil)metil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil)benzoato de metilo (T29.11) (35 mg, 98 μmol) se le añadió THF (1,5 ml). Se enfrió la mezcla hasta 0°C y después se añadió LAH 1 M (196 μl , 196 μmol , disolución 1 M en THF). Se aumentó lentamente la temperatura hasta temperatura ambiente a lo largo de 1 hora. Se añadieron agua y una pequeña cantidad de disolución de sal de Rochelle para extinguir la reacción y entonces se extrajo con EtOAc. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 26 mg de T29.12 (81%).

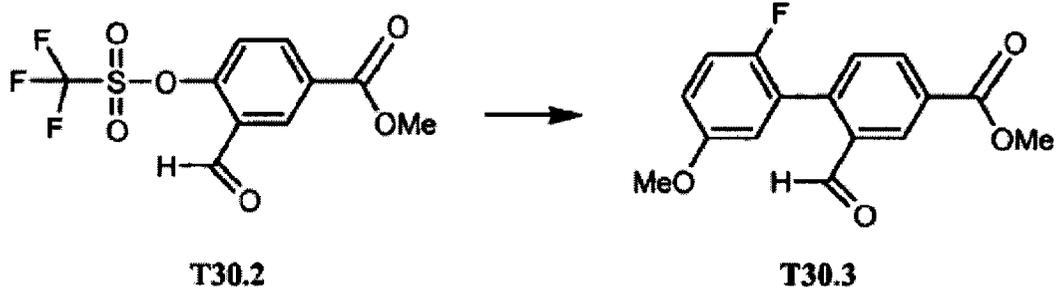


- 10 (5-(Clorometil)-2-(2-fluoro-5-metoxifenil)fenil)(ciclopropil)-N,N-dimetilmetanamina (T29). A un matraz con (3-(ciclopropil(dimetilamino)metil)-4-(2-fluoro-5-metoxifenil)fenil)metanol (T29.12) (26 mg, 79 μmol) se le añadió DCM. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo y después se añadieron cloruro de tionilo (12 μl , 158 μmol) y DMF (6 μl , 79 μmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para producir 28 mg de T29 (102%).

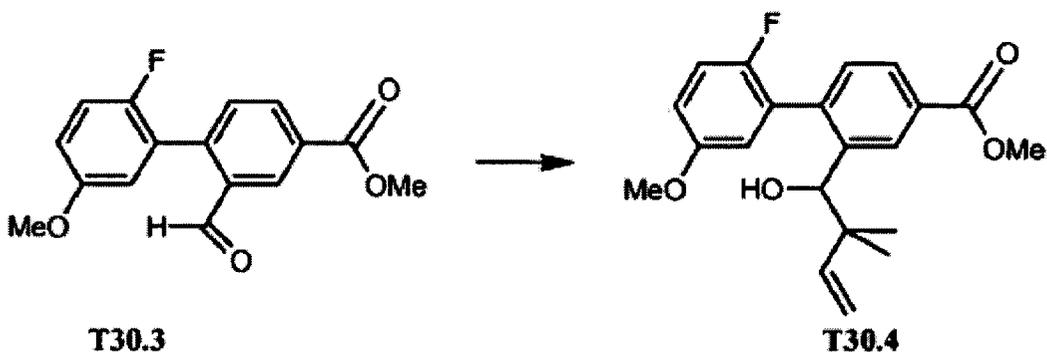
Producto intermedio T30



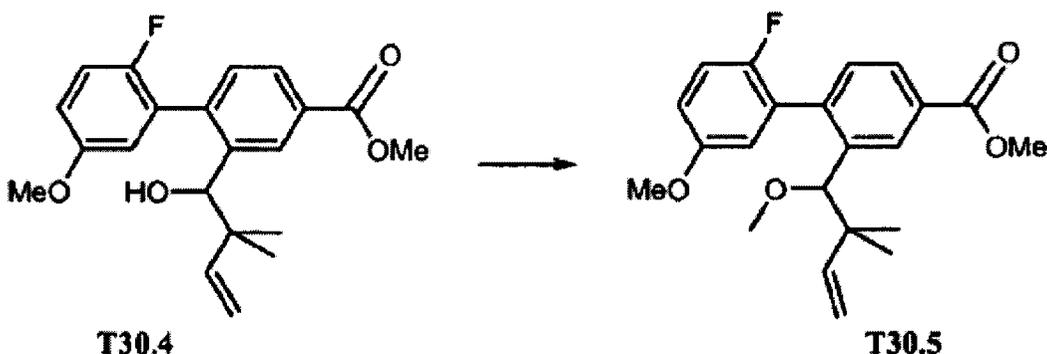
- 15 3-Formil-4-(trifluorometilsulfonilo)benzoato de metilo (T30.2). Se sintetizó compuesto T30.2 a partir de 3-formil-4-hidroxibenzoato de metilo T30.1 (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) usando un método análogo al método usado para preparar compuesto T3.5 a partir de T3.4. EM ESI m/e: 313,2 (M+H)⁺.



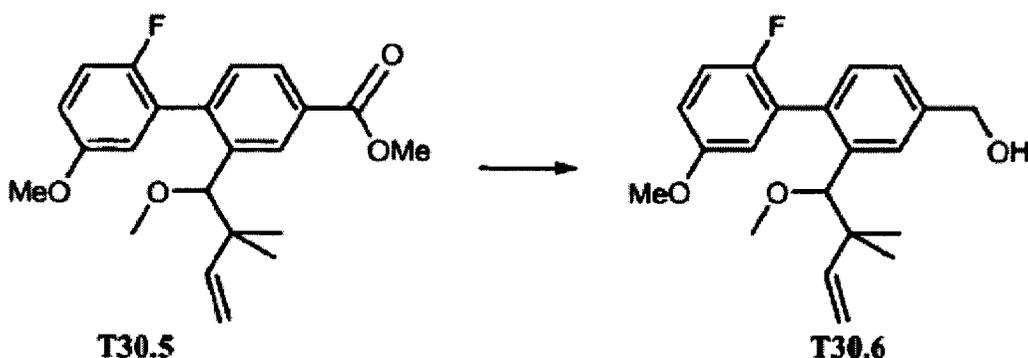
5 Éster metílico del ácido 2'-fluoro-2-formil-5'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (T30.3). A un matraz redondo, se le añadieron 3-formil-4-(trifluorometilsulfonilo)benzoato de metilo (6300 mg, 20 mmol), ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (10 g, 61 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.), fosfato de potasio tribásico (6,6 ml, 81 mmol) (granular) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (2,3 g, 2,0 mmol). Se purgó el matraz con nitrógeno, se añadió DME y se calentó la mezcla a 90°C durante 6 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente orgánico a vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía para dar el producto como un sólido de color amarillo (5,80 g, el 100%). EM ESI m/e: 289,2 (M+H)⁺.



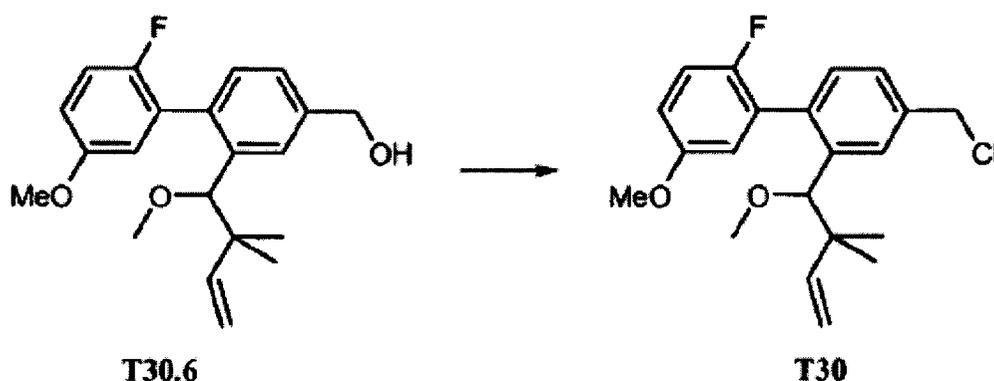
10 Éster metílico del ácido 2'-fluoro-2-(1-hidroxi-2,2-dimetil-but-3-enil)-5'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (T30.4). A una disolución mezclada de yoduro de sodio (2080 mg, 13876 μmol), indio (2000 mg, 6938 μmol) y 1-bromo-3-metilbut-2-eno (1616 μl, 13876 μmol) en DMF (30 ml), se le añadió T30.3 (1593 mg, 13876 μmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y después se diluyó con EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente orgánico a vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía para dar el producto como un aceite (2,30 g, el 92%). EM ESI m/e: 376,1 (M+18)⁺.



20 Éster metílico del ácido 2'-fluoro-5'-metoxi-2-(1-metoxi-2,2-dimetil-but-3-enil)-bifenil-4-carboxílico (T30.5). A una disolución de T30.4 (1530 mg, 4269 μmol) en DMF (40 ml), se le añadió hidruro de sodio (60% en aceite) (213 μl, 8538 μmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se añadió yoduro de metilo (530 μl, 8538 μmol) en una porción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente orgánico a vacío para dar el producto como residuo que se purificó mediante cromatografía para dar el producto como un aceite (0,75 g, el 47%). EM ESI m/e: 373,2 (M+ 18)⁺.



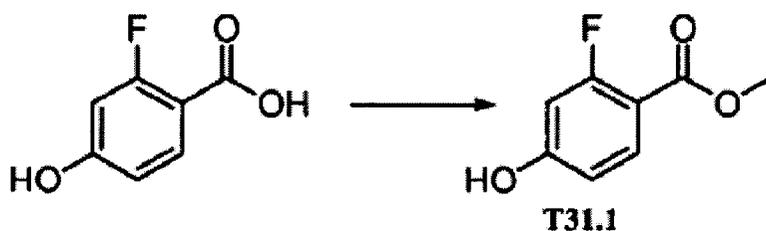
[2'-Fluoro-5'-metoxi-2-(1-metoxi-2,2-dimetil-but-3-enil)-bifenil-4-il]-metanol (T30.6). Se sintetizó el compuesto T30.6 a partir de T30.5 mediante un método análogo al usado para preparar el compuesto T15.4 a partir de T15.3. EM ESI m/e: 345,2 (M+H)⁺.



5

4-Clorometil-2'-fluoro-5'-metoxi-2-(1-metoxi-2,2-dimetil-but-3-enil)-bifenilo (T30). Se sintetizó el compuesto T30 a partir de T30.6 mediante un método análogo al método usado para preparar el compuesto T15 a partir de T15.4. EM ESI m/e: 363,2 (M+H)⁺.

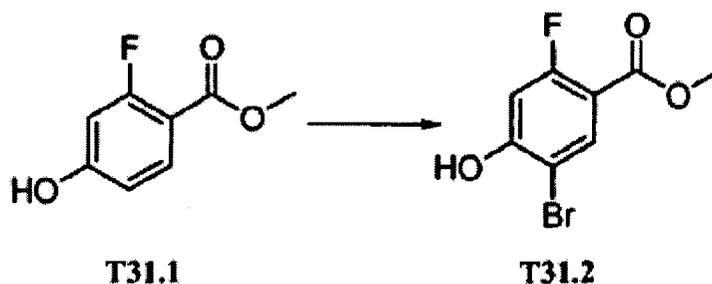
Producto intermedio T31



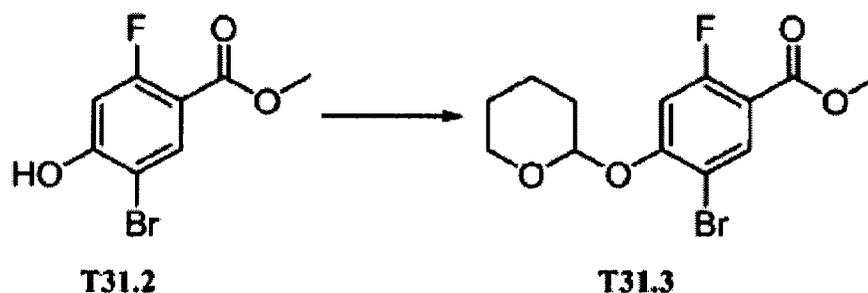
10

15

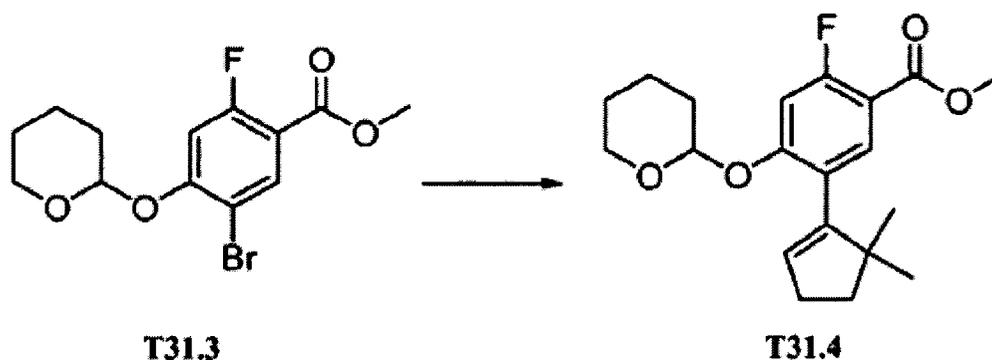
2-Fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (T31.1). A un matraz de fondo redondo que contenía ácido 2-fluoro-4-hidroxibenzoico (5,34 g, 34,19 mmol) (disponible comercialmente de Matrix Scientific y TCI America) se le añadió una disolución fría de MeOH (50 ml) y ácido sulfúrico (2,0 ml). Se calentó la mezcla hasta 80°C y se monitorizó con CCF. Tras 20,5 horas, se eliminó el disolvente y se diluyó la mezcla con dietil éter. Se lavó la fase orgánica cuidadosamente dos veces con NaHCO₃ acuoso, saturado, una vez con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente orgánico a vacío para proporcionar T31.1 como un sólido de color blanco (5,82, rendimiento del 85%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,79 (1H, s), 7,75 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 13,1, 2,2 Hz), 3,78 (3H, s).



5-Bromo-2-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (T31.2). A una disolución de T31.1 (2,03 g, 11,9 mmol) en ácido acético (65 ml) se le añadió una disolución previamente mezclada de bromo (0,67 ml, 13,1 mmol) en ácido acético (10 ml). Se agitó la mezcla a 45°C y se monitorizó con CCF y CL-EM. Tras 18 horas, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se añadió salmuera al residuo y se extrajo la mezcla tres veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar T31.2 como un sólido de color blanco (2,12 g, rendimiento del 71%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,13 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,82 (1H, d, J = 11,3 Hz), 6,04 (1H, s), 3,92 (3H, s).

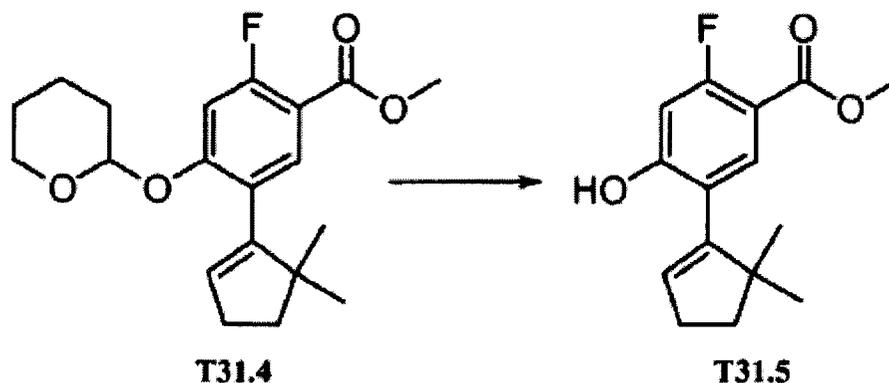


10 5-Bromo-2-fluoro-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)benzoato de metilo (T31.3). A un matraz de fondo redondo que contenía T31.2 (13,15 g, 52,8 mmol) en DCM seco (90 ml) se le añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (10 ml, 110 mmol) seguido por PPTS (0,13 g, 0,53 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta un reflujo suave (50°C) y se monitorizó con CCF y CL-EM. Tras 24 horas, se concentró la reacción a presión reducida y después se diluyó con MeOH. Tras la concentración, se calentó el residuo en un matraz de fondo redondo que contenía MeOH en el evaporador rotatorio (sin vacío) a 40°C. Tras aproximadamente 30 minutos, se concentró la disolución hasta un volumen de aproximadamente 5 ml. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró el sólido de color blanco y se aclaró una vez con MeOH para proporcionar T31.3 (13,35 g, rendimiento del 76%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,25 (1H, m), 6,96 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,56 (1H, m), 3,91 (3H, s), 3,79 (1H, td, J = 11,1, 2,5 Hz), 3,65 (1H, d, J = 10,6 Hz), 2,23 (2H, m), 1,96 (3H, m), 1,68 (1H, m).



20 5-(5,5-Dimetilciclopent-1-enil)-2-fluoro-4-(tetrahydro-2H-piran-2-iloxi)benzoato de metilo (T31.4). Se purgó una mezcla con agitación de T31.3 (10,33 g, 31,0 mmol), S-Phos triturado (2,55 g, 6,21 mmol), acetato de paladio (0,70 g, 3,11 mmol) y fosfato de potasio, tribásico (16,49 g, 77,7 mmol) en DMF (75 ml) y agua (4 ml) con argón y se colocó a vacío y se repitió el proceso tres veces. Antes de calentar, se añadió 2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (T2.2) (8,96 g, 40,4 mmol) mediante jeringa. Entonces se calentó la mezcla a 75°C. Tras 21 horas, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron dos veces con salmuera. Tras secar sobre sulfato de sodio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía

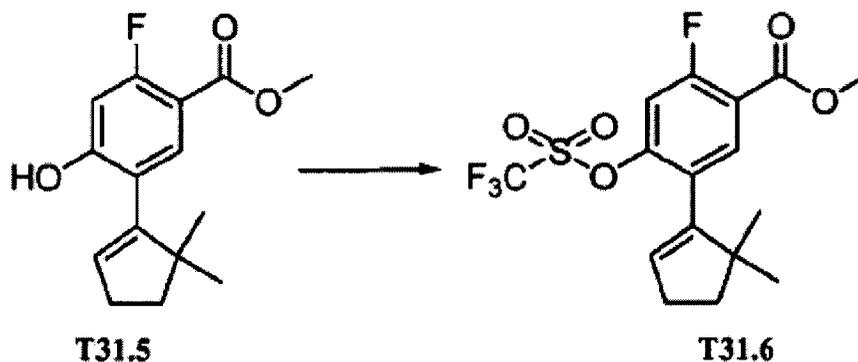
ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-10%/hexano) para proporcionar T31.4 (5,65 g, rendimiento del 52%). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,63 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 13,3$ Hz), 5,55 (1H, t, $J = 2,3$ Hz), 5,43 (1H, t, $J = 2,7$ Hz), 3,90 (3H, s), 3,82 (1H, m), 3,67 (1H, m), 2,41 (2H, td, $J = 7,0, 2,3$ Hz), 1,97 (5H, m), 1,79 (3H, m), 1,07 (6H, d, $J = 13,7$ Hz).



5

5-(5,5-Dimetilciclopent-1-enil)-2-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (T31.5). A una mezcla con agitación de T31.4 (5,65 g, 16,2 mmol) en MeOH (60 ml) se le añadió PPTS (0,42 g, 1,69 mmol). Se calentó la mezcla hasta 50°C y se monitorizó con CCF y CLEM. Tras 19 horas, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y entonces se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0-15% en hexanos) para proporcionar T31.5 como un sólido de color blanco (3,47 g, rendimiento del 81%). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,69 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,71 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 5,93 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 5,80 (1H, t, $J = 2,4$ Hz), 3,90 (3H, s), 2,54 (2H, m), 1,93 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,11 (6H, s).

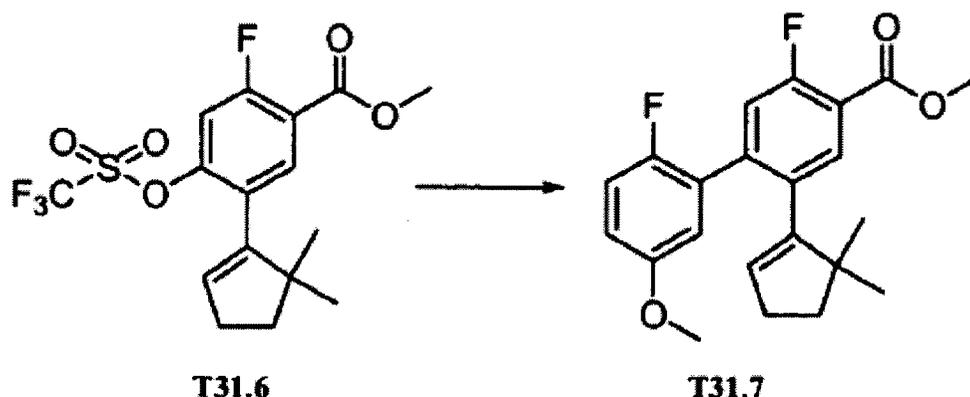
10



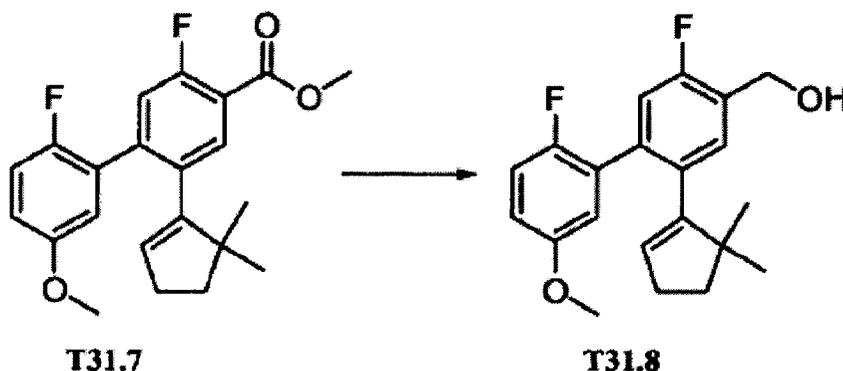
5-(5,5-Dimetilciclopent-1-enil)-2-fluoro-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de metilo (T31.6). A una disolución con agitación de T31.5 (0,80 g, 3,02 mmol) en DCM seco (15 ml) se le añadieron TEA (1,0 ml, 7,19 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (38,1 mg, 0,312 mmol). Tras aproximadamente 20 minutos, se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (1,30 g, 3,64 mmol) en porciones. Tras completarse la adición, se agitó la disolución a temperatura ambiente y se monitorizó con CCF y CL-EM. Tras 19 horas, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y se purificó el residuo resultante sobre cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc al 0-10% en hexanos para proporcionar T31.6 como un aceite incoloro (1,05 g, rendimiento del 88%). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,84 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 10,2$ Hz), 5,79 (1H, t, $J = 2,3$ Hz), 3,96 (3H, s), 2,47 (2H, td, $J = 7,0, 2,3$ Hz), 1,91 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,08 (6H, s).

15

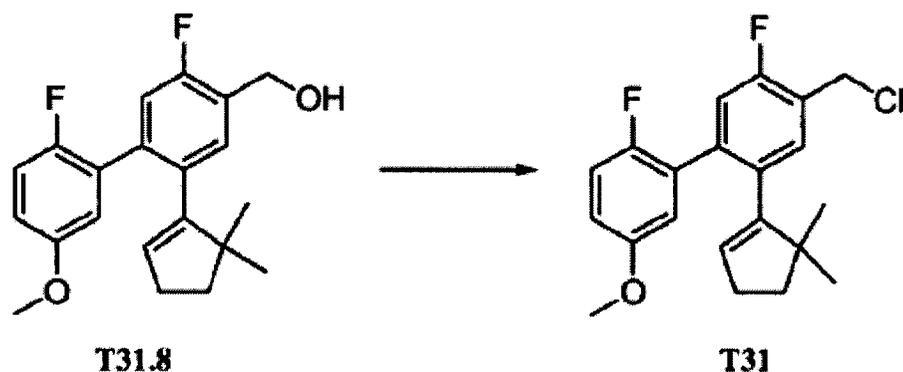
20



2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T31.7). A una disolución con agitación de T31.6 (1,05 g, 2,65 mmol) en DMF (5 ml) a 23°C se le añadieron ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (0,90 g, 5,32 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) y carbonato de potasio (1,10 g, 7,96 mmol) seguido por tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,31 g, 0,27 mmol). Se calentó la mezcla hasta 90°C. Tras 17 horas, se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y después se diluyó con agua. Tras extraer tres veces con EtOAc, se concentró la mezcla a vacío y entonces se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 0%-10%/hexano) para dar T31.7 como un aceite transparente que se usó sin purificación adicional (0,92 g, rendimiento del 93%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,79 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,13 (1H, d, J = 11,3 Hz), 6,99 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,84 (1H, dt, J = 8,7, 3,7 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 5,9, 3,1 Hz), 5,55 (1H, s), 3,96 (3H, s), 3,79 (3H, s), 2,27 (2H, td, J = 7,1, 2,5 Hz), 1,67 (2H, t, J = 7,0 Hz), 0,84 (6H, s).

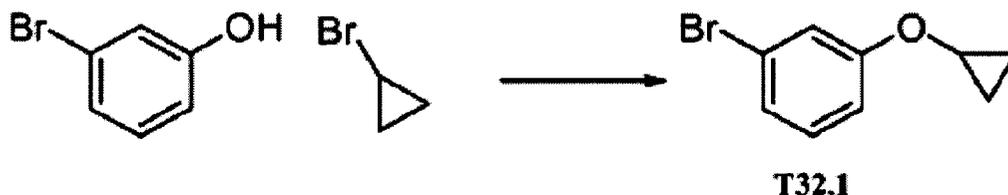


(2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T31.8). A una disolución enfriada de T31.7 (0,92 g, 2,47 mmol) en THF seco (15 ml) a 0°C se le añadió LAH (1,0 M en THF) (5,0 ml, 5,0 mmol) gota a gota. Tras completarse la adición, se mantuvo la reacción a 0°C y se monitorizó mediante CCF y CLEM. Tras 45 minutos, se añadió NaOH 1 N para extinguir la reacción (se produjo desprendimiento de gas). Se extrajo la disolución resultante tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice 60, eluido con EtOAc al 0%-50% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron para proporcionar T31.8 como un aceite incoloro (0,70 g, rendimiento del 82%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,30 (1H, m), 7,05 (1H, dd, J = 10,6, 1,1 Hz), 6,97 (1H, t, J = 8,9 Hz), 6,83 (2H, m), 5,52 (1H, td, J = 2,4, 0,9 Hz), 4,81 (2H, s), 3,76 (3H, s), 2,25 (2H, td, J = 7,1, 2,4 Hz), 1,76 (1H, s. a.), 1,69 (2H, m), 0,85 (6H, s).

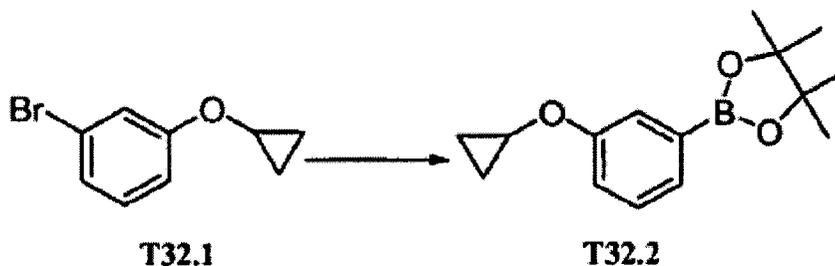


- 4-(Clorometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',5-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (T31). A una disolución de T31.8 (0,17 g, 0,48 mmol) en DCM seco (2,0 ml) y DMF seca (0,020 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,080 ml, 1,1 mmol) gota a gota a 0°C. Se calentó la disolución resultante hasta temperatura ambiente y se monitorizó con CCF y CLEM. Tras 45 minutos, se concentró la reacción y entonces se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-5%/hexano) para producir T31 como un aceite incoloro (0,16 g, rendimiento del 93%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,29 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,08 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,98 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,85 (2H, m), 5,56 (1H, s), 4,69 (2H, s), 3,77 (3H, s), 2,27 (2H, td, J = 7,0, 2,7 Hz), 1,68 (2H, t, J = 7,0 Hz), 0,86 (6H, s).

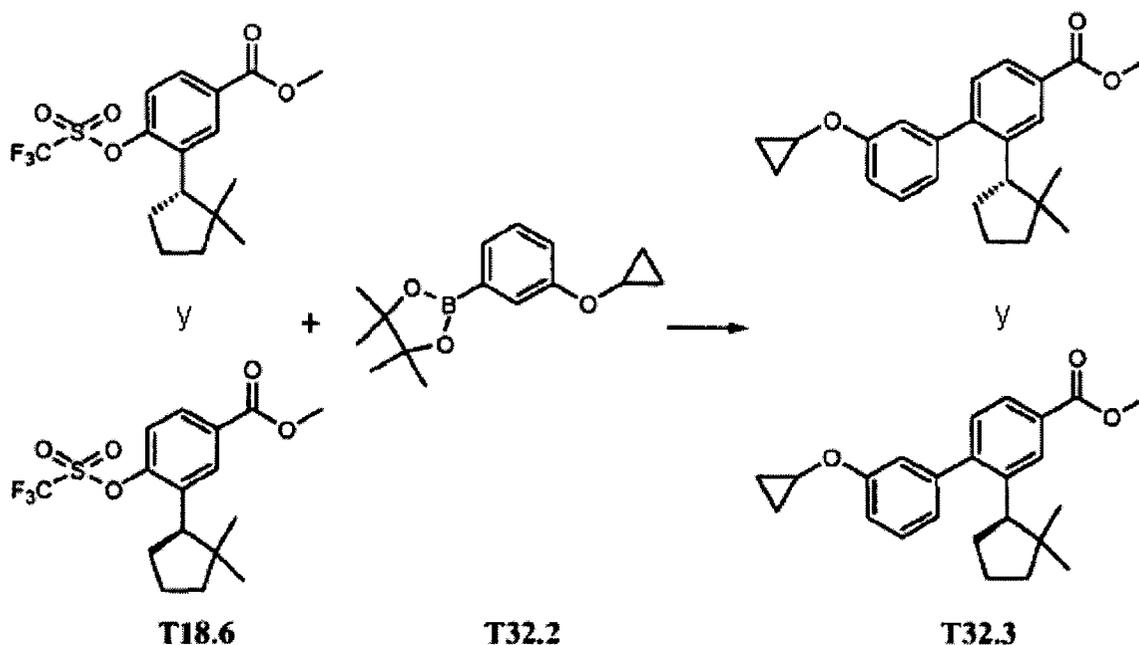
Producto intermedio T32



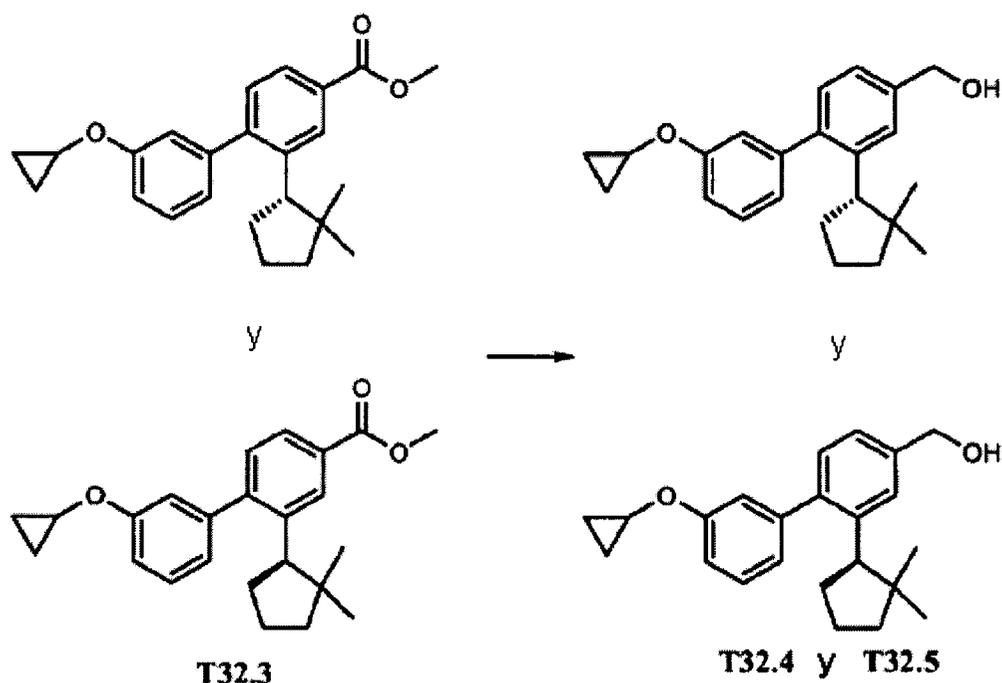
- 3-Bromofenil ciclopropil éter (T32.1). A una disolución de 3-bromofenol (0,57 g, 3,29 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) en DMF seca (5,0 ml) se le añadieron bromuro de ciclopropilo (0,53 ml, 6,62 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.), yoduro de sodio (50,1 mg, 0,334 mmol) y Cs₂CO₃ (3,2 g, 9,86 mmol). Se calentó la mezcla de reacción en un tubo de presión hasta 150°C. Tras 19 horas, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-5%/hexano) para producir T32.1 como un aceite incoloro (144 mg, rendimiento del 21%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,29 (1H, m), 7,19 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 7,8 Hz), 3,74 (1H, ddd, J = 8,9, 5,8, 3,3 Hz), 0,81 (4H, ddd, J = 11,2, 9,0, 8,8 Hz).



- 2-(3-(Ciclopropiloxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (T32.2). Se purgó una mezcla con agitación de T32.1 (0,144 g, 0,676 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,189 g, 0,745 mmol), acetato de potasio (0,2007 g, 2,04 mmol) y aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-DCM (25,3 mg, 0,0346 mmol) en 1,4-dioxano seco (3,0 ml) tres veces con argón y se colocó a vacío tres veces. Se calentó la mezcla hasta 100°C y se monitorizó con CL-EM y CCF. Tras 21 horas, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se filtró a través de adyuvante de filtración de Celite®. Se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-10%/hexano) para producir T32.2 como un aceite incoloro (72 mg, rendimiento del 41%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,51 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,34 (1H, m), 7,14 (1H, dd, J = 7,6, 2,2 Hz), 3,80 (1H, ddd, J = 8,8, 5,9, 3,3 Hz), 1,36 (12H, s), 0,82 (4H, m).



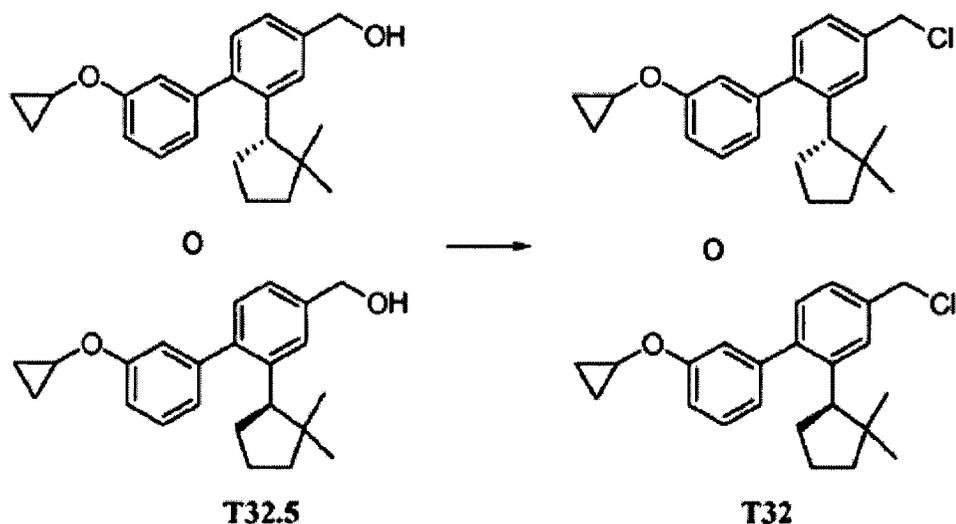
3'-(Ciclopropiloxi)-2-(2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T32.3). A una disolución con agitación de T18.6 (438,2 mg, 1,15 mmol) en DMF seca (5,0 ml) a 23°C se le añadió carbonato de potasio (480,3 mg, 3,47 mmol) seguido por tetrakis(trifenilfosfina)paladio (140,2 mg, 0,121 mmol). Se purgó la mezcla tres veces con argón y se colocó a vacío tres veces. Antes de calentar, se añadió T32.2 (523,1 mg, 2,01 mmol) mediante jeringa y después se calentó la mezcla hasta 90°C. Tras 19 horas, CLEM mostró que la reacción era completa. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y después se diluyó con agua. Tras extraer tres veces con EtOAc, se concentró la mezcla a vacío y entonces se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 0%-10%/hexano) para producir T32.3 como un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional (411,5 mg, rendimiento del 98%). EM ESI (pos.) m/e: 365,0 (M+H)⁺.



(S)-(3'-Ciclopropoxi-2-(2,2-dimetilciclopentil)bifenil-4-il)metanol y (R)-(3'-ciclopropoxi-2-(2,2-dimetilciclopentil)bifenil-4-il)metanol (T32.4 y T32.5). A una disolución enfriada de T32.3 (0,4115 g, 1,129 mmol) en THF seco (10 ml) a 0°C se le añadió LAH (1,0 M en THF) (2,30 ml, 2,3 mmol) gota a gota. Tras completarse la adición, se mantuvo la reacción a 0°C y se monitorizó mediante CCF y CLEM. Tras 45 minutos, se añadió NaOH 1 N para extinguir la reacción. Se

extrajo la mezcla resultante tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-50% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron para proporcionar un aceite incoloro (317,1 mg, rendimiento del 83%, EM ESI (pos.) m/e: 319,0 (M-H₂O)⁺). Entonces se separó la mezcla de enantiómeros mediante cromatografía quiral sobre una columna de cromatografía CHIRALCEL® OD (IPA al 3% en hexano) para proporcionar T32.4 (primer pico) y T32.5 (segundo pico).

5

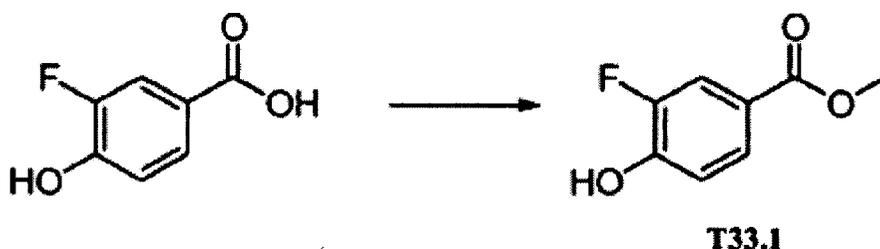


4-(Clorometil)-3'-(ciclopropiloxi)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-3'-(ciclopropiloxi)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-1,1'-bifenilo (T32). A una disolución de T32.5 (0,1335 g, 0,397 mmol) en DCM seco (4 ml) y DMF seca (0,03 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,07 ml, 0,96 mmol) a 0°C. Se calentó la disolución resultante hasta temperatura ambiente y se monitorizó con CCF y CLEM. Tras 45 minutos, se concentró la reacción y entonces se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-5%/hexano) para producir T32 como un aceite incoloro (118,3 mg, rendimiento del 84%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,39 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,34 (1H, m), 3,78 (1H, m), 3,15 (1H, dd, J = 10,4, 3H, m), 7,01 (1H, dd, J = 7,8, 3,1 Hz), 6,98 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 7,4 Hz), 4,69 (2H, m, 8,4 Hz), 2,13 (2H, m), 1,88 (1H, m), 1,72 (1H, m), 1,59 (1H, m), 1,41 (1H, m), 0,82 (6H, m), 0,58 (3H, s).

10

15

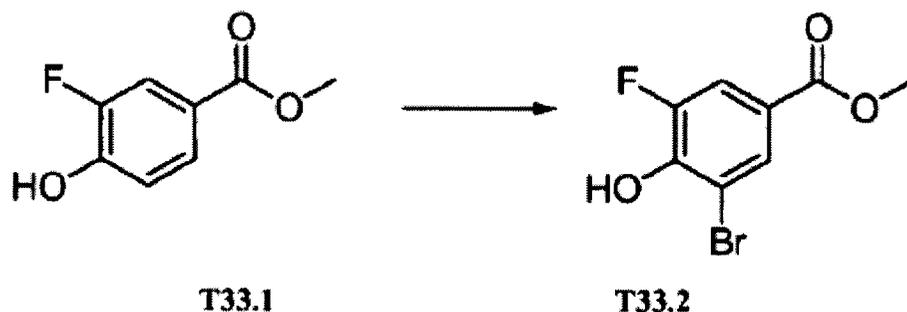
Producto intermedio T33



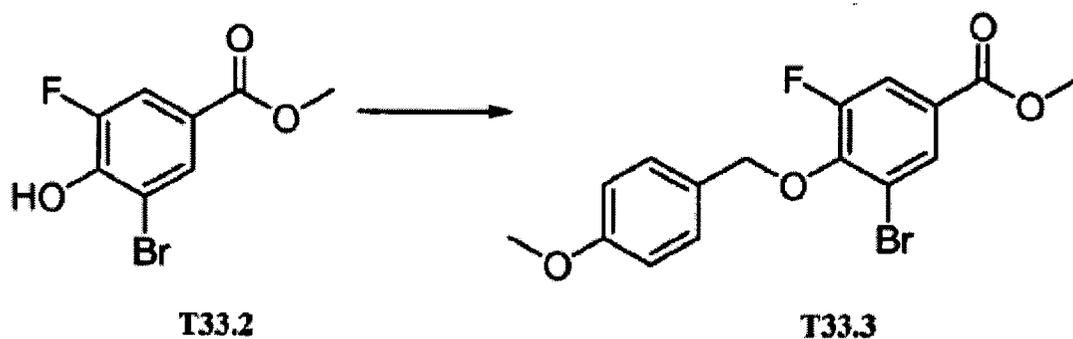
3-Fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (T33.1). A un matraz de fondo redondo que contenía ácido 3-fluoro-4-hidroxibenzoico (5,03 g, 32,22 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) se le añadió una disolución fría de MeOH (50,0 ml) y ácido sulfúrico (2,0 ml). Se calentó la mezcla hasta 80°C y se monitorizó con CCF. Tras 20,5 horas, se eliminó el disolvente y se diluyó la mezcla con dietil éter. Se lavó la fase orgánica cuidadosamente dos veces con NaHCO₃ acuoso saturado y una vez con salmuera. Entonces se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente orgánico a vacío para producir T33.1 como un sólido de color blanco (4,79 g, rendimiento del 87%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,81 (2H, m), 7,06 (1H, t, J = 8,4 Hz), 5,62 (1H, d, J = 4,3 Hz), 3,91 (3H, s).

20

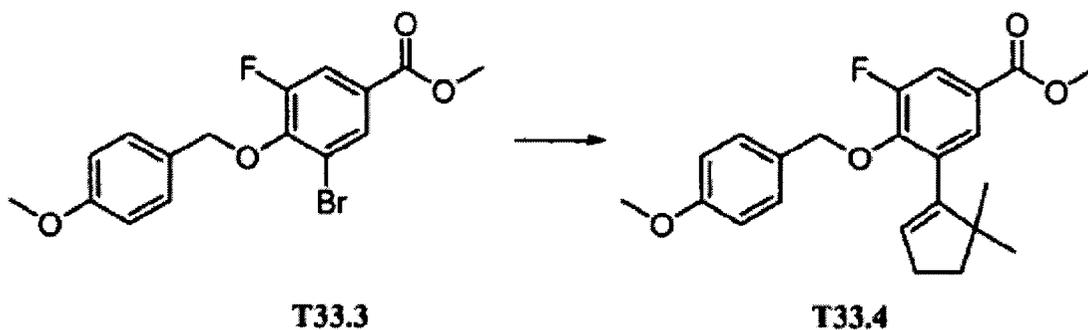
25



5 3-Bromo-5-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (T33.2). Se añadió bromo (1,60 ml, 31,1 mmol) gota a gota con agitación a lo largo de 30 minutos a una disolución enfriada con hielo de T33.1 (4,79 g, 28,1 mmol) en una mezcla 1:1 de DCM (20 ml) y ácido acético (20 ml). Tras completarse la adición, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se monitorizó con CCF y CL-EM. Tras agitar a temperatura ambiente durante 40 horas, se diluyó la mezcla con EtOAc y después se lavó la disolución resultante dos veces con Na₂SO₃ acuoso, saturado, una vez con agua y una vez con salmuera. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, se obtuvo el sólido de color blanco T33.2 (6,69 g, rendimiento del 95%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,05 (1H, m), 7,75 (1H, dd, J = 10,6, 2,0 Hz), 6,12 (1H, s), 3,94 (3H, s).



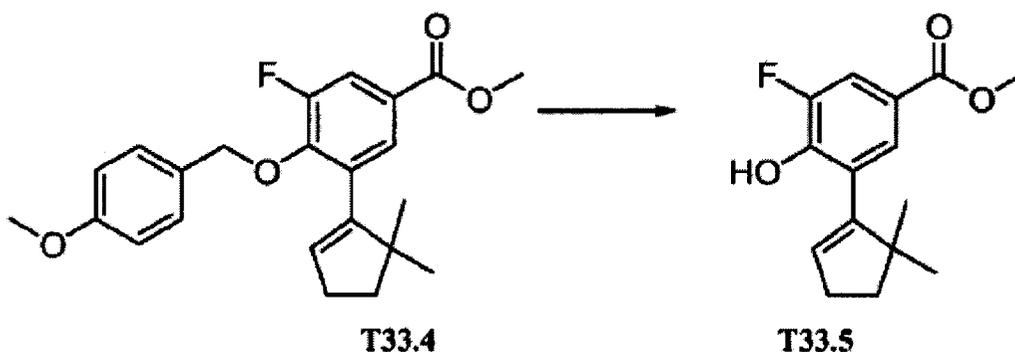
10 3-Bromo-5-fluoro-4-(((4-(metiloxi)fenil)-metil)oxi)benzoato de metilo (T33.3). A un vial que contenía T33.2 (0,64 g, 2,58 mmol) en 5,0 ml de DMF seca se le añadió Cs₂CO₃ (1,10 g, 3,36 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se añadió 4-metoxibromuro de bencilo (0,45 ml, 3,1 mmol). Tras 4 horas, se diluyó la reacción con agua y después se extrajo cinco veces con EtOAc. Entonces se lavaron las fases orgánicas combinadas una vez con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separó el sólido mediante filtración y se concentró el disolvente. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-40%/hexano) para producir T33.3 como un sólido de color blanco (679,1 mg, rendimiento del 71%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,02 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 11,5, 2,2 Hz), 7,42 (2H, m, J = 8,6 Hz), 6,90 (2H, m), 5,20 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,82 (3H, s).



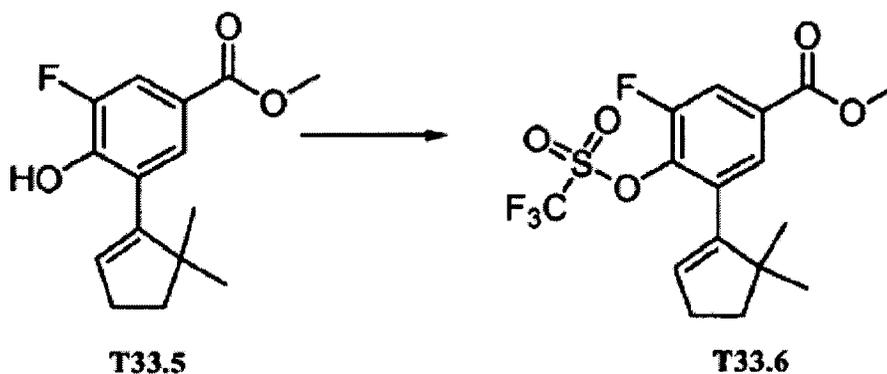
20 3-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-5-fluoro-4-(((4-(metiloxi)fenil)metil)oxi)benzoato de metilo (T33.4). Se purgó una mezcla con agitación de T33.3 (1,63 g, 4,420 mmol), S-Phos triturado (0,36 g, 0,88 mmol), acetato de paladio (0,10 g, 0,45 mmol) y fosfato de potasio tribásico (2,35 g, 11,06 mmol) en DMF (13 ml) y agua (0,4 ml) con argón y se colocó a vacío y se repitió el proceso tres veces. Antes de calentar, se añadió 2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (T2.2) (1,47 g, 6,63 mmol) mediante jeringa y después se calentó la mezcla

25

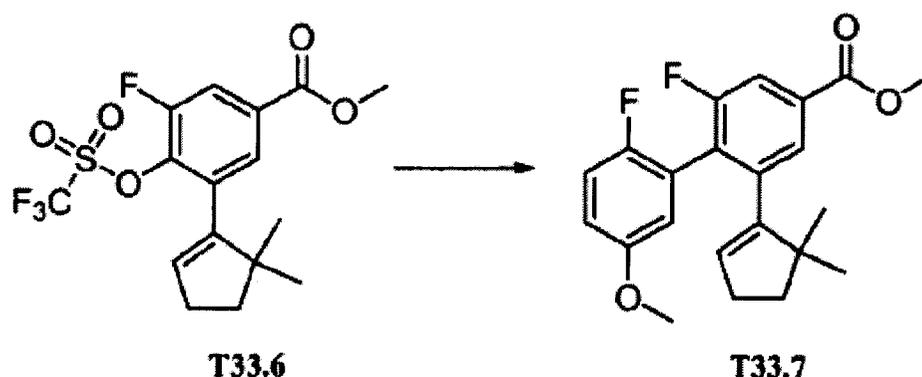
hasta 75°C. Tras 18 horas, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron dos veces con salmuera. Tras secar sobre sulfato de sodio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida. Se purificó el residuo sobre una columna de gel de sílice de 40 g (EtOAc al 0-10% en hexanos) para producir T33.4 como un sólido de color blanco (1,12 g, rendimiento del 66%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,69 (1H, dd, J = 11,7, 2,3 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 2,0, 1,2 Hz), 7,31 (2H, m), 6,88 (2H, m), 5,56 (1H, t, J = 2,5 Hz), 5,01 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,82 (3H, s), 2,42 (2H, td, J = 7,0, 2,7 Hz), 1,86 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,06 (6H, s).



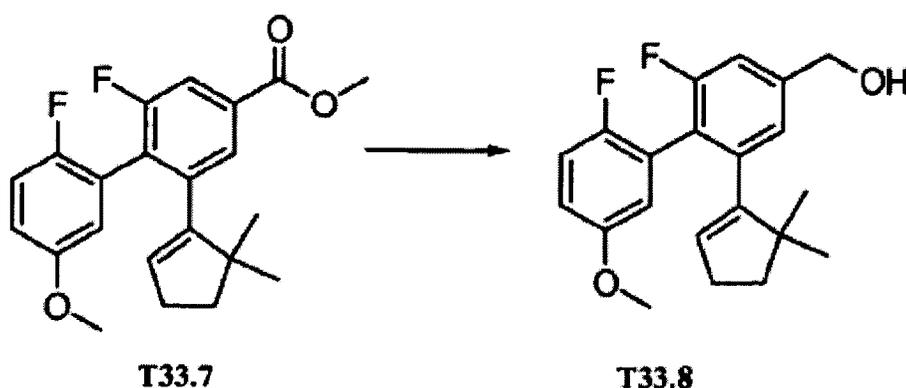
3-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-5-fluoro-4-hidroxi-benzoato de metilo (T33.5). A un matraz que contenía T33.4 (1,12 g, 2,93 mmol) se le añadió una disolución previamente mezclada de DCM (14 ml) y TFA (1 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente y se monitorizó con CCF y CL-EM. Tras 1 hora, se diluyó la reacción con DCM y después se lavó una vez con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. Tras lavar, se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-50% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron para proporcionar un aceite incoloro que solidificó como T33.5 y que se usó sin purificación adicional (732,6 mg, rendimiento del 95%).



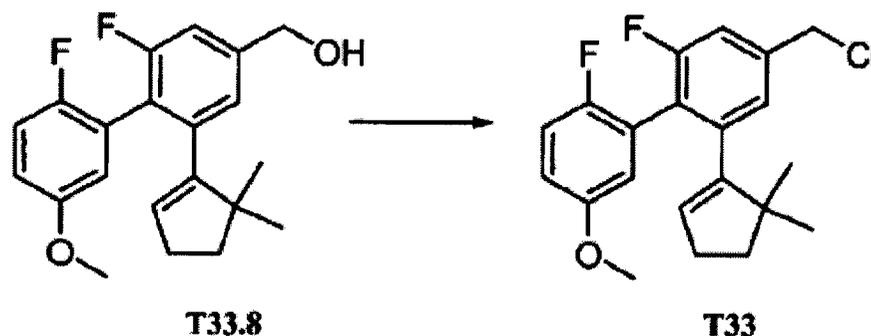
3-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-5-fluoro-4-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)benzoato de metilo (T33.6). A una disolución con agitación de T33.5 (0,7326 g, 2,77 mmol) en DCM seco (15 ml) se le añadieron TEA (0,78 ml, 5,60 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,0354 g, 0,29 mmol). Tras aproximadamente 20 minutos, se añadió N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (1,20 g, 3,36 mmol) en porciones. Tras completarse la adición, se agitó la disolución a temperatura ambiente y se monitorizó con CCF y CL-EM. Tras 19 horas, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y entonces se purificó el producto así obtenido sobre cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc al 0-10% en hexanos para producir T33.6 como un aceite incoloro (946,4 mg, rendimiento del 86%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,82 (1H, dd, J = 9,9, 2,1 Hz), 7,75 (1H, m), 5,87 (1H, t, J = 2,4 Hz), 3,95 (3H, s), 2,49 (2H, td, J = 7,1, 2,4 Hz), 1,92 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,11 (6H, s).



2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T33.7). Se purgó una mezcla con agitación de T33.6 (0,9464 g, 2,39 mmol), S-Phos triturado (0,1977 g, 0,482 mmol), acetato de paladio (0,0555 g, 0,247 mmol), ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (0,8114 g, 4,77 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) y fosfato de potasio tribásico (1,2888 g, 6,072 mmol) en DMF seca (7,000 ml) con argón y se colocó a vacío y se repitió el proceso tres veces. Entonces se calentó la mezcla hasta 75°C y se agitó la reacción durante 21 horas. Entonces se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron dos veces con salmuera. Tras secar sobre sulfato de sodio anhidro y filtrar, se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida. Se purificó el residuo sobre una columna de gel de sílice de 80 g (EtOAc al 0-20% en hexanos) para producir T33.7 como un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional (850,5 mg, rendimiento del 95%). EM ESI (pos.) m/e: 373,0 (M+H)⁺.

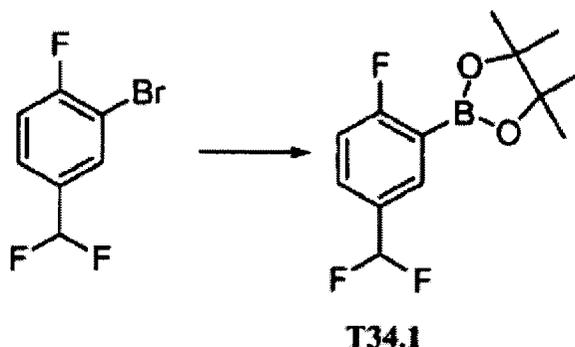


(2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T33.8). A una disolución enfriada de T33.7 (0,1435 g, 0,385 mmol) en THF seco (9 ml) a 0°C se le añadió LAH (1,0 M en THF) (0,8 ml, 0,80 mmol) gota a gota. Tras completarse la adición, se mantuvo la reacción a 0°C y se monitorizó mediante CCF y CLEM. Tras 45 minutos, se añadió NaOH 1 N para extinguir la reacción (se produjo desprendimiento de gas) y se extrajo la disolución resultante tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-50% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron para proporcionar T33.8 como un aceite incoloro (114,9 mg, rendimiento del 87%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,12 (1H, dd, J = 9,8, 1,6 Hz), 7,04 (2H, m), 6,84 (1H, dt, J = 9,0, 3,5 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 5,5, 3,1 Hz), 5,50 (1H, t, J = 2,3 Hz), 4,74 (2H, s), 3,76 (3H, s), 2,24 (2H, td, J = 7,0, 2,3 Hz), 1,75 (5H, m), 0,97 (3H, s), 0,78 (3H, s).

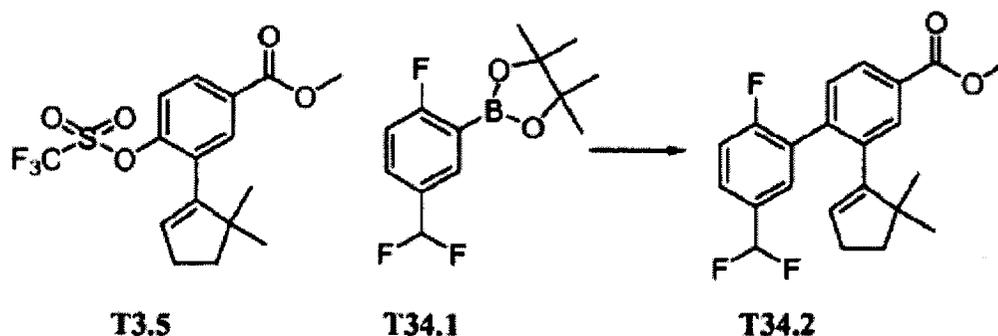


4-(Clorometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2',6-difluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (T33). A una disolución de T33.8 (0,1149 g, 0,334 mmol) en DCM seco (4 ml) y DMF seca (0,03 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,05 ml, 0,685 mmol) a 0°C. Se calentó la disolución resultante hasta temperatura ambiente y se monitorizó con CCF y CLEM. Tras 45 minutos, se concentró la reacción y entonces se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-5%/hexano) para producir T33 como un aceite incoloro (35,6 mg, rendimiento del 29%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,14 (1H, dd, J = 9,4, 1,6 Hz), 7,06 (1H, s), 7,00 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,85 (1H, dt, J = 9,0, 3,7 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 5,5, 3,1 Hz), 5,53 (1H, t, J = 2,3 Hz), 4,61 (2H, s), 3,76 (3H, s), 2,25 (2H, td, J = 7,1, 2,5 Hz), 1,73 (2H, m), 0,97 (3H, s), 0,78 (3H, s).

10 Producto intermedio T34

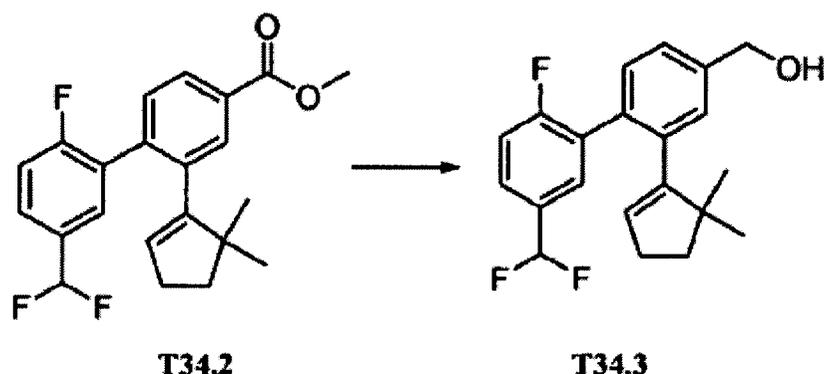


2-(5-(Difluorometil)-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (T34.1). Se purgó una mezcla con agitación de 1-bromo-5-difluorometil-2-fluorobenceno (disponible comercialmente de Oakwood Products, Inc.) (2,0231 g, 8,991 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,5123 g, 9,893 mmol), aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-DCM (0,3688 g, 0,4516 mmol) y acetato de potasio (2,6504 g, 27,01 mmol) en 1,4-dioxano seco (35 ml) con argón y se colocó a vacío y se repitió el proceso de purgado-vacío tres veces. Se calentó la mezcla hasta 90°C y se monitorizó con CL-EM y CCF. Tras 18 horas, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y después se filtró a través de adyuvante de filtración de Celite®. Se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida y se purificó el residuo sobre una columna de gel de sílice de 40 g (EtOAc al 0-10% en hexanos) para producir T34.1 como un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional (1,6019 g, rendimiento del 65%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,89 (1H, td, J = 2,7, 1,2 Hz), 7,63 (1H, m), 7,09 (1H, t, J = 8,6 Hz), 6,62 (1H, t), 1,35 (12H, s).

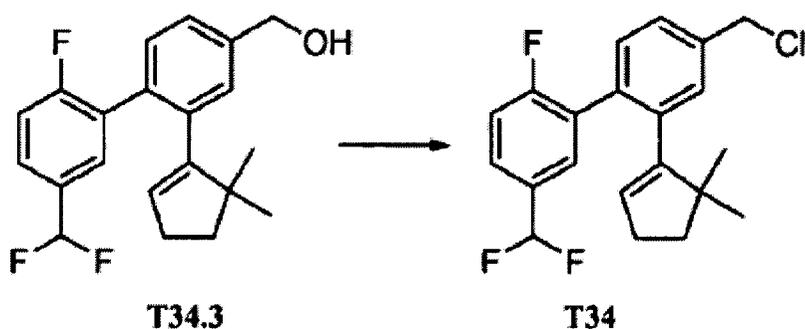


5'-(Difluorometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T34.2). A una disolución con agitación de T3.5 (1,1209 g, 2,962 mmol) en DMF seca (10 ml) a 23°C se le añadieron carbonato de

potasio (1,2262 g, 8,872 mmol) y después tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,3408 g, 0,2949 mmol). Se purgó la mezcla con argón y se colocó a vacío y se repitió el proceso de purgado y vacío tres veces. Antes de calentar, se añadió T34.1 (1,6019 g, 5,888 mmol) mediante jeringa y después se calentó la mezcla hasta 90°C. Tras 19 horas, CL-EM mostró que la reacción era completa. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y después se diluyó con agua. Tras extraer tres veces con EtOAc, se concentró la mezcla a vacío y entonces se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 0%-10%/hexano) para producir T34.2 como un aceite transparente (994,4 mg, rendimiento del 90%).¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,00 (1H, dd, J = 8,0, 1,8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,50 (3H, m), 7,16 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,63 (1H, t), 5,53 (1H, s), 3,96 (3H, s), 2,25 (2H, td, J = 7,0, 2,3 Hz), 1,65 (2H, t, J = 7,0 Hz), 0,85 (6H, s).

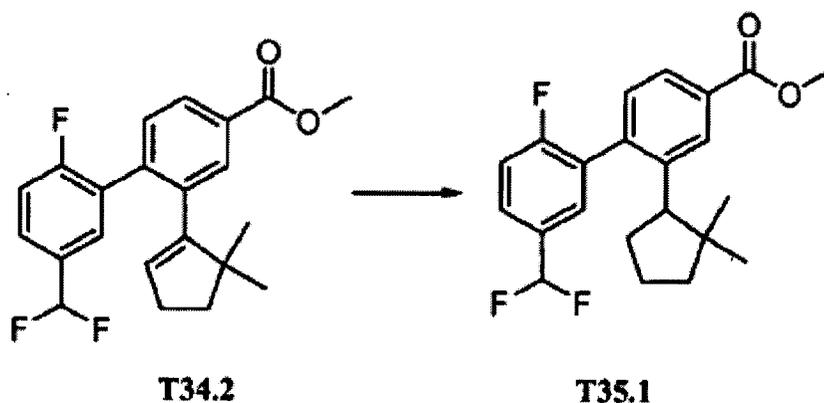


10 (5'-(Difluorometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T34.3). A una disolución enfriada de T34.2 (0,2349 g, 0,6274 mmol) en THF seco (5 ml) a 0°C se le añadió LAH (1,0 M en THF) (1,3 ml, 1,3 mmol) gota a gota. Tras completarse la adición, se mantuvo la reacción a 0°C y se monitorizó mediante CCF y CLEM. Tras 45 minutos, se añadió NaOH 1 N para extinguir la reacción (se produjo desprendimiento de gas). Se extrajo la disolución resultante tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-50% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron para dar un aceite incoloro como T34.3 (166,6 mg, rendimiento del 77%).¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,47 (2H, m), 7,38 (2H, m), 7,14 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,62 (1H, t), 5,50 (1H, td, J = 2,4, 1,0 Hz), 4,76 (2H, s), 2,23 (2H, td, J = 7,0, 2,3 Hz), 1,74 (3H, m), 0,85 (6H, s).

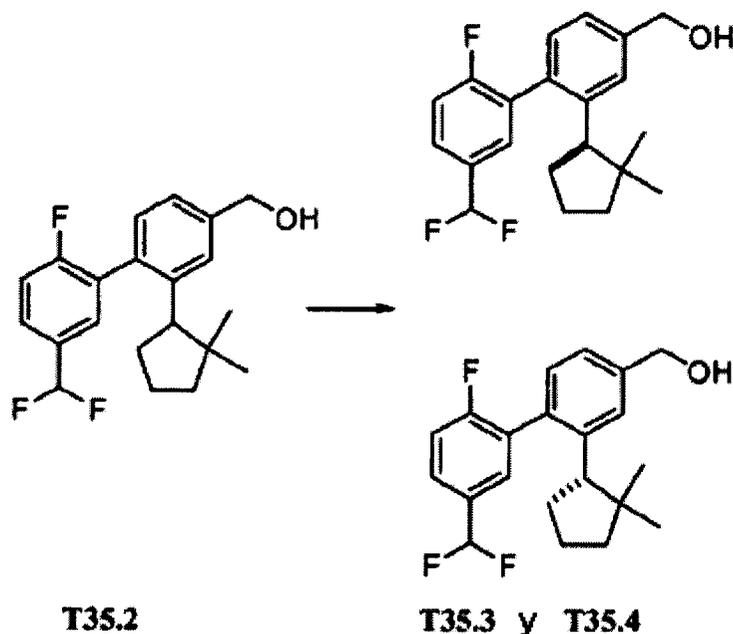
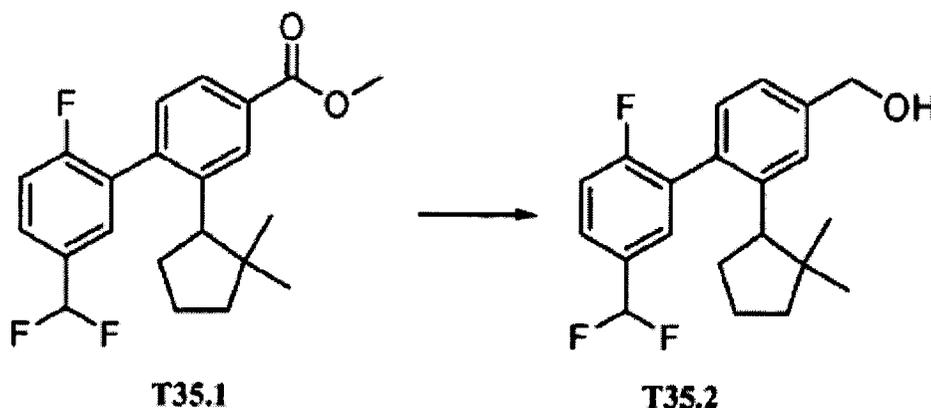


20 4-(Clorometil)-5'-(difluorometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-1,1'-bifenilo (T34). A una disolución de T34.3 (0,1666 g, 0,481 mmol) en DCM seco (3 ml) y DMF seca (0,06 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,07 ml, 0,96 mmol) a 0°C. Se calentó la disolución resultante hasta temperatura ambiente y se monitorizó con CCF y CLEM. Tras 45 minutos, se concentró la reacción y entonces se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-5%/hexano) para producir T34 (172,1 mg, rendimiento del 98%).¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,46 (2H, m), 7,39 (1H, m), 7,33 (1H, m), 7,28 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,17 (1H, m), 6,62 (1H, t), 5,51 (1H, td, J = 2,3, 1,0 Hz), 4,64 (2H, s), 2,24 (2H, td, J = 7,1, 2,4 Hz), 1,68 (2H, m), 0,85 (6H, s).

Productos intermedios T35A y T35B

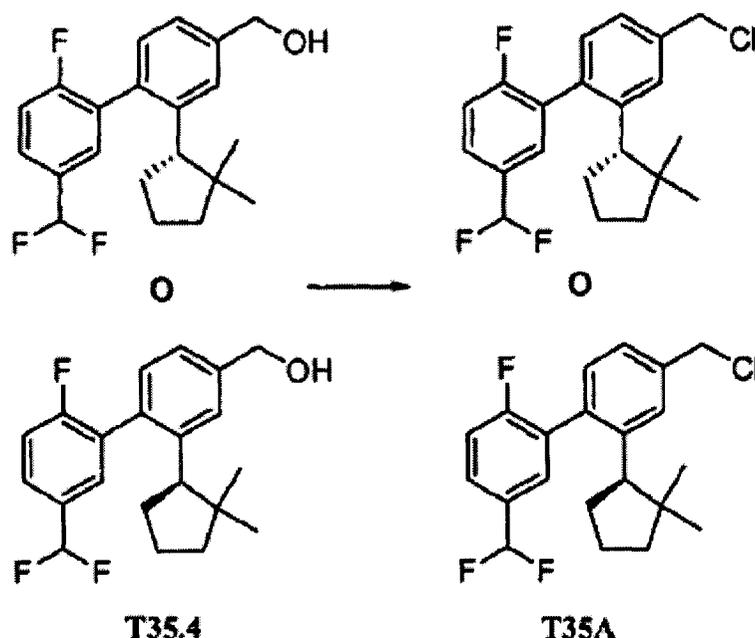


5 5'-(Difluorometil)-2-(2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T35.1). A un matraz seco que contenía T34.2 (0,8621 g, 2,303 mmol) en MeOH seco (10 ml) y EtOAc (2 ml) se le añadió paladio (al 10% en peso sobre carbono activado) (0,2455 g, 0,2307 mmol). Tras purgar, se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente. Se monitorizó la reacción con CCF y CL-EM. Tras 22,5 horas, se filtró la reacción a través de adyuvante de filtración de Celite®. Tras concentrar, se identificó el residuo como T35.1 y se usó sin purificación (863 mg, rendimiento del 99%). EM ESI (pos.) m/e: 376,9 (M+H)⁺.



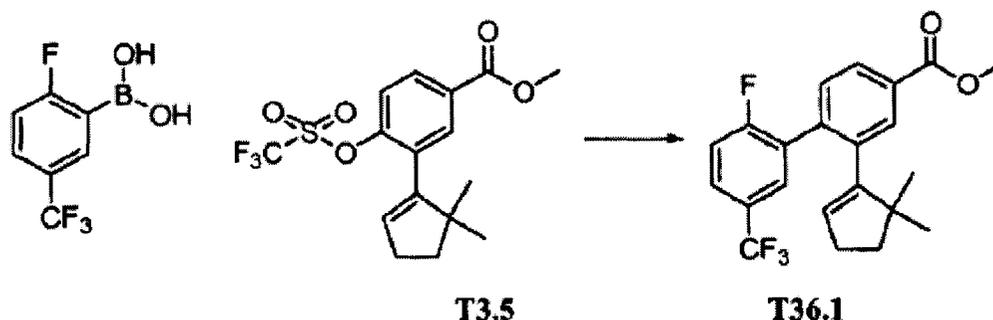
10 (5'-(Difluorometil)-2-(2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T35.2). A una disolución enfriada de T35.1 (0,8631 g, 2,293 mmol) en THF seco (15,4 ml) a 0°C se le añadió LAH (1,0 M en THF) (4,6 ml, 4,6 mmol) gota a gota. Tras completarse la adición, se mantuvo la reacción a 0°C y se monitorizó mediante CCF y CLEM. Tras 45 minutos, se añadió NaOH 1 N para extinguir la reacción (se produjo desprendimiento de gas). Se extrajo la

- 5 disolución resultante tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, entonces se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-100% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron para dar un aceite incoloro como T35.2 (617,1 mg, rendimiento del 77%). EM ESI (pos.) m/e: 331,0 (M-H₂O)⁺. Se logró la separación quiral de T35.2 sobre una columna CHIRALCEL® OD (IPA al 4% en hexano) para proporcionar T35.3 (pico 1) y T35.4 (pico 2). Se usaron ambos enantiómeros para sintetizar compuestos de ejemplo y ambos enantiómeros dieron compuestos activos.



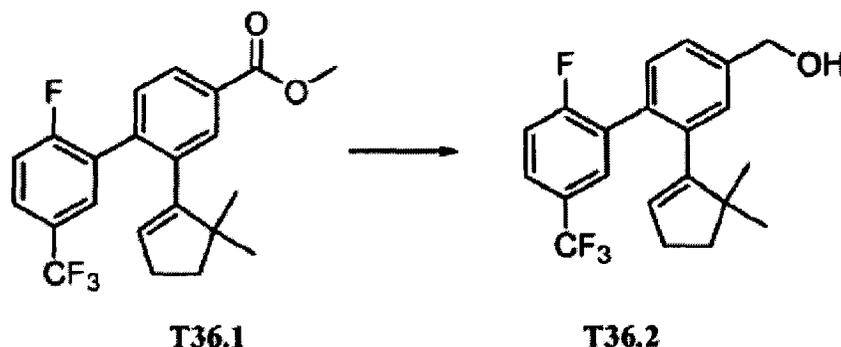
- 10 4-(Clorometil)-5'-(difluorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-5'-(difluorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenilo (T35A). A una disolución de T35.4 (0,2882 g, 0,827 mmol) en DCM seco (10,5 ml) y DMF seca (0,08 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,12 ml, 1,65 mmol) a 0°C. Se calentó la disolución resultante hasta temperatura ambiente y se monitorizó con CCF y CLEM. Tras 45 minutos, se concentró la reacción y entonces se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-5%/hexano) para producir T35A (272,1 mg, rendimiento del 90%).
- 15 4-(Clorometil)-5'-(difluorometil)-2-((1S)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenilo o 4-(clorometil)-5'-(difluorometil)-2-((1R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-1,1'-bifenilo (T35B). A una disolución de T35.3 (0,2798 g, 0,803 mmol) en DCM seco (10 ml) y DMF seca (0,076 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,12 ml, 1,65 mmol) a 0°C. Se calentó la disolución resultante hasta temperatura ambiente y se monitorizó con CCF y CLEM. Tras 45 minutos, se concentró la reacción y entonces se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-5%/hexano) para producir T35B (282,5 mg, rendimiento del 96%).
- 20

Producto intermedio T36

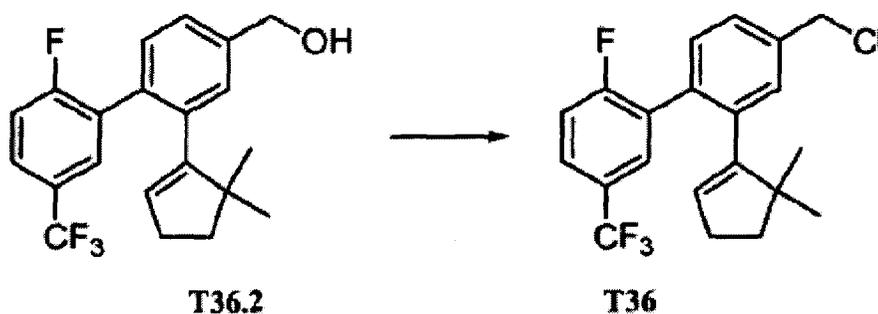


- 25 2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T36.1). A una disolución con agitación de T3.5 (0,7595 g, 2,007 mmol) en DMF (5 ml) a 23°C se le añadieron ácido 2-fluoro-5-(trifluorometil)fenilborónico (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) (0,8352 g, 4,017 mmol) y carbonato de potasio (0,8357 g, 6,047 mmol) seguido por tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,2364 g, 0,2046 mmol). Se calentó la mezcla hasta 90°C. Tras 17 horas, CLEM mostró que la reacción era completa. Se

enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y después se diluyó con agua. Tras extraer tres veces con EtOAc, se concentró la mezcla a vacío y entonces se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 0%-10%/hexano) para producir T36.1 como un aceite transparente que se usó sin purificación adicional (414,2 mg, rendimiento del 53%).

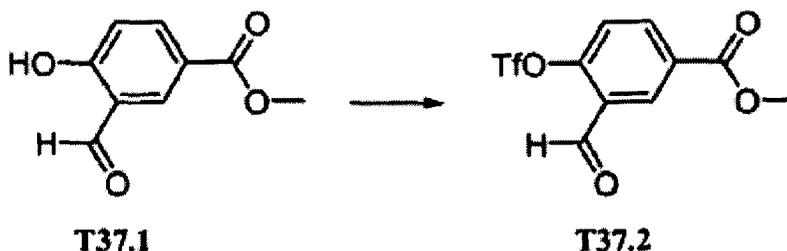


- 5 (2-(5,5-Dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(trifluorometil)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T36.2). A una disolución enfriada de T36.1 (0,4142 g, 1,056 mmol) en THF seco (7,8 ml) a 0°C se le añadió LAH (1,0 M en THF) (2,2 ml, 2,200 mmol) gota a gota. Tras completarse la adición, se mantuvo la reacción a 0°C y se monitorizó mediante CCF y CLEM. Tras 45 minutos, se añadió NaOH 1 N para extinguir la reacción (se produjo desprendimiento de gas). Se extrajo la disolución resultante tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-100% en hexanos).
- 10 Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron para producir T36.2 como un aceite incoloro (257,4 mg, rendimiento del 67%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,61 (2H, m), 7,40 (2H, m), 7,17 (1H, t, J = 8,8 Hz), 5,52 (1H, m), 4,77 (2H, s), 2,24 (2H, td, J = 7,0, 2,3 Hz), 1,71 (3H, m), 0,84 (6H, s).



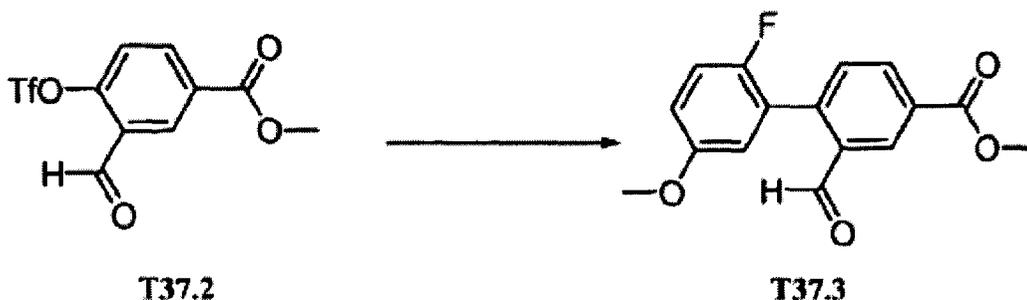
- 15 4-(Clorometil)-2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(trifluorometil)-1,1'-bifenilo (T36). A una disolución de T36.2 (0,2574 g, 0,706 mmol) en DCM seco (10 ml) y DMF seca (0,07 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,11 ml, 1,51 mmol) a 0°C. Se calentó la disolución resultante hasta temperatura ambiente y se monitorizó con CCF y CLEM. Tras 45 minutos, se concentró la reacción y entonces se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-5%/hexano) para producir T36 (242,8 mg, rendimiento del 90%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,60 (2H, m), 7,40 (1H, m), 7,35 (2H, m), 7,21 (1H, m), 5,52 (1H, td, J = 2,4, 0,9 Hz), 4,66 (2H, m), 2,24 (2H, td, J = 7,0, 2,3 Hz), 1,68 (2H, m), 0,84 (6H, s).
- 20

Producto intermedio T37

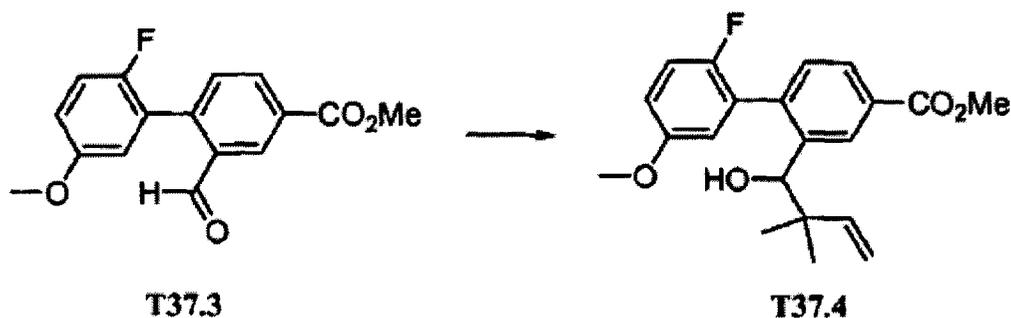


- 25 3-Formil-4-(trifluorometilsulfonyl)benzoato de metilo (T37.2). Se añadieron TEA (6,81 ml, 48,8 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,298 g, 2,44 mmol) a una disolución de 3-formil-4-hidroxibenzoato de metilo (T37.1) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) (4,40 g, 24,4 mmol) en DCM (26 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se añadió N-

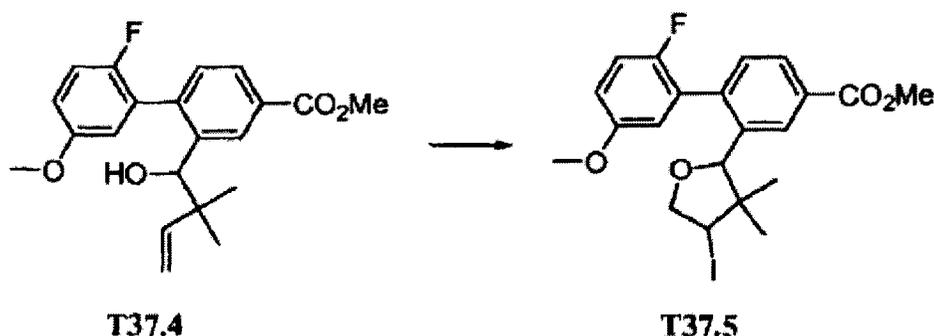
feniltrifluorometanosulfonimida (9,60 g, 26,9 mmol) en una porción. Entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Tras eliminar el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/hexano 1:1) y dio T37.2, un aceite incoloro, con un rendimiento del 99% (7,57 g).



- 5 2'-Fluoro-2-formil-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T37.3). Se desgasificó una mezcla de 3-formil-4-(trifluorometil-sulfoniloxi)benzoato de metilo (T37.2) (7,57 g, 24,2 mmol), ácido 2-fluoro-5-metoxi-fenilborónico (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) (12,4 g, 72,7 mmol), Cs₂CO₃ (27,6 g, 84,9 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (2,80 g, 2,42 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (75 ml) con N₂ a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla a 95°C durante 9 horas. Tras eliminar el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/hexano 1:19) y dio T37.3, un sólido de color blanco, con un rendimiento del 56% (2,9 g). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,88 (dd, J = 4 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 9 HZ, 1H), 7,08 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

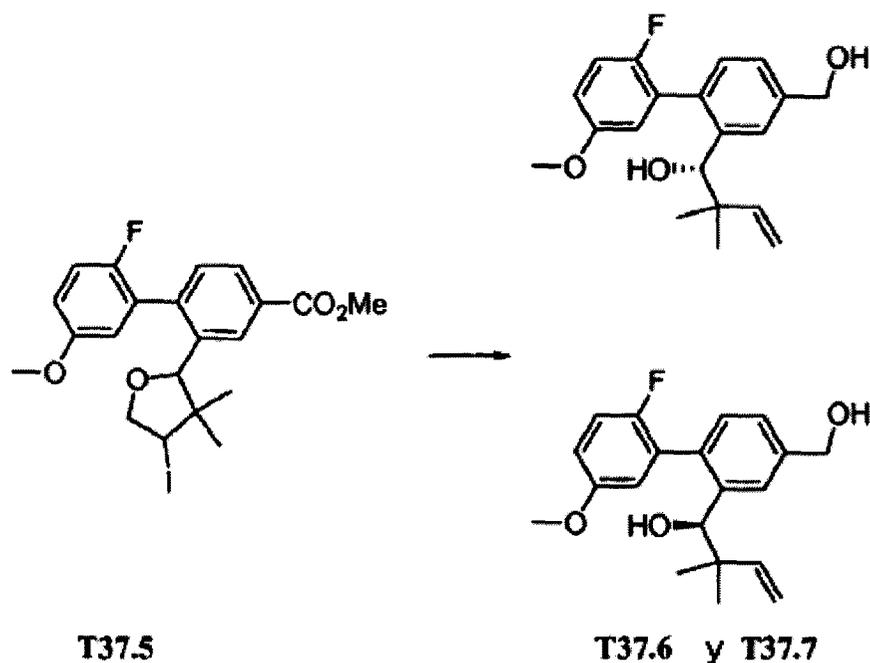


- 15 2'-Fluoro-2-(1-hidroxi-2,2-dimetil-3-butenil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T37.4). A una mezcla de T37.3 (0,38 g, 1,3 mmol), 1-bromo-3-metilbut-2-eno (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) (0,31 ml, 2,6 mmol) y yoduro de sodio (0,40 g, 2,6 mmol) en DMF (8 ml), se le añadió indio (0,30 g, 2,6 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadieron 1-bromo-3-metilbut-2-eno (100 mg) e indio (100 mg) adicionales y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una hora más. Se extinguió la reacción con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Tras eliminar el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/hexano 1:4) y dio el producto (T37.4), con un rendimiento del 94%.

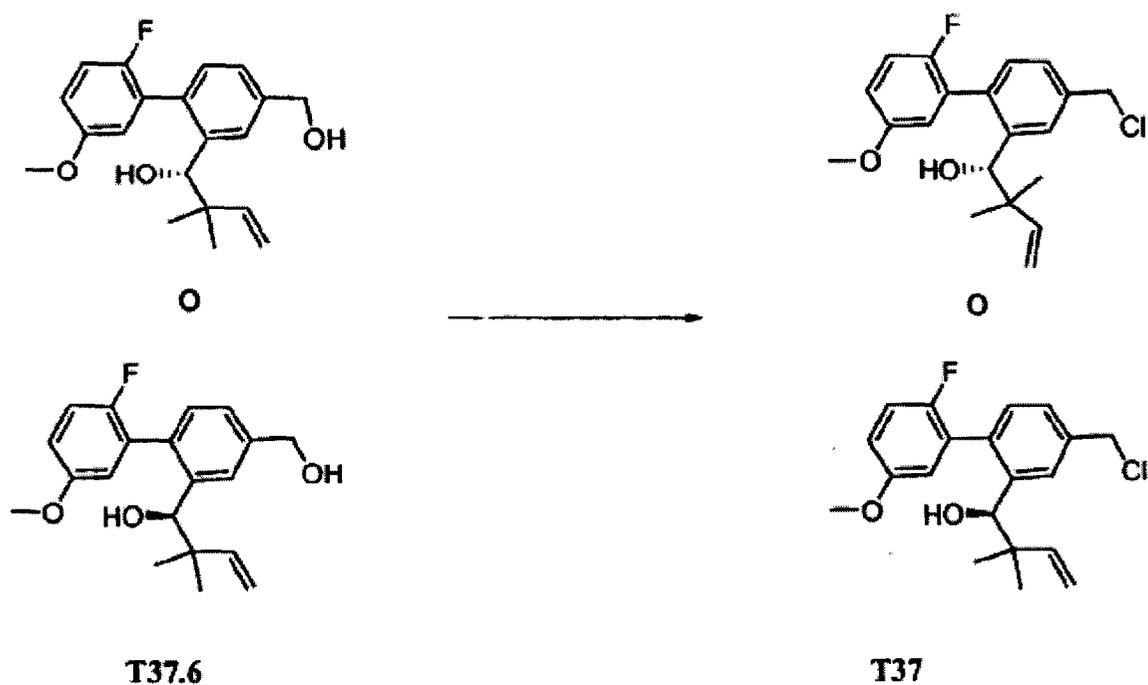


- 25 2'-Fluoro-2-(3-yodo-2,2-dimetilciclopentil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T37.5). A una mezcla de NaHCO₃ (0,035 g, 0,42 mmol) y T37.4 (0,050 g, 0,14 mmol) en ACN (2 ml), se le añadió yodo (0,12 g, 0,49 mmol). Entonces se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación, se vertió la mezcla en una disolución 0,2 M de Na₂S₂O₃ y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Tras

eliminar el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/hexano 1:19) y dio el producto T37.5, un sólido de color blanco, con un rendimiento del 84%.

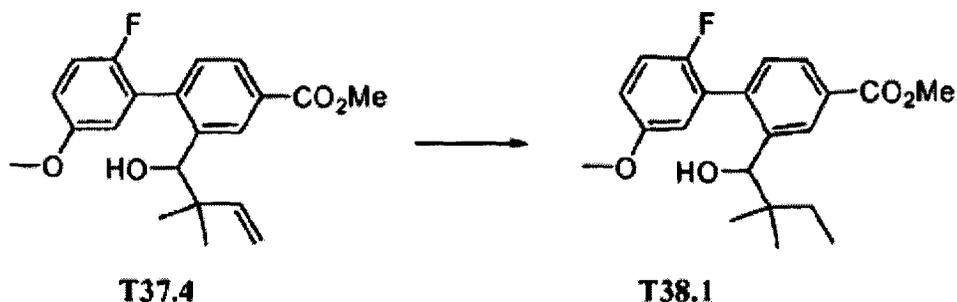


5 (1S)-1-(2'-Fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-3-buten-1-ol y (1R)-1-(2'-fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-3-buten-1-ol (T37.6 y T37.7). A una mezcla de T37.5 (0,460 g, 0,950 mmol) en THF (12 ml), se le añadió LAH (0,108 g, 2,85 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 45 minutos. Entonces se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtró. Tras eliminar el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/hexano 1:2) y dio producto racémico, que se separó mediante cromatografía quiral (columna: OD-H; disolvente: IPA al 6%/hexano) para proporcionar T37.6 (72 mg) (tiempo de retención = 12,9 min.) y T37.7 (74 mg) (tiempo de retención = 18,2 min.).



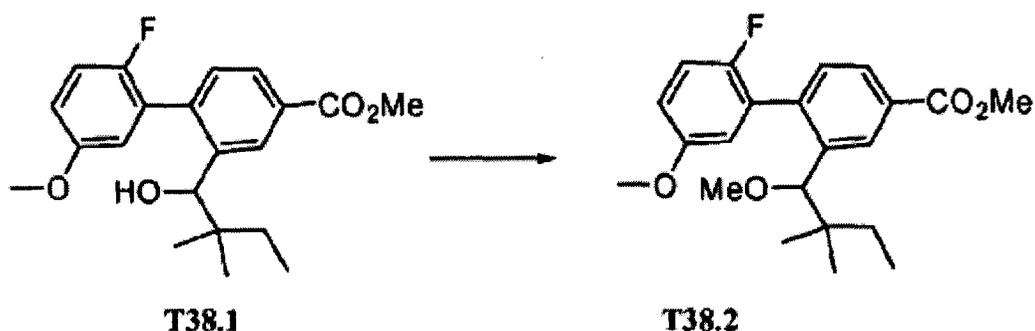
(1S)-1-(4-(Clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-3-buten-1-ol o (1R)-1-(4-(clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-3-buten-1-ol (T37). Se añadió cloruro de tionilo (0,27 g, 2,2 mmol) a una disolución de T37.6 (0,074 g, 0,22 mmol) en DCM (2 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 40 minutos. Tras eliminar el disolvente, se obtuvo T37.

5 Producto intermedio T38



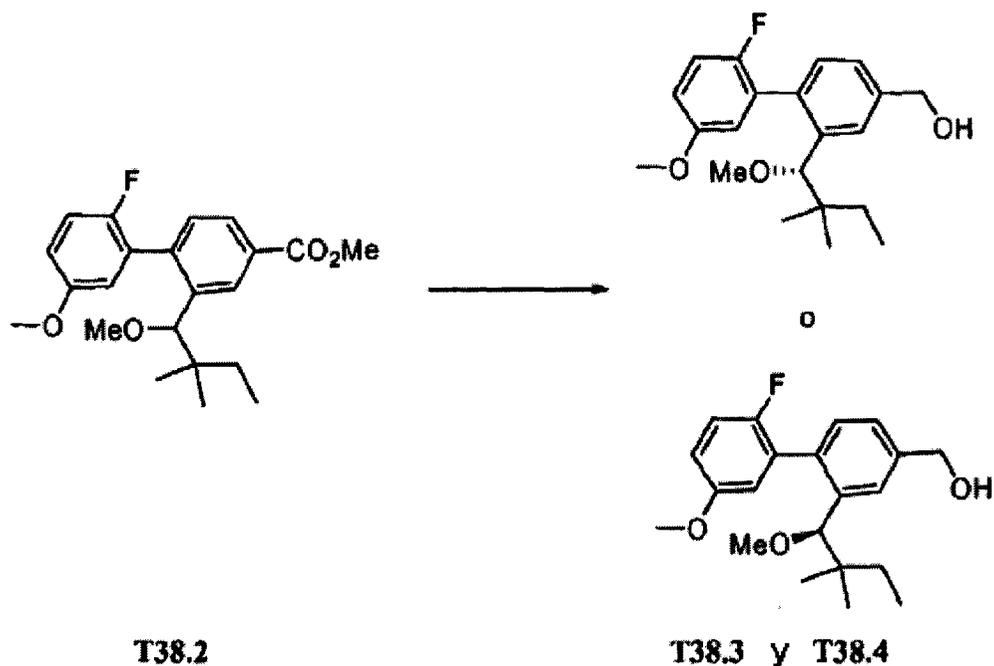
2'-Fluoro-2-(1-hidroxi-2,2-dimetilbutil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T38.1). A una disolución de T37.4 (0,453 g, 1,26 mmol) en MeOH (10 ml) (desgasificado mediante N₂), se le añadió paladio sobre carbono (0,135 g, 1,26 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente bajo H₂ durante 18 horas. Entonces se filtró la mezcla de reacción a través de gel de sílice. Tras eliminar el disolvente, se obtuvo T38.1 (394 mg) como un aceite incoloro.

10

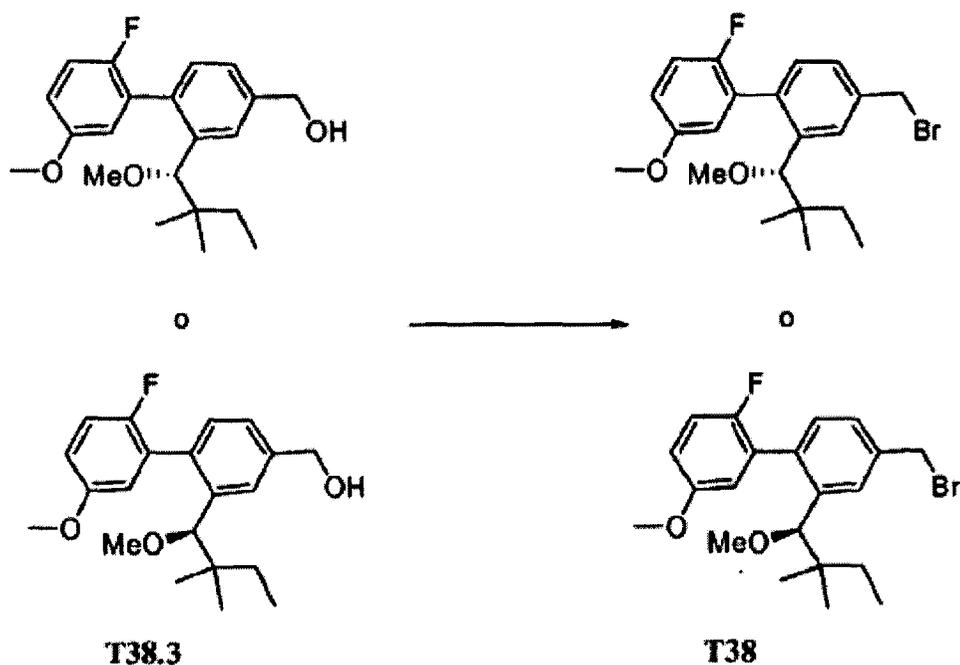


15

2-(2,2-Dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T38.2). A una disolución de T38.1 (0,39 g, 1,1 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió NaH (0,034 g, 1,4 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se añadió yodometano (0,20 ml, 3,2 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 60 minutos y después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras eliminar el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/hexano 1:9) y dio T38.2, aceite incoloro, con un rendimiento del 64% (260 mg).



5 (2-((1S)-2,2-Dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol y (2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T38.3 y T38.4). A una disolución de T38.2 (0,26 g, 0,69 mmol) en THF (4 ml) se le añadió LAH (0,026 g, 0,69 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras eliminar el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/hexano 1:6) y dio producto racémico (157 mg) como un aceite incoloro, que se separó mediante cromatografía quiral (columna: OD; disolvente: IPA al 6%/hexano) para proporcionar T38.3 (68 mg) (tiempo de retención = 11,8 min.) y T38.4 (70 mg) (tiempo de retención = 15,1 min.).

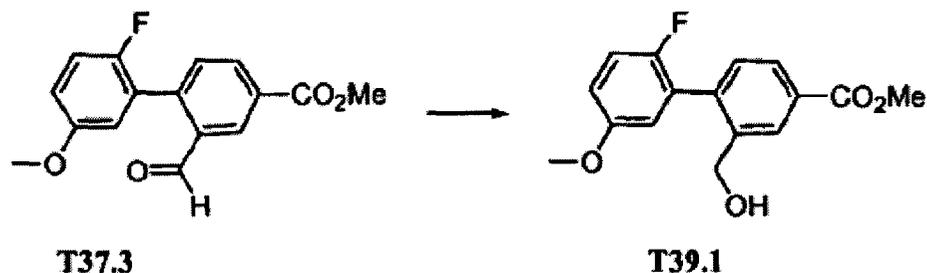


10

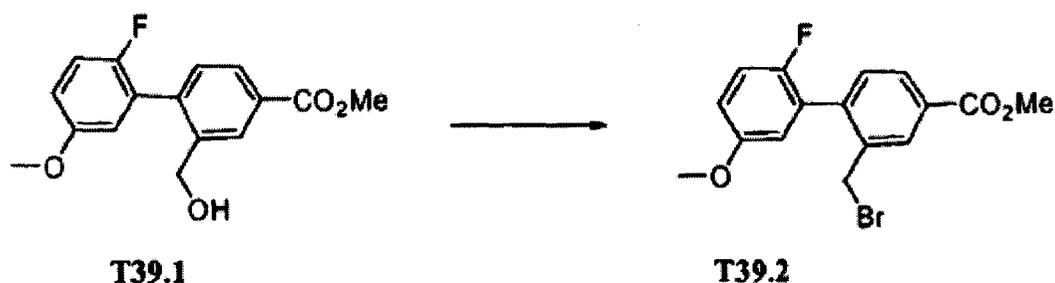
4-(Bromometil)-2-((1S)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo o 4-(bromometil)-2-((1R)-2,2-dimetil-1-(metiloxi)butil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil (T38). A una disolución de T38.3 (0,070 g, 0,20 mmol) en THF (2 ml) se le añadieron trifenilfosfina (0,11 g, 0,40 mmol) y 1-bromopirrolidin-2,5-diona (0,072 g, 0,40 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos. Tras eliminar el disolvente, se purificó el

residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/hexano 1:6) y dio T38 (73 mg).

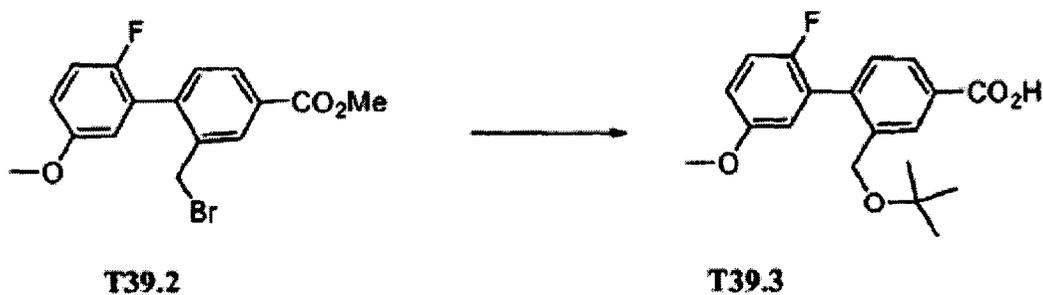
Producto intermedio T39



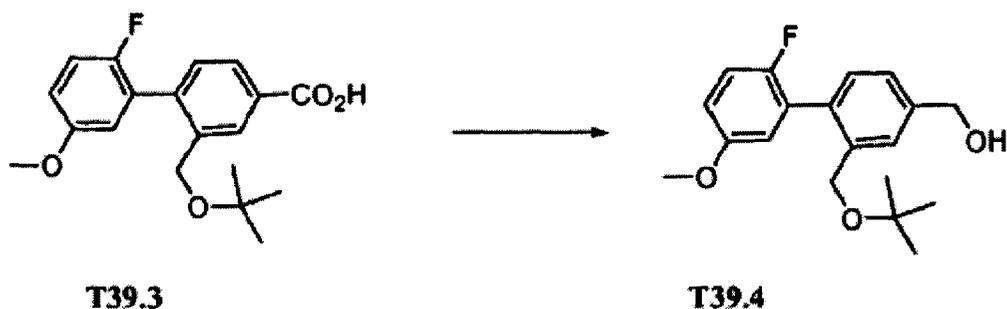
- 5 2'-Fluoro-2-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T39.1). Se añadió tetrahidrobórato de sodio (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) (0,656 g, 17,3 mmol) por porciones lentamente a T37.3 (1,00 g, 3,47 mmol) en MeOH (20 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 25 minutos. Tras eliminar el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/hexano 1:2) y dio T39.1 (725 mg) con un rendimiento del 72%.



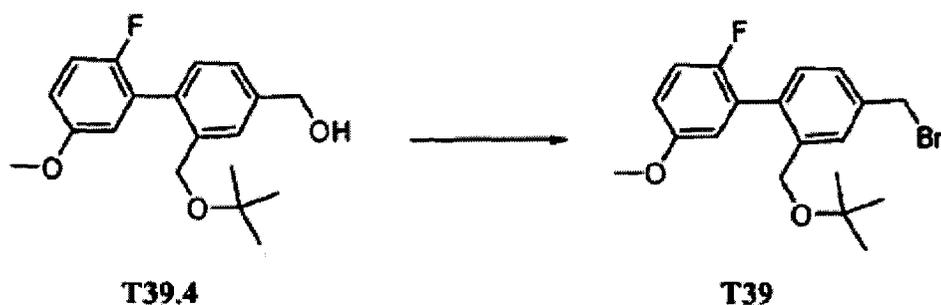
- 10 2-(Bromometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T39.2). A una disolución de T39.1 (0,725 g, 2,50 mmol) y trifenilfosfina (2,62 g, 9,99 mmol) en THF (20 ml) se le añadió por porciones 1-bromopirrolidin-2,5-diona (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) (1,78 g, 9,99 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 20 minutos. Tras eliminar el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/hexano 1:9) y dio T39.2 (882 mg) con un rendimiento del 100%.



- 15 Ácido 2-(((1,1-dimetiletil)oxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxílico (T39.3). Se agitó una mezcla de T39.2 (0,245 g, 0,69 mmol) y 2-metilpropan-2-olato de sodio (0,20 g, 2,1 mmol) en DMF (6 ml) a temperatura ambiente durante 28 minutos. Se acidificó la mezcla con HCl 1 N a pH 3-4 y después se extrajo con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras eliminar el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/hexano 1:4) y dio T39.3 (49 mg) con un rendimiento del 20%.
- 20

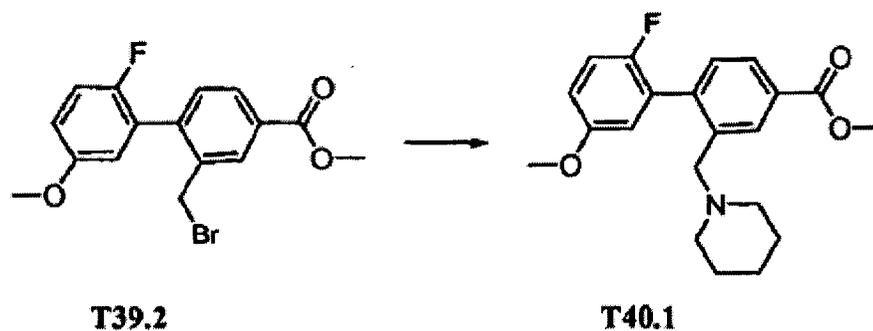


- 5 2-(((1,1-Dimetiletil)oxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T39.4). Se añadió LAH (0,15 ml, 0,15 mmol) a una disolución de T39.3 (0,049 g, 0,15 mmol) en THF (2 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se vertió lentamente en salmuera (5 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro. Tras filtrar y eliminar el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/hexano 1:2) y dio T39.4 (6 mg).

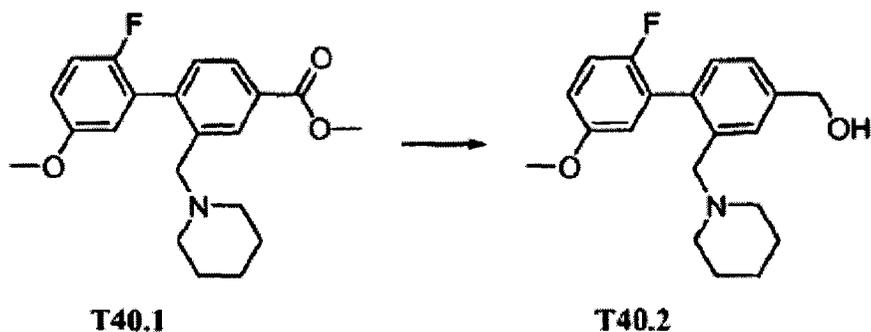


4-(Bromometil)-2-(((1,1-dimethyletil)oxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil (T39). Se preparó compuesto T39 de bromometilo usando un procedimiento análogo al expuesto para la síntesis de T39.2.

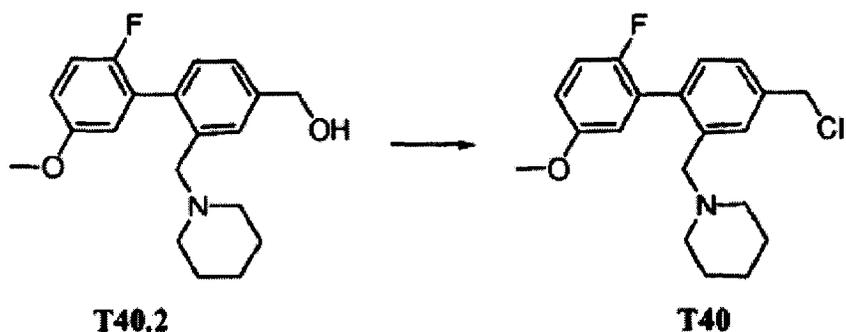
10 Producto intermedio T40



- 15 2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-(1-piperidinilmetil)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T40.1). Se añadió piperidina (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) (0,038 g, 0,44 mmol) a una disolución de T39.2 (0,13 g, 0,37 mmol) en DMSO (3 ml). Entonces se añadió Cs_2CO_3 (0,18 g, 0,55 mmol) a la reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió EtOAc (100 ml) y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras eliminar el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/DCM 1:1) y dio T40.1 (100 mg) con un rendimiento del 76%. EM ESI (pos.) m/e: 358 (M+H)⁺.

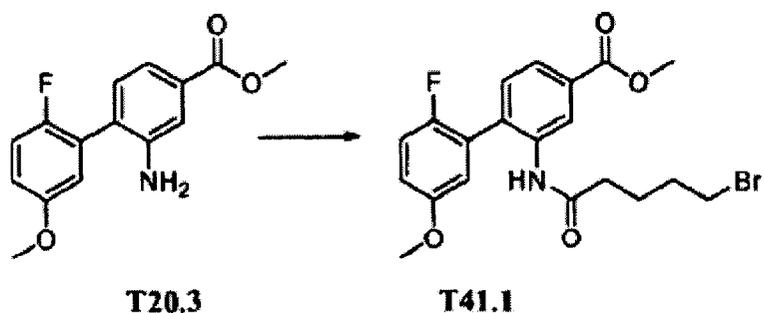


5 (2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-(1-piperidinilmetil)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T40.2). Se añadió LAH (disolución 1,0 M en THF) (0,55 ml, 0,55 mmol) a una disolución de T40.1 (0,098 g, 0,27 mmol) en THF (5 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora y después se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. Tras eliminar el disolvente, se obtuvo T40.2 como un aceite incoloro con un rendimiento del 100%.



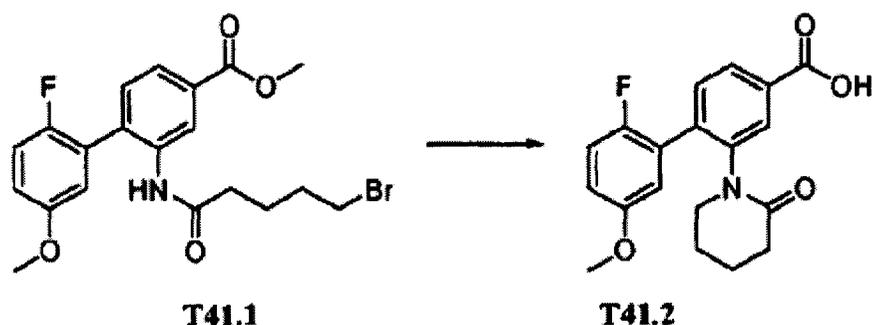
10 1-((4-(Clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperidina (T40). Se añadió cloruro de tionilo (0,066 g, 0,56 mmol) a una disolución de T40.2 (0,023 g, 0,070 mmol) en DCM (1 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras eliminar el disolvente, se obtuvo T40 con un rendimiento del 100%.

10 Producto intermedio T41

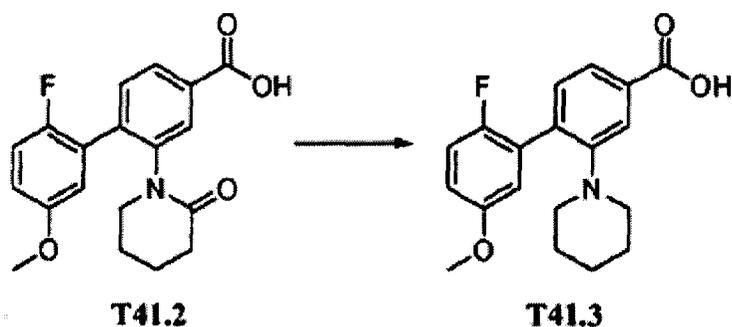


15 2-((5-Bromopentanoil)amino)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T41.1). A un matraz de fondo redondo seco que contenía T20.3 (0,7779 g, 2,83 mmol) se le añadió cloroformo seco (8 ml) a 0°C. Tras cinco minutos, se añadió cloruro de 5-bromovalerilo (0,5 ml, 3,73 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) seguido por la adición gota a gota de piridina seca (0,31 ml, 3,80 mmol). Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se monitorizó con CCF y CL-EM. Tras 3 horas, se diluyó la reacción con DCM y se lavó dos veces con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, dos veces con agua y una vez con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro y después se filtró y se concentró. Se purificó el residuo mediante recristalización en isopropanol para producir T41.1 como un sólido de color blanquecino (726,2 mg, rendimiento del 59%). $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,78 (1H, s), 7,91 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,15 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 7,08 (1H, s), 6,97 (1H, dt, $J = 9,0, 3,7$ Hz), 6,81 (1H, dd, $J = 5,9, 3,1$ Hz), 3,94 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,39 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 2,28 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,89 (2H, m), 1,82 (2H, m).

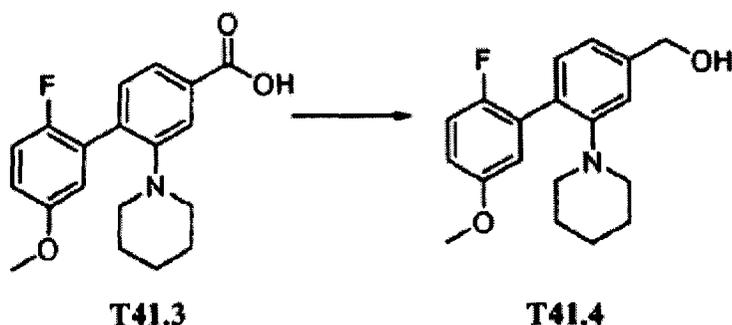
20



5 Ácido 2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(2-oxo-1-piperidinil)-1,1'-bifenil-4-carboxílico (T41.2). A un vial seco que contenía T41.1 (0,5858 g, 1,337 mmol) se le añadió DMF seca (25 ml). Se agitó la mezcla a 0°C durante aproximadamente 15 minutos, después se añadió cuidadosamente terc-butóxido de potasio (0,3766 g, 3,356 mmol) en porciones. Se calentó la mezcla hasta 145°C y se monitorizó con CCF y CL-EM. Tras 2,5 horas, se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y después se extinguió cuidadosamente con disolución acuosa 2 M de ácido cítrico. Tras extraer tres veces con DCM, se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo sobre cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 0-25% en DCM) para producir T41.2 como un aceite (440,1 mg, rendimiento del 96%). EM ESI (neg.) m/e: 342,0 (M-H)⁺.

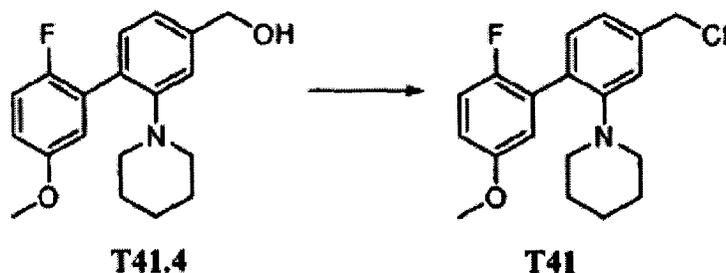


10 Ácido 2'-fluoro-5'-(metiloxi)-2-(1-piperidinil)-1,1'-bifenil-4-carboxílico (T41.3). A una disolución enfriada de T41.2 (0,4401 g, 1,282 mmol) en THF seco (8 ml) a 0°C se le añadió complejo de borano-THF, 1,0 M en THF (2,5 ml, 2,5 mmol) gota a gota. Tras completarse la adición, se mantuvo la reacción a 0°C y se monitorizó mediante CCF y CLEM. Tras 3 horas, se añadió agua para extinguir la reacción y se extrajo la disolución resultante tres veces con EtOAc. Se combinaron las extracciones orgánicas y se lavaron sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado, agua y después salmuera. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, se purificó el residuo sobre cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (MeOH al 0-25% en DCM) para producir T41.3 como un aceite (292,9 mg, rendimiento del 69%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,85 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,11 (2H, m), 6,86 (1H, dt, J = 8,9, 3,6 Hz), 3,83 (3H, s), 2,85 (4H, m), 1,46 (6H, m).



20 (2'-Fluoro-5'-(metiloxi)-2-(1-piperidinil)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T41.4). A una disolución enfriada de T41.3 (0,2929 g, 0,8893 mmol) en THF seco (10 ml) a 0°C se le añadió LAH (1 M en THF) (1,8 ml, 1,8 mmol). Tras completarse la adición, se mantuvo la reacción a 0°C y se monitorizó mediante CCF y CLEM. Tras 2 horas, se añadió NaOH 1 N para extinguir la reacción (se produjo desprendimiento de gas). Se extrajo la disolución resultante tres veces con EtOAc. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y concentrar, se purificó el residuo mediante

cromatografía ultrarrápida (gel de SiO₂ 60, eluido con EtOAc al 0%-50% en hexanos). Se combinaron las fracciones que contenían el producto deseado y se concentraron para producir T41.4 como un aceite incoloro (231,8 mg, rendimiento del 83%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,25 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,11 (4H, m), 6,82 (1H, dt, J = 9,0, 3,5 Hz), 4,71 (2H, d, J = 5,5 Hz), 3,81 (3H, s), 2,81 (4H, m), 1,69 (1H, s), 1,43 (6H, m).

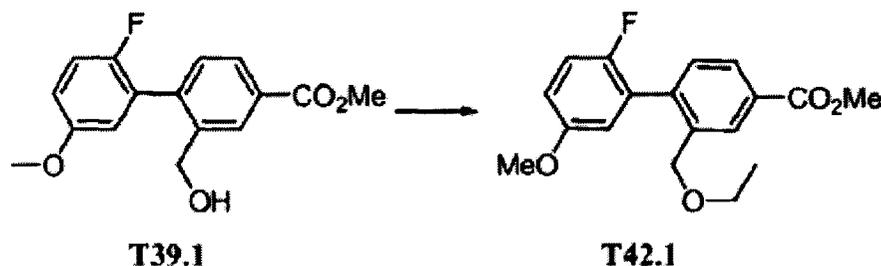


5

1-(4-(Clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)piperidina (T41). A una disolución de T41.4 (0,2318 g, 0,73 mmol) en DMF seca (0,03 ml) y DCM seco (3 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,13 ml, 1,8 mmol) a 0°C. Se calentó la disolución resultante hasta temperatura ambiente y se monitorizó con CCF y CLEM. Tras 45 minutos, se diluyó la reacción con DCM y después se lavó una vez con bicarbonato de sodio acuoso saturado y una vez con salmuera. Tras secar sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrar y eliminar el disolvente a presión reducida, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-5%/hexano) para producir T41 (86,3 mg, rendimiento del 35%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,16 (1H, m), 7,00 (4H, m), 6,72 (1H, dt, J = 9,0, 3,5 Hz), 4,50 (2H, s), 3,71 (3H, s), 2,71 (4H, m), 1,34 (6H, m).

10

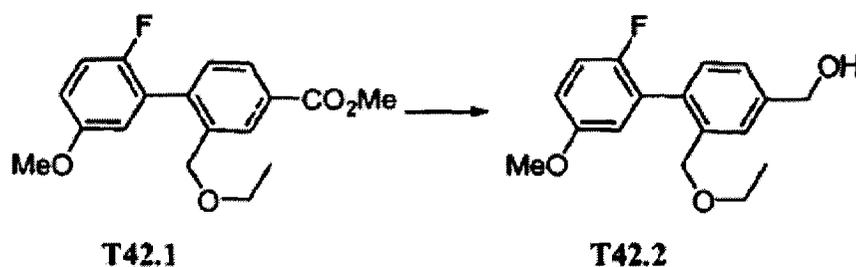
Producto intermedio T42



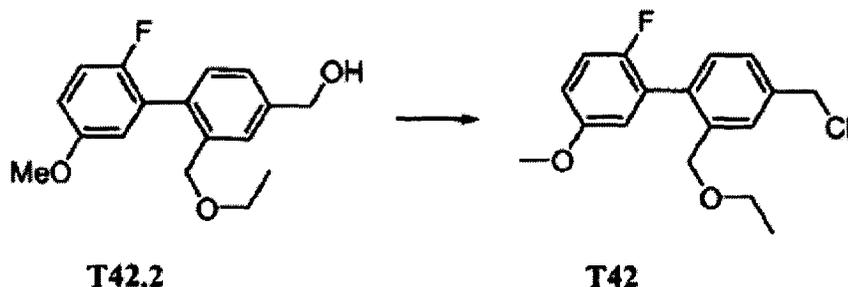
15

2-((Etiloxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de metilo (T42.1). A una disolución de T39.1 (0,200 g, 0,689 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió NaH (0,0198 g, 0,827 mmol). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos. Entonces se añadió yoduro de etilo y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Tras eliminar el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/hexano 1:1) y dio T42.1 con un rendimiento del 79%. EM ESI (pos.) m/e: 336 (M+18)⁺.

20

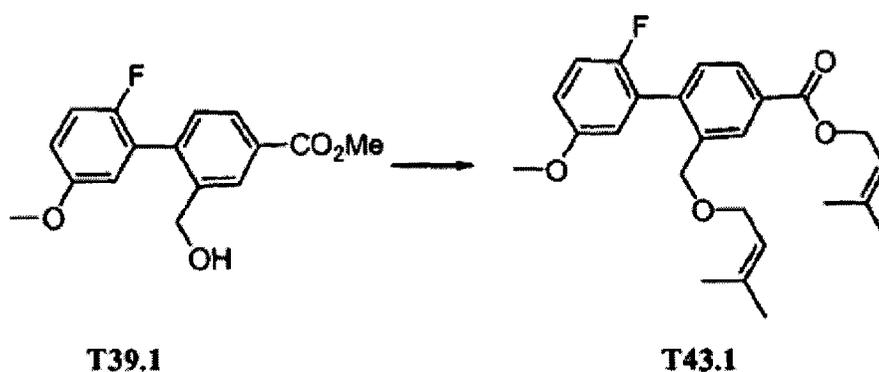


(2-((Etiloxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T42.2). Se redujo el ejemplo T42.1 usando LAH usando un procedimiento similar a los descritos en el presente documento para proporcionar T42.2.



4-(Clorometil)-2-((etiloxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (T42). Se convirtió el compuesto T42.2 en el compuesto T42 de clorometilo usando un procedimiento análogo a los descritos en el presente documento.

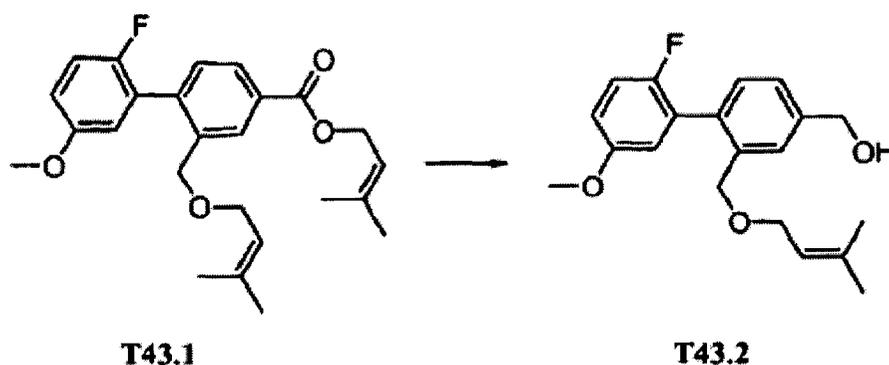
Producto intermedio T43



5

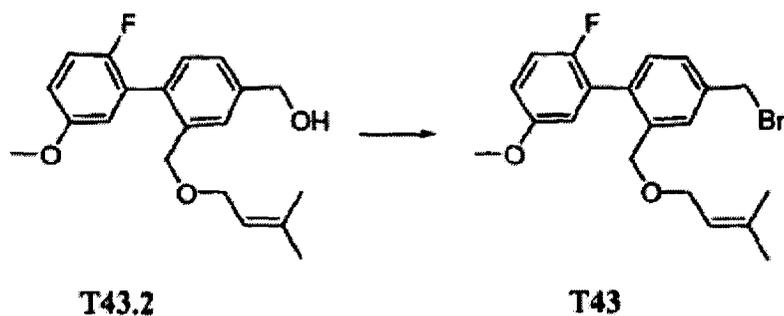
2'-Fluoro-2-(((3-metil-2-butenil)oxi)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-carboxilato de 3-metil-2-butenilo (T43.1). A una disolución de T39.1 (0,322 mmol) en DMF (4 ml), se le añadió NaH (0,0100 g, 0,419 mmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió 1-bromo-3-metilbut-2-eno (0,240 g, 1,61 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras eliminar el disolvente, se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, EtOAc/hexano 1:6) y dio T43.1 como un aceite incoloro, con un rendimiento del 77%. EM ESI (pos.) m/e: 430 (M+18)⁺.

10



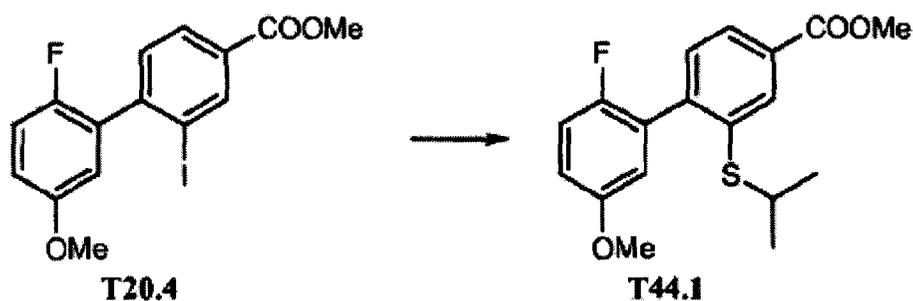
(2'-Fluoro-2-(((3-metil-2-butenil)oxi)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (T43.2). Se realizó la conversión del éster T43.1 en el compuesto T35.2 de hidroximetilo usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo T39.4.

15



4-(Bromometil)-2'-fluoro-2-(((3-metil-2-butenil)oxi)metil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenilo (T43). Se convirtió el compuesto T43.2 de hidroximetilo en el bromometilo T43 usando un procedimiento análogo al del ejemplo T38.

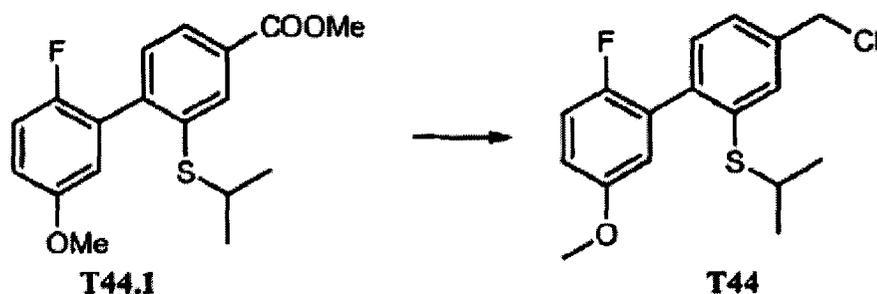
Producto intermedio T44



5

Éster metílico del ácido 2'-fluoro-2-isopropilsulfanil-5'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (T44.1). Se cargó un tubo con T20.4 (213 mg, 552 μ mol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (143 mg, 1103 μ mol) y tolueno, se evacuó y se rellenoó con nitrógeno tres veces. Se añadieron $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetil-9H-xanteno (31,9 mg, 55,2 μ mol) y propano-2-tiol (63,0 mg, 827 μ mol) a la mezcla y después se desgasificó la mezcla tres veces. Se sometió la suspensión a reflujo durante la noche, se filtró y se concentró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice para dar T44.1 como un sólido de color amarillo pálido (164 mg, el 89%). EM ESI m/e: 335,2 ($\text{M}+1$)⁺.

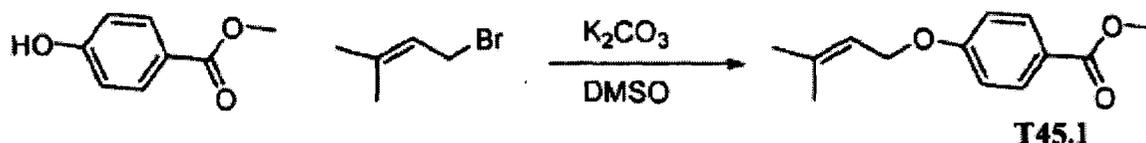
10



15

4-Clorometil-2'-fluoro-2-isopropilsulfanil-5'-metoxi-bifenilo (T44). Se realizaron la reducción y la cloración de T44.1 de una manera análoga a la descrita en el presente documento. EM ESI m/e: 325,10 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

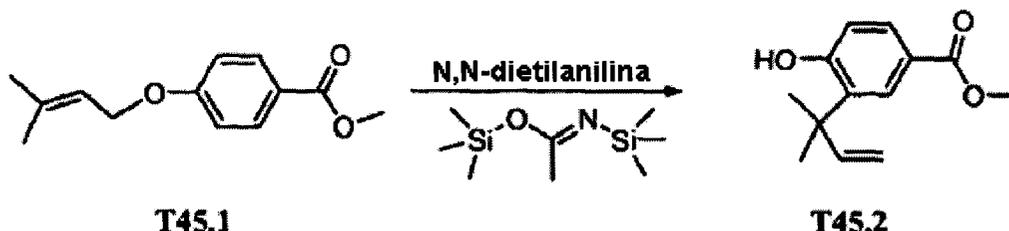
Producto intermedio T45



20

4-(3-Metilbut-2-eniloxi)benzoato de metilo (T45.1). Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 4-hidroxibenzoico (17,0 ml, 66 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.), 1-bromo-3-metilbut-2-eno (12,0 g, 79 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) y carbonato de potasio (23,0 g, 164 mmol) en DMSO (25 ml) a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió EtOAc (150 ml) y se lavó

la mezcla con agua (25 x 3 ml) y salmuera (25 x 2 ml) y se secó sobre MgSO₄. Se eliminó el disolvente y se purificó el producto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice CombiFlash®, eluyendo con hexano/EtOAc, 90/10 para dar T45.1 (12,0 g, rendimiento del 83%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,99 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,42-5,58 (1H, m), 4,57 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,89 (3H, s), 1,81 (3H, s), 1,76 (3H, s).

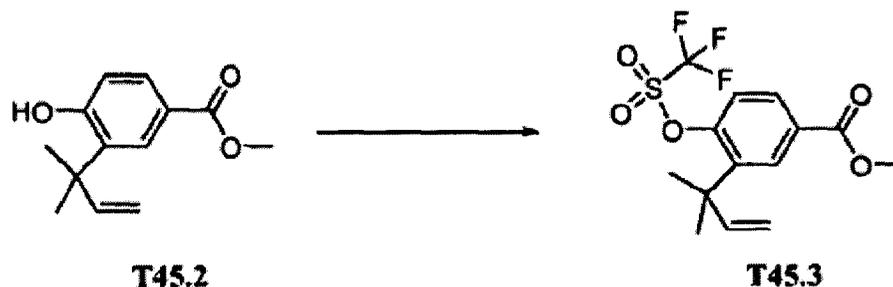


5

10

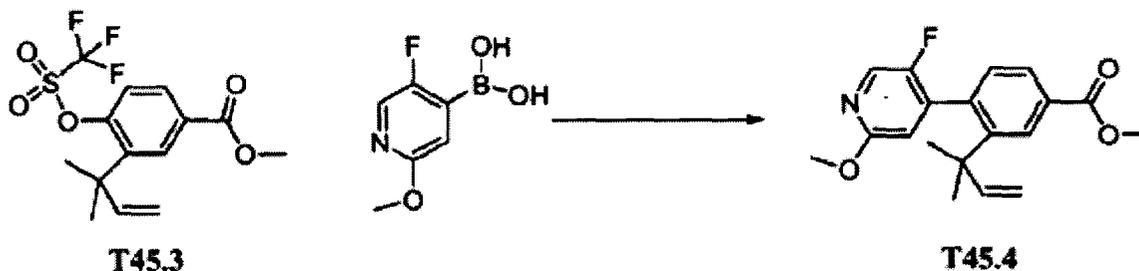
15

4-Hidroxi-3-(2-metilbut-3-en-2-il)benzoato de metilo (T45.2). Se calentó la mezcla de reacción de T45.1 (1,2 g, 5,0 mmol), N,N-diethilanilina (3,0 ml, 16 mmol) y N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (2,0 ml, 8 mmol) en un tubo sellado de 15 ml a 210°C durante 48 horas. Se añadió éter (60 ml) y se lavó la mezcla sobre HCl (3 N en agua, 20 ml). Se separó la fase orgánica y se eliminó el disolvente. Se disolvió el residuo en MeOH (10 ml) y HCl (3 N en agua, 2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió éter (80 ml) y se lavó la mezcla con NaHCO₃ (30 ml) y salmuera (15 ml). Entonces se secó la fase orgánica sobre MgSO₄. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice CombiFlash®, eluyendo con hexano/EtOAc, 95/5 para dar T45.2 (0,30 g, rendimiento del 25%). EM ESI (pos.) m/e: 221,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,01 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,87 (1H, dd, 7 = 8,4, 2,0 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,32 (1H, s), 6,21 (1H, dd, 7 = 17,9, 10,5 Hz), 5,24-5,45 (2H, m), 3,90 (3H, s), 1,48 (6H, s).



20

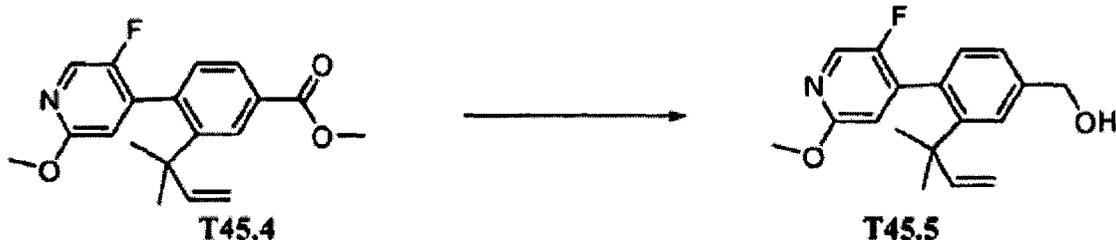
3-(2-Metilbut-3-en-2-il)-4-(trifluorometil-sulfoniloxi)benzoato de metilo (T45.3). Se agitó la mezcla de reacción de T45.2 (0,28 g, 1,3 mmol), piridina (0,23 ml, 2,8 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,28 ml, 1,7 mmol) con una cantidad catalítica de DMAP a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió EtOAc (70 ml) y se lavó la mezcla con ácido cítrico (15 ml), salmuera (20 ml) y después se secó con MgSO₄. Se eliminó el disolvente. Se usó el producto T45.3 sin purificación adicional en la siguiente etapa, (0,45 g, rendimiento del 99%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,20 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,99 (1H, dd, 7 = 8,8, 2,2 Hz), 7,42 (1H, d, 7 = 8,8 Hz), 6,08 (1H, dd, 7 = 17,4, 10,6 Hz), 5,10 (1H, d, 7 = 10,6 Hz), 4,97 (1H, d, 7 = 17,4 Hz), 3,91(3H, s), 1,53 (6H, s).



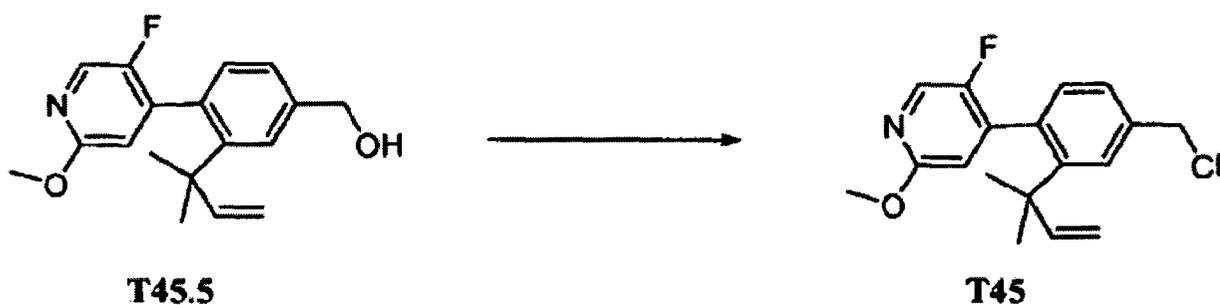
25

30

4-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(2-metilbut-3-en-2-il)benzoato de metilo (T45.4). Se purgó la mezcla de reacción de T45.3 (0,45 g, 1,3 mmol), ácido 5-fluoro-2-metoxipiridin-4-ilborónico (0,55 g, 3,2 mmol), fosfato de potasio (0,81 g, 3,8 mmol), S-phos (0,11 g, 0,26 mmol) y acetato de paladio (0,03 g, 0,13 mmol) en DMF (1,5 ml) con nitrógeno tres veces. Se calentó la mezcla resultante a 90°C durante 2 horas. Entonces se purificó la mezcla mediante cromatografía sobre gel de sílice CombiFlash®, eluyendo con hexano/EtOAc, 9/1 para dar T45.4. EM ESI (pos.) m/e: 330,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,26 (1H, d, 7 = 1,8 Hz), 7,95 (1H, s), 7,90 (1H, dd, 7 = 7,8, 1,8 Hz), 7,06 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,59 (1H, d, J = 4,9 Hz), 5,88-6,02 (1H, m), 4,75-4,85 (2H, m), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,38 (3H, s), 1,36 (3H, s).

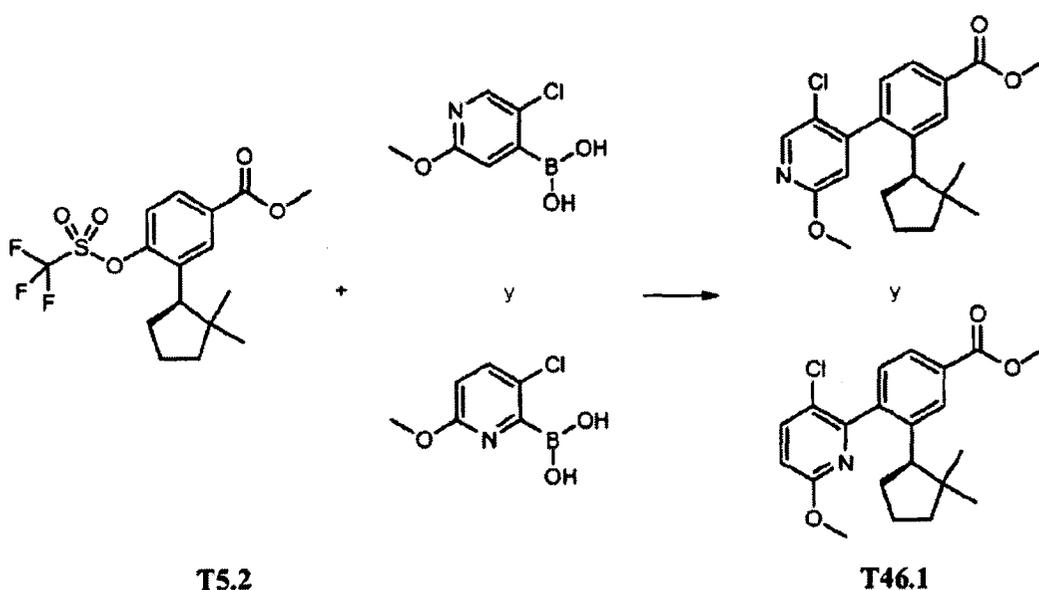


5 (4-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(2-metilbut-3-en-2-il)fenil)metanol (T45.5). A una disolución de T45.4 (68,0 mg, 0,21 mmol) en THF (3,0 ml) se le añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (17,3 μ l, disolución 1,0 M en dietil éter, 0,41 mmol) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante a 45°C durante 5 horas. Se añadió agua (0,07 ml) a 0°C y después se añadieron 0,07 ml de NaOH (al 15% en agua). Se agitó la mezcla de reacción durante 10 minutos y después se añadieron 0,21 ml de agua y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se separó el precipitado mediante filtración y se lavó con THF (10 x 3 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y después se eliminó el disolvente. Se usó T45.5 en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM ESI (pos.) m/e: 302,2 (M+H)⁺.



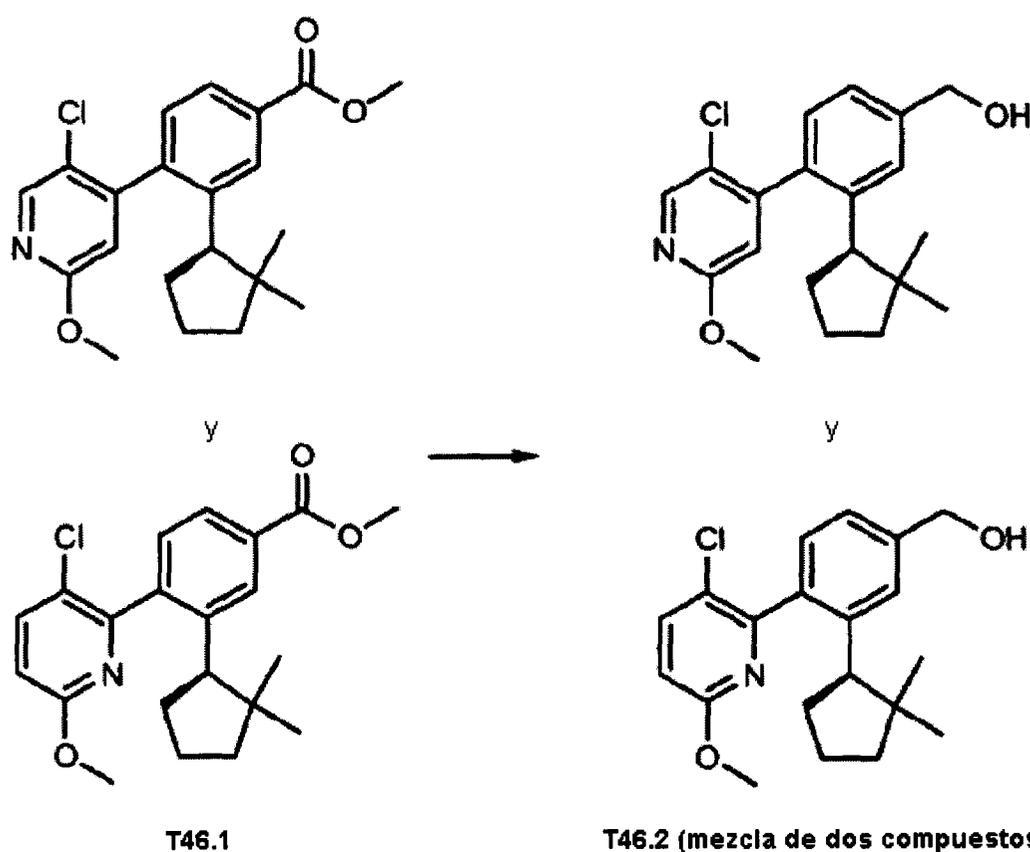
10 4-(4-(Clorometil)-2-(2-metilbut-3-en-2-il)fenil)-5-fluoro-2-metoxipiridina (T45). A una disolución de T45.5 (57,0 mg, 0,19 mmol) en DCM (4,0 ml) y DMF (10 μ l) se le añadió lentamente cloruro de tionilo (13,8 μ l, 0,19 mmol) a 0°C. Tras la adición, se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el disolvente para proporcionar T45 que se usó para proporcionar compuestos tal como se describe en el presente documento. EM ESI (pos.) m/e: 320,2 (M+H)⁺.

15 Producto intermedio T46



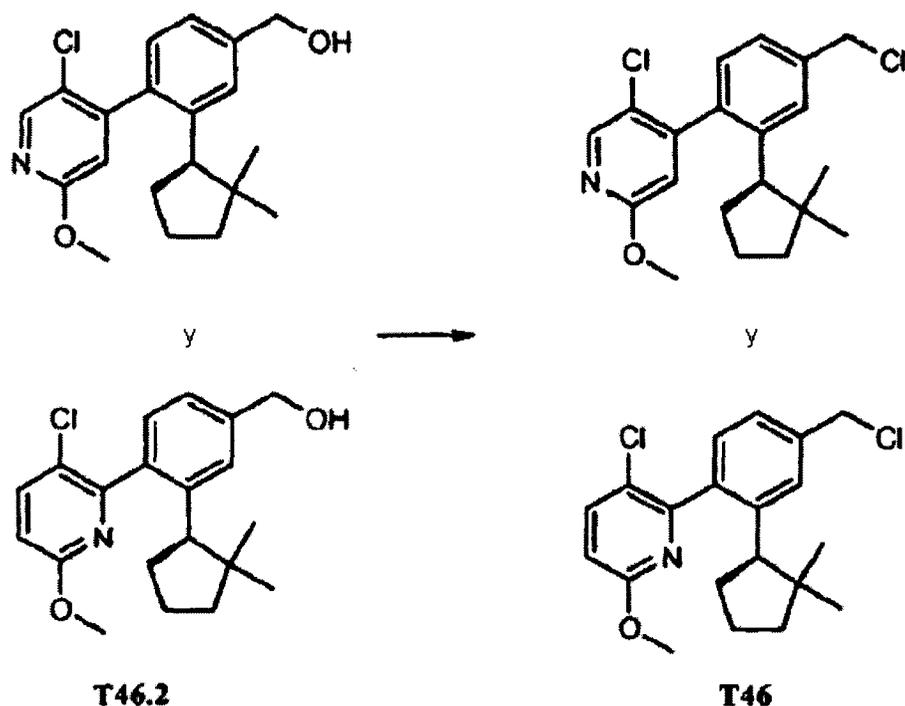
20 4-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)benzoato de metilo y 4-(3-cloro-6-metoxipiridin-2-il)-3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)benzoato de metilo (T46.1). A un matraz con T5.2 (401 mg, 1,05 mmol) se le añadieron ácido 5-cloro-2-metoxipiridin-4-ilborónico (494 mg, 2,64 mmol, disponible comercialmente de Chem-IMPEx n.º de lote JI-02-031, que también contiene el 30% de ácido 3-cloro-6-metoxipiridin-2-il borónico), carbonato de potasio (437 mg, 3,16

5 mmol) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (74 mg, 0,11 mmol, disponible comercialmente de Alfa Aesar). Se purgó el matraz con nitrógeno. Entonces se añadió DMF desgasificada (8 ml). Se calentó la mezcla resultante a 90°C durante 3,0 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con agua y se extrajo con EtOAc. Tras la eliminación de disolventes orgánicos a presión reducida, la purificación del residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc al 0-20% en hexanos como eluyentes proporcionó T46.1, una mezcla de dos compuestos que mostró dos picos en CLEM con masa idéntica (498 mg, el 92%). EM ESI (pos.) m/e: 374,0 (M+H)⁺.



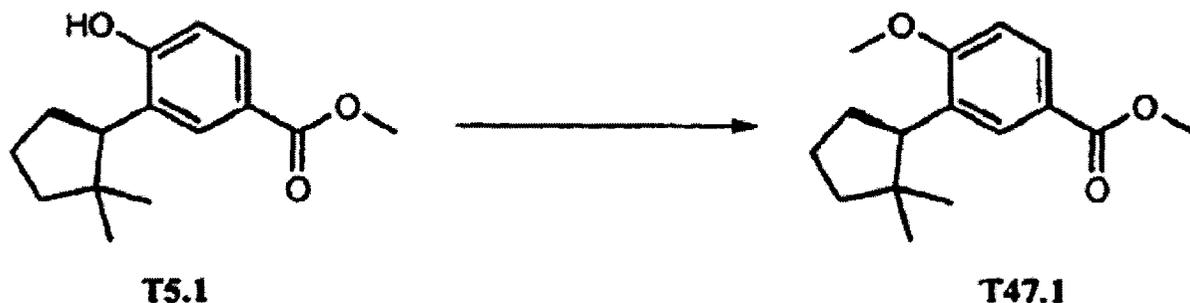
10 (4-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-((R)-2,2-dimetilciclopentil) fenil)metanol y (4-(3-cloro-6-metoxipiridin-2-il)-3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)fenil)metanol (T46.2). A un matraz que contenía T46.1 (195 mg, 1,37 mmol) se le añadieron 4 ml de THF anhidro. Se enfrió el recipiente de reacción hasta -78°C y se añadió lentamente hidruro de diisobutilaluminio (244 μ l, 1369 μ mol, 1,0 M en tolueno, disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.). Se dejó calentar la disolución resultante hasta temperatura ambiente con un baño de hielo y se dejó durante la noche. A la mezcla se le añadió MeOH (2,0 ml). Tras eliminar los disolventes orgánicos, se trató la mezcla resultante con HCl 1,0 N (1,0 ml) y agua (3,0 ml) y después se extrajo con EtOAc. Tras eliminar los disolventes orgánicos a presión reducida, la purificación del residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc al 0-50% en hexanos como eluyentes proporcionó T46.2 (77 mg, el 65%), una mezcla de dos compuestos que mostró dos picos en CLEM pero que tenían masa idéntica. EM ESI (pos.) m/e: 346,2 (M+H)⁺.

15



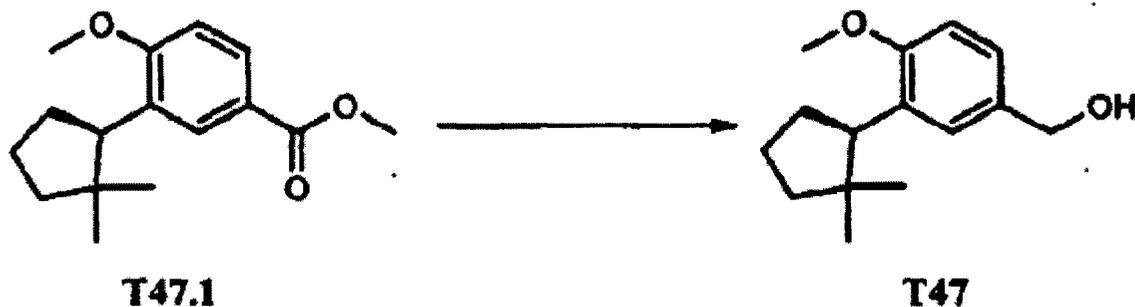
5 5-Cloro-4-(4-(clorometil)-2-((R)-2,2-dimetilciclopentil)fenil)-2-metoxipiridina y 3-cloro-2-(4-(clorometil)-2-((R)-2,2-dimetilciclopentil)fenil)-6-metoxipiridina (T46). Se sintetizó la mezcla de compuestos del título a partir de T46.2 usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar T5 a partir de T5.4. Se aisló el producto final T46 como una mezcla de dos compuestos que mostró dos picos en HPLC que tenían una masa idéntica en CLEM. EM ESI (pos.) M/E: 364,1 (M+1).

Producto intermedio T47 (producto intermedio de referencia)



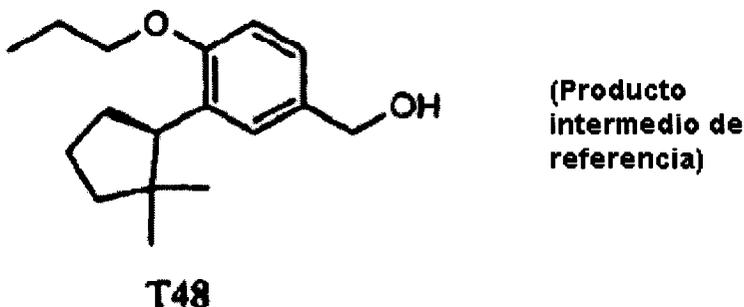
10 (R)-3-(2-(2-Dimetilciclopentil)-4-metoxibenzoato de metilo (T47.1). A un matraz que contenía T5.1 (75,0 mg, 302 μ mol) y Cs_2CO_3 (226 mg, 695 μ mol) en DMF (1 ml) se le añadió MeI (37,8 μ l, 604 μ mol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) y se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se diluyó la reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y entonces se purificaron mediante cromatografía CombiFlash® (EtOAc a del 0 al 20%/hexanos) para proporcionar T47.1 (73,9 mg, rendimiento del 93,3%). EM ESI (pos.) m/e: 263,0 (M+H)⁺.

15



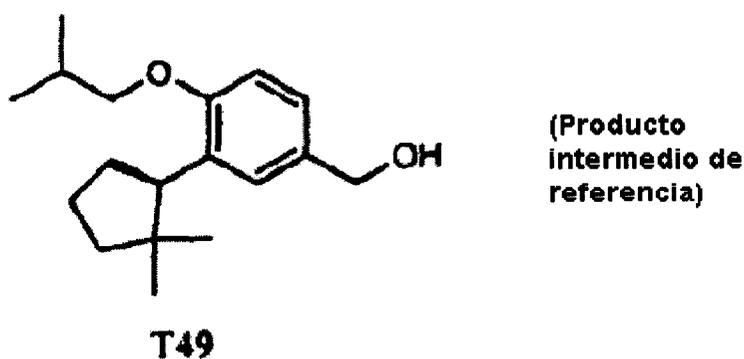
5 (R)-3-(2,2-dimetilciclopentil)-4-metoxibenzoato de metilo (T47). A T47.1 (62,1 mg, 237 μ mol) en THF (2 ml) a 0°C se le añadió una disolución en THF 1,0 M de hidruro de litio y aluminio (355 μ l, 355 μ mol). Se agitó la mezcla resultante durante una hora y entonces se diluyó cuidadosamente con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar T47 (57,6 mg, rendimiento del 104%). EM ESI (pos.) m/e: 217,1 (M-OH)⁺.

Producto intermedio T48



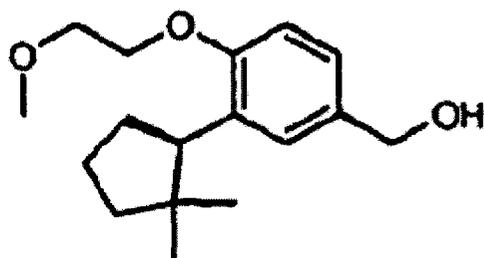
10 ((R)-3-(2,2-Dimetilciclopentil)-4-propoxifenil)metanol (T48). Se sintetizó T48 de manera análoga a T47 a partir de T5.1 y 1-bromopropano (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.). EM ESI (pos.) m/e: 245,2 (M-OH)⁺.

Producto intermedio T49



15 (R)-3-(2,2-Dimetilciclopentil)-4-isobutoxifenil)metanol (T49). Se sintetizó T49 de manera análoga a T47 a partir de T5.1 y 1-bromo-2-metilpropano (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.). EM ESI (pos.) m/e: 259,1 (M-OH)⁺.

Producto intermedio T50



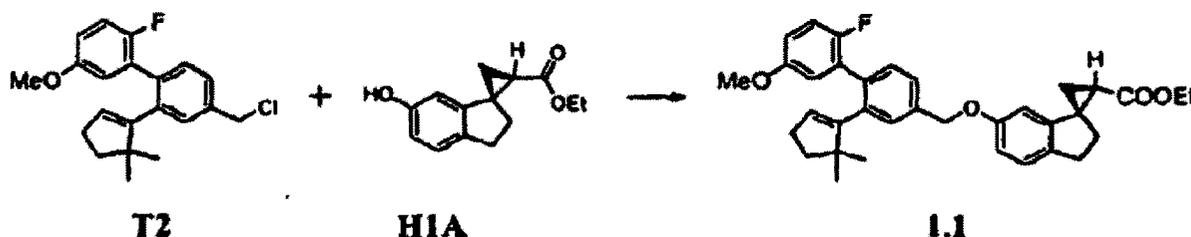
(Producto intermedio de referencia)

T50

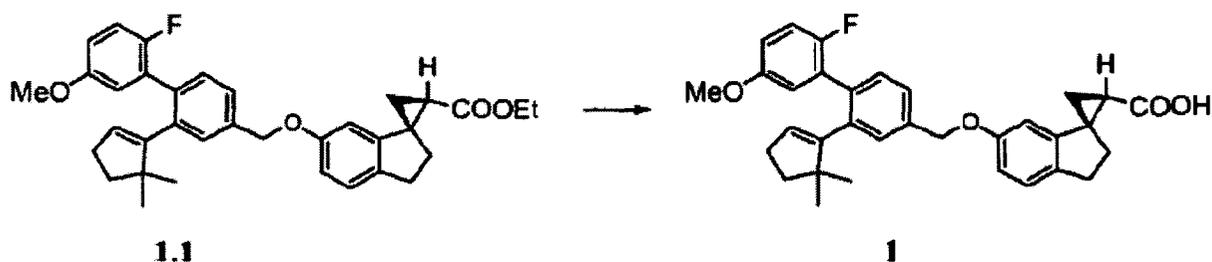
(R)-(3-(2,2-Dimetilciclopentil)-4-(2-metoxietoxi)fenil)metanol (T50). Se sintetizó T50 de manera análoga a T47 a partir de T5.1 y 1-bromo-2-metoxietano (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.). EM ESI (pos.) m/e: 261,1 (M-OH)⁺.

5 Síntesis de compuestos de ejemplo

Ejemplo 1

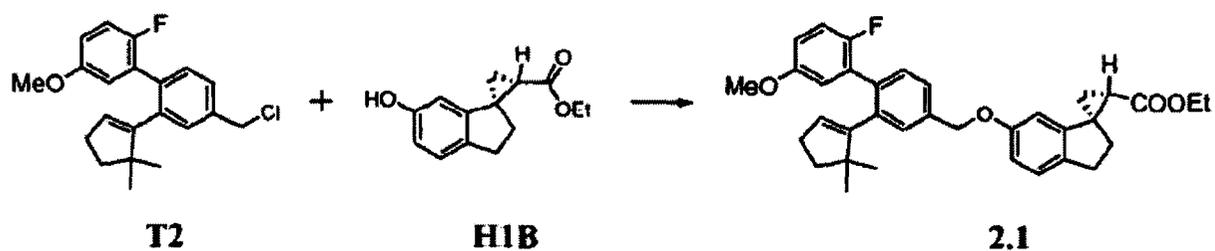


Compuesto 1.1. Se agitó una mezcla de compuesto T2 (0,038 g, 0,11 mmol), compuesto H1A (0,023 g, 0,10 mmol) y Cs₂CO₃ (0,065 g, 0,20 mmol) en DMF (1 ml) a 50°C durante 3 horas. Se cargó la mezcla de reacción directamente sobre un cartucho de gel de sílice y se purificó usando cromatografía en columna (EtOAc:hexanos 1:7) para obtener el producto 1.1.

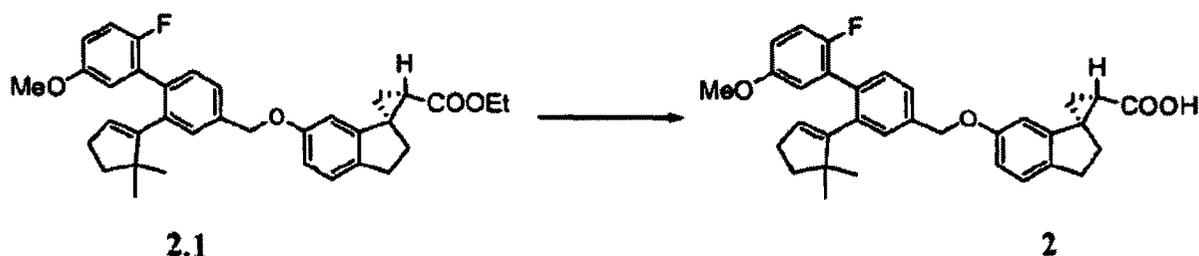


Ejemplo 1. Se agitó una mezcla de 1.1, LiOH (2,0 M, 1 ml), MeOH (1 ml) y THF (2 ml) a 50°C durante 15 horas. Se concentró la mezcla eliminando EtOH y se añadió agua (2 ml). Entonces se acidificó la mezcla con HCl 1 N a un pH de 3-5. Se purificó el producto mediante HPLC (fase inversa, C18, TFA al 0,1% en agua/TFA al 0,1% en ACN, el 10-95%) para dar el ejemplo 1 (24 mg, rendimiento del 47% a lo largo de dos etapas). EM ESI (pos.) M/E: 535 (M+Na). ¹H-RMN (CDCl₃-d₃) δ ppm 7,32-7,40 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,97 (1H, t, J = 9,4 Hz), 6,77-6,87 (3H, m), 6,36 (1H, d, J = 2,7 Hz), 5,53 (1H, t, J = 2,7 Hz), 5,06 (2H, s), 3,76 (3H, s), 2,99 (2H, dt, J = 15,1, 2,0 Hz), 2,22-2,44 (4H, m), 2,01-2,07 (2H, m), 1,65-1,71 (3H, m), 1,50 (1H, dd, J = 8,6, 4,7 Hz), 0,86 (6H, s).

20 Ejemplo 2

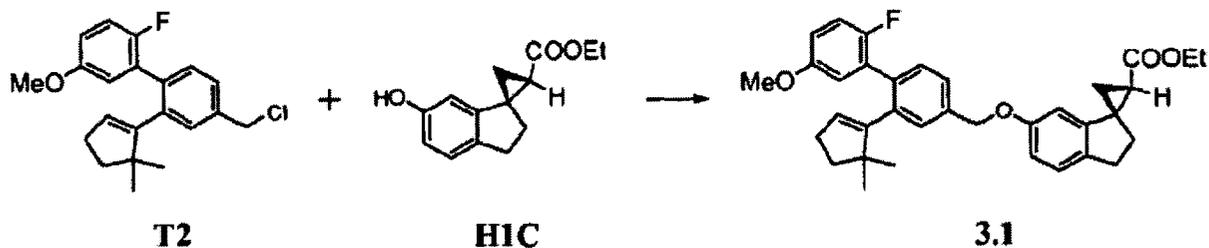


Compuesto 2.1. Se sintetizó el compuesto del título a partir de compuesto T2 y compuesto H1B usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 1.1.

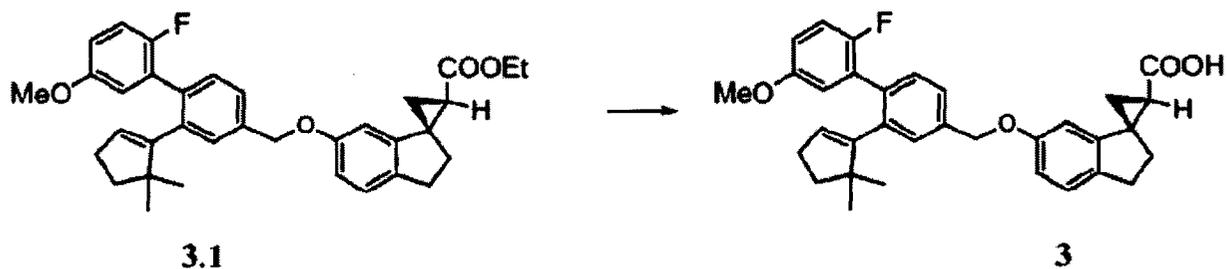


- 5 Ejemplo 2. Se sintetizó el compuesto del título a partir de 2.1 usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 1 a partir de 1.1. EM ESI (pos.) M/E: 535 (M+Na).

Ejemplo 3

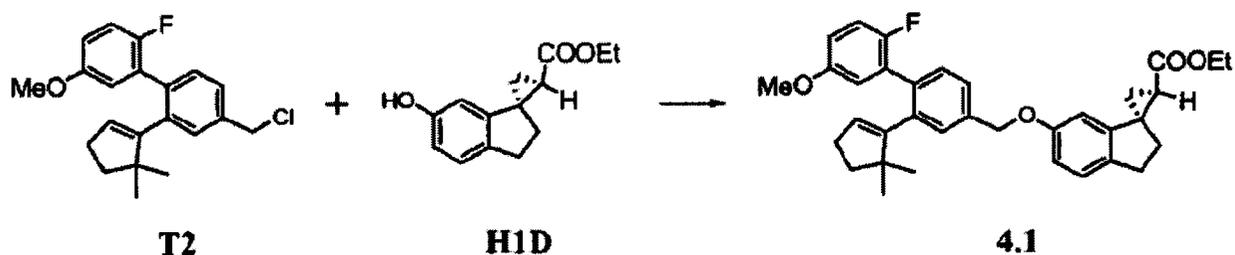


- 10 Compuesto 3.1. Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto T2 y compuesto H1C usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 1.1.

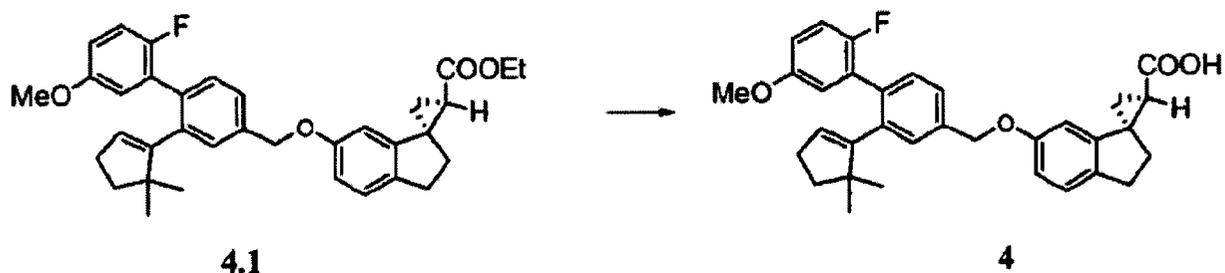


Ejemplo 3. Se sintetizó el compuesto del título a partir de 3.1 usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 1 a partir de 1.1. EM ESI (pos.) M/E: 535 (M+Na).

Ejemplo 4

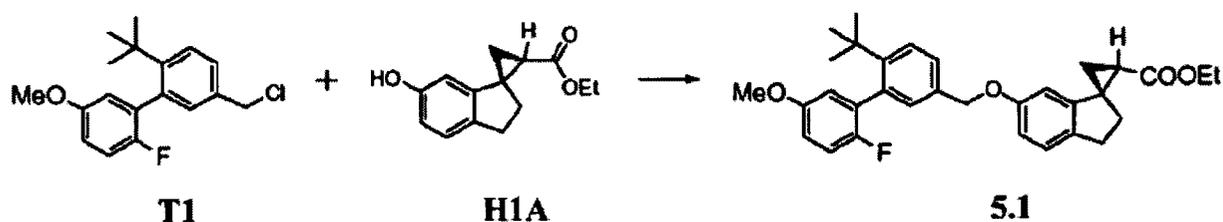


Compuesto 4.1. Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto T2 y compuesto H1D usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 1.1.

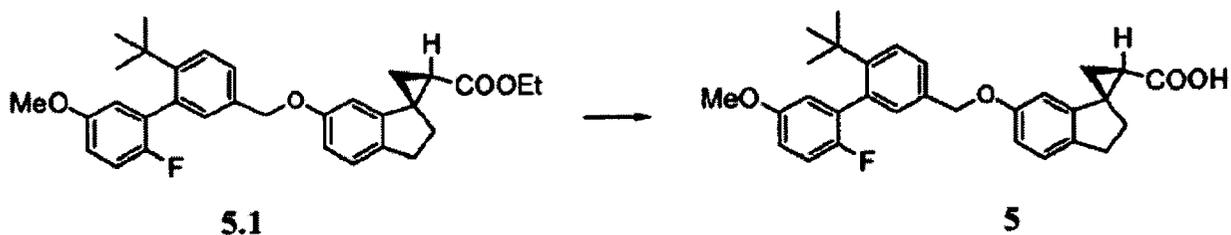


5 Ejemplo 4. Se sintetizó el compuesto del título a partir de 4.1 usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 1 a partir de 1.1. EM ESI (pos.) M/E: 535 (M+Na).

Ejemplo 5

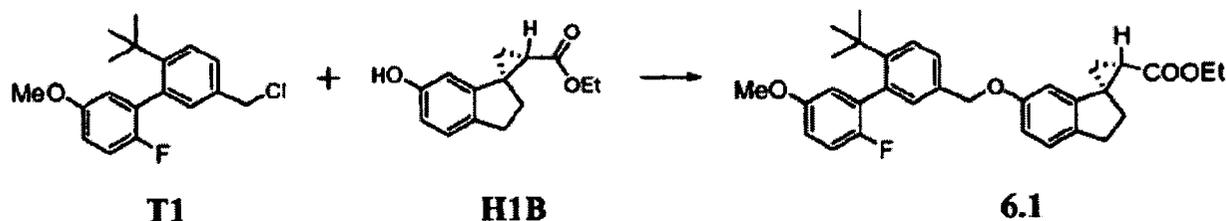


10 Compuesto 5.1. Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto T1 y compuesto H1A usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 1.1.

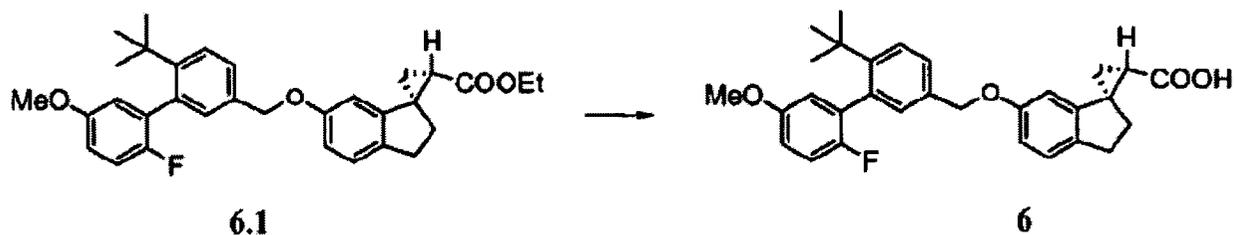


Ejemplo 5. Se sintetizó el compuesto del título a partir de 5.1 usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 1 a partir de 1.1. EM ESI (pos.) M/E: 497 (M+Na).

Ejemplo 6

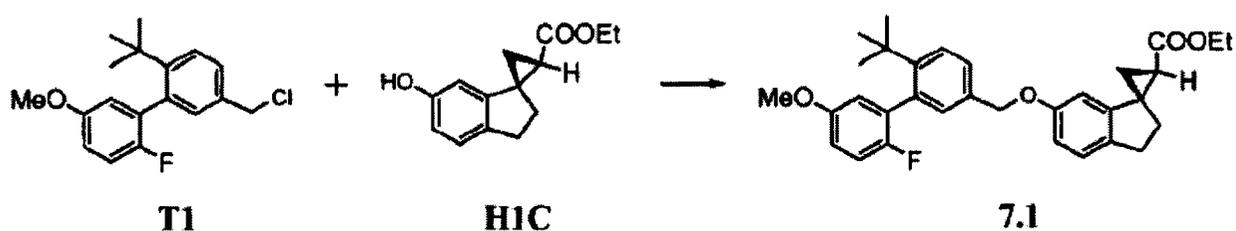


Compuesto 6.1. Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto T1 y compuesto H1B usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 1.1.

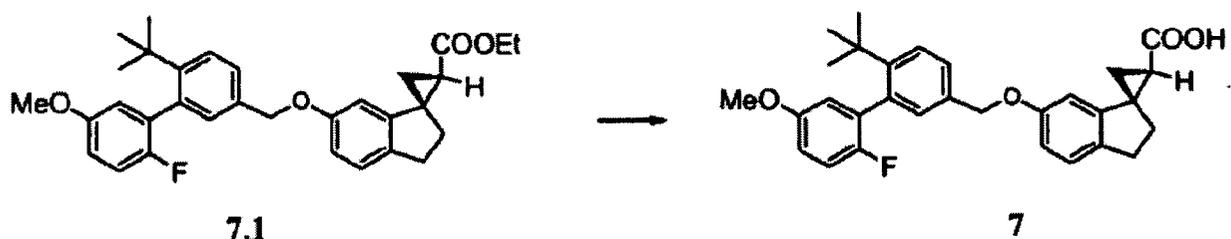


5 Ejemplo 6. Se sintetizó el compuesto del título a partir de 6.1 usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 1 a partir de 1.1. EM ESI (pos.) M/E: 497 (M+Na).

Ejemplo 7

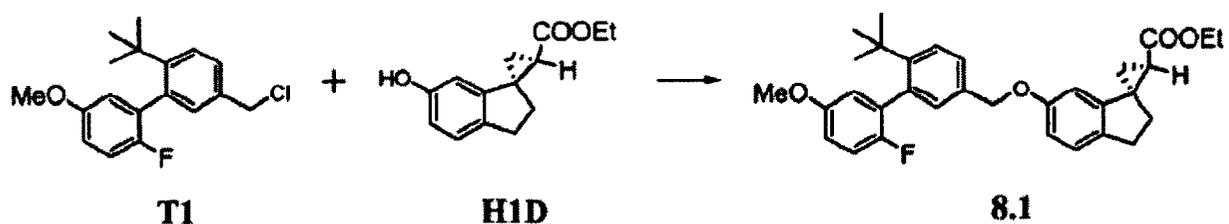


Compuesto 7.1. Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto T1 y compuesto H1C usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 1.1.

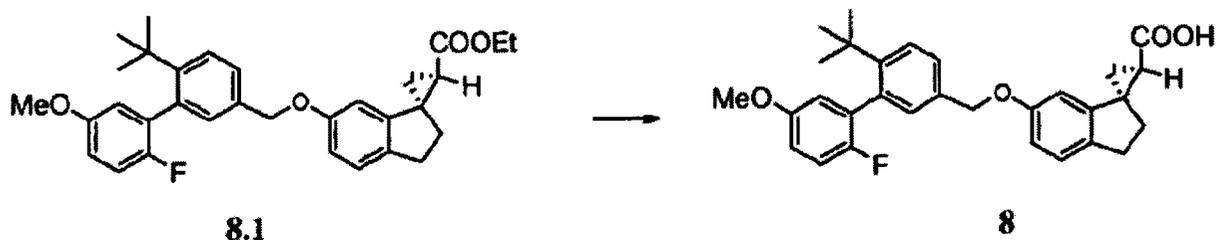


10 Ejemplo 7. Se sintetizó el compuesto del título a partir de 7.1 usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 1 a partir de 1.1. EM ESI (pos.) M/E: 497 (M+Na).

Ejemplo 8

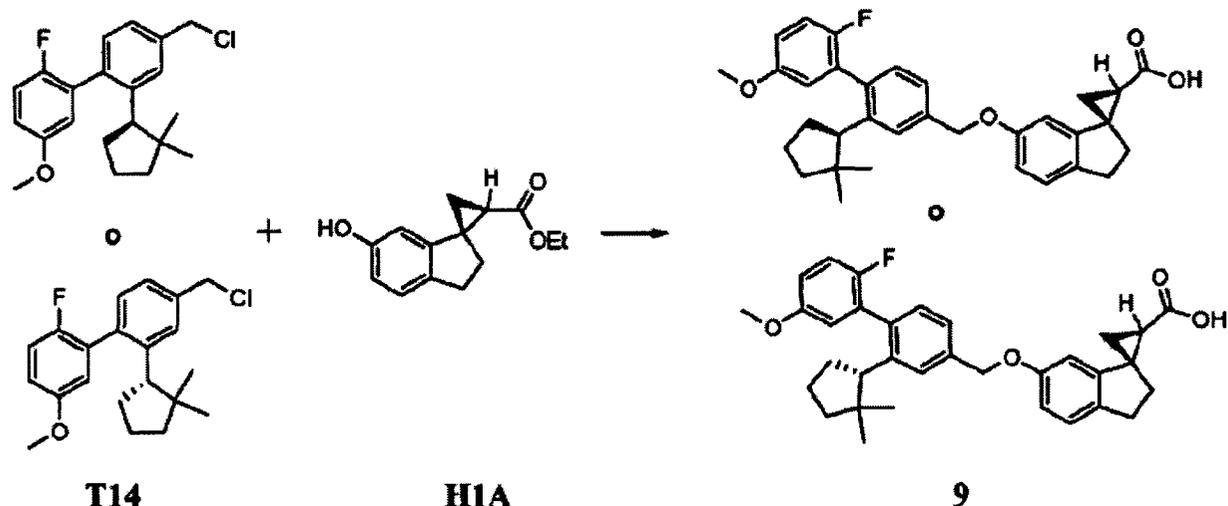


15 Compuesto 8.1. Se sintetizó el compuesto del título a partir del compuesto T1 y compuesto H1D usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 1.1.



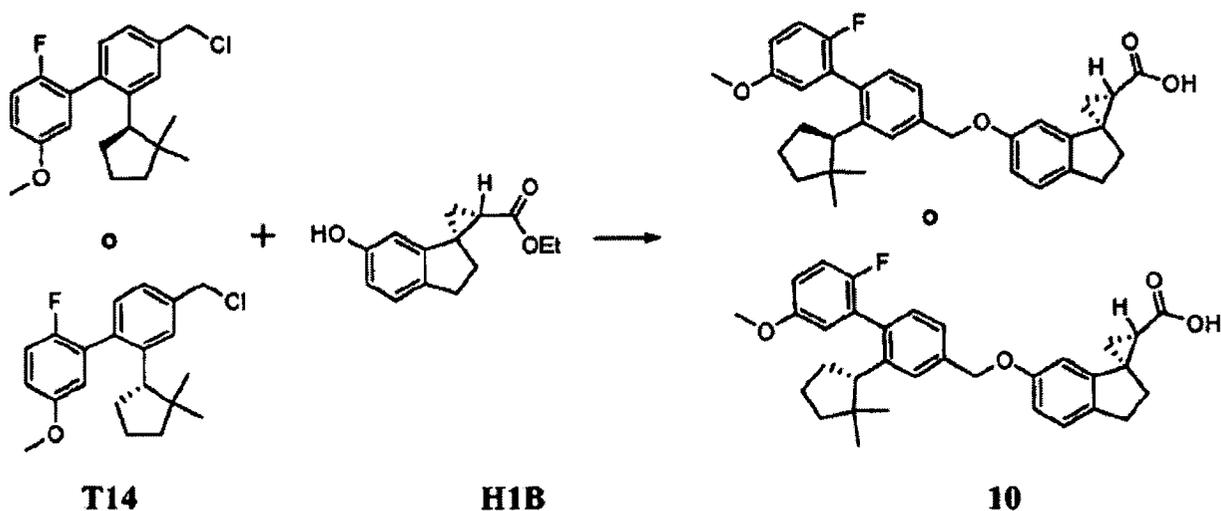
Ejemplo 8. Se sintetizó el compuesto del título a partir de 8.1 usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 1 a partir de 1.1. EM ESI (pos.) M/E: 497 (M+Na).

Ejemplo 9



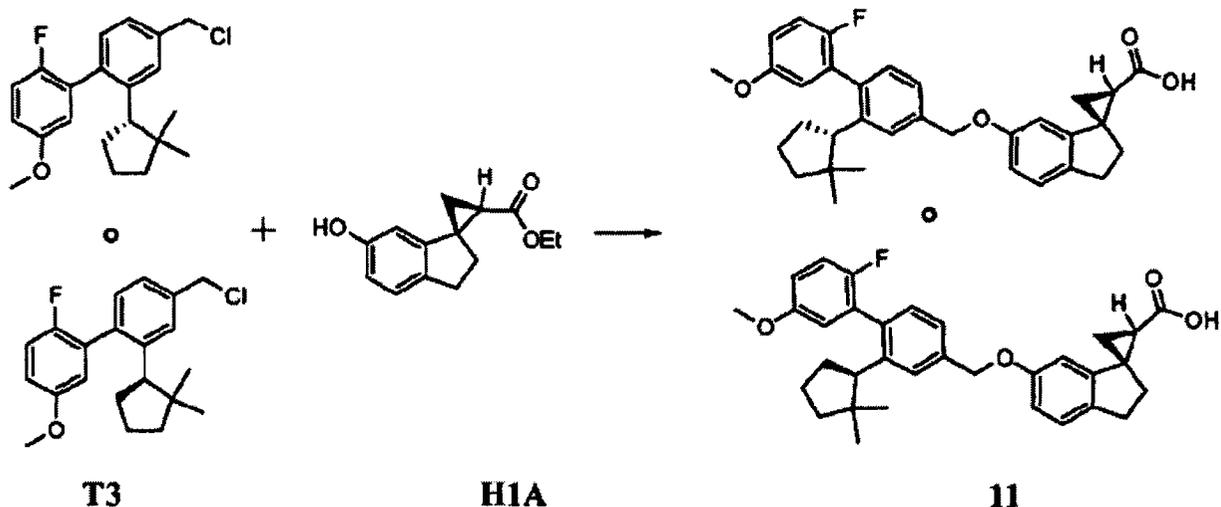
- 5 Ejemplo 9. A una disolución con agitación de T14 (10,0 mg, 28,8 μmol) y H1A (6,57 mg, 28,3 μmol) en DMSO (1 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (12,0 mg, 36,7 μmol). Se agitó la mezcla resultante a 23°C durante 16 horas y después se añadieron LiOH 2 N (0,5 ml) y MeOH (1 ml) y se agitó la mezcla durante 15 horas a 50°C. Se acidificó la mezcla con HCl 2 N (0,6 ml), se diluyó con ACN y se purificó mediante HPLC (fase inversa, C18, TFA al 0,1% en agua/TFA al 0,1% en ACN, el 10-95%) para dar 9 (10,5 mg, rendimiento del 72%) como sólido de color blanco. EM ESI (pos.) M/E: 537 (M+Na).
- 10

Ejemplo 10



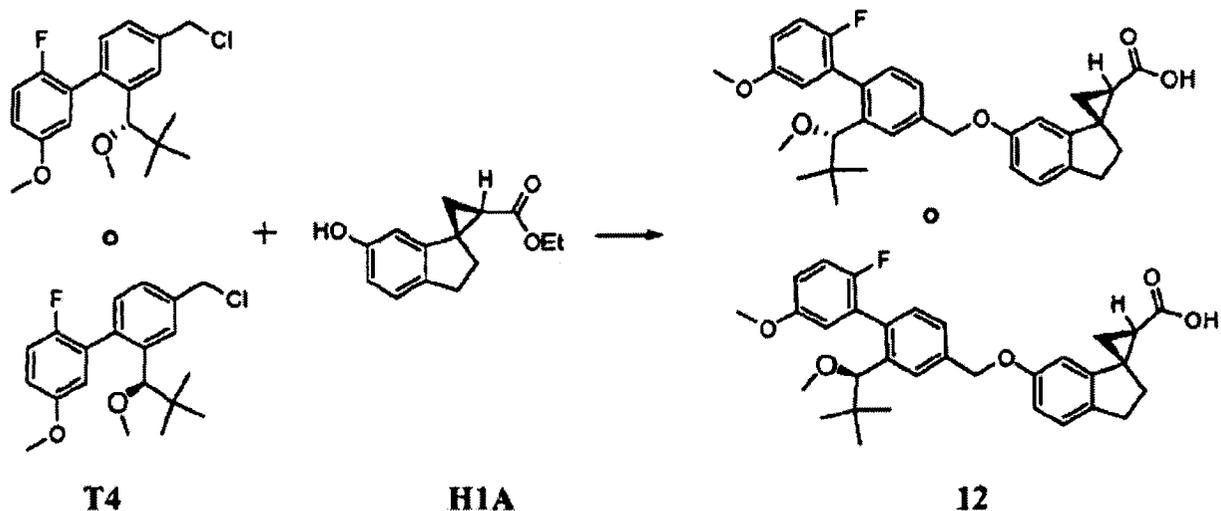
Ejemplo 10. Se sintetizó el compuesto del título a partir de T14 y H1B usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 9. EM ESI (pos.) M/E: 537 (M+Na).

- 15 Ejemplo 11



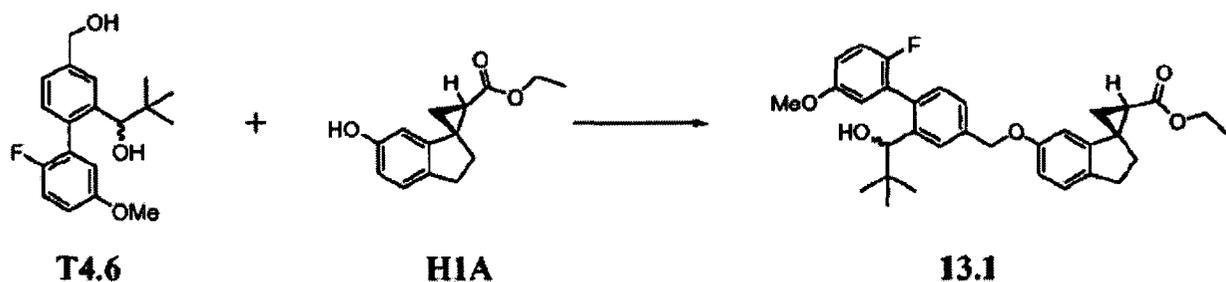
Ejemplo 11. Se sintetizó el compuesto del título a partir de T3 y H1A usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 9. EM ESI (pos.) M/E: 537 (M+Na).

Ejemplo 12

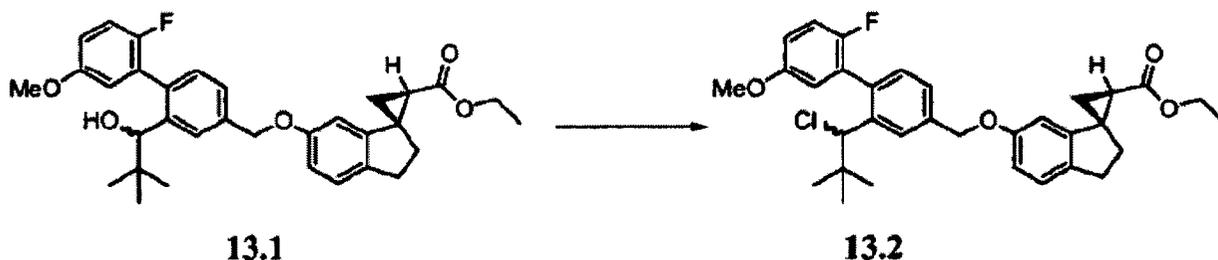


Ejemplo 12. Se sintetizó el compuesto del título a partir de T4 y H1A usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 9. EM ESI (pos.) M/E: 541 (M+Na).

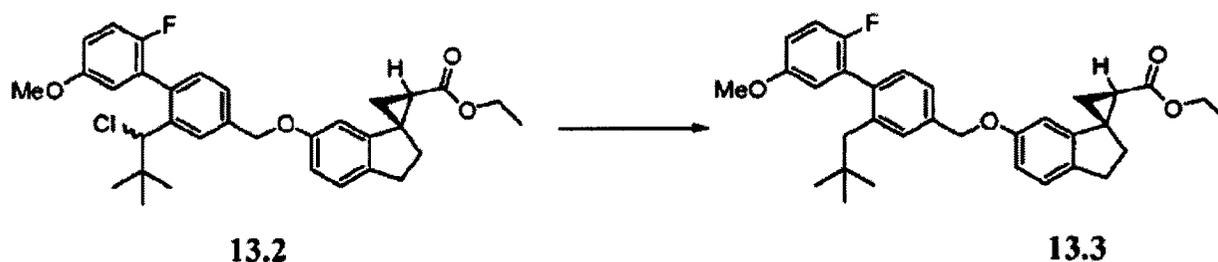
Ejemplo 13



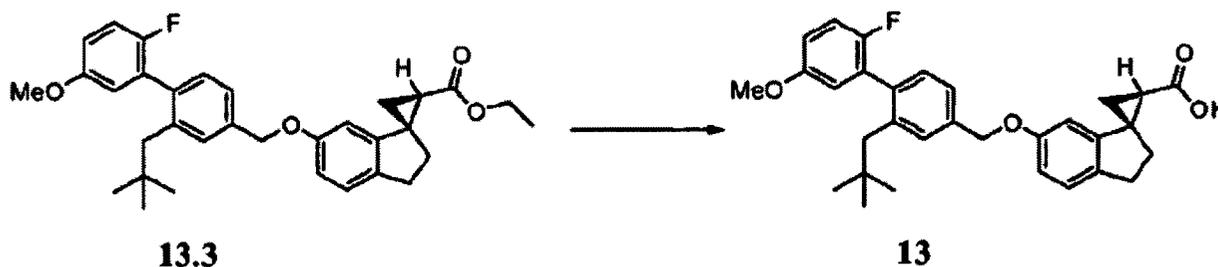
- 10 Compuesto 13.1. A una disolución con agitación de H1A (81 mg, 349 μmol) en THF (1,20 ml, 14645 μmol) a 23°C se le añadieron T4.6 (122 mg, 384 μmol) y trifenílfosfina (137 mg, 523 μmol), seguido por la adición gota a gota de DEAD (0,083 ml, 523 μmol) a lo largo de 3 horas. Se cargó el producto sobre una columna y se purificó (EtOAc al 10% en hexanos) para dar 13.1 (186 mg, rendimiento del 100%). EM ESI (pos.) M/E: 555 (M+Na).



5 **Compuesto 13.2.** A una disolución con agitación de 13.1 (186 mg, 0,349 mmol) en DCM (5,00 ml, 78 mmol) a 23°C se le añadió DMF (2,69 μ l, 0,0349 mmol) seguido por cloruro de tionilo (50,9 μ l, 0,698 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 1,5 horas a 23°C. Entonces se concentró la reacción a vacío y se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0-20%/hexano) para dar 13.2 (109 mg, rendimiento del 57%). EM ESI (pos.) M/E: 573 (M+Na).

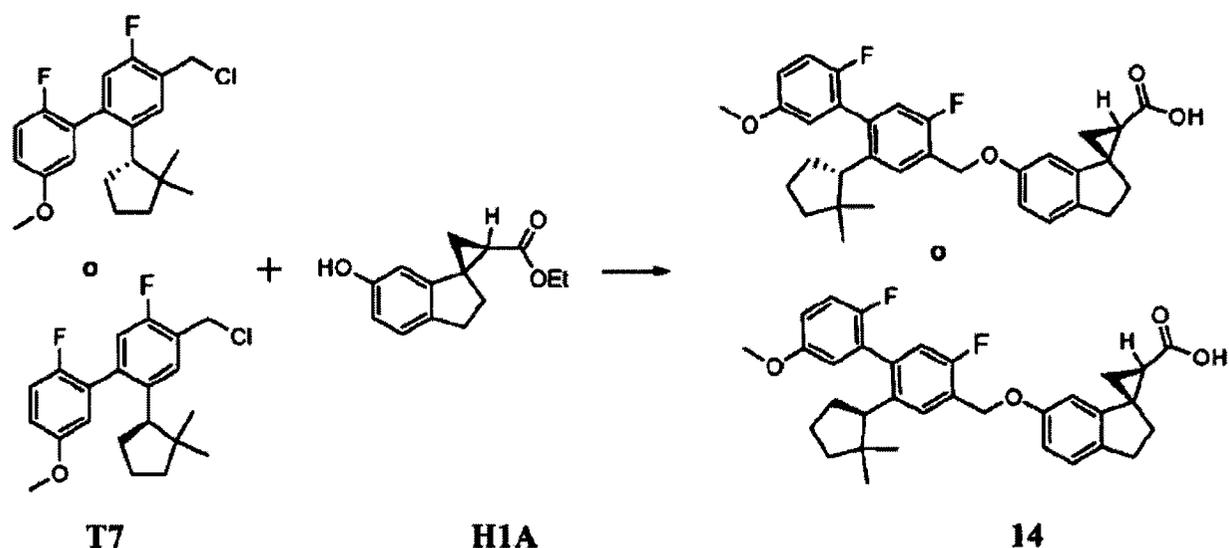


10 **Compuesto 13.3.** A una disolución con agitación de 13.3 (109 mg, 197,5 μ mol) en tolueno (3 ml) a 23°C se le añadió 2,2'-azobis(2-metilpropanonitrilo) (3,24 mg, 19,75 μ mol) seguido por hidruro de tri-n-butilestaño (157,0 μ l, 592,4 μ mol). Se agitó la mezcla resultante a 100°C durante 1,5 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó sobre HPLC (fase inversa, C18, TFA al 0,1% en agua/TFA al 0,1% en ACN, el 10-95%) para dar 13.3. EM ESI (pos.) M/E: 539 (M+Na).



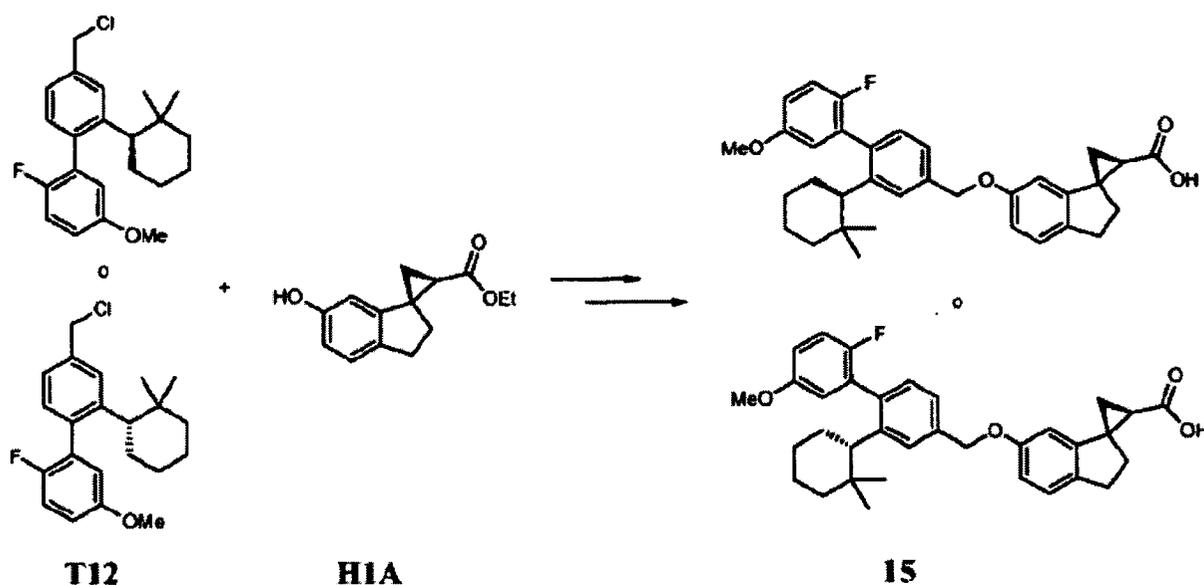
15 **Ejemplo 13.** A una disolución con agitación de 13.3 en MeOH (2 ml) a 23°C se le añadieron THF (4 ml) y LiOH 2 N (2 ml). Se agitó la mezcla resultante a 50°C durante 3 horas y después se acidificó con HCl 2 N (3 ml). Se extrajo la mezcla resultante con agua y EtOAc. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo sobre HPLC (fase inversa, C18, TFA al 0,1% en agua/TFA al 0,1% en ACN, el 10-95%) para dar 13 (42,4 mg, rendimiento del 44% a lo largo de dos etapas). EM ESI (pos.) M/E: 511 (M+Na).

Ejemplo 14



Ejemplo 14. Se sintetizó el compuesto del título a partir de H1A y T7 usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 9. EM ESI (pos.) M/E: 555 (M+Na).

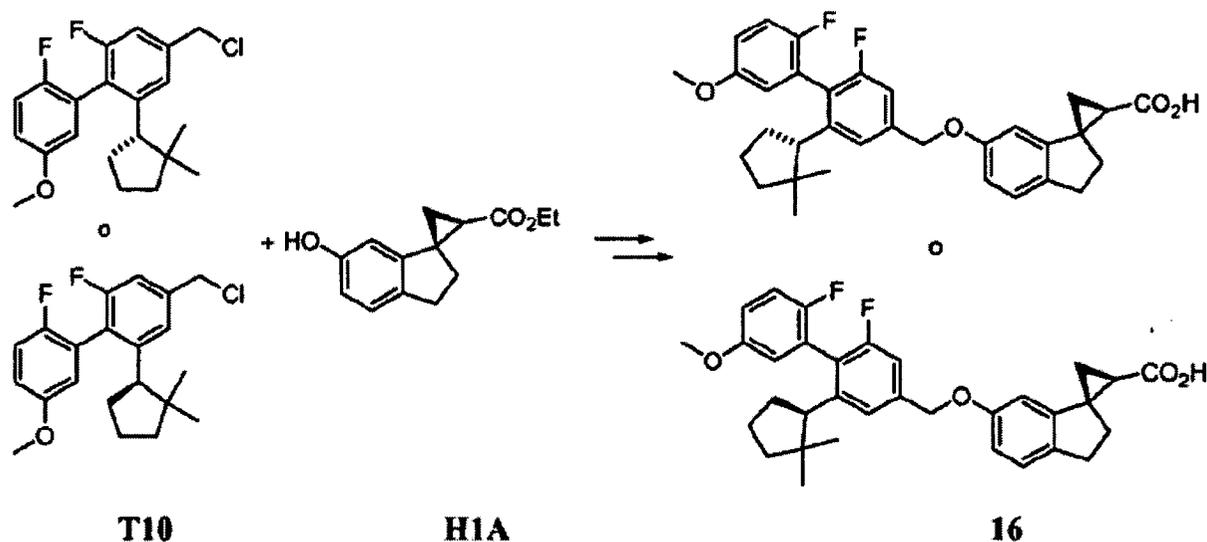
Ejemplo 15



5
10
15

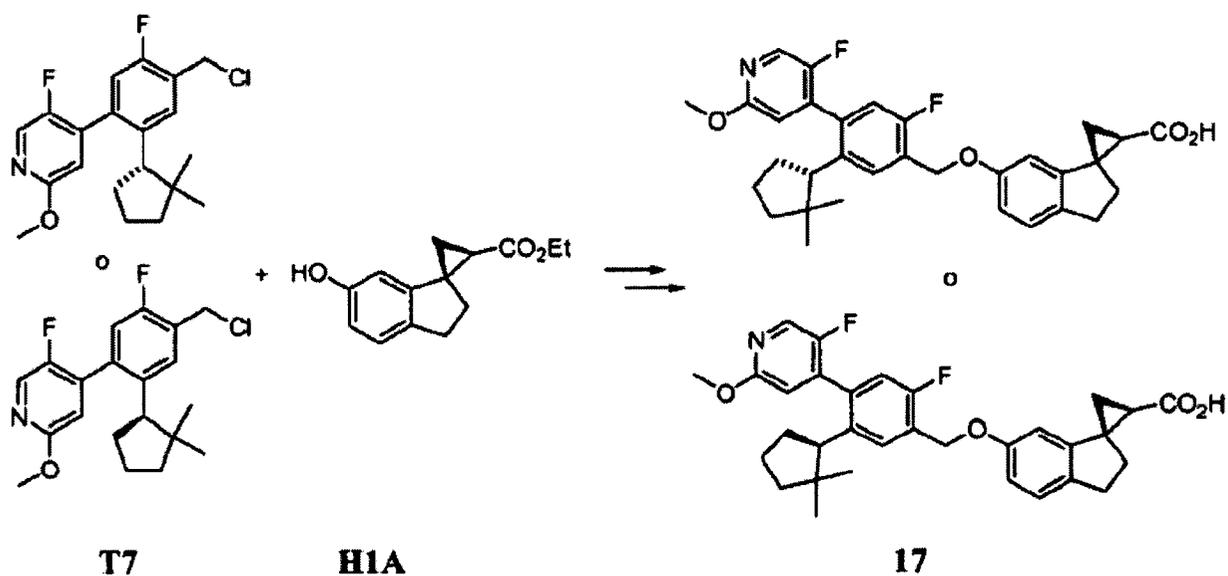
Ejemplo 15. A una disolución con agitación de H1A (0,0234 g, 0,1 mmol) en DMF (2,00 ml) a 23°C se le añadió T12 (0,036 g, 0,1 mmol) seguido por Cs₂CO₃ (0,066 g, 0,2 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 20 horas. Entonces se añadió agua a la reacción y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0%-20%/hexano) para dar el éster (0,045 g, rendimiento del 80,0%). A una disolución con agitación del éster (0,045 g, 0,081 mmol) en THF (2,00 ml) y EtOH (2,00 ml) a 23°C se le añadió LiOH (1,0 ml, 1,0 M). Se agitó la mezcla a 23°C durante 16 horas. Entonces se concentró la mezcla de reacción a vacío. Entonces se añadió HCl 1 N y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (EtOAc al 0%-30%/hexano) para dar 15 (0,0375 g, rendimiento del 88%). EM ESI (neg.) m/e: 527,2 (M-H)⁺.

Ejemplo 16



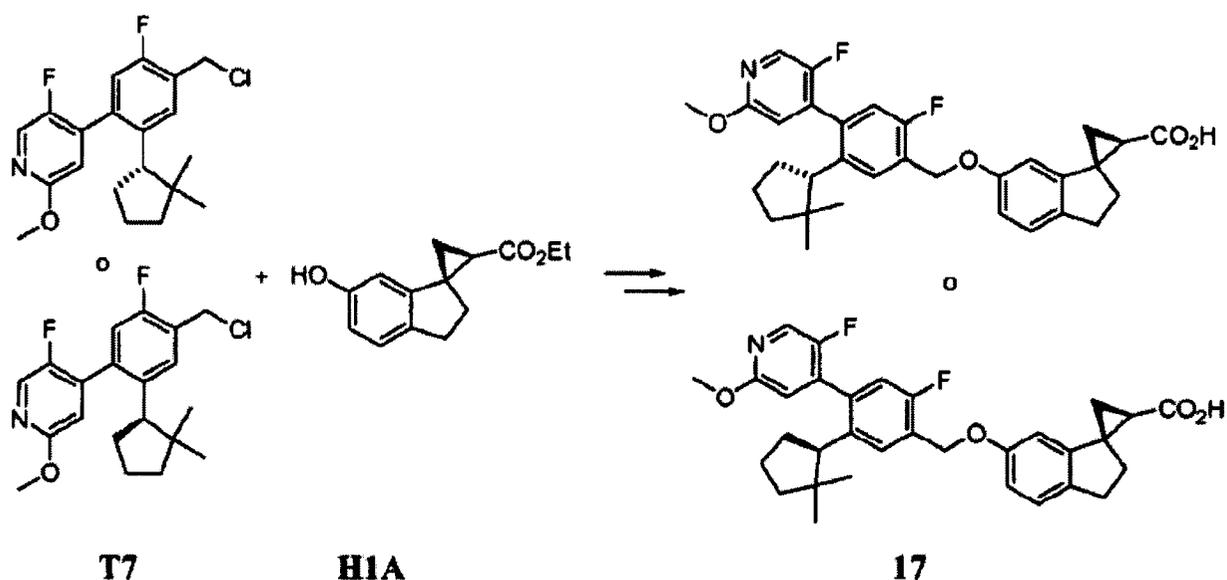
5 Ejemplo 16. Se realizaron la alquilación y la hidrólisis de una manera análoga al ejemplo 15 usando T10 y H1A para proporcionar 16 (38,1 mg). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,19 (1H, d, $J = \text{LO Hz}$), 7,17 (3H, m), 6,90 (1H, dt, $J = 9,0, 3,5 \text{ Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J = 8,2, 2,3 \text{ Hz}$), 6,78 (1H, dd, $J = 5,6, 3,2 \text{ Hz}$), 6,34 (1H, d, $J = 2,2 \text{ Hz}$), 5,06 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,06 (2H, m), 2,73 (1H, ddd, $J = 10,1, 8,3, 1,7 \text{ Hz}$), 2,46 (1H, m), 2,35 (1H, m), 2,18 (1H, m), 2,03 (1H, dd, $J = 8,3, 6,1 \text{ Hz}$), 1,99 (1H, m), 1,85 (1H, m), 1,74 (2H, m), 1,57 (2H, m), 1,42 (1H, m), 0,75 (3H, s), 0,64 (3H, s). EM ESI (neg.) m/e: 531,1 (M-H) $^+$.

Ejemplo 17



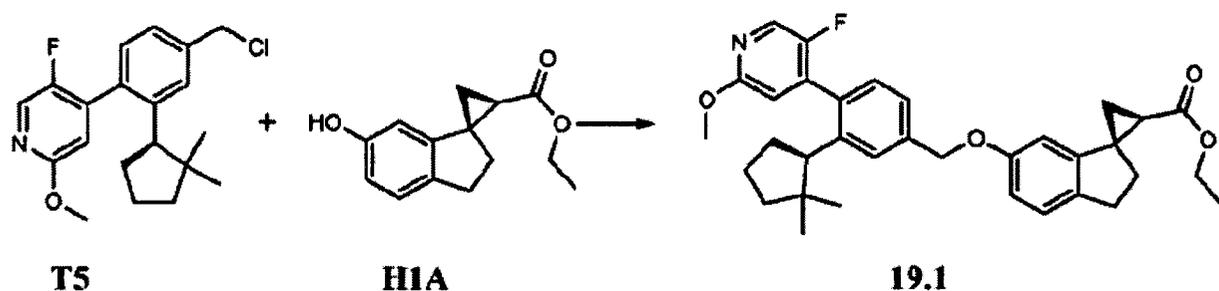
10 Ejemplo 17. Se realizaron la alquilación y la hidrólisis de una manera análoga al ejemplo 15 usando T7 y H1A para proporcionar 17 (34,3 mg). EM ESI (pos.) m/e: 534,2 (M+H) $^+$. EM ESI (neg.) m/e: 532,1 (M-H) $^+$.

Ejemplo 18

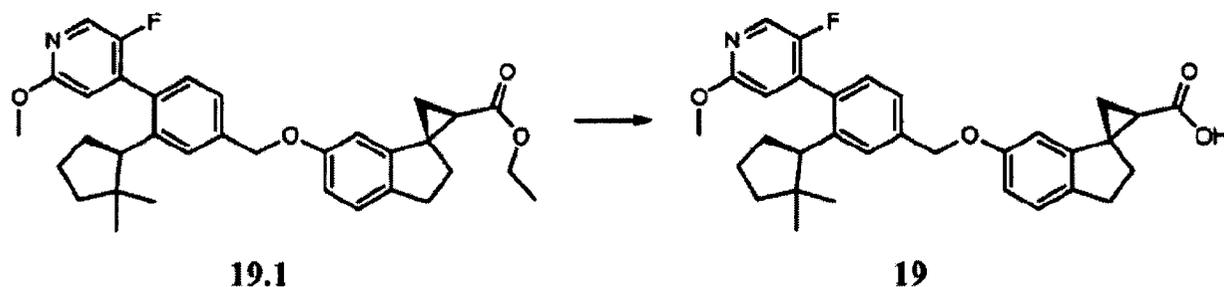


5 Ejemplo 18. Se realizaron la alquilación y la hidrólisis de una manera análoga al ejemplo 15 usando T11 y H1A para proporcionar 18 (46,4 mg). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,19 (1H, s), 7,17 (3H, m), 6,90 (1H, dt, J = 9,0, 3,5 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 8,1, 2,4 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 5,6, 3,2 Hz), 6,34 (1H, d, J = 2,4 Hz), 5,06 (2H, s), 3,84 (3H, m), 3,06 (2H, m), 2,74 (1H, ddd, J = 10,1, 8,2, 1,7 Hz), 2,47 (1H, m), 2,35 (1H, m), 2,20 (1H, m), 2,07 (2H, m), 1,88 (1H, m), 1,75 (2H, m), 1,59 (2H, m), 1,44 (1H, m), 0,79 (3H, m), 0,65 (3H, s). EM ESI (neg.) m/e: 531,1 (M-H)⁺.

Ejemplo 19



10 Compuesto 19.1. A un matraz que contenía T5 (39 mg, 112 μmol) se le añadieron H1A (29 mg, 123 μmol), Cs₂CO₃ (55 mg, 168 μmol) y después DMF (1,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 40°C durante aproximadamente 6 horas y después se repartió entre agua y EtOAc. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 60 mg de 19.1 (98%). EM ESI (pos.) m/e: 544,3 (M+H)⁺.

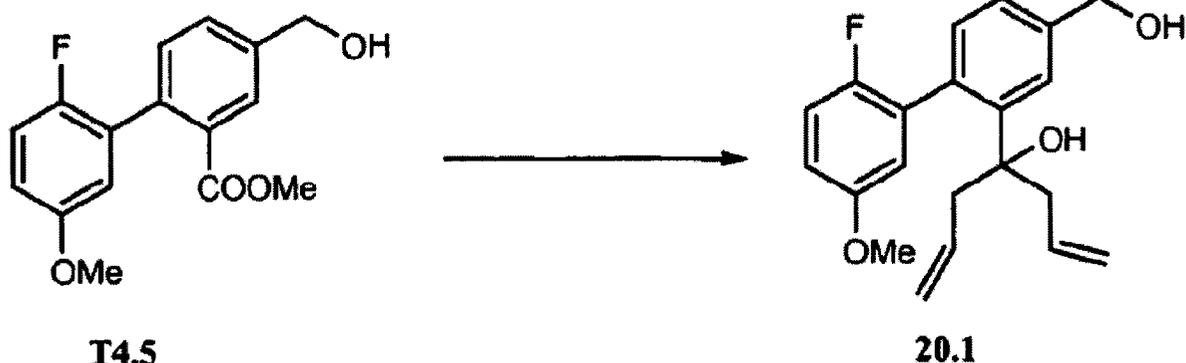


15 Ácido (1R,2R)-6'-3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benciloxi-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-carboxílico (19). A un matraz que contenía 19.1 (60 mg, 0,11 mmol) se le añadieron 0,5 ml de THF, 0,5 ml de MeOH y 1 ml de LiOH 1 N. Se calentó la reacción a 40°C durante la noche y se repartió entre agua y EtOAc. La cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 45 mg de 19 (79%) como un sólido de color blanco. EM ESI (pos.) m/e: 516,3 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,97-8,13 (m, 1H) 7,39-7,49 (m, 1H) 7,31-7,38 (m, 1H) 7,10-7,21 (m, 2H) 6,84 (dd, J = 8,22, 2,35 Hz, 1H) 6,53-6,71 (m, 1H) 6,34 (d, J = 1,96 Hz, 1H) 5,07 (s, 2H) 3,97 (s, 3H) 2,63-3,03 (m, 3H) 2,35-2,44 (m, 1H) 2,25-2,34 (m, 1H) 1,96-2,21 (m, 3H) 1,62-1,87 (m, 3H)

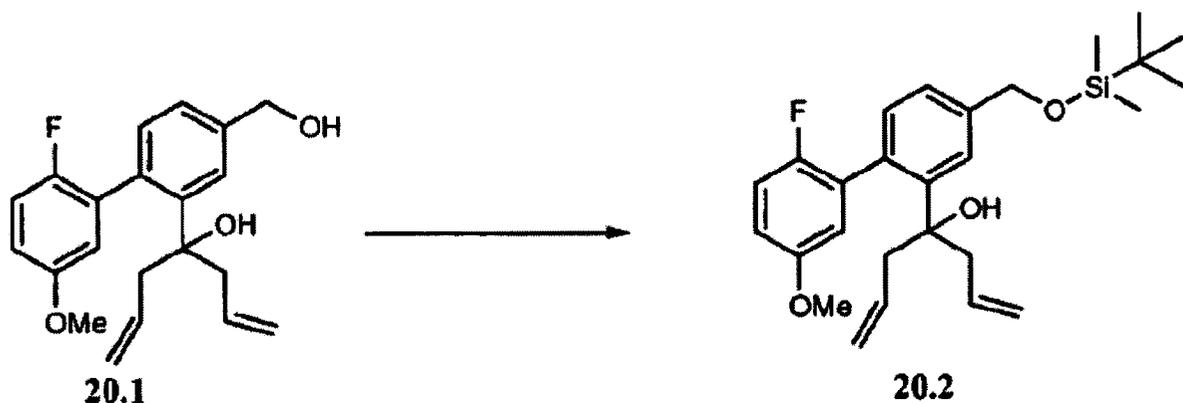
20

1,46-1,58 (m, 2H) 1,33-1,44 (m, 1H) 0,66-0,74 (m, 3H) 0,55-0,65 (m, 3H).

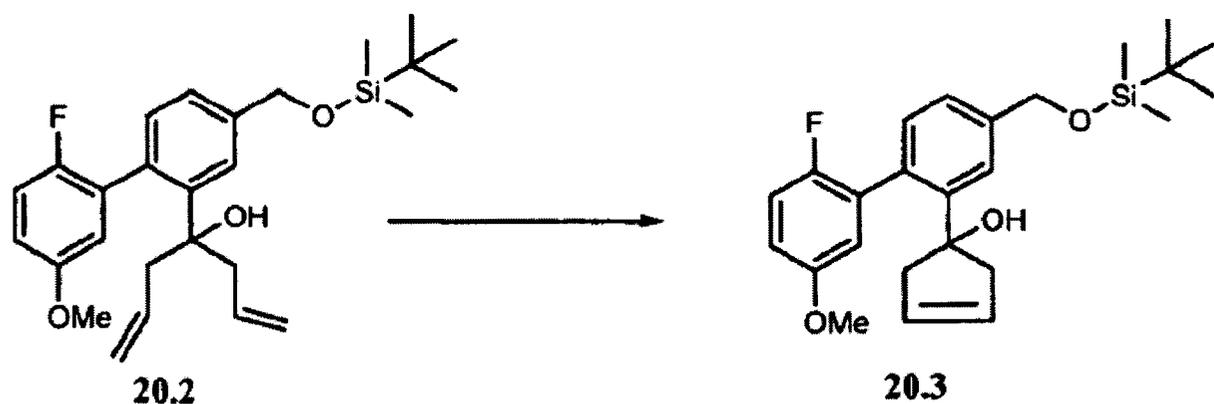
Ejemplo 20



- 5 4-(2'-Fluoro-4-hidroximetil-5'-metoxi-bifenil-2-il)-hepta-1,6-dien-4-ol (20.1). A una disolución de T4.5 (712 mg, 2453 μmol) en benceno, se le añadió bromuro de alil-magnesio (24528 μl , 24528 μmol) en éter (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y después extinguió con NH_4Cl saturado. Se añadió EtOAc y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó y se concentró para dar un residuo que se purificó mediante columna ultrarrápida para dar el compuesto del título como un aceite (670 mg, el 80%).

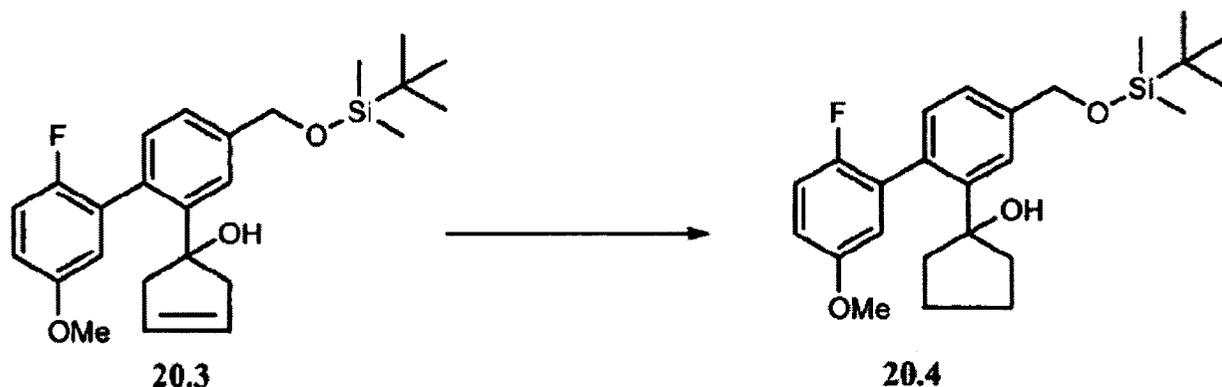


- 10 4-[4-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-2-il]-hepta-1,6-dien-4-ol (20.2). Se sintetizó el compuesto 20.2 mediante un método análogo al método usado para preparar el compuesto 21.6 a partir de 21.5. EM ESI m/e : 457,3 ($M+1$)⁺.

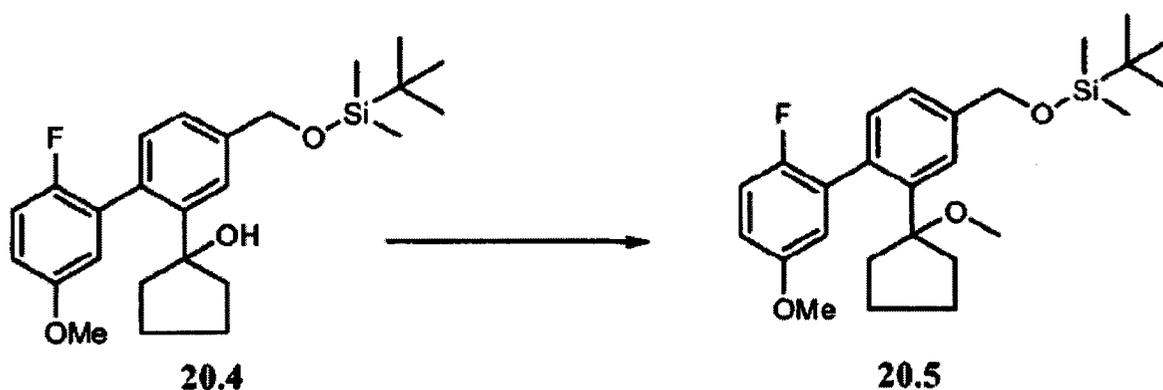


- 15 1-[4-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-2-il]-ciclopent-3-enol (20.3). Bajo atmósfera de nitrógeno, a una disolución de 20.2 (259 mg, 567 μmol) en 20 ml de DCM, se le añadió reactivo de Grubbs (53 mg, 85 μmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) en 20 ml de DCM mediante jeringa. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y después se eliminó el disolvente a vacío para dar un

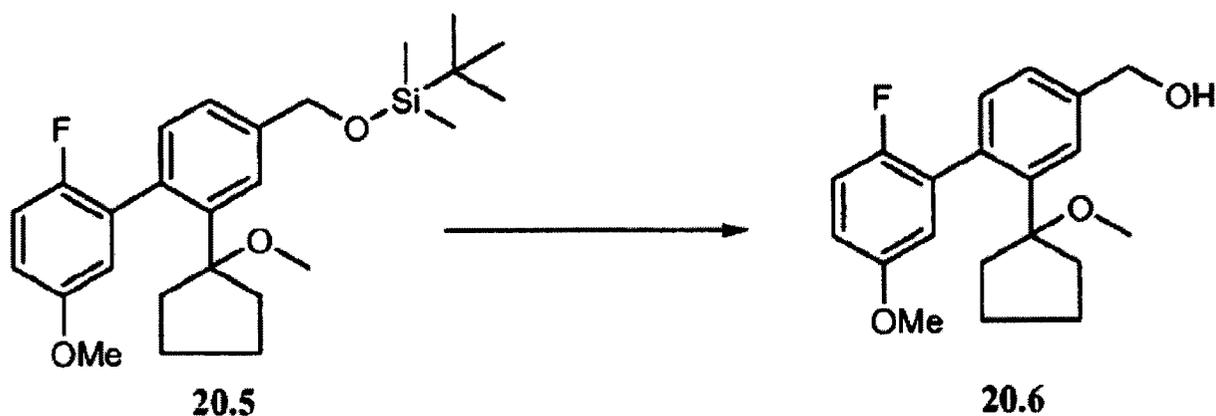
residuo que se purificó mediante cromatografía CombiFlash® para dar un aceite (110 mg, el 45%). EM ESI m/e: 429,3 (M+H)⁺.



- 5 1-[4-(tec-Butil-dimetil-silaniloximetil)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-2-il]-ciclopentanol (20.4). A una disolución de 20.3 (100 mg, 212 μmol) en 2 ml de EtOAc, se le añadió el 10% de PtO₂/C (50 mg). Se agitó la mezcla resultante bajo una atmósfera hidrógeno durante 0,5 horas y después se filtró. Se concentró el filtrado para dar un aceite que se usó en la siguiente etapa.

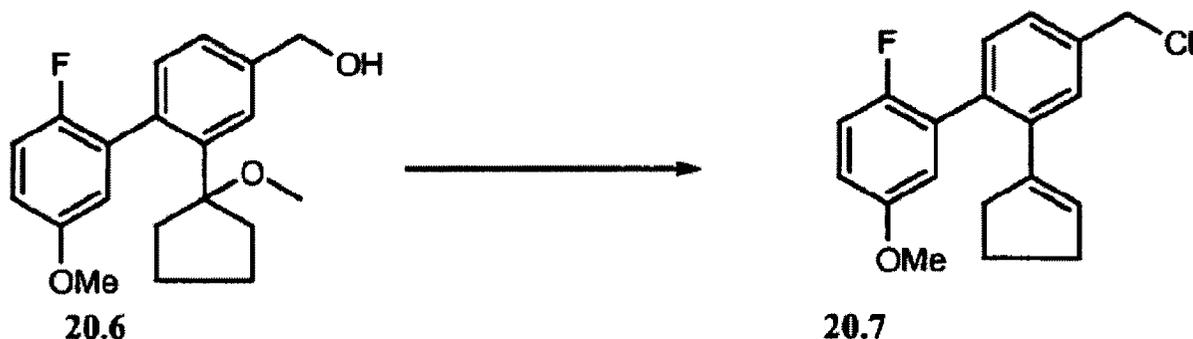


- 10 10 tert-Butil-[2'-fluoro-5'-metoxi-2-(1-metoxi-ciclopentil)-bifenil-4-ilmetoxi]-dimetil-silano (20.5). A una disolución de 20.4 (54 mg, 125 μmol) en DMF (3 ml) se le añadió hidruro de sodio, al 60% en aceite (15 mg, 376 μmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos y después se añadió yoduro de metilo (36 mg, 251 μmol) en una porción. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces se extinguió la reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente orgánico a vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía CombiFlash® para dar el producto como un aceite (50 mg, el 89%). EM ESI m/e: 445,3 (M+H)⁺.

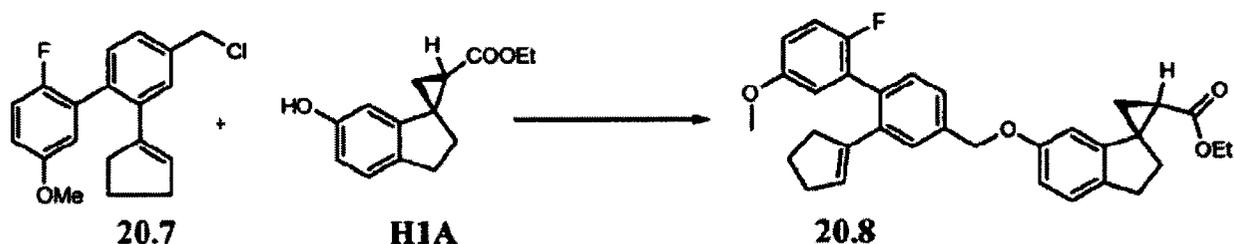


[2'-Fluoro-5'-metoxi-2-(1-metoxi-ciclopentil)-bifenil-4-il]-metanol (20.6). A una disolución de 20.5 (66 mg, 168 μmol) en MeOH (3 ml), se le añadió PPTS (11 mg, 45 μmol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche. Se eliminó el

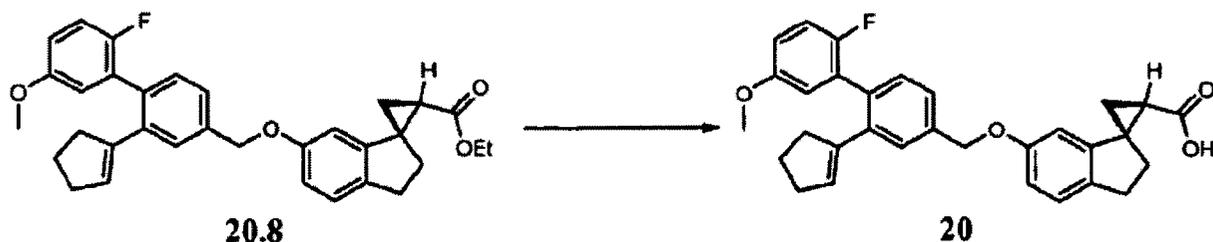
disolvente a vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía CombiFlash® para dar un aceite (30 mg, el 61%). EM ESI m/e: 331,2 (M+H)⁺.



5 4-Clorometil-2-ciclopent-1-enil-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenilo (20.7). Se sintetizó el compuesto 20.6 mediante un método análogo al método usado para preparar el compuesto 21.9 a partir de 21.8. EM ESI m/e: 317,1 (M+1)⁺.

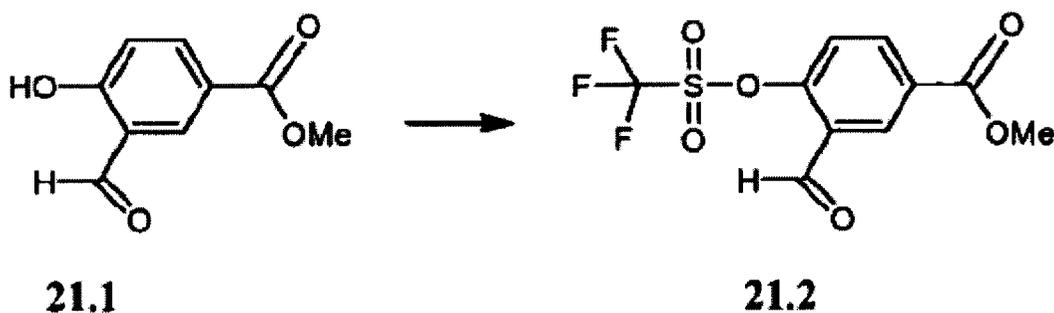


Compuesto 20.8. Se sintetizó el compuesto 20.8 a partir de 20.7 y H1A mediante un método análogo al método usado para preparar el compuesto 1.1. EM ESI m/e: 513,2 (M+H)⁺.



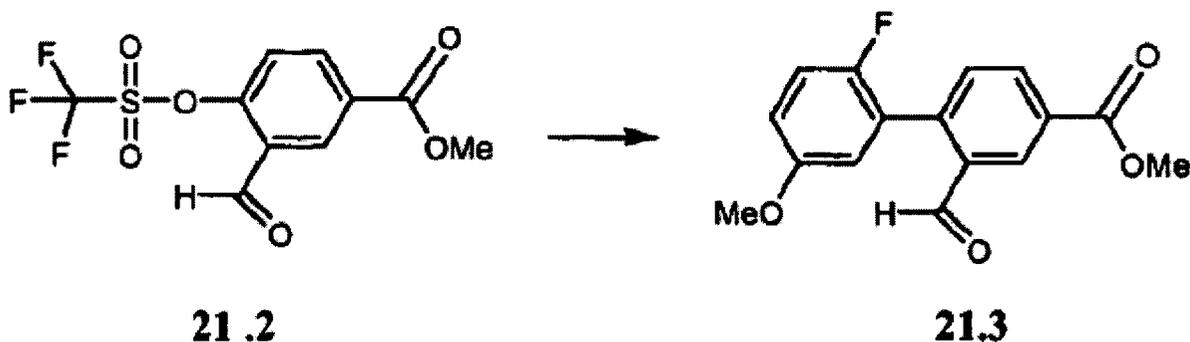
10 Ejemplo 20. Se sintetizó el compuesto 20 a partir de 20.8 mediante un método análogo al método usado para el ejemplo 1. EM ESI m/e: 502,1 (M+18)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,42 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,14 (d, J = 8 Hz, 1H), 6,99 (m, 1H), 6,81 (m, 3H), 6,37 (s, 1H), 5,52 (m, 1H), 5,04 (s, 2H) 3,78 (s, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,34 (m, 6H), 2,04 (m, 1H), 2,57 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,49 (m, 1H).

Ejemplo 21

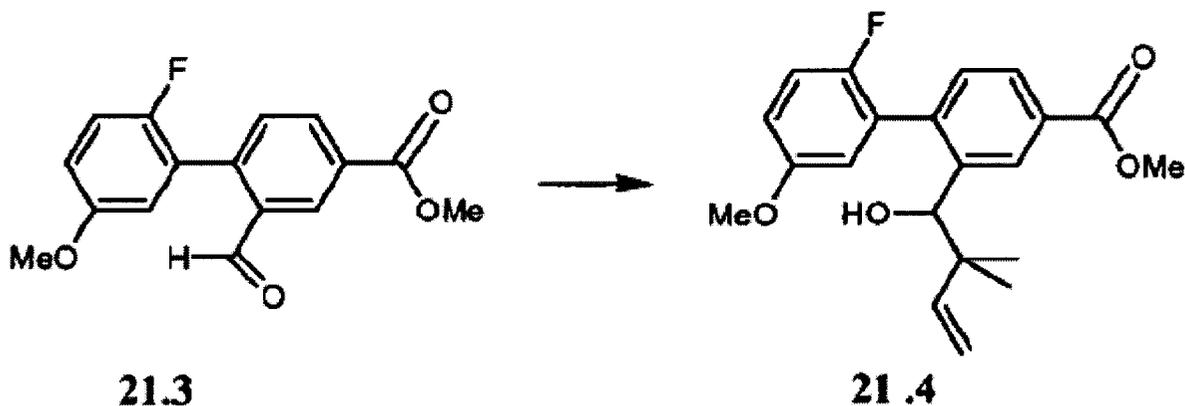


15 3-Formil-4-(trifluorometilsulfonyloxi)benzoato de metilo (21.2). Se añadieron TEA (12,2 ml, 87,7 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,536 g, 4,39 mmol) a una disolución de 3-formil-4-hidroxibenzoato de metilo (7,90 g, 43,9 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) en 20 ml de DCM. Se agitó la

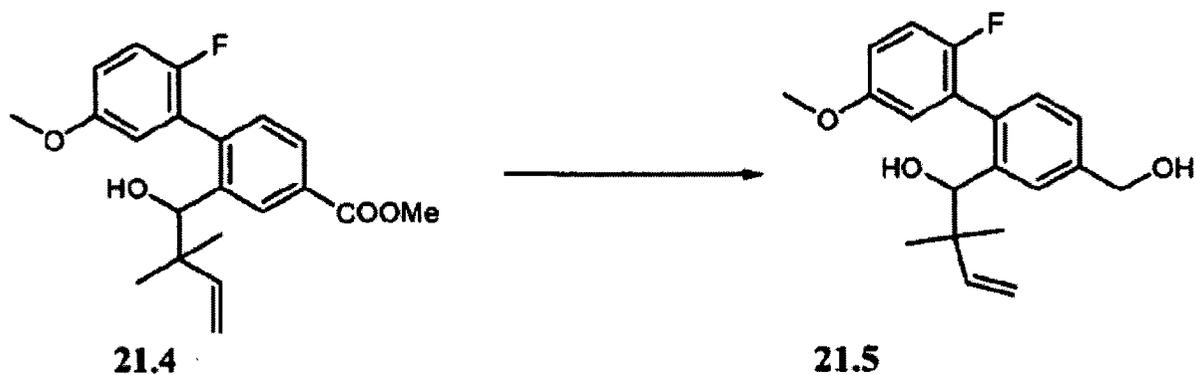
mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se añadió N-feniltrifluorometanosulfonimida (18,8 g, 52,6 mmol) en una porción y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante otros 32 minutos. Se eliminó el disolvente a vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía CombiFlash® para dar el producto como un aceite (10,0 g, el 73%). EM ESI m/e: 313,2 (M+H)⁺.



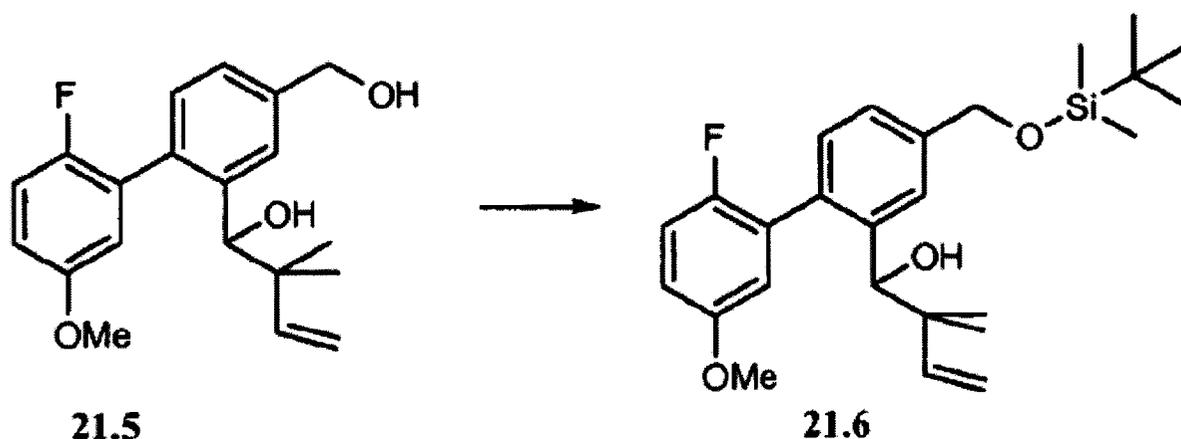
5
10
15
20
Éster metílico del ácido 2'-fluoro-2-formil-5'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (21.3). A un matraz redondo se le añadieron 3-formil-4-(trifluorometilsulfoniloxi)benzoato de metilo (6300 mg, 20 mmol), ácido 2-fluoro-5-metoxifenilborónico (10 g, 61 mmol), fosfato de potasio tribásico (6,6 ml, 81 mmol) (granular) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (2,3 g, 2,0 mmol). Se purgó el matraz con nitrógeno y después se añadieron 40 ml de DME. Entonces se calentó la mezcla resultante a 90°C durante 6 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente orgánico a vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía CombiFlash® para dar un sólido de color amarillo (5,80 g, el 100%). EM ESI m/e: 289,2 (M+H)⁺.



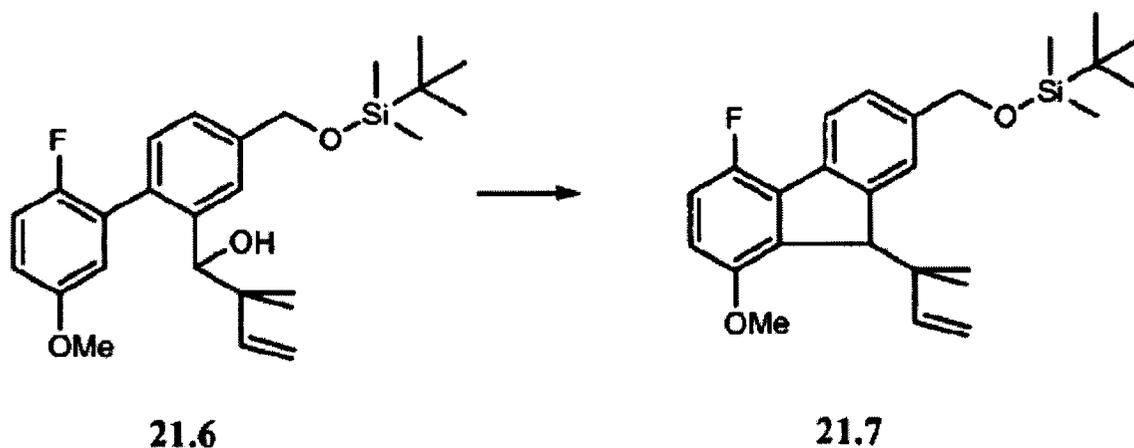
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
75
80
85
90
95
100
Éster metílico del ácido 2'-fluoro-2-(1-hidroxi-2,2-dimetil-but-3-enil)-5'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (21.4). A una disolución mezclada de yoduro de sodio (2080 mg, 13876 μmol), indio (2000 mg, 6938 μmol, disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) y 1-bromo-3-metilbut-2-eno (1616 μl, 13876 μmol, disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) en DMF (30 ml) se le añadió 21.3 (1593 mg, 13876 μmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y después se diluyó con EtOAc y agua. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente orgánico a vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía CombiFlash® para dar el producto como un aceite (2,30 g, el 92%). EM ESI m/e: 376,1 (M+18)⁺.



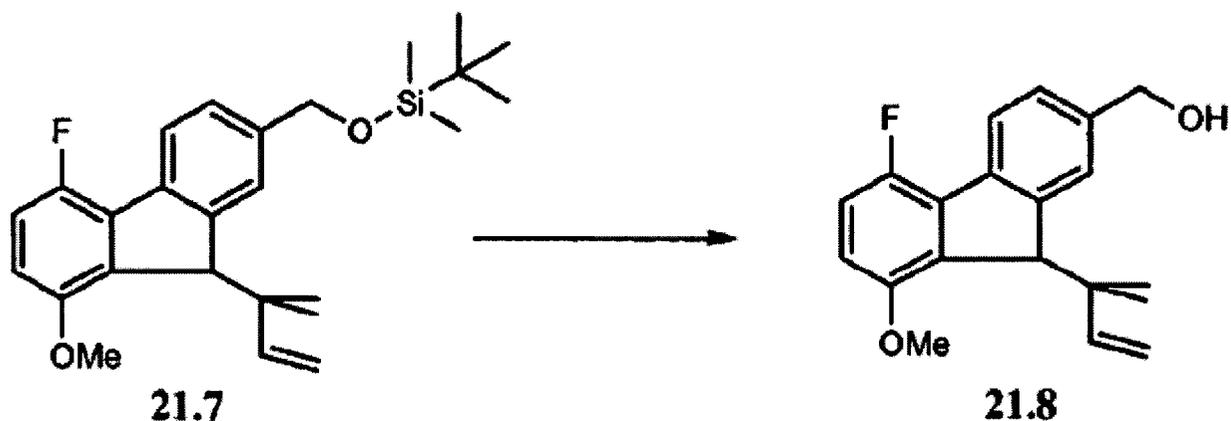
- 5 1-(2'-Fluoro-4-hidroximetil-5'-metoxi-bifenil-2-il)-2,2-dimetil-but-3-en-1-ol (21.5). A una disolución de 21.4 (530 mg, 1479 μmol) en THF (20 ml) se le añadió LAH (168 mg, 4436 μmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces se eliminó el disolvente y se diluyó el residuo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con NaOH 1 N, agua y salmuera. Entonces se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se eliminó el disolvente orgánico a vacío para dar un aceite (442 mg, el 90%) que se usó sin purificación adicional. EM ESI m/e: 331,2 (M+H)⁺.



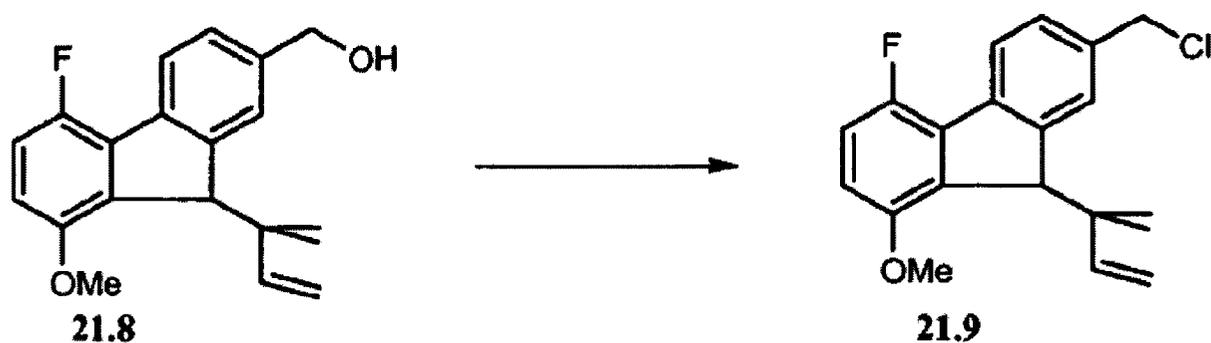
- 10 1-[4-(terc-Butil-dimetil-silaniloximetil)-2'-fluoro-5'-metoxi-bifenil-2-il]-2,2-dimetil-but-3-en-1-ol (21.6). A una disolución de 21.5 (442 mg, 1338 μmol) e imidazol (221 μl , 3344 μmol) en DMF (5 ml) se le añadió terc-butilclorodimetilsilano (222 mg, 1472 μmol). Se agitó la mezcla durante la noche y se diluyó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. Se eliminó el disolvente orgánico a vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía CombiFlash® para dar el producto como un aceite (520 mg, el 87%). EM ESI m/e: 445,3 (M+1)⁺.



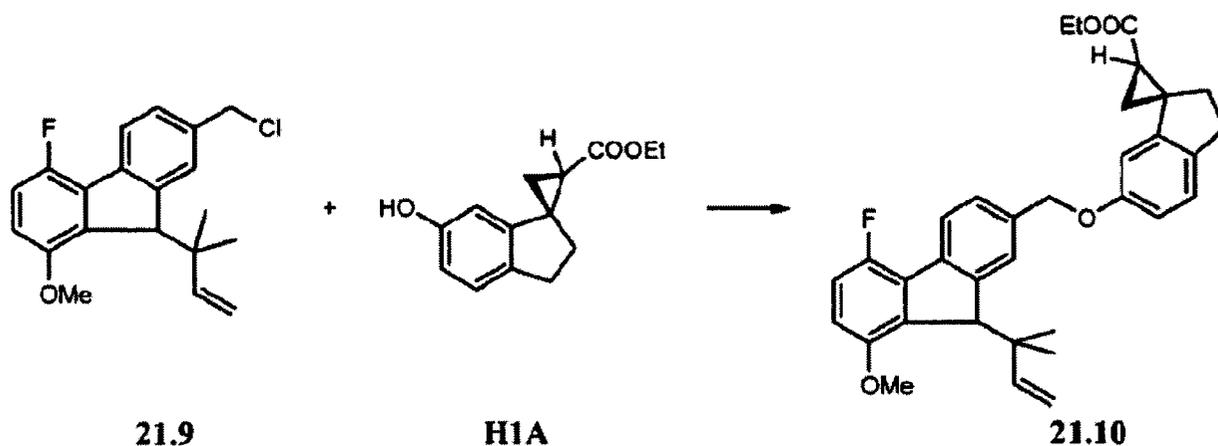
5 terc-Butil-[9-(1,1-dimetil-alil)-5-fluoro-8-metoxi-9H-fluoren-2-ilmetoxi]-dimetil-silano (21.7). Se añadió alil-trimetilsilano (723 μ l, 4552 μ mol, disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) a una mezcla de 21.6 (506 mg, 1138 μ mol) y cloruro de indio (iii) (62,9 mg, 284 μ mol, disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) en dicloroetano (7 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Entonces se sometió la mezcla a reflujo durante 3 horas. Se eliminó el disolvente orgánico a vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía CombiFlash® para dar el producto como un aceite (100 mg, el 20%)



10 [9-(1,1-Dimetil-alil)-5-fluoro-8-metoxi-9H-fluoren-2-il]-metanol (21.8). A una disolución de 21.7 (100 mg, 234 μ mol) en MeOH se le añadió PPTS (12 mg, 47 μ mol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche. Entonces se eliminó el disolvente a vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía CombiFlash® para dar el producto como un aceite (70 mg, el 96%). EM ESI m/e: 330,2 (M+18)⁺.

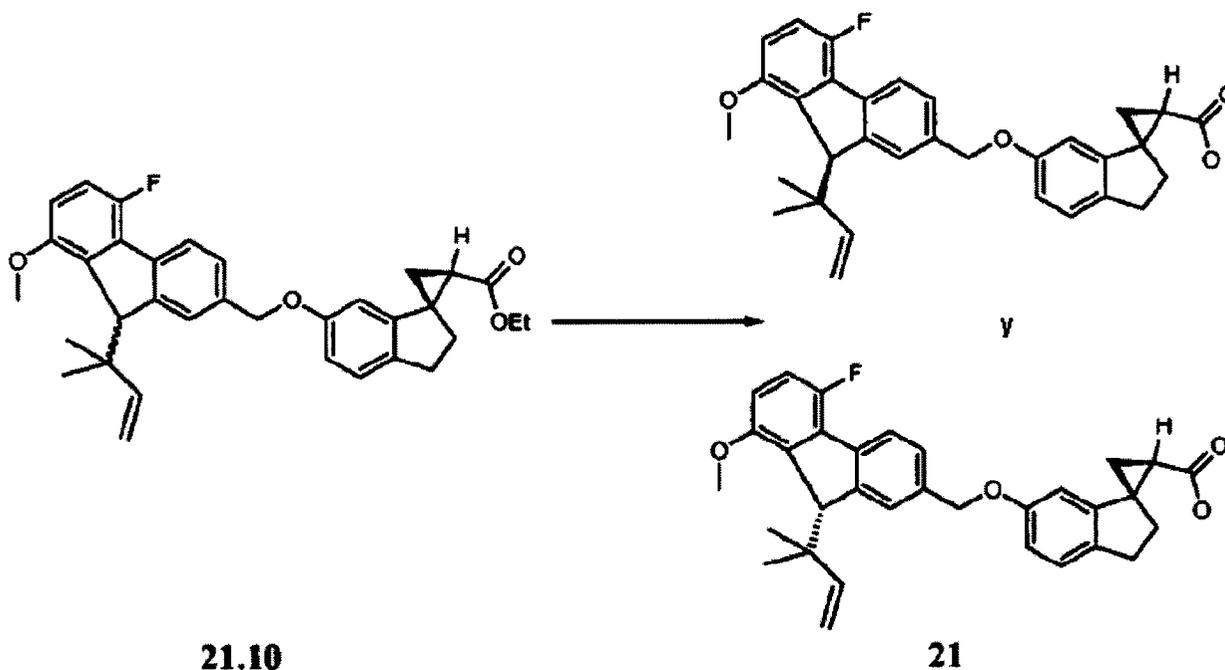


15 7-Clorometil-9-(1,1-dimetil-alil)-4-fluoro-1-metoxi-9H-fluoreno (21.9). A una disolución de 21.8 (40 mg, 128 μ mol) en DCM (0,8 ml) se le añadió cloruro de tionilo (30 mg, 256 μ mol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el disolvente a vacío para dar a residuo que se usó sin purificación (40 mg, el 94%).



Compuesto 21.10. A una disolución de 21.9 (100 mg, 234 μmol) y H1A en DMF (0,5 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (117 mg, 361 μmol). Se agitó la mezcla durante la noche y se diluyó con EtOAc. Entonces se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. Se eliminó el disolvente orgánico a vacío para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía CombiFlash® para dar el producto como un aceite (40 mg, el 63%). EM ESI m/e: 527,3 (M+1)⁺.

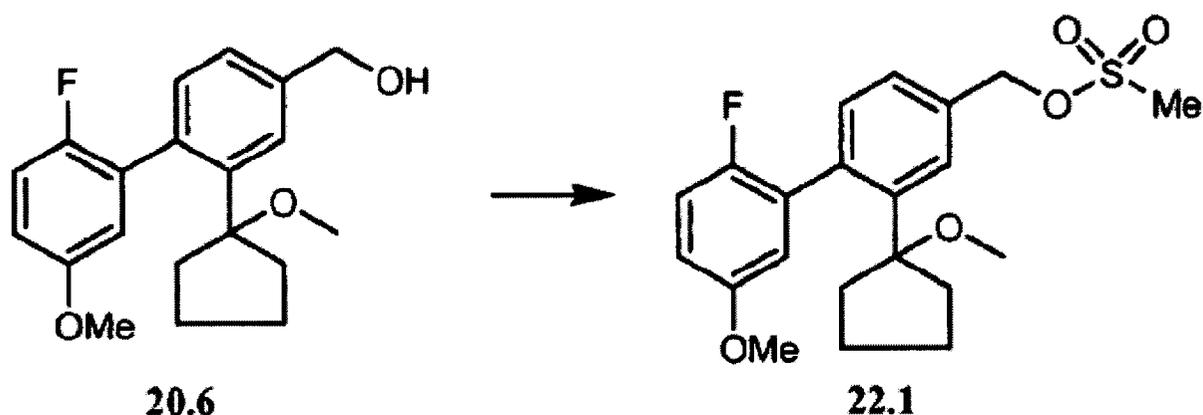
5



Ejemplo 21. A una disolución de 21.10 (40 mg, 76 μmol) en un 1 ml de disolvente mixto (THF/ $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O} = 2/2/1$), se le añadió LiOH (9 mg, 380 μmol). Se agitó la mezcla resultante a 50°C durante 3 horas. Entonces se eliminó el disolvente orgánico a vacío para dar un residuo que se purificó mediante HPLC para dar 21. EM ESI m/e: 516,3 (M+18)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl_3) 7,95 (dd, J = 8 Hz, J = 4 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 6,37 (d, J = 4 Hz, 1H), 5,75 (m, 1H), 5,08 (d, J = 16 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,95 (d, J = 8 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,01 (m, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,51 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).

10

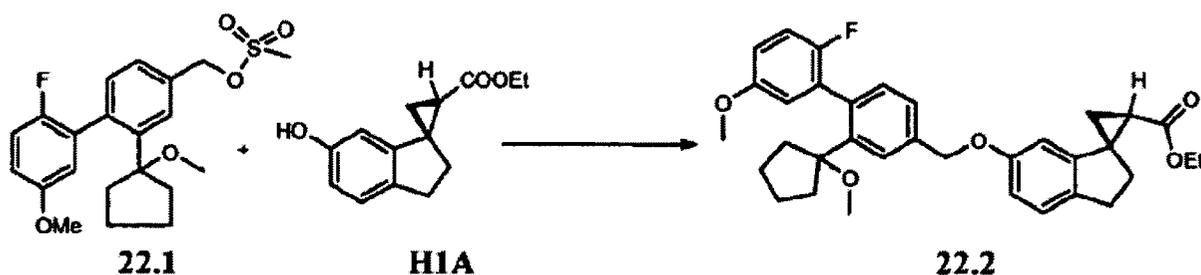
Ejemplo 22



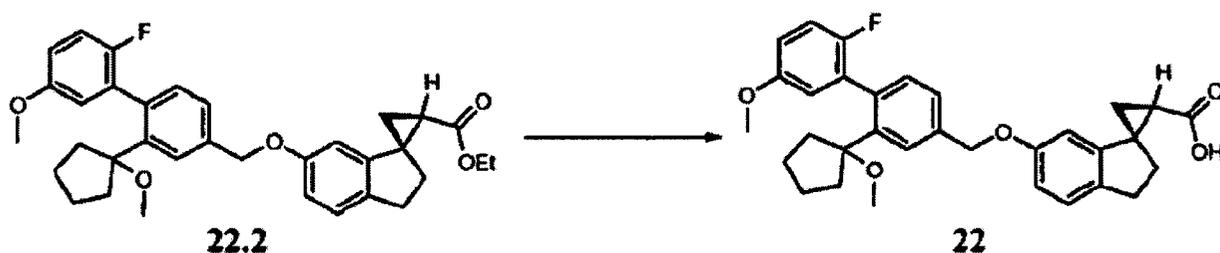
15

Éster 2'-fluoro-5'-metoxi-2-(1-metoxi-ciclopentil)-bifenil-4-ilmetílico del ácido metanosulfónico (22.1). A una disolución de 20.6 (30 mg, 91 μmol) en 1 ml de DCM a 0°C se le añadió TEA (11 mg, 109 μmol) seguido por cloruro de metanosulfonilo (12 mg, 109 μmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces se extinguió la reacción con agua y se extrajo con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con agua y salmuera y después se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Tras la filtración, se eliminó el disolvente orgánico a vacío para dar el producto como residuo que se usó sin purificación adicional. EM ESI m/e: 409,1 (M+H)⁺.

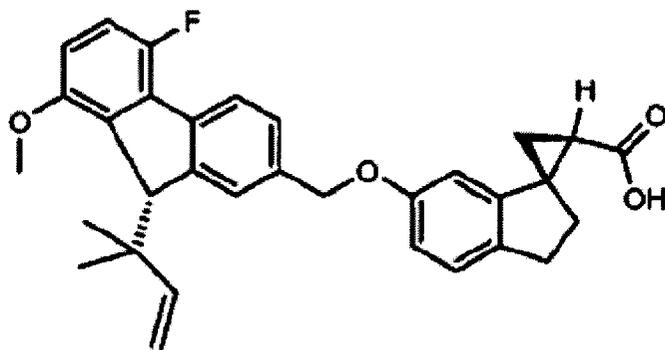
20



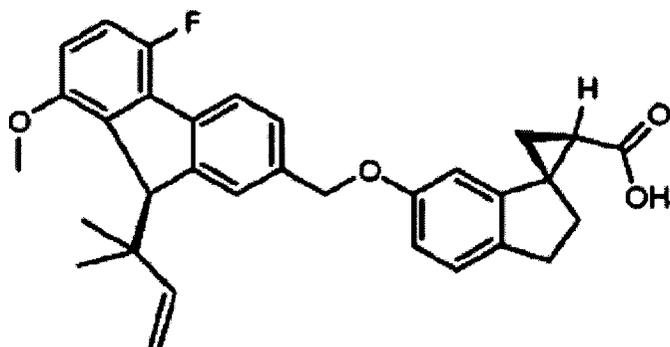
Compuesto 22.2. Se sintetizó el compuesto 22.2 a partir de 22.1 y H1A mediante un método análogo al método usado para el compuesto 1.1. EM ESI m/e: 545,3 (M+H)⁺.



- 5 Ejemplo 22. Se sintetizó el ejemplo 22 a partir de 22.2 mediante un método análogo al método usado para el compuesto 1. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,53 (s, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,99 (t, J = 12 Hz, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,75 (m 1H), 6,35 (s, 1H) 5,06 (s, 2H), 3,77 (s, 3H) 2,99 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,32 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,69 (m, 7H), 1,49 (m, 1H).

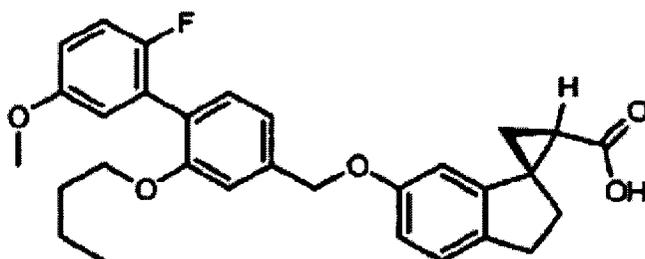


10



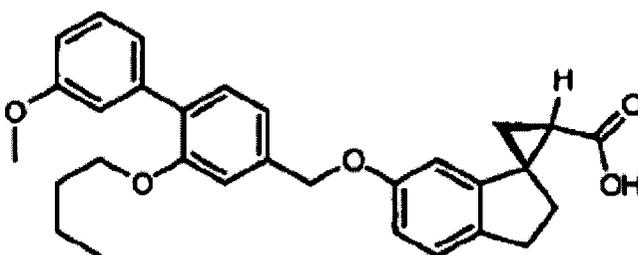
Ejemplo 23. Se separó el ejemplo 23 del compuesto 21 (una mezcla de dos diastereómeros) mediante HPLC. EM ESI m/e: 516,3 (M+18)⁺.

Ejemplo 24

**24**

Ejemplo 24. Se preparó el compuesto del título a partir de T9 y H1A según los métodos descritos para el ejemplo 15. EM ESI (neg.) m/e: 491,2 (M+H)⁺

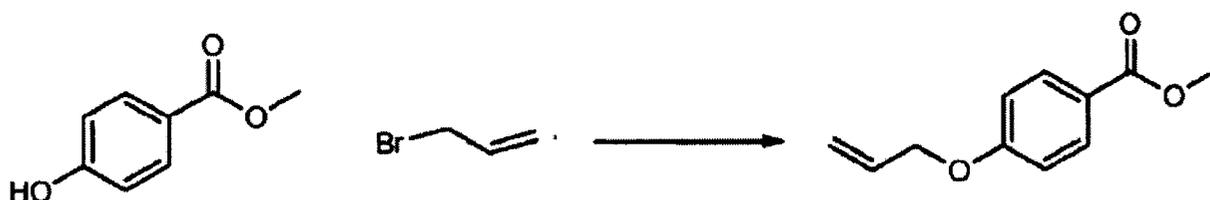
Ejemplo 25

**25**

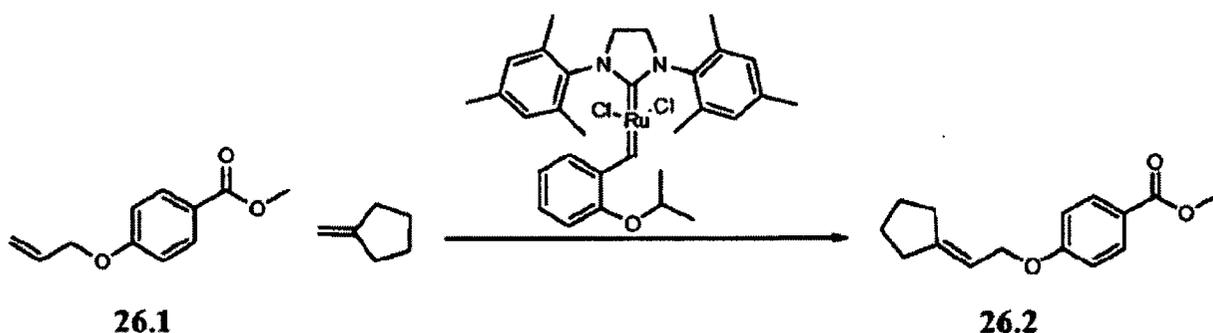
5

Ejemplo 25. Se preparó el compuesto del título a partir de T13 y H1A según los métodos descritos en el ejemplo 15. EM ESI (neg.) m/e: 490,3 (M+H₂O)⁺

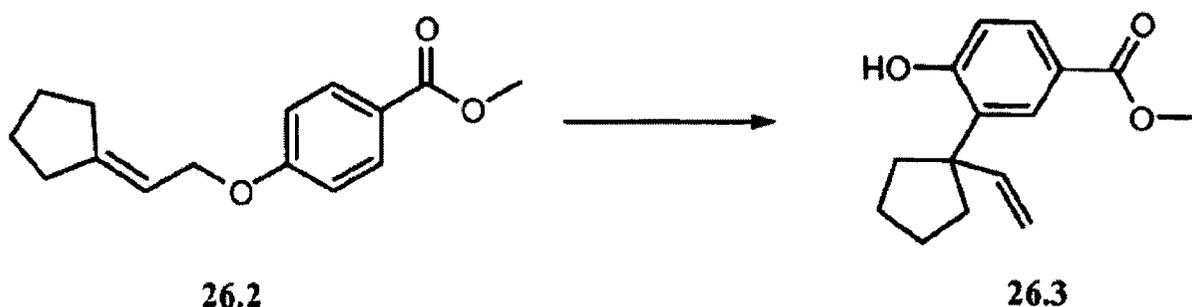
Ejemplo 26

**26.1**

10 4-(Aliloxi)benzoato de metilo (26.1). Se agitó la mezcla de reacción de éster metílico del ácido 4-hidroxibenzoico (20,0 g, 131,0 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.), bromuro de alilo (17,0 g, 138,0 mmol) y carbonato de potasio (45,0 g, 329,0 mmol) en DMSO (30,0 ml) a temperatura ambiente durante 8 horas. Se añadió EtOAc (150 ml) y se lavó la fase orgánica con agua (30 x 3 ml) y después se secó sobre MgSO₄.
 15 Tras la filtración, se eliminó el disolvente. Se usó el producto en la siguiente etapa sin purificación adicional, (25,0 g, rendimiento del 99%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,91 (2H, m), 6,86 (2H, m), 5,98 (1H, dt, J = 17,2, 5,3 Hz), 5,35 (1H, dd, J = 17,2, 1,6 Hz), 5,24 (1H, dd, J = 10,6, 1,6 Hz), 4,52 (2H, d, J = 5,5 Hz), 3,81 (3H, s).



5 4-(2-Ciclopentilidenetoxi)benzoato de metilo (26.2). A una disolución de 4-(aliloxi)benzoato de metilo 26.1 (3,00 g, 16,0 mmol) y metilenciclopentano (1,9 g, 23,0 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) en DCM (5,0 ml) se le añadió reactivo de Hoveyda-Grubbs (0,39 g, 0,62 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) a temperatura ambiente. Se desgasificó la mezcla de reacción resultante tres veces y después se agitó a 55°C bajo nitrógeno durante la noche. Se purificó la mezcla de reacción mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice CombiFlash® (hexano/EtOAc 95/5) para dar 26,2, (2,60 g, rendimiento del 68%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,82-7,93 (2H, m), 6,80-6,88 (2H, m), 5,44-5,56 (1H, m), 4,47 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,80 (3H, s), 2,20-2,31 (4H, m), 1,50-1,71 (4H, m).



10 4-Hidroxi-3-(1-vinilciclopentil)benzoato de metilo (26.3). Se calentó la mezcla de reacción de 4-(2-ciclopentilidenetoxi)benzoato de metilo 26.2 (0,50 g, 2,0 mmol), N,N-dietilanilina (3,2 ml, 20 mmol) y N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (2,5 ml, 10 mmol) en un tubo sellado de 20 ml a 240°C durante 48 horas. Entonces se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente. Se añadió dietil éter (60 ml) y se lavó la fase orgánica con HCl (3 N, 20 ml). Se separó la fase orgánica y se eliminó el disolvente. Se disolvió el residuo en MeOH (10 ml) y HCl (3 N, 2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió dietil éter (80 ml) y se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ (30 ml) y salmuera (15 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄. Tras la filtración, se eliminó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice CombiFlash®, eluyendo con hexano/EtOAc, 95/5 para dar 26,3 (0,15 g, rendimiento del 30%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,90 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,3 Hz), 5,99 (1H, dd, J = 17,6, 10,5 Hz), 5,77 (1H, s), 5,18 (1H, dd, J = 10,5, 1,0 Hz), 5,08 (1H, d, J = 17,6 Hz), 3,82 (3H, s), 1,89-2,03 (4H, m), 1,56-1,78 (4H, m). EM ESI (neg.) m/e: 245,1 (M-H)⁺.

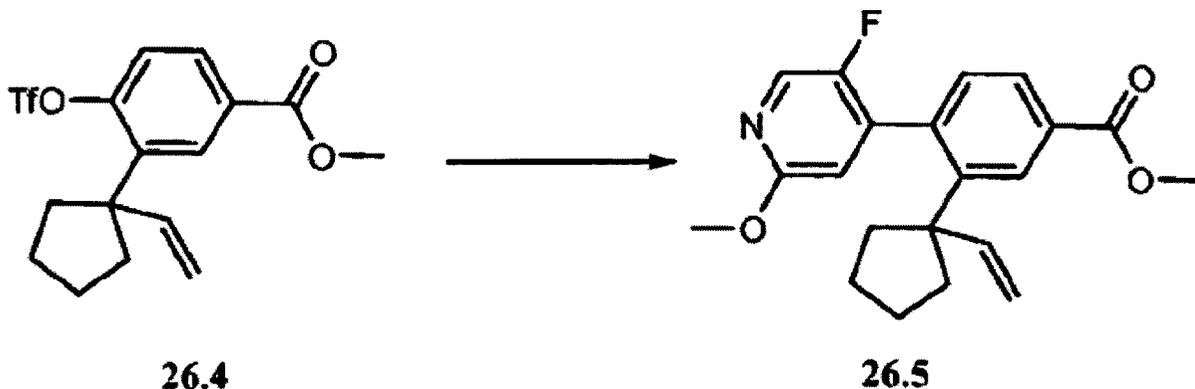
15

20

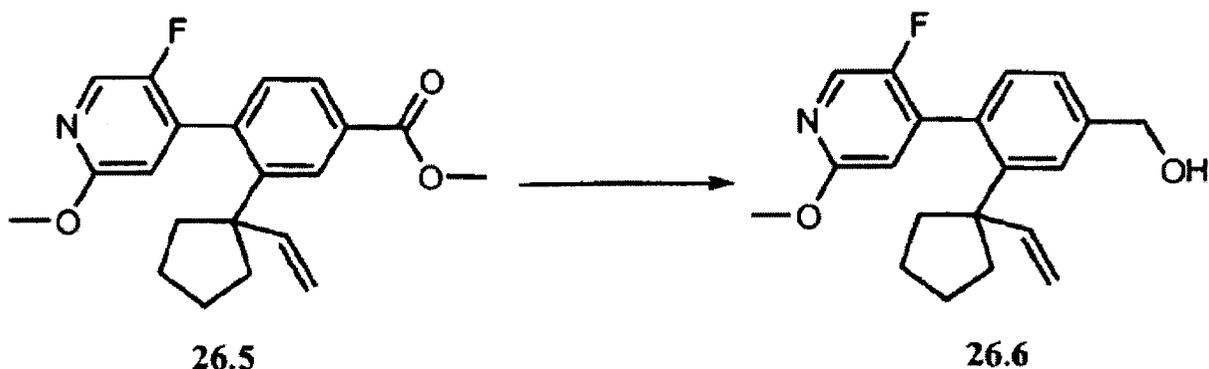


4-(Trifluorometilsulfonilo)-3-(1-vinilciclopentil)benzoato de metilo (26.4). A una disolución de 4-hidroxi-3-(1-

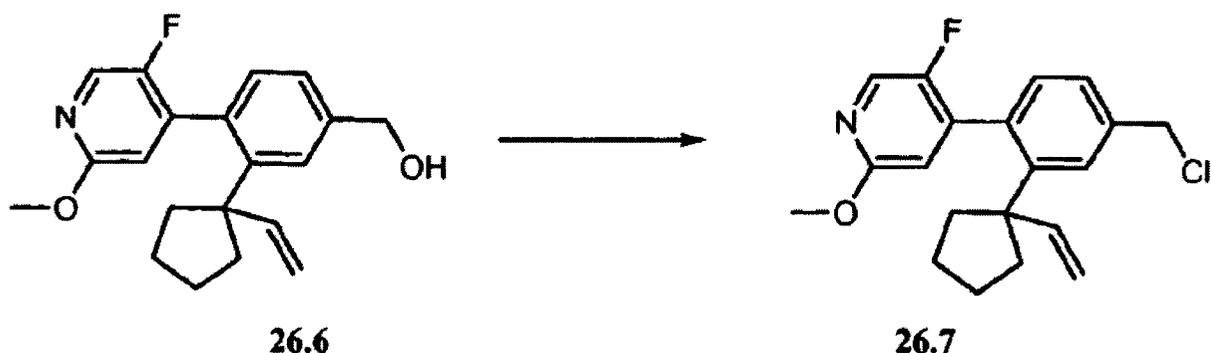
vinilciclopentil)benzoato de metilo (0,19 g, 0,77 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en piridina (1,5 ml) se le añadió lentamente anhídrido trifluorometanosulfónico (0,17 ml, 1,0 mmol) a 0°C. Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiental durante la noche. Se añadió EtOAc (70 ml) y se lavó la mezcla con ácido cítrico (15,0 ml, 1 M en agua), salmuera (20,0 ml) y se secó con sulfato de magnesio. Tras la filtración, se eliminó el disolvente. Se usó el producto 26.4 así obtenido en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,06 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,87 (1H, dd, 7 = 8,6, 2,0 Hz), 7,16 (1H, s), 5,85 (1H, dd, J = 17,2, 10,6 Hz), 4,95 (1H, d, J = 10,6 Hz), 4,72 (1H, d, J = 17,2 Hz), 3,83 (3H, s), 2,12-2,28 (2H, m), 1,74-1,94 (2H, m), 1,66 (4H, m).



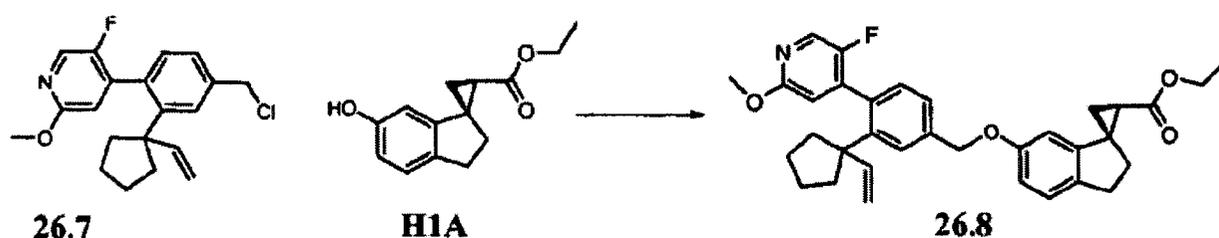
4-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(1-vinilciclopentil)benzoato de metilo (26.5). Se purgó la mezcla de reacción de 4-(trifluorometilsulfoniloxi)-3-(1-vinilciclopentil)benzoato de metilo 26.4 (0,29 g, 0,8 mmol), ácido 5-fluoro-2-metoxipiridin-4-ilborónico (0,2 g, 1,0 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.), fosfato de potasio (0,5 g, 2,0 mmol), S-phos (0,06 g, 0,2 mmol) y acetato de paladio (0,02 g, 0,08 mmol) en DMF (1,5 ml) con nitrógeno tres veces. Se calentó la mezcla resultante a 90°C durante 2 horas. Tras el tratamiento final, se purificó el producto mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice CombiFlash®, eluyendo con hexano/EtOAc 9/1, para dar el compuesto 26.5. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,20 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,00 (1H, s), 7,91 (1H, dd, J = 7,8, 1,7 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,63 (1H, d, J = 4,9 Hz), 5,87 (1H, dd, J = 17,4, 10,5 Hz), 4,97 (1H, d, J = 10,5 Hz), 4,69 (1H, d, J = 17,4 Hz), 3,98 (3H, s), 3,85 (3H, s), 2,00-2,20 (1H, m), 1,80-1,96 (1H, m), 1,51-1,75 (6H, m). EM ESI (pos.) m/e: 355,9 (M+H)⁺.



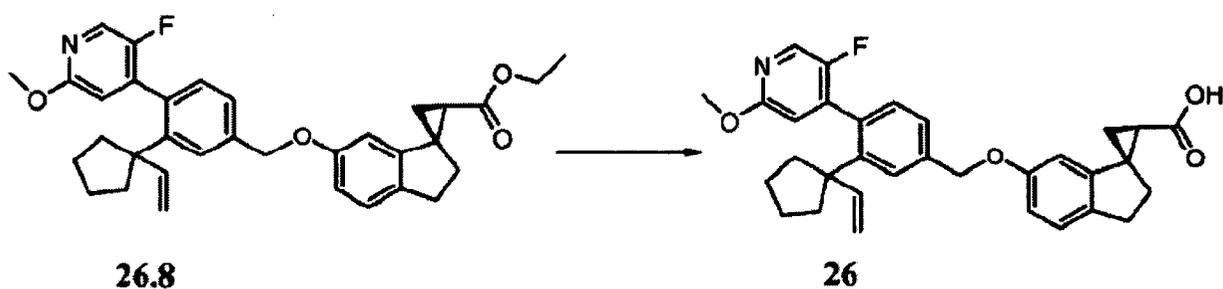
20 (4-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(1-vinilciclopentil)fenil)metanol (26.6). A una disolución de 4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(1-vinilciclopentil)benzoato de metilo 26.5 (51,0 mg, 143 μmol) en THF (2,0 ml) se le añadió lentamente LAH (disolución 1,0 M en dietil éter (0,30 ml, 287 μmol)) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante a 50°C durante 1 hora. Se obtuvo el producto tras el tratamiento final y la eliminación del disolvente. Se usó el producto deseado en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM ESI (pos.) m/e: 328,2 (M+H)⁺.



- 5 4-(4-(Clorometil)-2-(1-vinilciclopentil)fenil)-5-fluoro-2-metoxipiridina (26,7). A una disolución de 4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(1-vinilciclopentil)fenil)metanol (47,0 mg, 144 μmol) en DMF (0,01 ml) y DCM (4,0 ml) se añadió lentamente cloruro de tionilo (14,7 μl , 201 μmol) a 0°C. Tras la adición, se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el disolvente y se usó el producto así obtenido en la siguiente etapa sin purificación adicional. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,01-8,11 (1H, m), 7,98 (1H, m), 7,47 (1H, s), 6,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,69-6,82 (1H, m), 5,80 (1H, dd, J = MI, 10,6 Hz), 4,89 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,52-4,69 (3H, m), 3,89 (3H, s), 1,68-1,84 (4H, m), 1,49-1,67 (4H, m).

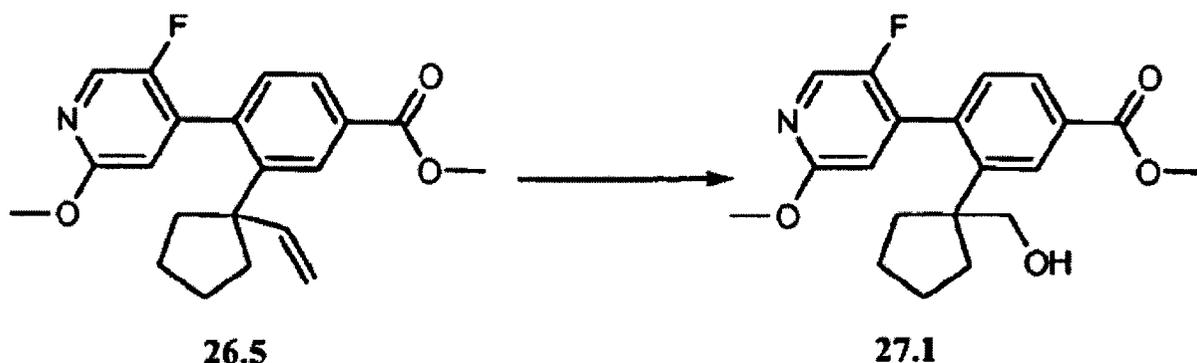


- 10 Compuesto 26.8. Se agitó la mezcla de reacción de 4-(4-(clorometil)-2-(1-vinilciclopentil)fenil)-5-fluoro-2-metoxipiridina (24,0 mg, 69,4 μmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.), compuesto H1A (16,1 mg, 69,4 μmol) y Cs_2CO_3 (calidad de alta pureza de Cabot) (33,9 mg, 104 μmol) en DMF (1,0 ml) a temperatura ambiente durante la noche. CLEM indicó que la reacción era completa. Se añadió EtOAc (50 ml) y se lavó la fase orgánica con salmuera (15 x 2 ml) y se secó con MgSO_4 . Tras la filtración y la eliminación del disolvente, se obtuvo el producto como un residuo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM ESI (pos.) m/e: 542,2 (M+H) $^+$.
- 15

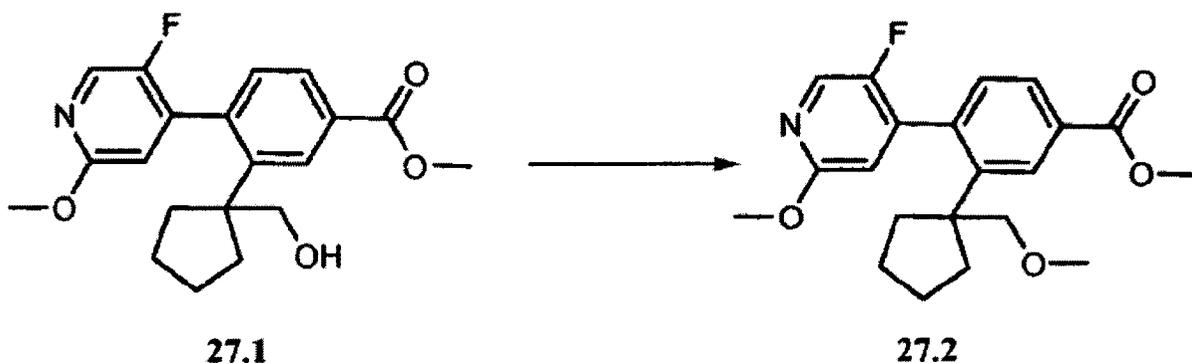


- Ejemplo 26. Se agitó la mezcla de reacción de compuesto 26.8 (37,6 mg, 69 μmol) y LiOH (0,20 ml, 3,33 mmol en agua, 694,0 μmol) en MeOH (1,0 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Entonces se neutralizó la mezcla de reacción mediante HCl (3,0 N en agua) y se purificó mediante HPLC preparativa (fase inversa) para dar el producto, 26. EM ESI (pos.) m/e: 514,2 (M+H) $^+$.
- 20

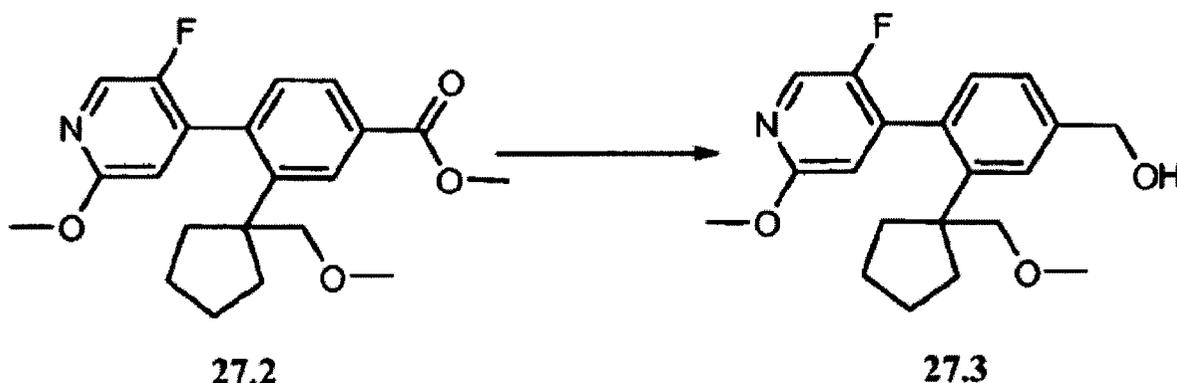
Ejemplo 27



5 4-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(1-(hidroximetil)ciclopentil)benzoato de metilo (27.1). Se hizo reaccionar la mezcla de 4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(1-formilciclopentil)benzoato de metilo (0,13 g, 0,36 mmol) en DCM (6,0 ml) y MeOH (1,5 ml) con gas ozono a -78°C durante 10 minutos. Se eliminó el ozono en exceso purgando con nitrógeno y se añadió sulfuro de dimetilo (0,3 ml). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió borohidruro de sodio (0,13 ml, 3,6 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió EtOAc (50 ml) y se lavó la fase orgánica con salmuera (20 x 2 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . Tras la filtración, se eliminó el disolvente. Se usó el producto así obtenido en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM ESI (pos.) m/e: 360,2 (M+H)⁺.

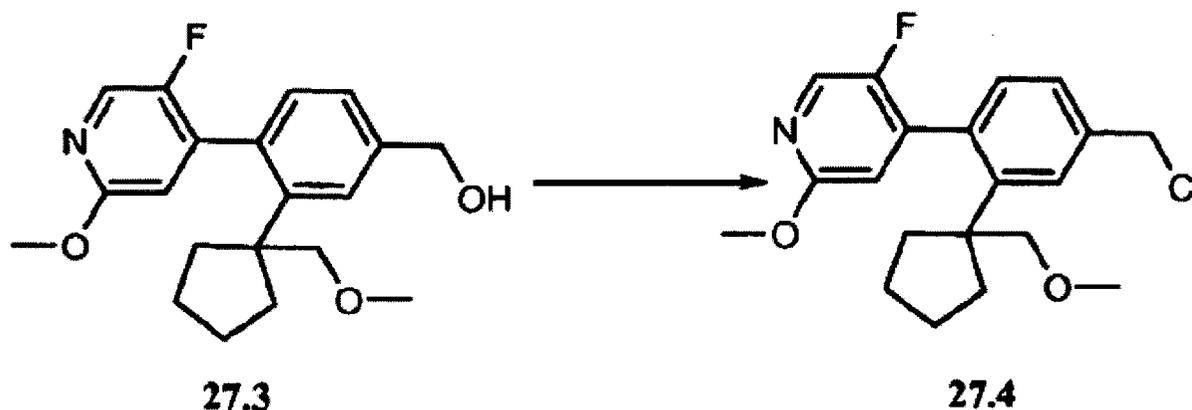


10 4-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(1-(metoximetil)ciclopentil)benzoato de metilo (27.2). A una suspensión de hidruro de sodio (20,0 mg, al 60% en aceite, 522 μmol) en DMF (1,0 ml) se le añadió lentamente 4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(1-(hidroximetil)ciclopentil)benzoato de metilo (75,0 mg, 209,0 μmol) a 0°C . Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se añadió yoduro de metilo (296,0 mg, 2087 μmol) a la mezcla de reacción. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió EtOAc (60,0 ml) y se lavaron las fases orgánicas con salmuera (20 x 2 ml) y se secaron sobre MgSO_4 . Se obtuvo el producto tras la filtración y la eliminación del disolvente. Se usó el producto en la siguiente etapa. EM ESI (pos.) m/e: 374,0 (M+H)⁺.

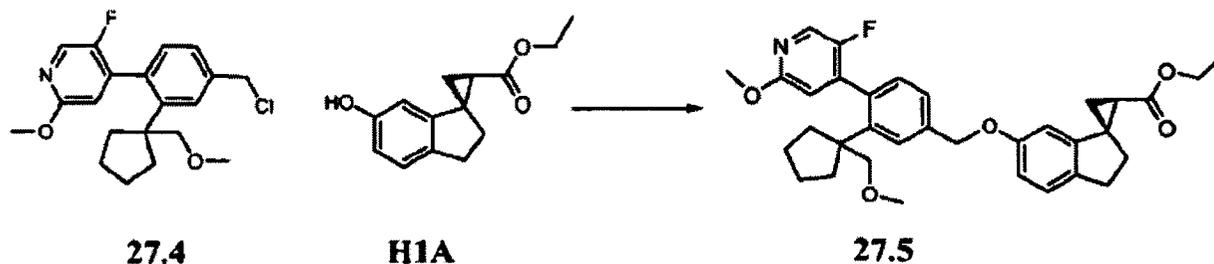


20 4-(5-Fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(1-(metoximetil)ciclopentil)fenil)metanol (27.3). A una disolución de 4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(1-(metoximetil)ciclopentil)benzoato de metilo (77,0 mg, 206 μmol) en THF (4,0 ml) se le añadió

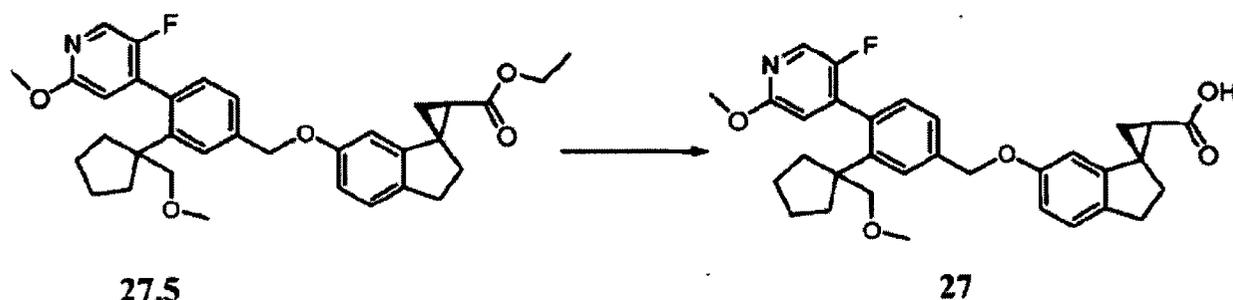
LAH (0,42 ml, disolución 1,0 M en dietil éter, 412,0 μmol) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a 45°C durante 3 horas. Tras el tratamiento final, se eliminó el disolvente para proporcionar el producto que se usó en la siguiente etapa. EM ESI (pos.) m/e: 346,2 (M+H)⁺.



- 5 4-(4-(Clorometil)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)fenil)-5-fluoro-2-metoxipiridina (27.4). A una disolución de (4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(1-(metoximetil)ciclopentil)fenil)metanol (71,0 mg, 206 μmol), DMF (10 μl) y DCM (4,0 ml) se le añadió lentamente cloruro de tionilo (15,0 μl , 206 μmol) a 0°C. Tras la adición, se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminó el disolvente proporcionando el producto que se usó en la siguiente etapa. EM ESI (pos.) m/e: 364,2 (M+H)⁺.

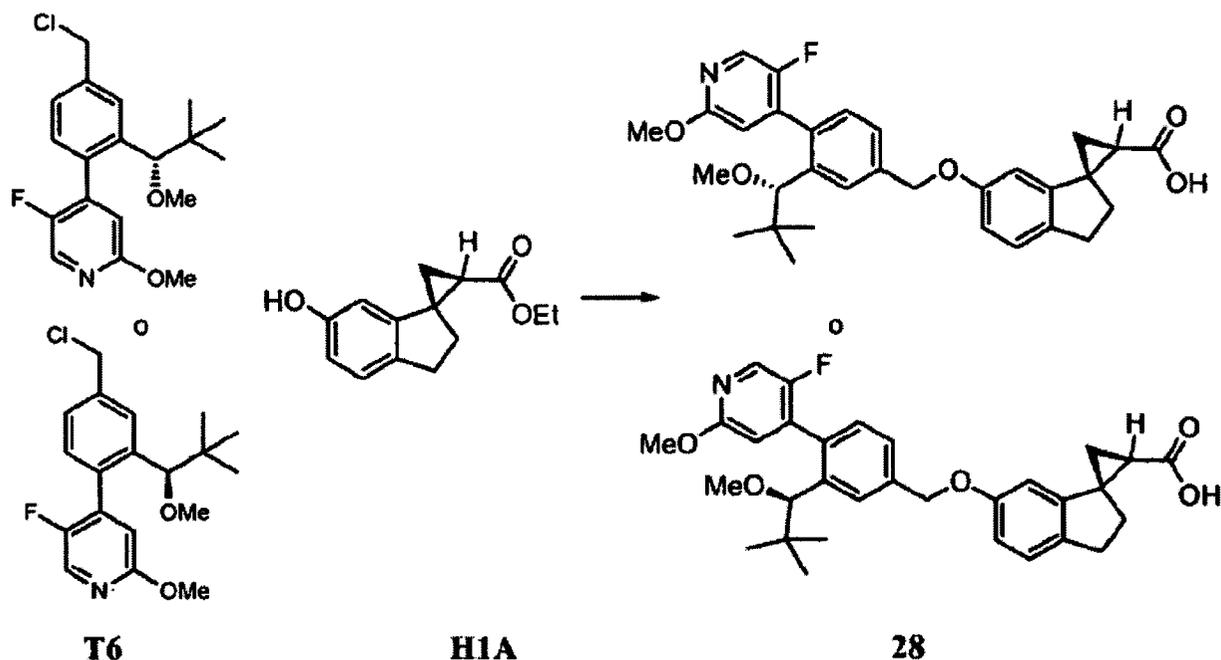


- 10 Compuesto (27.5). Se agitó la mezcla de reacción de 4-(4-(clorometil)-2-(1-(metoximetil)ciclopentil)fenil)-5-fluoro-2-metoxipiridina (25,0 mg, 68,7 μmol), compuesto H1A (19,2 mg, 82,5 μmol) y Cs₂CO₃ (calidad de alta pureza de Cabot) (56,0 mg, 172 μmol) en DMSO (1,0 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Los resultados de CLEM indicaron que la reacción era completa. Se añadió EtOAc (50 ml) y se lavó la fase orgánica con salmuera (15 x 2 ml), se secó con MgSO₄ y después se filtró. Se eliminó el disolvente proporcionando el producto como un residuo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM ESI (pos.) m/e: 560,3 (M+H)⁺.
- 15



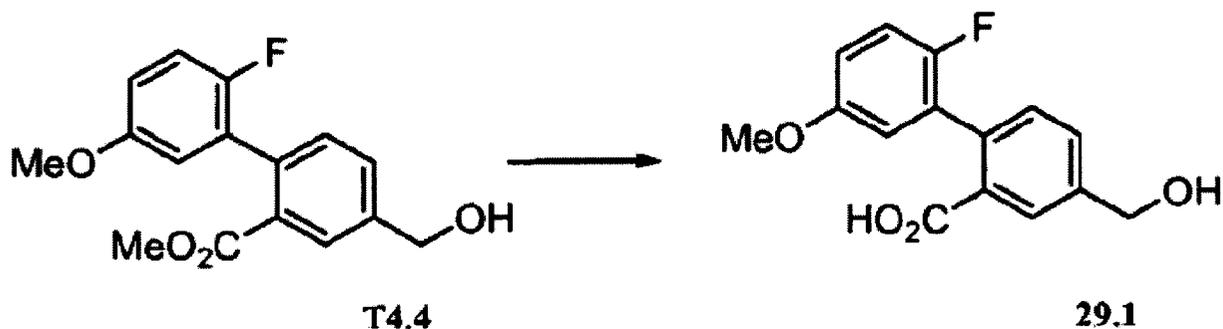
- 20 Ejemplo 27. Se agitó la mezcla de reacción de compuesto 27.5 (38,5 mg, 69 μmol) y LiOH (0,1 ml de LiOH, 3,33 mmol en agua, 344,0 μmol) en MeOH (0,6 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas. Se purificó la mezcla de reacción mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice CombiFlash®, eluyendo con hexano/EtOAc, 95/5, para proporcionar 27. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,93 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,19-7,30 (1H, m), 7,06 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,92 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 8,2, 2,3 Hz), 6,65 (1H, d, J = 5,1 Hz), 6,27 (1H, s), 4,97 (2H, s), 3,87 (3H, s), 3,16-3,27 (2H, m), 3,12 (3H, s), 2,76-2,99 (3H, m), 2,15-2,37 (3H, m), 1,80-1,96 (3H, m), 1,47-1,70 (6H, m), 1,42 (1H, dd, J = 8,3, 4,8 Hz). EM ESI (pos.) m/e: 532,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

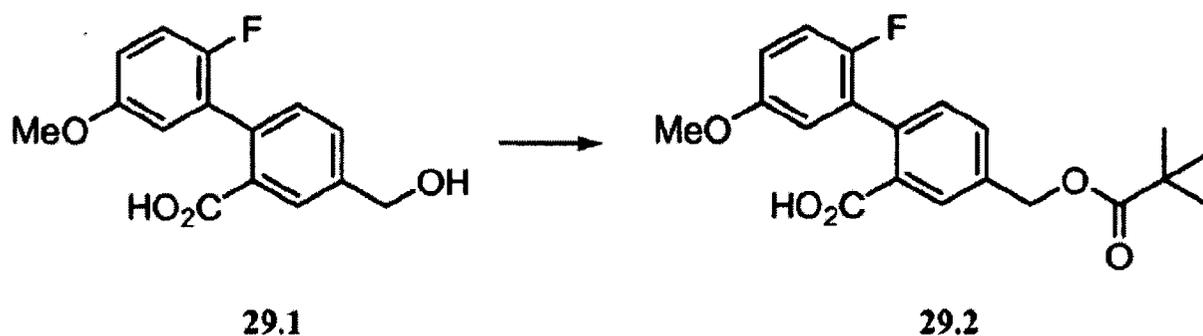


Ejemplo 28. Se preparó el compuesto del título a partir de H1A y T6 según el procedimiento descrito anteriormente para proporcionar 28 como sólido incoloro (46 mg, el 84%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,97 (s. a., 1H), 7,51 (s. a., 1H), 7,36 (d, J = 7,43 Hz, 1H), 6,99-7,17 (m, 2H), 6,75 (dd, J = 8,22, 2,35 Hz, 1H), 6,55 (s. a., 1H), 6,25 (d, J = 2,35 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,19 (s. a., 3H), 2,89 (t, J = 7,43 Hz, 2H), 2,25-2,38 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 1H), 1,93 (dd, J = 8,22, 5,87 Hz, 1H), 1,61 (t, J = 5,48 Hz, 1H), 1,40 (dd, J = 8,22, 4,70 Hz, 1H), 0,63 (s, 9H), EM ESI (pos) m/e: 520,2 (M+H).

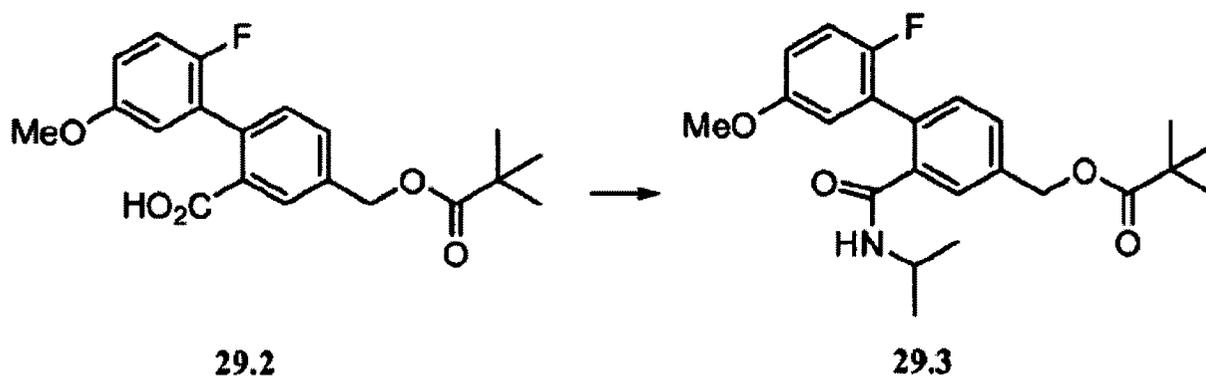
Ejemplo 29



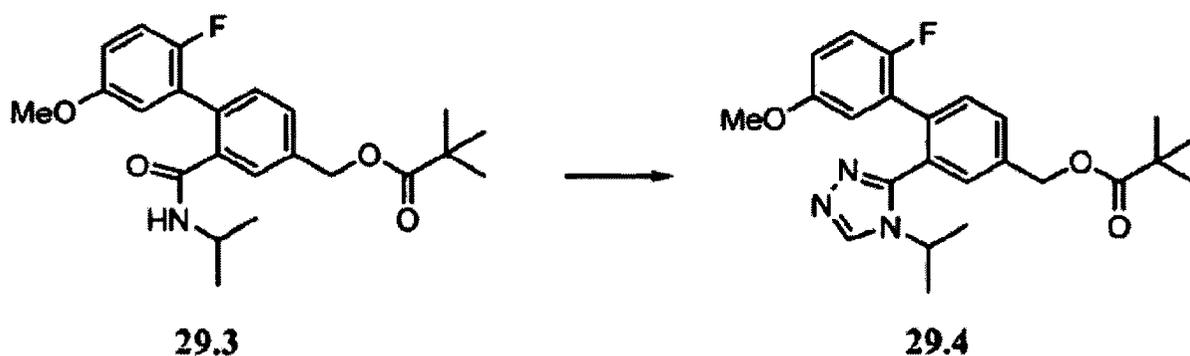
Ácido 2'-fluoro-4-(hidroximetil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-carboxílico (29.1). A una disolución a temperatura ambiente de T4.4 (1,30 g, 4,5 mmol) en dioxano (15 ml) se le añadió LiOH (2,0 M, 6,7 ml, 13,4 mol). Se calentó la mezcla a 55°C durante 2,5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y después se acidificó con HCl 1,0 N hasta un pH de 4,0. Se diluyó la mezcla resultante con agua (10 ml). Se extrajo la mezcla resultante con IPA al 30%/cloroformo (3 x 20 ml). Se combinaron las fases orgánicas. Tras la eliminación de los disolventes orgánicos a presión reducida, la purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con MeOH al 0-10%/DCM para la elución dio 29.1 como sólido incoloro (1,18 g, el 95%).



5 Ácido 4-(((2,2-dimetilpropanoil)oxi)metil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-carboxílico (29.2). A una mezcla a 0°C de 29.1 (2,2 g, 7,9 mmol) en THF (20 ml) se le añadió piridina (1,56 g, 19,8 mmol) seguido por cloruro de pivaloilo (0,96 g, 7,9 mmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.). Se agitó la disolución resultante a 0-25°C durante la noche y después se extinguió con agua y se trató con HCl 2,0 N (15 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 30 ml). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Tras la eliminación de los disolventes orgánicos a presión reducida, la purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con EtOAc al 0-65%/hexanos para la elución dio 29.2 como sólido de color blanco (1,60 g, el 56%).

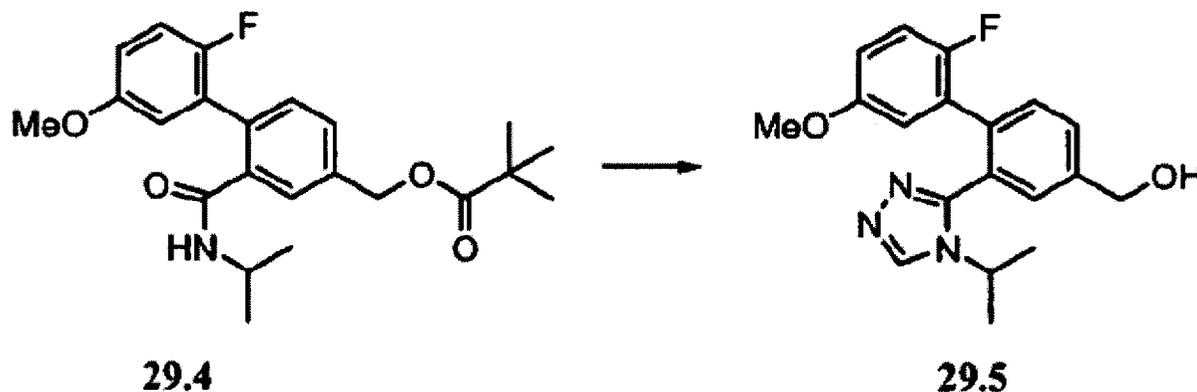


10 2,2-Dimetilpropanoato de (2'-fluoro-2-(((1-metiletil)amino)carbonil)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metilo (29.3). A una disolución a temperatura ambiente de 29.2 (432 mg, 1199 μ mol) en DCM (6,0 ml) se le añadieron dos gotas de DMF seguido por cloruro de tionilo (0,26 ml, 3596 μ mol). Se sometió la mezcla a reflujo bajo N_2 durante 1,5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente orgánico a presión reducida. Se trató el residuo con isopropilamina pura (2,0 ml, 23515 μ mol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) y se calentó la mezcla a 50°C durante 45 minutos. Entonces se extinguió la reacción con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Tras la eliminación de los disolventes orgánicos a presión reducida, la purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con EtOAc al 0-50%/hexanos para la elución dio 29.3 como sólido de color blanco (378 mg, el 79%).

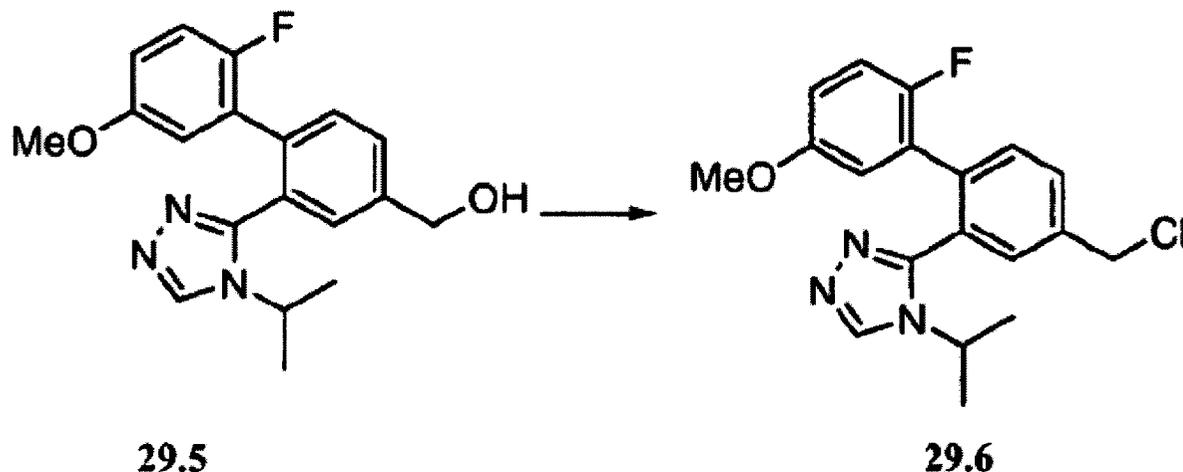


20 2,2-Dimetilpropanoato de (2'-fluoro-2-(4-(1-metiletil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metilo (29.4). A una disolución a temperatura ambiente de 29.3 (244 mg, 608 μ mol) en tolueno se le añadió 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditia-2,4-difosfetano (369 mg, 912 μ mol, Acros Organics). Se calentó la mezcla a 120°C durante 1,0 hora, se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con agua y después se extrajo con EtOAc. Tras la

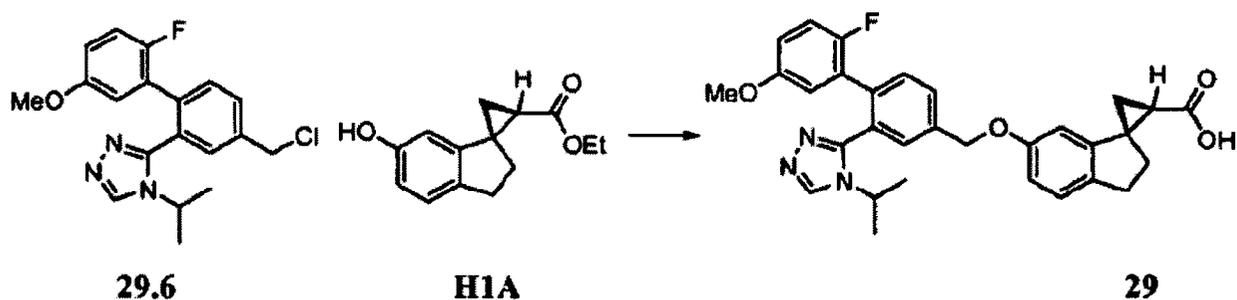
- 5 eliminación del disolvente orgánico a presión reducida, se disolvió el residuo en dioxano (4 ml). A la disolución se le añadió formohidrazida (208 mg, 3461 μmol) (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) y acetato mercúrico (202 μl , 2076 μmol , Acros Organics). Se calentó la mezcla resultante a 130°C durante 1,5 horas, se enfrió hasta temperatura ambiente, se trató con agua y se extrajo con IPA al 30%. Tras la eliminación de los disolventes orgánicos a presión reducida, la purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con EtOAc al 0-60%/hexanos para la elución dio 29.4 como un aceite incoloro (135 mg, el 52%).



- 10 (2'-Fluoro-2-(4-(1-metiletil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metanol (29.5). A una disolución a temperatura ambiente de 29.4 (50 mg, 118 μmol) en MeOH (3,0 ml) se le añadió monohidrato de LiOH (1,0 M, 494 μl , 494 μmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, se diluyó con agua y se extrajo con IPA al 30%/cloroformo. Tras la eliminación de los disolventes orgánicos a presión reducida, la purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con MeOH al 0-10%/DCM para la elución dio 29.5 como sólido incoloro (86 mg, el 89%).

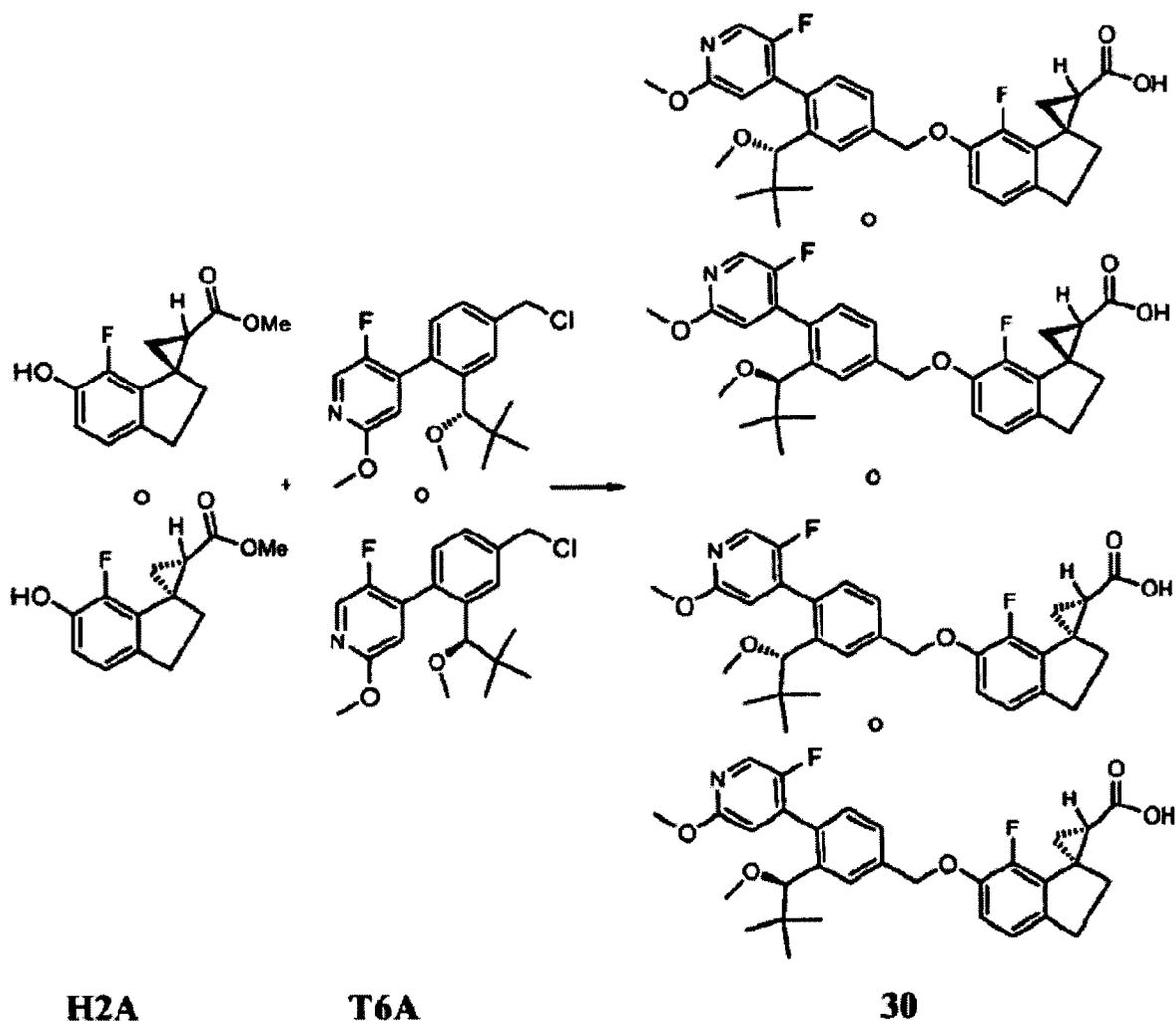


- 15 3-(4-(Clorometil)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-2-il)-4-(1-metiletil)-4H-1,2,4-triazol (29.6). A una disolución a temperatura ambiente de 29.5 (60 mg, 176 μmol) en DCM se le añadió una gota de DMF seguido por SOCl_2 (63 mg, 527 μmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,0 horas. Tras la eliminación de los disolventes orgánicos a presión reducida, la purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con MeOH al 0-5%/EtOAc proporcionó 29.6 como un aceite incoloro (44 mg, el 70%).



Compuesto 29. Se preparó el compuesto del título a partir de 29.6 y H1A según el procedimiento descrito anteriormente para proporcionar 29 como sólido incoloro. (EM ESI (pos.) m/e: 536,2 (M+H)).

Ejemplo 30

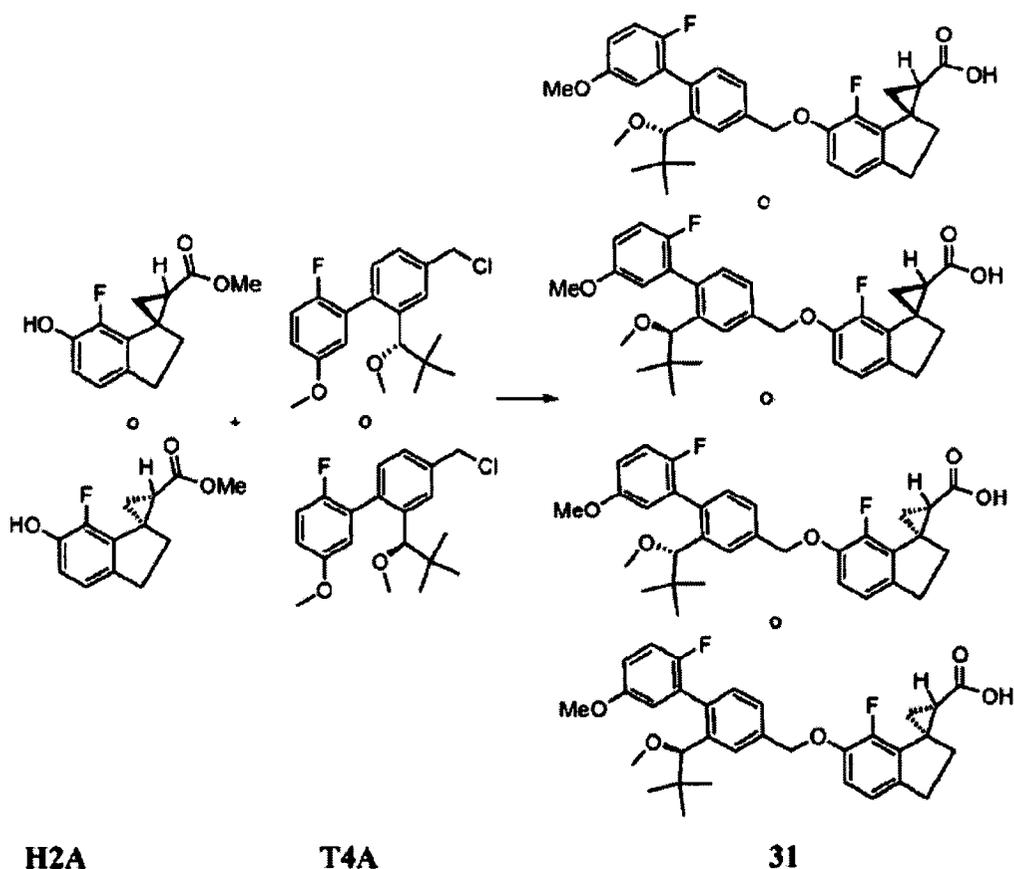


5

Ejemplo 30. A una disolución con agitación de H2A (28 mg, 119 μmol) y T6A (42 mg, 119 μmol) en DMSO (0,5 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (78 mg, 239 μmol). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante la noche y después se añadieron LiOH 2 N (0,5 ml) y MeOH (1 ml) y se agitó la reacción durante otras 16 horas a 50°C. Se acidificó la mezcla con HCl 2 N (0,8 ml) y entonces se purificó mediante HPLC para dar 30 (41 mg, el 64%). EM ESI m/e: 538,2 (M+1)⁺.

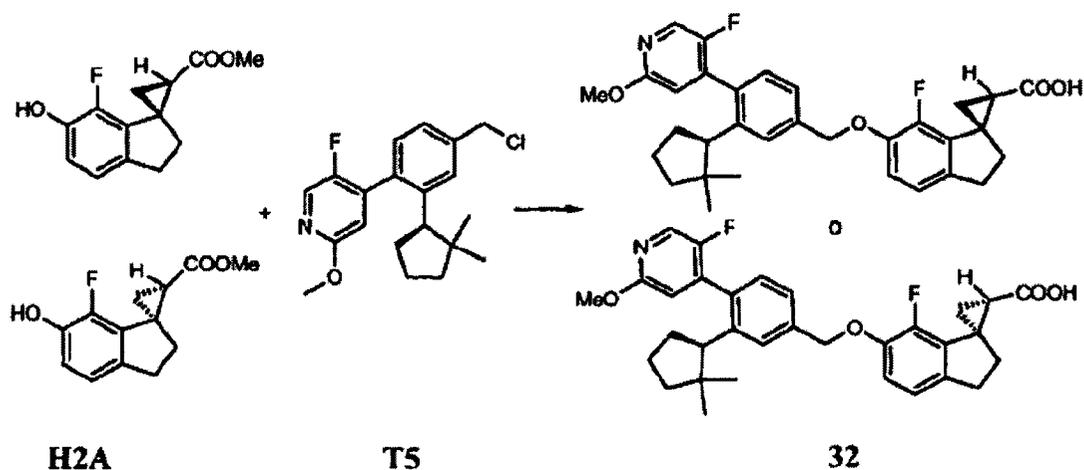
10

Ejemplo 31



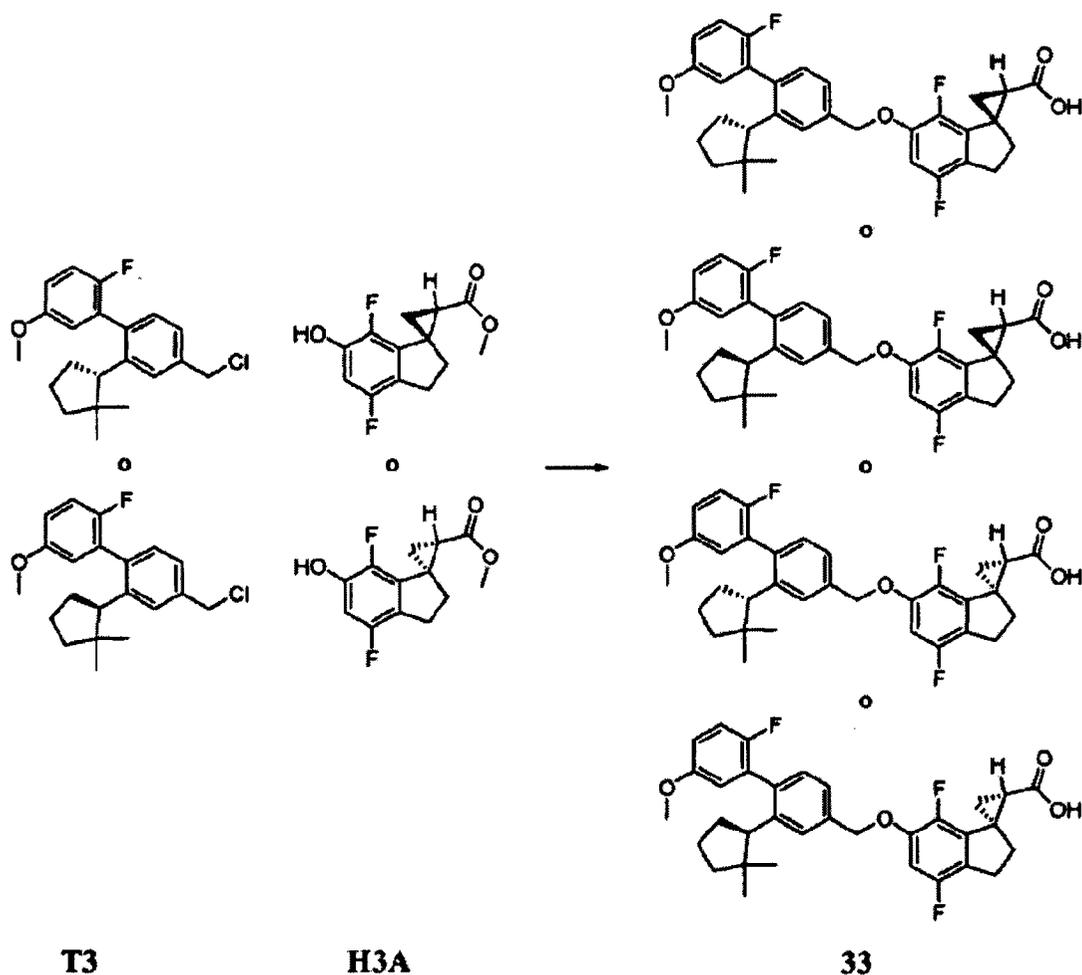
Ejemplo 31. Se sintetizó el ejemplo 31 a partir de H2A y T4A mediante un método análogo al método usado para el compuesto 30. EM ESI m/e : 537,2 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,57 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,87 (m, 3H), 6,75 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,20 (s, 0,3H), 3,96 (s, 0,7H), 3,81 (s, 3H), 3,31 (s, 0,9H), 3,25 (s, 2,1H), 2,98 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 0,71 (s, 9H).

Ejemplo 32



Ejemplo 32. Se sintetizó el compuesto 32 a partir de H2A y T5 mediante un método análogo al método usado para el compuesto 30. EM ESI m/e : 534,2 (M+1)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,12 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 6,75 (m, 0,67H), 6,62 (m, 0,23H), 5,14 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,86 (m, 0,3H), 2,70 (m, 0,7H), 2,61 (dd, J = 8Hz, J = 4Hz, 1H), 2,38 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,02 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,72 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 0,70 (s, 0,9H), 0,68 (s, 2,1H), 0,64 (s, 0,9H), 0,59 (s, 2,1H).

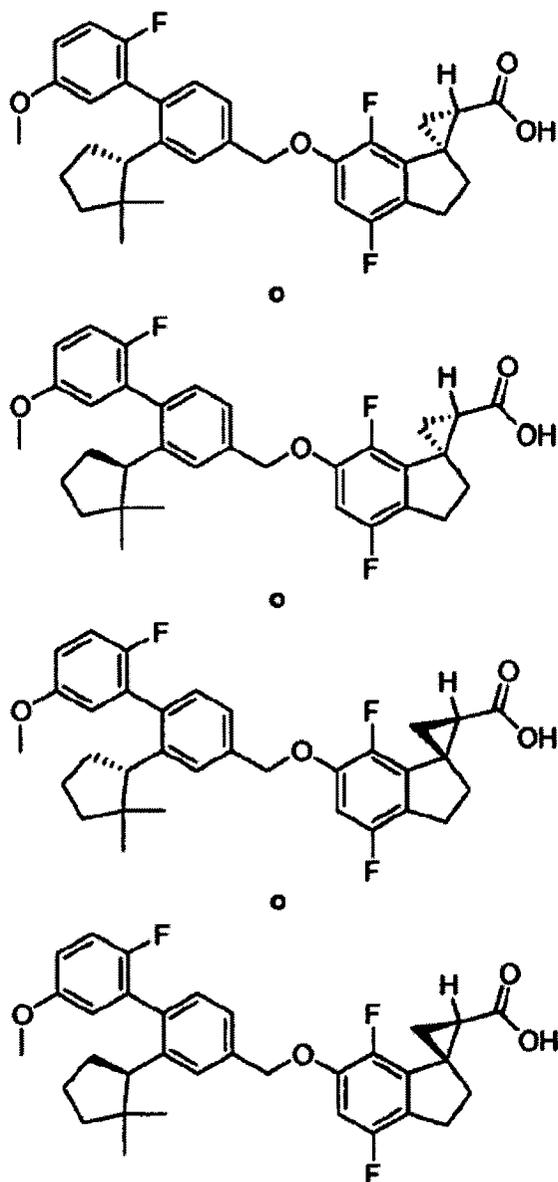
Ejemplo 33



5 Ejemplo 33. Se cargó un vial de tapón de rosca con H3A (0,015 g, 0,059 mmol), T3 (0,023 g, 0,065 mmol), DMF (1 ml) y Cs_2CO_3 (0,029 g, 0,089 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc al 0-10%/hexano) para producir el producto de alquilación deseado como un aceite incoloro.

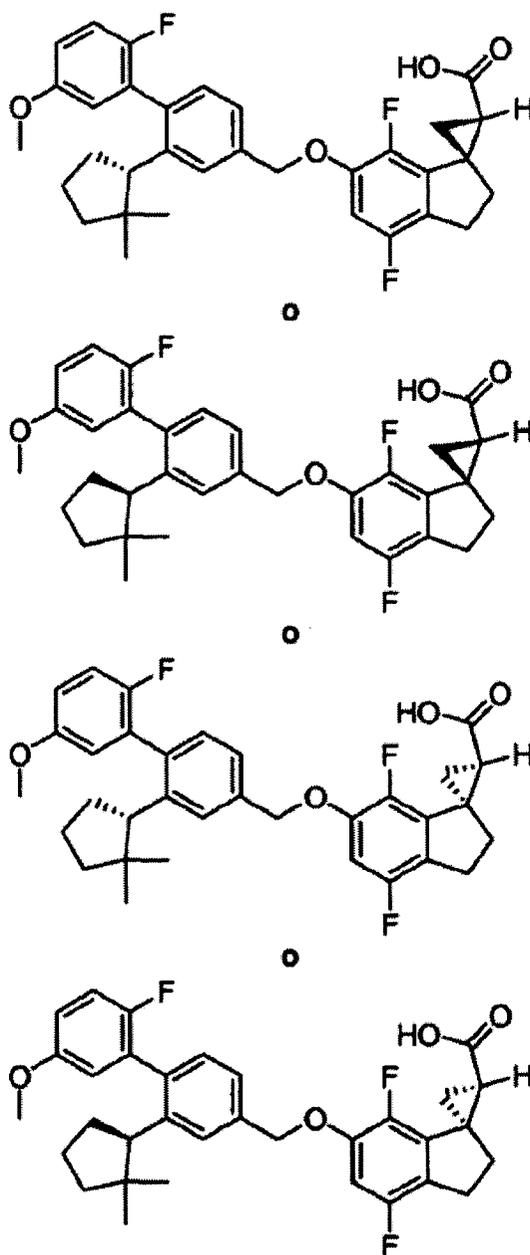
10 Se cargó un vial de tapón de rosca con el producto de alquilación anterior, THF/MeOH 2:1 (1,5 ml) y LiOH 1 N (0,500 ml, 0,50 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, se concentró, se extinguió con un ligero exceso de HCl 1 N (0,60 ml) y se extrajo con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para producir 33 (0,0310 g, rendimiento del 95%) como un sólido de color blanco. EM ESI (neg.) m/e: 549,2 (M-H).

Ejemplo 34

**34**

Ejemplo 34. Se preparó el compuesto del título a partir de T3 y H3B según los métodos análogos descritos para la síntesis del compuesto 33. EM ESI (neg.) m/e: 549,2 (M-H).

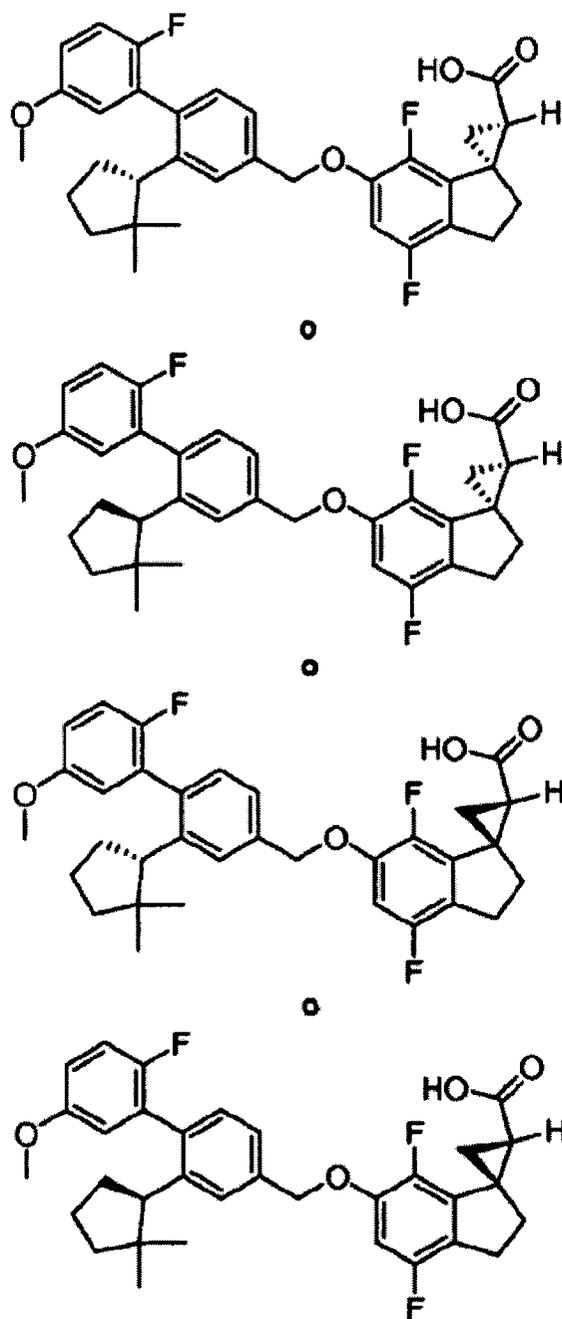
Ejemplo 35



35

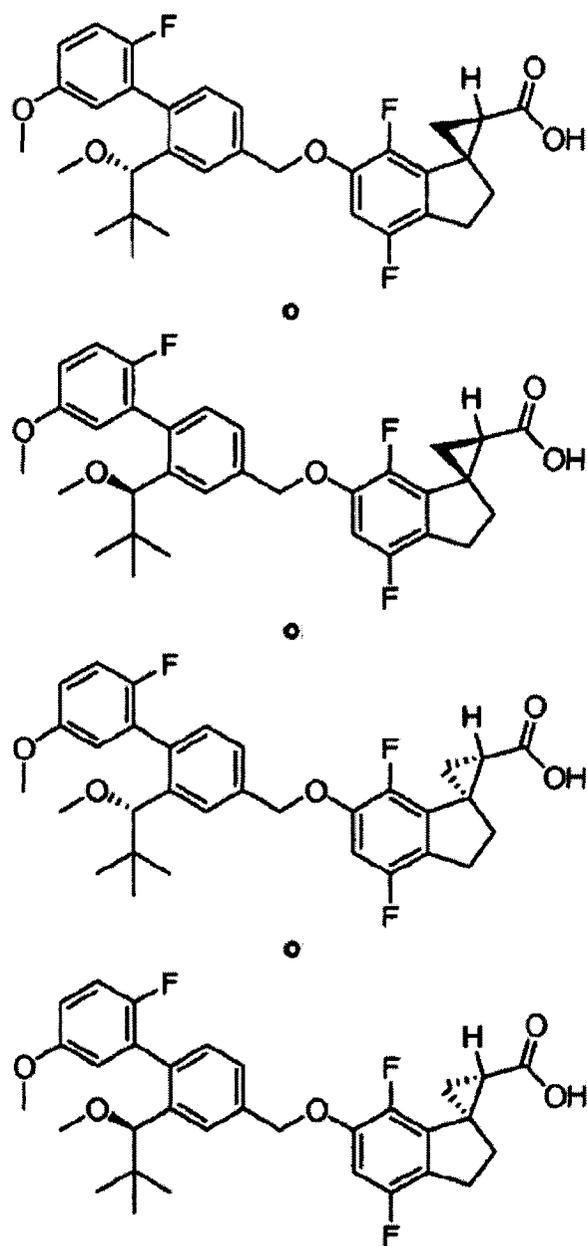
Ejemplo 35. Se preparó el compuesto del título a partir de T3 y H3C según los métodos análogos descritos para la síntesis del compuesto 33. EM ESI (neg.) m/e: 549,2 (M-H).

Ejemplo 36

**36**

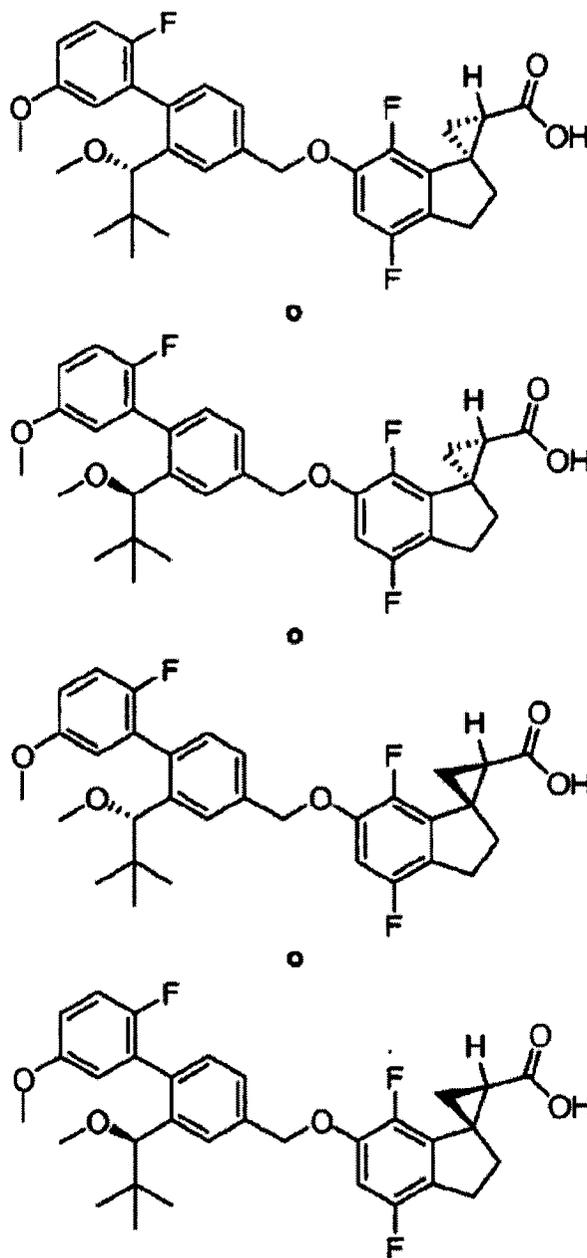
Ejemplo 36. Se preparó el compuesto del título a partir de T3 y H3D según los métodos análogos descritos para la síntesis del compuesto 33 EM ESI (neg) m/e: 549,2 (M-H).

Ejemplo 37



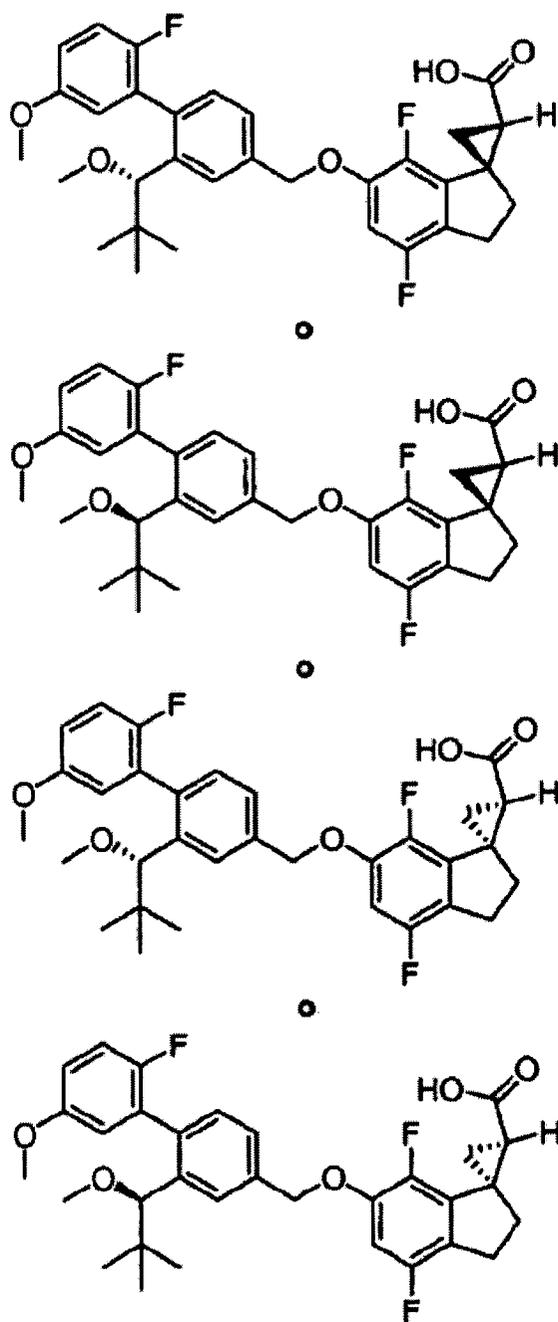
Ejemplo 37. Se preparó el compuesto del título a partir de T4 y H3A según los métodos análogos descritos para la síntesis del compuesto 33. EM ESI (neg.) m/e: 553,2 (M-H).

Ejemplo 38

**38**

Ejemplo 38. Se preparó el compuesto del título a partir de T4 y H3B según los métodos análogos descritos para la síntesis del compuesto 33. EM ESI (neg.) m/e: 553,2 (M-H).

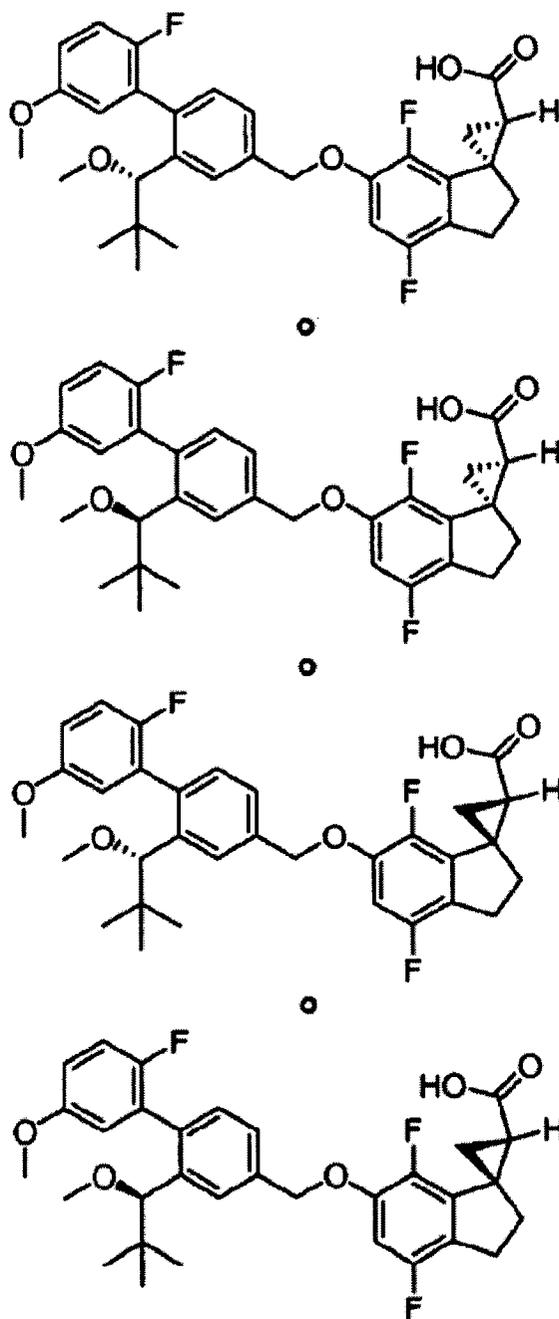
Ejemplo 39



39

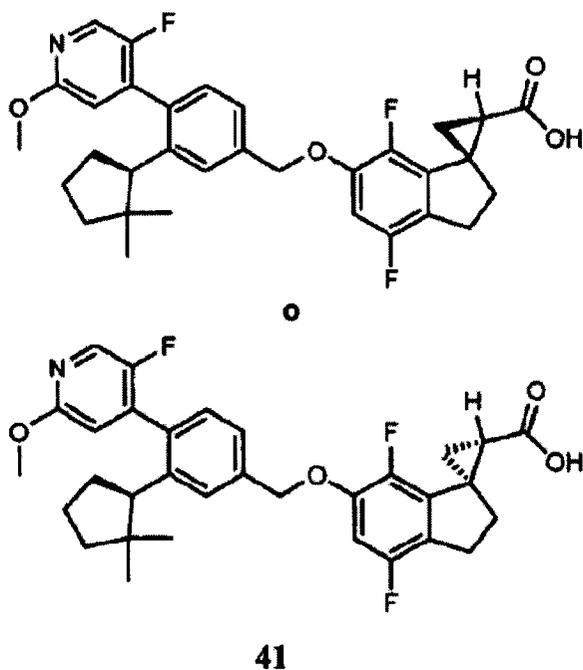
Ejemplo 39. Se preparó el compuesto del título a partir de T4 y H3C según los métodos análogos descritos para la síntesis del compuesto 33. EM ESI (neg.) m/e: 553,2 (M-H).

Ejemplo 40

**40**

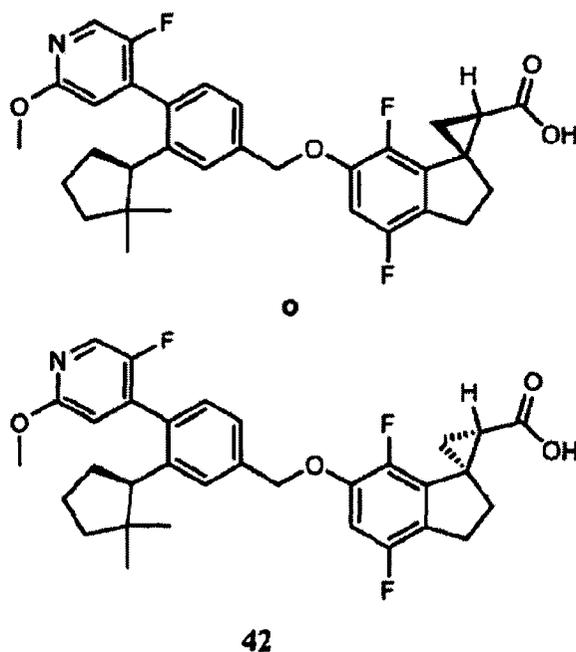
Ejemplo 40. Se preparó el compuesto del título a partir de T4 y H3D según los métodos análogos descritos para la síntesis del compuesto 33. EM ESI (neg.) m/e: 553,2 (M-H).

Ejemplo 41



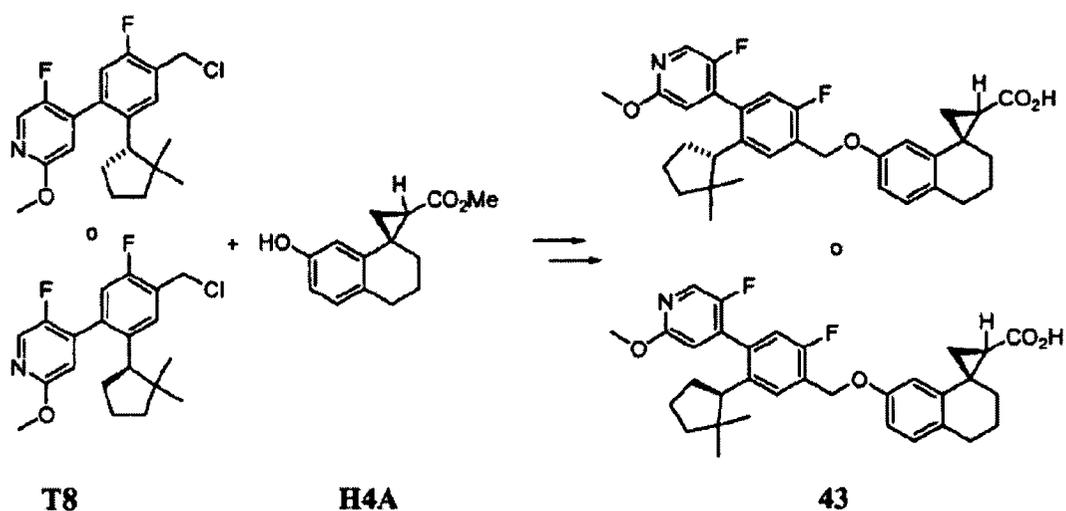
5 **Ácido** (1R,2R)-6'-3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)enciloxi)-4',7'-difluoro-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1S,2S)-6'-3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)enciloxi)-4',7'-difluoro-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-carboxílico 41. Se preparó el compuesto del título a partir de T5 y H3A según los métodos análogos descritos para la síntesis del compuesto 33. EM ESI (neg.) m/e: 550,2 (M-H).

Ejemplo 42



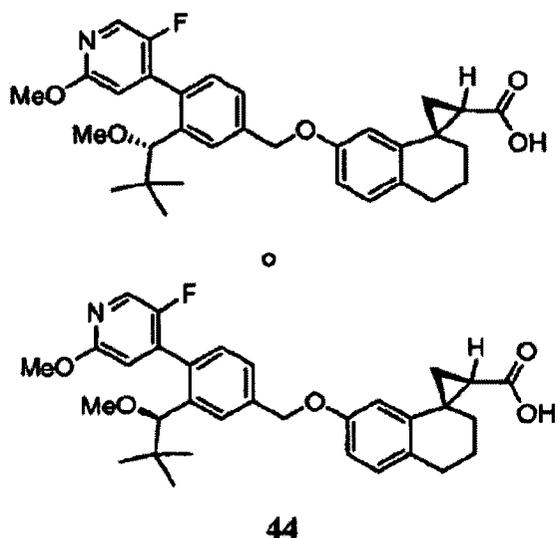
10 **Ejemplo 42.** Se preparó el compuesto del título a partir de T5 y H3B según los métodos análogos descritos para la síntesis del compuesto 33. EM ESI (neg.) m/e: 550,2 (M-H).

Ejemplo 43



Ejemplo 43. Se realizaron la alquilación e hidrólisis de una manera análoga al ejemplo 15 usando T8 y H4A para proporcionar 43 como una sal de TFA. EM ESI (pos.) m/e: 548,2 (M+H)⁺. EM ESI (neg.) m/e: 546,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 44

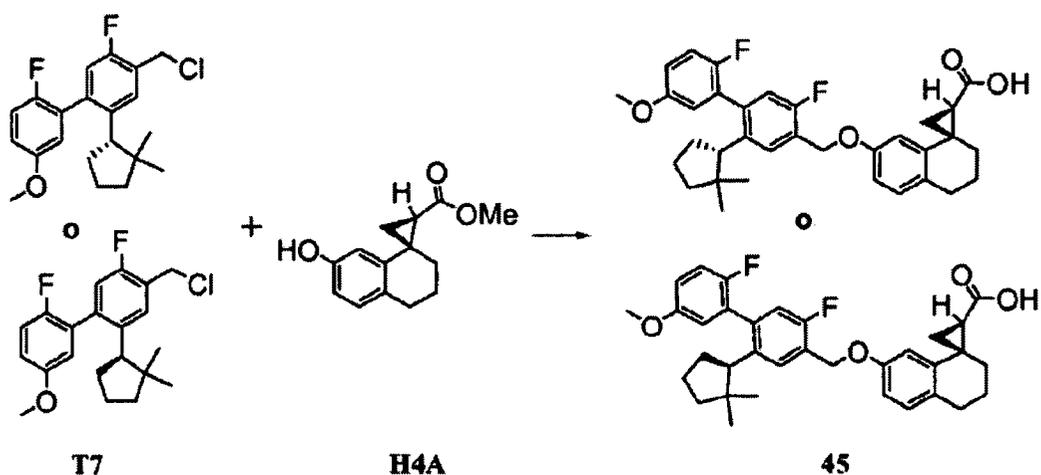


5

Ejemplo 44. Se preparó el compuesto del título partiendo del compuesto T6 y H4A según el procedimiento descrito anteriormente para proporcionar 44 como un sólido incoloro (46 mg, el 84%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,97 (s. a., 1 H), 7,50 (s. a., 1 H), 7,36 (d, J = 7,43 Hz, 1 H), 7,08 (d, J = 1,43 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 8,22 Hz, 1 H), 6,71 (dd, J = 8,41, 2,54 Hz, 1 H), 6,55 (s. a., 1 H), 6,26 (d, J = 2,74 Hz, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,18 (s. a., 3 H), 2,74 (t, J = 6,46 Hz, 2 H), 1,85-2,02 (m, 4 H), 1,63-1,85 (m, 2 H), 1,45-1,59 (m, 2 H), 1,13-1,25 (m, 1 H), 0,63 (s, 9 H); (EM ESI (pos.) m/e: 534,2 (M+H).

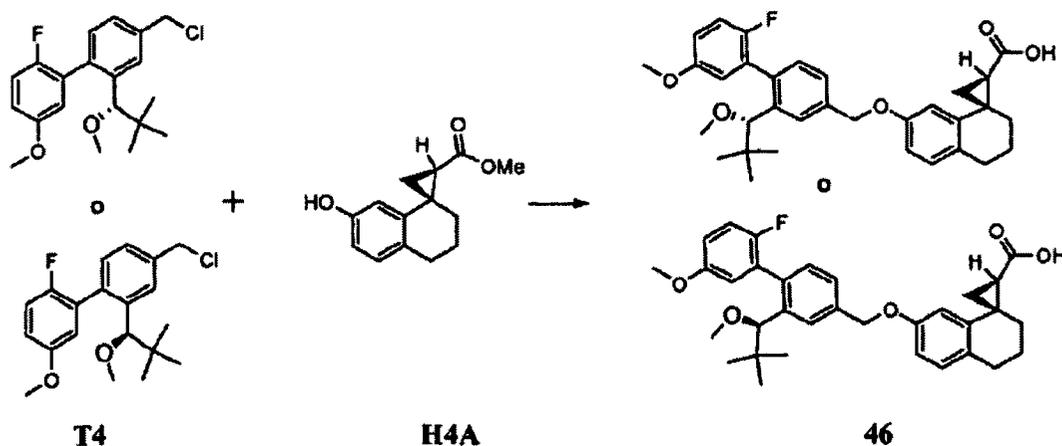
10

Ejemplo 45



Ejemplo 45. Se sintetizó el compuesto del título a partir de H4A y T7 usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 9. EM ESI (pos.) M/E: 569 (M+Na).

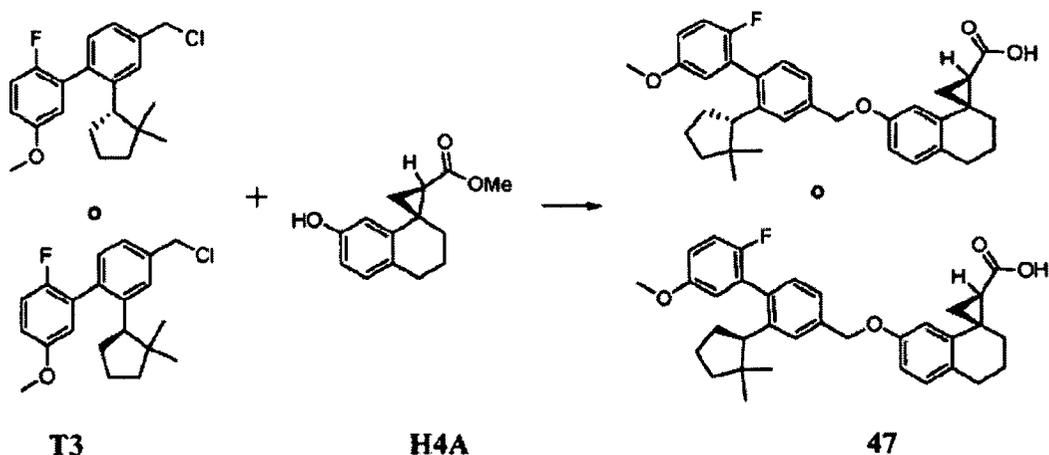
Ejemplo 46



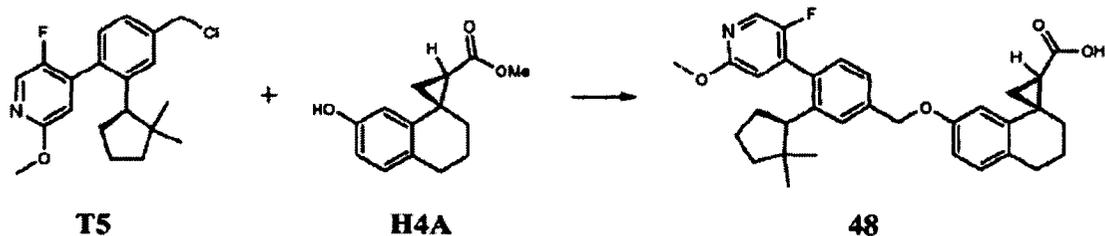
5

Ejemplo 46. Se sintetizó el compuesto del título a partir de H4A y T4 usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 9. EM ESI (pos.) M/E: 555 (M+Na).

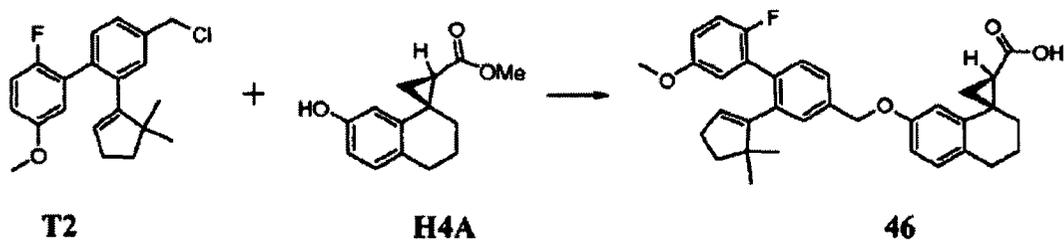
Ejemplo 47



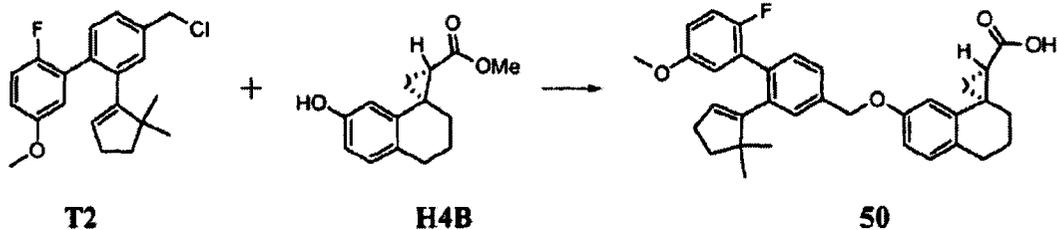
10 Ejemplo 47. Se sintetizó el compuesto del título a partir de T3 y H4A usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 9. EM ESI (pos.) M/E: 551 (M+Na).

Ejemplo 48

Ejemplo 48. Se sintetizó el compuesto del título a partir de T5 y H4A usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 9. EM ESI (pos.) M/E: 552 (M+Na).

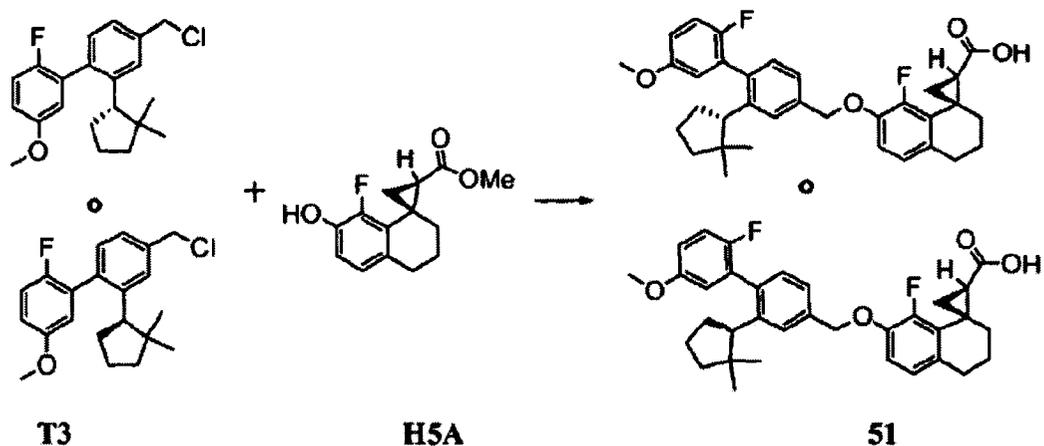
5 Ejemplo 49

Ejemplo 49. Se sintetizó el compuesto del título a partir de H4A y T2 usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 9. EM ESI (pos.) M/E: 549 (M+Na).

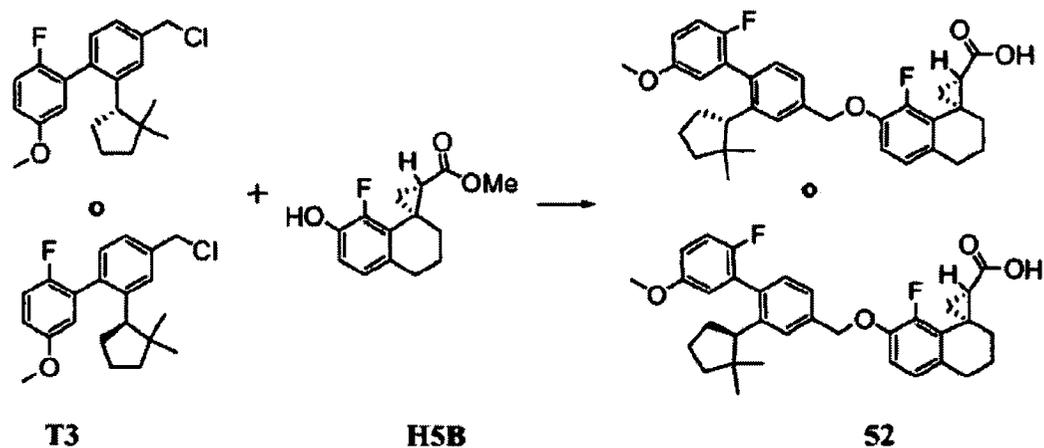
Ejemplo 50

10

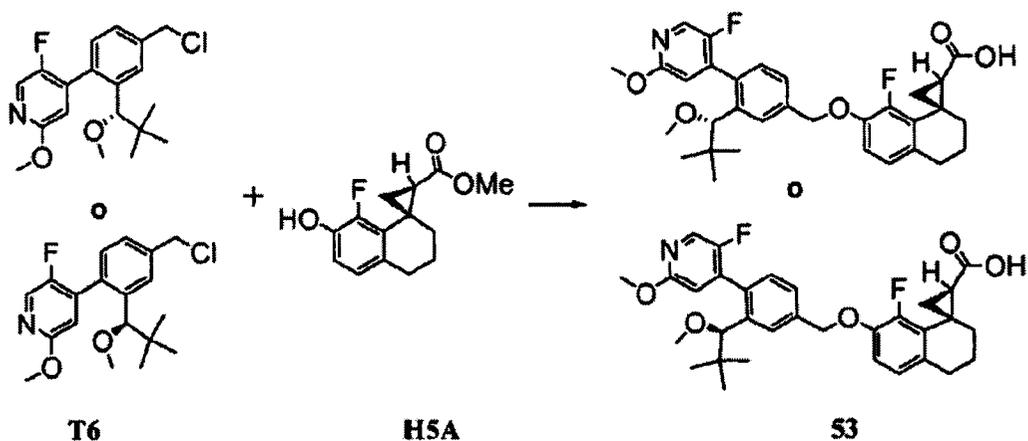
Ejemplo 50. Se sintetizó el compuesto del título a partir de H4B y T2 usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 9. EM ESI (pos.) M/E: 549 (M+Na).

Ejemplo 51

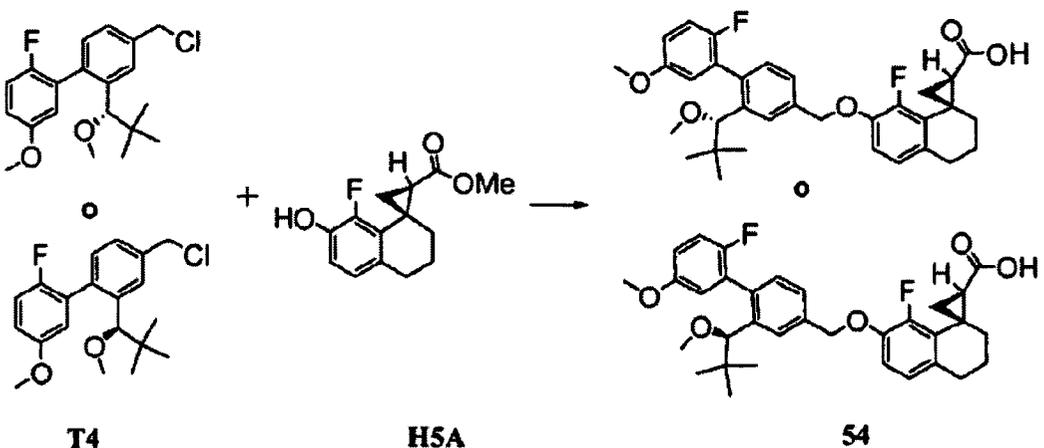
15 Ejemplo 51. Se sintetizó el compuesto del título a partir de H5A y T3 usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 9. EM ESI (pos.) M/E: 569 (M+Na).

Ejemplo 52

Ejemplo 52. Se sintetizó el compuesto del título a partir de H5B y T3 usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 9. EM ESI (pos.) M/E: 569 (M+Na).

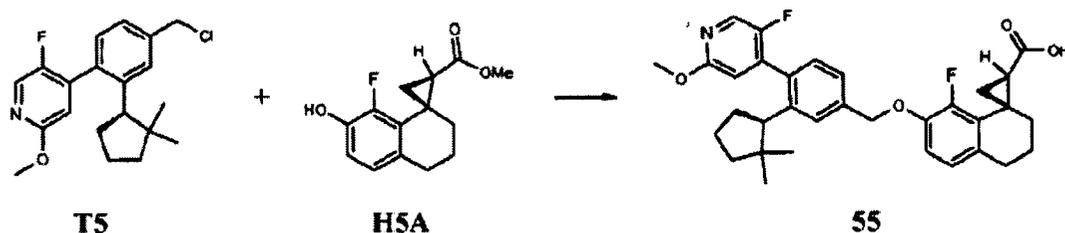
5 Ejemplo 53

Ejemplo 53. Se sintetizó el compuesto del título a partir de H5A y T6 usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 9. EM ESI (pos.) M/E: 574 (M+Na).

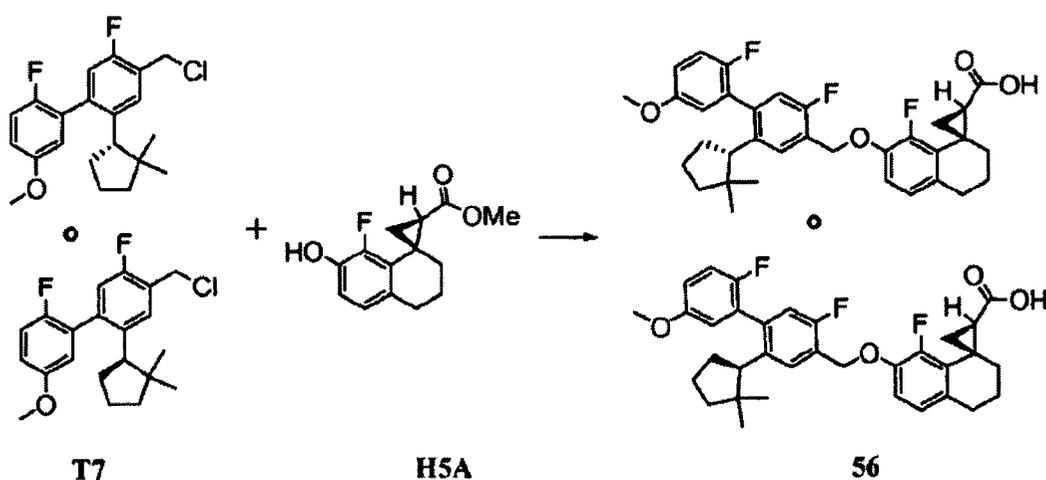
Ejemplo 54

10

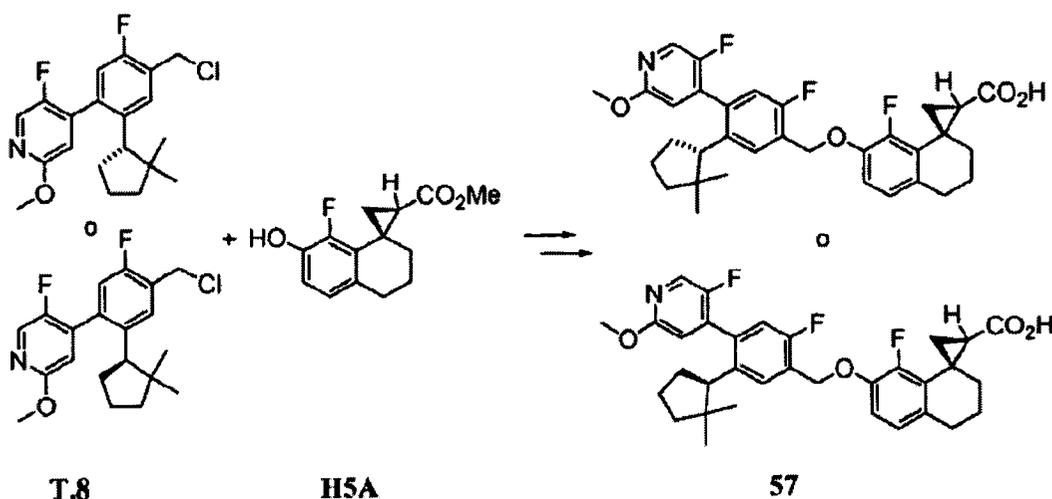
Ejemplo 54. Se sintetizó el compuesto del título a partir de H5A y T4 usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 9. EM ESI (pos.) M/E: 573 (M+Na).

Ejemplo 55

Ejemplo 55. Se sintetizó el compuesto del título a partir de H5A y T5 usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar el ejemplo 9. EM ESI (pos.) M/E: 548 (M+H).

5 Ejemplo 56

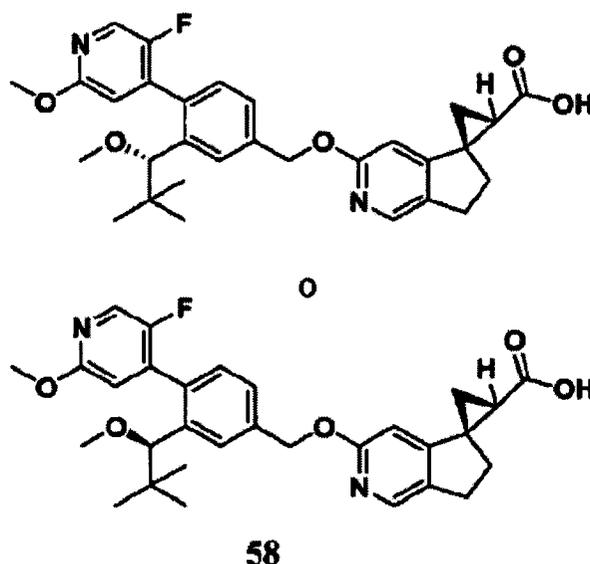
Ejemplo 56. Se sintetizó el compuesto del título a partir de H5A y T7 usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 9. EM ESI (pos.) M/E: 587 (M+Na).

Ejemplo 57

10

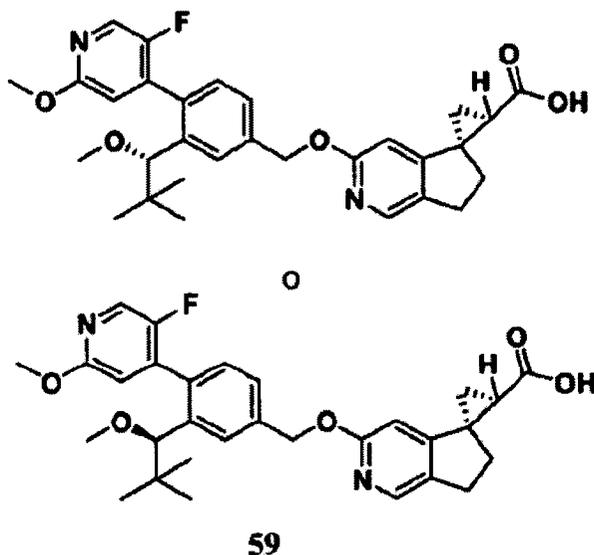
Ejemplo 57. Se realizaron la alquilación e hidrólisis de una manera análoga al ejemplo 15 usando T11 y H5A para proporcionar 57 (38,7 mg). EM ESI (pos.) m/e: 566,2 (M+H)⁺. EM ESI (neg.) m/e: 564,1 (M-H)⁺.

Ejemplo 58



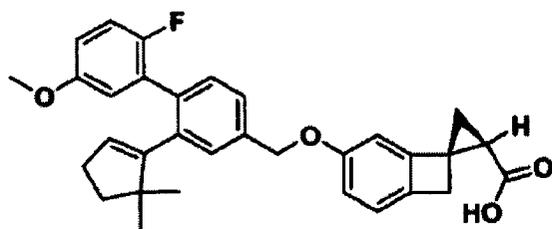
5 Ácido (2'R,5R)-3-((4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-[(1S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil]fenil)metoxi)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-5,1'-ciclopropano]-2'-carboxílico o ácido (2'R,5R)-3-((4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-[(1R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil]fenil)metoxi)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-5,1'-ciclopropano]-2'-carboxílico (58). Se sintetizó el compuesto 58 a partir de los compuestos H6A y T6 usando el mismo método usado para preparar el compuesto 33. EM ESI (pos.) m/e: 521,1 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,24 (1 H, s), 8,11 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,46 (1H, s), 6,66 (1H, s) 6,41 (1H, s), 5,48 (2H, s), 3,98 (3 H, s), 3,27 (3 H, s. a.), 3,14 (2 H, m), 2,47 (2 H, m), 2,22 (1 H, dd, J=8,7, 6,4 Hz), 1,91 (1 H, t, J=5,9 Hz), 1,61 (1 H, m), 0,71 (9 H, s).

Ejemplo 59



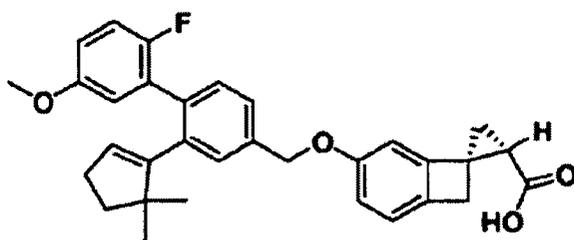
10
15 Ácido (2'S,5S)-3-((4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-[(1S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil]fenil)metoxi)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-5,1'-ciclopropano]-2'-carboxílico o ácido (2'S,5S)-3-((4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-[(1R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil]fenil)metoxi)-6,7-dihidroespiro[ciclopenta[c]piridin-5,1'-ciclopropano]-2'-carboxílico (59). Se sintetizó el ejemplo 59 a partir de los compuestos H6B y T6 usando el mismo método usado para preparar el compuesto 33. EM ESI (pos.) m/e: 521,1 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,24 (1 H, s), 8,21 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,22 (1 H, s), 6,66 (1H, s) 6,41 (1H, s), 5,49 (2H, s), 3,98 (3 H, s), 3,28 (3 H, s. a.), 3,14 (2 H, m), 2,47 (2 H, m), 2,23 (1 H, dd, J=8,7, 6,4 Hz), 1,92 (1 H, t, J=5,9 Hz), 1,63 (1 H, m), 0,71 (9 H, s).

Ejemplo 60



60

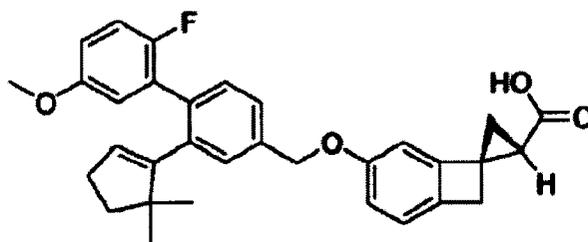
5 Ácido (2'R,7S)-4-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)hidroxiespiro[biciclo[4.2.0]octano-7,1'-ciclopropano]-1,3,5-trieno-2'-carboxílico (60). Se sintetizó el ejemplo 60 a partir de los compuestos H7A y T2 usando el mismo método usado para preparar el compuesto 33. EM ESI (pos.) m/e : 499,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,38 (1H, m), 7,26-7,34 (2 H, m), 6,93-7,02 (2 H, m), 6,87-6,91 (2 H, m), 6,80-6,78 (2 H, m), 5,52 (1 H, s), 5,03 (2 H, s), 3,76 (3 H, s), 3,31 (2 H, m), 2,25 (3 H, a.), 1,81 (1 H, d, J=5,5 Hz), 1,64-1,69 (2 H, m), 0,85 (6 H, d, J=3,9 Hz).

Ejemplo 61

61

10 Ácido (2'S',7R)-4-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)hidroxiespiro[biciclo[4.2.0]octano-7,1'-ciclopropano]-1,3,5-trieno-2'-carboxílico (61). Se sintetizó el ejemplo 61 a partir de los compuestos H7B y T2 usando el mismo método usado para preparar el compuesto 33. EM ESI (pos.) m/e : 499,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,38 (1H, m), 7,26-7,34 (2 H, m), 6,93-7,02 (2 H, m), 6,87-6,91 (2 H, m), 6,80-6,78 (2 H, m), 5,52 (1 H, s), 5,03 (2 H, s), 3,76 (3 H, s), 3,31 (2 H, m), 2,25 (3 H, a.), 1,81 (1 H, d, J=5,5 Hz), 1,64-1,69 (2 H, m), 0,85 (6 H, d, J=3,9 Hz).

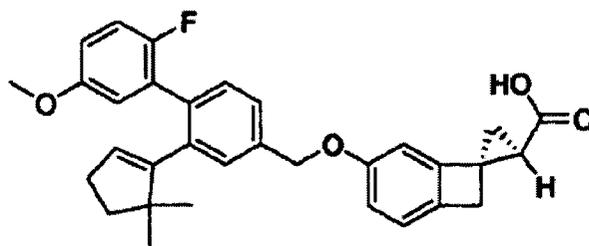
15

Ejemplo 62

62

20 Ácido (2'S,7S)-4-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)hidroxiespiro[biciclo[4.2.0]octano-7,1'-ciclopropano]-1,3,5-trieno-2'-carboxílico (62). Se sintetizó el ejemplo 62 a partir de los compuestos H7C y T2 usando el mismo método usado para preparar el compuesto 33. EM ESI (pos.) m/e : 499,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,37 (2 Hm), 7,04 (1 H, d, J=8,2 Hz), 6,99-6,93 (1 H, m), 6,90 (1 H, dd, J=8,0, 2,2 Hz), 6,80 (2 H, m), 6,56 (1 H, d, J=2,3 Hz), 5,53 (1 H, s), 5,05 (2 H, s), 3,76 (3 H, s), 3,36 (2 H, s), 2,27 (3 H, m), 1,82 (1 H, t, J=5,5 Hz), 1,63 (1 H, d, J=3,1 Hz), 1,66 (2 H, t, J=7,0 Hz), 0,86 (6 H, s).

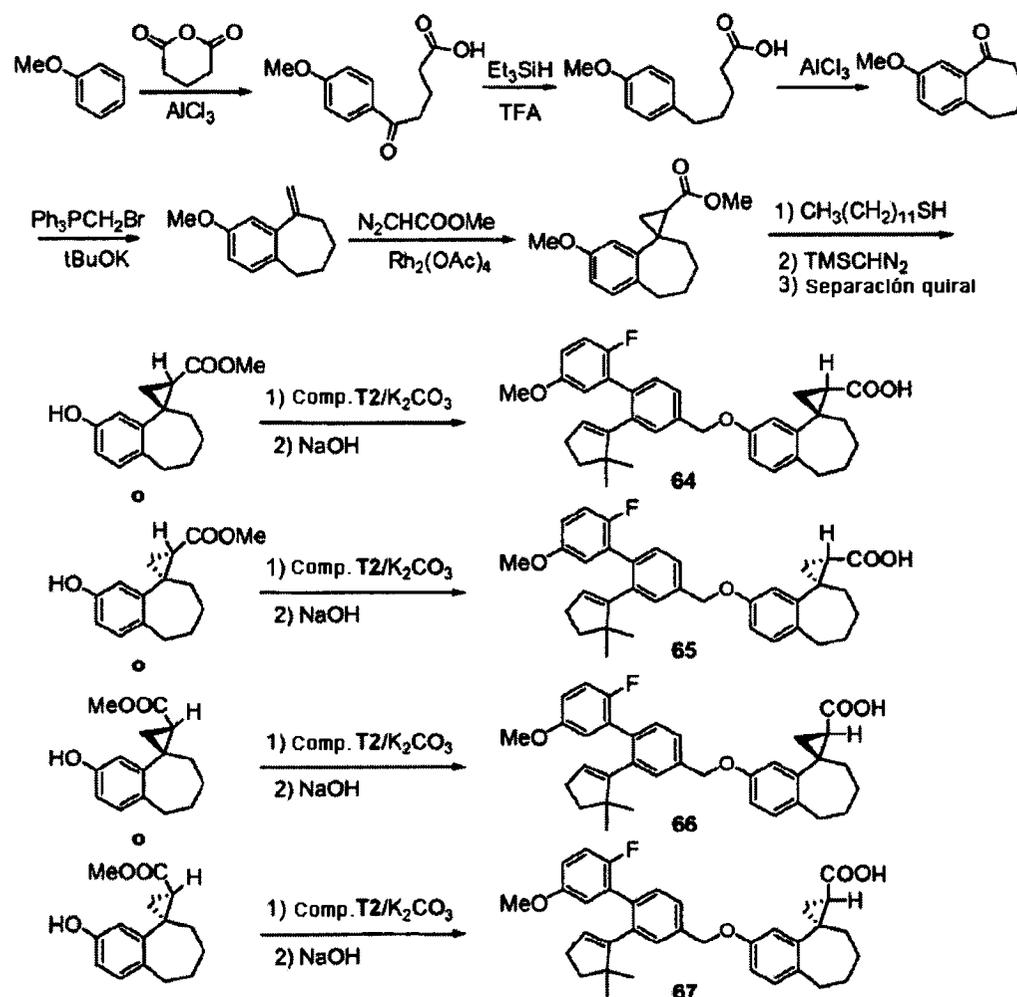
Ejemplo 63



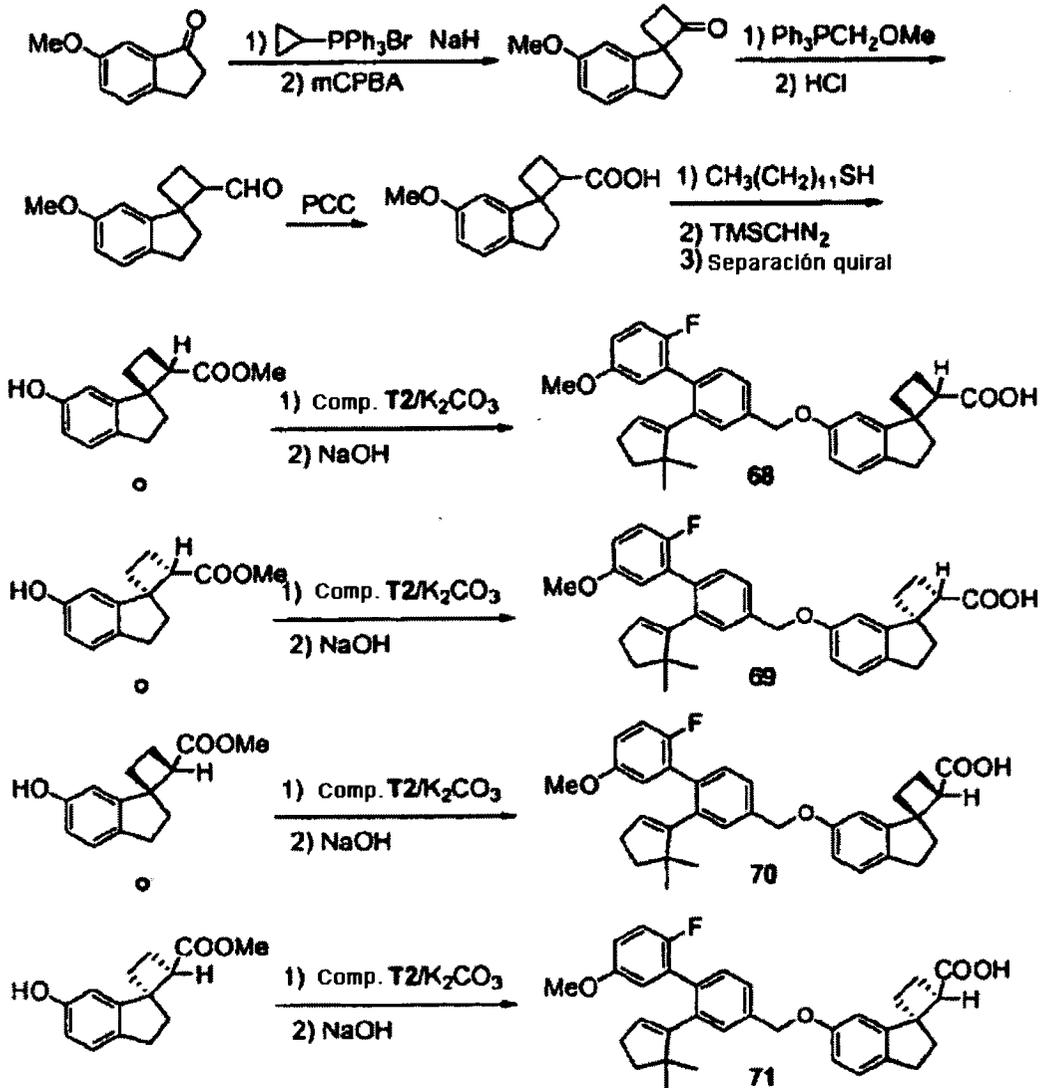
63

- 5 Ácido (2'R,7R)-4-(3-(((2-(5,5-dimetil-1-ciclopenten-1-il)-2'-fluoro-5'-(metiloxi)-1,1'-bifenil-4-il)metil)oxi)hidroxiespiro[biciclo[4.2.0]octano-7,1'-ciclopropano]-1,3,5-trieno-2'-carboxílico (63). Se sintetizó el compuesto 63 a partir de los compuestos H7D y T2 usando el mismo método usado para preparar el compuesto 33. EM ESI (pos.) m/e: 499,2 (M+H)⁺. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,37 (2 H, m), 7,04 (1 H, d, J=8,2 Hz), 6,99-6,93 (1 H, m), 6,90 (1 H, dd, J=8,0, 2,2 Hz), 6,80 (2 H, m), 6,56 (1 H, d, J=2,3 Hz), 5,53 (1 H, s), 5,05 (2 H, s), 3,76 (3 H, s), 3,36 (2 H, s), 2,27 (3 H, m), 1,82 (1 H, t, J=5,5 Hz), 1,63 (1 H, d, J=3,1 Hz), 1,66 (2 H, t, J=7,0 Hz), 0,86 (6 H, s).

Ejemplos 64-67. Se sintetizan los ejemplos 64-67 según el siguiente esquema:

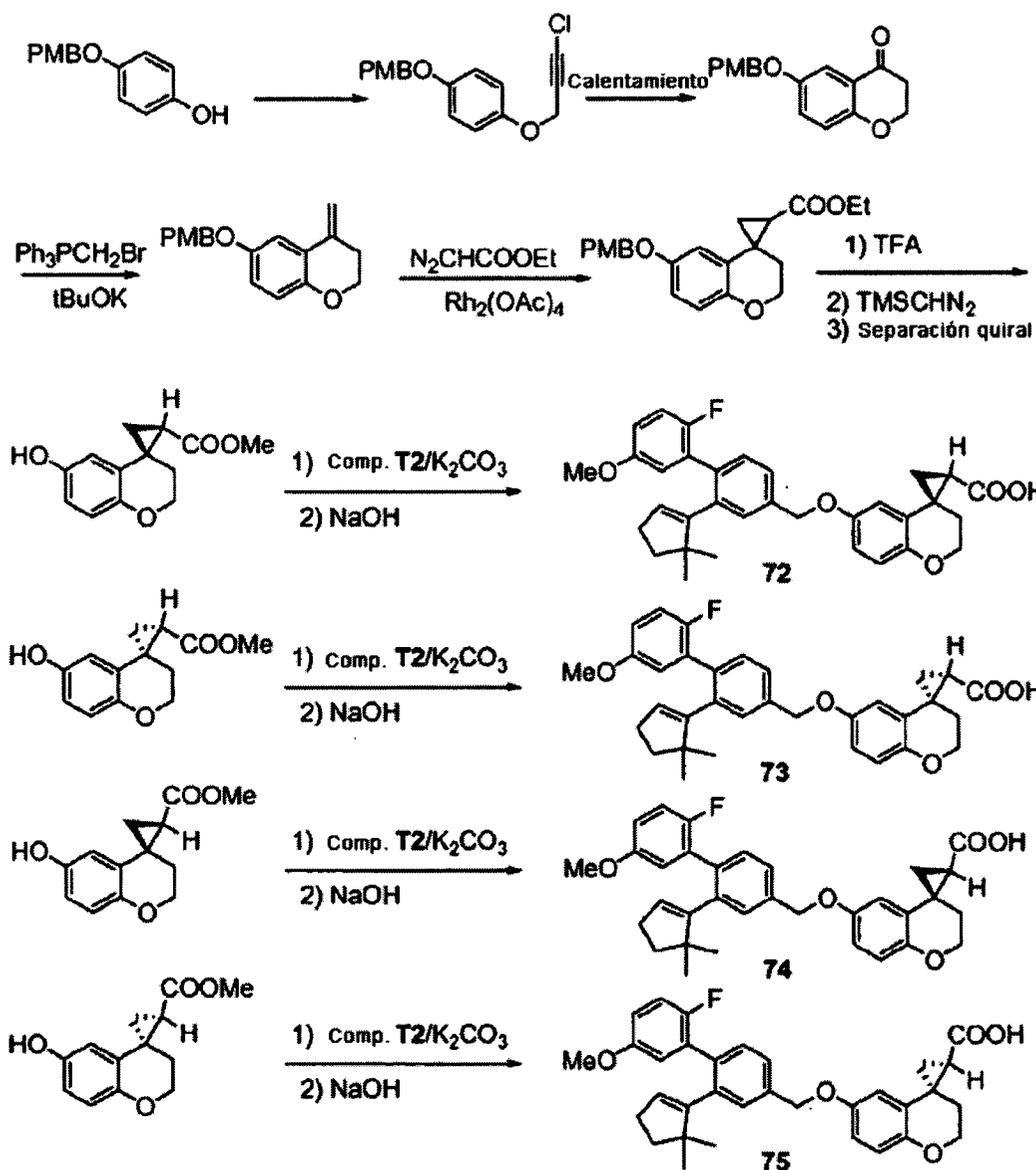


- 10 Ejemplos 68-71. Se sintetizan los ejemplos 68-71 según el siguiente esquema. Se sintetizó uno de los cuatro estereoisómeros tal como se describe en el ejemplo 151.



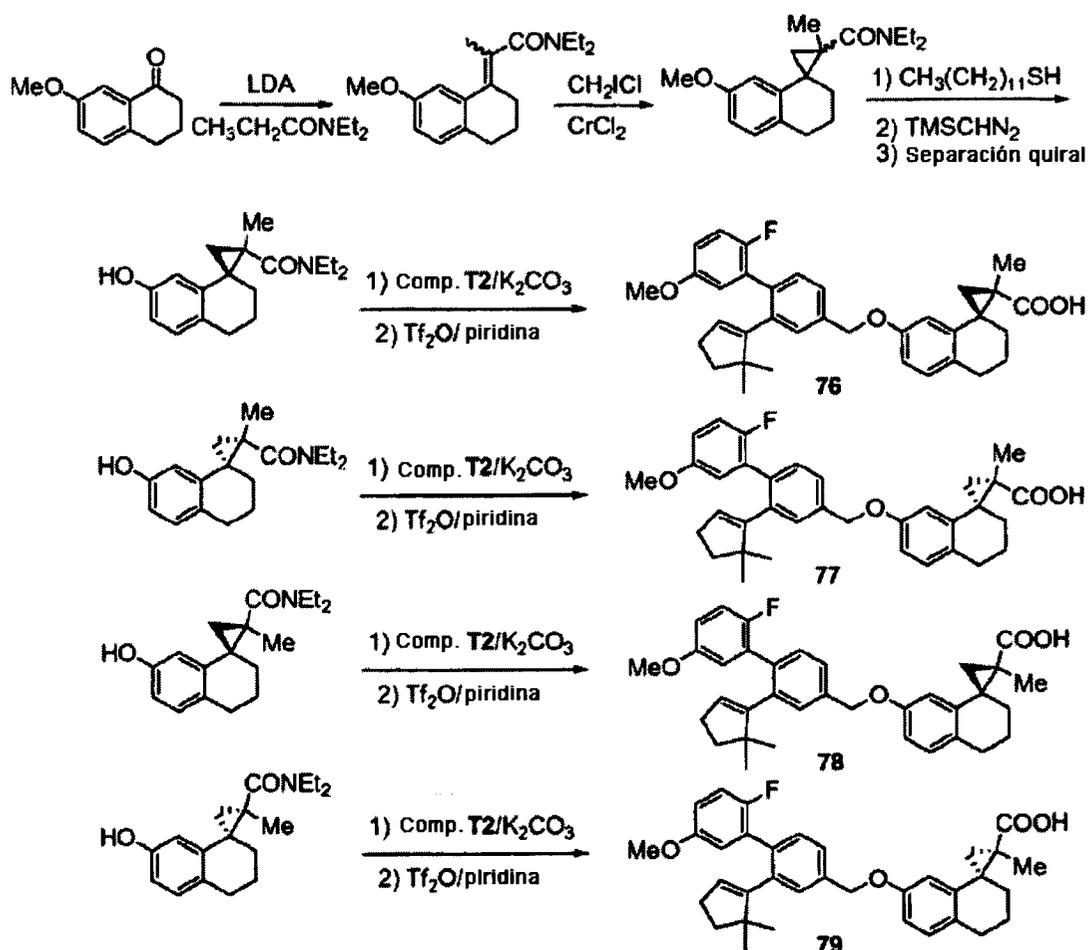
Véase Nemoto *et al.*, *Org. Lett.*, 1(3), págs. 517-519 (1999).

Los ejemplos 72-75 son ejemplos de referencia que no se encuentran bajo el alcance de las reivindicaciones. Se sintetizan los ejemplos 72-75 según el siguiente esquema:



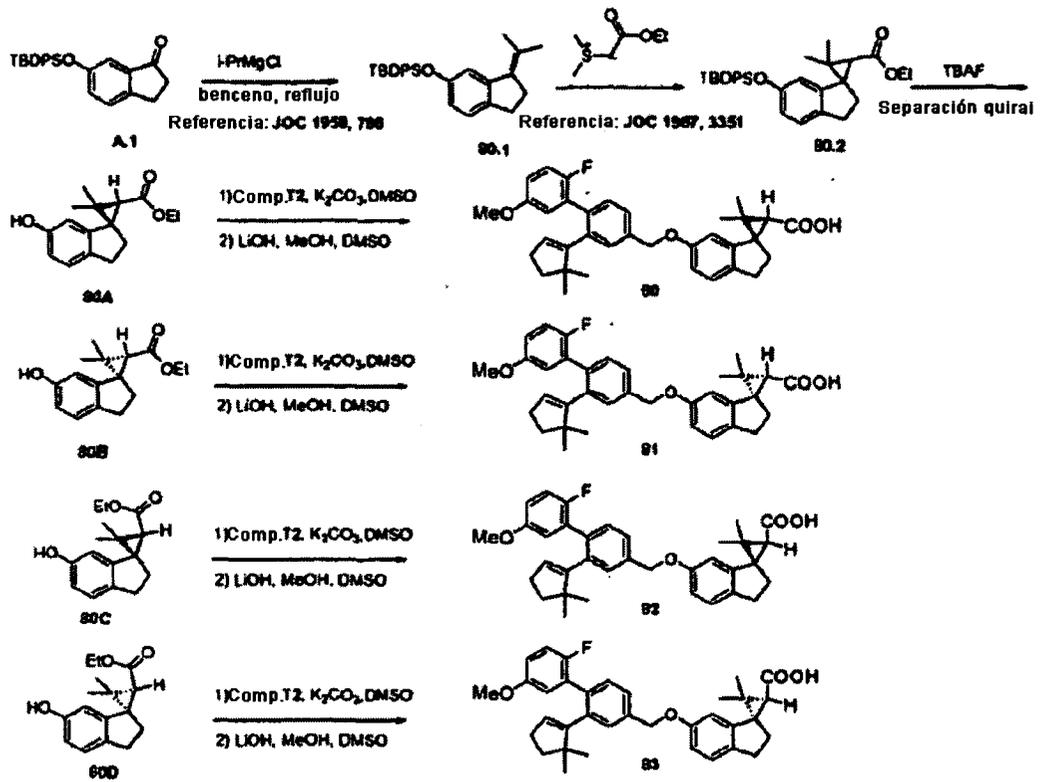
Véase Ariamala, G. *et al.*, *Tetrahedron*, 45(1), págs. 309-318 (1989).

Ejemplos 76-79. Se sintetizan los ejemplos 76-79 según el siguiente esquema:



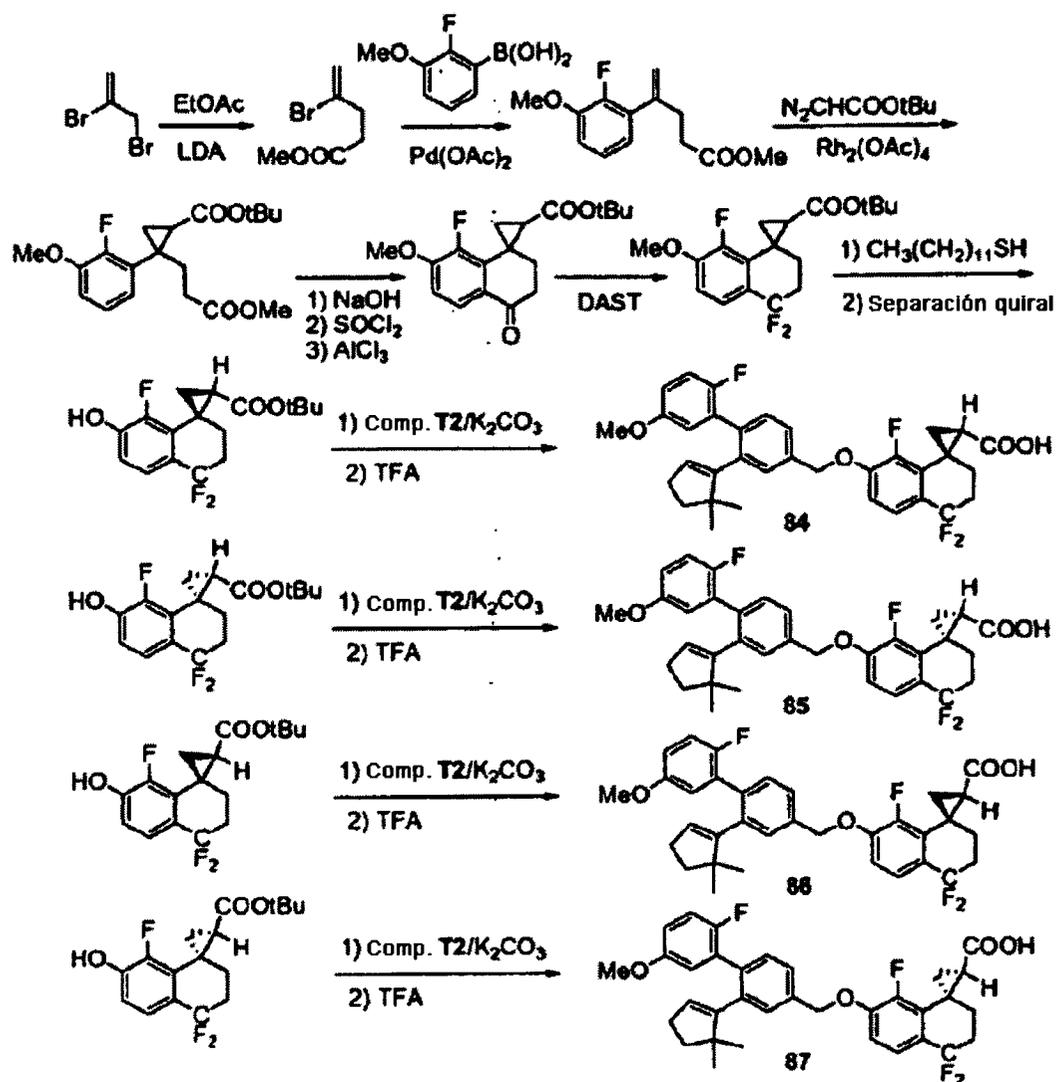
Véase Concellón *et al.* Org. Lett, 9(16), págs. 2981-2984 (2007).

Ejemplos 80-83. Se sintetizan los ejemplos 80-83 según el siguiente esquema:



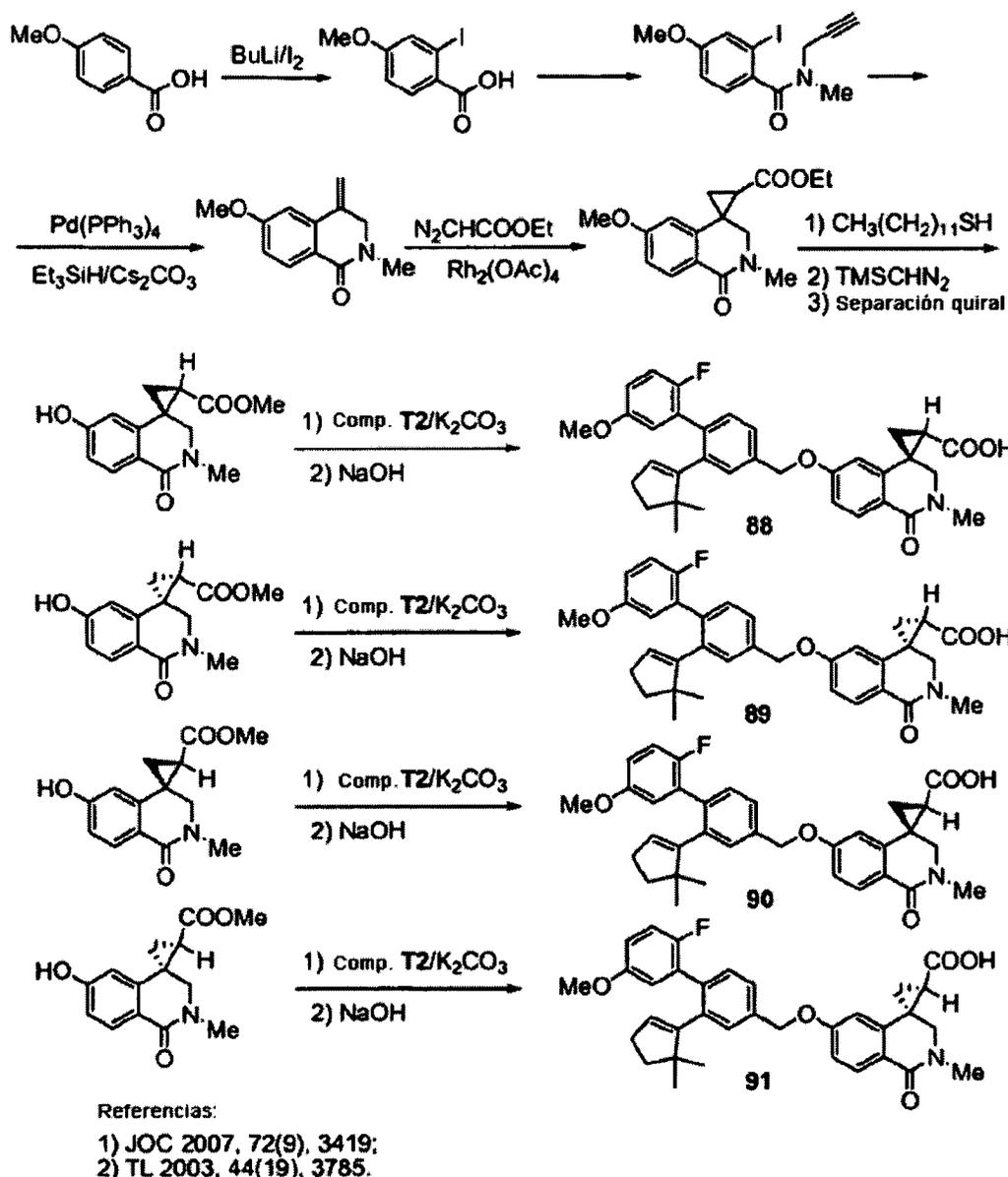
Los ejemplos 84-87 son ejemplos de referencia que no se encuentran bajo el alcance de las reivindicaciones.

Se sintetizan los ejemplos 84-87 según el siguiente esquema:



Los ejemplos 88-91 son ejemplos de referencia que no se encuentran bajo el alcance de las reivindicaciones.

Se sintetizan los ejemplos 88-91 según el siguiente esquema:



Ejemplos 92-107. Se sintetizan los ejemplos 92-103 y 105-107 haciendo reaccionar el compuesto H1A con materiales de partida disponibles comercialmente o reactivos de cloro o hidroxilo descritos en el presente documento o en diversas solicitudes de patente incluyendo la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º US 2006/0004012; la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º US 2006/0270724; la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º US 2007/0066647; la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º US 2007/0244155; la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º US 2008/0090840; y la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º US 2008/0119511 y después hidrolizando el éster obtenido usando la metodología descrita en el presente documento.

5 Ejemplo 92. Se sintetiza el ejemplo 92 a partir de H1A y el reactivo de bifenilo apropiado.

Ejemplo 93. Se sintetiza el ejemplo 93 a partir de H1A y los reactivos de cola apropiados y reactivos de ácido borónico usando el método descrito en los ejemplos 47, 59 y 62 del documento US 2007/0066647. El ejemplo 93 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones.

15 Ejemplo 94. Se sintetiza el ejemplo 94 a partir de H1A y los reactivos de cola apropiados y reactivos de ácido borónico usando un método análogo al descrito en los ejemplos 47, 59 y 62 del documento US 2007/0066647 partiendo del compuesto de indano apropiado. El ejemplo 94 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones.

Ejemplo 95. Se sintetiza el ejemplo 95 a partir de H1A y 1-indanol (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St.

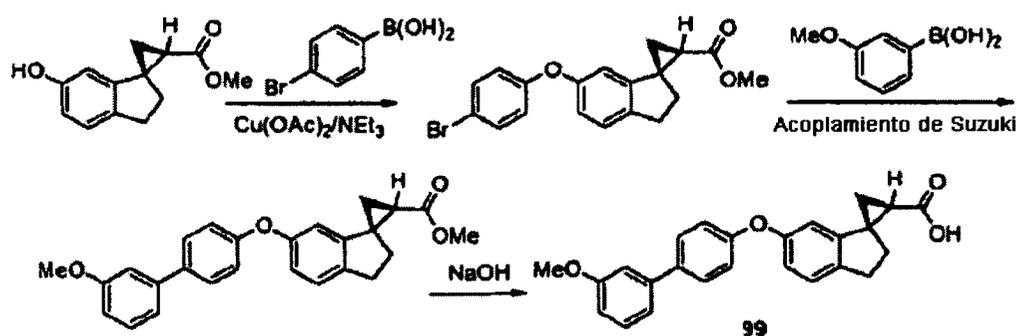
Louis, MO, EE.UU.) usando el método descrito en el ejemplo 46 del documento US 2007/0066647. El ejemplo 95 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones.

5 Ejemplo 96. Se sintetiza el ejemplo 96 a partir de H1A y 2-indanol (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) usando el método descrito en el ejemplo 27 del documento US 2007/0066647. El ejemplo 96 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones.

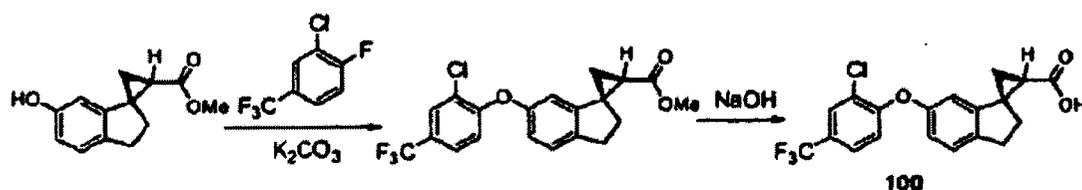
Ejemplo 97. Se sintetiza el ejemplo 97 a partir de H1A y el compuesto de clorometiltiazolfenilo apropiado (disponible comercialmente) que se prepara usando el método descrito en el ejemplo 3.1 del documento US 2006/0004012. Ejemplo 97 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones.

10 Ejemplo 98. Se sintetiza el ejemplo 98 a partir de H1A y el compuesto de oxadiazolfenilo apropiado que se prepara usando el método descrito en el ejemplo 27.1 del documento US 2006/0004012. Ejemplo 98 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones.

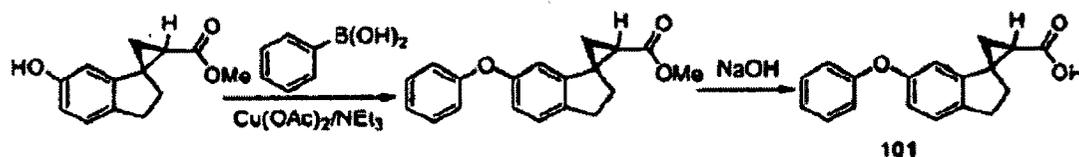
Ejemplo 99. Se sintetiza el ejemplo 99 según el siguiente esquema: (el ejemplo 99 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones).



15 Ejemplo 100. Se sintetiza el ejemplo 100 según el siguiente esquema: (el ejemplo 100 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones)



Ejemplo 101. Se sintetiza el ejemplo 101 según el siguiente esquema: (el ejemplo 101 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones)

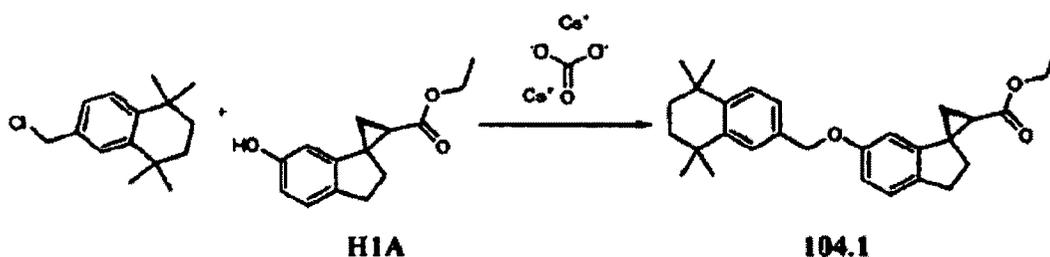


20

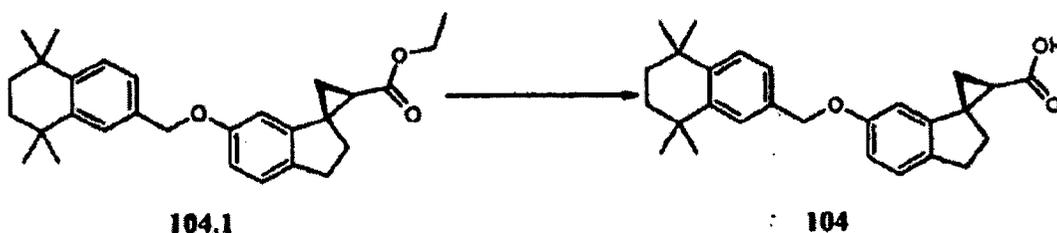
El ejemplo 102 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones. Se sintetiza el ejemplo 102 a partir de H1A y bromuro de bencilo o cloruro de bencilo disponible comercialmente usando el método descrito en el presente documento.

25 Se sintetiza el ejemplo 103 a partir de H1A y 2-(bromometil)naftaleno o 2-(hidroximetil)naftaleno (que están disponibles comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) usando los métodos descritos en el presente documento. El ejemplo 103 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones.

Ejemplo 104. El ejemplo 104 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones.



Compuesto 104.1. Se sintetizó el compuesto 104.1 a partir de 6-(clorometil)-1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (disponible comercialmente de Maybridge) y compuesto H1A usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 1.1.



5 **Ácido** (1R,2R)-6'-((5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftalenil)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-carboxílico (104). Se sintetizó el ejemplo 104 a partir de 104.1 usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 1 a partir de 1.1. EM ESI (neg.) m/e: 403 (M-H).

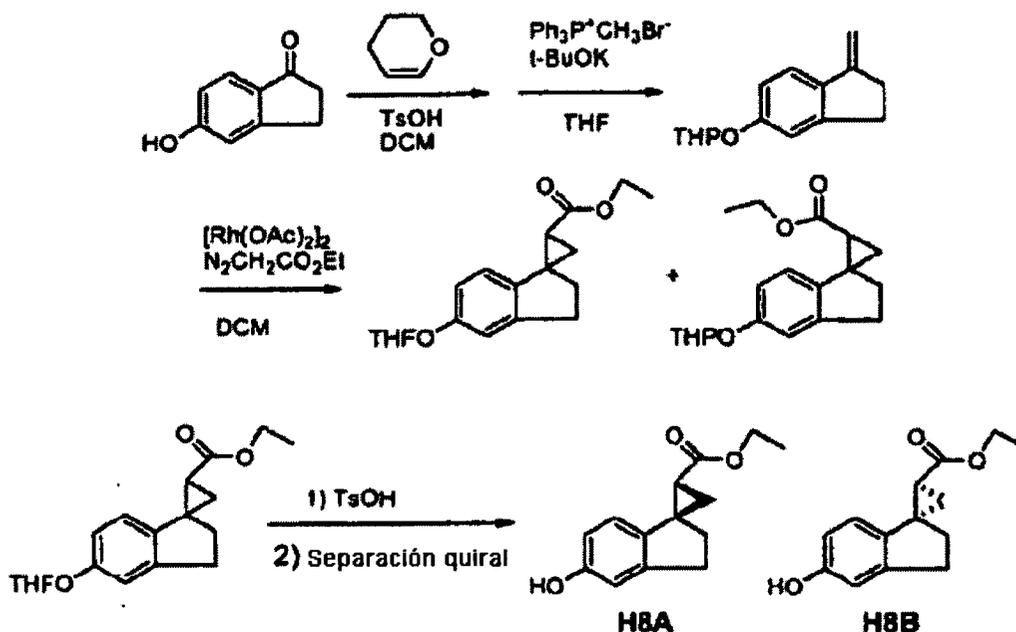
10 **Ejemplo 105.** Se sintetiza el ejemplo 105 a partir de H1A y bromuro de ciclohexilmetilo disponible comercialmente usando los métodos descritos en el presente documento o en el ejemplo 68 del documento US 2007/0066647. El ejemplo 105 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones.

15 **Ejemplo 106.** Se sintetiza el ejemplo 106 a partir de H1A y o bien (2-bromoetil)benzeno o bien 2-feniletanol (que están ambos disponibles comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) usando los métodos descritos en el presente documento. El ejemplo 106 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones.

Ejemplo 107. Se sintetiza el ejemplo 107 a partir de H1A y o bien (3-bromopropil)benzeno o 3-fenil-1-propanol (que están ambos disponibles comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) usando los métodos descritos en el presente documento. El ejemplo 107 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones.

20 **Se sintetizan los ejemplos 108-122** haciendo reaccionar el producto intermedio H8A (mostrado en el esquema a continuación) con materiales de partida disponibles comercialmente o reactivos de bifenilo descritos en el presente documento o en diversas solicitudes de patente incluyendo la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º US 2006/0004012; la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º US 2006/0270724; la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º US 2007/0066647; la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º US 2007/0244155; la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º US 2008/0090840; y la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º US 2008/0119511 y después hidrolizando el éster obtenido usando la metodología descrita en el presente documento.

25



Ejemplo 108. Se sintetiza el ejemplo 108 a partir de H8A y materiales de partida disponibles comercialmente.

Ejemplo 109. Se sintetiza el ejemplo 109 a partir de H8A y T1 usando el método descrito en el presente documento.

Ejemplo 110. Se sintetiza el ejemplo 110 a partir de H8A y materiales de partida disponibles comercialmente.

5 Ejemplos 111-112. Los ejemplos 111-112 son ejemplos de referencia que no se encuentran bajo el alcance de las reivindicaciones. Se sintetizan los ejemplos 111 y 112 usando un procedimiento similar al usado para preparar el ejemplo 99 usando el producto intermedio H8A y materiales de partida disponibles comercialmente.

10 Ejemplo 113. El ejemplo 113 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones. Se sintetiza el ejemplo 113 usando un procedimiento similar al usado para preparar el ejemplo 100 usando el producto intermedio H8A y materiales de partida disponibles comercialmente.

Ejemplo 114. El ejemplo 114 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones. Se sintetiza el ejemplo 114 usando un procedimiento similar al usado para preparar el ejemplo 101 usando el producto intermedio H8A y materiales de partida disponibles comercialmente.

15 Ejemplo 115. El ejemplo 115 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones. Se sintetiza el ejemplo 115 a partir de H8A y el compuesto de clorometiltiazolfenilo apropiado (disponible comercialmente) que se prepara usando el método descrito en el ejemplo 3.1 del documento US 2006/0004012.

20 Ejemplo 116. El ejemplo 116 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones. Se sintetiza el ejemplo 116 a partir de H8A y el compuesto de oxadiazolfenilo apropiado que se prepara usando el método descrito en el ejemplo 27.1 del documento US 2006/0004012.

25 Ejemplo 117. El ejemplo 117 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones. Se sintetiza el ejemplo 117 a partir de H8A y 6-bromometil-1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno o 6-clorometil-1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno que están disponibles comercialmente usando el método descrito en el presente documento. Véase también el procedimiento general E del documento US 2007/0066647.

Ejemplo 118. El ejemplo 118 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones. Se sintetiza el ejemplo 118 a partir de H8A y bromuro de ciclohexilmetilo disponible comercialmente usando los métodos descritos en el presente documento o en el ejemplo 68 del documento US 2007/0066647.

30 Ejemplo 119. El ejemplo 119 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones. Se sintetiza el ejemplo 119 a partir de H8A y bromuro de bencilo o cloruro de bencilo disponible comercialmente usando los métodos descritos en el presente documento.

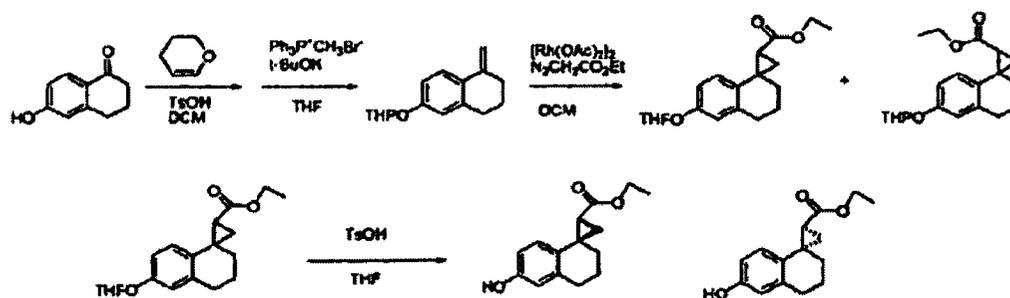
Ejemplo 120. El ejemplo 120 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las

reivindicaciones. Se sintetiza el ejemplo 120 a partir de H8A y 1-bromometilnaftaleno disponible comercialmente usando los métodos descritos en el presente documento.

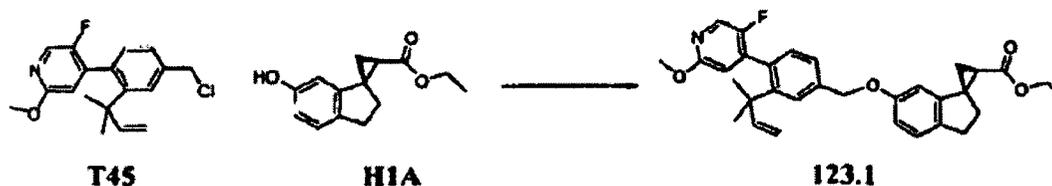
Ejemplo 121. El ejemplo 121 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones. Se sintetiza el ejemplo 121 a partir de H8A y o bien (2-bromoetil)benceno o bien 2-feniletanol (que están ambos disponibles comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) usando los métodos descritos en el presente documento.

Ejemplo 122. El ejemplo 122 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones. Se sintetiza el ejemplo 122 a partir de H8A y o bien (3-bromopropil)benceno o bien 3-fenil-1-propanol (que están ambos disponibles comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) usando los métodos descritos en el presente documento.

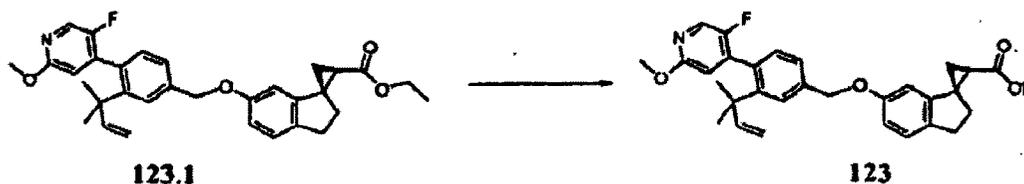
El siguiente esquema puede usarse para sintetizar productos intermedios necesarios para sintetizar análogos de tetrahidronaftaleno de los ejemplos 108-122.



Ejemplo 123

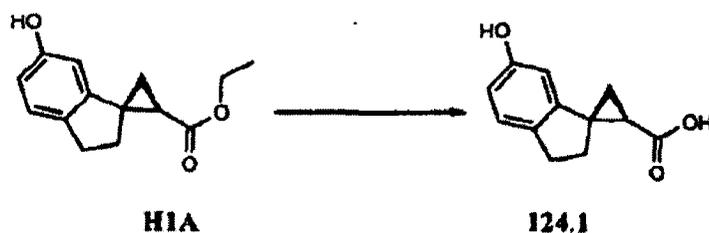


(1R,2R)-6'-(4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(2-metilbut-3-en-2-il)benciloxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de etilo (123.1). Se agitó la mezcla de reacción de T45 (30,0 mg, 93,8 μ mol), H1A (21,8 mg, 93,8 μ mol) y Cs_2CO_3 (76,4 mg, 235 μ mol) en DMSO (1,0 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Los resultados de CLEM indicaron que la reacción era completa. Se usó la mezcla de reacción en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM ESI (pos.) M/E: 516,2 (M+H).

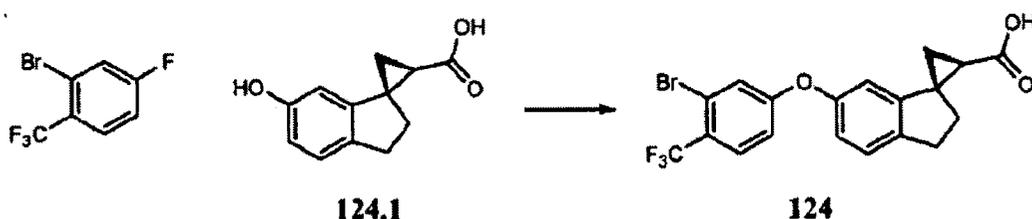


Ácido (1R,2R)-6'-(4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)-3-(2-metilbut-3-en-2-il)benciloxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-carboxílico (123). Se agitó la mezcla de reacción de compuesto 123.1 (48,4 mg, 94 μ mol) e hidróxido de litio (0,25 ml de $\text{LiOH}_{(\text{ac})}$, 3,3 M, 0,75 mmol) en MeOH (0,6 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas. Se purificó la mezcla resultante mediante HPLC preparativa (fase inversa) para dar el ejemplo 123 (30,0 mg, rendimiento del 66% a lo largo de dos etapas). EM ESI (pos.) M/E: 488,2 (M+H). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,94 (1 H, s), 7,58 (1 H, s), 7,33 (1 H, d, J=7,8 Hz), 7,15 (1 H, d, J=8,1 Hz), 7,00 (1 H, d, J=7,8 Hz), 6,85 (1 H, dd, J=8,3, 2,4 Hz), 6,62 (1 H, d, J=4,9 Hz), 6,36 (1 H, d, J=2,2 Hz), 5,96 (1 H, dd, J=17,5, 10,6 Hz), 5,05 (2 H, s), 4,71-4,86 (2 H, m), 3,88 (3 H, s), 2,93-3,05 (2 H, m), 2,39 (1 H, dd, J=8,3, 6,2 Hz), 2,32 (1 H, dd, J=8,3, 6,2 Hz), 1,96-2,06 (1 H, m), 1,70 (1 H, t, J=5,4 Hz), 1,51 (1 H, dd, J=8,3, 4,8 Hz), 1,27 (3 H, s), 1,25 (3 H, s).

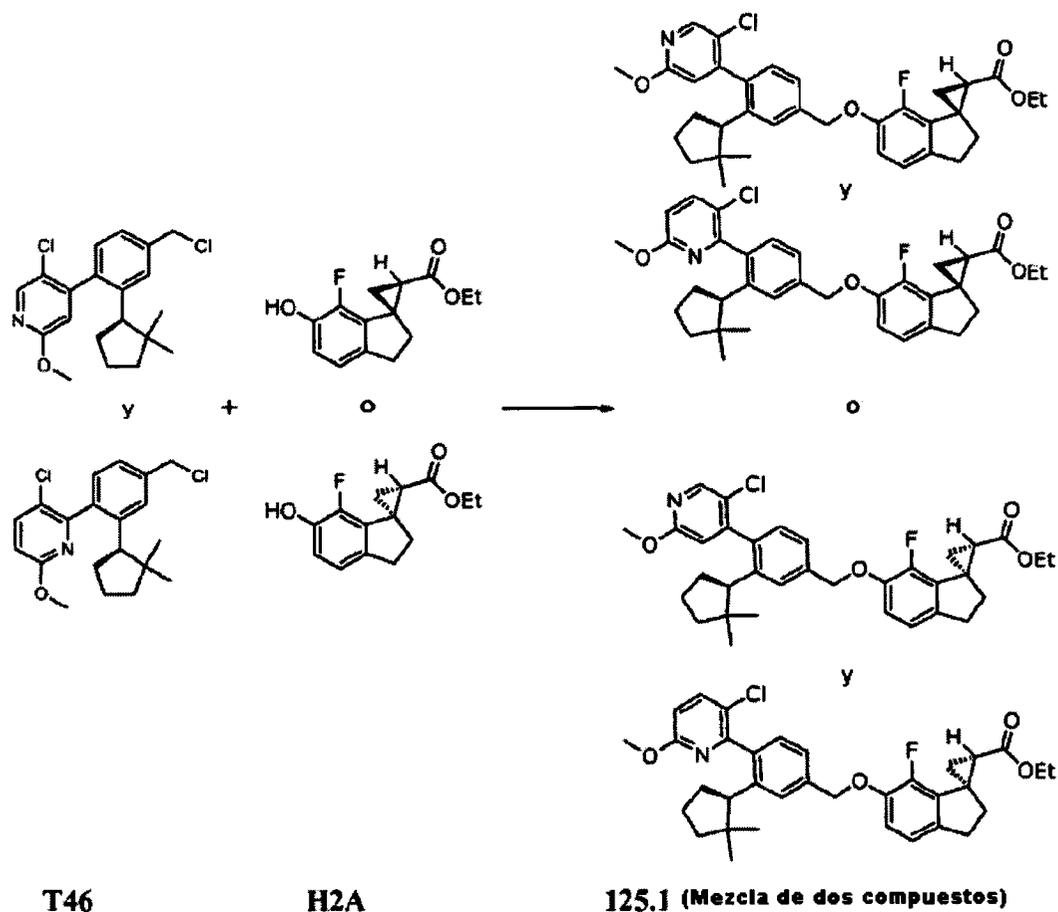
Ejemplo 124. El ejemplo 124 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones.



Compuesto 124.1. Se sintetizó el compuesto del título a partir de H1A usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 1 a partir de 1.1.

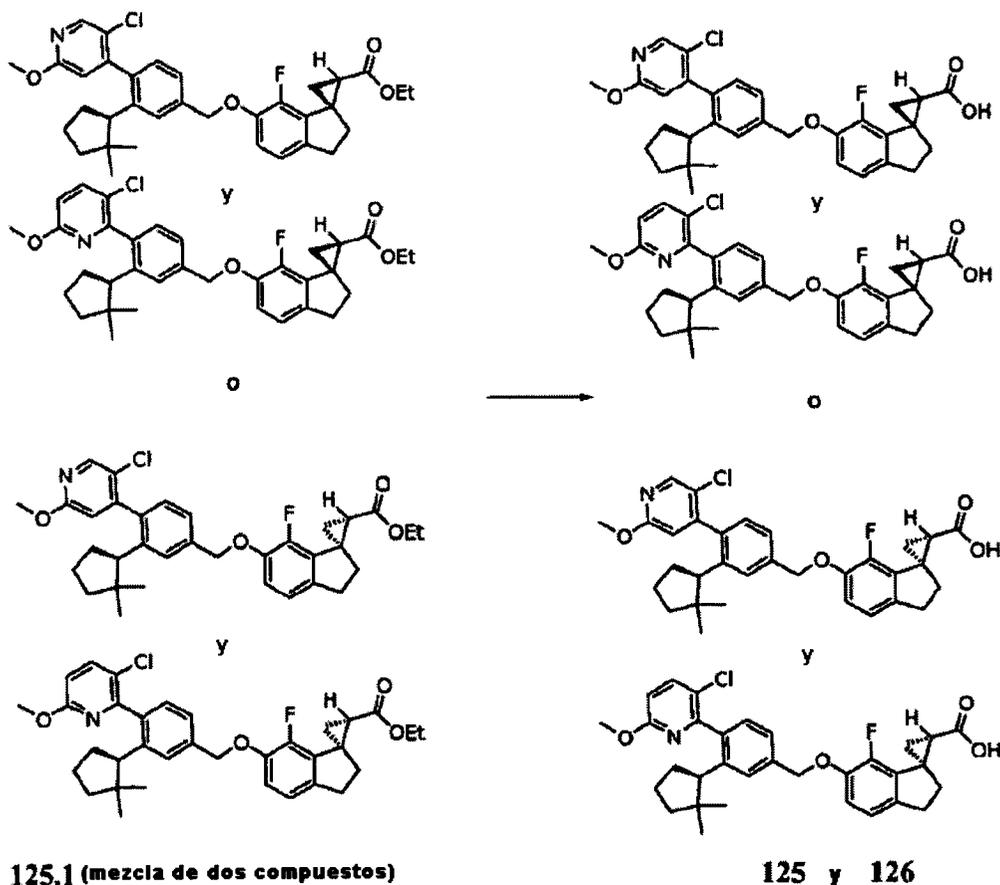


- 5 Ácido (1R,2R)-6'-(3-bromo-4-(trifluorometil)fenoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-carboxílico (124). Se agitó una mezcla de 2-bromo-4-fluoro-1-(trifluorometil)benzene (0,030 g, 0,12 mmol) (disponible comercialmente de Oakwood), compuesto 124.1 (0,017 g, 0,083 mmol) y Cs₂CO₃ (0,081 g, 0,25 mmol) en DMF (1 ml) a 120°C durante 18 horas. Se cargó la mezcla de reacción directamente sobre un cartucho de gel de sílice y se purificó usando cromatografía en columna (EtOAc:hexanos 1:1) para obtener el producto 124 (0,024 g, rendimiento del
- 10 67%). EM ESI (neg.) m/e: 853,0 (2M-H). ¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm 7,60 (1 H, d, J=8,8 Hz), 7,22-7,26 (2 H, m), 6,84-6,94 (2 H, m), 6,42 (1 H, d, J=2,2 Hz), 3,00-3,13 (2 H, m), 2,40-2,48 (1 H, m), 2,31-2,39 (1 H, m), 2,01 (1 H, dd, J=8,3, 6,1 Hz), 1,73 (1 H, t, J=5,5 Hz), 1,49 (1 H, dd, J=8,4, 5,0 Hz).



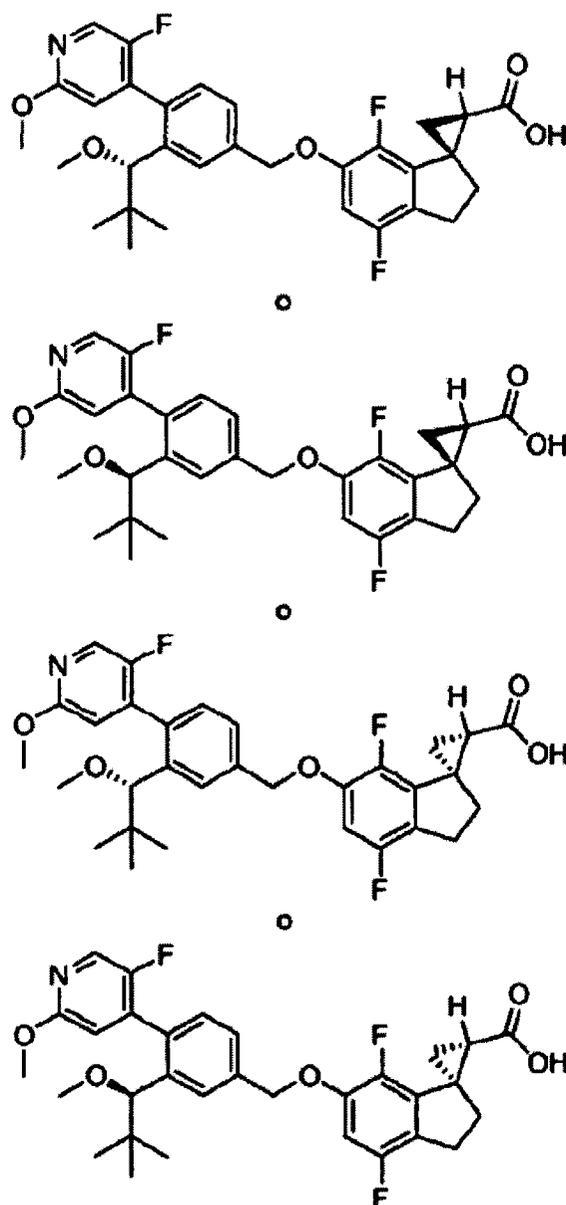
(1R,2R)-6'-(4-(5-Cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)benziloxi)-7'-fluoro-2',3'-

- 5 dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de etilo y (1R,2R)-6'-(4-(3-cloro-6-metoxipiridin-2-il)-3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)benciloxi)-7'-fluoro-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de etilo, o (1S,2S)-6'-(4-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)benciloxi)-7'-fluoro-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de etilo y (1S,2S)-6'-(4-(3-cloro-6-metoxipiridin-2-il)-3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)benciloxi)-7'-fluoro-2',3'-dihidroespiro[ciclopropano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de etilo (125.1). Se sintetizaron los compuestos del título a partir de la mezcla de compuestos T46 y compuesto H2A usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 1.1.



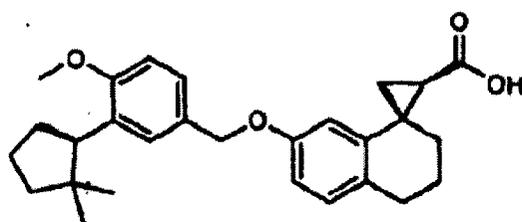
- 10 Ejemplos 125 y 126. Se sintetizaron los compuestos del título a partir de 125.1 usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 1 a partir de 1.1. La purificación del producto usando HPLC prep. proporcionó el compuesto 125 puro. [EM ESI (pos.) M/E: 550,2 (M+1)] y el compuesto 126 puro [EM ESI (pos.) M/E: 550,2 (M+1)].

Ejemplo 127

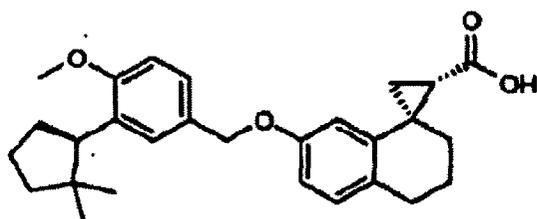
**127**

Ejemplo 127. Se preparó el compuesto del título a partir de T6 y H3A según los métodos análogos descritos para la síntesis del compuesto 33. EM ESI (neg.) m/e: 554,2 (M-H).

5 Ejemplo 128. El ejemplo 128 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones.

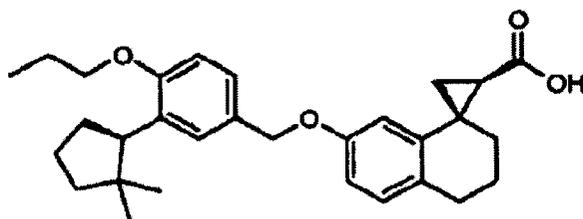


0

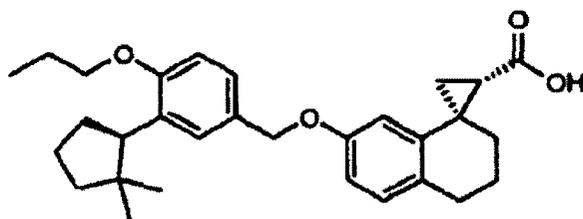
**128**

Ejemplo 128. Se sintetizó 128 a partir de T47 y H4A según el procedimiento utilizado para 13.1 seguido por el método de hidrólisis de éster utilizado para 1. EM ESI (neg.) m/e: 433,3 (M-H)⁺.

5 Ejemplo 129. El ejemplo 129 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones.

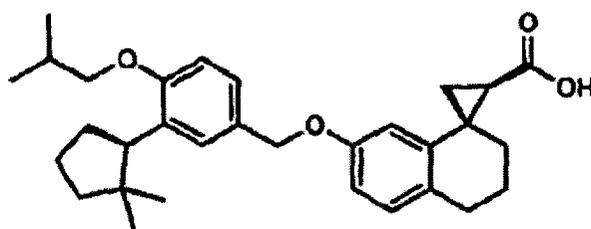


0

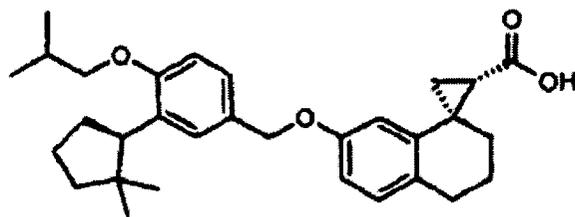
**129**

Ejemplo 129. Se sintetizó 129 a partir de T48 y H4A según el procedimiento utilizado para 13.1 seguido por el método de hidrólisis de éster utilizado para 1. EM ESI (neg.) m/e: 461,2 (M-H)⁺.

10 Ejemplo 130. El ejemplo 130 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones.

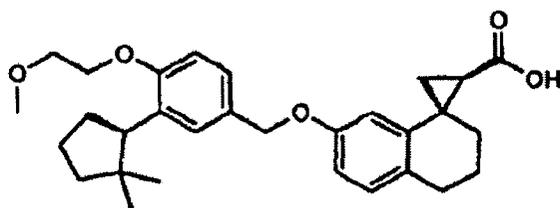


o

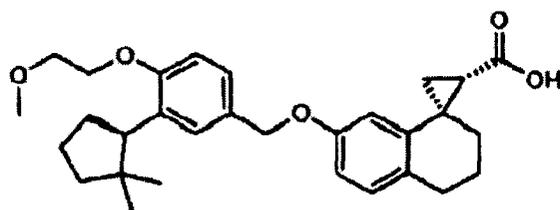
**130**

Ejemplo 130. Se sintetizó 130 a partir de T48 y H4A según el procedimiento utilizado para 13.1 seguido por el método de hidrólisis de éster utilizado para 1. EM ESI (neg.) m/e: 475,3 (M-H)⁺.

Ejemplo 131. Ejemplo 131 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones.



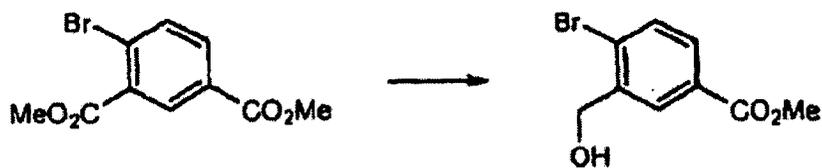
o

**131**

5

Ejemplo 131. Se sintetizó 131 a partir de T48 y H4A según el procedimiento utilizado para 13.1 seguido por el método de hidrólisis de éster utilizado para 1. EM ESI (neg.) m/e: 477. (M-H)⁺.

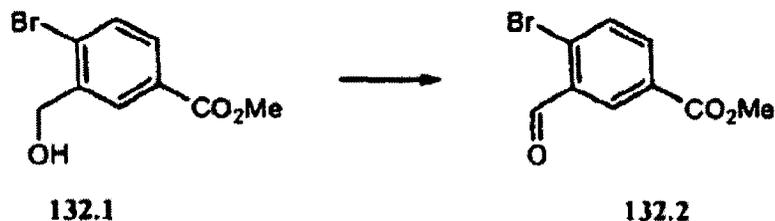
Ejemplo 132. El ejemplo 132 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones.

**132.1**

10

4-Bromo-3-(hidroximetil)benzoato de metilo (132.1). A una disolución a -78°C de 4-bromoisoftalato de dimetilo (21,0 g, 77 mmol)(disponible comercialmente de Maybridge) en THF (100 ml) se le añadió lentamente hidruro de diisobutilaluminio (269 ml, 269 mol, disolución 1,0 M en hexano, disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St.

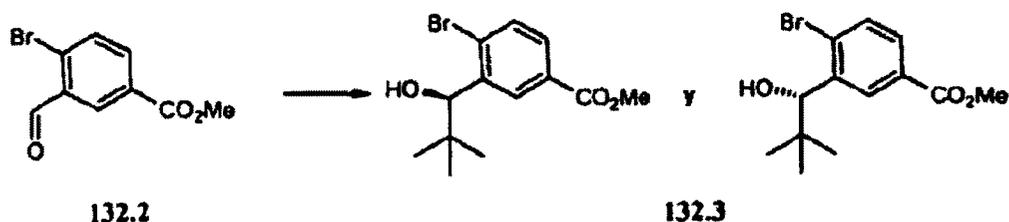
Louis, MO, EE.UU.) a lo largo de 20 minutos. Tras agitar a -78°C durante 3 horas, se trató la mezcla resultante con MeOH. Se eliminaron los disolventes orgánicos a presión reducida y se redisolvió el residuo en EtOAc y se lavó con HCl 1,0 N. Tras la eliminación de los disolventes orgánicos a presión reducida, la purificación del residuo a través de cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc al 0-35% en hexanos como eluyentes proporcionó 132.1 (7,1 g, el 38%).



5

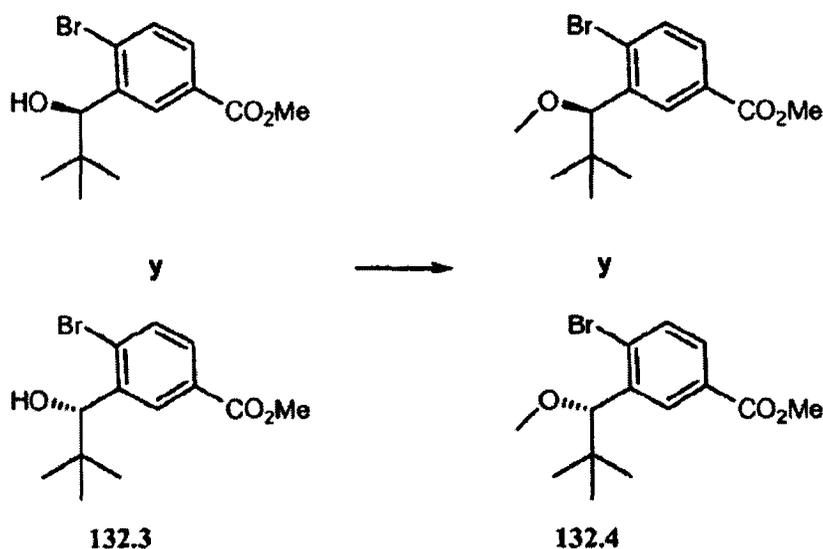
4-Bromo-3-formilbenzoato de metilo (132.2). A una disolución a temperatura ambiente de 132.2 (5,050 g, 20,6 mmol) en DCM (16 ml) se le añadió dicromato de piridinio (11,6 g, 30,9 mmol, disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3,0 horas, se trató sobre gel de sílice, se diluyó con DCM (40 ml) y se separó el sólido por filtración. Tras la eliminación de los disolventes orgánicos a presión reducida, la purificación del residuo mediante cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc al 0-45% en hexanos como eluyentes proporcionó 132.2 (3,17 g, el 63%).

10



(S)-4-Bromo-3-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)benzoato de metilo y (R)-4-bromo-3-(1-hidroxi-2,2-dimetilpropil)benzoato de metilo (132.3). A una disolución a -78°C de 132.2 (2,35 g, 9,67 mmol) en THF (35 ml) se le añadió cloruro de terc-butilmagnesio (5318 μl , 10635 μmol , disolución 2,0 M en dietil éter, disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.). Se dejó calentar la mezcla hasta 0°C a lo largo de 3,0 horas. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución de NH_4Cl acuosa saturada (15 ml), se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc. Tras la eliminación de los disolventes orgánicos a presión reducida, la purificación del residuo a través de cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc al 0-65% en hexanos como eluyentes proporcionó 132.3 (1,50 g, el 52%).

15

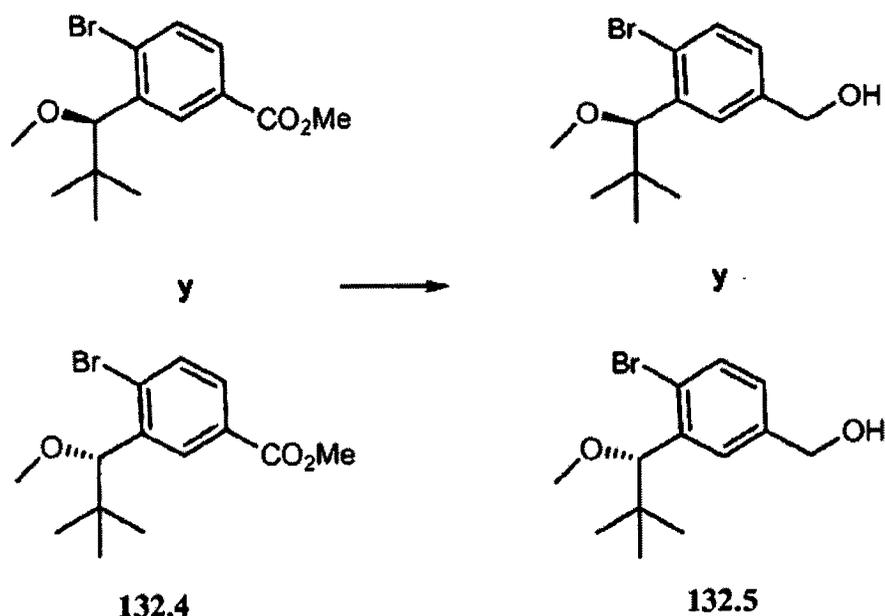


20

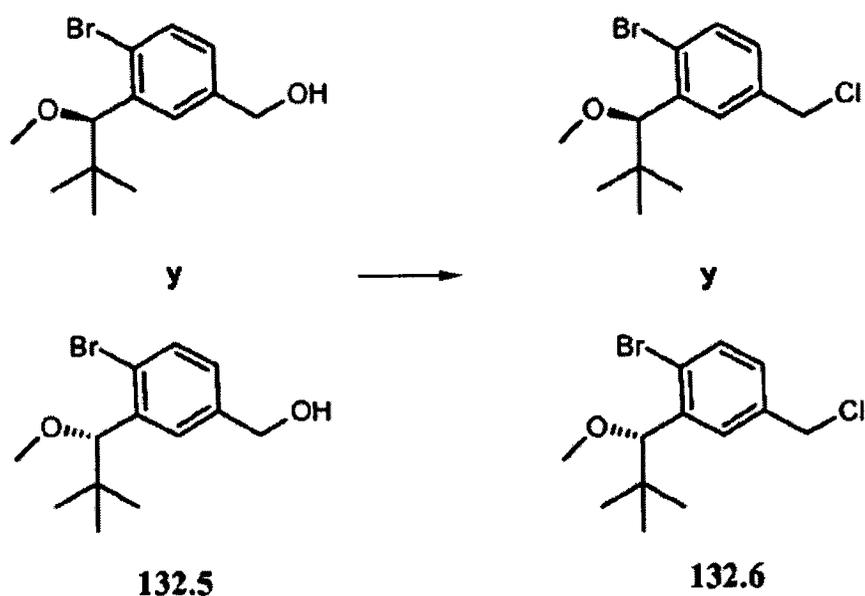
(R)-4-Bromo-3-(1-metoxi-2,2-dimetilpropil)benzoato de metilo y (S)-4-bromo-3-(1-metoxi-2,2-dimetilpropil)benzoato de metilo (132.4). A una disolución a 0°C de 132.3 (1660 mg, 5,51 mmol) y yodometano (1,57 g, 11,0 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió hidruro de sodio (530 mg, 13,8 mmol, al 60% en mineral aceite, disponible comercialmente de Strem Chemicals). Se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente a lo largo de 20 minutos y se extinguió cuidadosamente con agua, NH_4Cl saturado acuoso. Entonces se extrajo la mezcla con EtOAc. Entonces se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y salmuera. Tras la eliminación de los disolventes orgánicos a presión

25

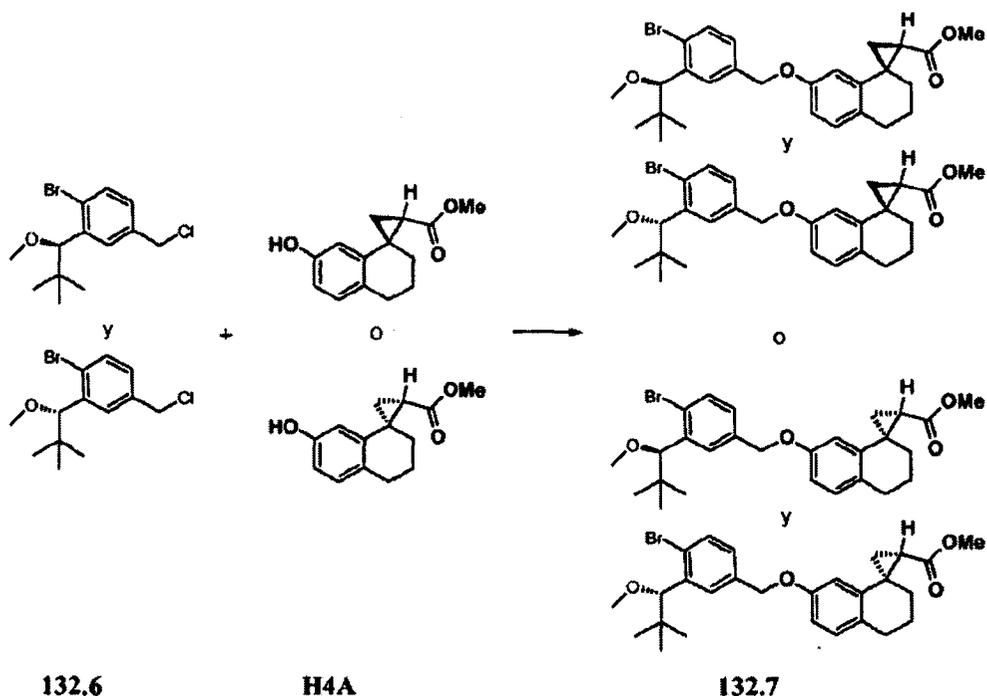
reducida, la purificación del residuo a través de cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc al 0-50% en hexanos como eluyentes proporcionó 132.4 (1,50 g, el 52%).



5 (R)-4-Bromo-3-(1-metoxi-2,2-dimetilpropil)fenil)metanol y (S)-(4-bromo-3-(1-metoxi-2,2-dimetilpropil)fenil)metanol (132.5). A una disolución a 0°C de 132.4 (1135 mg, 3601 μ mol) en THF (18 ml) se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (12,6 ml, 12,6 mmol, disolución 1,0 M en tolueno, disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.) a lo largo de 20 minutos. Se agitó la mezcla resultante a 0-10°C durante 1,5 horas y entonces se extinguió con MeOH. Se eliminaron los disolventes orgánicos a presión reducida y se redisolvió el residuo en EtOAc y se lavó con HCl 1,0 N. Tras la eliminación de los disolventes orgánicos a presión reducida, la purificación del residuo a través de cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc al 50-70% en hexanos como eluyente proporcionó 132.5 (910 mg, el 88%).

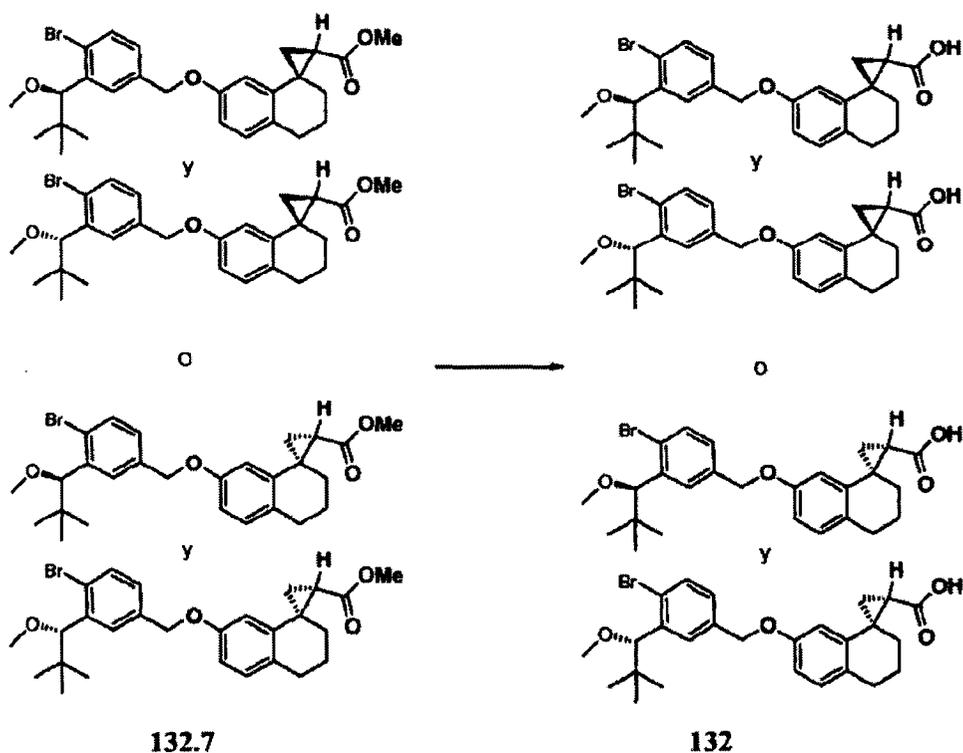


15 (R)-1-Bromo-4-(clorometil)-2-(1-metoxi-2,2-dimetilpropil)benceno y (S)-1-bromo-4-(clorometil)-2-(1-metoxi-2,2-dimetilpropil)benceno (132.6). A una disolución a temperatura ambiente de 132.5 (190 mg, 662 μ mol) en DCM (5 ml) se le añadió DMF (51,0 μ l, 662 μ mol) seguido por cloruro de tionilo (96,5 μ l, 1323 μ mol, disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente 50°C durante 35 minutos. Tras la eliminación de los disolventes orgánicos a presión reducida, la purificación del residuo a través de cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc al 0-30% en hexanos como eluyente proporcionó 132.6 (198 mg, el 98%).



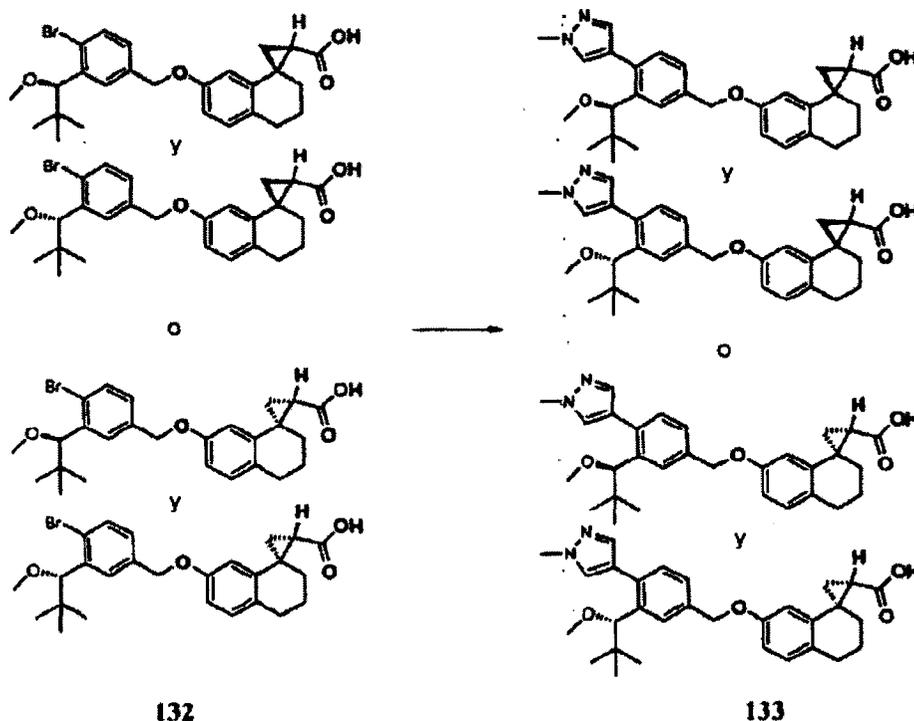
5 (1R,2R)-7'-(4-bromo-3-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo y (1R,2R)-7'-(4-bromo-3-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo, o (1S,2S)-7'-(4-bromo-3-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo y (1S,2S)-7'-(4-bromo-3-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo (132.7). A una disolución a temperatura ambiente de 132.6 (950 mg, 3108 μmol) y H4A (794 mg, 3419 μmol) en DMSO (10 ml) se le añadió Cs_2CO_3 (497 μl , 6216 μmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2,5 horas, se diluyó con agua, se trató con HCl 1,0 N (0,2 ml) y se extrajo con EtOAc. Tras la eliminación de los disolventes orgánicos a presión reducida, la purificación del residuo usando cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc al 0-50% en hexanos como eluyentes proporcionó 132.7 (970 mg, el 62%).

10



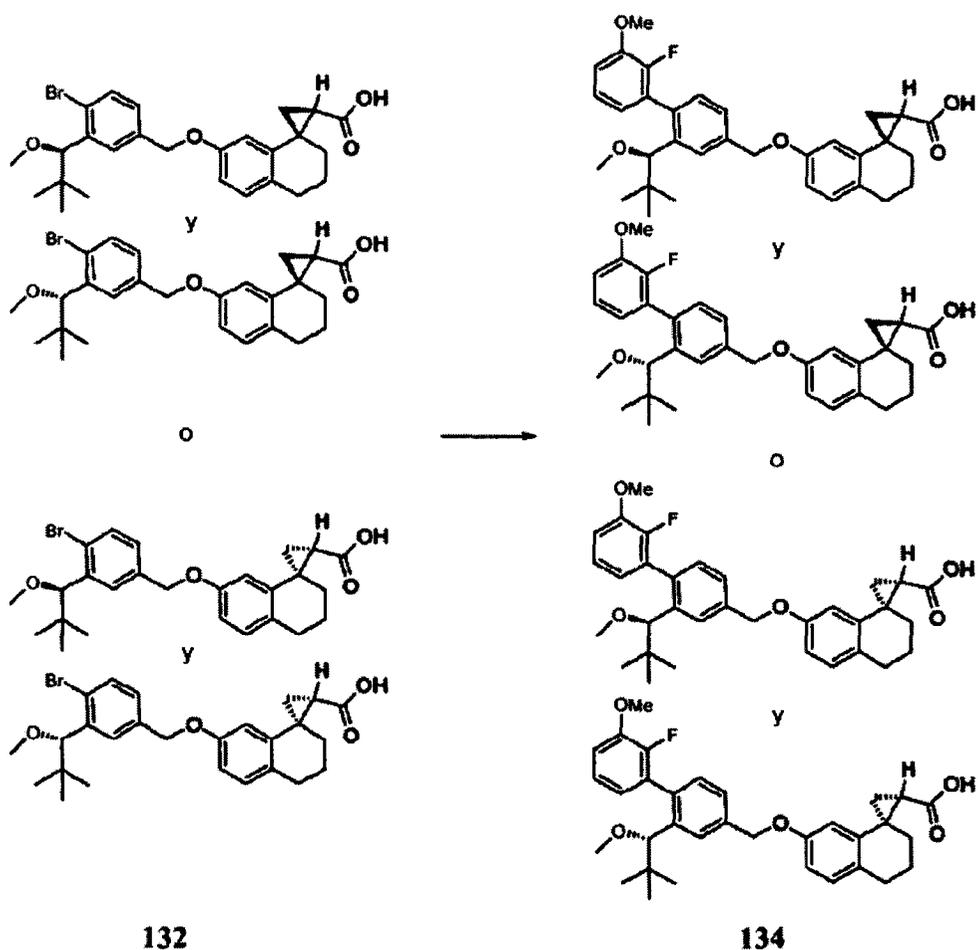
5 Ácido (1R,2R)-7'-(4-bromo-3-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico y ácido (1R,2R)-7'-(4-bromo-3-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico, o ácido (1S,2S)-7'-(4-bromo-3-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico y ácido (1S,2S)-7'-(4-bromo-3-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico (132). A una disolución a temperatura ambiente de 132.7 (260 mg, 518 μ mol) en dioxano/MeOH (1:1, 8 ml) se le añadió hidróxido de litio, monohidratado (2592 μ l, 5185 μ mol, disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.). Se agitó la mezcla a 50°C durante 30 minutos y entonces se trató con HCl 3,0 N para llevar el pH a 4. Tras la eliminación de los disolventes a presión reducida, la purificación del residuo usando cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc al 50-75% en hexanos como eluyente proporcionó 132 (231 mg, el 91%). EM ESI (neg.) m/e: 485,4, 487,4 (M-H).

Ejemplo 133. El ejemplo 133 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones.



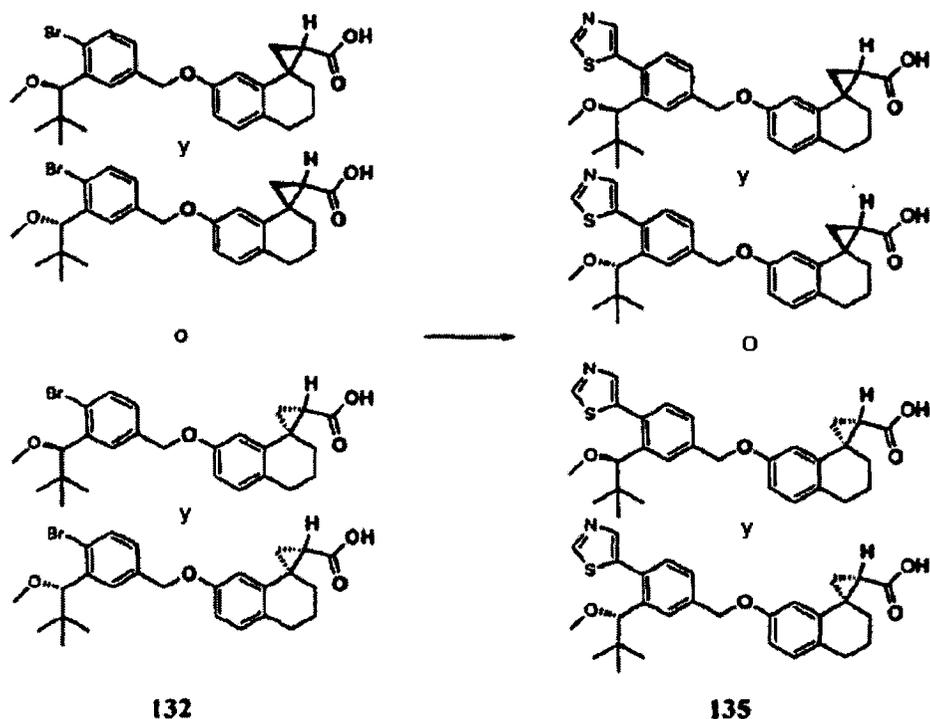
15 Ácido (1R,2R)-7'-(3-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico y ácido (1R,2R)-7'-(3-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico, o ácido (1S,2S)-7'-(3-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico y ácido (1S,2S)-7'-(3-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico (133). A una disolución a temperatura ambiente de 133 (34 mg, 70 μ mol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (29 mg, 140 μ mol, disponible comercialmente de Oakwood Products) y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (9,8 mg, 14 μ mol, disponible comercialmente de Alfa Aesar) en DMF (2,5 ml) se le añadió NaHCO₃ acuoso saturado (0,3 ml). Se purgó la mezcla con N₂ durante 5 minutos y se calentó a 80°C durante 30 minutos. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se purificó la mezcla de reacción mediante HPLC (fase inversa, C18, TFA al 0,1% en agua/TFA al 0,1% en ACN, 30-95%) para producir 133 (6,7 mg, el 20%) EM ESI (pos) M/E 487,3 (M+H)

Ejemplo 134



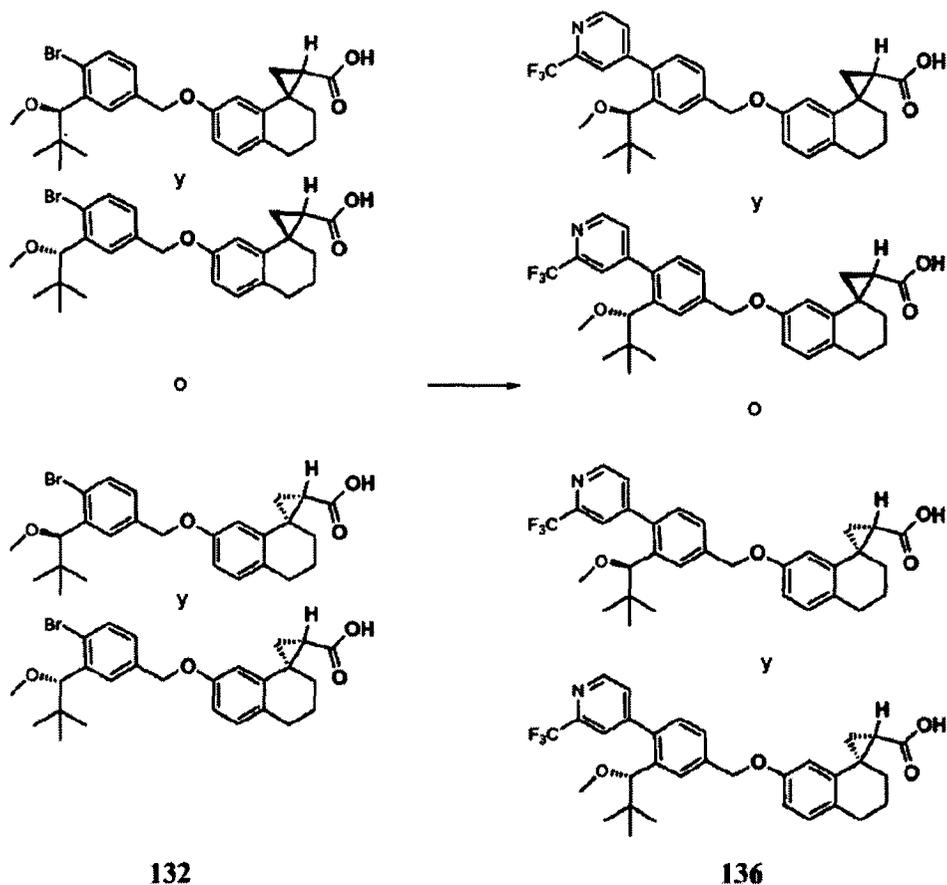
Ácido (1R,2R)-7'-((2'-fluoro-3'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico y ácido (1R,2R)-7'-((2'-fluoro-3'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico, o ácido (1S,2S)-7'-((2'-fluoro-3'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico y ácido (1S,2S)-7'-((2'-fluoro-3'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico (134). Se sintetizó el compuesto del título 134 a partir de 132 mediante el método descrito para la preparación de 133 a partir de 132, excepto porque se usó ácido 2-fluoro-3-metoxifenilborónico (disponible comercialmente de Oakwood Products) EM ESI (neg.) m/e 530,9 (M-H).

10 Ejemplo 135. El ejemplo 135 es un ejemplo de referencia que no se encuentra bajo el alcance de las reivindicaciones.



Ácido (1R,2R)-7'-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)-4-(tiazol-5-il)benziloxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico y ácido (1R,2R)-7'-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)-4-(tiazol-5-il)benziloxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico, o ácido (1S,2S)-7'-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)-4-(tiazol-5-il)benziloxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico y ácido (1S,2S)-7'-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)-4-(tiazol-5-il)benziloxi-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico (135). A una disolución a temperatura ambiente de 132 (30 mg, 62 μmol) y 5-(tributilestanil)tiazol (69 mg, 185 μmol , disponible comercialmente de Maybridge Chemical Company) y trans-diclorobis(trifenil-fosfina)paladio (II) (4,3 mg, 6 μmol , disponible comercialmente de Alfa Aeser) en DMF (2 ml) se le añadió Cs_2CO_3 acuoso (1,23 μl , 123 μmol , 1,0 M en agua). Se purgó la mezcla con N_2 durante 5 minutos y después se calentó a 80°C durante 35 minutos. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se purificó la mezcla de reacción mediante HPLC (fase inversa, C18, TFA al 0,1% en agua/TFA al 0,1% en ACN, 35-95%) para producir 135 (4,0, el 13%). EM ESI (pos.) m/e: 492,2 (M+H)⁺.

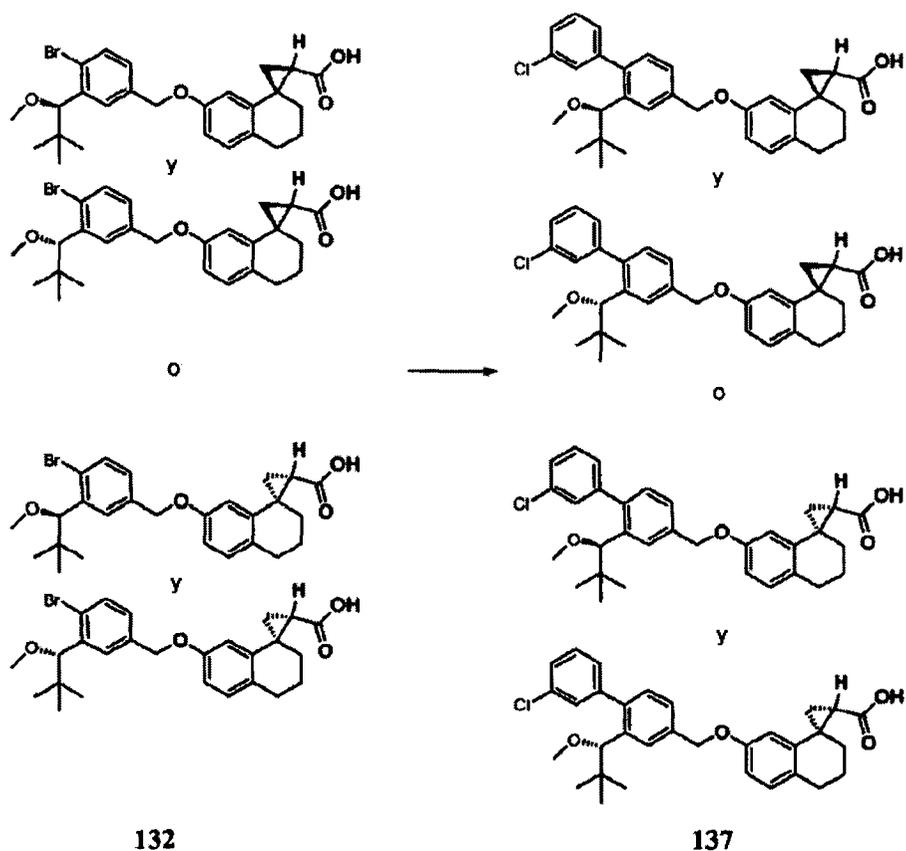
Ejemplo 136



5 Ácido (1R,2R)-7'-(3-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico y ácido (1R,2R)-7'-(3-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico, o ácido (1S,2S)-7'-(3-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico y ácido (1S,2S)-7'-(3-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)-4-(2-(trifluorometil)piridin-4-il)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico (136). Se sintetizó el compuesto del título 136 a partir de 132 usando un procedimiento análogo al método descrito para la preparación de 133 a partir de 132, excepto porque se usó ácido 2-(trifluorometil)piridin-4-ilborónico (disponible comercialmente de CombiPhos Catalysts). EM ESI (pos.) m/e: 554,2 (M+H)⁺.

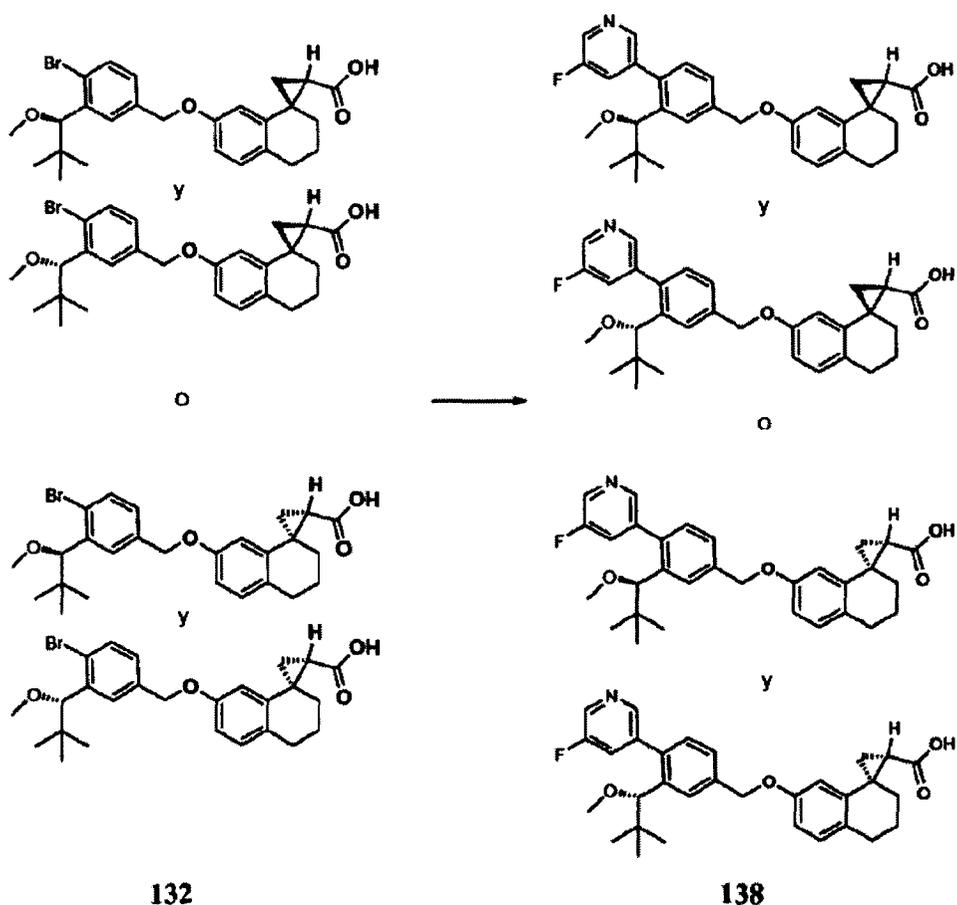
10

Ejemplo 137



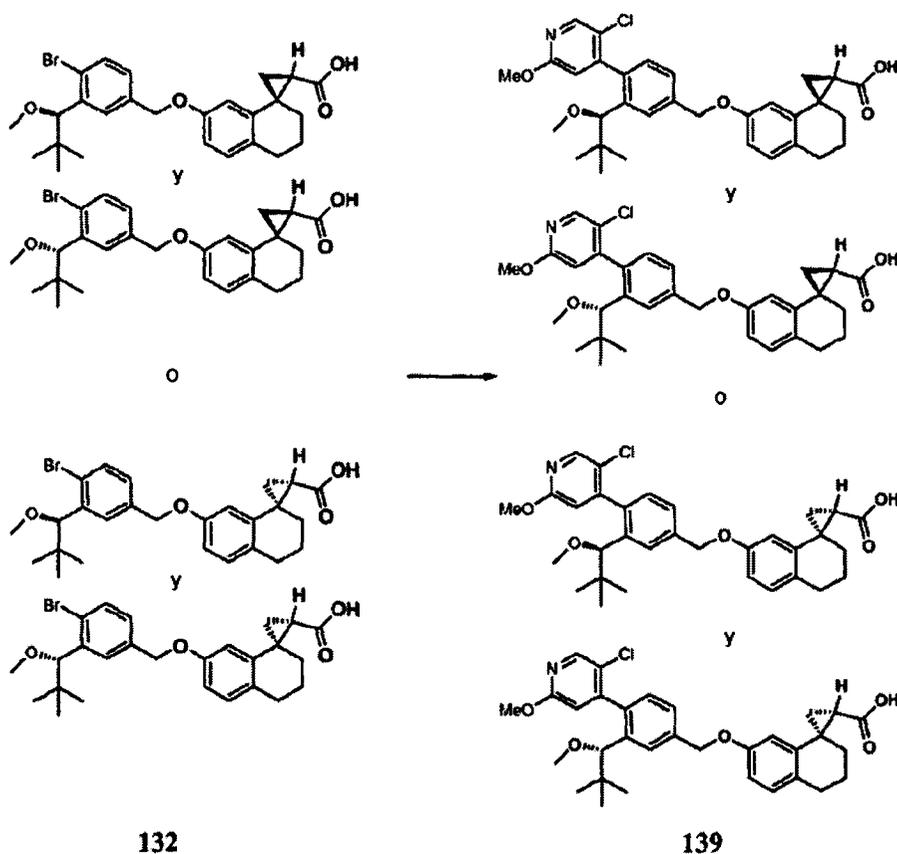
5 Ácido (1R,2R)-7'-((3'-cloro-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico y ácido (1R,2R)-7'-((3'-cloro-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico, o ácido (1S,2S)-7'-((3'-cloro-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico y ácido (1S,2S)-7'-((3'-cloro-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico (137). Se sintetizó el compuesto del título 137 a partir de 132 usando un procedimiento análogo al método descrito para la preparación de 133 a partir de 132, excepto porque se usó ácido 3-clorofenilborónico (disponible comercialmente de Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.). EM ESI (neg.) m/e: 517,3 (M-H)⁻.

10 Ejemplo 138



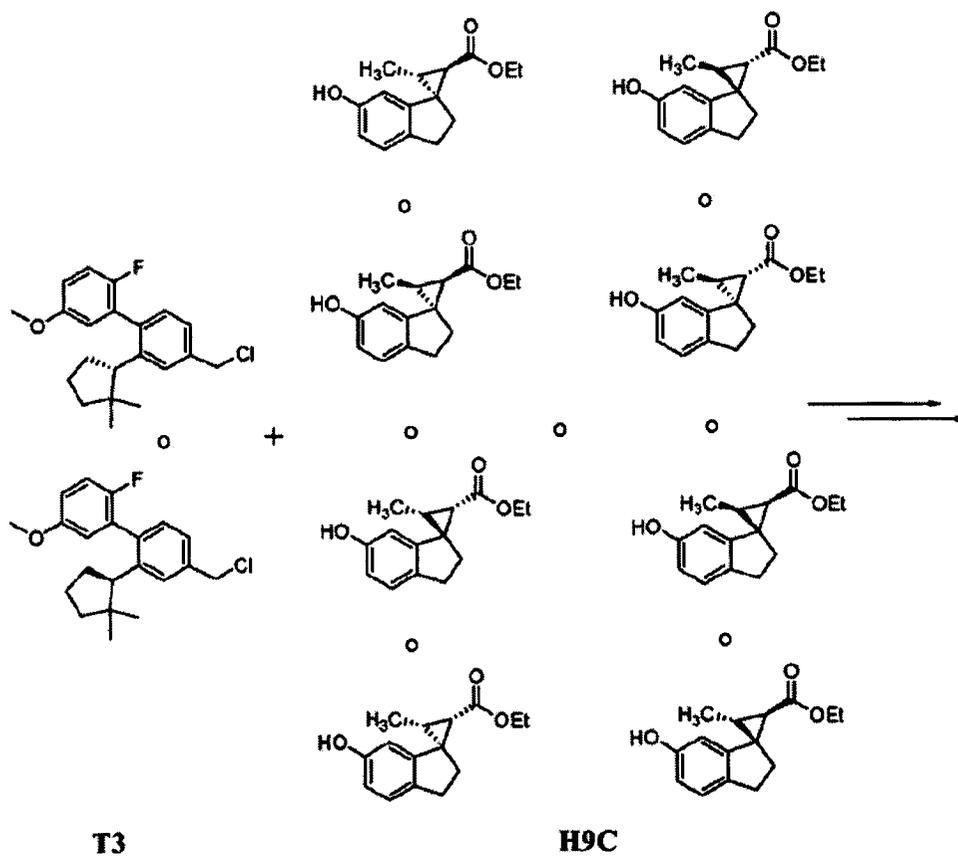
Ácido (1R,2R)-7'-(4-(5-fluoropiridin-3-il)-3-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico y ácido (1R,2R)-7'-(4-(5-fluoropiridin-3-il)-3-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico, o ácido (1S,2S)-7'-(4-(5-fluoropiridin-3-il)-3-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico y ácido (1S,2S)-7'-(4-(5-fluoropiridin-3-il)-3-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico (138). Se sintetizó el compuesto del título 138 a partir de 132 usando un procedimiento análogo al método descrito para la preparación de 133 a partir de 132, excepto porque se usó ácido 5-fluoropiridin-3-borónico (disponible comercialmente de Combi-Blocks). EM ESI (pos.) m/e: 504,2 (M+H)⁺.

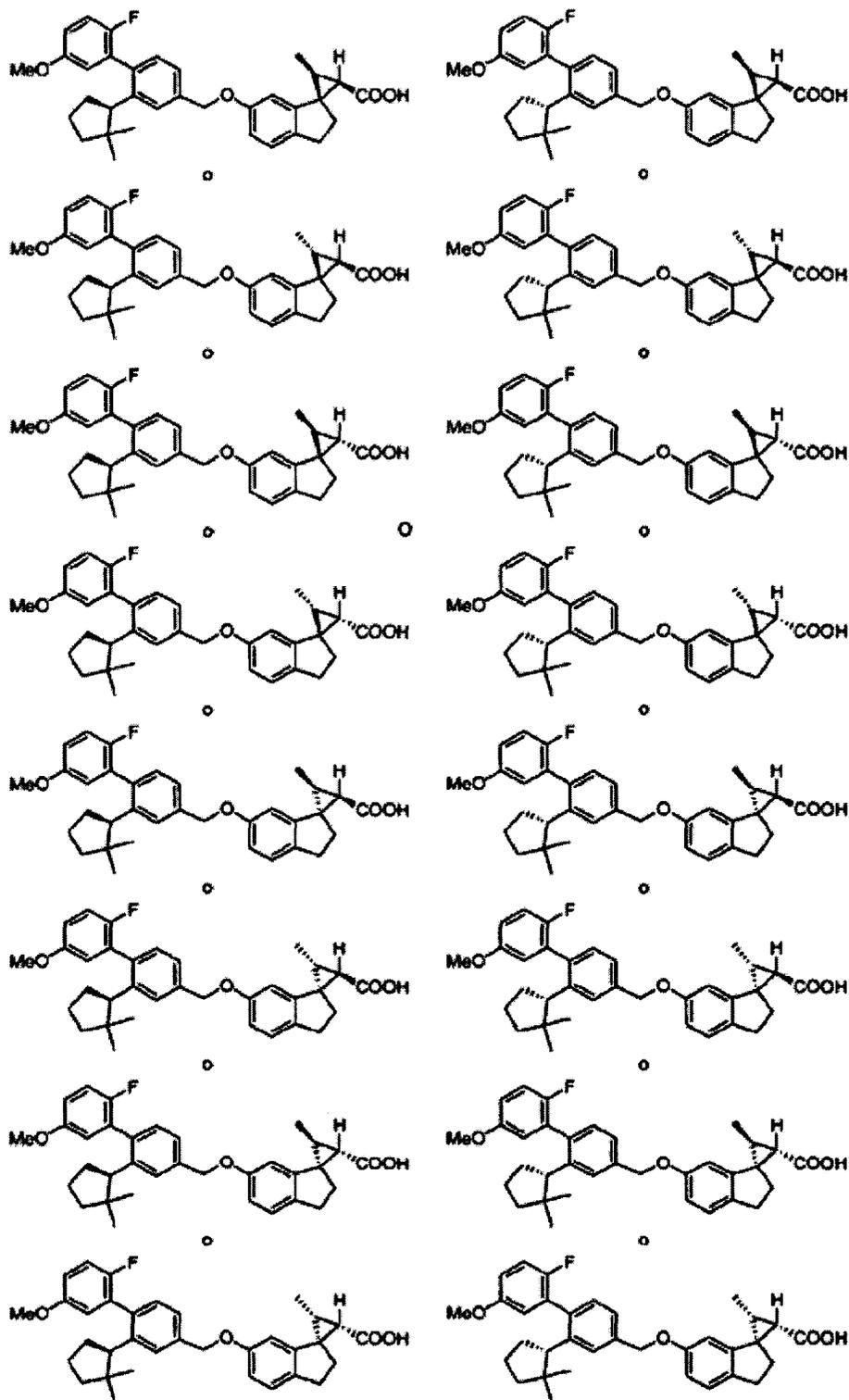
10 Ejemplo 139



5 Ácido (1R,2R)-7'-(4-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico y ácido (1R,2R)-7'-(4-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico, o ácido (1S,2S)-7'-(4-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico y ácido (1S,2S)-7'-(4-(5-cloro-2-metoxipiridin-4-il)-3-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclopropano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico (139). Se sintetizó el compuesto del título 139 a partir de 132 usando un procedimiento análogo al método descrito para la preparación de 133 a partir de 132, excepto porque se usó ácido 5-cloro-2-metoxipiridin-4-ilborónico (disponible comercialmente de Chem Impex International). EM ESI (neg) m/e: 548,2 (M-H)⁻.

Ejemplo 140





140

5 Ejemplo 140. Se añadió Cs_2CO_3 (26,5 mg, 81,2 μmol) a una disolución con agitación de H9C (10,0 mg, 40,6 μmol) y T3 (14,1 mg, 40,6 μmol) y se agitó la mezcla resultante a 50°C durante 3 horas. A la mezcla se le añadió LiOH 2 N (0,2 ml) y MeOH (0,5 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 15 horas a 50°C. Se acidificó la mezcla de reacción con HCl 2 N (0,3 ml), se diluyó con ACN, se purificó mediante HPLC (fase inversa, C18, TFA al 0,1% en agua/TFA al 0,1% en ACN, 10-95%) para dar 140 (13,3 mg, rendimiento del 62,0%) como un sólido de color blanco. EM ESI (pos.) M/E: 551 (M+Na).

Ejemplo 141

Ejemplo 141. El compuesto del título (12,6 mg, rendimiento del 58,6%) es un diastereómero de 140 y se sintetizó como un sólido de color blanco a partir de T3 y H9G usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 140. EM ESI (pos.) M/E: 551 (M+Na).

5 Ejemplo 142

Ejemplo 142. El compuesto del título (13,7 mg, rendimiento del 63,8%) es un diastereómero de 140 y se sintetizó como un sólido de color blanco a partir de T3 y H9D usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 140. EM ESI (pos.) M/E: 551 (M+Na).

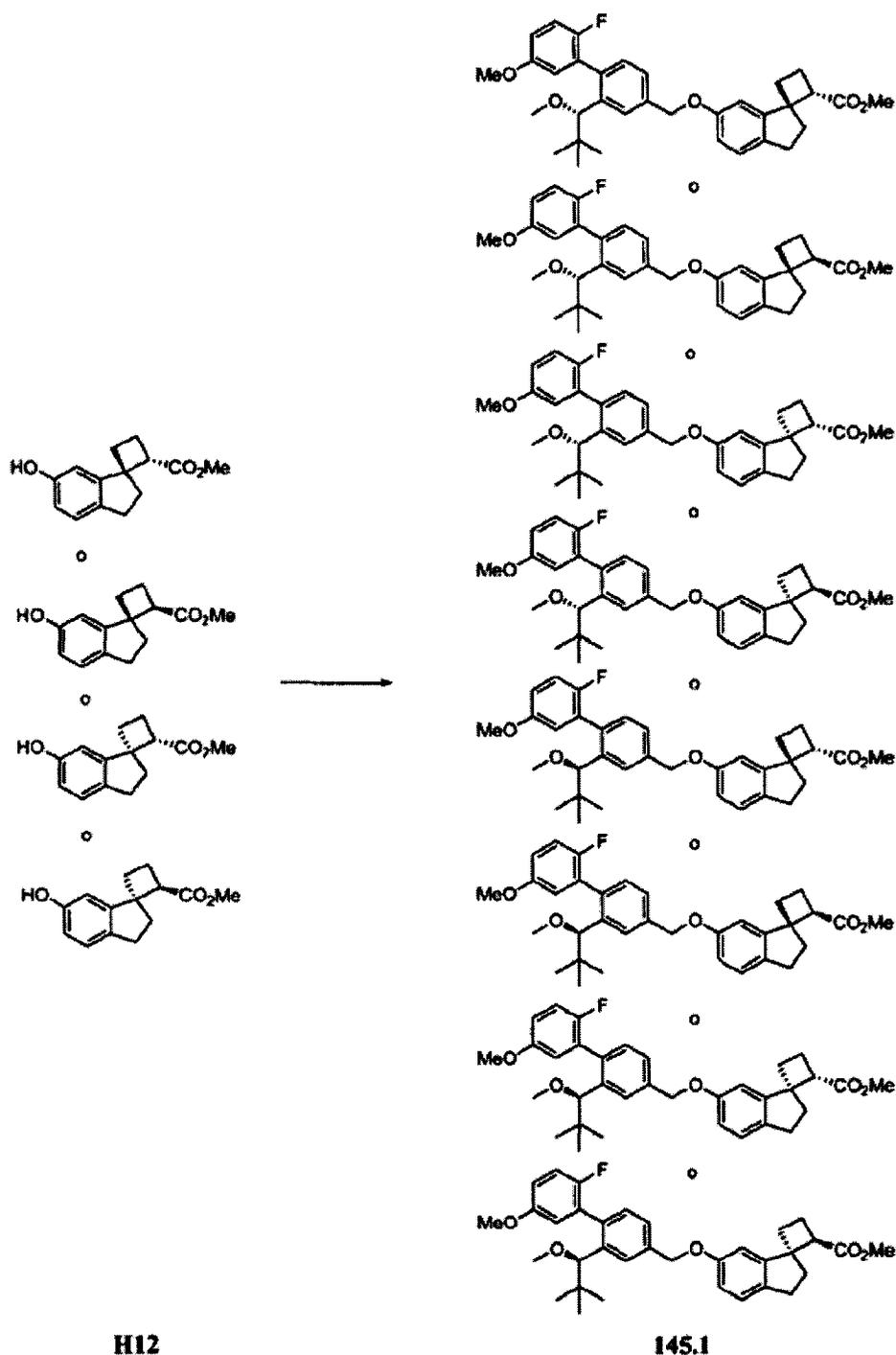
Ejemplo 143

10 Ejemplo 143. El compuesto del título (13,0 mg, rendimiento del 60,6%) es un diastereómero de 140 y se sintetizó como un sólido de color blanco a partir de T3 y H9F usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 140. EM ESI (pos.) M/E: 551 (M+Na).

Ejemplo 144

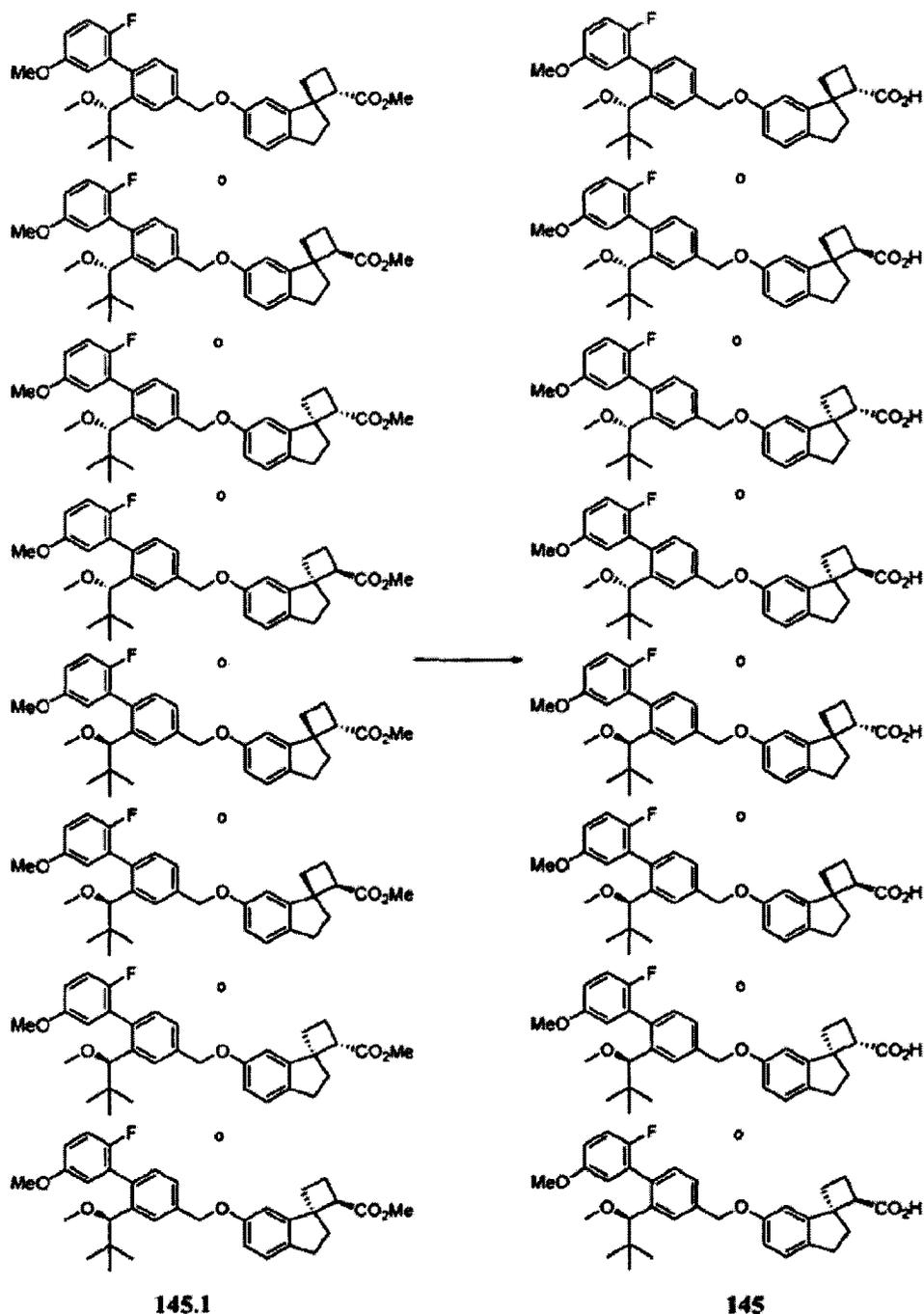
15 Ejemplo 144. El compuesto del título (14,1 mg, rendimiento del 65,7%) es un diastereómero de 140 y se sintetizó como un sólido de color blanco a partir de T3 y H9H usando un procedimiento análogo al descrito para sintetizar 140. EM ESI (pos.) M/E: 551 (M+Na).

Ejemplo 145



(1S,2S)-6'-((2'-Fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2R)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2S)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2R)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2S)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2R)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2S)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2R)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo (145.1). Se agitó una mezcla de H12 (0,010 g, 0,043 mmol), T4 (0,018 g, 0,052 mmol) y Cs₂CO₃ (0,028 g, 0,086 mmol) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 20 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía (gel

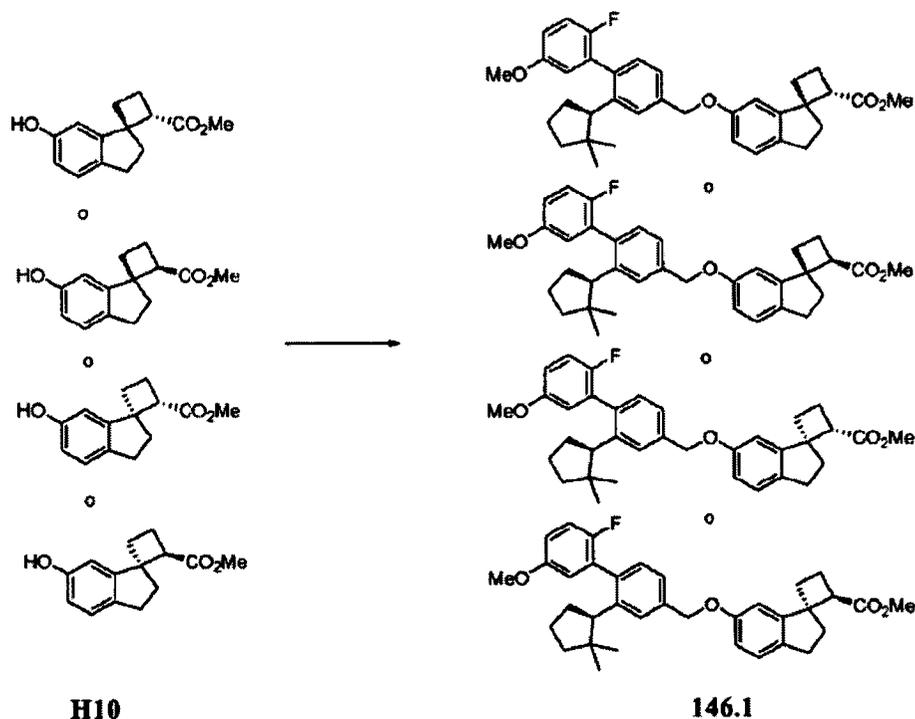
de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 1:9) para dar 20 mg de 145.1. EM ESI (pos.) M/E: 564,3 (M+H₂O).



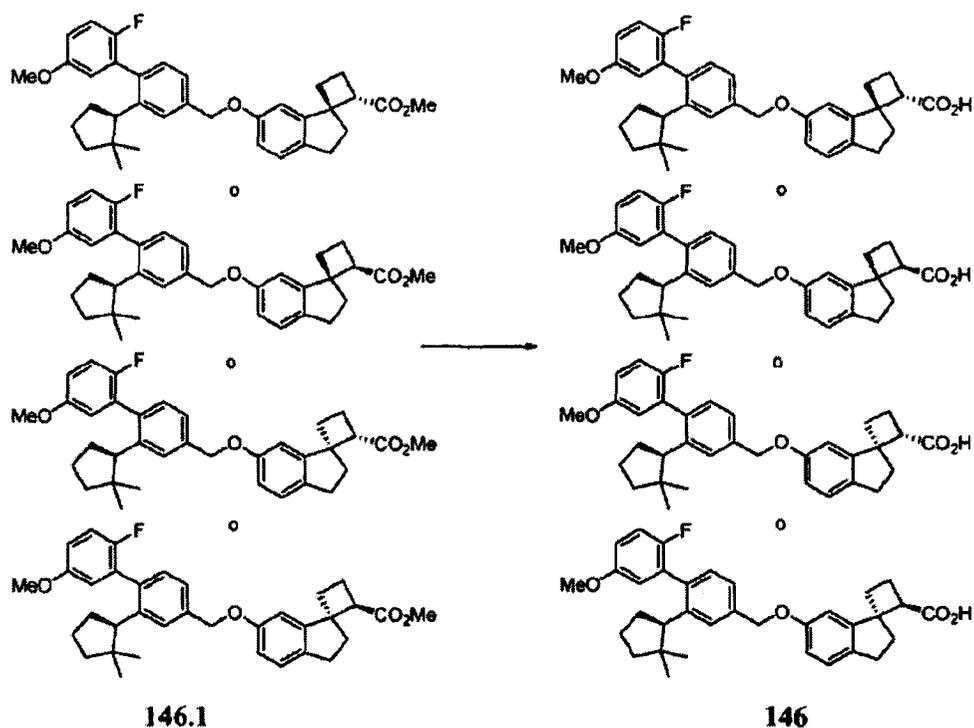
Ácido (1S,2S)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-
 5 dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1S,2R)-metil-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-
 dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1R,2S)-6'-((2'-fluoro-
 5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico
 o ácido (1R,2R)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-
 10 dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1S,2S)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-
 dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1S,2R)-6'-((2'-fluoro-
 5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico
 o ácido (1R,2S)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-
 15 dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1R,2R)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-
 dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico (145). Se agitó una mezcla
 de 145.1 (0,020 g, 0,037 mmol), NaOH (acuoso, al 10%) (0,7 ml) y EtOH (2 ml) a temperatura ambiente durante 24
 horas. Entonces se concentró la mezcla y se acidificó con HCl 1 N hasta pH 3-5. Se extrajo la mezcla con EtOAc

(120 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera y después se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Entonces se concentró la fase orgánica y se purificó el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, eluyendo con EtOAc/DCM 1:4) para dar 16 mg de 145. EM ESI (neg.) M/E: 531 (M-H). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,60 (1H, m), 7,46 (1H, m), 7,20 (1H, m), 7,11 (1H, m), 7,03 (1H, m), 6,85-6,89 (2H, m), 6,74 (1H, m), 5,17 (2H, s), 3,97-4,20 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,26-3,38 (4H, m), 2,75-2,89 (2H, m), 2,20-2,24 (2H, m), 2,13 (1H, m), 2,09-2,13 (3H, m), 0,72 (9H, s).

Ejemplo 146



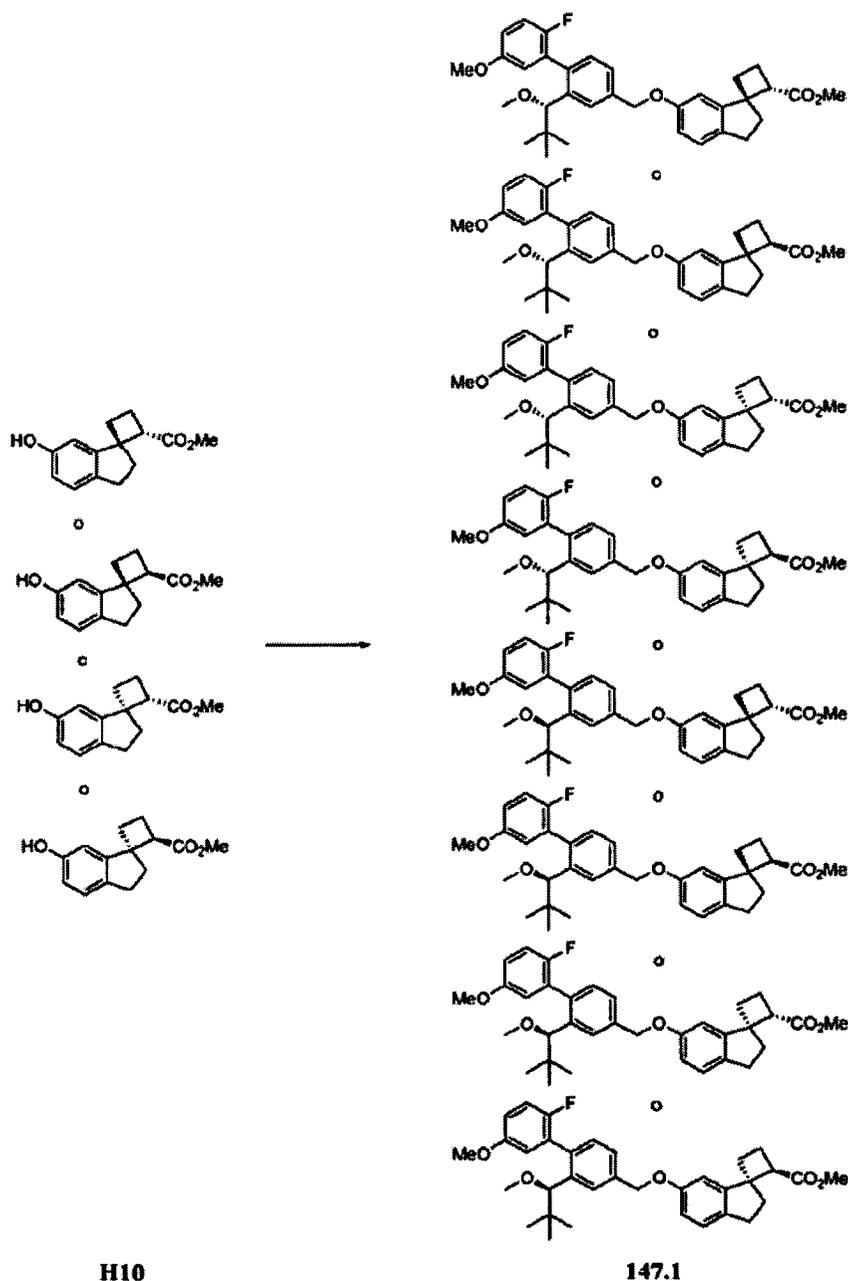
(1S,2S)-6'-((2-((R)-2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2R)-6'-((2-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2S)-6'-((2-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2R)-6'-((2-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo (146.1). Se agitó una mezcla de H10 (0,034 mmol), T3 (0,041 mmol) y Cs₂CO₃ (0,069 mmol) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 20 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 1:9) para dar 12 mg de 146.1. EM ESI (pos.) M/E: 560 (M+H₂O).



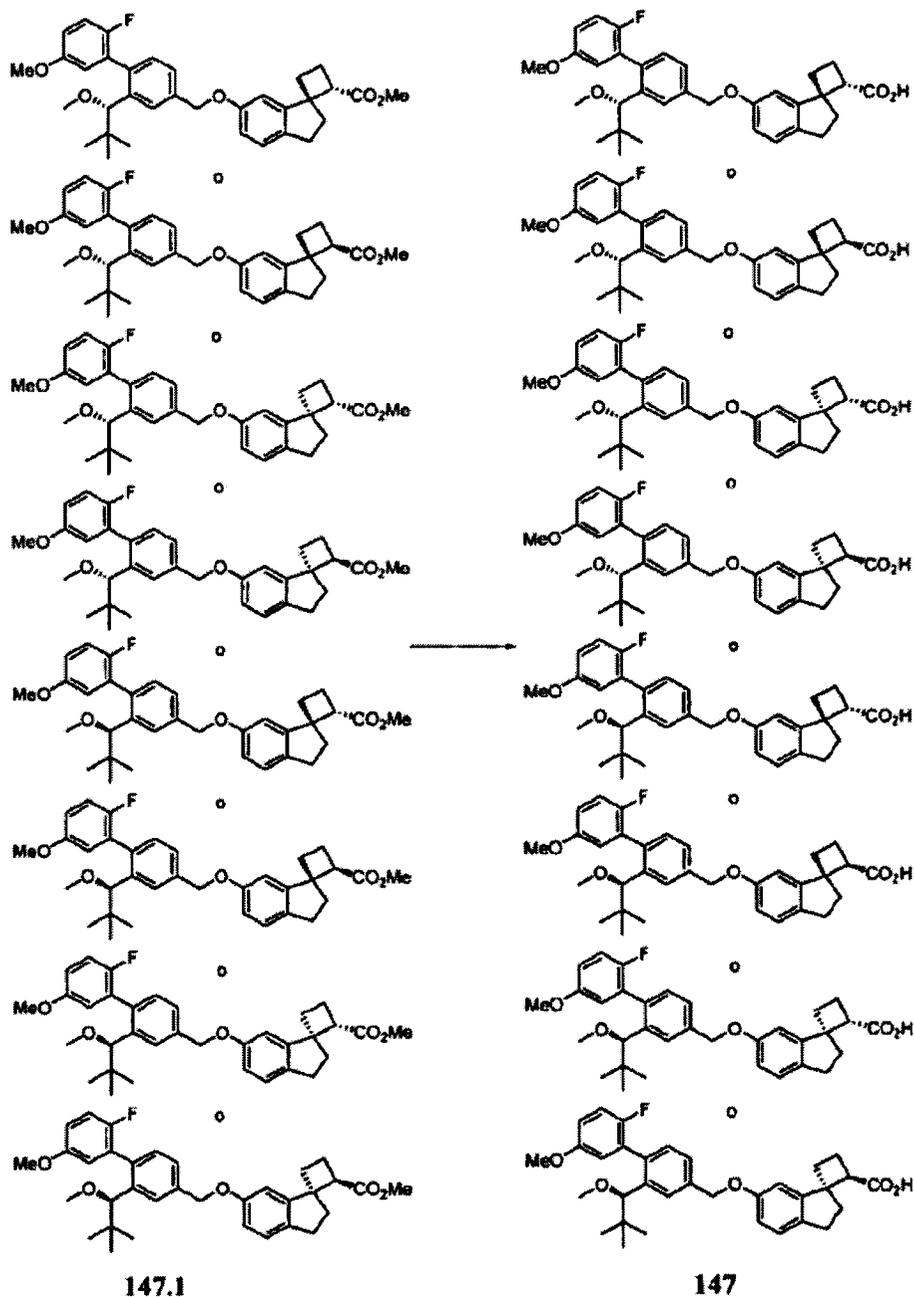
Ácido (1S,2S)-6'-((2-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1S,2R)-6'-((2-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1R,2S)-6'-((2-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1R,2R)-6'-((2-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico (146).

5 Se preparó el ejemplo 146 a partir de 146.1 usando el mismo método usado para preparar 145. EM ESI (neg.) M/E: 527 (M-H). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,43 (1H, m), 7,34 (1H, m), 7,21 (1H, m), 7,03-7,09 (3H, m), 6,84 (2H, m), 6,65-6,77 (1H, m), 5,09 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,36 (1H, m), 2,83-2,91 (2H, m), 2,70 (1H, m), 2,30-2,50 (3H, m), 2,10-2,24 (3H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 1,75-1,80 (1H, m), 1,60-1,70 (2H, m), 1,50-1,56 (1H, m), 1,30-1,40 (1H, m), 0,71 (3H, m), 0,58 (3H, m).

Ejemplo 147

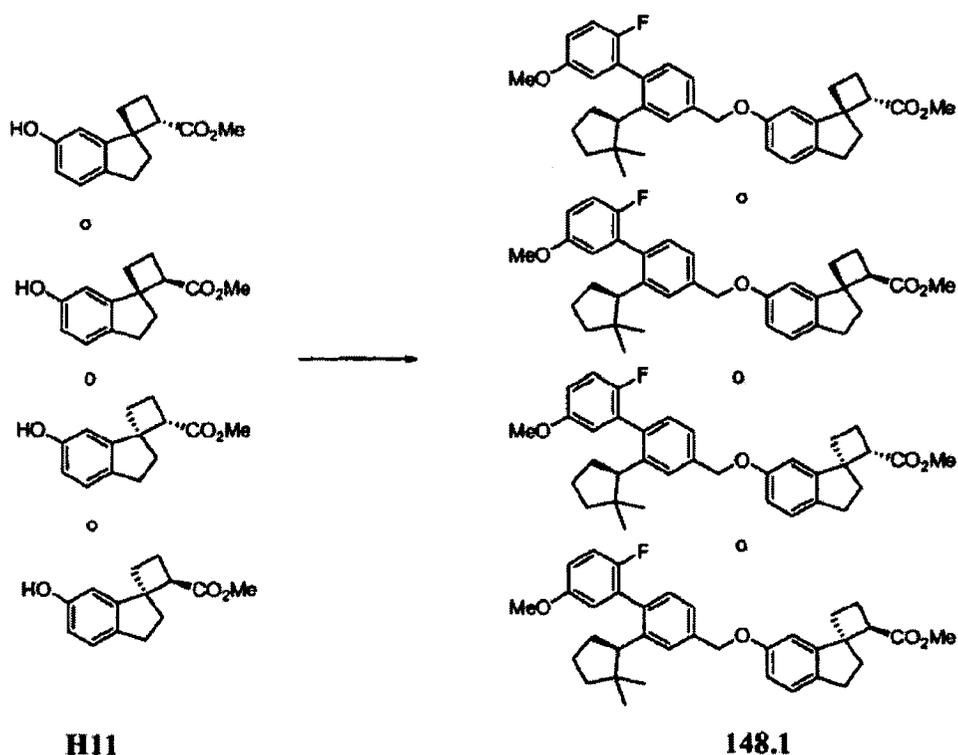


(1S,2S)-6'-((2'-Fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2R)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2S)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2R)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2S)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2R)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2S)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2R)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo (147.1). Se agitó una mezcla de H10 (0,034 mmol), T4 (0,041 mmol) y Cs₂CO₃ (0,069 mmol) en DMF (1,5 ml) a temperatura ambiente durante 20 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 1:9) para dar 14 mg de 147.1. EM ESI (pos.) M/E: 569 (M+Na).

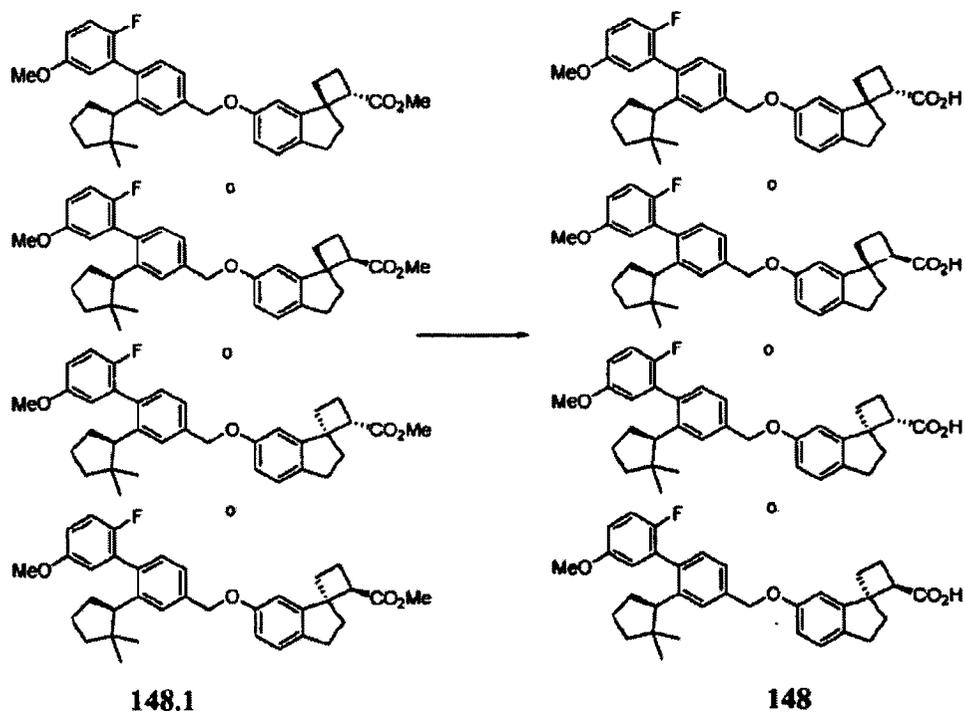


Ácido (1S,2S)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1S,2R)-metil-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1R,2S)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1R,2R)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1S,2S)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1S,2R)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1R,2S)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1R,2R)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico ácido (147). Se preparó el ejemplo 147 a partir de 147.1 usando el mismo método usado para preparar 145. EM ESI (neg.) M/E: 531 (M-H). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,38-7,43 (2H, m), 7,20 (2H, m), 6,96-7,04 (2H, m), 6,87 (1H, m), 6,71 (1H, m), 6,59 (1H, m), 5,21 (2H, s), 3,94-4,16 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,41 (1H, m), 3,02-3,09 (3H, m), 2,89 (1H, m), 2,73 (1H, m), 2,57 (1H, m), 2,42 (1H, m), 2,15-2,26 (3H, m), 0,73 (9H, s).

Ejemplo 148



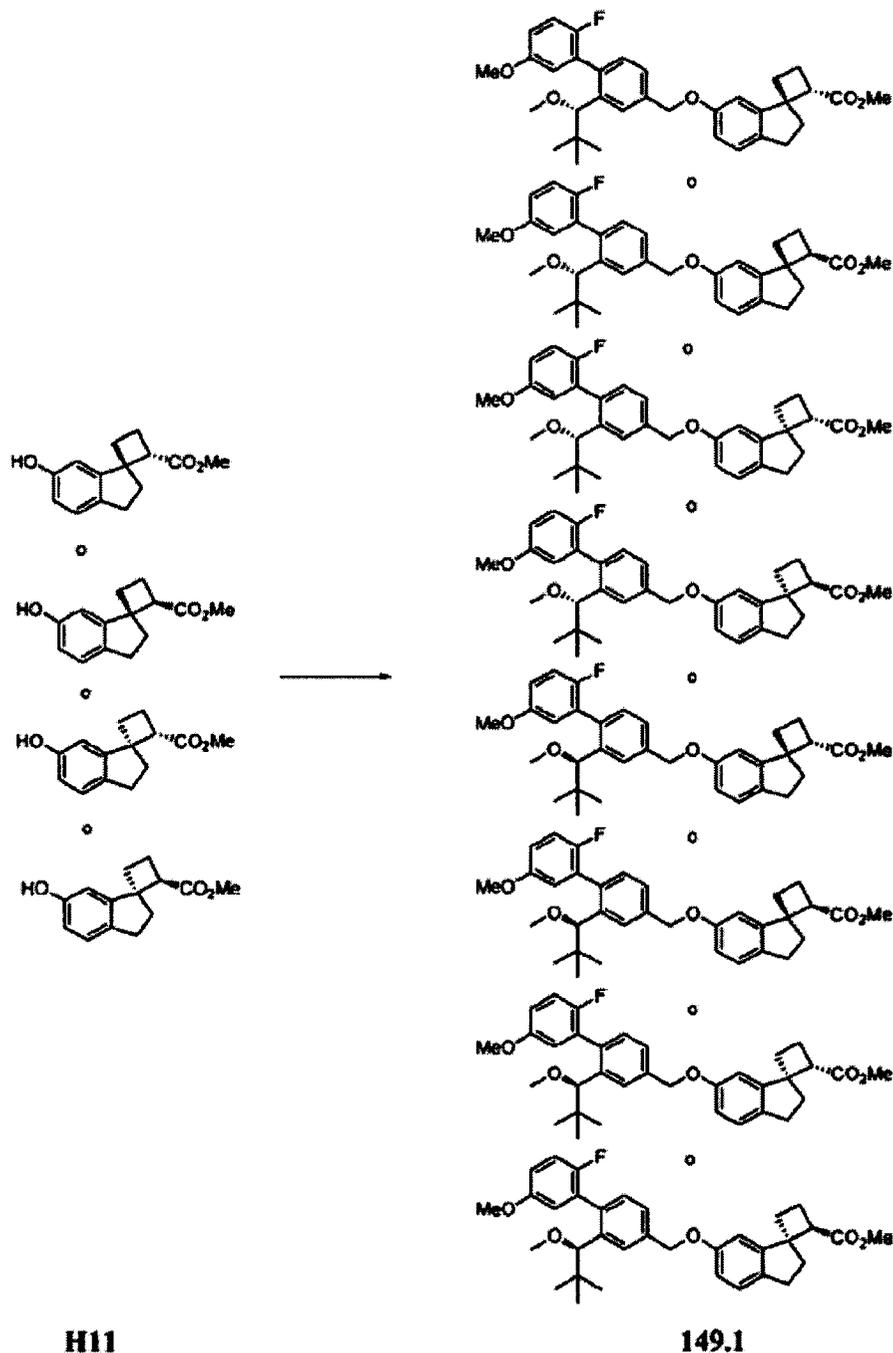
5 (1S,2S)-6'-((2-((R)-2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2R)-6'-((2-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2S)-6'-((2-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2R)-6'-((2-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo (148.1). Se agitó una mezcla de H11 (0,052 mmol), T3 (0,062 mmol) y Cs₂CO₃ (0,10 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente durante 20 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 1:9) para dar 24 mg de 148.1. MTE: 560 (M+H₂O).



10

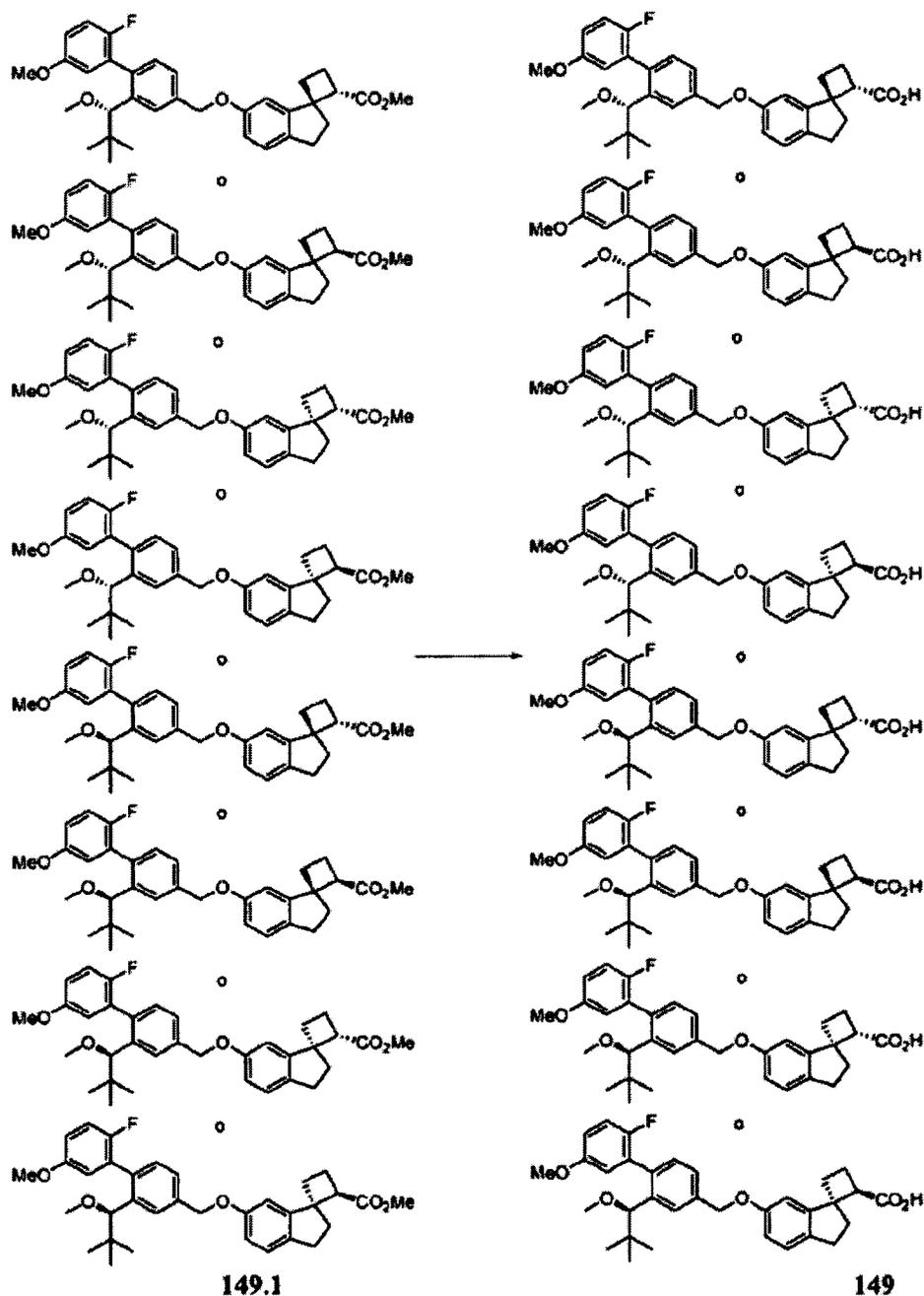
Ácido (1S,2S)-6'-((2-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-

1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1S,2R)-6'-((2-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1R,2S)-6'-((2-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1R,2R)-6'-((2-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico (148). Se preparó el ejemplo 148 a partir de 148,1 usando el mismo método usado para preparar 145. EM ESI (neg.) M/E: 527 (M-H). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,43 (1H, m), 7,34 (1H, m), 7,21 (1H, m), 7,03-7,09 (3H, m), 6,84 (2H, m), 6,65-6,77 (1H, m), 5,09 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,36 (1H, m), 2,83-2,91 (2H, m), 2,70 (1H, m), 2,30-2,50 (3H, m), 2,10-2,24 (3H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 1,75-1,80 (1H, m), 1,60-1,70 (2H, m), 1,50-1,56 (1H, m), 1,30-1,40 (1H, m), 0,71 (3H, m), 0,58 (3H, m).

10 Ejemplo 149

(1S,2S)-6'-((2'-Fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2R)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-

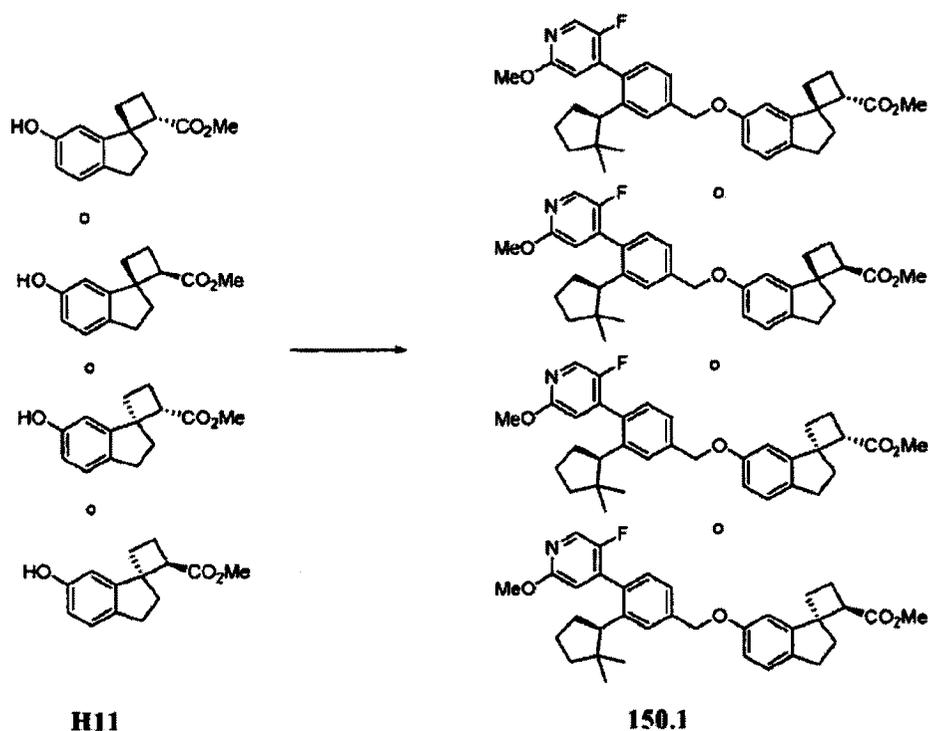
il)metoxi-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2S)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2R)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2S)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2R)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2S)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2R)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo (149.1). Se agitó una mezcla de H11 (0,052 mmol), T4 (0,062 mmol) y Cs₂CO₃ (0,10 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente durante 20 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 1:9) para dar 22 mg de 149.1. EM ESI (pos.) M/E: 546 (M+H).



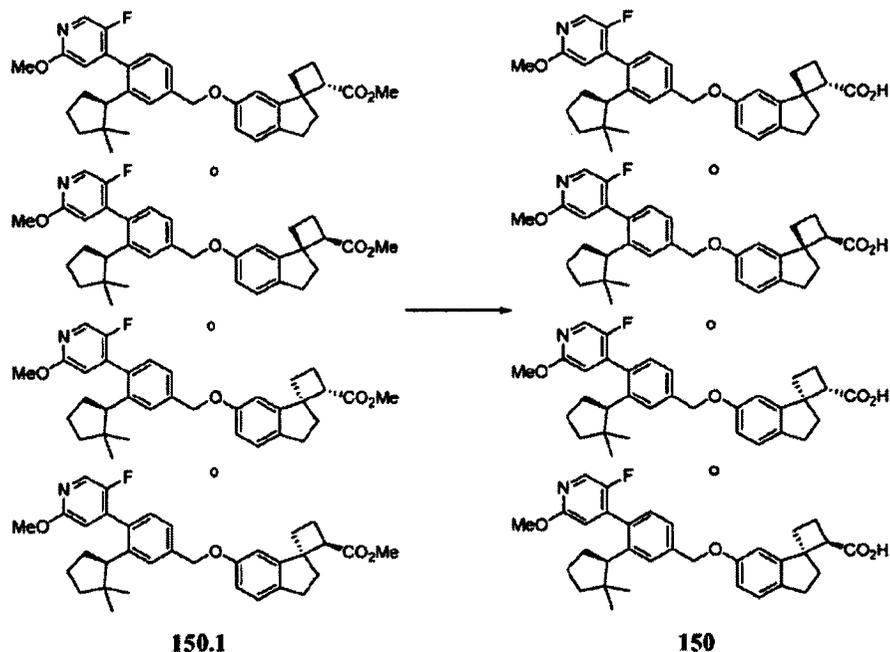
15 Ácido (1S,2S)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1S,2R)-metil-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1R,2S)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico

o ácido (1R,2R)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1S,2S)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1S,2R)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1R,2S)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1R,2R)-6'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico (149). Se preparó el ejemplo 149 a partir de 149.1 usando el mismo método usado para preparar 145. EM ESI (neg.) M/E: 531 (M-H). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,38-7,43 (2H, m), 7,20 (2H, m), 6,96-7,04 (2H, m), 6,87 (1H, m), 6,71 (1H, m), 6,59 (1H, m), 5,21 (2H, s), 3,94-4,16 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,41 (1H, m), 3,02-3,09 (3H, m), 2,89 (1H, m), 2,73 (1H, m), 2,57 (1H, m), 2,42 (1H, m), 2,15-2,26 (3H, m), 0,73 (9H, s).

Ejemplo 150

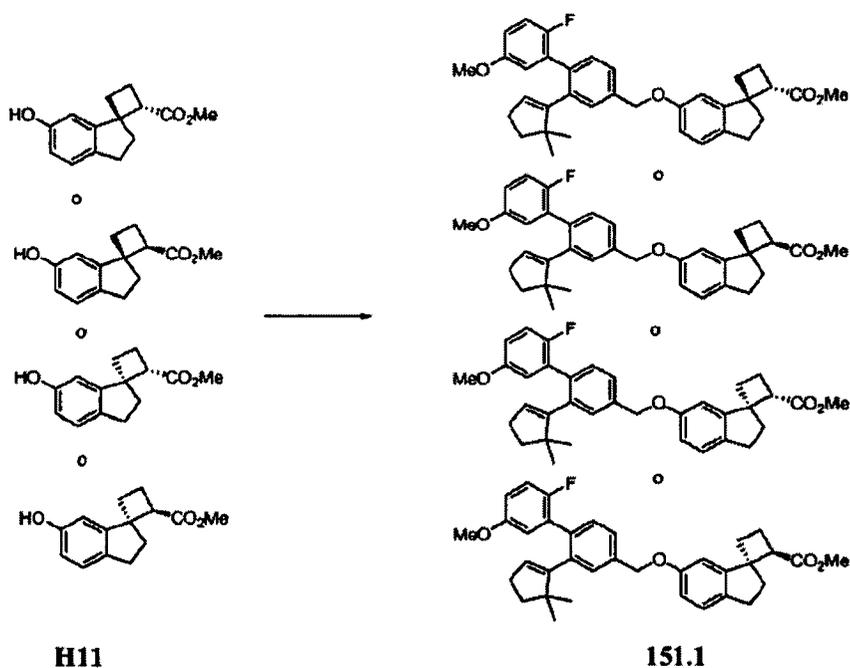


(1S,2S)-6'-3-((R)-2,2-Dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)enciloxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2R)-6'-3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)enciloxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2S)-6'-3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)enciloxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2R)-6'-3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)enciloxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo (150.1). Se agitó una mezcla de H11 (0,052 mmol), T5 (0,062 mmol) y Cs₂CO₃ (0,10 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente durante 20 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 1:9) para dar 23 mg de 150.1. EM ESI (pos.) M/E: 544 (M+H).



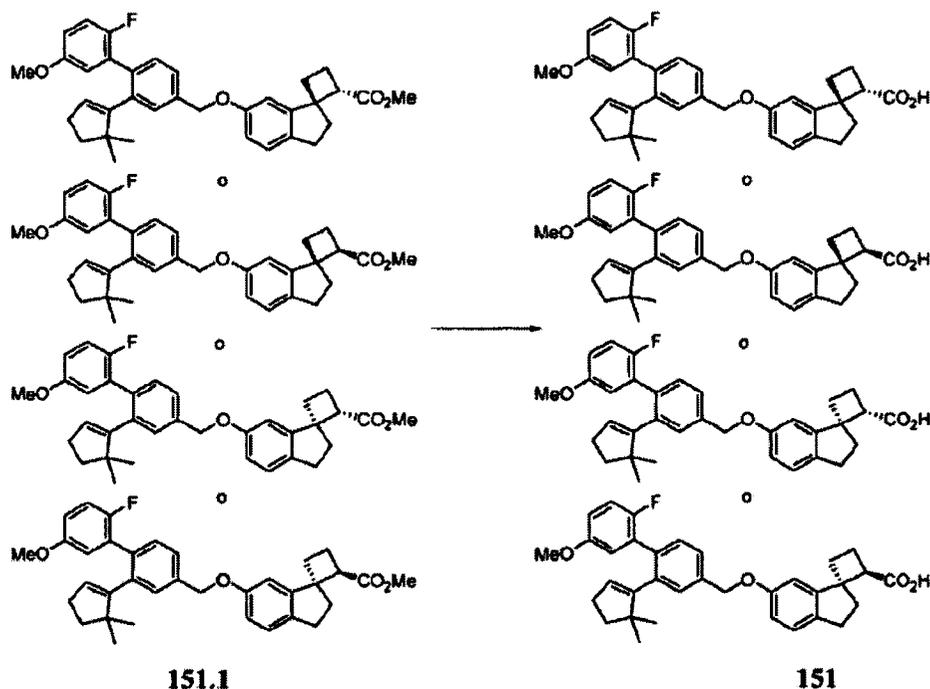
Ácido (1S,2S)-6'-3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benciloxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1S,2R)-6'-3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benciloxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1R,2S)-6'-3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benciloxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1R,2R)-6'-3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benciloxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico (150). Se preparó el ejemplo 150 a partir de 150.1 usando el mismo método usado para preparar 145. EM ESI (neg.) M/E: 528 (M-H). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,03 (1H, m), 7,46 (1H, m), 7,36 (1H, m), 7,13 (1H, m), 7,11 (1H, m), 7,02 (1H, m), 6,86 (1H, m), 6,55-6,69 (1H, m), 5,13 (2H, s), 3,98 (3H, m), 3,36 (1H, m), 2,70-2,90 (3H, m), 2,35-2,45 (2H, m), 2,25 (1H, m), 2,00-2,20 (6H, m), 1,60-1,90 (2H, m), 1,52 (1H, m), 1,43 (1H, m), 0,60-0,70 (6H, m).

Ejemplo 151



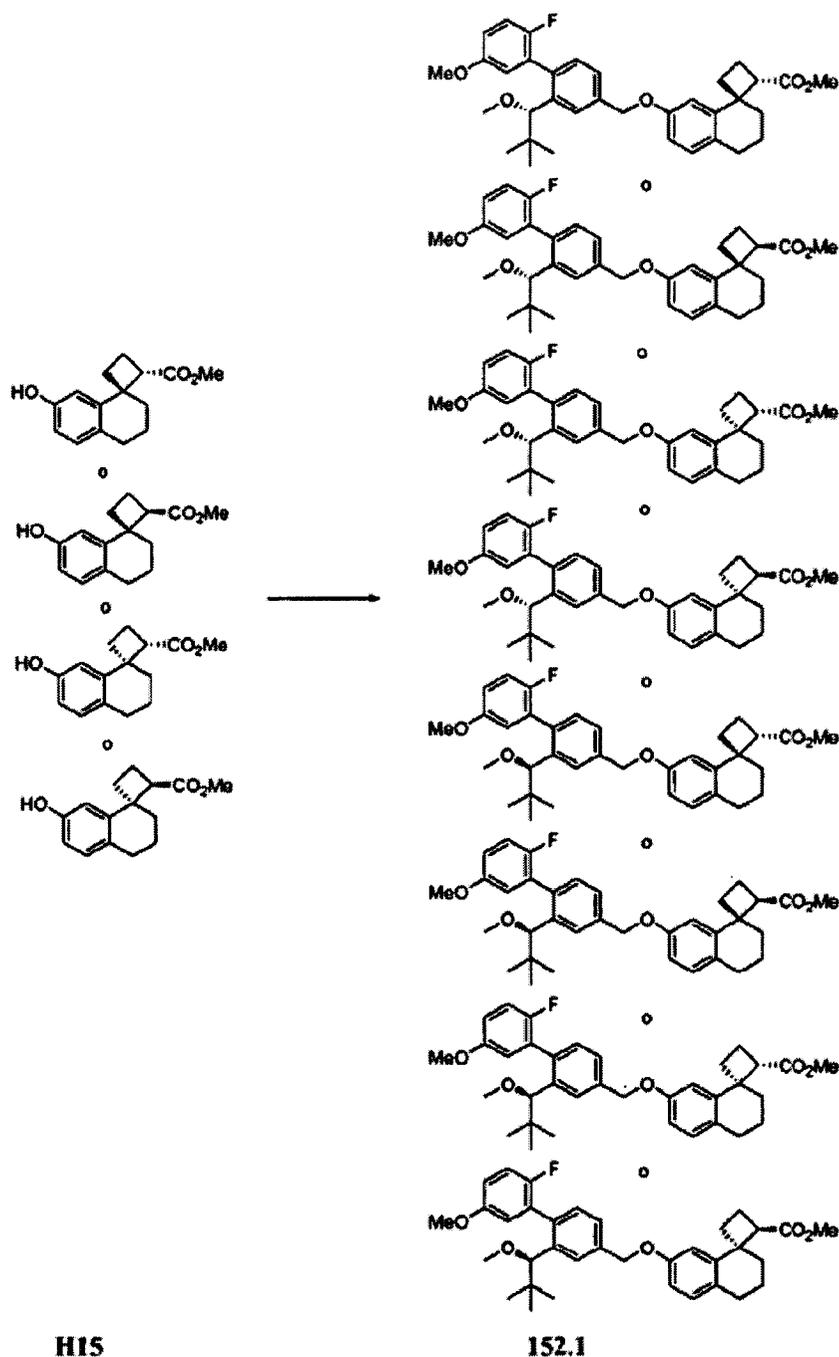
(1S,2S)-6'-((2-(5,5-Dimetilciclopent-1-enil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2R)-6'-((2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-2',3'-

5 dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2S)-6'-((2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2R)-6'-((2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxilato de metilo (151.1). Se agitó una mezcla de H11 (0,052 mmol), T2 (0,062 mmol) y Cs₂CO₃ (0,10 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente durante 20 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 1:9) para dar 18 mg de 151.1. EM ESI (pos.) M/E: 558 (M+H₂O).

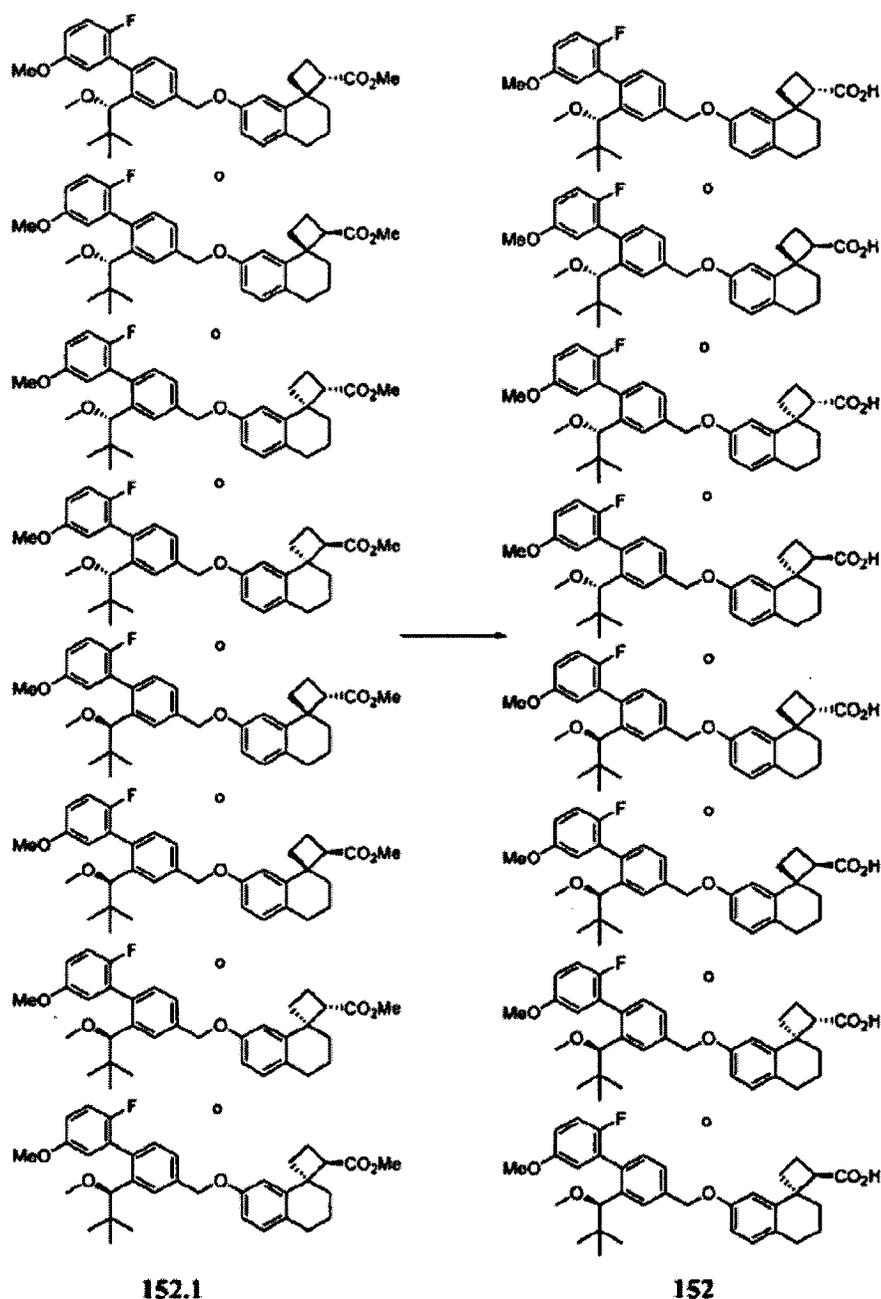


10 Ácido (1S,2S)-6'-((2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1S,2R)-6'-((2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1R,2S)-6'-((2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico o ácido (1R,2R)-6'-((2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-2',3'-dihidroespiro[ciclobutano-1,1'-indeno]-2-carboxílico (151). Se preparó el ejemplo 151 a partir de 151.1 usando el mismo método usado para preparar 145. EM ESI (neg.)
 15 M/E: 525 (M-H). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,36 (1H, m), 7,32-7,36 (2H, s), 7,12 (1H, m), 7,04 (1H, m), 7,03 (2H, m), 6,95 (1H, m), 6,85 (1H, m), 6,81 (2H, m), 5,53 (1H, m), 5,12 (2H, s), 3,76 (3H, s), 3,37 (1H, m), 2,82 (2H, m), 2,40-2,50 (2H, m), 2,20-2,55 (3H, m), 2,05-2,15 (3H, m), 1,67 (2H, m), 0,87 (6H, s).

Ejemplo 152

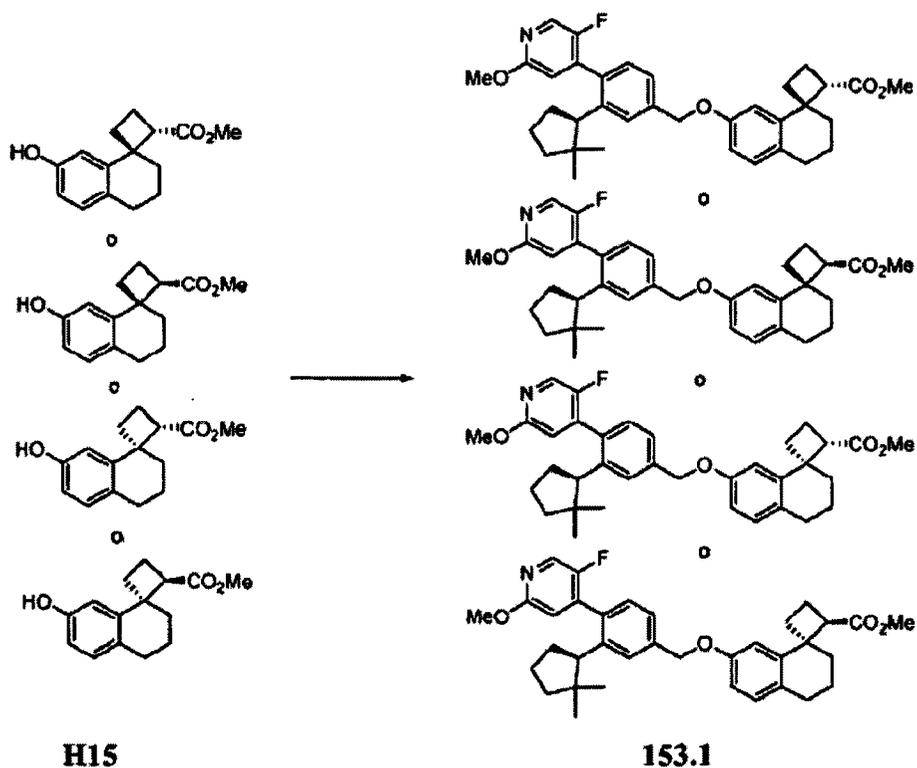


(1R,2S)-7'-((2'-Fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2R)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2S)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2R)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2S)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2R)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2S)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2R)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo (152.1). Se agitó una mezcla de H15 (0,043 mmol), T4 (0,051 mmol) y Cs₂CO₃ (0,085 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente durante 20 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 1:9) para dar 152.1.



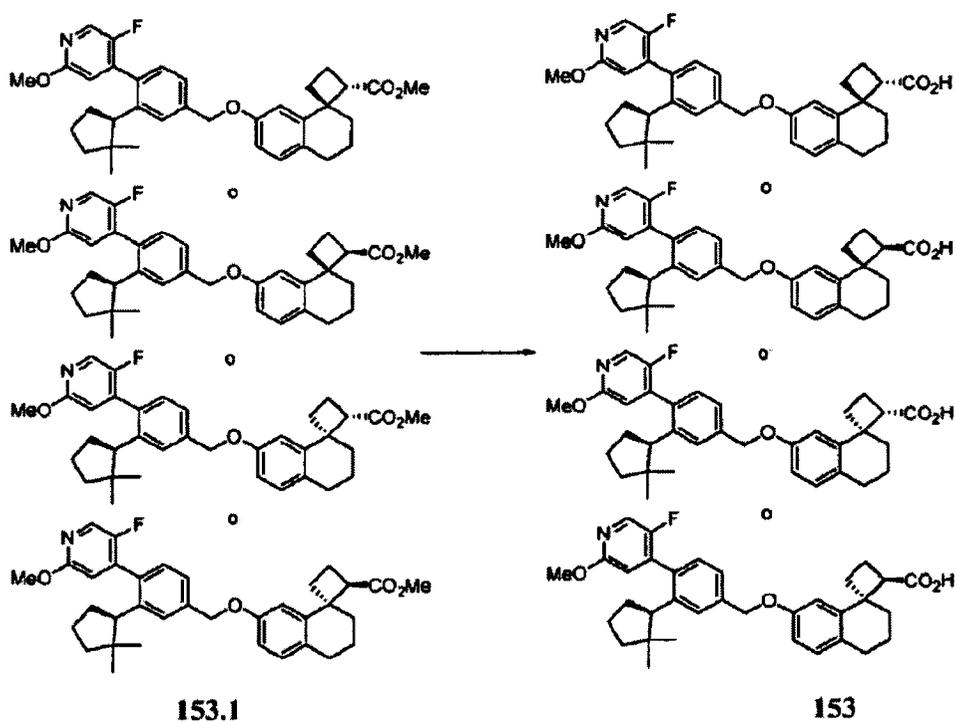
Ácido (1R,2S)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1R,2R)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1S,2S)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1S,2R)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1R,2S)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1R,2R)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1S,2S)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1S,2R)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico (152). Se preparó el ejemplo 152 a partir de 152.1 usando el mismo método usado para preparar 145. EM ESI (neg.) M/E: 545 (M-H). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,60 (1H, m), 7,46 (1H, m), 7,19 (2H, m), 6,98-7,10 (2H, m), 6,82-6,98 (2H, m), 6,74-6,82 (1H, m), 5,16 (2H, s), 3,96-4,20 (1H, m), 3,64 (1H, m), 3,26-3,31 (3H, m), 2,68 (2H, m), 2,38-2,45 (1H, m), 2,06-2,19 (2H, m), 1,97 (3H, m), 1,65-1,80 (2H, m), 0,72 (9H, s).

Ejemplo 153



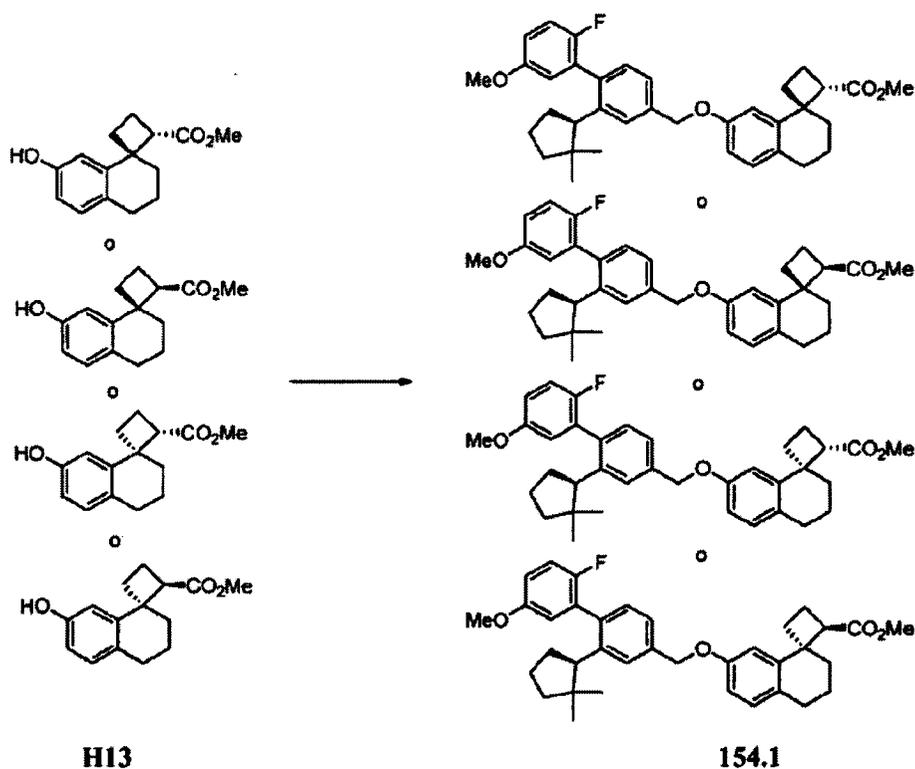
5 (1R,2S)-7'-3-((R)-2,2-Dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2R)-7'-3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2S)-7'-3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2R)-7'-3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo (153.1). Se agitó una mezcla de H15 (0,043 mmol), T5 (0,051 mmol) y Cs₂CO₃ (0,085 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente durante 20 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 1:9) para dar 153.1.

10

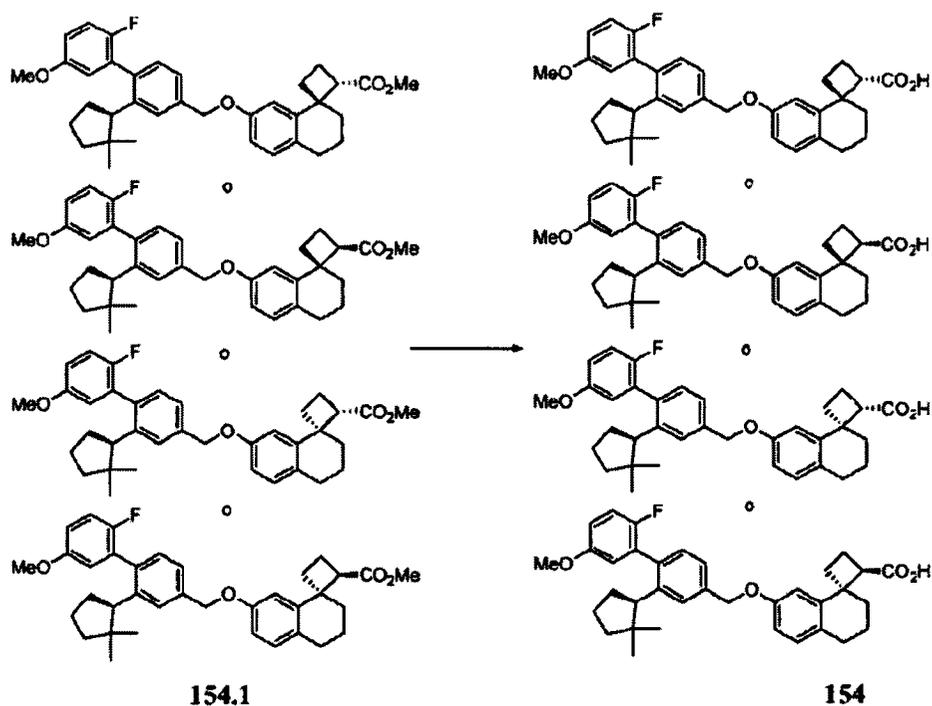


Ácido (1R,2S)-7'-(3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1R,2R)-7'-(3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1S,2S)-7'-(3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1S,2R)-7'-(3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico (153). Se preparó el ejemplo 153 a partir de 153.1 usando el mismo método usado para preparar 145. EM ESI (neg.) M/E: 542 (M-H). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,04-8,10 (1H, m), 7,46 (1H, m), 7,37 (1H, m), 7,18 (2H, m), 7,00 (1H, m), 6,80-6,83 (1H, m), 6,55-6,70 (1H, m), 5,13 (1H, s), 3,99 (3H, s), 3,64 (1H, m), 2,66-2,73 (3H, m), 2,0-2,50 (1H, m), 2,00-2,20 (3H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 1,65-1,85 (4H, m), 1,55 (2H, m), 1,40 (2H, m), 0,69 (3H, s), 2,00 (1H, m), 0,59-0,61 (3H, m).

Ejemplo 154

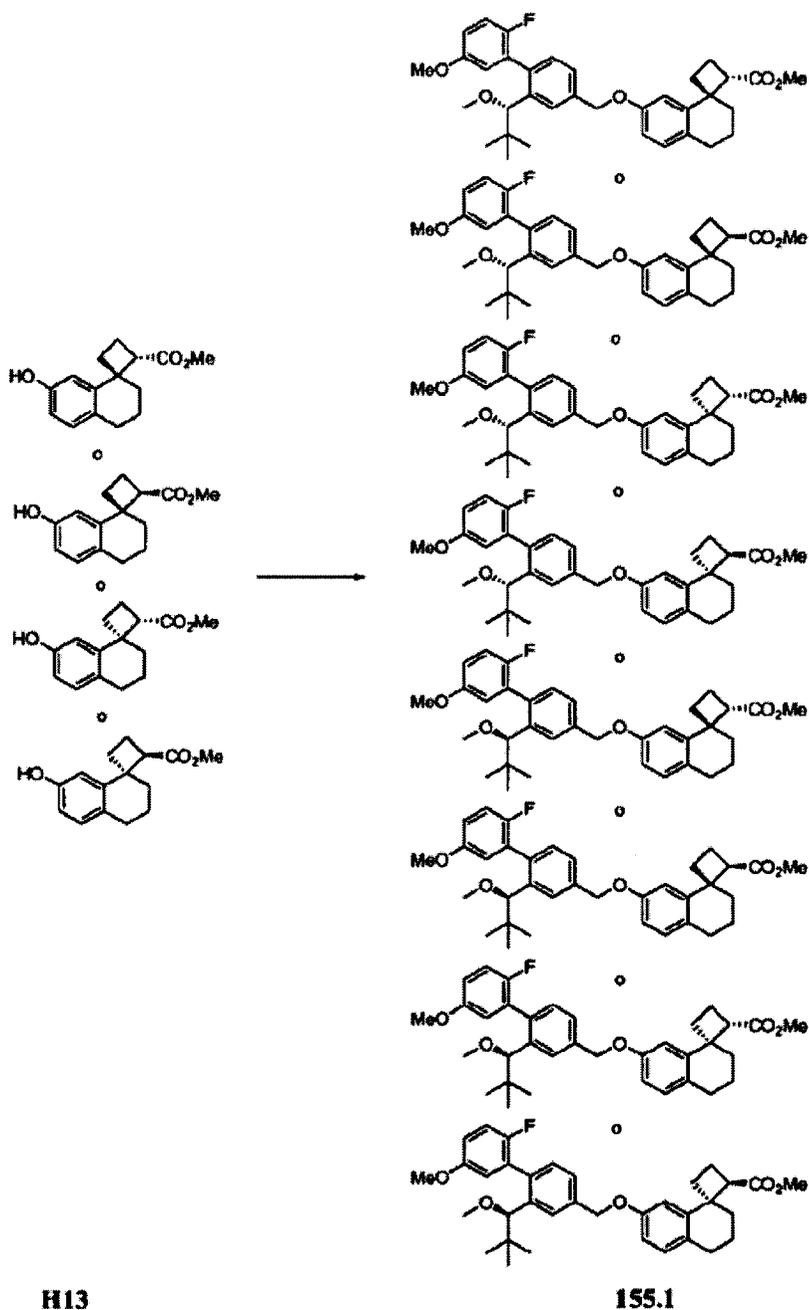


(1R,2S)-7'-((2-((R)-2,2-Dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2R)-7'-((2-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2S)-7'-((2-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2R)-7'-((2-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-1-carboxilato de metilo (154.1). Se agitó una mezcla de H13 (0,045 mmol), T3 (0,054 mmol) y Cs₂CO₃ (0,10 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente durante 20 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 1:9) para dar 24 mg de 154.1. EM ESI (pos.) M/E: 556 (M+H₂O).

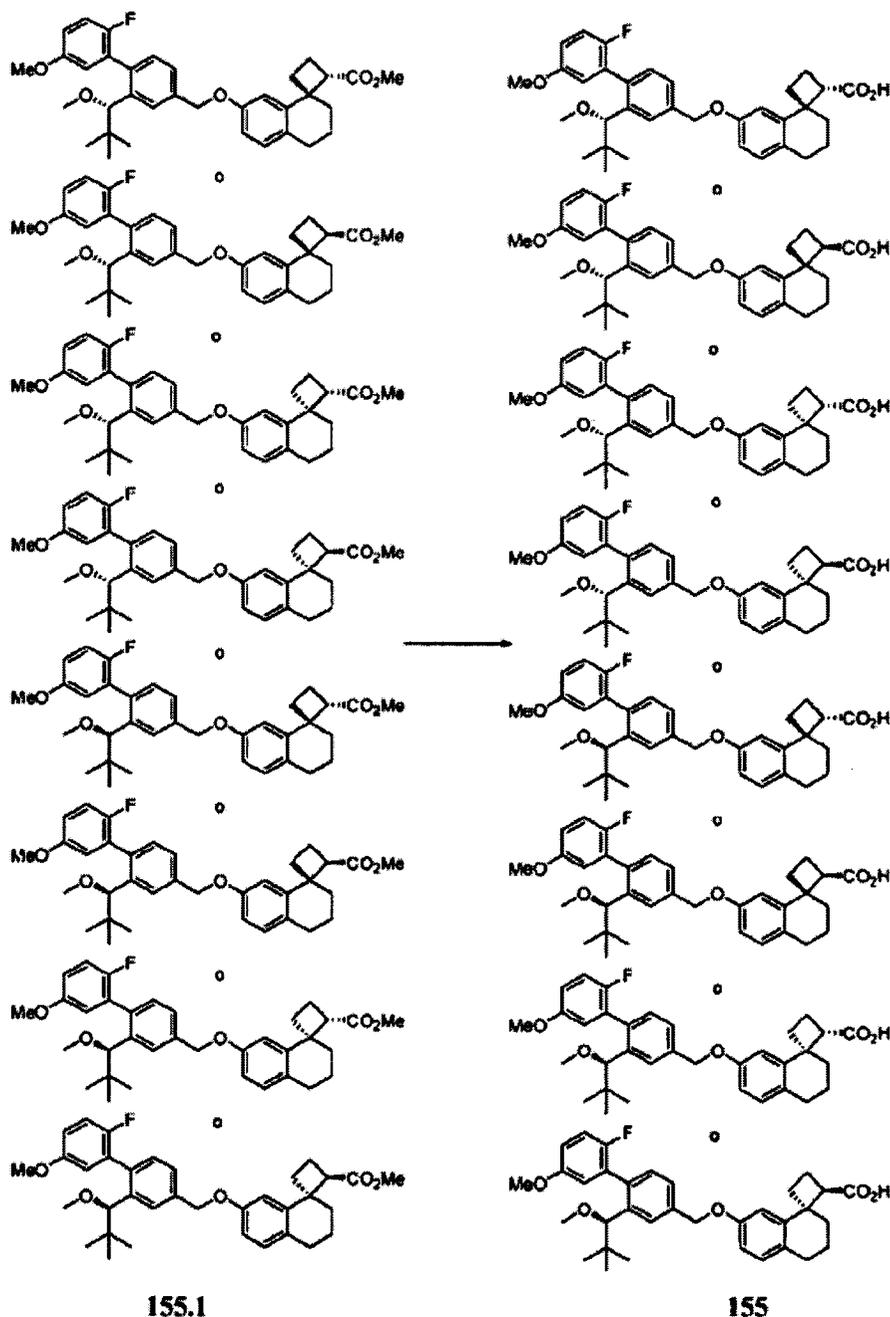


Ácido (1R,S)-7'-((2-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1R,2R)-7'-((2-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1S,2S)-7'-((2-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1S,2R)-7'-((2-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico (154). Se preparó el ejemplo 154 a partir de 154.1 usando el mismo método usado para preparar 145. EM ESI (neg.) M/E: 541 (M-H). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,43-7,47 (1H, m), 7,35 (1H, m), 7,19-7,25 (2H, m), 6,95-7,10 (2H, m), 6,80-6,90 (2H, m), 6,65-6,80 (1H, m), 5,13 (2H, s), 5,17 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,63 (1H, m), 2,80-3,00 (1H, m), 2,69 (2H, m), 2,40 (1H, m), 1,90-2,20 (4H, m), 1,60-1,85 (4H, m), 1,45-1,60 (1H, m), 1,32-1,40 (1H, m), 1,71 (3H, m), 0,57-0,62 (3H, m)

Ejemplo 155

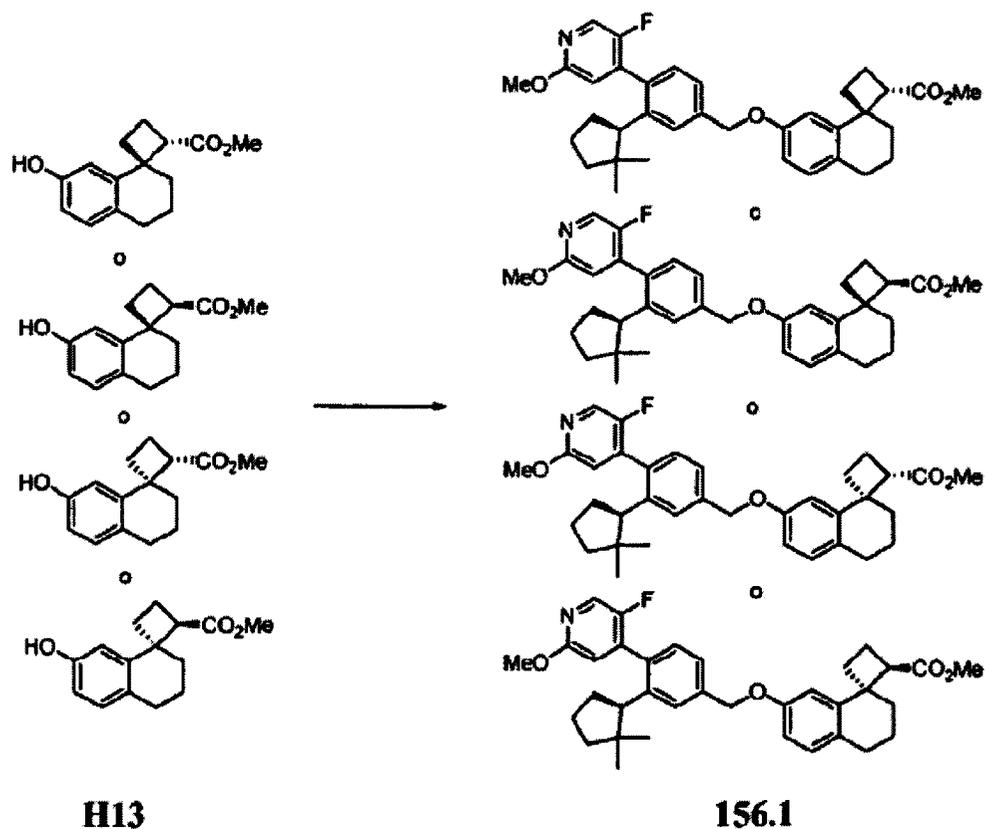


(1R,2S)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2R)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2S)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2R)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2S)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2R)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2S)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2R)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo (155.1). Se agitó una mezcla de H13 (0,053 mmol), T4 (0,063 mmol) y Cs₂CO₃ (0,13 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente durante 22 horas. Entonces se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 1:9) para dar 155.1.

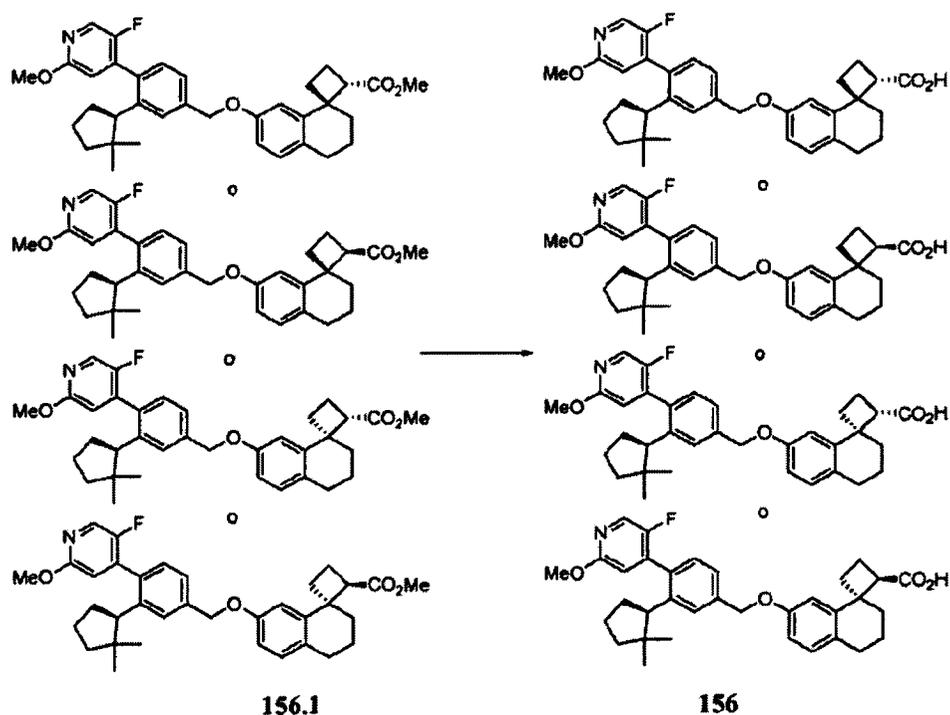


5 Ácido (1R,2S)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1R,2R)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1S,2S)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1S,2R)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1R,2S)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1R,2R)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1S,2S)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1S,2R)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico (155). Se preparó el ejemplo 155 a partir de 155.1 usando el mismo método usado para preparar 145. EM ESI (neg.) M/E: 545 (M-H). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,60-7,65 (1H, m), 7,46 (1H, m), 7,20 (2H, m), 6,95-7,10 (2H, m), 6,80-6,90 (2H, m), 6,74 (1H, m), 5,16 (1H, s), 3,96-4,20 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,65 (1H, m), 3,26-3,31 (3H, m), 2,61-2,73 (2H, m), 2,38-2,45 (1H, m), 2,05-2,20 (2H, m), 1,96-1,99 (3H, m), 1,65-1,85 (2H, m), 0,72 (9H, s).

Ejemplo 156

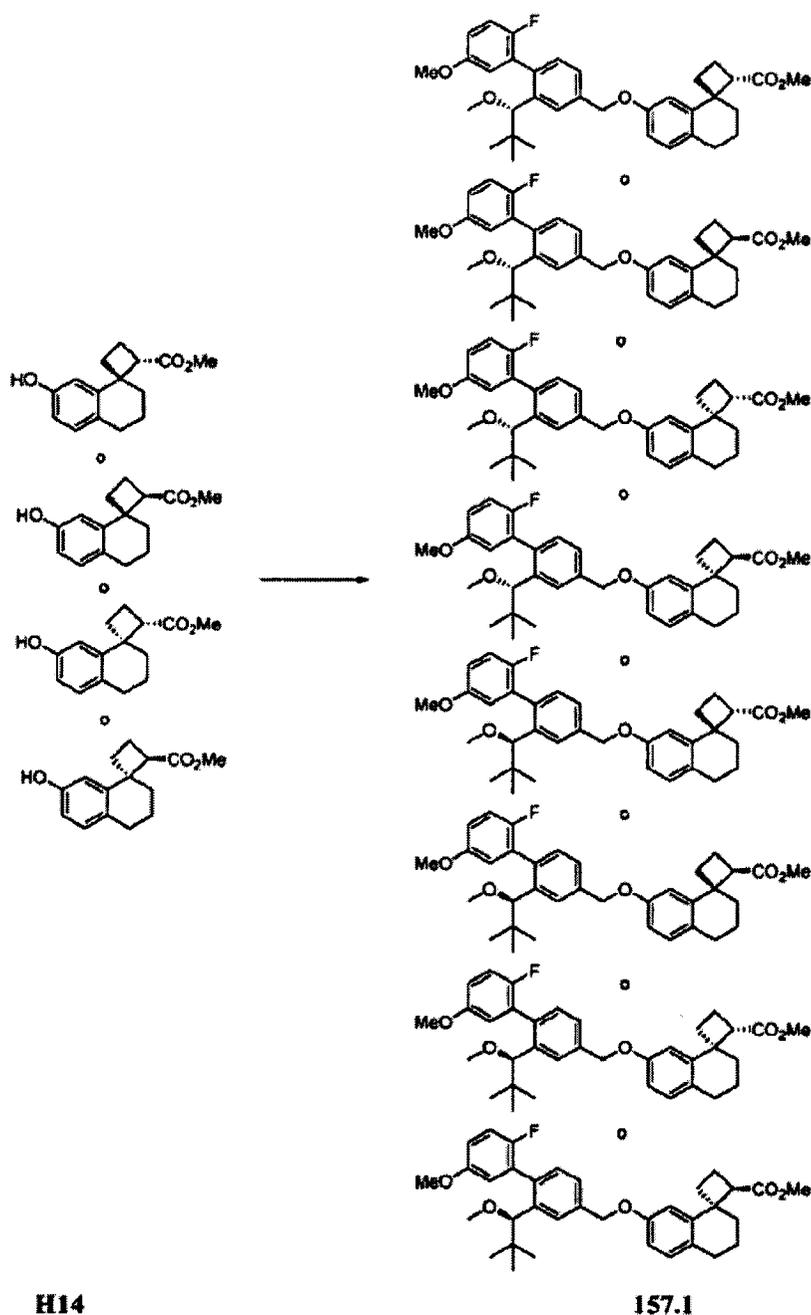


(1R,2S)-7'-3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2R)-7'-3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2S)-7'-3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2R)-7'-3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo (156.1). Se agitó una mezcla de H13 (0,037 mmol), T5 (0,044 mmol) y Cs₂CO₃ (0,091 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente durante 22 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 1:9) para dar 20 mg de 156.1. EM ESI (pos.) MTE: 558 (M+H).

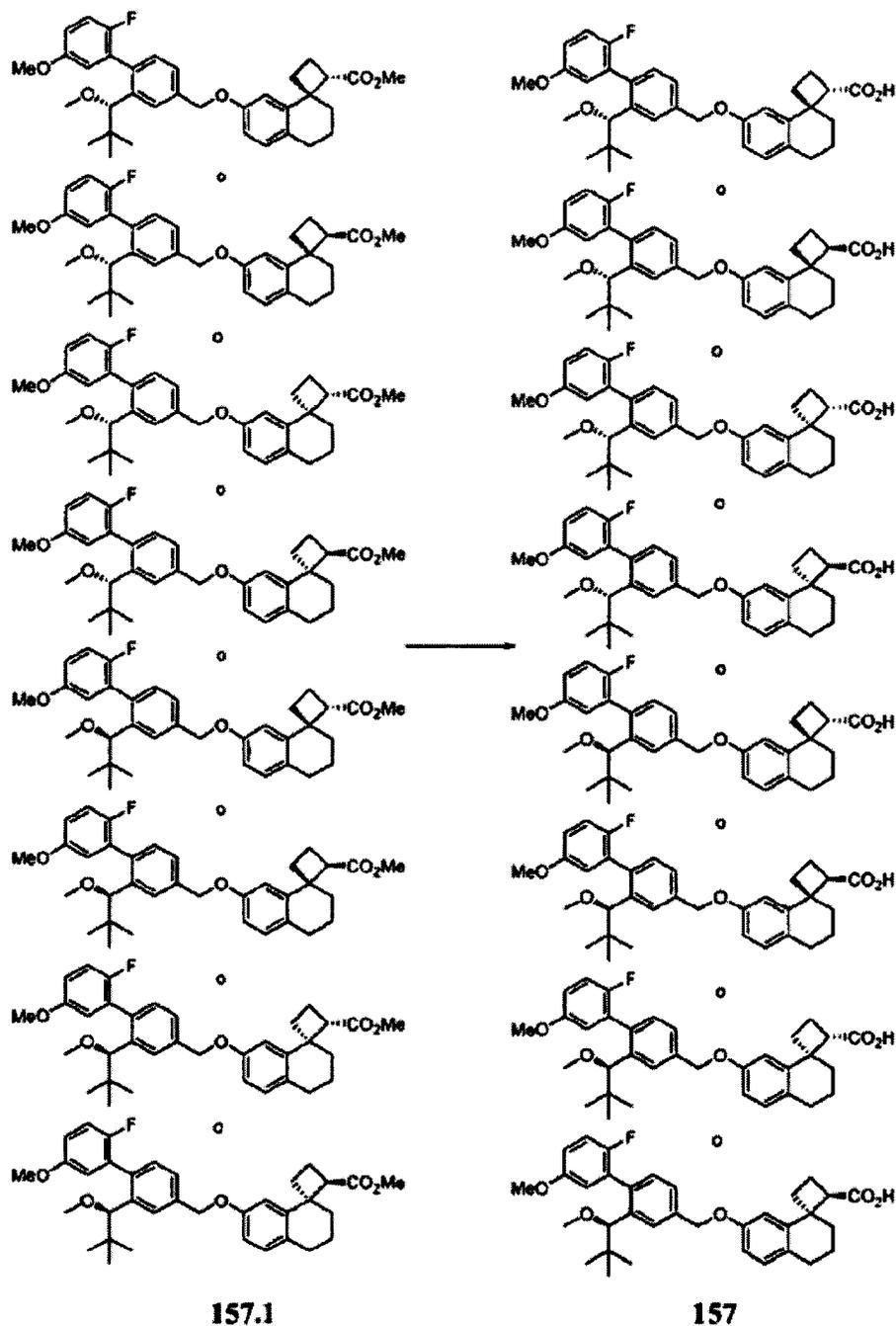


Ácido (1R,2S)-7'-(3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1R,2R)-7'-(3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1S,2S)-7'-(3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1S,2R)-7'-(3-((R)-2,2-dimetilciclopentil)-4-(5-fluoro-2-metoxipiridin-4-il)benciloxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico (156). Se preparó el ejemplo 156 a partir de 156.1 usando el mismo método usado para preparar 145. EM ESI (neg.) M/E: 542 (M-H). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,06-8,15 (1H, m), 7,46 (1H, m), 7,35-7,39 (1H, m), 7,18 (1H, m), 6,98 (1H, m), 6,81(1H, m), 6,55-6,74 (1H, m), 5,13 (2H, s), 3,97 (3H, s), 3,64 (1H, m), 2,60-2,95 (3H, m), 2,35-2,50 (1H, m), 2,10-2,25 (3H, m), 1,95-2,05 (4H, m), 1,65-1,90 (4H, m), 1,55 (1H, m), 1,40 (1H, m), 0,70 (3H, m), 0,59 (3H, m).

Ejemplo 157

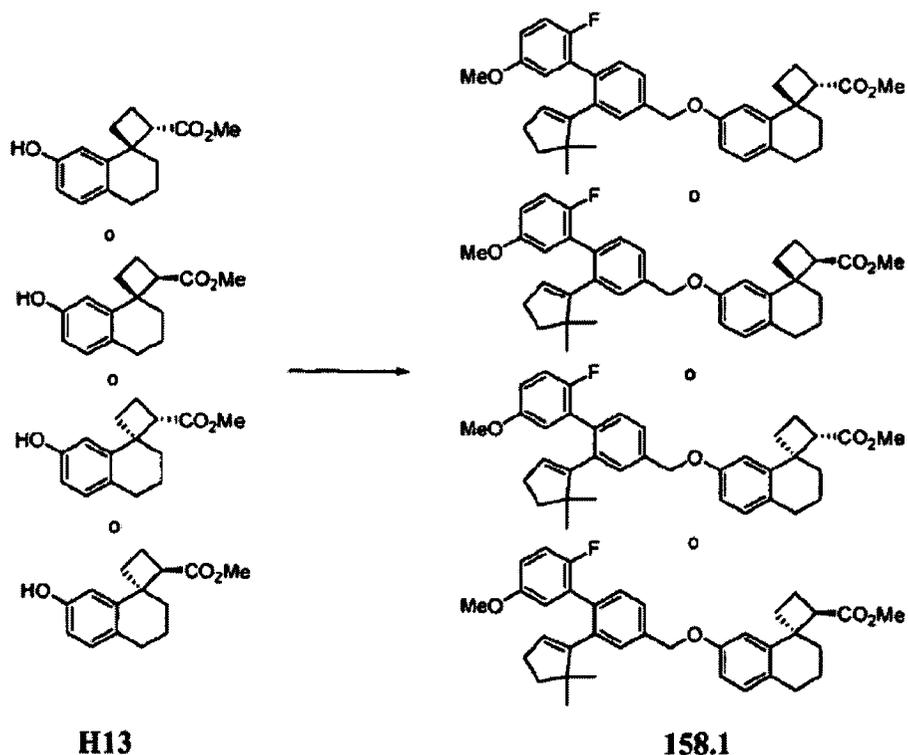


(1R,2S)-7'-((2'-Fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2R)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2S)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2R)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2S)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2R)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2S)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2R)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo (157.1). Se agitó una mezcla de H14 (0,022 mmol), T4 (0,026 mmol) y Cs₂CO₃ (0,054 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente durante 22 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 1:9) para dar 12 mg de 157.1.

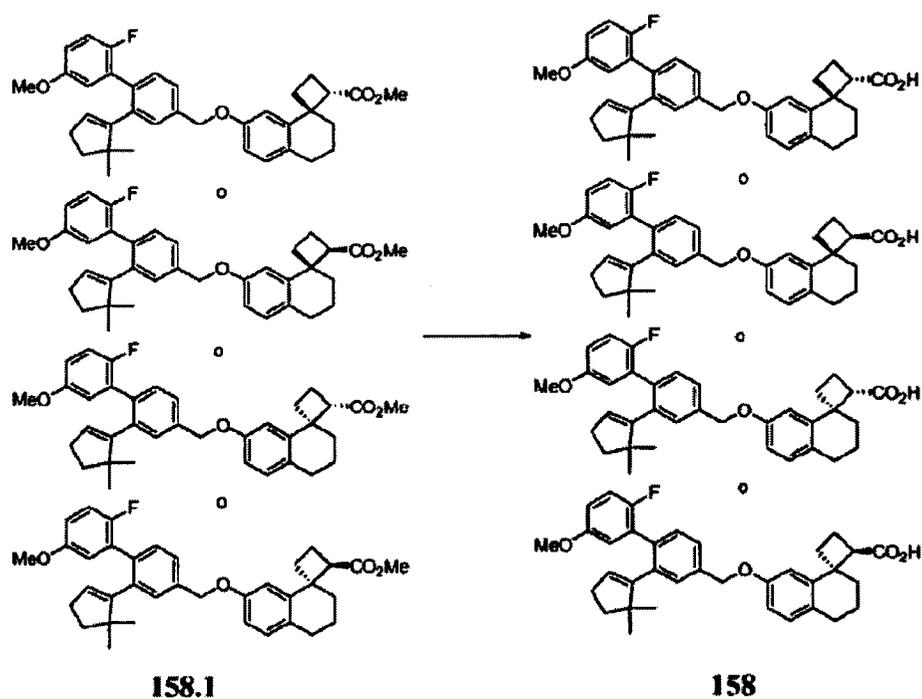


Ácido (1R,2S)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1R,2R)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1S,2S)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1S,2R)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((S)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1R,2S)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1R,2R)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1S,2S)-7'-((2'-fluoro-5'-metoxi-2-((R)-1-metoxi-2,2-dimetilpropil)bifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico (157). Se preparó el ejemplo 157 a partir de 157.1 usando el mismo método usado para preparar 145. EM ESI (neg.) M/E: 545 (M-H). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,36-7,43 (2H, m), 7,29 (1H, m), 7,19 (1H, m), 6,95-7,10 (1H, m), 6,80-6,90 (2H, m), 6,71 (1H, m), 6,45 (1H, m), 5,22 (2H, m), 4,14 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,20-3,24 (1H, m), 2,93-3,00 (3H, m), 2,55-2,75 (4H, m), 2,15-2,30 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 1,75-1,90 (2H, m), 0,72 (9H, s).

Ejemplo 158



(1R,2S)-7'-((2-(5,5-Dimetilciclopent-1-enil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1R,2R)-7'-((2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2S)-7'-((2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo o (1S,2R)-7'-((2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxilato de metilo (158.1). Se agitó una mezcla de H13 (0,045 mmol), T2 (0,054 mmol) y Cs₂CO₃ (0,112 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente durante 22 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía (gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexano 1:9) para dar 24 mg de 158.1.



Ácido (1R,2S)-7'-((2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1R,2R)-7'-((2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1S,2S)-7'-((2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico o ácido (1S,2R)-7'-((2-(5,5-dimetilciclopent-1-enil)-2'-fluoro-5'-metoxibifenil-4-il)metoxi)-3',4'-dihidro-2'H-espiro[ciclobutano-1,1'-naftaleno]-2-carboxílico (158). Se preparó el ejemplo 158 a partir de 158.1 usando el mismo método usado para preparar 145. EM ESI (neg.) M/E: 539 (M-H). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,42 (1H, m), 7,32-7,36 (2H, m), 7,20 (1H, m), 6,92-7,03 (2H, m), 6,76-6,85 (3H, m), 5,53 (1H, s), 5,12 (2H, s), 3,76 (3H, s), 3,64 (1H, s), 2,69 (2H, m), 2,43 (1H, m), 2,25 (2H, m), 2,10-2,20 (2H, m), 1,94-2,05 (3H, m), 1,65-1,85 (4H, m), 0,86 (6H, s).

Ensayo de aequorina basado en células

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

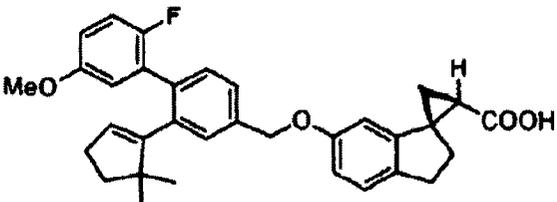
Se realizaron mediciones de luminiscencia de aequorina usando un luminómetro de 96 pocillos EG&G Berthold y se midió la respuesta a lo largo de un intervalo de 20 segundos después de que se mezclaran las células y los compuestos. Se representaron gráficamente las unidades de luz relativas máximas para determinar la respuesta a la dosis. Se determinó la CE₅₀ (concentración eficaz para alcanzar el 50% de la respuesta máxima) a partir del gráfico de respuesta a la dosis.

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

Ensayo de acumulación de fosfato de inositol

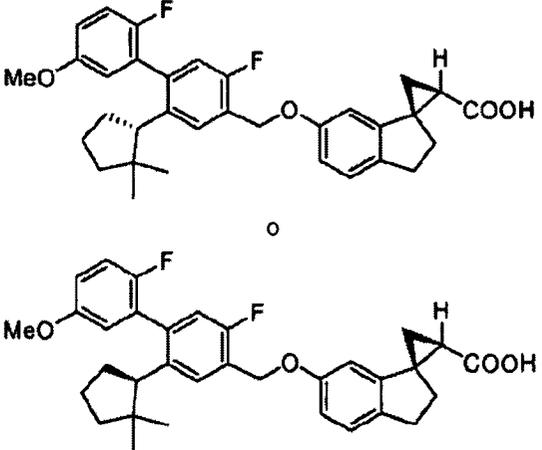
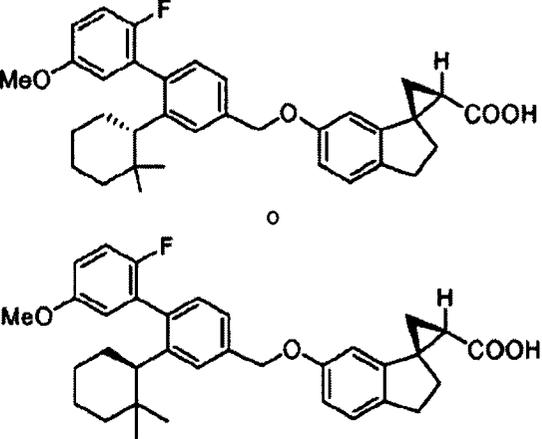
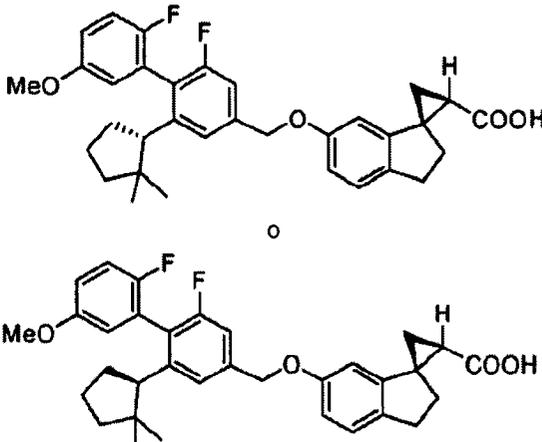
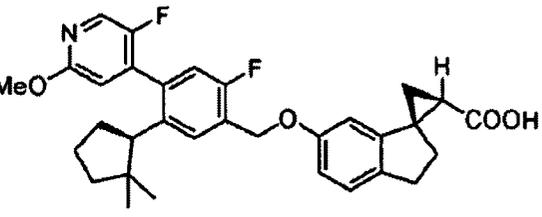
Se usó una línea celular A9 transfectada de manera estable con GPR40 (A9_GPR40) en ensayos de acumulación de IP. Se sembraron en placa células A9_GPR40 en placas de 96 pocillos que contenían 20.000 células/pocillo en DMEM que contenía FBS al 10%. Tras unirse las células a la superficie de los pocillos, se reemplazó el medio por DMEM libre de inositol que contenía FBS dializado al 10% y ³H-inositol 1 μCi, ml y se incubó durante 16 horas. Se diluyeron los compuestos en HBSS/LiCl 10 mM que contenía una cantidad deseada de HSA y se añadieron directamente a las células. Tras 1 hora de incubación a 37°C, se reemplazó el medio por 100 μl de ácido fórmico 20 mM para extinguir la reacción. Entonces se añadieron 50 μl del extracto a 100 μl de perlas de SPA, se incubaron durante la noche y se midieron en un instrumento TopCount el día siguiente.

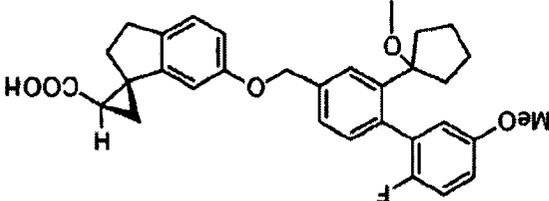
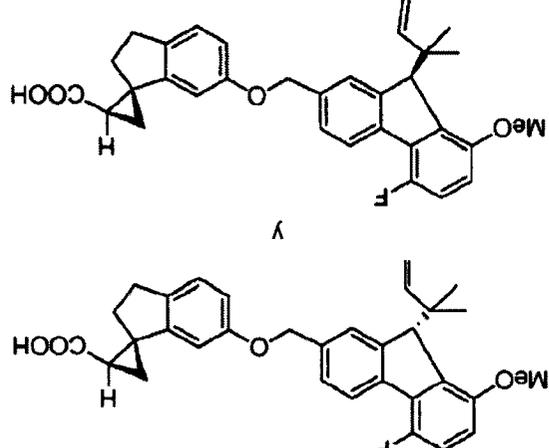
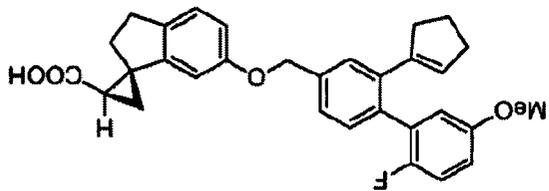
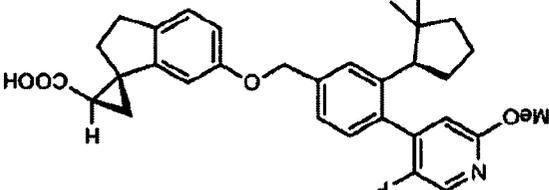
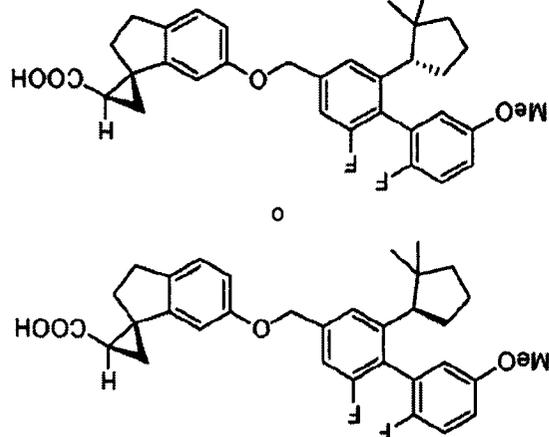
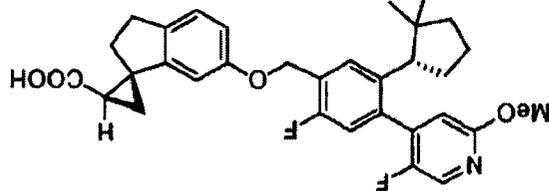
Los estereoisómeros en la siguiente tabla son tal como se especifica, es decir, enantiómeros S o enantiómeros R, y si no se especifica, o si se muestran con enlaces ondulados, son mezclas de enantiómeros S y enantiómeros R. Además, la presente invención proporciona los enantiómeros S, los enantiómeros R y mezclas de tanto enantiómeros S como enantiómeros R incluyendo racematos de cada compuesto preparados según los métodos de síntesis descritos en el presente documento o adaptados con las modificaciones menores necesarias a partir de estos métodos. Los siguientes ejemplos n.ºs 72-75, 84-87, 88-91, 93-107, 111-122, 124, 128-133 y 135 son ejemplos de referencia que no se encuentran bajo el alcance de las reivindicaciones.

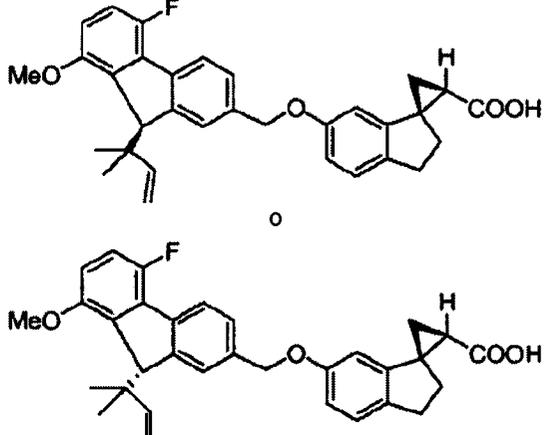
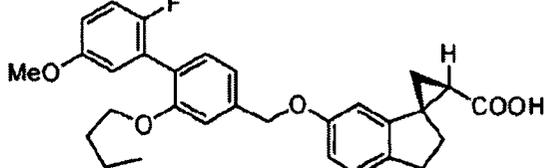
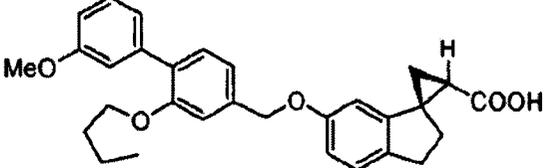
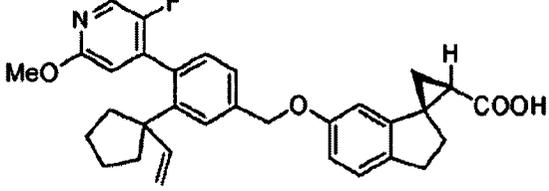
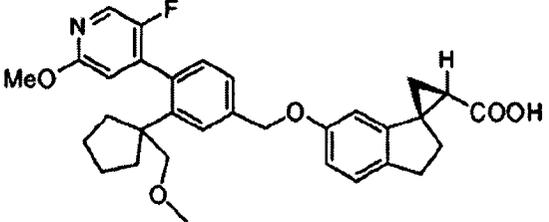
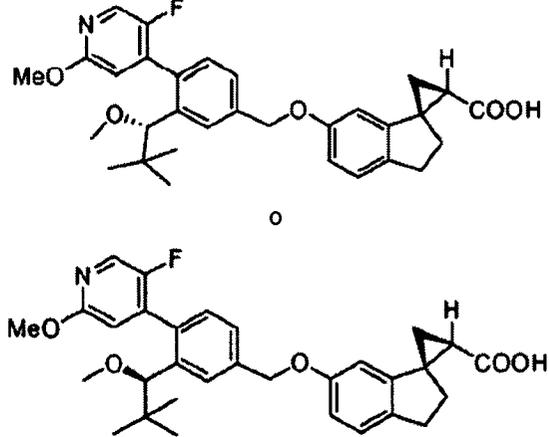
TABLA			
Datos de ensayo para GPR40 humano			
N.º	Estructura ^a	CE ₅₀ de aequorina ^{b,c}	CE ₅₀ de IP ₃ ^{c,d}
1		+++	+++++

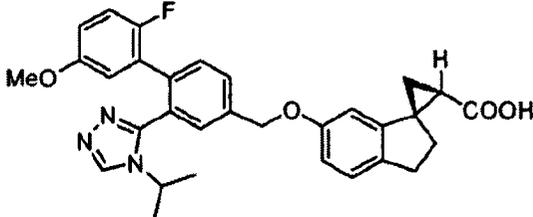
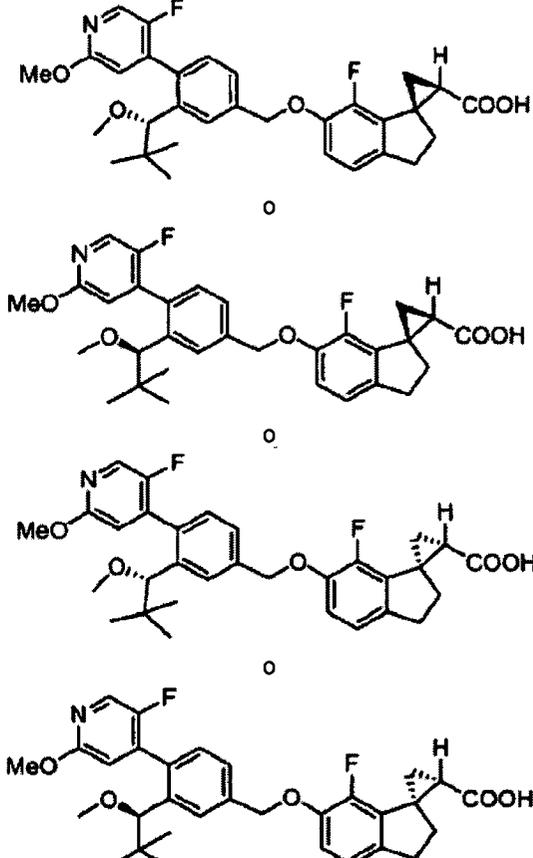
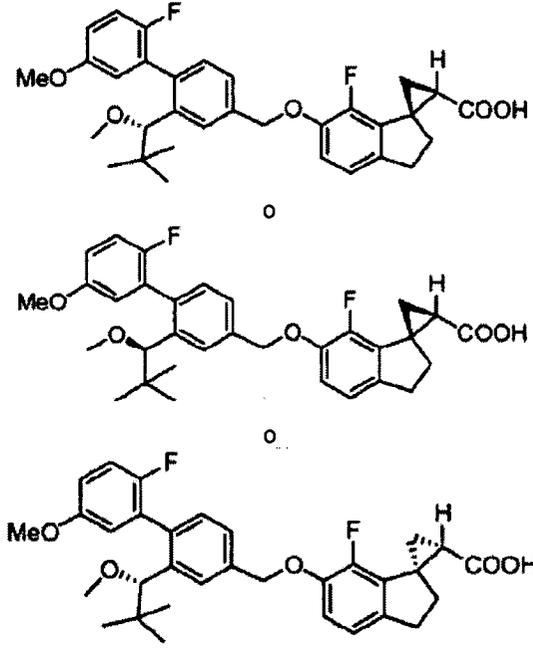
2		+	ND ^o
3		+	ND
4		++	ND
5		++	ND
6		+	ND
7		+	ND
8		+	ND
9		+++	++++

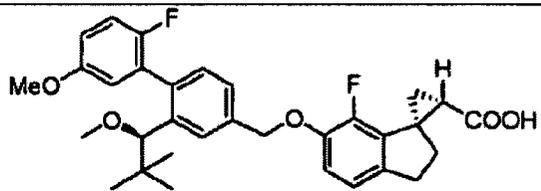
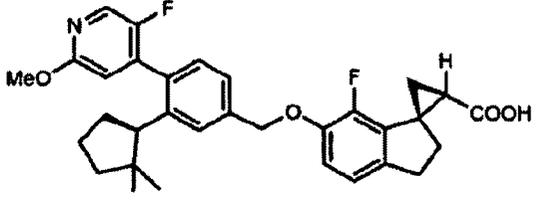
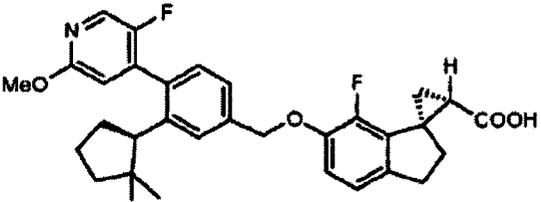
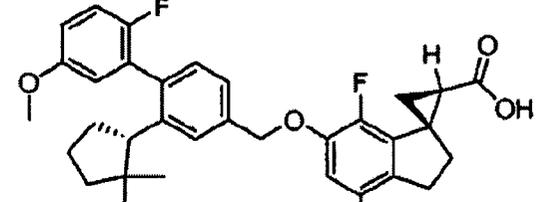
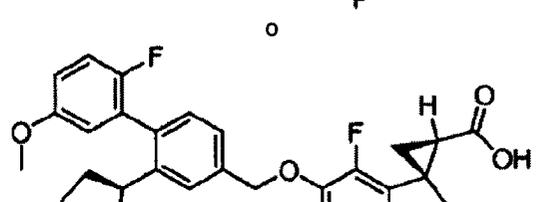
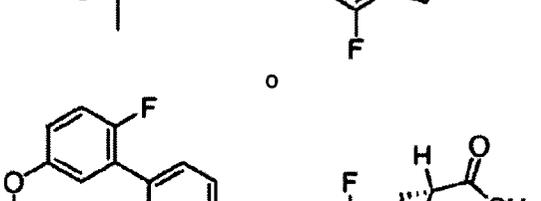
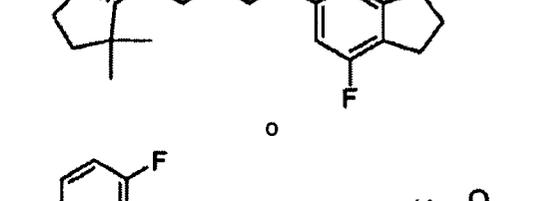
10	 o	+	ND
11	 o	++++	+++++
12	 o	++++	+++++
13		++++	+++++

<p>14</p>	 <p style="text-align: center;">o</p>	<p>+++</p>	<p>+++++</p>
<p>15</p>	 <p style="text-align: center;">o</p>	<p>++++</p>	<p>+++++</p>
<p>16</p>	 <p style="text-align: center;">o</p>	<p>++++</p>	<p>+++++</p>
<p>17</p>	 <p style="text-align: center;">o</p>	<p>++++</p>	<p>+++++</p>

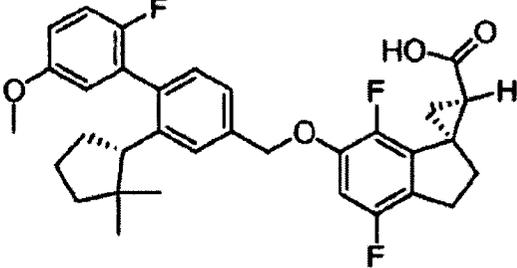
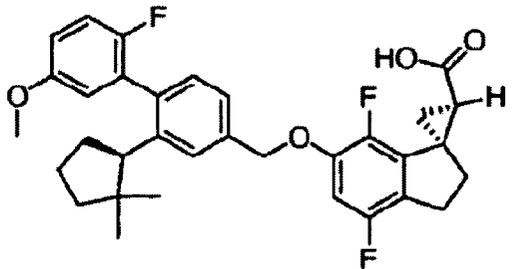
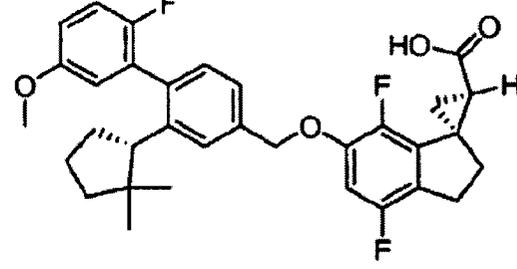
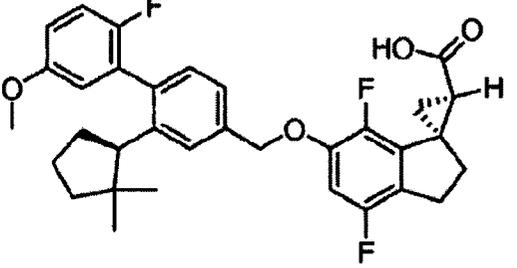
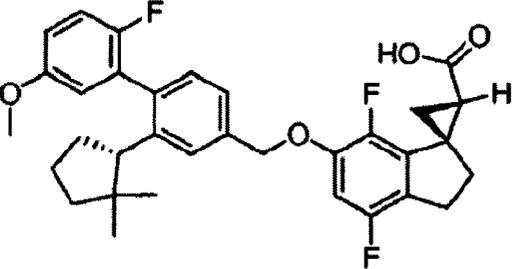
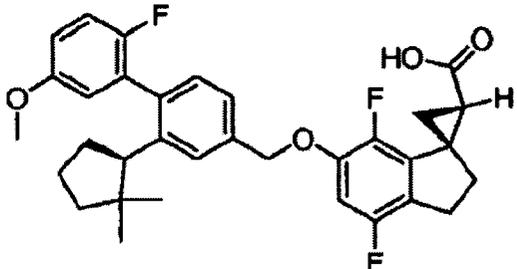
<p>++++</p>	<p>+++</p>		<p>22</p>
<p>ND</p>	<p>+++</p>		<p>21</p>
<p>++++</p>	<p>+++</p>		<p>20</p>
<p>+++++</p>	<p>++++</p>		<p>19</p>
<p>+++++</p>	<p>+++</p>		<p>18</p>
			

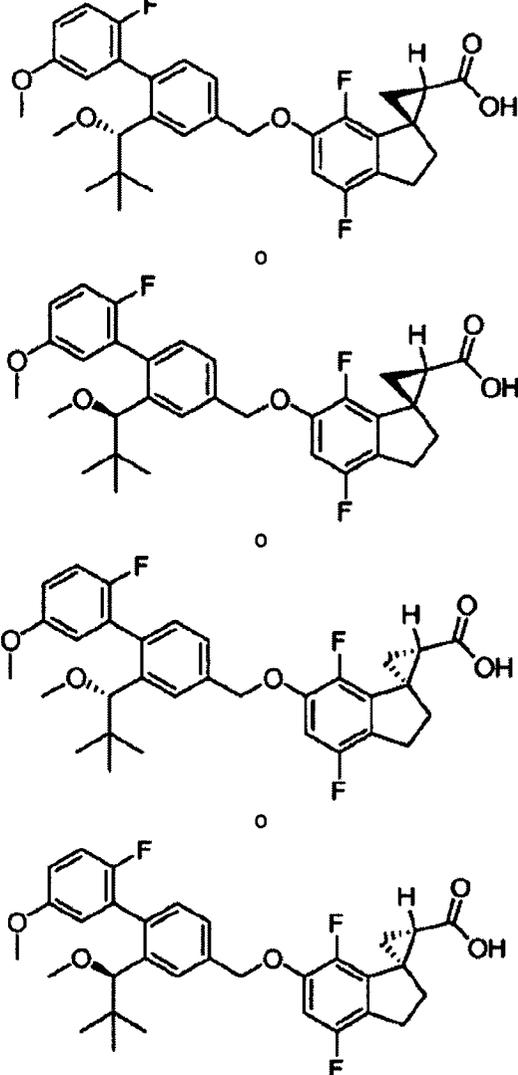
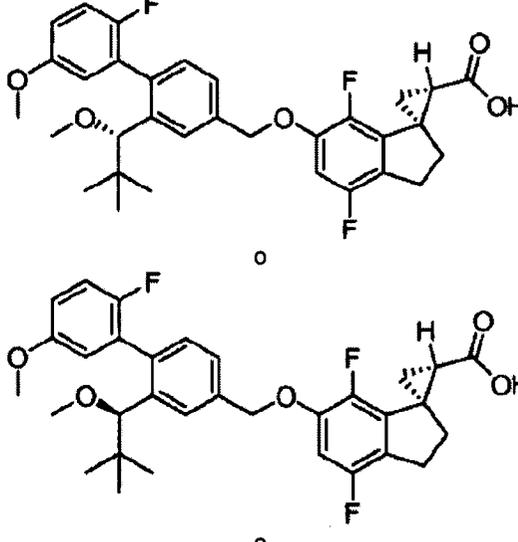
23		++	ND
24		+++	++++
25		+++	+++
26		++	ND
27		++	ND
28		+++	+++++

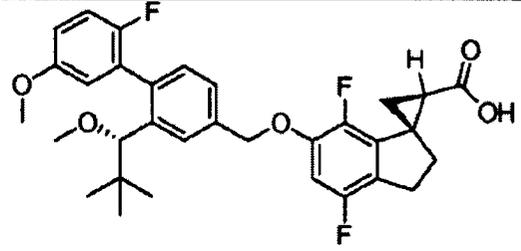
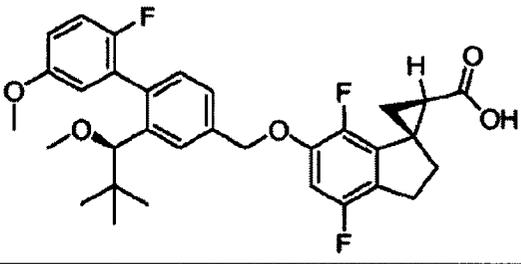
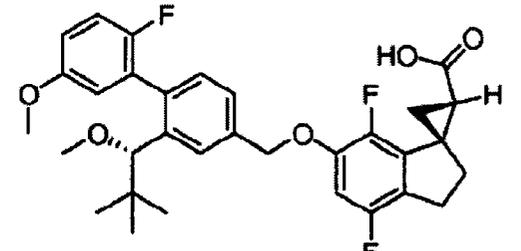
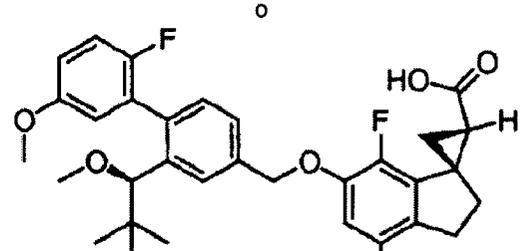
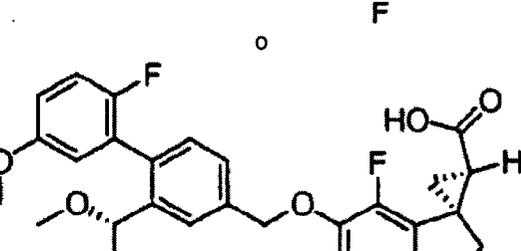
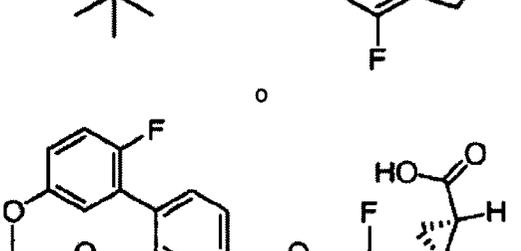
<p>29</p>		<p>+</p>	<p>ND</p>
<p>30</p>		<p>++++</p>	<p>+++++</p>
<p>31</p>		<p>++++</p>	<p>+++++</p>

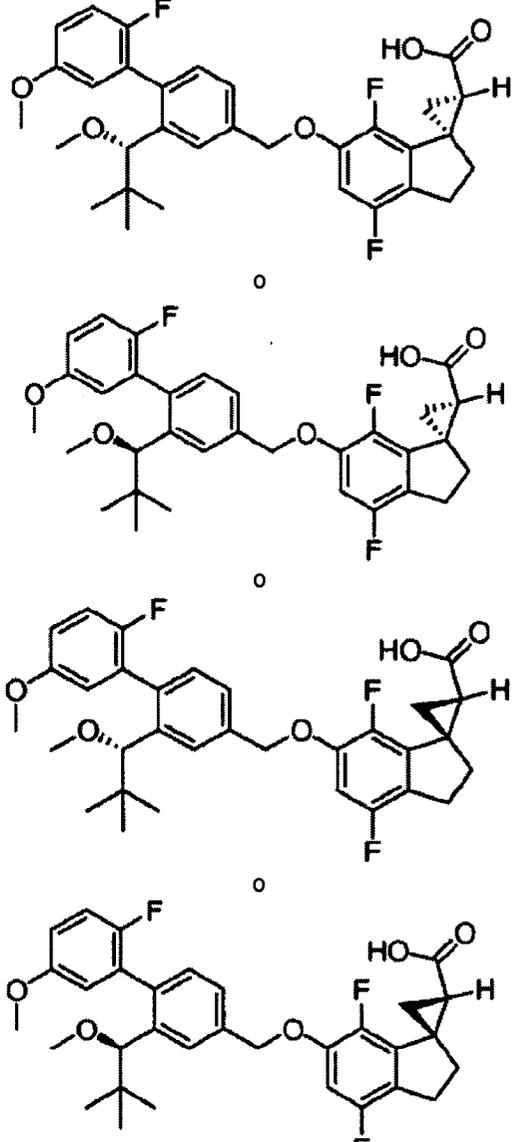
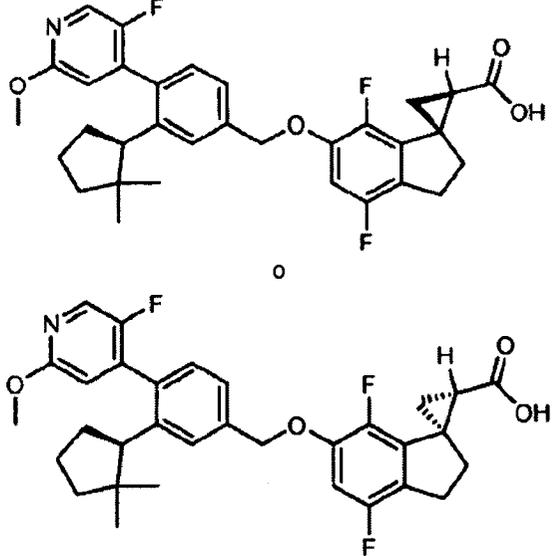
			
32	 <p style="text-align: center;">o</p> 	+++	+++++
33	 <p style="text-align: center;">o</p>  <p style="text-align: center;">o</p>  <p style="text-align: center;">o</p> 	+++	+++++

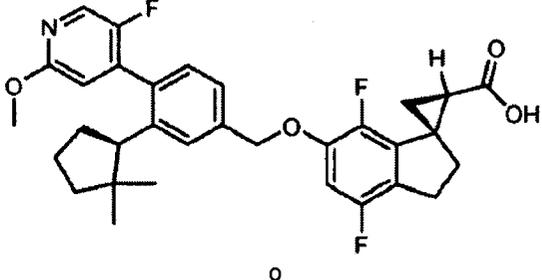
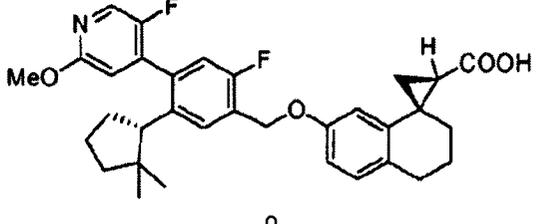
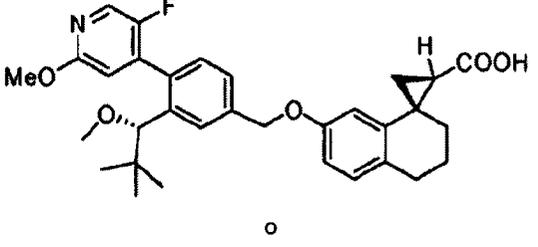
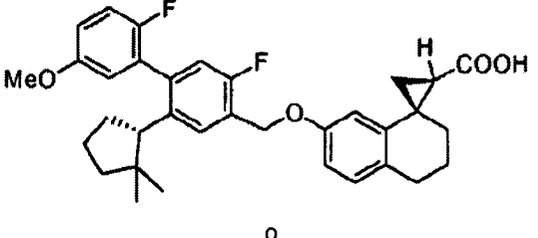
<p>34</p>	<p>Chemical structure 34: A complex molecule consisting of a 4-methoxyphenyl ring substituted with a fluorine atom at the 3-position, connected via a methylene bridge to a 2,6-difluorophenyl ring. This second phenyl ring is further connected via an ether linkage to a bicyclic system (indane derivative) which has a carboxylic acid group attached to the indane ring. The bicyclic system also features a fluorine atom at the 2-position and a hydrogen atom on the bridgehead carbon.</p>	<p>++</p>	<p>ND</p>
<p>35</p>	<p>Chemical structure 35: Similar to structure 34, but the carboxylic acid group is shown in its zwitterionic form as a carboxylate ion (HO-C(=O)-) with a hydrogen atom on the adjacent carbon of the bicyclic system.</p>	<p>+</p>	<p>ND</p>

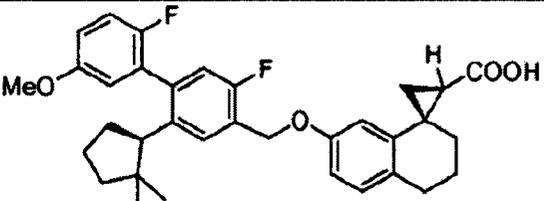
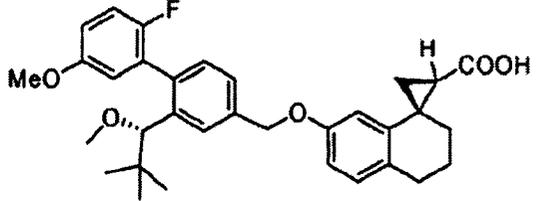
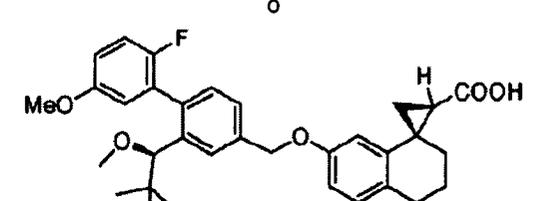
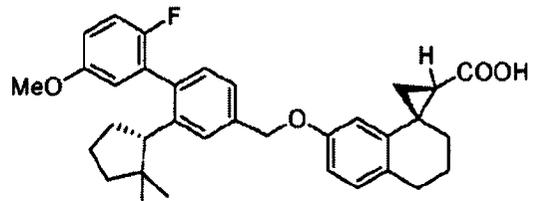
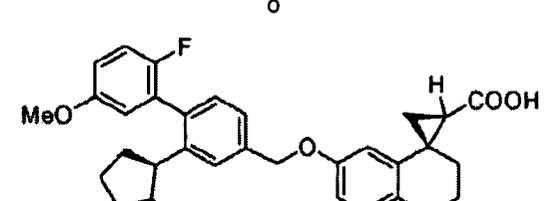
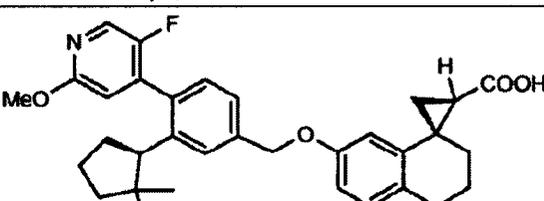
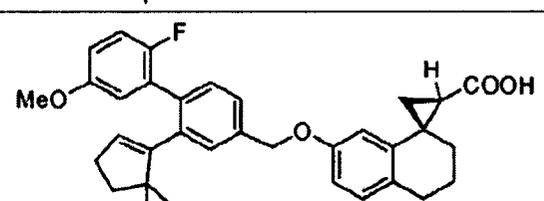
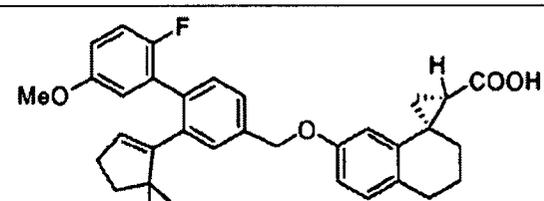
	 <p style="text-align: center;">o</p> 		
<p style="text-align: center;">36</p>	 <p style="text-align: center;">o</p>  <p style="text-align: center;">o</p>  <p style="text-align: center;">o</p> 	+	ND

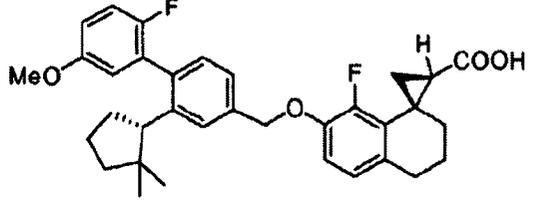
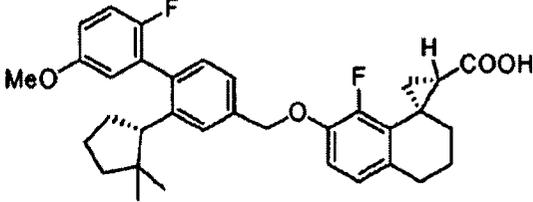
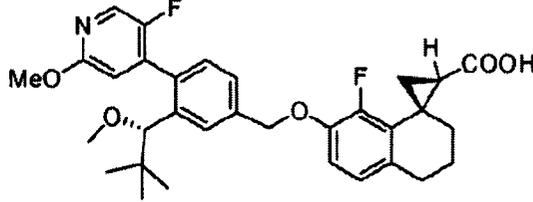
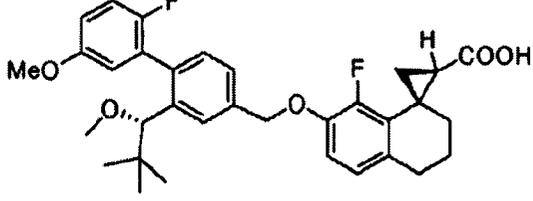
<p>37</p>	 <p>Chemical structure of compound 37, showing a complex molecule with multiple rings, fluorine atoms, a methoxy group, a tert-butyl group, and a cyclopropane ring with a carboxylic acid group.</p>	<p>++++</p>	<p>ND</p>
<p>38</p>	 <p>Chemical structure of compound 38, showing a complex molecule with multiple rings, fluorine atoms, a methoxy group, a tert-butyl group, and a cyclopropane ring with a carboxylic acid group.</p>	<p>++</p>	<p>ND</p>

	 <p style="text-align: center;">o</p> 		
<p style="text-align: center;">39</p>	 <p style="text-align: center;">o</p>  <p style="text-align: center;">o</p>  <p style="text-align: center;">o</p>  <p style="text-align: center;">o</p> 	<p style="text-align: center;">++</p>	<p style="text-align: center;">ND</p>

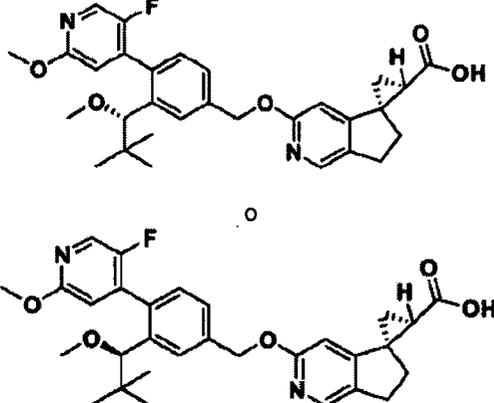
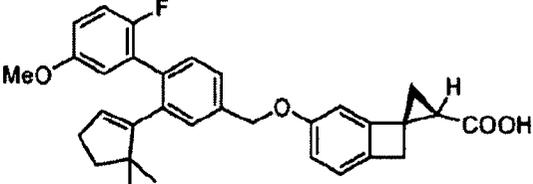
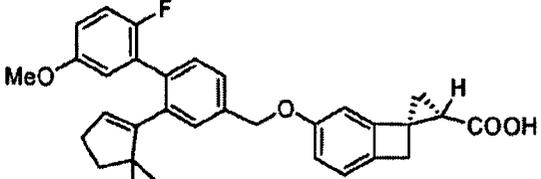
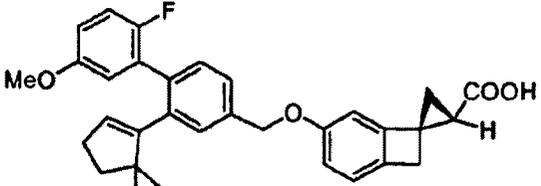
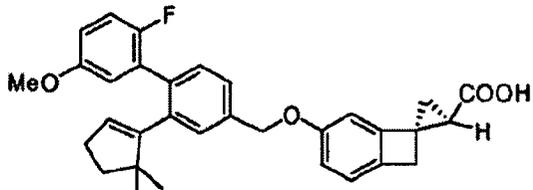
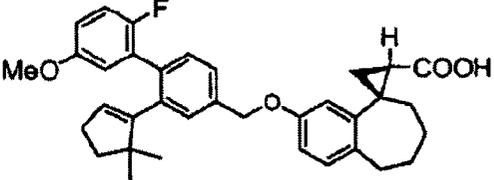
<p>40</p>		<p>++</p>	<p>ND</p>
<p>41</p>		<p>+++</p>	<p>+++++</p>

<p>42</p>	 <p style="text-align: center;">o</p>	<p>++</p>	<p>ND</p>
<p>43</p>	 <p style="text-align: center;">o</p>	<p>++++</p>	<p>ND</p>
<p>44</p>	 <p style="text-align: center;">o</p>	<p>++++</p>	<p>+++++</p>
<p>45</p>	 <p style="text-align: center;">o</p>	<p>+++</p>	<p>+++++</p>

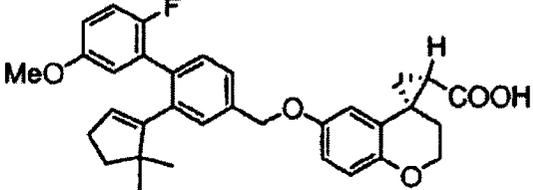
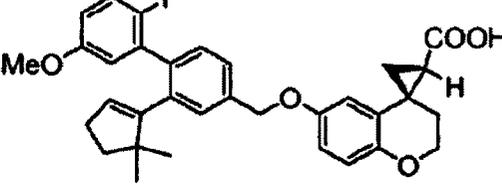
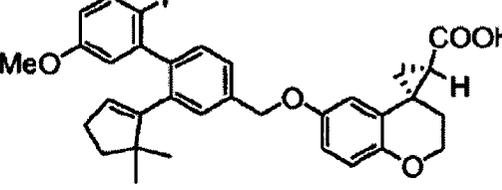
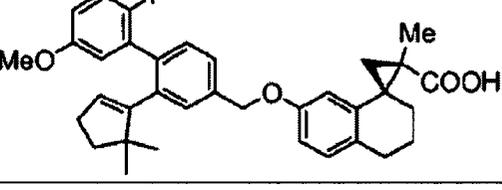
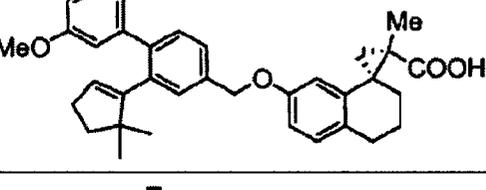
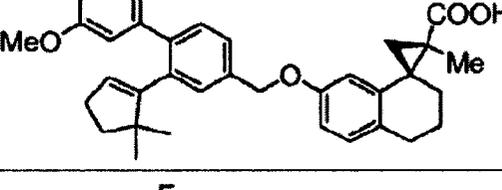
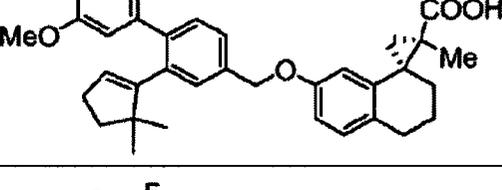
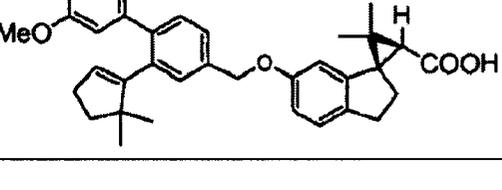
			
46	 	++++	+++++
47	 	++++	+++++
48		++++	+++++
49		+++	++++
50		+	ND

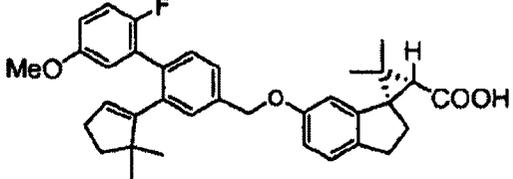
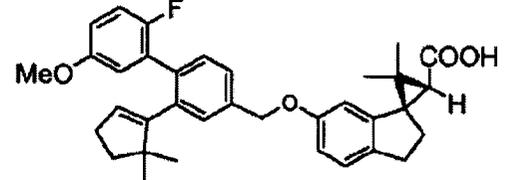
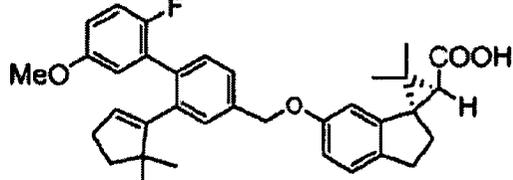
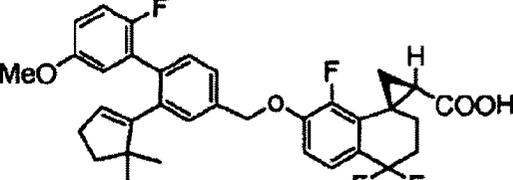
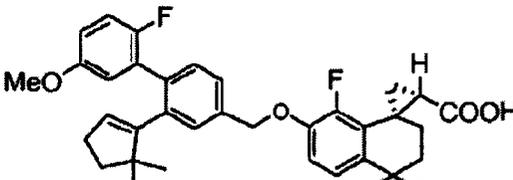
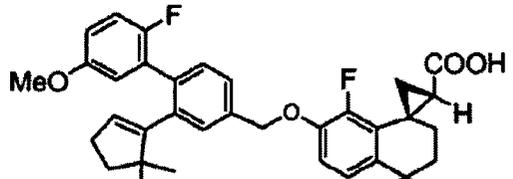
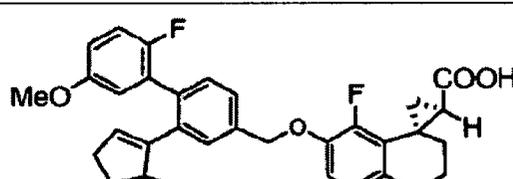
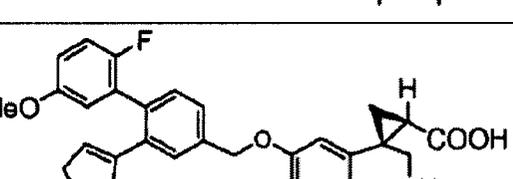
<p>51</p>	 <p style="text-align: center;">o</p>	<p>++++</p>	<p>+++++</p>
<p>52</p>	 <p style="text-align: center;">o</p>	<p>+</p>	<p>++</p>
<p>53</p>	 <p style="text-align: center;">o</p>	<p>++++</p>	<p>+++++</p>
<p>54</p>	 <p style="text-align: center;">o</p>	<p>++++</p>	<p>+++++</p>

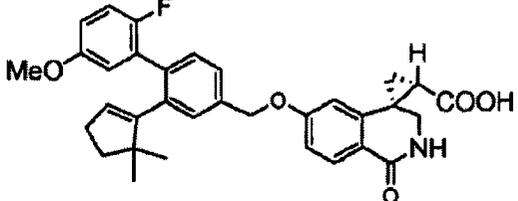
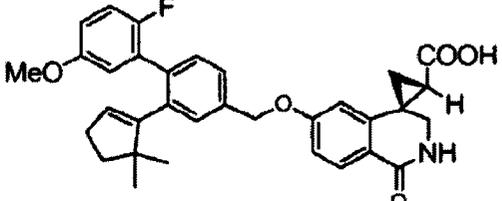
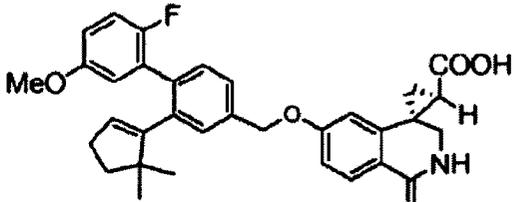
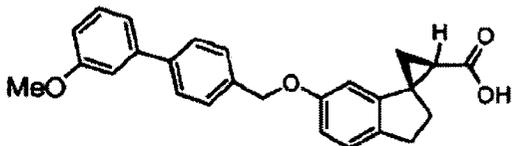
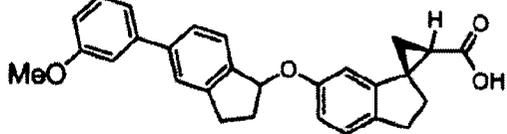
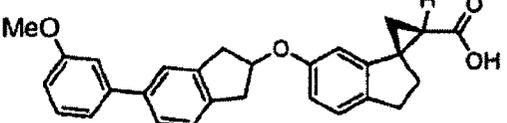
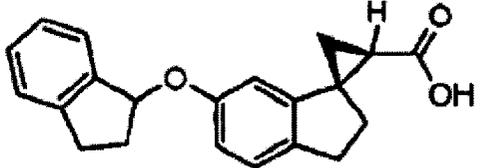
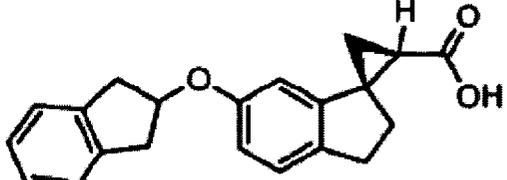
55		+++	+++++
56	<p style="text-align: center;">o</p>	+++	+++++
57	<p style="text-align: center;">o</p>	+++	+++++
58	<p style="text-align: center;">o</p>	+++	+++++

59		+++	+++
60		+++	++++
61		++	ND
62		+	ND
63		++	ND
<p>Los compuestos 64-103 se sintetizan usando la metodología descrita en el presente documento a partir de los productos intermedios descritos en el presente documento o sintetizados usando productos intermedios análogos a los descritos en el presente documento y sintetizados usando rutas análogas a partir de materiales de partida disponibles comercialmente.^f</p>			
64		ND	ND

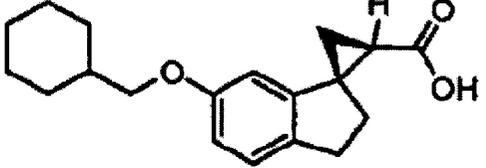
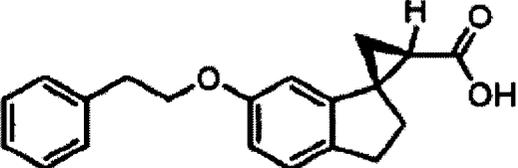
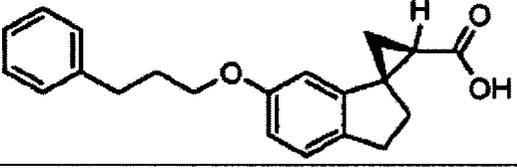
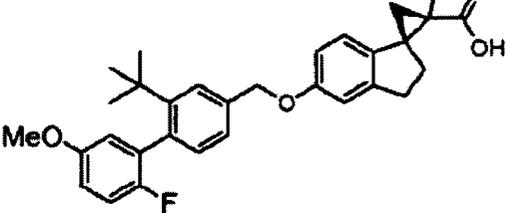
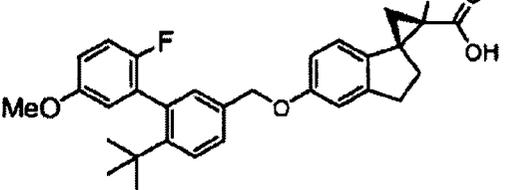
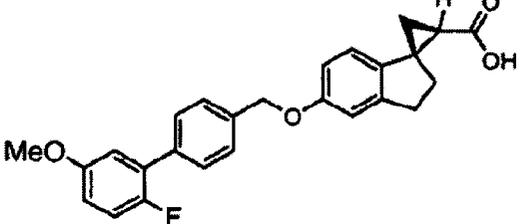
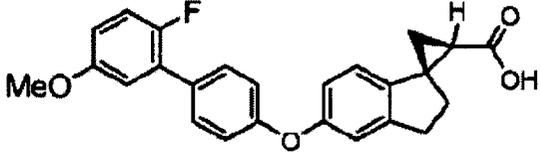
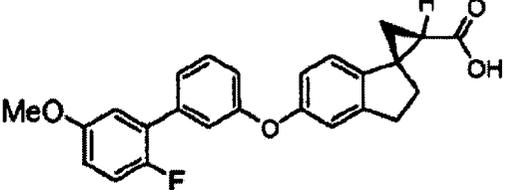
65		ND	ND
66		ND	ND
67		ND	ND
68		ND ^f	ND ^f
69		ND ^f	ND ^f
70		ND ^f	ND ^f
71		ND ^f	ND ^f
72		ND	ND

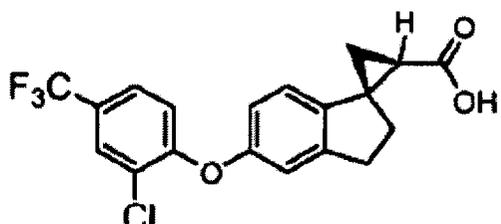
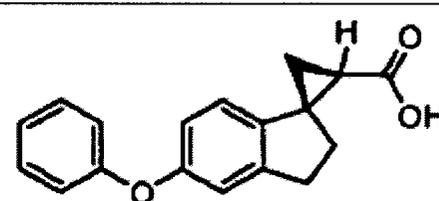
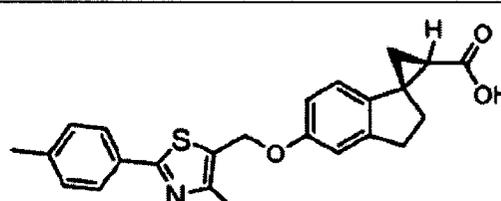
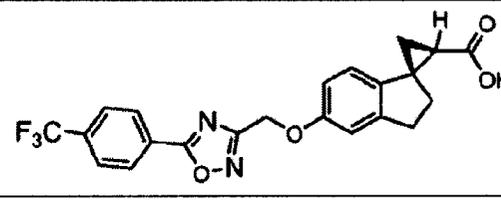
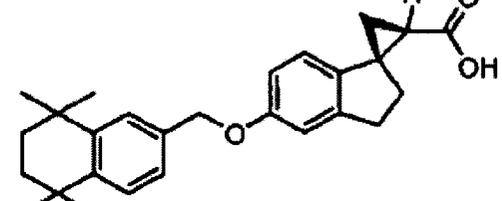
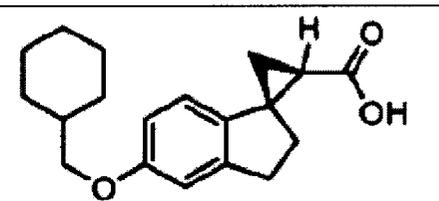
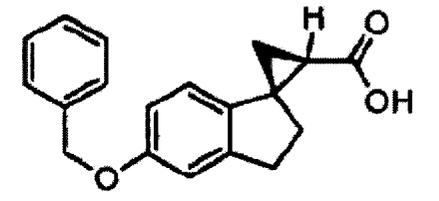
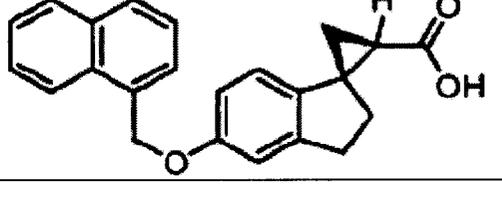
73		ND	ND
74		ND	ND
75		ND	ND
76		ND	ND
77		ND	ND
78		ND	ND
79		ND	ND
80		ND	ND

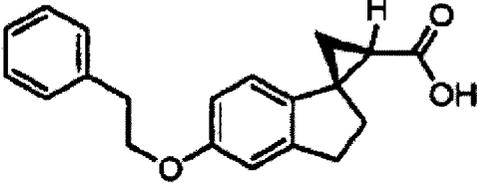
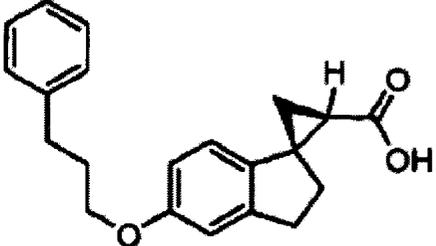
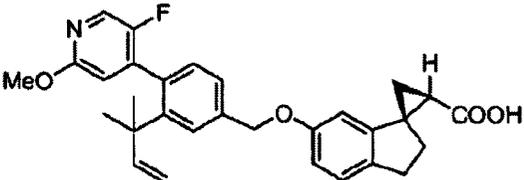
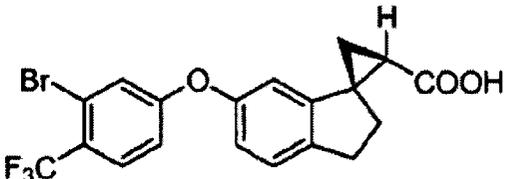
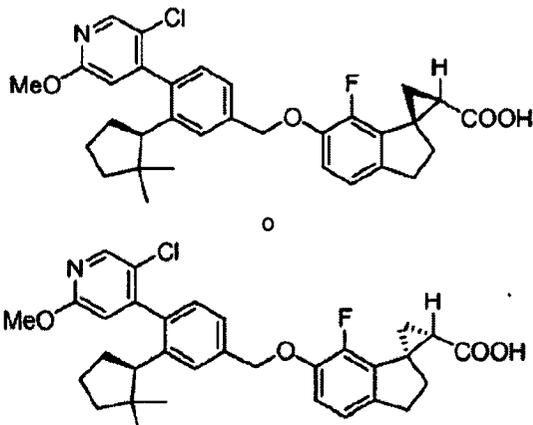
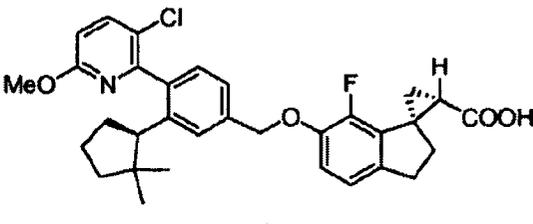
81		ND	ND
82		ND	ND
83		ND	ND
84		ND	ND
85		ND	ND
86		ND	ND
87		ND	ND
88		ND	ND

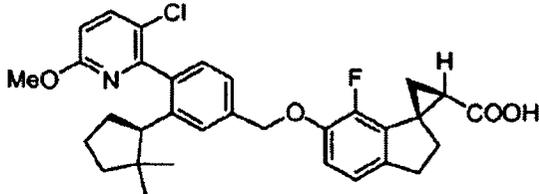
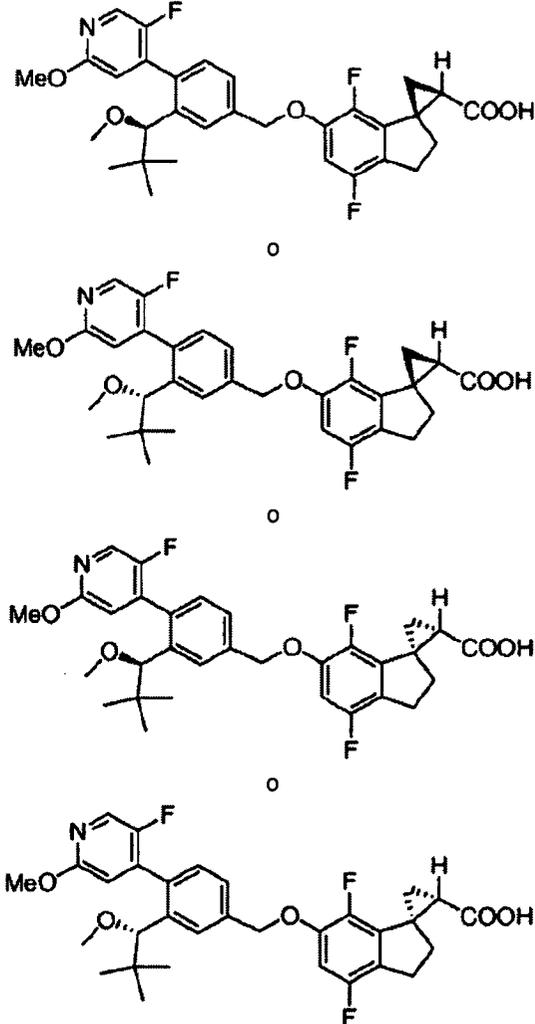
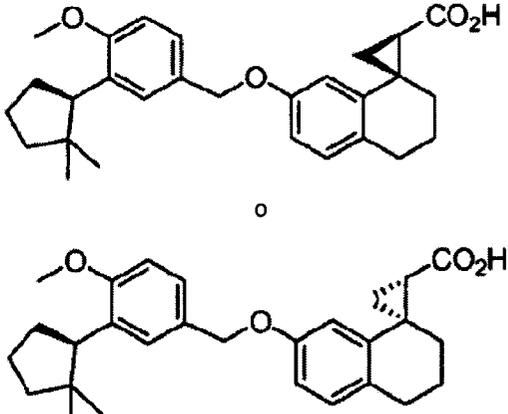
89		ND	ND
90		ND	ND
91		ND	ND
92		ND	ND
93		ND	ND
94		ND	ND
95		ND	ND
96		ND	ND

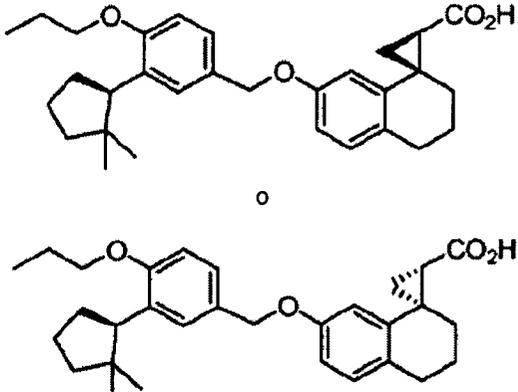
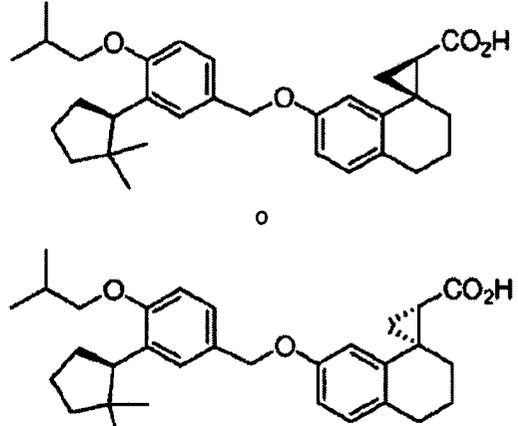
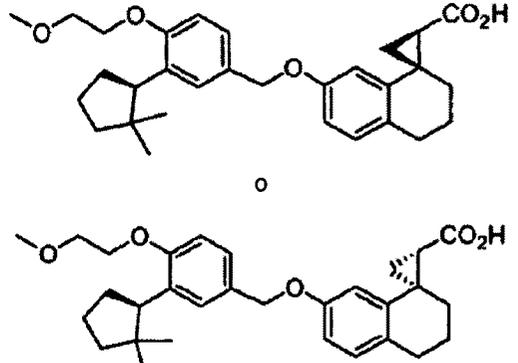
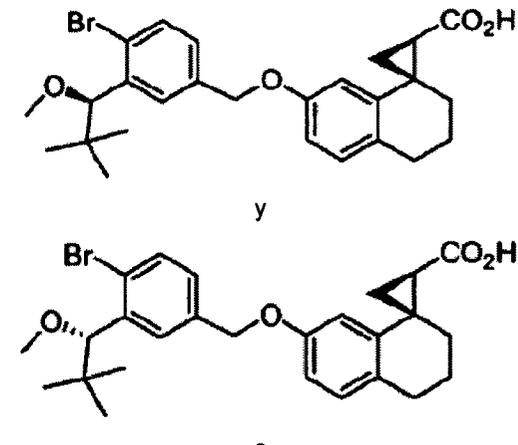
97		ND	ND
98		ND	ND
99		ND	ND
100		ND	ND
101		ND	ND
102		ND	ND
103		ND	ND
Se sintetizó el ejemplo 104 tal como se describe en el presente documento			
104		+	ND
Los compuestos 105-122 se sintetizan usando la metodología descrita en el presente documento a partir de los productos intermedios descritos en el presente documento o sintetizados usando productos intermedios análogos a los descritos en el presente documento y sintetizados usando rutas análogas a partir de materiales de partida disponibles comercialmente. ¹			

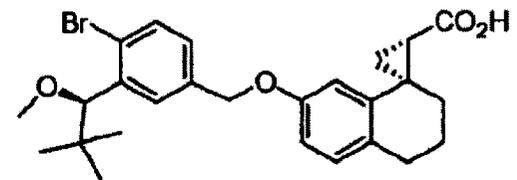
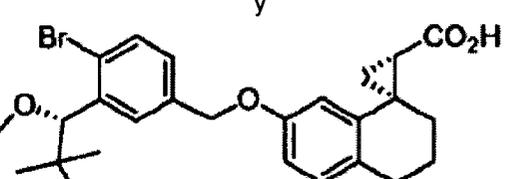
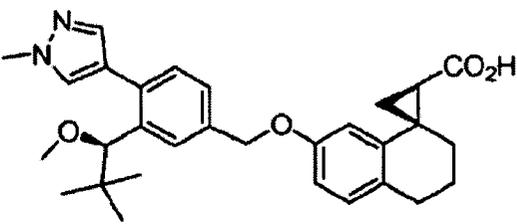
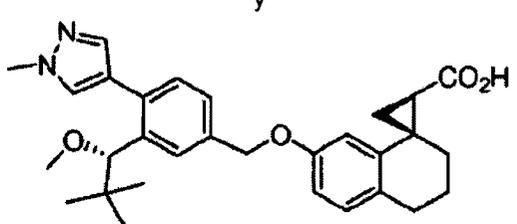
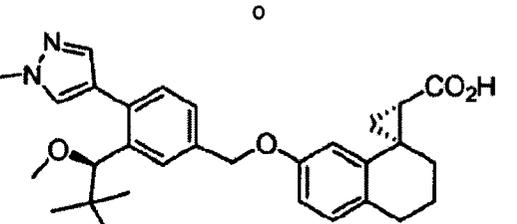
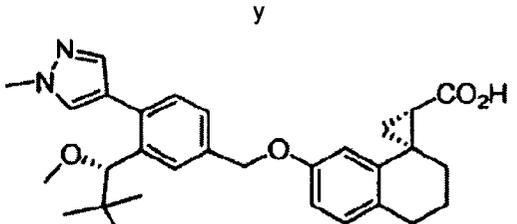
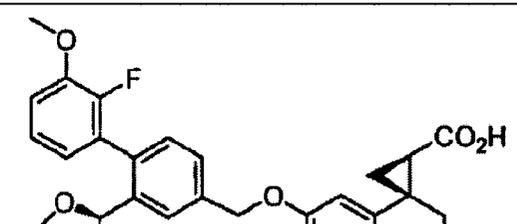
105		ND	ND
106		ND	ND
107		ND	ND
108		ND	ND
109		ND	ND
110		ND	ND
111		ND	ND
112		ND	ND

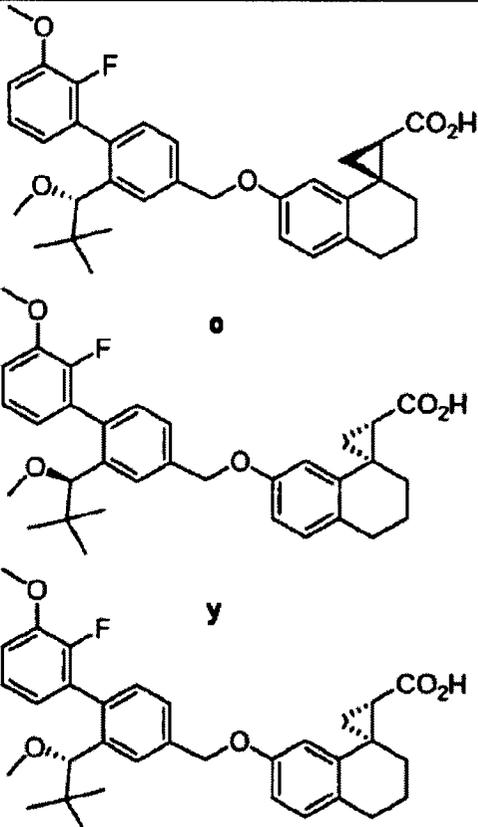
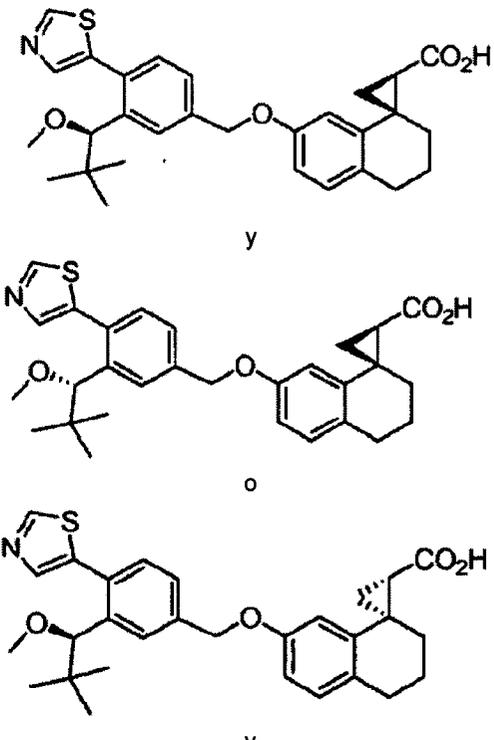
113		ND	ND
114		ND	ND
115		ND	ND
116		ND	ND
117		ND	ND
118		ND	ND
119		ND	ND
120		ND	ND

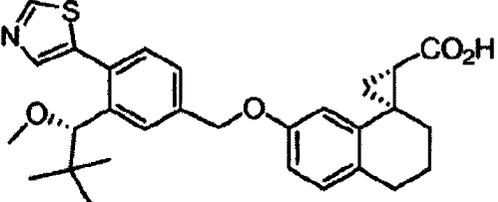
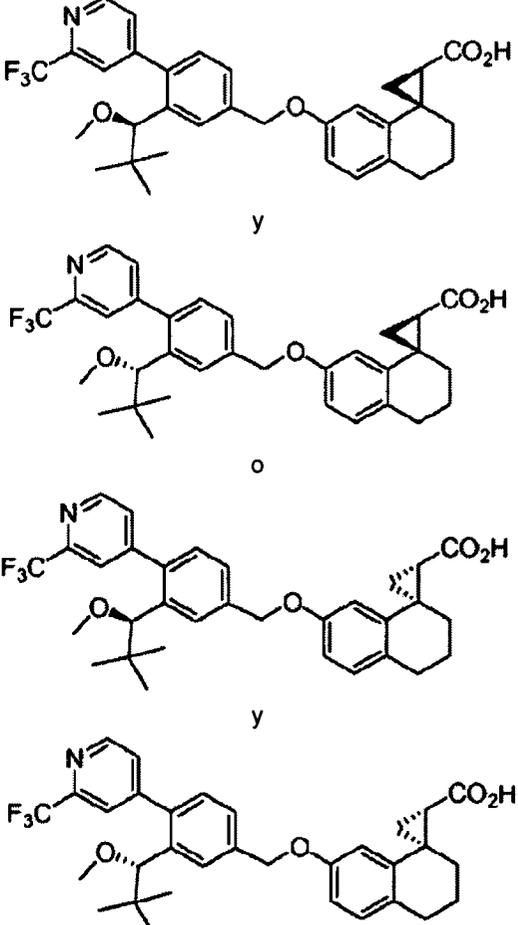
121		ND	ND
122		ND	ND
Se sintetizaron los siguientes compuestos tal como se describe en el presente documento.			
123		++	ND
124		++	ND
125		+++	++++
126		++	ND

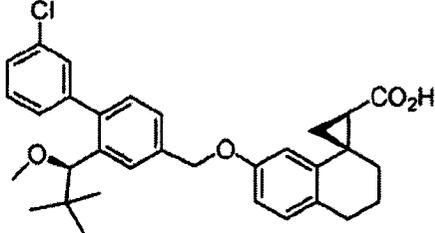
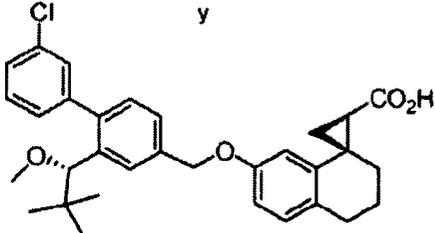
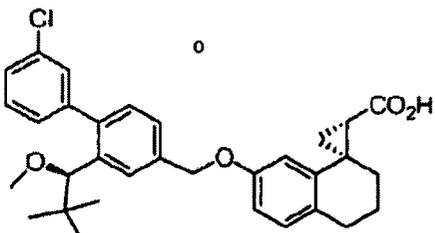
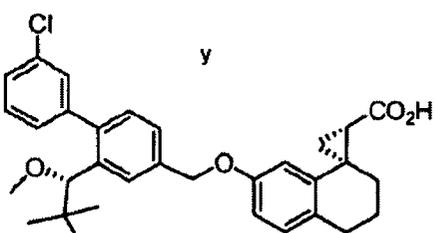
			
127		+++	+++++
128		++	ND

<p>129</p>		<p>++</p>	<p>+++</p>
<p>130</p>		<p>++</p>	<p>+++</p>
<p>131</p>		<p>++</p>	<p>+++</p>
<p>132</p>		<p>++</p>	<p>ND</p>

	 <p style="text-align: center;">y</p> 		
133	 <p style="text-align: center;">y</p>  <p style="text-align: center;">o</p>  <p style="text-align: center;">y</p> 	++	ND
134	 <p style="text-align: center;">y</p>	+++	++++

	 <p>Chemical structures showing a substituted benzene ring (with methoxy, fluorine, and tert-butyl groups) connected via a methylene bridge to a bicyclic system (with a carboxylic acid group). The structures are labeled 'o' and 'y'.</p>		
<p>135</p>	 <p>Chemical structures showing a benzimidazole ring system connected via a methylene bridge to a bicyclic system (with a carboxylic acid group). The structures are labeled 'y' and 'o'.</p>	<p>++</p>	<p>ND</p>

			
<p>136</p>	 <p style="text-align: center;">y</p> <p style="text-align: center;">o</p> <p style="text-align: center;">y</p> <p style="text-align: center;">y</p>	<p style="text-align: center;">++</p>	<p style="text-align: center;">ND</p>

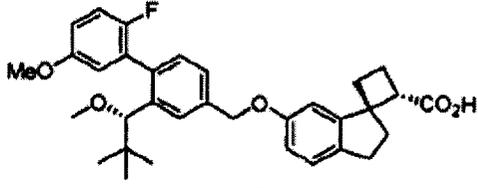
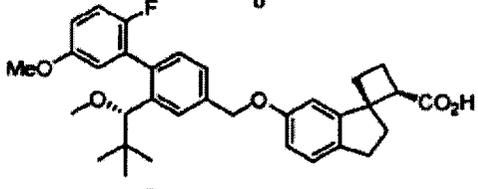
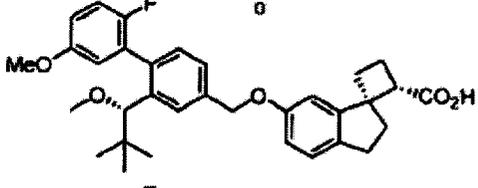
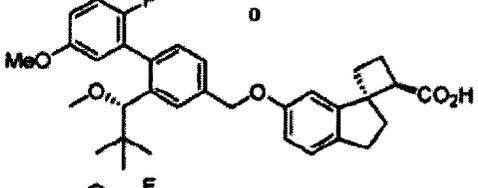
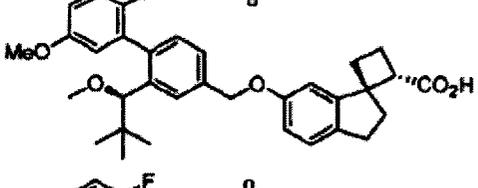
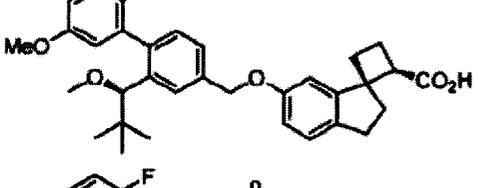
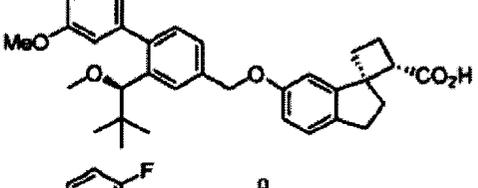
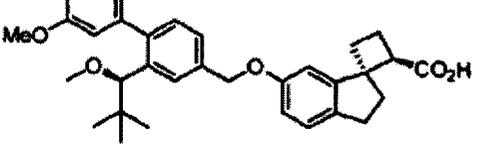
<p>137</p>	 <p style="text-align: center;">y</p>	<p>+++</p>	<p>++++</p>
	 <p style="text-align: center;">y</p>		
	 <p style="text-align: center;">o</p>		
	 <p style="text-align: center;">y</p>		

<p>138</p>	<p>y</p>	<p>++</p>	<p>ND</p>
	<p>y</p>		
	<p>o</p>		
	<p>y</p>		

<p>139</p>	<p style="text-align: center;">y</p>	<p>+++</p>	<p>+++++</p>
	<p style="text-align: center;">y</p>		
	<p style="text-align: center;">o</p>		
	<p style="text-align: center;">y</p>		

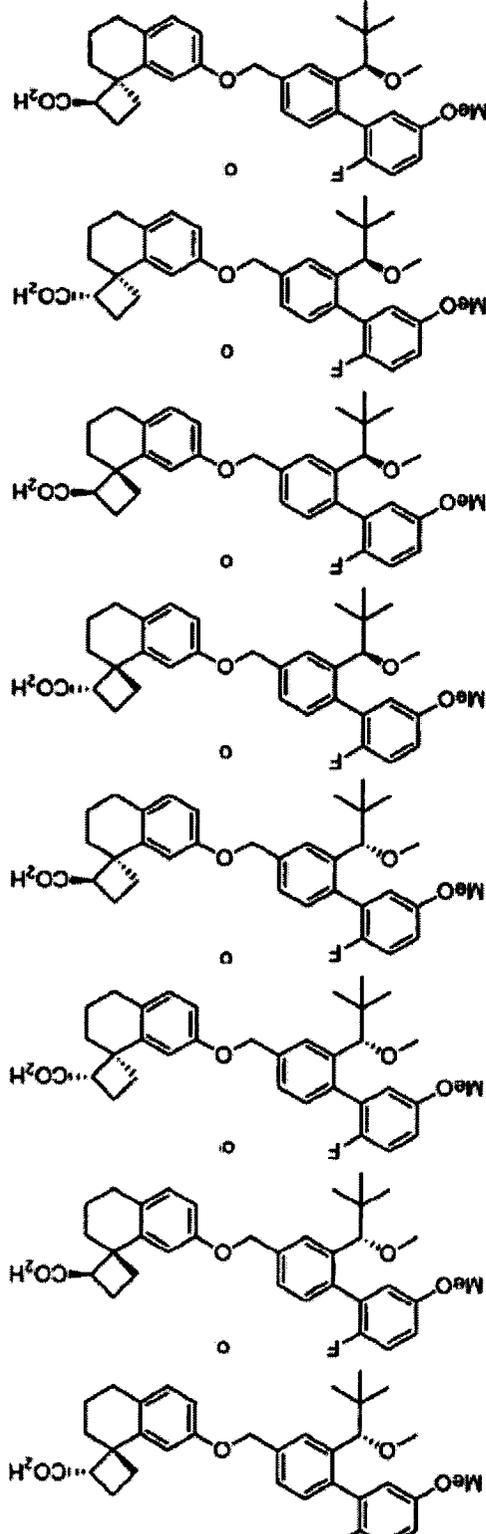
	<p style="text-align: center;">o</p>		
140	<p style="text-align: center;">o</p>	+++	ND
	<p style="text-align: center;">o</p>		
	<p style="text-align: center;">o</p>		
	<p style="text-align: center;">o</p>		

140 continuación			
141	Diastereómero de 140	+++	ND
142	Diastereómero de 140	+++	ND
143	Diastereómero de 140	++	ND
144	Diastereómero de 140	+++	++++

<p>145</p>		<p>++</p>	<p>ND</p>
			
			
			
			
			
			
			

<p>146</p>		<p>+++</p>	<p>ND</p>
<p>147</p>	<p>Diastereómero de 145</p>	<p>+++</p>	
<p>148</p>	<p>Diastereómero de 146</p>	<p>+++</p>	<p>++++</p>
<p>149</p>	<p>Diastereómero de 145</p>	<p>+++</p>	<p>+++++</p>
<p>150</p>		<p>+++</p>	<p>+++++</p>

<p>151</p>		<p>+</p>	<p>++++</p>

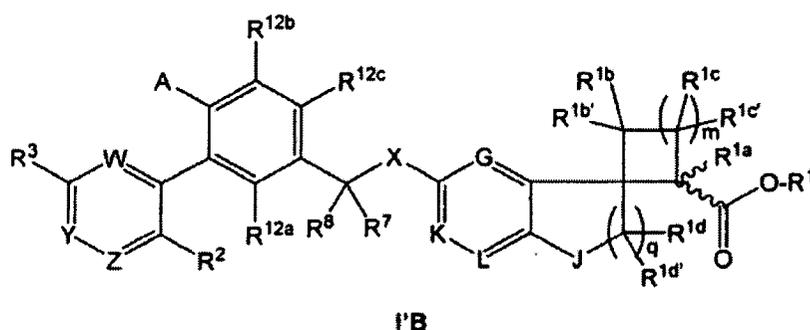
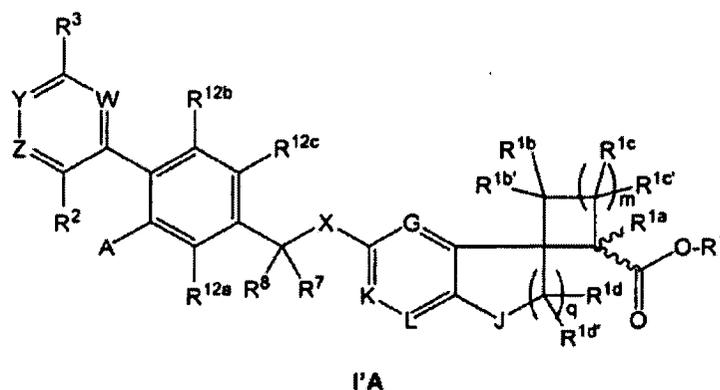
<p>ND</p>	<p>++</p>		<p>152</p>
-----------	-----------	---	------------

<p>153</p>		<p>++</p>	<p>ND</p>
<p>154</p>		<p>+++</p>	<p>++++</p>
<p>155</p>	<p>Diastereómero de 152</p>	<p>+++</p>	<p>+++++</p>
<p>156</p>	<p>Diastereómero de 153</p>	<p>+++</p>	<p>++++</p>
<p>157</p>	<p>Diastereómero de 152</p>	<p>++</p>	<p>ND</p>

158		+++	++++										
<p>^a Cuando está presente, el enlace "~~~~" indica que están presentes una mezcla de estereoisómeros en el compuesto a modo de ejemplo o indica una mezcla de isómeros cis y trans cuando está unido a un doble enlace.</p> <p>^b Datos del ensayo de aequorina</p> <p>^c Intervalos de CE_{50}:</p> <table style="margin-left: 20px;"> <tbody> <tr> <td>+</td> <td>$CE_{50} > 10 \mu M$</td> </tr> <tr> <td>++</td> <td>$1 \mu M \leq CE_{50} \leq 10 \mu M$</td> </tr> <tr> <td>+++</td> <td>$0,1 \mu M \leq CE_{50} \leq 1 \mu M$</td> </tr> <tr> <td>++++</td> <td>$0,01 \mu M \leq CE_{50} \leq 0,1 \mu M$</td> </tr> <tr> <td>+++++</td> <td>$CE_{50} < 0,01 \mu M$</td> </tr> </tbody> </table> <p>^d Datos del ensayo de fosfato de inositol</p> <p>^e ND significa no determinado</p> <p>^f Se sintetizó uno de los ejemplos 68, 69, 70 y 71 (véase el ejemplo 151)</p>				+	$CE_{50} > 10 \mu M$	++	$1 \mu M \leq CE_{50} \leq 10 \mu M$	+++	$0,1 \mu M \leq CE_{50} \leq 1 \mu M$	++++	$0,01 \mu M \leq CE_{50} \leq 0,1 \mu M$	+++++	$CE_{50} < 0,01 \mu M$
+	$CE_{50} > 10 \mu M$												
++	$1 \mu M \leq CE_{50} \leq 10 \mu M$												
+++	$0,1 \mu M \leq CE_{50} \leq 1 \mu M$												
++++	$0,01 \mu M \leq CE_{50} \leq 0,1 \mu M$												
+++++	$CE_{50} < 0,01 \mu M$												

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I'A o I'B:



o una sal, un estereoisómero o una mezcla farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

5 G se selecciona de N o CR^{11a};

K se selecciona de N o CR^{11b};

L se selecciona de N o CR^{11c};

en la que 0 ó 1 de G, L y K es N;

X es O;

10 J es CH₂;

W, Y y Z se seleccionan de N o CR¹³, en la que 0, 1 ó 2 de W, Y y Z es N; y además en la que Z no es N si R² es -F; y A y W, cuando W es C, pueden unirse entre sí para formar un anillo que tiene de 5 a 7 miembros de anillo de los cuales 0 ó 1 es un heteroátomo seleccionado de N, O o S y además en la que el anillo que tiene de 5 a 7 miembros de anillo está opcionalmente sustituido con -alquilo (C₁-C₈), -alqueno (C₁-C₈), -OH, -O-alquilo (C₁-C₈), -O-alqueno (C₁-C₈) o halo;

A se selecciona de -H, -alquilo (C₁-C₁₂); -alqueno (C₂-C₁₂); -alquil (C₁-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄); -alquil (C₁-C₁₂)-OH; -alquil (C₁-C₁₂)-O-alqueno (C₂-C₄); -alqueno (C₂-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄); -alqueno (C₂-C₁₂)-OH; -alqueno (C₂-C₁₂)-O-alqueno (C₂-C₄); -O-alquilo (C₁-C₁₂); -O-alqueno (C₂-C₁₂); -O-alquil (C₁-C₄)-arilo; -S-alquilo (C₁-C₁₂); -S-alqueno (C₂-C₁₂); -S(O)-alquilo (C₁-C₁₂); -S(O)-alqueno (C₂-C₁₂); -S(O)₂-alquilo (C₁-C₁₂); -S(O)₂-alqueno (C₂-C₁₂); un heterociclo que comprende de 4 a 7 miembros de anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N, O o S, en el que el heterociclo tiene 0 ó 1 doble enlace entre miembros de anillo y no está sustituido o está sustituido con desde 1 hasta 4 grupos alquilo (C₁-C₂); un -alquil (C₁-C₄)-heterociclilo en el que el heterociclilo del -alquil (C₁-C₄)-heterociclilo comprende de 4 a 7 miembros de anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N, O o S en el que el heterociclo tiene 0 ó 1 doble enlace entre miembros de anillo y no está sustituido o está sustituido con desde 1 hasta 4 grupos alquilo (C₁-C₂); o un -O-heterociclilo en el que el heterociclilo del -O-heterociclilo comprende de 4 a 7 miembros de anillo de los cuales 1 ó 2 son heteroátomos seleccionados de N, O o S, en el que el heterociclo tiene 0 ó 1 doble enlace entre miembros de anillo y no está sustituido o está sustituido con desde 1 hasta 4 grupos alquilo (C₁-C₂); en el que además los grupos alquilo y alqueno de -alquilo (C₁-C₁₂), -alqueno (C₂-C₁₂), -alquil (C₁-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₁-C₁₂)-O-H, -alquil (C₁-C₁₂)-O-alqueno

(C₂-C₄), -alquenil (C₂-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquenil (C₂-C₁₂)-OH, -alquenil (C₂-C₁₂)-O-alqueno (C₂-C₄), -O-alquilo (C₁-C₁₂), -O-alqueno (C₂-C₁₂) y -O-alquil (C₁-C₄)-arilo no están sustituidos o están sustituidos con desde 1 hasta 4 sustituyentes seleccionados de -F, -Cl, -OH, (=O), -NH₂, NH-alquilo (C₁-C₄), -N(alquilo (C₁-C₄))₂, arilo, -alquilo (C₁-C₂) no sustituido u -O-alquilo (C₁-C₂) no sustituido;

5 R¹ es H o -alquilo (C₁-C₆);

R^{1a} se selecciona de -H y -alquilo (C₁-C₄);

R^{1b} se selecciona de -H y -alquilo (C₁-C₄);

R^{1b'} se selecciona de -H y -alquilo (C₁-C₄);

R^{1c} se selecciona de -H y -alquilo (C₁-C₄);

10 R^{1c'} se selecciona de -H y -alquilo (C₁-C₄);

R^{1d} se selecciona en cada caso independientemente de -H, -F y -alquilo (C₁-C₄);

R^{1d'} se selecciona en cada caso independientemente de -H, -F y -alquilo (C₁-C₄);

R² se selecciona de -H, -F, -CF₃, -Cl u -O-alquilo (C₁-C₆);

R³ es -H, -F, -Cl, -OH, -alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo (C₁-C₃) o -S-alquilo (C₁-C₂);

15 R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente de -H y -alquilo (C₁-C₄);

R^{11a}, R^{11b} y R^{11c} se seleccionan independientemente de -H, -F, -Cl, -alquilo (C₁-C₄) u -O-alquilo (C₁-C₄);

R^{12a}, R^{12b} y R^{12c} se seleccionan independientemente de -H, -F, -Cl, -alquilo (C₁-C₄) u -O-alquilo (C₁-C₄);

R¹³ se selecciona de -H, -F, -alquilo (C₁-C₄) y -O-alquilo (C₁-C₄);

m es 0 ó 1; y

20 q se selecciona de 0, 1, 2 ó 3,

en la que  indica que R^{1a} y -C(=O)-O-R¹ pueden estar unidos a cualquier lado del anillo al que está unido  y se permite una estereoquímica o bien R o bien S;

25 en la que el término "alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, o cíclico, o combinación de los mismos, que está completamente saturado, que tiene el número de átomos de carbono indicado; y

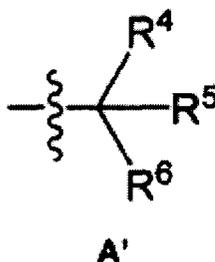
en la que el término "alqueno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada, o cíclico, o combinación de los mismos, que puede estar mono o poliinsaturado, que tiene el número de átomos de carbono indicado y uno o más dobles enlaces.

30 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R³ se selecciona de -OH, -O-alquilo (C₁-C₂) o -S-alquilo (C₁-C₂).

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R³ es metoxilo.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que A se selecciona de alquilo (C₃-C₁₀) o alqueno (C₄-C₁₀).

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que A es un grupo de fórmula A'

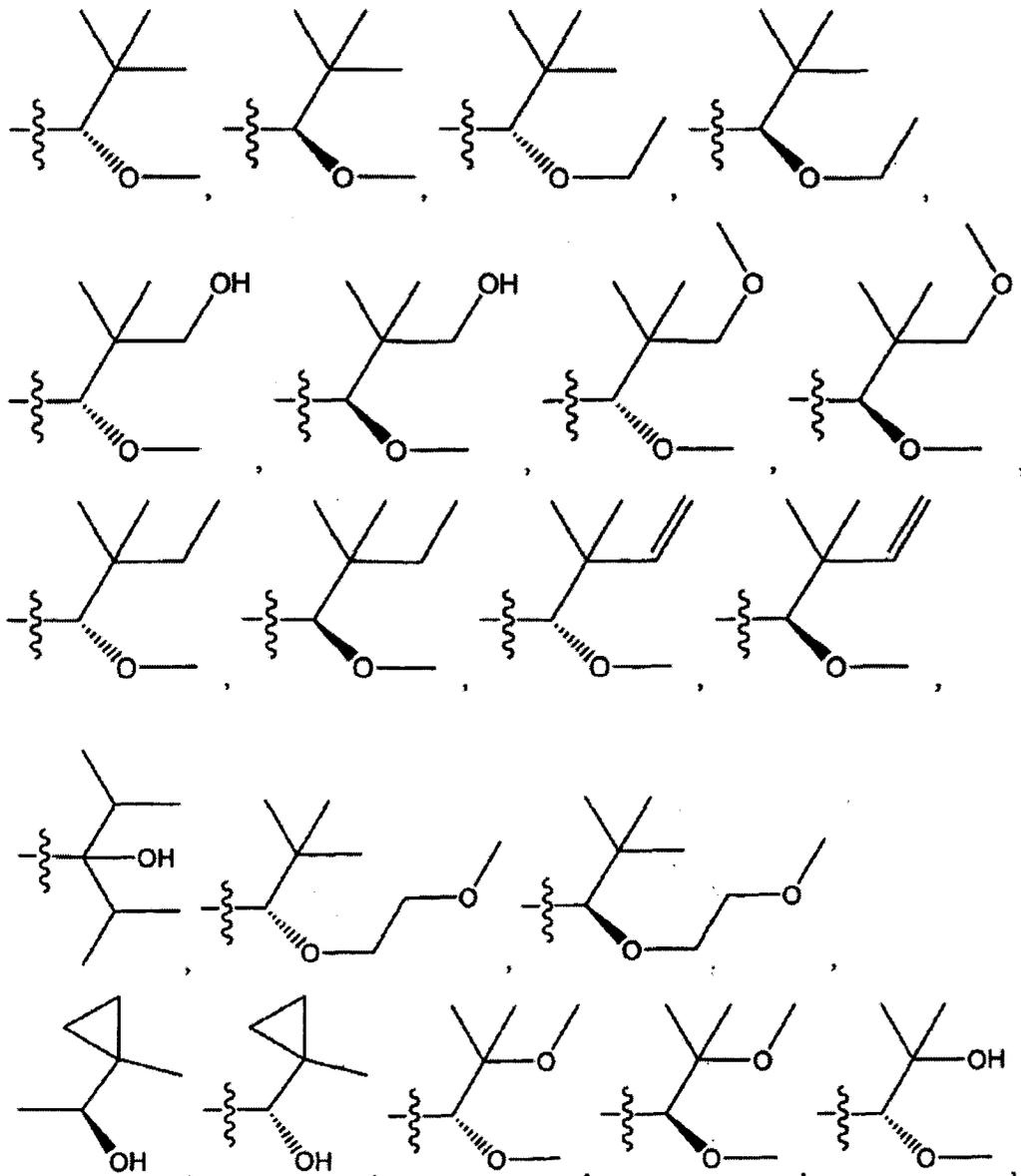


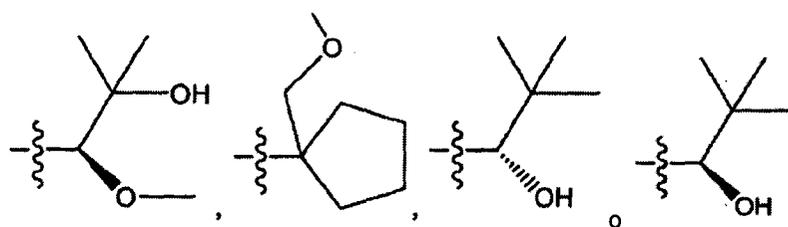
35

en la que la línea ondulada indica el punto de unión; y

R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de H, F, alquilo (C₁-C₄), en la que al menos dos de R⁴, R⁵ y R⁶ son distintos de H; o dos o tres de R⁴, R⁵ y R⁶ se unen entre sí para formar un anillo monocíclico o bicíclico, de 3-8 miembros, saturado o parcialmente insaturado, opcionalmente sustituido.

- 5 6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que A se selecciona de -alquilo (C₄-C₁₂), -alquenoilo (C₄-C₁₂), -alquil (C₃-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₃-C₁₂)-OH, -alquenoil (C₃-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquenoil (C₃-C₁₂)-OH, -O-alquilo (C₄-C₁₂), -O-alquenoilo (C₄-C₁₂), un heterociclo de 4 a 7 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N u O, en el que el heterociclo comprende 0 ó 1 doble enlace entre miembros de anillo y no está sustituido o está sustituido con desde 1 hasta 4 grupos alquilo (C₁-C₂), un -alquil (C₁-C₄)-heterociclilo en el que el heterociclilo del -alquil (C₁-C₄)-heterociclilo es un heterociclo de 4 a 7 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N u O, en el que el heterociclo comprende 0 ó 1 doble enlace entre miembros de anillo y no está sustituido o está sustituido con desde 1 hasta 4 grupos alquilo (C₁-C₂) o un -O-heterociclilo en el que el heterociclilo del -O-heterociclilo es un heterociclo de 4 a 7 miembros que comprende 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N u O, en el que el heterociclo comprende 0 ó 1 doble enlace entre miembros de anillo y no está sustituido o está sustituido con desde 1 hasta 4 grupos alquilo (C₁-C₂), en el que además los grupos alquilo y alquenoilo de -alquilo (C₄-C₁₂), -alquenoilo (C₄-C₁₂), -alquil (C₃-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquil (C₃-C₁₂)-O-H, -alquenoil (C₃-C₁₂)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquenoil (C₃-C₁₂)-OH, -O-alquilo (C₄-C₁₂) u -O-alquenoilo (C₄-C₁₂) no están sustituidos o están sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados de -F, -Cl, -OH, (= O), -NH₂, NH-alquilo (C₁-C₄), -N(alquilo (C₁-C₄))₂, arilo u -O-alquilo (C₁-C₂) no sustituido.
- 10
- 15
- 20 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que A se selecciona de





8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que A es un grupo cicloalquilo (C₅-C₇) o un grupo cicloalquenilo (C₅-C₇) opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 ó 4 grupos metilo.
9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R⁷ y R⁸ son ambos H.
- 5 10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R^{1a} es H o -CH₃; R^{1b} es H o -CH₃; R^{1c} es H o -CH₃; R^{1d}, si está presente, es H o -CH₃; R^{1e}, si está presente, es H o -CH₃; R^{1f}, si está presente, es H o -CH₃; y R^{1g}, si está presente, es H o -CH₃.
11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que q es 0, 1 ó 2.
12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que m es 0.
- 10 13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que el compuesto tiene la fórmula I'A.
14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que W, Y y Z son todos C-H.
15. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que W y Z son C-H e Y es N.
16. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en el que R^{12c} es H o F.
17. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que R^{12a} y R^{12b} son ambos H.
- 15 18. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que G es CR^{11a} y R^{11a} es H o F.
19. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en el que K es CR^{11b}, L es CR^{11c} y tanto R^{11b} como R^{11c} son H.
20. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en el que R² se selecciona de F, CF₃ o alcoxilo (C₁-C₆).
- 20 21. Compuesto según la reivindicación 1, en el que G es CR^{11a}; K es CR^{11b}; L es CR^{11c}; R^{11b}, R^{11c}, R^{12a} y R^{12b} son todos H; R^{1a} es H; R^{1b} es H; R^{1c} es H; R^{1d}, si está presente, es H; R^{1e}, si está presente, es H; R^{1f}, si está presente, es H; W es C-H; Y es C-H o N; Z es C-H; R² es F; R³ es metoxilo; R⁷ es H; R⁸ es H; m es 0; y q es 0, 1 ó 2.
22. Compuesto según la reivindicación 21, en el que Y es C-H.
23. Compuesto según la reivindicación 21, en el que Y es N.
- 25 24. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 21-23, en el que q es 0, 1 ó 2.
25. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 21-24, en el que R^{12c} es H o F.
26. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 21-25, en el que R^{11a} es H o F.
27. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en el que R¹ es H.
28. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en el que el compuesto es una sal.
- 30 29. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en el que R¹ es -CH₃ o -CH₂CH₃.
30. Composición farmacéutica, que comprende: un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-29.
31. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-29 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un estado seleccionado del grupo que consiste en diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos tromboticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema.
- 35

- 5
32. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-29 para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o un estado seleccionado del grupo que consiste en diabetes tipo II, obesidad, hiperglucemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglucemia, cáncer y edema.
33. Compuesto para su uso según la reivindicación 31 o uso según la reivindicación 32, en el que la enfermedad o el estado es diabetes tipo II.