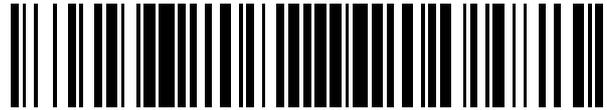


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 532**

51 Int. Cl.:

C07C 231/02 (2006.01)

C07C 233/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.12.2011** **E 11805433 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.05.2015** **EP 2649045**

54 Título: **Ácidos 1-bencilcicloalquilcarboxílicos sustituidos y su uso**

30 Prioridad:

07.12.2010 DE 102010062544
07.04.2011 DE 102011006974

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.09.2015

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim am Rhein, DE

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 544 532 T3

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

DESCRIPCIÓN

Ácidos 1-bencilcicloalquilcarboxílicos sustituidos y su uso

La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de ácido 1-bencilcicloalquilcarboxílico sustituidos, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, y a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, especialmente para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

Uno de los sistemas de transmisión celulares más importantes en células de mamíferos es el guanósín monofosfato cíclico (GMPc). Junto con el monóxido de nitrógeno (NO), que se libera del endotelio y transmite señales hormonales y mecánicas, forma el sistema NO/GMPc. Las guanilatociclasas catalizan la biosíntesis del GMPc a partir de guanósín-trifosfato (GTP). Los representantes hasta ahora conocidos de esta familia se pueden dividir en dos grupos por las características estructurales, como también por el tipo de ligandos: las guanilatociclasas en partículas que se pueden estimular mediante péptidos natriuréticos y las guanilatociclasas solubles que se pueden estimular con NO. Las guanilatociclasas solubles se componen de dos subunidades y es muy posible que contengan un hemo por heterodímero, que es una parte del centro regulatorio. Éste es primordial para el mecanismo de activación. El NO se puede unir con el átomo de hierro del hemo y así aumentar significativamente la actividad de la enzima. En cambio, las preparaciones sin hemo no se pueden estimular mediante NO. También el monóxido de carbono (CO) se puede acoplar al átomo central del hierro del hemo, pero la estimulación por CO es notoriamente menor que la estimulación mediante NO.

Mediante la formación de GMPc y de la consecuente regulación resultante de las fosfodiésterasas, canales iónicos y proteinquinasas, la guanilatociclasa desempeña un papel decisivo en diferentes procedimientos fisiológicos, especialmente en el relajamiento y la proliferación de células de músculos lisos, la agregación y adhesión plaquetaria y en la transmisión neuronal de señales, y en enfermedades que se basan en un trastorno de los procedimientos anteriormente mencionados. En condiciones patofisiológicas puede estar suprimido el sistema NO/GMPc lo que por ejemplo puede producir hipertensión, activación de plaquetas, mayor proliferación celular, disfunción endotelial, aterosclerosis, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, trombosis, apoplejía e infarto de miocardio.

Una forma posible de tratamiento de tales enfermedades, independiente de NO y que intenta influenciar en la vía de transmisión de señal de GMPc en los organismos, es un planteamiento prometedor debido a la elevada eficiencia y a los reducidos efectos secundarios que caben esperar.

Para la estimulación terapéutica de la guanilatociclasa soluble se usaron hasta ahora exclusivamente compuestos, tales como nitratos orgánicos, cuyo efecto se basa en NO. Éste se forma mediante bioconversión y activa la guanilatociclasa soluble mediante acción en el átomo central de hierro del hemo. Además de los efectos secundarios, el desarrollo de la tolerancia es una de las desventajas decisivas de esta forma de tratamiento [O.V. Evgenov y col., *Nature Rev. Drug Disc.* 5 (2006), 755].

En los últimos años se identificaron sustancias que estimulan directamente la guanilatociclasa soluble, es decir, sin previa liberación de NO. Con el derivado de indazol YC-1 se describió por primera vez un estimulador de las GCs independiente de NO, pero dependiente de hemo [Evgenov y col., *ibid.*]. A partir de YC-1 se encontraron otras sustancias que poseen una potencia más elevada que YC-1 y no desarrollan una inhibición relevante de las fosfodiésterasas (PDE). Esto conllevó una identificación de los derivados de pirazolopiridina BAY 41-2272, BAY 41-8543 y BAY 63-2521. Estos compuestos junto con las sustancias recientemente publicadas de diferentes estructuras, CMF-1571 y A-350619, conforman la nueva clase de estimuladores de la GCs [Evgenov y col., *ibid.*]. Una característica conjunta de esta clase de sustancia es una activación selectiva e independiente de NO de la GCs que contiene el grupo hemo. Además, los estimuladores de la GCs tienen en combinación con NO un efecto sinérgico sobre la activación de la GCs, que se basa en una estabilización del complejo nitrosil-hemo. El sitio exacto de enlace de los estimuladores de la GCs a la GCs aún es objeto de discusión. Si se elimina el grupo hemo de la guanilatociclasa soluble, la enzima aún evidencia una actividad basal catalítica comprobable, es decir, se continúa produciendo GMPc. La actividad basal catalítica restante de la enzima libre de hemo no se puede estimular mediante ninguno de los estimuladores nombrados anteriormente [Evgenov y col., *ibid.*].

Además se han identificado activadores de la GCs independientes de la NO y del grupo hemo, con BAY 58-2667 como prototipo de esta clase. Características comunes de estas sustancias son que en combinación con NO solo ejercen un efecto aditivo sobre la activación enzimática, y que la activación de la enzima oxidada o exenta de hemo es notoriamente mayor en comparación con la enzima que contiene el grupo hemo [Evgenov y col., *ibid.*; J.P. Stasch y col., *Br. J. Pharmacol.* 136 (2002), 773; J.P. Stasch y col., *J. Clin. Invest.* 116 (2006), 2552]. Análisis espectroscópicos muestran que BAY 58-2667 desplaza el grupo hemo oxidado, que debido al debilitamiento de la unión de hierro-histidina solamente presenta una unión débil con la GCs. También se mostró que es imprescindible el motivo de enlace Tyr-x-Ser-x-Arg característico de la GCs, tanto para la interacción de los ácidos propiónicos de carga negativa del grupo hemo, como también para el efecto de BAY 58-2667. En este contexto se cree que el sitio

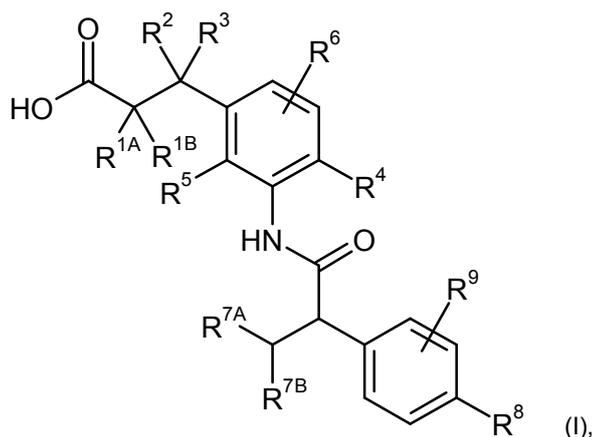
de enlace de BAY 58-2667 a la GCs es idéntico al sitio de enlace del grupo hemo [J.P. Stasch y col., *J. Clin. Invest.* 116 (2006), 2552].

5 Los compuestos descritos en la presente invención también tienen la capacidad de activar la forma libre de hemo de la guanilatociclasa soluble. Esto también se comprueba debido a que estos nuevos activadores por una parte no evidencian efecto sinérgico con NO en la enzima que contiene hemo, y por la otra, que su efecto no se puede bloquear por el inhibidor dependiente de hemo de la guanilatociclasa soluble, 1*H*-1,2,4-oxadiazolo[4,3-*a*]quinoxalin-1-ona (ODQ), sino que incluso se potencia por este [compárese O.V. Evgenov y col., *Nature Rev. Drug Disc.* 5 (2006), 755; J.P. Stasch y col., *J. Clin. Invest.* 116 (2006), 2552].

10 Por lo tanto, era un objetivo de la presente invención proporcionar nuevos compuestos que actúan de la forma descrita anteriormente como activadores de la guanilatociclasa soluble, y como tales se pueden usar especialmente para el tratamiento y para la prevención de enfermedades cardiovasculares.

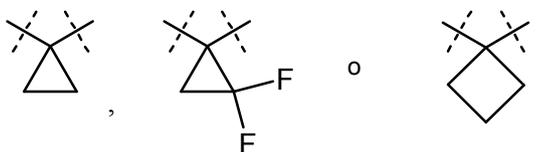
15 En los documentos WO 00/64888-A1, EP 1 216 980-A1, EP 1 285 908-A1, EP 1 348 698-A1, EP 1 375 472-A1, EP 1 452 521-A1 y US 2005/0234066-A1 se describen diferentes derivados de ácidos arilalcanocarboxílicos como agonistas PPAR para el tratamiento de diabetes, dislipidemia, arterioesclerosis, obesidad y otras enfermedades. Además se divulgan ácidos arilalcanocarboxílicos sustituidos en los documentos EP 1 312 601-A1 y EP 1 431 267-A1 como antagonistas de receptores PGE₂ para el tratamiento de, por ejemplo, enfermedades urológicas, estados de dolor, la enfermedad de Alzheimer y de cáncer. El documento WO 2009/067493-A2 reivindica derivados de ácido fenilacético 3,5-disustituidos como principios activos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Los documentos WO 2009/127338-A1 y WO 2010/102717-A1 divulgan derivados de ácidos carboxílicos sustituidos de forma oxo-heterocíclica que actúan como activadores de la guanilatociclasa soluble.

20 La presente invención proporciona compuestos de fórmula general (I)



en la que

25 R^{1A} y R^{1B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de la fórmula



R² representa hidrógeno, metilo, etilo, vinilo, hidroxilo, metoxi, trideutero-metoxi, trifluorometoxi, etoxi o ciclopropiloxi,

R³ representa hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo,

30 R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi o trifluorometoxi,

R⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,

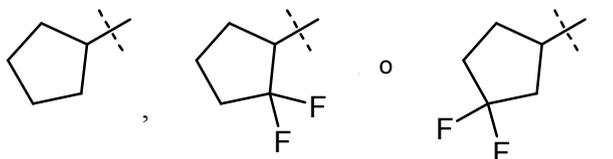
R⁶ representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,

R^{7A} representa metilo o etilo,

R^{7B} representa trifluorometilo,

o

- 5 R^{7A} y R^{7B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopentilo opcionalmente sustituido con difluor de la fórmula



R⁸ representa flúor, cloro, bromo, nitro, ciano, trifluorometoxi, acetilo, 2-cianovinilo, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₄), ciclopropilo o ciclobutilo, en el que alquilo (C₁-C₄) y alquenilo (C₂-C₄) pueden estar hasta trisustituidos con flúor, y

- 10 ciclopropilo y ciclobutilo pueden estar hasta disustituidos con flúor, y

R⁹ representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi o trifluorometoxi,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

- 15 Son compuestos de acuerdo con la invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos de las fórmulas indicadas a continuación comprendidos en la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, y los compuestos indicados a continuación como ejemplos de realización, comprendidos en la fórmula (I), y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, salvo que los compuestos indicados a continuación comprendidos en la fórmula (I) no sean ya las sales, solvatos y solvatos de las sales.

- 20 Salas preferentes en el marco de la presente invención son las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. También están comprendidas las sales que no son aptas como tales para los usos farmacéuticos, pero que se pueden usar por ejemplo para el aislamiento, la purificación o el almacenamiento de los compuestos de acuerdo con la invención.

- 25 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden especialmente las sales de bases habituales, como a modo de ejemplo y preferentemente sales de metales alcalinos (p. ej., sales de sodio y de potasio), sales alcalinotérricas (p. ej., sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o de aminas orgánicas con 1 a 16 átomos C, como a modo de ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dimetilaminoetanol, dietilaminoetanol, procaína, dicitlohexilamina, dibencilamina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina y 1,2-etilendiamina.

- 30 Como solvatos se denominan en el marco de la invención aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que en estado líquido o sólido, mediante la coordinación con moléculas de disolventes, forman un complejo. Los hidratos son una forma especial de solvatos, en los que la coordinación se lleva a cabo con agua. Los hidratos son los solvatos preferentes en el marco de la presente invención.

- 35 Los compuestos de acuerdo con la invención, dependiendo de su estructura, pueden existir en diferentes formas estereoisómeras, es decir, en forma de isómeros de configuración u opcionalmente también como isómeros de conformación (enantiómeros y/o diaestereómeros, incluyendo aquellos en los atropisómeros). La presente invención por lo tanto comprende los enantiómeros y diaestereómeros y sus respectivas mezclas. De tales mezclas de enantiómeros y/o diaestereómeros se pueden aislar de manera conocida los componentes estereoisoméricamente uniformes; preferentemente se usan para ello procedimientos cromatográficos, especialmente la cromatografía HPLC en fase quirál o bien aquiral.

- 40 En tanto los compuestos de acuerdo con la invención se puedan presentar en formas tautoméricas, comprende la presente invención todas las formas tautoméricas.

- 45 La presente invención también comprende todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención. En el presente documento se entiende por variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención un compuesto en el que al menos un átomo dentro del compuesto de acuerdo con la invención ha sido sustituido por otro átomo del mismo número de orden, pero con otra masa atómica que la masa atómica que existe habitual o predominantemente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto

de acuerdo con la invención son aquellos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, como ^2H (deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I y ^{131}I . Determinadas variantes isotópicas de un compuesto de acuerdo con la invención, como especialmente aquellas en las que se incorporaron uno o varios isótopos radioactivos, pueden ser útiles por ejemplo para estudiar el mecanismo de acción o la distribución de principio activo en el organismo; debido a la preparación y detección comparativamente sencilla son especialmente adecuados para los compuestos marcados con isótopos ^3H o ^{14}C . Además la inclusión de isótopos, como por ejemplo de deuterio, puede llevar a determinadas ventajas terapéuticas como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto, como por ejemplo, una prolongación de la vida media en el organismo o una reducción de la dosis eficaz necesaria; por lo tanto tales modificaciones de los compuestos de acuerdo con la invención también pueden representar opcionalmente una forma de realización preferente de la presente invención. Variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar según los procedimientos conocidos por aquellos expertos en la técnica, así por ejemplo mediante los procedimientos descritos más adelante y los procedimientos descritos en los ejemplos de realización, al usar para ello las correspondientes modificaciones isotópicas de los respectivos reactivos y/o compuestos de partida.

Además la presente invención también comprende profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El concepto "profármacos" en el presente documentos denomina compuestos que pueden ser biológicamente activos o inactivos por sí mismos, pero los que durante su tiempo de permanencia en el organismo se convierten (por ejemplo por medio de procesos metabólicos o hidrólisis) en compuestos de acuerdo con la invención.

La presente invención comprende especialmente derivados de ésteres hidrolizables de los ácidos carboxílicos de fórmula (I) de acuerdo con la invención. Con ello se entiende ésteres que se pueden hidrolizar en medios fisiológicos, en las condiciones de los ensayos biológicos descritos más adelante y especialmente *in vivo* por medio de procesos enzimáticos o químicos para obtener ácidos carboxílicos libres como los compuestos de principal actividad biológica. Como tales ésteres se prefieren ésteres de alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), en los que el grupo alquilo puede ser de cadena lineal o ramificada. Se da especial preferencia a los metil-, etil- o *terc*-butilésteres.

En el marco de la presente invención los sustituyentes, salvo que se especifique lo contrario, tienen los siguientes significados:

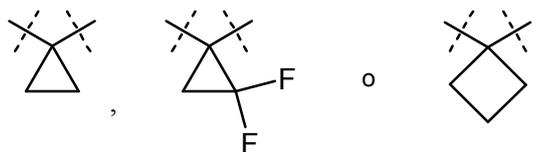
Alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) representa en el marco de la invención un resto alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan a continuación: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

Alquenilo ($\text{C}_2\text{-C}_4$) y alqueno ($\text{C}_2\text{-C}_3$) representan en el marco de la invención un resto alqueno de cadena lineal o ramificada con un doble enlace y 2 a 4 o bien 2 o 3 átomos de carbono, respectivamente. Se prefiere un resto alqueno de cadena lineal o ramificada con 2 o 3 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan a continuación: vinilo, alilo, *n*-prop-1-en-1-ilo, isopropenilo, *n*-but-1-en-1-ilo, *n*-but-2-en-1-ilo, *n*-but-3-en-1-ilo, 2-metilprop-1-en-1-ilo y 2-metilprop-2-en-1-ilo.

En el marco de la presente invención todos los restos que se presentan más de una vez se definen independientemente entre sí. Si los restos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los restos, salvo que se especifique lo contrario, pueden estar mono- o polisustituidos. Se prefiere una sustitución con uno o dos o tres sustituyentes iguales o diferentes. Se da especial preferencia a la sustitución con uno o dos sustituyentes iguales o diferentes.

En el marco de la presente invención son preferentes los compuestos de fórmula (I), en la que

$\text{R}^{1\text{A}}$ y $\text{R}^{1\text{B}}$ están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de la fórmula



R^2 representa hidrógeno, metilo, etilo, hidroxilo, metoxi, trideutero-metoxi, etoxi o ciclopropiloxi,

R^3 representa hidrógeno, metilo o etilo,

R^4 representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo o ciclopropilo,

R^5 representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

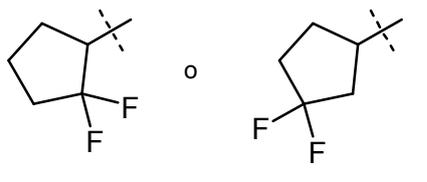
R⁶ representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

R^{7A} representa metilo,

R^{7B} representa trifluorometilo,

o

- 5 R^{7A} y R^{7B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopentilo sustituido con diflúor de la fórmula



R⁸ representa flúor, cloro, acetilo, 2-cianovinilo, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₃), ciclopropilo o ciclobutilo, en el que alquilo (C₁-C₄) y alquenilo (C₂-C₃) pueden estar hasta trisustituidos con flúor,

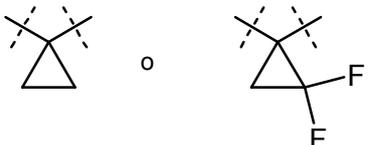
- 10 y

R⁹ representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo o metoxi,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Una forma de realización particular de la presente invención comprende compuestos de fórmula (I), en la que

- 15 R^{1A} y R^{1B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo eventualmente sustituido con diflúor de la fórmula



R² representa hidrógeno, metilo o etilo,

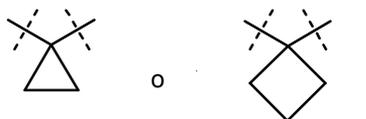
y

R³ representa hidrógeno,

- 20 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otra forma de realización particular de la presente invención comprende compuestos de fórmula (I), en la que

R^{1A} y R^{1B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo o ciclobutilo de la fórmula



- 25 R² representa hidroxilo, metoxi, trideutero-metoxi o etoxi,

y

R³ representa hidrógeno,

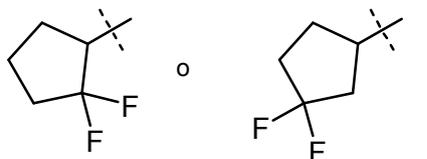
y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Otra forma de realización particular de la presente invención comprende compuestos de fórmula (I), en la que R^4 representa hidrógeno, flúor o cloro, y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

5 Otra forma de realización particular de la presente invención comprende compuestos de fórmula (I), en la que R^5 representa hidrógeno o flúor y R^6 representa hidrógeno, y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

10 Otra forma de realización particular de la presente invención comprende compuestos de fórmula (I), en la que R^{7A} representa metilo y R^{7B} representa trifluorometilo, y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

15 Otra forma de realización particular de la presente invención comprende compuestos de fórmula (I), en la que R^{7A} y R^{7B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopentilo sustituido con diflúor de la fórmula

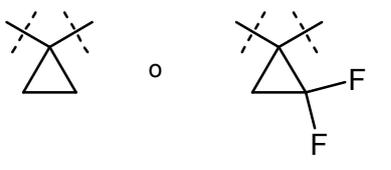


y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

20 Otra forma de realización particular de la presente invención comprende compuestos de fórmula (I), en la que R^8 representa cloro, alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_3) o ciclopropilo, en el que alquilo (C_1-C_4) y alquenilo (C_2-C_3) pueden estar hasta trisustituídos con flúor, y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

25 Otra forma de realización particular de la presente invención comprende compuestos de fórmula (I), en la que R^9 representa hidrógeno, flúor, cloro o metoxi, y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son particularmente preferentes en el marco de la presente invención compuestos de fórmula (I), en la que R^{1A} y R^{1B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo de la fórmula



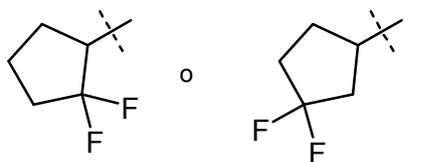
30 R^2 representa hidrógeno o etilo,

- R³ representa hidrógeno,
 R⁴ representa hidrógeno, flúor o cloro,
 R⁵ representa hidrógeno o flúor,
 R⁶ representa hidrógeno,

- 5 R^{7A} representa metilo,
 R^{7B} representa trifluorometilo,

o

R^{7A} y R^{7B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopentilo sustituido con diflúor de la fórmula



- 10 R⁸ representa cloro, metilo, trifluorometilo, etilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, *terc*-butilo, 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilo, vinilo, 2,2-difluorovinilo o ciclopropilo,

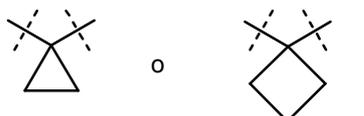
y

- R⁹ representa hidrógeno, flúor, cloro o metoxi,

- 15 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Son también particularmente preferentes en el marco de la presente invención compuestos de fórmula (I), en la que

R^{1A} y R^{1B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo o ciclobutilo de la fórmula



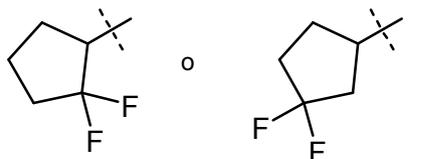
- 20 R² representa hidroxilo, metoxi, trideutero-metoxi, etoxi o ciclopropiloxi,

- R³ representa hidrógeno,
 R⁴ representa hidrógeno, flúor o cloro,
 R⁵ representa hidrógeno o flúor,
 R⁶ representa hidrógeno,

- 25 R^{7A} representa metilo,
 R^{7B} representa trifluorometilo,

o

R^{7A} y R^{7B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopentilo sustituido con diflúor de la fórmula



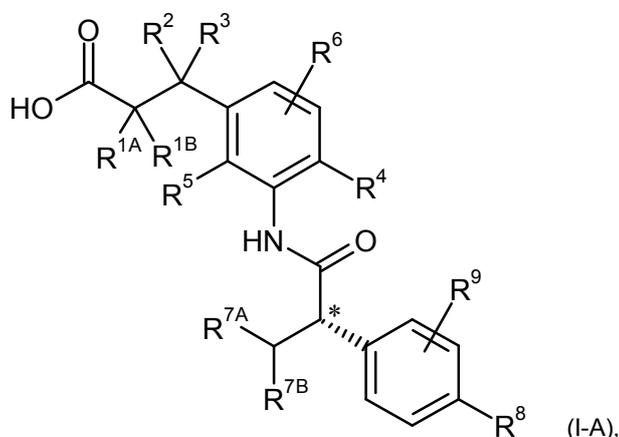
R^8 representa cloro, metilo, trifluorometilo, etilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, *terc-butilo*, 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilo, vinilo, 2,2-difluorovinilo o ciclopropilo,

y

5 R^9 representa hidrógeno, flúor, cloro o metoxi,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

De especial importancia en el marco de la presente invención son compuestos de fórmula (I-A)



en la que el átomo C identificado con * del agrupamiento fenilacetamida tiene la configuración S representada

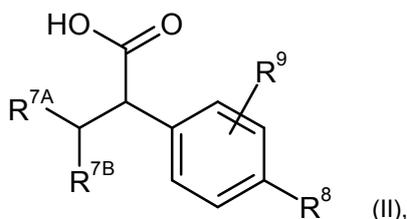
10 y

los restos R^{1A} , R^{1B} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{7A} , R^{7B} , R^8 y R^9 respectivamente tienen los significados que se indicaron anteriormente,

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

15 Las definiciones de restos indicadas en particular en las respectivas combinaciones o en las combinaciones preferentes de restos se sustituyen independientemente de las combinaciones indicadas respectivamente, a criterio también mediante definiciones de restos de otras combinaciones. Muy especialmente preferentes son las combinaciones de dos o más de las áreas preferentes mencionadas anteriormente.

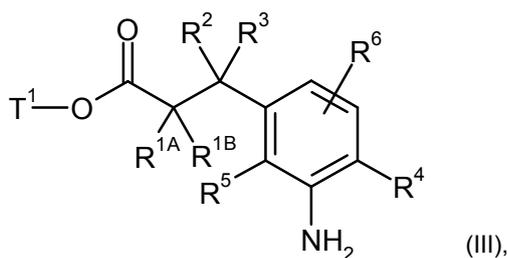
La invención proporciona además un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, caracterizado porque se realiza el acoplamiento de un ácido carboxílico de fórmula (II)



20

en la que R^{7A} , R^{7B} , R^8 y R^9 tienen los significados que se indicaron anteriormente,

en un disolvente inerte con ayuda de un agente de condensación o mediante el paso intermedio del correspondiente cloruro del ácido carboxílico en presencia de una base con una amina de fórmula (III)

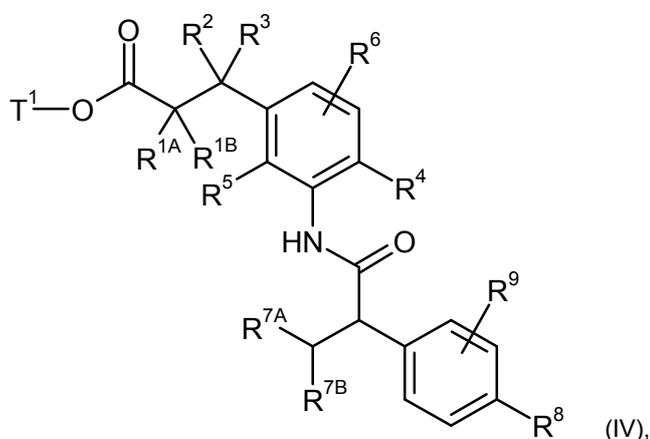


en la que R^{1A} , R^{1B} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados que se indicaron anteriormente

y

T^1 representa alquilo (C_1 - C_4) o bencilo,

5 para obtener una amida del ácido carboxílico de fórmula (IV)



en la que R^{1A} , R^{1B} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{7A} , R^{7B} , R^8 , R^9 y T^1 tienen los significados que se indicaron anteriormente,

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

10 y dado el caso se separan los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con los procedimientos conocidos por el experto en la técnica en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se los hace reaccionar con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases para obtener sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

15 Son disolventes inertes para el paso de procedimiento (II) + (III) \rightarrow (IV) [acoplamiento de amida] por ejemplo éteres como dietiléter, terc-butilmetiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetracloruro de carbono, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, u otros disolventes como acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, piridina, dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP). También es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usan diclorometano, tetrahidrofurano, 20 dimetilformamida o mezclas de estos disolventes.

25 Como agentes de condensación para estas reacciones de acoplamiento son adecuados por ejemplo las carbodiimidas como *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-dicyclohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), derivados de fosgeno como *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI) o cloroformiato de isobutilo, compuestos de 1,2-oxazolío como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolío o perclorato de 2-5-metiloxazolío, compuestos acilamino como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, α -cloroenaminas como 1-cloro-2-metil-1-dimetilamino-1-propeno, compuestos de azufre como anhídrido del ácido propanfosfónico, éster dietílico del ácido cianofosfónico, cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio(PyBOP), o 30 compuestos de uronio como tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2*H*)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio(HATU) o tetrafluoroborato de *O*-(1*H*-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TCTU), dado el caso en combinación

5 con otros coadyuvantes como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o *N*-hidroxisuccinimida (HOSu), y también como bases de carbonatos alcalinos, p. ej., carbonato de sodio o de potasio, o bases orgánicas como trietilamina, *N*-metilmorfolino, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina o 4-*N,N*-dimetilaminopiridina. Preferentemente se usan hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) en combinación con piridina o *N,N*-diisopropiletilamina o clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminoisopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC) en combinación con 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y trietilamina o 1-cloro-2-metil-1-dimetilamino-1-propeno junto con piridina.

La reacción (II) + (III) → (IV) en general se realiza en el intervalo de temperatura de 0 °C a +60 °C, preferentemente de +10 °C a +40 °C.

10 Al usar un cloruro de carbonilo equivalente al compuesto (II), el acoplamiento con el componente amina (III) se realiza en presencia de una base auxiliar orgánica habitual como trietilamina, *N*-metilmorfolino, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 4-*N,N*-dimetilaminopiridina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN). Preferentemente se usa trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina.

15 La reacción de la amina (III) con el cloruro de carbonilo por lo general se realiza en un intervalo de temperatura de -20 °C a +60 °C, preferentemente en el intervalo de -10 °C a +30 °C.

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

20 La escisión del grupo éster T¹ en el paso de procedimiento (IV) → (I) se realiza de acuerdo con los procedimientos habituales tratando el éster en disolventes inertes con ácidos o con bases, transformándose en esta última variante la sal que se forma en primera instancia mediante el tratamiento con ácido en el ácido carboxílico libre. En el caso del éster *terc*-butílico se realiza la escisión del éster preferentemente con ácidos. Los ésteres bencílicos preferentemente se escinden mediante hidrogenólisis (hidrogenación) en presencia de un catalizador adecuado, como por ejemplo paladio sobre carbón activo.

25 Como disolventes inertes son adecuados para estas reacciones el agua o los disolventes orgánicos habituales para una escisión de ésteres. Preferentemente se incluyen los alcoholes como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *terc*-butanol o éteres como dietiléter, tetrahidrofurano, dioxano o glicoldimetiléter u otros disolventes como acetona, diclorometano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Asimismo también es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. En el caso de una hidrólisis básica de ésteres se usan preferentemente mezclas de agua con dioxano, tetrahidrofurano, metanol y/o etanol. En el caso de la transformación con ácido trifluoroacético se usa preferentemente diclorometano y en el caso de la reacción con clorhidrato se usa preferentemente tetrahidrofurano, dietiléter, dioxano o agua.

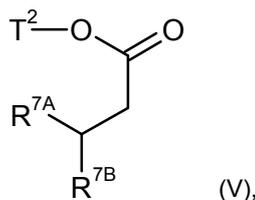
30 Como bases son adecuadas las bases inorgánicas habituales. Se incluyen especialmente hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos como por ejemplo hidróxido de litio, sodio, potasio o bario, o carbonatos alcalinos o alcalinotérreos como carbonato de sodio, potasio o calcio. Son preferentes los hidróxidos de litio, sodio o potasio.

35 Como ácidos son adecuados para la escisión de ésteres en general ácido sulfúrico, clorhidrato/ácido clorhídrico, bromhidrato/ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluensulfónico, ácido metansulfónico o ácido trifluorometansulfónico o sus mezclas opcionalmente mediante la adición de agua. Preferentemente son clorhidrato o ácido trifluoroacético en el caso de los *terc*-butilésteres y ácido clorhídrico en el caso de los *méster* etílicos.

40 La escisión del éster se realiza por lo general en un intervalo de temperatura de -20 °C a +100 °C, preferentemente de 0 °C a +60 °C.

Los intermedios de fórmula (II) se pueden preparar a modo de ejemplo cuando

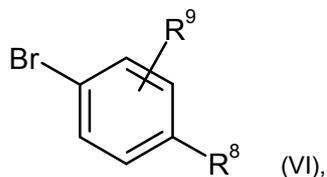
[A] un éster de ácido carboxílico de fórmula (V)



45 en la que R^{7A} y R^{7B} tienen los significados que se indicaron anteriormente y

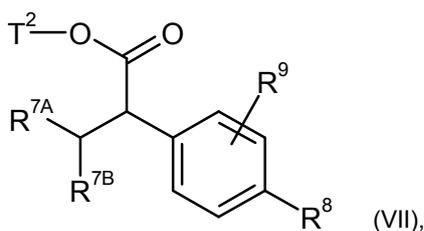
T² representa alquilo (C₁-C₄) o bencilo,

se protoniza inicialmente en un disolvente inerte usando una base y luego en presencia de un catalizador de paladio adecuado se produce la arilación con un bromuro de fenilo de fórmula (VI)



en la que R^8 y R^9 tienen los significados que se indicaron anteriormente,

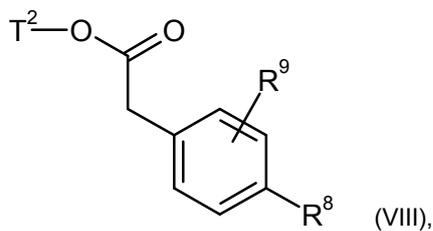
5 para obtener un compuesto de fórmula (VII)



en la que R^{7A} , R^{7B} , R^8 , R^9 y T^2 tienen los significados que se indicaron anteriormente,

o

[B] un éster del ácido fenilacético de fórmula (VIII)



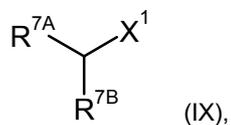
10

en la que R^8 y R^9 tienen los significados que se indicaron anteriormente

y

T^2 representa alquilo (C_1 - C_4) o bencilo,

se alquila en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (IX)



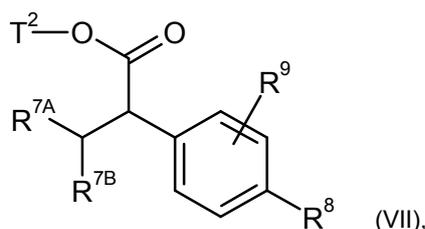
15

en la que R^{7A} y R^{7B} tienen los significados que se indicaron anteriormente

y

X^1 representa un grupo saliente adecuado como a modo de ejemplo bromo o yodo,

para obtener el compuesto de fórmula (VII)



en la que R^{7A} , R^{7B} , R^8 , R^9 y T^2 tienen los significados que se indicaron anteriormente,

y en cada caso se separa posteriormente el resto éster T^2 mediante solvólisis básica o ácida o en caso que T^2 represente bencilo, también mediante hidrogenólisis con la obtención del ácido carboxílico (II).

- 5 La reacción de arilación en el paso de procedimiento (V) + (VI) \rightarrow (VII) preferentemente se lleva a cabo en tolueno o mezclas de tolueno/tetrahidrofurano en un intervalo de temperatura +20 °C a +100 °C. En el presente documento la base usada para la desprotonización del éster (V) es preferentemente bis(trimetilsilil)amida de litio. Son catalizadores de paladio adecuados por ejemplo acetato de paladio(II) o tris(dibencilidenacetona)-dipaladio, respectivamente en combinación con un ligando de fosfina rico en electrones estéricamente exigente como 2-diciclohexilfosfina-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo o 2-di-*terc*-butilfosfina-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo [compárese p. ej., W.A. Moradi, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 123, 7996-8002 (2001)].
- 10

Son disolventes inertes para la reacción de alquilación (VIII) + (IX) \rightarrow (VII) por ejemplo éteres como dietiléter, metil-*terc*-butiléter, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilienglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, o disolventes apróticos dipolares como *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidona (NMP). Asimismo es posible usar mezclas de los disolventes mencionados. Preferentemente se usan tetrahidrofurano, dimetilformamida o mezclas de estos.

15

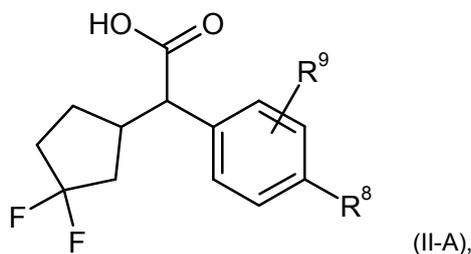
Como bases para el paso de procedimiento (VIII) + (IX) \rightarrow (VII) son adecuadas las bases fuertes inorgánicas u orgánicas habituales. Se incluyen especialmente alcoholatos alcalinos como metanolato de sodio o de potasio, etanolato de sodio o de potasio o *terc*-butilato de sodio o de potasio, hidruros alcalinos como hidruro de sodio o de potasio, o amidas como bis(trimetilsilil)amida de litio, de sodio, o de potasio o diisopropilamida de litio. Preferentemente se usa *terc*-butilato de potasio, hidruro de sodio o diisopropilamida de litio.

20

La reacción (VIII) + (IX) \rightarrow (VII) por lo general se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de -80 °C a +40 °C, preferentemente de -20 °C a +20 °C.

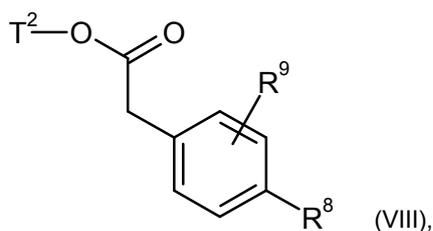
- 25 La escisión del grupo éster T^2 en el paso de procedimiento (VII) \rightarrow (II) se realiza de una manera análoga a la que se describió anteriormente para el resto éster T^1 .

Los intermedios de fórmula (II-A)



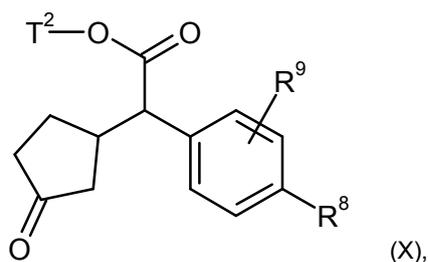
en la que R^8 y R^9 tienen los significados que se indicaron anteriormente,

- 30 alternativamente también se pueden preparar inicialmente cuando se transforma el éster del ácido fenilacético de fórmula (VIII)

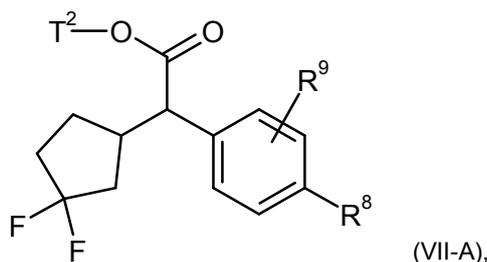


en la que R^8 , R^9 y T^2 tienen los significados que se indicaron anteriormente,

en primer lugar mediante la adición inducida por una base a 2-ciclopenten-1-ona en el compuesto de fórmula (X)



- 5 en la que R^8 , R^9 y T^2 tienen los significados que se indicaron anteriormente, a continuación se produce la fluoración de este compuesto con 1,1'-[(trifluoro- λ^4 -sulfanil)imino]bis(2-metoxietano) mediante catalisis con trifluoruro de boro para obtener un compuesto de fórmula (VII-A)



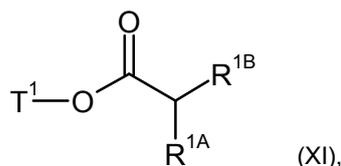
en la que R^8 , R^9 y T^2 tienen los significados que se indicaron anteriormente,

- 10 y a continuación nuevamente se produce la escisión del grupo éster T^2 con la obtención del ácido carboxílico (II-A).

En el paso de procedimiento (VIII) \rightarrow (X) para la desprotonización del éster (VIII) preferentemente se usa una base de amida como diisopropilamida de litio o bis(trimetilsilil)amida de litio. Para la desoxi-fluoración en la transformación (X) \rightarrow (VII-A) en lugar del anteriormente mencionado 1,1'-[(trifluoro- λ^4 -sulfanil)imino]bis(2-metoxietano) ("Desoxofluor") opcionalmente también se pueden usar otros agentes de fluoración conocidos, como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) o trifluoruro de morfolinoazufre (morfo-DAST) [respecto de la secuencia de reacción (VIII) \rightarrow (X) \rightarrow (VII-A) compárese p. ej., T. Mase y col., *J. Org. Chem.* **66** (20), 6775-6786 (2001)].

- 15

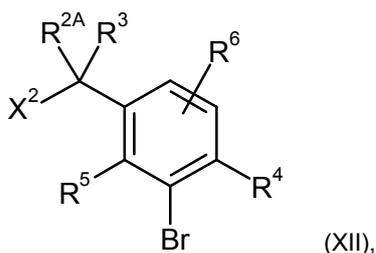
Los intermedios de fórmula (III) se pueden preparar en relación con la naturaleza del resto R^2 por ejemplo al producir la alquilación de un éster del ácido carboxílico de fórmula (XI)



- 20 en la que R^{1A} , R^{1B} y T^1 tienen los significados que se indicaron anteriormente,

en un disolvente inerte después de la α -desprotonización ya sea

[C] con un compuesto 3-bromobencilo de fórmula (XII)

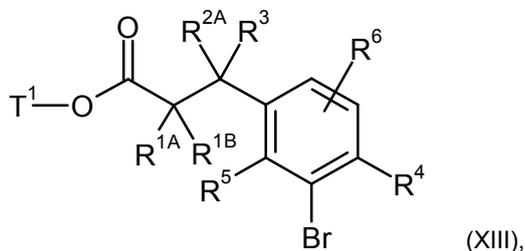


en la que R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados que se indicaron anteriormente,

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

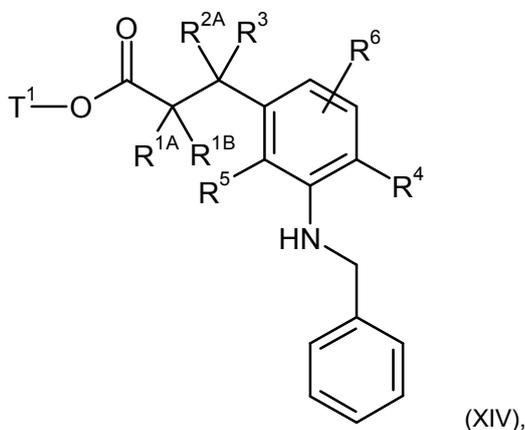
y

- 5 X^2 representa un grupo saliente adecuado como cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato, para obtener un compuesto de fórmula (XIII)



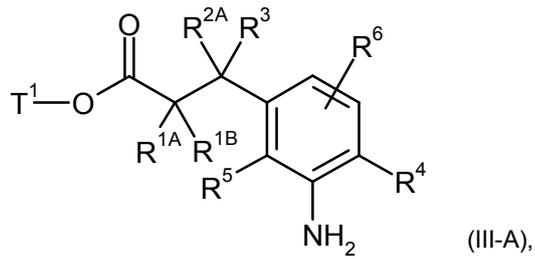
en la que R^{1A} , R^{1B} , R^{2A} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y T^1 tienen los significados que se indicaron anteriormente,

- 10 a continuación se hace reaccionar con bencilamina en presencia de una base y de un catalizador de paladio para obtener un compuesto de fórmula (XIV)



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

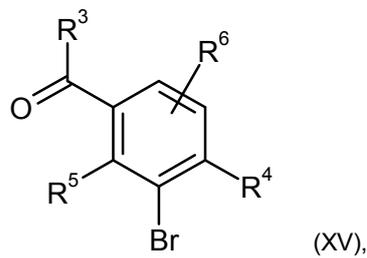
y después se elimina el grupo *N*-bencilo mediante hidrogenólisis con la obtención de un derivado de 3-aminofenilo de fórmula (III-A)



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

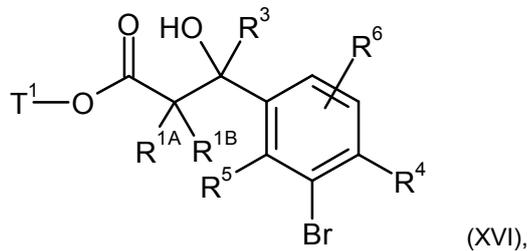
o

[D] se hace reaccionar con un compuesto 3-bromobencilo de fórmula (XV)



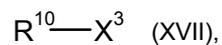
5

en la que R^3 , R^4 , R^5 y R^6 tienen los significados que se indicaron anteriormente, para obtener un compuesto de fórmula (XVI)



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

10 estos a continuación, en caso deseado, se alquilan con un compuesto de fórmula (XVII)

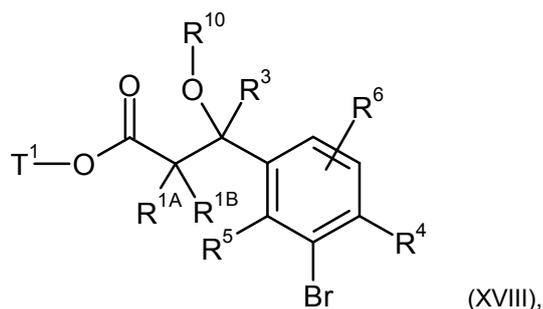


en la que

R^{10} representa metilo, trideutero-metilo, trifluorometilo, etilo o ciclopropilo

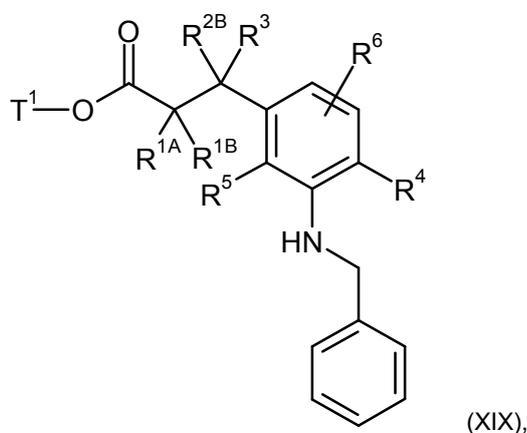
y

15 X^3 representa un grupo saliente adecuado como cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato, en presencia de una base en un compuesto de fórmula (XVIII)



en la que R^{1A} , R^{1B} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{10} y T^1 tienen los significados que se indicaron anteriormente,

posteriormente se transforma el compuesto de fórmula (XVI) o bien (XVIII) análogamente a la secuencia de reacción descrita en [C] con bencilamina mediante catálisis de paladio para obtener un compuesto de fórmula (XIX)



5

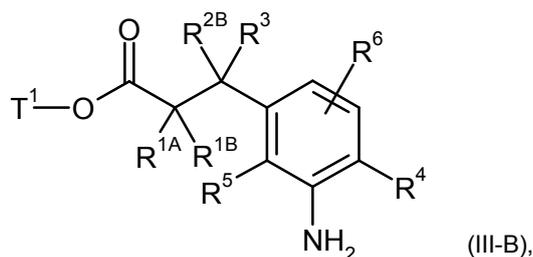
en la que R^{1A} , R^{1B} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y T^1 tienen los significados que se indicaron anteriormente

y

R^{2B} representa hidroxilo, metoxi, trideutero-metoxi, trifluorometoxi, etoxi o ciclopropiloxi,

10 y finalmente se elimina el grupo *N*-bencilo mediante hidrogenólisis con la obtención de un derivado 3-aminofenilo de

fórmula (III-B)



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

15 Para la desprotonación α del éster del ácido carboxílico (XI) en las reacciones (XI) + (XII) \rightarrow (XIII) y (XI) + (XV) \rightarrow (XVI) son especialmente adecuadas bases fuertes, no nucleófilas, como por ejemplo *tert*-butóxido de sodio o *tert*-butóxido de potasio, hidruro de sodio o de potasio, diisopropilamida de litio o bis(trimetilsilil)amida de litio, de sodio o de potasio; preferentemente se usa diisopropilamida de litio. Como disolvente inerte se usan en estas reacciones preferentemente éteres como dietiléter, diisopropiléter, metil-*tert*-butiléter, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter. Las transformaciones se producen habitualmente en un intervalo de temperatura de -80 °C a +25 °C.

20 Para las transformaciones (XIII) \rightarrow (XIV) y (XVI) o (XVIII) \rightarrow (XIX) [acoplamiento Buchwald-Hartwig con bencilamina] preferentemente se usa tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) como catalizador en combinación con (\pm)-2,2'-Bis-

(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo como ligando de fosfina y *tert*-butilato de potasio o de sodio como base [compárese p. ej., J. P. Wolfe y S. L. Buchwald, *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 10, 423 (2004), Vol. 78, 23 (2002)].

5 La eliminación hidrogenolítica del grupo *N*-bencilo en los pasos de procedimiento (XIV) → (III-A) y (XIX) → (III-B) por lo general se realiza en atmósfera de hidrógeno estacionaria a presión normal. Como catalizador en este caso se usa preferentemente paladio sobre carbón activo (como vehículo).

10 Como bases para la reacción de alquilación (XVI) + (XVII) → (XVIII) también son adecuadas las habituales bases fuertes, no nucleófilas como *tert*-butilato de sodio o potasio, hidruro de sodio o potasio, bis(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio o diisopropilamida de litio; preferentemente se usa aquí hidruro de sodio. Como disolventes inertes para esta reacción son especialmente adecuados los éteres, como dietiléter, diisopropiléter, metil-*tert*-butiléter, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter o disolventes dipolar-apróticos, como *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*-metilpirrolidona (NMP) o *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU); preferentemente se usa *N,N*-dimetilformamida. La reacción por lo general se lleva a cabo en un intervalo de temperatura de -20 °C a +40 °C.

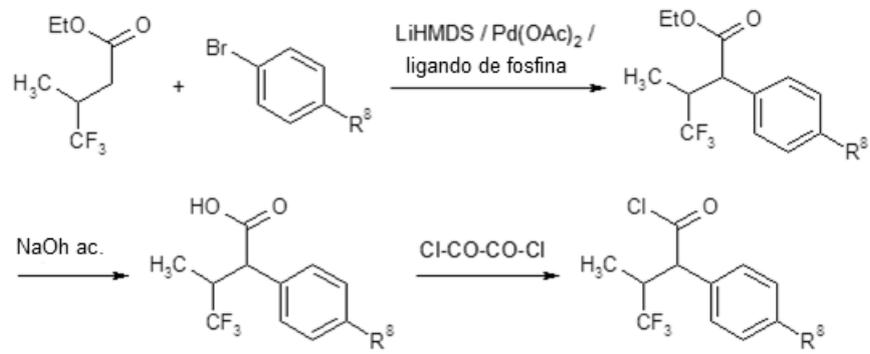
15 Las reacciones anteriormente descritas se pueden llevar a cabo a presión normal, elevada o reducida (p. ej., en el intervalo de 50 a 500 kPa); por lo general se opera en cada caso a presión normal.

20 Una separación de los compuestos de acuerdo con la invención en los correspondientes enantiómeros y/o diaestereómeros puede tener lugar, dado el caso, dependiendo de la conveniencia, en la etapa de los compuestos (II), (III), (IV), (VII), (XIII), (XIV), (XVI), (XVIII) o (XIX), que después continúan reaccionando en forma separada de acuerdo con las secuencias del procedimiento anteriormente descritas. Una separación tal de los estereoisómeros se puede realizar según los procedimientos convencionales, conocidos por el experto en la técnica. Se da preferencia al uso de procedimientos cromatográficos en fases de separación quirales o aquirales; en el caso de ácidos carboxílicos como productos intermedios o finales alternativamente también se puede efectuar una separación por medio de sales diastereoméricas.

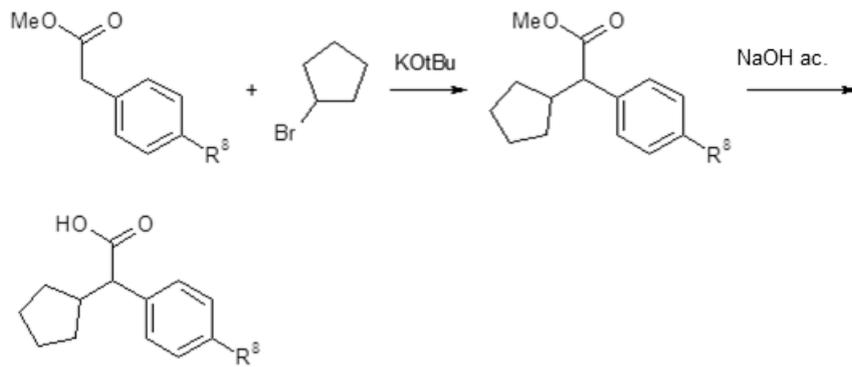
25 Los compuestos de las fórmulas (V), (VI), (VIII), (IX), (XI), (XII), (XV) y (XVII) o se pueden obtener en el mercado o se describen como tales en la bibliografía o se pueden preparar por el experto en la técnica de una manera obvia en analogía con los procedimientos publicados en la bibliografía. Numerosos procedimientos detallados y citas bibliográficas para la preparación de los materiales de partida también se incluyen en la Parte Experimental en la sección de la preparación de los compuestos de partida y de los intermedios.

30 La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención se puede explicar a modo de ejemplo mediante los siguientes esquemas de reacción:

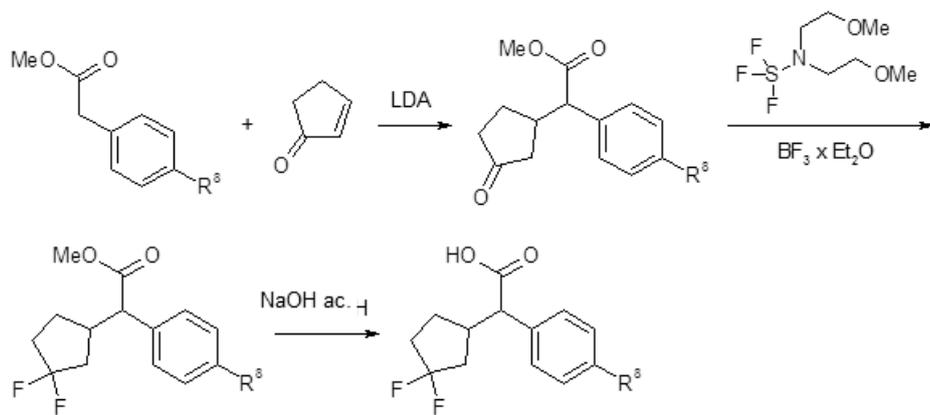
Esquema 1

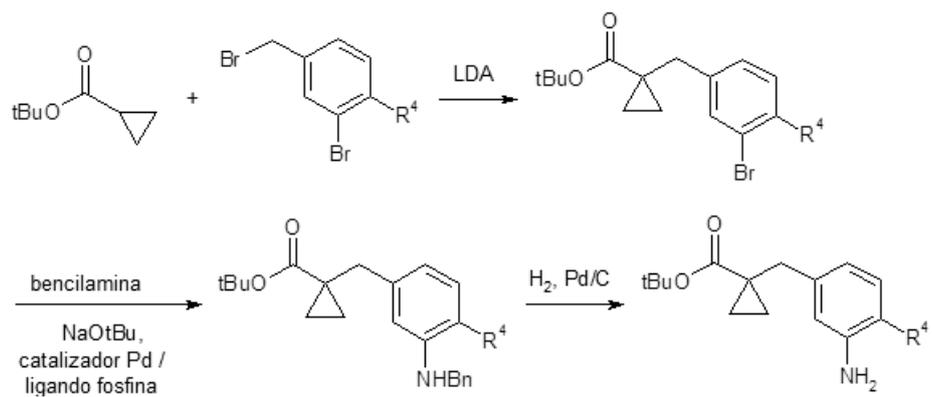
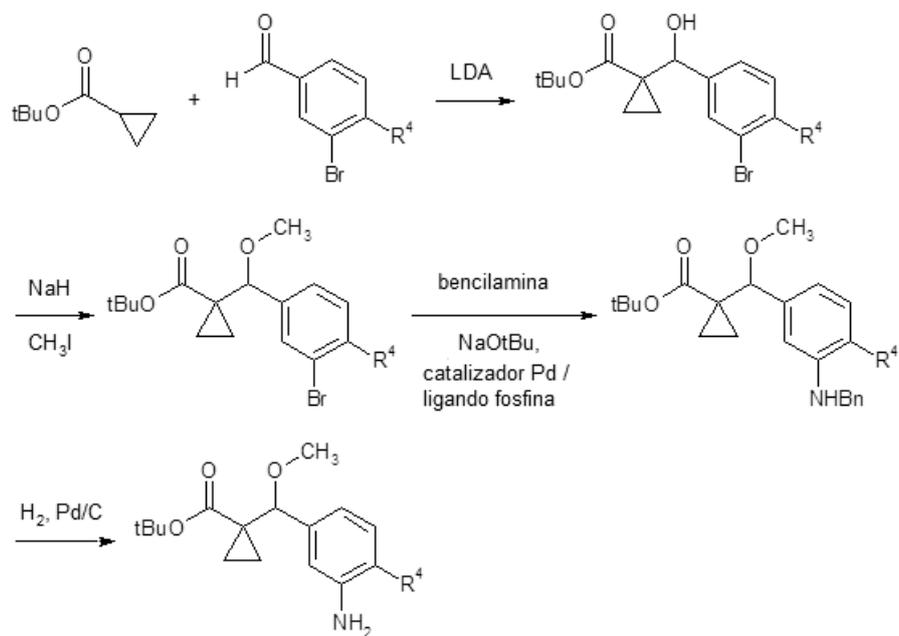


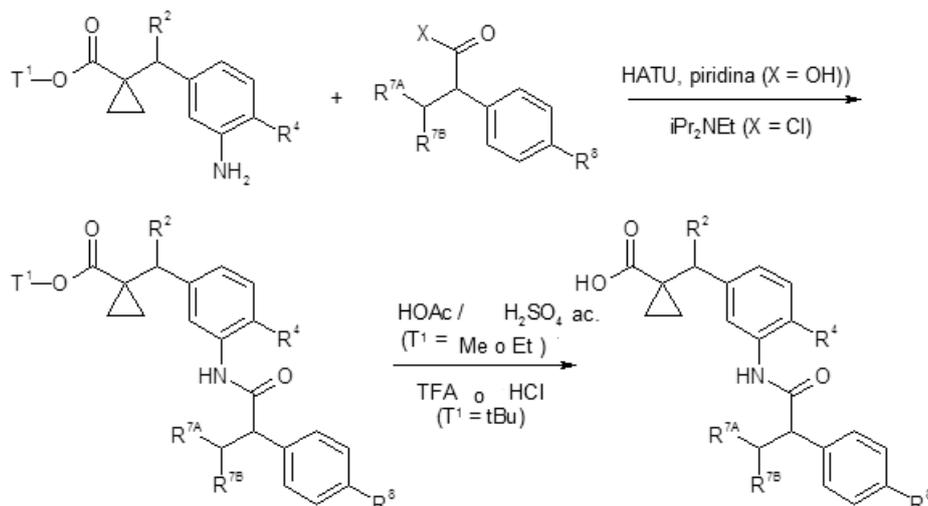
5 **Esquema 2**



Esquema 3



Esquema 4**Esquema 5**

Esquema 6

Los compuestos de acuerdo con la invención poseen valiosas propiedades farmacológicas y se pueden usar para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en humanos y en animales.

- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención constituyen potentes activadores de la guanilato ciclasa soluble. Producen una relajación vascular, una inhibición de la agregación trombocítica y una reducción de la presión arterial y un aumento del flujo sanguíneo coronario. Estos efectos se transmiten por medio de una activación directa e independiente del grupo hemo de la guanilato ciclasa soluble y mediante un aumento de la GMPc intracelular.

- 10 Además los compuestos de acuerdo con la invención disponen de buenas propiedades farmacocinéticas, especialmente respecto de su biodisponibilidad y/o duración del efecto después de la administración intravenosa u oral.

Los compuestos de acuerdo con la invención son especialmente adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares, pulmonares, tromboembólicas y fibróticas.

- 15 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden por lo tanto usar en medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares, como por ejemplo hipertensión (hipertonia), insuficiencia cardíaca, enfermedad cardíaca coronaria, angina de pecho estable o inestable, hipertonia arterial pulmonar (PAH) y otras formas de hipertonia pulmonar (PH), hipertonia renal, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, arritmias, trastornos del ritmo auricular y ventricular y trastornos de conducción como por ejemplo bloqueos atrio-ventriculares del grado I-III, taquiarritmia supraventricular, fibrilación auricular, aleteo auricular, fibrilación ventricular, aleteo ventricular, taquiarritmia ventricular, taquicardia Torsade de pointes, extrasístoles auriculares y ventriculares, extrasístoles de la unión AV, síndrome Sick-Sinus, síncope, taquicardia del nódulo AV, síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome agudo coronario (ACS), enfermedades cardíacas autoinmunitarias (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatías), cardiomiopatía del boxeador, aneurismas, choque como choque cardiogénico, choque séptico y choque anafiláctico, además para el tratamiento y/o la prevención de afecciones tromboembólicas e isquemias, como isquemias miocárdicas, infarto de miocardio, derrame cerebral, hipertrofia cardíaca, ataques transitorios e isquémicos, preclampsia, enfermedades cardiovasculares inflamatorias, espasmos de las arterias coronarias y periféricas, formación de edemas como a modo de ejemplo edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema causado por insuficiencia cardíaca, trastornos de circulación periférica, daños de reperfusión, trombosis arterial y venosa, microalbuminuria, debilidad del músculo cardíaco, disfunciones endoteliales, daños micro- y macrovasculares (vasculitis), para evitar restenosis por ejemplo después de tratamientos de trombólisis, angioplastias percutano-transluminales (PTA), angioplastias coronarias percutano-transluminales (PTCA), trasplantes de corazón y cirugías de bypass, y para el tratamiento y/o la prevención de arterioesclerosis.

- 35 En el marco de la presente invención el concepto insuficiencia cardíaca comprende también formas patológicas más específicas o emparentadas, como insuficiencia cardíaca aguda descompensada, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatativa, cardiomiopatía hipertrofica, cardiomiopatía idiopática, defectos cardíacos congénitos, defectos de válvula cardíaca, insuficiencia cardíaca asociada a defectos valvulares, estenosis de válvula mitral, insuficiencia de válvula mitral, estenosis de válvula aórtica, insuficiencia de válvula aórtica, estenosis de válvula tricúspide, insuficiencia de

tricúspide, estenosis de válvula pulmonar, insuficiencia de válvula pulmonar, defecto de válvulas cardíacas combinadas, inflamación del músculo cardíaco (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis viral, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía por alcoholismo, enfermedades cardíacas por acumulación e insuficiencia cardíaca diastólica y sistólica.

- 5 Además los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar para el tratamiento y/o la prevención de fenómenos de Raynaud primarios y secundarios, trastornos microcirculatorios, Claudicatio, tinnitus, neuropatías periféricas y autónomas, microangiopatías diabéticas, retinopatías diabéticas, tumores diabéticos en las extremidades, gangrena, síndrome de CREST, eritematosis, onicomiosis y de enfermedades reumáticas.

- 10 Los compuestos de acuerdo con la invención además se pueden aplicar para evitar los daños ocasionados por isquemia o reperfusión en órganos y tejidos y coadyuvantes para soluciones de perfusión y de conservación de órganos, partes de órganos, tejidos o partes de tejidos de origen humano o animal, especialmente en intervenciones quirúrgicas o en el área de la medicina de trasplantes.

- 15 Los compuestos de acuerdo con la invención además son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades renales, especialmente de insuficiencia renal y fallo renal. En el marco de la presente invención los conceptos insuficiencia renal y fallo renal comprenden tanto formas de manifestación agudas como también crónicas de estas, como también enfermedades renales causantes o emparentadas, como hipoperfusión renal, hipotonía intradialítica, uropatía obstructiva, glomerulopatías, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, glomeruloesclerosis, enfermedades tubulointersticiales, enfermedades nefropáticas como enfermedad renal primaria y congénita, inflamación renal, enfermedades renales inmunológicas como rechazo del trasplante de riñón y enfermedades renales inducidas por el complejo inmunitario, nefropatías inducidas por sustancias tóxicas, nefropatía inducida por agentes de contraste, nefropatía diabética y no diabética, pielonefritis, quistes renales, nefroesclerosis, nefroesclerosis hipertensiva y síndrome nefrótico que pueden caracterizarse en el diagnóstico por ejemplo debido a la excreción de creatinina y/o agua reducida en forma anormal, concentraciones demasiado elevadas de urea, nitrógeno, potasio y/o creatinina, actividad alterada de las enzimas renales, como p. ej., glutamilsintetasa, osmolaridad o cantidad de orina modificada, microalbuminuria aumentada, macroalbuminuria, lesiones glomerulares y arteriolares, dilataciones tubulares, hiperfosfatemia y/o la necesidad de diálisis. La presente invención comprende también el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de síntomas consecuentes de una insuficiencia renal, como a modo de ejemplo hipertensión, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, uremia, anemia, trastornos electrolíticos (p. ej., hipercaliemia, hiponatremia) y trastornos del metabolismo óseo y de hidratos de carbono.
- 20
- 25
- 30

Además los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades del sistema urogenital, como por ejemplo vejiga hiperactiva, trastornos de micción, trastorno de tracto urinario inferior (LUTS), incontinencia, hiperplasia prostática benigna (BPH), disfunción eréctil y disfunción sexual femenina.

- 35 Los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asmáticas, enfermedades de las vías respiratorias crónico-obstructivas (COPD), síndrome agudo de la vía respiratoria (ARDS) y daño pulmonar agudo (ALI), deficiencia alfa-1-antitripsina (AATD), fibrosis pulmonar, enfisema pulmonar (p. ej., enfisema pulmonar inducido por el humo de cigarrillo) y fibrosis quística (CF) e hipertensión arterial pulmonar (PAH) y otras formas de hipertensión pulmonar (PH), incluyendo la hipertensión pulmonar con enfermedad del corazón izquierdo, VIH, anemia de células falciformes, tromboembolias, sarcoidosis, COPD o hipertensión pulmonar asociada con fibrosis pulmonar.
- 40

- Los compuestos descritos en la presente invención también constituyen principios activos para combatir enfermedades en el sistema nervioso central que se caracterizan por trastornos del sistema NO/GMPc. Son especialmente adecuados para mejorar la percepción, la capacidad de concentración, del aprendizaje o la memoria después de trastornos cognitivos, como se producen especialmente en situaciones / enfermedades / síndromes como dificultad cognitiva leve, trastornos de aprendizaje y de memoria asociados con la edad, pérdidas de memoria asociadas con la edad, demencia vascular, traumatismo craneo-cerebral, apoplejía, demencia que se manifiesta a causa de apoplejías (demencia post-apoplejía), traumatismo craneo-cerebral post-traumático, trastornos generales de concentración en niños con dificultades de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia debido a corpúsculos de Lewy, demencia con degeneración del lóbulo frontal incluyendo el síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis amiot lateral (ALS), enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia por VIH, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff. También son adecuados para el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central, tales como estados de angustia, tensión y depresión, disfunciones sexuales y trastornos del sueño debidos al sistema nervioso central, y para la regulación de trastornos patológicos de la ingesta de alimentos, de estimulantes y de drogas.
- 45
- 50
- 55

Los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para la regulación de la circulación sanguínea cerebral y constituyen medios efectivos para combatir la migraña. También son adecuados para la profilaxis y el

control de las consecuencias de episodios de infarto cerebral (Apoplexia cerebri) como apoplejía, isquemias cerebrales y del traumatismo craneoencefálico. Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden asimismo usar para el tratamiento de estados dolorosos.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención poseen además un efecto anti-inflamatorio y por lo tanto se pueden usar como agentes antiinflamatorios para el tratamiento y/o la prevención de sepsis, fallo multiorgánico, enfermedades inflamatorias del riñón, enfermedades reumatoideas, enfermedades dérmicas inflamatorias y enfermedades oculares inflamatorias.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados además para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades fibróticas de los órganos internos, como por ejemplo del pulmón, del corazón, del riñón, de la médula ósea y especialmente del hígado, y de fibrosis dermatológicas y enfermedades fibróticas del ojo. En el sentido de la presente invención el concepto comprende enfermedades fibróticas, especialmente aquellas enfermedades como fibrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis endomiocardial, nefropatía, glomerulonefritis, fibrosis renal intersticial, daños fibróticos a causa de diabetes, fibrosis de médula ósea y enfermedades fibróticas similares, esclerodermia, Morphaea, queloides, formación hipertrófica de cicatrices, Naevi, retinopatía diabética, vitroretinopatía proliferativa y enfermedades del tejido conectivo (p. ej., sarcoidosis). Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar asimismo para fomentar la cicatrización de heridas, para evitar la formación de cicatrices postquirúrgicas, p. ej., después de cirugías de glaucoma y para fines cosméticos en piel en proceso de envejecimiento o de queratinización.

20 Debido a su perfil de acción los compuestos de acuerdo con la invención son especialmente adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares como insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión e hipertensión pulmonar, y de afecciones tromboembólicas e isquemias, enfermedades vasculares, trastornos microcirculatorios, insuficiencia renal, enfermedades fibróticas y arterioesclerosis.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, especialmente de las enfermedades anteriormente indicadas.

25 Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, especialmente de las enfermedades anteriormente indicadas.

30 Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, especialmente de las enfermedades anteriormente indicadas.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, especialmente de las enfermedades anteriormente indicadas usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

35 Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden usar solos o en caso necesario en combinación con otros principios activos. La presente invención proporciona además medicamentos, que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o más principios activos, especialmente para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades anteriormente indicadas. Como principios activos adecuados para la combinación se indican preferentemente a modo de ejemplo:

40 • nitratos orgánicos y donantes de NO, como por ejemplo nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, y NO inhalativo;

• compuestos que inhiben la degradación de guanosín monofosfato cíclico (GMPc), como por ejemplo inhibidores de las fosfodiésterasas (PDE) 1, 2 y/o 5, especialmente inhibidores de PDE 5 como sildenafil, vardenafil y tadalafil;

45 • estimuladores de la guanilatociclasa independientes de NO, pero dependientes de hemo, como especialmente riociguato y los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;

• agentes de acción antitrombótica, por ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de agregación trombocítica, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas;

50 • los principios activos que reducen la presión arterial, por ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de la angiotensina II, inhibidores de ACE, antagonistas de la endotelina, inhibidores de la renina, bloqueadores de los receptores alfa, bloqueadores de los receptores beta, antagonistas de los receptores de corticoides minerales y de los diuréticos; y/o

- principios activos que modifican el metabolismo graso, por ejemplo y preferentemente del grupo de los agonistas de los receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol como a modo de ejemplo y preferentemente como inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de la CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gama y/o PPAR-delta,
- 5 inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, absorbentes poliméricos del ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, y antagonistas de lipoproteína(s).
- Por agentes de acción antitrombótica se entienden preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación trombocítica, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas.
- 10 En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de la agregación de trombocitos, como a modo de ejemplo y preferentemente aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de trombina, como a modo de ejemplo y preferentemente ximelagatran, melagatran, dabigatran, bivalirudina o clexano.
- 15 En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, como a modo de ejemplo y preferentemente tirofiban o abciximab.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor del factor Xa, como a modo de ejemplo y preferentemente rivaroxaban, apixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17,
- 20 MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con heparina o un derivado de heparina de bajo peso molecular (LMW).
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de vitamina K, como a modo de ejemplo y preferentemente cumarina.
- 25 Se entienden por agentes anti-hipertensivos preferentemente compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina All, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas del receptor de corticoides minerales y de los diuréticos.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de calcio, como a modo de ejemplo y preferentemente nifedipina, amlodipina, verapamilo o diltiazem.
- 30 En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueador de receptor alfa-1, como a modo de ejemplo y preferentemente prazosina.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un bloqueador de receptor beta, como a modo de ejemplo y preferentemente propranolol,
- 35 atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con antagonistas de angiotensina All, como a modo de ejemplo y preferentemente losartan,
- 40 candesartan, valsartan, telmisartan o embursatan.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACE como a modo de ejemplo y preferentemente enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril otrandopril.
- 45 En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de endotelina, como a modo de ejemplo y preferentemente bosentano, darusentano, ambrisentano o sitaxsentano.
- En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de renina, como por ejemplo y preferentemente aliskiren, SPP-600 o SPP-800.
- 50 En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un antagonista de receptor de corticoide mineral, como por ejemplo y preferentemente

espironolactona o eplerenona.

5 En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un diurético, como por ejemplo y preferentemente furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clorotiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclorometiazida, clorotalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, acetazolamida, diclorofenamida, metazolamida, glicerina, isosorbida, manitol, amilorida o triamtereno.

10 Por medicamentos que alteran el metabolismo de grasas se entienden preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol como inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gama y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, absorbentes poliméricos del ácidos biliares, inhibidores de la reabsorción de ácidos biliares, inhibidores de lipasa y de los antagonistas de la(s) lipoproteína(s).

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

En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un agonista del receptor tiroideo, como a modo de ejemplo y preferentemente D-tiroxina, 3,5,3'-triodotironina (T3), CGS 23425 o axitiroma (CGS 26214).

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

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

25 En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de ACAT, como a modo de ejemplo y preferentemente avasimibe, melinamida, pactimibe, eflucimibe o SMP-797.

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

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

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

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

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

En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un absorbedor polimérico de ácidos biliares, como a modo de ejemplo y preferentemente colestiramina, colestipol, colesolvam, colestGel o colestimida.

45 En una forma de realización preferente de la invención los compuestos de acuerdo con la invención se administran en combinación con un inhibidor de absorción de ácidos biliares, como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de ASBT (= IBAT) como p. ej., AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.

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

50 Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, generalmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, adecuados para uso farmacéutico,

como también su uso para los fines anteriormente enunciados.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden presentar una acción sistémica y/o local. A este fin se pueden aplicar de manera adecuada, como p. ej., por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, ótica o como implante o bien como endoprótesis vascular.

- 5 Para estas vías de aplicación, los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar en formas de aplicación adecuadas.

Formas de aplicación adecuadas para la administración oral son aquellas que son eficaces de acuerdo con la técnica anterior, que liberan los compuestos de acuerdo con la invención rápidamente y/o de una manera modificada y que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o soluble, como p. ej.,
 10 comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a jugos gástricos o de disolución lenta o con recubrimiento insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos u obleas/láminas que se desintegran rápidamente en la cavidad bucal, láminas/liofilizados o cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, granulados, píldoras, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

- 15 La administración por vía parenteral puede evitar el paso de absorción (p. ej., por vía intravenosa, intraarterial, intracardial, intraespinal o intralumbal) o incluir la absorción (p. ej., por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para la administración por vía parenteral incluyen los preparados inyectables o para infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

- 20 Para las demás formas de administración son adecuadas, p. ej., formas farmacéuticas para inhalación (entre otros, inhaladores en polvo, nebulizadores), gotas, soluciones o aerosoles nasales, comprimidos, laminas/oblas o cápsulas para uso lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparados óticos u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitables), suspensiones lipófilas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (p. ej., parches), leches, pastas, espumas, talco para espolvorear, implantes o
 25 endoprótesis vasculares.

Es preferente la administración por vía oral o parenteral, especialmente la administración por vía oral y por vía intravenosa.

- Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden transformar en las formas de aplicación indicadas. Esto puede suceder de un modo conocido en sí al mezclar con coadyuvantes inertes, no tóxicos, adecuados para uso
 30 farmacéutico. Forman parte de estos coadyuvantes sustancias portadoras (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (p. ej., polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, poli(oleato de oxisorbitán), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (p. ej., antioxidantes como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (p. ej., pigmentos inorgánicos, como por ejemplo óxidos de hierro) y correctores del gusto y/o
 35 del olor.

En general resultó ventajoso administrar por vía parenteral cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg, preferentemente aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para lograr resultados eficaces. Para la aplicación por vía oral, la dosificación es aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg, preferentemente aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y mas preferentemente de 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

- 40 A pesar de ello, dado el caso puede ser necesario apartarse de las cantidades indicadas, específicamente como una función del peso corporal, la vía de aplicación, la reacción individual frente al principio activo, la forma y el momento de la preparación o bien el intervalo, en el que se realiza la aplicación. De esa manera, puede ser suficiente en algunos casos, administrar menos que la cantidad mínima anteriormente indicada, mientras que en otros casos es necesario exceder el límite superior mencionado. En caso de aplicar cantidades relativamente más elevadas puede ser
 45 recomendable, distribuir estas en varias dosis individuales a lo largo del día.

Los ejemplos de realización indicados a continuación explican la invención. La invención no se limita a los ejemplos.

Los datos en porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos son, salvo que se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, de dilución y los datos de la concentración de las soluciones líquido/líquido en cada caso se refieren al volumen.

50 **A. Ejemplos**

Abreviaturas y acrónimos:

abs. absoluto

Ac	acetilo
AIBN	2,2'-azobis-(2-metilpropionitrilo)
aq.	acuoso, solución acuosa
ATP	adenosin-5'-trifosfato
Bn	bencilo
Brij®	polietilenglicoldodeciléter
BSA	albúmina de suero bovino
Ej.	Ejemplo
Bu	butilo
c	concentración
cat.	catalítico
CI	ionización química (en MS)
d	día(s)
DAST	trifluoruro de trietilaminoazufre
DC	cromatografía de capa fina
DCI	ionización química directa (en MS)
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
de	exceso de diaesterómeros
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DTT	ditiotreitól
EDC	clorhidrato de <i>N'</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida
ee	exceso de enantiómeros
EI	ionización de choque electrónico (en EM)
ent	pureza enantiomérica, enantiómero
eq.	equivalente(s)
ESI	ionización por electrospray (en MS)
Et	etilo
GC	cromatografía gaseosa
sat.	saturado
GTP	guanosin-5'-trifosfato
h	hora(s)
HATU	Hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HOBt	Hidrato de 1-hidroxi-1 <i>H</i> -benzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento, de alta presión

iPr	isopropilo
conc.	concentrado
CL-EM	cromatografía líquida acoplada con espectroscopia de masa
LDA	diisopropilamida de litio
LiHMDS	hexametildisilazida de litio [litio-bis(trimetilsilil)amida]
Me	metilo
min	minuto(s)
EM	espectroscopia de masas
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NMP	<i>N</i> -metilpirrolidin-2-ona
RMN	espectroscopia de resonancia magnética nuclear
<i>p</i>	para
Pd/C	paladio sobre carbón activo
Ph	fenilo
PMB	<i>p</i> -metoxibencilo
Pr	propilo
rac	racémico, racemato
R _f	índice de retención (en DC)
RP	fase inversa (fase de inversión, en HPLC)
TA	temperatura ambiente
Tr	tiempo de retención (en HPLC o GC)
tBu	<i>tert</i> -butilo
TEA	trietanolamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
UV	espectroscopia ultravioleta
v/v	relación volumen-volumen (de una solución)

Procedimientos CG-EM y CL-EM:

Procedimiento 1 (CG-EM):

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

5 Procedimiento 2 (CL-EM):

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

10

Procedimiento 3 (CL-EM):

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

Procedimiento 4 (CL-EM):

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

Procedimiento 5 (CL-EM):

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

Procedimiento 6 (CG-EM):

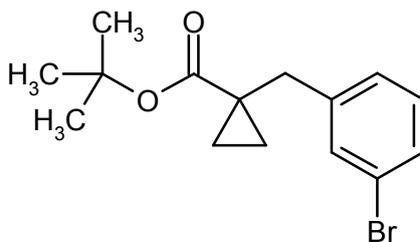
Instrumento: Thermo DFS, Trace GC Ultra; columna: Restek RTX-35, 15 m x 200 μ m x 0,33 μ m; flujo constante con helio: 1,20 ml/min; horno: 60 °C; Inlet: 220 °C; gradiente: 60 °C, 30 °C/min \rightarrow 300 °C (3,33 min parada).

Procedimiento 7 (CL-EM):

Instrumento: Waters Acquity SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ , 30 mm x 2 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A \rightarrow 1,2 min 5 % de A \rightarrow 2,0 min 5 % de A; caudal: 0,60 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 208-400 nm.

Compuestos de partida e intermedios:**Ejemplo 1A**

1-(3-Bromobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



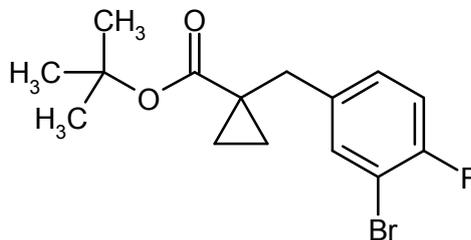
Se dispusieron inicialmente 14,8 ml (105,48 mmol) de diisopropilamina en atmósfera de argón en 66 ml de THF seco y la mezcla se enfrió a -40 °C. Se añadieron lentamente gota a gota 42,2 ml (105,48 mmol) de solución de n-butililitio (2,5 M en hexano) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió posteriormente a -78 °C y se añadió una solución de 10,0 g (70,32 mmol) de ciclopropanocarboxilato de terc-butilo en 17 ml de THF. Después de agitar 4 h a -78 °C se añadió una solución de 19,34 g (77,36 mmol) de bromuro de 3-bromobencilo en 17 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó lentamente durante la noche a TA, y se añadió después cuidadosamente una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a una presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en 750 g de gel de sílice (eluyente ciclohexano/diclorometano 50:1, luego 5:1). Se obtuvieron así 13,3 g (60,7 % del valor teórico) del compuesto del título.

CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 5,94 min; m/z = 256 (M-C₄H₈)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,46 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 1,28 (s, 9H), 1,08 (c, 2H), 0,87 (c, 2H).

Ejemplo 2A

1-(3-Bromo-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo

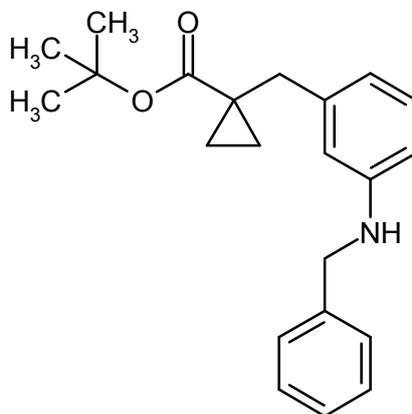


5 Se dispusieron inicialmente 199,5 ml (1,42 mol) de diisopropilamina en atmósfera de argón en 1300 ml de THF seco y la mezcla se enfrió a -50 °C. Se añadieron lentamente gota a gota 569,1 ml (1,42 mol) de solución de n-butilitio (2,5 M en hexano). La mezcla resultante se calentó a 0 °C y luego se enfrió a -70 °C. Se añadió a la reacción en solución una solución de 161,9 g (1,14 mol) de ciclopropanocarboxilato de terc-butilo en 380 ml de THF, y durante la adición se mantuvo la temperatura por debajo de -60 °C. Después de agitar 4 h a -78 °C se añadió una solución de 262 g (0,95 mol) 2-bromo-4-(bromometil)-1-fluorobenceno en 480 ml de THF, y se mantuvo nuevamente la temperatura por debajo de -60 °C. La mezcla de reacción se calentó después lentamente durante la noche a TA, después de lo cual se añadieron 1,5 litros de solución de cloruro de amonio acuosa saturada y 3,0 litros de acetato de etilo. Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a una presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en 3 kg de gel de sílice (eluyente ciclohexano/diclorometano 9:1, luego 5:1). Se obtuvieron así 189,9 g (50,4 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,86-0,92 (m, 2H), 1,06-1,12 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 2,81 (s, 2H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,55-7,60 (m, 1H).

Ejemplo 3A

20 1-[3-(Bencilamino)bencil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



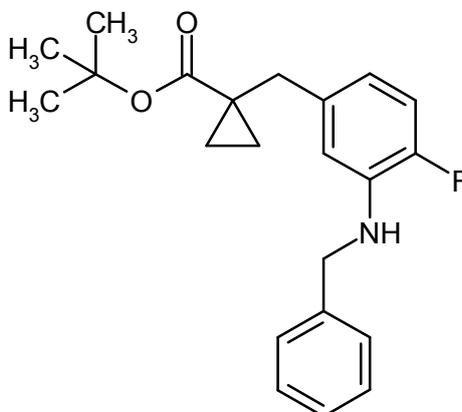
25 En atmósfera de argón y en condiciones secas se suspendieron 13,3 g (42,73 mmol) de 1-(3-bromobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo, 5,6 ml (51,28 mmol) de bencilamina, 1,96 g (2,14 mmol) de tris(dibencilideno)acetona)dipaladio, 4,93 g (51,28 mmol) de *tert*-butóxido de sodio y 1,06 g (1,71 mmol) de (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo en 50 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 1,5 h a 110 °C. La mezcla se filtró con succión a través de tierra de diatomeas, el residuo se lavó con tolueno y se concentró el filtrado. El residuo del filtrado se recogió en acetato de etilo y se lavó dos veces con solución acuosa de cloruro de amonio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a una presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 20:1). Se obtuvieron así 6,98 g (48,4 % del valor teórico) del compuesto del título.

30 CL-EM (Procedimiento 2): Tr = 2,75 min; m/z = 338 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7,35-7,26 (m, 4H), 7,20 (t, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,38 (m, 2H), 6,12 (t, 1H), 4,23 (d, 2H), 2,69 (s, 2H), 1,28 (s, 9H), 0,99 (c, 2H), 0,69 (c, 2H).

Ejemplo 4A

1-[3-(Bencilamino)-4-fluorobencil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo

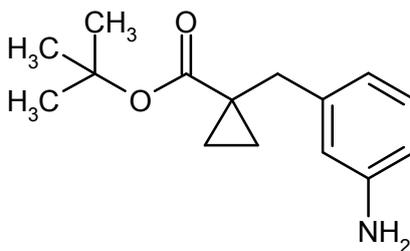


5 En atmósfera de argón y en condiciones secas se suspendieron 174,0 g (528,5 mmol) de 1-(3-bromo-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo, 69,2 ml (634,2 mmol) de bencilamina, 4,84 g (5,29 mmol) de tris(dibencilidenacetone)dipaladio, 60,95 g (634,2 mmol) de terc-butóxido de sodio y 3,29 g (5,29 mmol) de (+/-)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo en 1218 ml de tolueno. La mezcla de reacción a continuación se agitó durante 2,0 h a 110 °C. Después de enfriar se añadieron a la mezcla de reacción 2,1 litros de acetato de etilo y 1,7 litros de solución de cloruro de amonio acuosa semisaturada. Después de la separación de fases se lavó la fase orgánica con solución saturada de cloruro de amonio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a una presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en 3,7 kg de gel de sílice (eluyente éter de petróleo/acetato de etilo 20:1). Se obtuvieron así 145,0 g (68,7 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,51-0,66 (m, 2H), 0,86-0,99 (m, 2H), 1,25 (m, 9H), 2,65 (s, 2H), 4,30 (d, 2H), 6,07 (t, 1H), 6,29-6,54 (m, 2H), 6,88 (dd, 1H), 7,15-7,25 (m, 1H), 7,25-7,42 (m, 4H).

Ejemplo 5A

1-(3-Aminobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



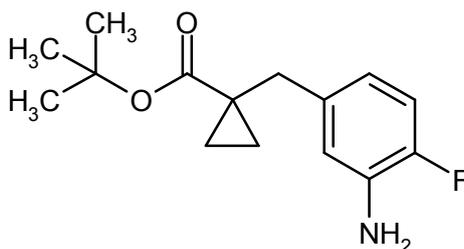
20 6,98 g (22,43 mmol) de 1-[3-(bencilamino)bencil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo se disolvieron en 50 ml de etanol y 50 ml de THF y se añadieron 0,48 g (0,45 mmol) de paladio (10 % sobre carbón). A TA se agitó la mezcla durante 2 h en una atmósfera de hidrógeno a presión normal. La mezcla de reacción posteriormente se filtró con succión a través de tierra de diatomeas, el residuo se lavó con THF y se concentró el filtrado. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtuvieron 3,66 g (65,9 % del valor teórico) del compuesto del título.

25 CL-EM (Procedimiento 3): Tr = 1,84 min; m/z = 192 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 6,88 (t, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,37 (dd, 2H), 4,89 (d, 2H), 2,69 (s, 2H), 1,31 (s, 9H), 1,03 (c, 2H), 0,75 (c, 2H).

Ejemplo 6A

1-(3-Amino-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



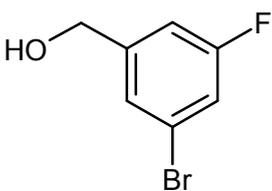
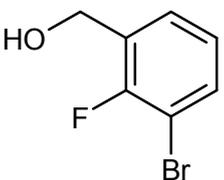
Se disolvieron 145,0 g (407,9 mmol) de 1-[3-(benzilamino)-4-fluorobencil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo en 1450 ml de etanol y se añadieron 9,67 g de hidróxido de paladio (20 % sobre carbón). La suspensión se agitó a TA durante 18 h en atmósfera de hidrógeno a presión normal. La mezcla de reacción posteriormente se filtró con succión a través de tierra de diatomeas y se concentró el filtrado. Después del secado a alto vacío se añadieron al residuo 500 ml de pentano, después de lo cual el producto precipitó como sólido. La suspensión se agitó durante 1 h en baño de hielo. Después se filtró con succión el sólido, se lavó dos veces con poca cantidad de pentano y se secó a alto vacío. Se obtuvieron así 88,5 g (73,6 % del valor teórico) del compuesto del título.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,70-0,80 (m, 2H), 1,00-1,10 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 2,68 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 6,28-6,45 (m, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,84 (dd, 1H).

Procedimiento general 1: Preparación de alcoholes benzílicos a partir de ácidos benzoicos

A una solución 0,5 M del correspondiente ácido benzoico en tolueno se añadieron a TA 1,3 eq. de trietilamina y a continuación 1,2 eq. de éster metílico del ácido clorofórmico. La mezcla se agitó durante la noche a TA. La suspensión resultante posteriormente se filtró sobre celite y el residuo se lavó con tolueno. Se concentró el filtrado y el residuo del filtrado se disolvió en THF (1,5 ml/mmol) y luego se añadió gota a gota a una suspensión enfriada a -78 °C de 1,2 eq. de hidruro de litio-aluminio en THF (1 ml/mmol). Después de 1,5 h a -78 °C se calentó la mezcla de reacción a TA y se agitó durante la noche. La suspensión resultante se vertió en soda cáustica al 5 % (5 ml/mmol), la mezcla se filtró a través de celite y el residuo se lavó con acetato de etilo. El filtrado se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío.

De acuerdo con este procedimiento se prepararon los dos compuestos siguientes a partir de los correspondientes ácidos benzoicos:

Ejemplo	Nombre / Estructura	Datos analíticos
7A	(3-bromo-5-fluorofenil)metanol 	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 0,96 min; m/z = 187 [M-H ₂ O] ⁺ .
8A	(3-bromo-2-fluorofenil)metanol 	CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 0,81 min; m/z = 187 [M-H ₂ O] ⁺ . RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7,54-7,66 (m, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 5,39 (t, 1H), 4,56 (d, 2H).

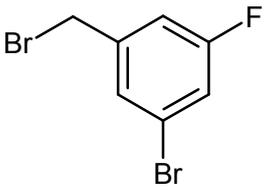
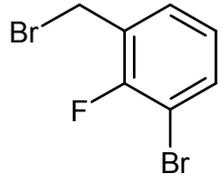
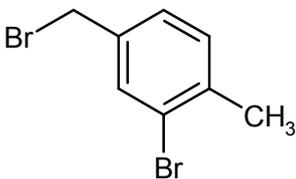
Procedimiento general 2: Preparación de bromuros de benzilo a partir de alcoholes benzílicos

25 *Procedimiento 2A:* El alcohol benzílico correspondiente se dispuso inicialmente en DMF (2 ml/mmol) y se añadieron 2 eq. de tetrabromocarbono. A continuación se añadieron en porciones en un plazo de 30 min 2 eq. de trifenilfosfina y la mezcla se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se vertió después en agua y se extrajo con *terc-*

butilmetiléter. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El producto bruto se purificó a continuación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente ciclohexano).

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

De acuerdo con estos procedimientos se prepararon los siguientes compuestos:

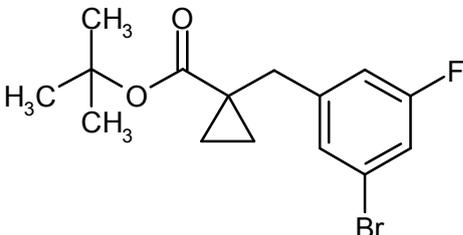
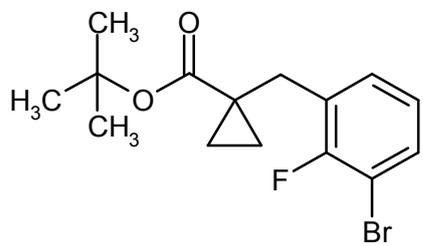
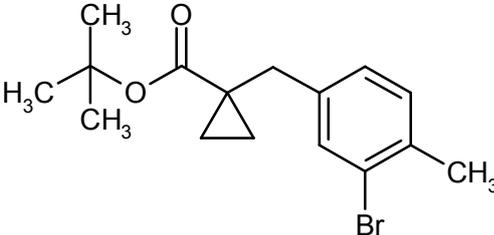
Ejemplo	Nombre / Estructura	Procedimiento	Datos analíticos
9A	1-bromo-3-(bromometil)-5-fluorobenceno 	2A	CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,17 min; m/z = 289 [M+NH ₄] ⁺ .
10A	1-bromo-3-(bromometil)-2-fluorobenceno 	2B	CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 4,32 min; m/z = 268 [M] ⁺ . RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 7,66-7,78 (m, 1H), 7,49-7,63 (m, 1H), 7,18 (t, 1H), 4,73 (s, 2H).
11A	2-bromo-4-(bromometil)-1-metilbenceno  [a partir de (3-bromo-4-metilfenil)metanol (CAS Reg.-N° 68120-35-4)]	2B	CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 4,93 min; m/z = 263 [M] ⁺ .

Procedimiento general 3: Alquilación de enolatos de ésteres con bromuros de bencilo

10 Una solución 0,3 M de diisopropilamina en THF se enfrió en atmósfera de argón a -40 °C y se añadió 1 eq. de *n*-butilitio (como solución en hexano). Después de 30 min se enfrió la solución a -78 °C y se añadieron 0,8 eq. de una solución del correspondiente éster del ácido carboxílico en THF (0,7 M). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a -78 °C y a continuación se añadieron 0,75 eq. del correspondiente bromuro de bencilo en THF (0,6 M). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA con calentamiento. Posteriormente se añadió una solución saturada acuosa de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto bruto así obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (mezcla típica de eluyentes: ciclohexano/ acetato de etilo 15:1 → 10:1).

15

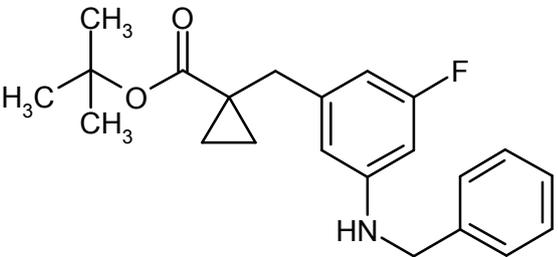
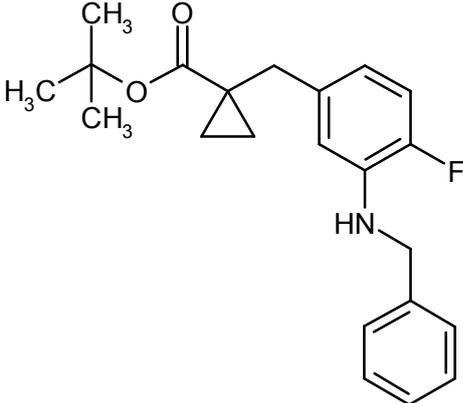
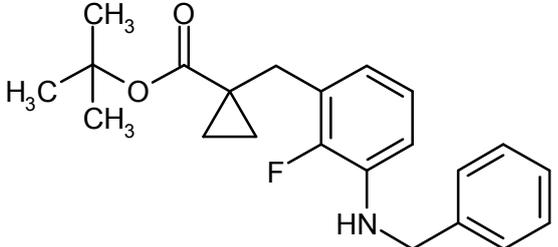
De acuerdo con el procedimiento general 3 se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre / Estructura	Datos analíticos
12A	1-(3-bromo-5-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo 	CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 5,64 min; m/z = 272/274 [M-C ₄ H ₉] ⁺ . RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,37 (dd, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 2,84 (s, 2H), 1,25-1,32 (m, 9H), 1,06-1,14 (m, 2H), 0,89-0,93 (m, 2H).
13A	1-(3-bromo-2-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo 	RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,50-7,59 (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,11 (t, 1H), 2,91 (s, 2H), 1,22-1,29 (m, 9H), 1,10-1,16 (m, 2H), 0,84-0,91 (m, 2H).
14A	1-(3-bromo-4-metilbencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo 	CL-EM (Procedimiento 2): Tr = 3,02 min; m/z = 325/327 [M+H] ⁺ .

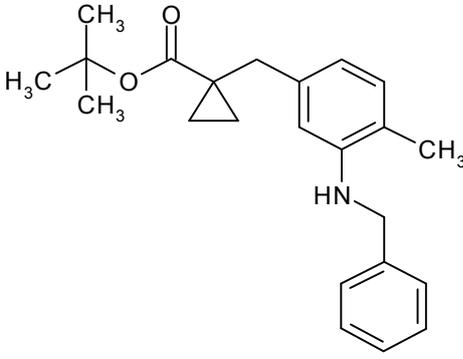
Procedimiento general 4: reacción de Buchwald-Hartwig de bromuros de fenileno para dar *N*-bencilfenilaminas

- 5 En atmósfera de argón se suspendieron 1,2 eq. de terc-butóxido de sodio en tolueno (1,5 ml/mmol), se añadieron 1 eq. del correspondiente bromuro de fenilo, 1,2 eq. de bencilamina, 0,05 eq. de tris(dibencilidena)acetona)dipaladio y 0,04 eq. de *rac*-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y la mezcla se calentó a continuación durante 2 h a 110 °C. Después de enfriar a TA se añadieron a la preparación solución de cloruro de amonio acuosa saturada y acetato de etilo y la mezcla se filtró a través de celite. La fase orgánica se lavó en cada caso una vez con solución saturada de cloruro de amonio y con solución saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (mezcla típica de eluyentes: ciclohexano/acetato de etilo 50:1).

De acuerdo con el procedimiento general 4 se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre / Estructura	Datos analíticos
15A	<p>1-[3-(bencilamino)-5-fluorobencil]-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p> 	<p>CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,60 min; m/z = 356 [M+H]⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,28-7,37 (m, 4H), 7,16-7,28 (m, 1H), 6,50 (t, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,04-6,20 (m, 2H), 4,23 (d, 2H), 2,68 (s, 2H), 1,22-1,32 (m, 9H), 0,97-1,06 (m, 2H), 0,67-0,79 (m, 2H).</p>
16A	<p>1-[3-(bencilamino)-4-fluorobencil]-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p> 	<p>CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,63 min; m/z = 356 [M+H]⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,27-7,39 (m, 4H), 7,22 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,31-6,38 (m, 1H), 6,02-6,13 (m, 1H), 4,30 (d, 2H), 2,64 (s, 2H), 1,25 (s, 9H), 0,89-0,96 (m, 2H), 0,55-0,63 (m, 2H).</p>
17A	<p>1-[3-(bencilamino)-2-fluorobencil]-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p> 	<p>CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,66 min; m/z = 356 [M+H]⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7,25-7,41 (m, 4H), 7,13-7,25 (m, 1H), 6,75 (t, 1H), 6,48 (t, 1H), 6,39 (t, 1H), 6,02-6,16 (m, 1H), 4,32 (d, 2H), 2,85 (s, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,03-1,12 (m, 2H), 0,70-0,83 (m, 2H).</p>

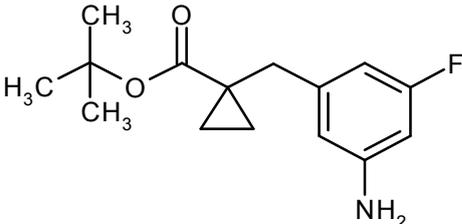
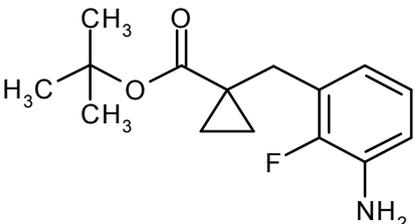
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura	Datos analíticos
18A	<p>1-[3-(bencilamino)-4-metilbencil]-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p> 	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,42 min; m/z = 352 [M+H]⁺.</p>

Procedimiento general 5: Hidratación de N-bencilfenilaminas en fenilaminas

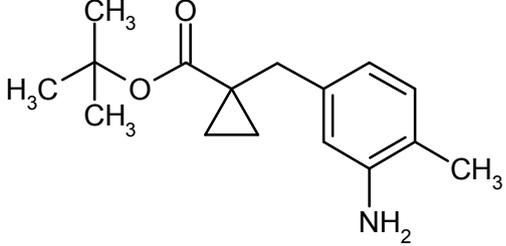
5 La correspondiente N-bencilfenilamina se disolvió en una mezcla 1:1 de etanol y THF (5 ml/ mmol), se añadió paladio al 10 % sobre carbón activo (35 mg/mmol) y la mezcla se agitó a TA y 100 kPa de atmósfera hidrogenada durante la noche. A continuación se filtró la mezcla de reacción a través de celite, el residuo se lavó con etanol y se concentró el filtrado. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (mezcla típica de eluyentes: ciclohexano/acetato de etilo 3:1).

De acuerdo con el procedimiento general 5 se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre / Estructura	Datos analíticos
19A	<p>1-(3-amino-5-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p> 	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,14 min; m/z = 266 [M+H]⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 6,25 (s, 1H), 6,11 (d, 1H), 6,14 (d, 1H), 5,28 (s, 2H), 2,68 (s, 2H), 1,30 (s, 9H), 1,01-1,11 (m, 2H), 0,71-0,85 (m, 2H).</p>
20A	<p>1-(3-amino-2-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p> 	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,14 min; m/z = 266 [M+H]⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 6,68-6,87 (m, 1H), 6,51-6,66 (m, 1H), 6,39-6,51 (m, 1H), 4,98 (s, 2H), 2,83 (s, 2H), 1,25-1,38 (m, 9H), 1,01-1,13 (m, 2H), 0,68-0,84 (m, 2H).</p>

10

(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura	Datos analíticos
21A	1-(3-amino-4-metilbencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo 	CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 6,45 min; m/z = 261 [M]⁺.

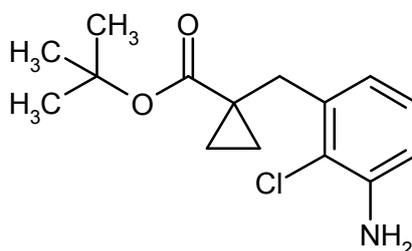
Ejemplo 22A y Ejemplo 23A

5 1-(3-Amino-2-clorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y 1-(5-amino-2-clorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo

Se dispuso inicialmente 1,0 g (4,40 mmol) de 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo en 10,0 ml de acetonitrilo y se añadieron a 0 °C en porciones 540 mg (4,40 mmol) de *N*-clorosuccinimida. Después de 30 min se calentó la mezcla a TA y se agitó durante la noche a esta temperatura. Después de la concentración a una presión reducida se recogió el residuo en diclorometano y se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a una presión reducida. Del producto bruto así obtenido se aislaron mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente-gradiente ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 6:1) 217 mg de una fracción mixta (aproximadamente 1:1), que se compone de 1-(3-amino-2-clorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y 1-(3-amino-4-clorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo, y 995,5 mg de 1-(5-amino-2-clorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo, levemente contaminado por el material de partida 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo. La fracción mixta (217 mg) se continuó separando mediante RP-HPLC [columna: Sunfire C18 5 µm, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,50 ml; temperatura: 25 °C; eluyente: 55 % de acetonitrilo / 40 % de agua / 5 % de (agua + 1 % de TFA); caudal: 35 ml/min; detección: 210 nm]. De esta manera se pudieron aislar 85 mg (7,5 % del valor teórico) de 1-(3-amino-2-clorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 22A*). A partir de 995,5 mg del material levemente impuro se aislaron mediante RP-HPLC preparativa (eluyente: gradiente acetonitrilo/agua) 677,6 mg (59,5 % del valor teórico) de 1-(5-amino-2-clorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo puro (*Ejemplo 23A*).

Ejemplo 22A

1-(3-Amino-2-clorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo

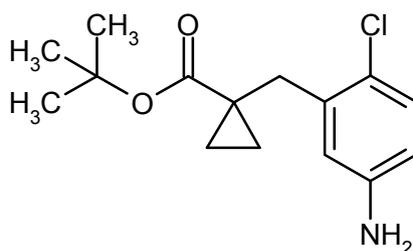


25 CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,38 min; m/z = 282 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,67-0,77 (m, 2H), 1,06-1,15 (m, 2H), 1,28 (s, 9H), 2,94 (s, 2H), 6,57 (d, 1H), 6,61-6,72 (m, 1H), 6,95 (t, 1H).

Ejemplo 23A

1-(5-Amino-2-clorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,17 min; m/z = 282 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,63-0,79 (m, 2H), 1,03-1,16 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 2,86 (s, 2H), 5,14 (s, 2H), 6,39 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,98 (d, 1H).

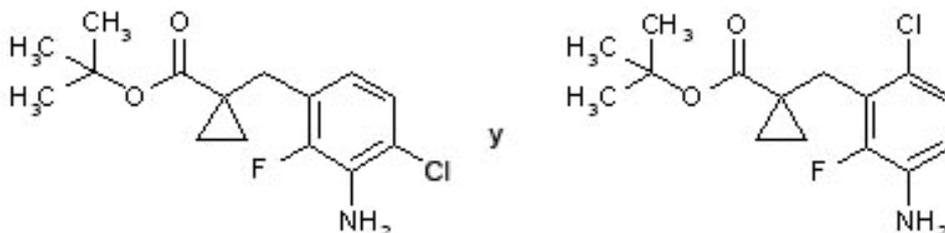
5 Ejemplos 24A – 26A

1-(3-Amino-4-cloro-2-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo, 1-(3-amino-6-cloro-2-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y 1-(3-Amino-4,6-dicloro-2-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo

Se disolvieron 129 mg (0,486 mmol) de 1-(3-amino-2-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo en 1,3 ml de acetonitrilo y se añadieron a TA en porciones 71,4 mg (0,535 mmol) de *N*-clorosuccinimida. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante 1,5 h. Después de enfriar se eliminó el disolvente a una presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano y se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a una presión reducida. El producto bruto así obtenido se separó mediante RP-HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua) parcialmente en sus componentes. Se obtuvieron 37 mg (25 % del valor teórico) de una mezcla (aproximadamente 1,5:1) a partir de 1-(3-amino-4-cloro-2-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y 1-(3-amino-6-cloro-2-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 24A* y *Ejemplo 25A* respectivamente) y 34 mg (21 % del valor teórico) de 1-(3-amino-4,6-dicloro-2-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 26A*).

Ejemplo 24A y Ejemplo 25A

1-(3-Amino-4-cloro-2-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y 1-(3-amino-6-cloro-2-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (*mezcla aproximadamente 1,5:1*)



CL-EM

(Procedimiento 4): Tr = 1,43 min; m/z = 282 (M+H)⁺ y Tr = 1,45 min; m/z = 282 (M+H)⁺ (relación aproximadamente 1:1,5).

25 1-(3-amino-4-cloro-2-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 24A*):

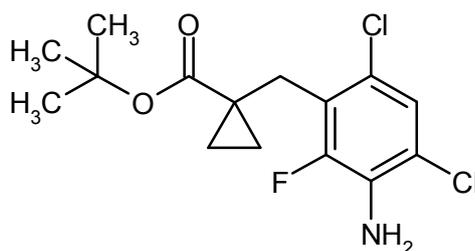
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,74-0,82 (m, 2H), 1,05-1,11 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 2,82 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,53 (t, 1H), 6,99 (dd, 1H).

1-(3-amino-6-cloro-2-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 25A*):

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,36-0,46 (m, 2H), 0,95-1,01 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 3,19 (d, 2H), 5,25 (s, 2H), 6,65 (t, 1H), 6,89-6,95 (m, 1H).

Ejemplo 26A

1-(3-Amino-4,6-dicloro-2-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo

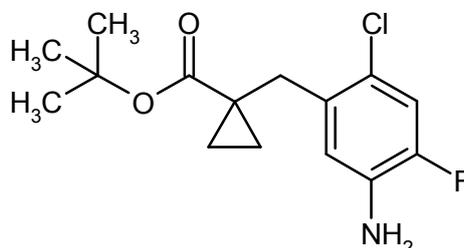


CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,57 min; m/z = 278/280.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,41-0,49 (m, 2H), 0,96-1,06 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 3,17 (d, 2H), 5,53 (s, 2H), 7,22 (d, 1H).

5 Ejemplo 27A

1-(5-Amino-2-cloro-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



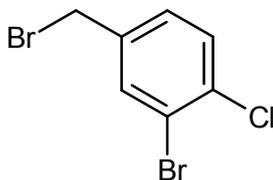
Se disolvieron 2,0 g (7,54 mmol) de 1-(3-amino-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo en 20,0 ml de acetonitrilo y se añadieron a TA en varias porciones 1,06 g (7,92 mmol) de *N*-clorosuccinimida. La mezcla de reacción se agitó durante 80 min a TA y a continuación 8 h a 45 °C. Después de enfriar se eliminó el acetonitrilo a una presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano y se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a una presión reducida. Del producto bruto así obtenido se obtuvieron así mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 30:1) 1,41 g (62,3 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,23 min; m/z = 244.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,72-0,79 (m, 2H), 1,09-1,15 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 2,84 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,09 (d, 1H).

Ejemplo 28A

20 2-Bromo-4-(bromometil)-1-clorobenceno



Paso 1:

Se disolvieron 199,0 g (0,845 mol) del ácido 3-bromo-4-clorobenzoico en 2,5 litros de THF, se enfrió la mezcla a -10 °C y a esta temperatura se añadieron 1,69 litros de (1,69 mol) de una solución 1 M de borano en THF. La mezcla de reacción se calentó durante la noche a TA y luego se añadió una solución de cloruro de amonio acuosa saturada. Después de añadir agua se extrajo dos veces la mezcla con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a una presión reducida. Se obtuvieron 206 g (3-bromo-4-clorofenil)metanol como producto bruto, que se transformó sin purificación ulterior.

Paso 2:

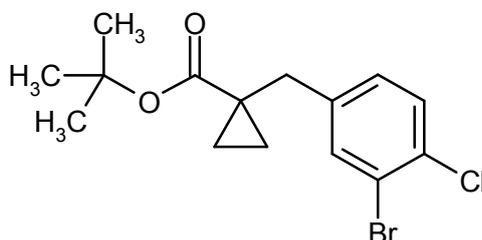
Se disolvieron 260 g (producto bruto proveniente de varios lotes, aproximadamente 1,05 mol) de (3-bromo-4-clorofenil)metanol en 2,86 litros de diclorometano, se enfrió la mezcla a -5 °C y se añadieron lentamente 127,1 g (44,6 ml, 459,6 mmol) de tribromuro de fósforo. Después de finalizada la adición se agitó la mezcla 1 h más a -5 °C y luego se diluyó con diclorometano y agua. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a una presión reducida. Se obtuvo como producto bruto 280,5 g (aproximadamente 84 % del valor teórico) de 2-bromo-4-(bromometil)-1-clorobenceno.

CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 5,36 min; m/z = 281/283/285 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4,71 (s, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,89 (d, 1H).

Ejemplo 29A

1-(3-bromo-4-clorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



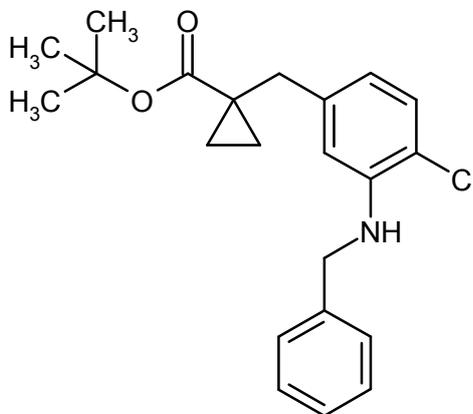
Se disolvieron 140,2 ml (1,0 mol) de diisopropilamina en atmósfera de argón en 1200 ml de THF seco y la mezcla se enfrió a -30 °C. Se añadieron gota a gota 400 ml (1,0 mol) de solución de n-butilitio (2,5 M en hexano). La mezcla resultante se calentó a 0 °C y luego se enfrió a -70 °C. Se añadió a la mezcla de reacción una solución de 94,8 g (0,667 mol) de ciclopropanocarboxilato de terc-butilo en 750 ml de THF, y durante la adición se mantuvo la temperatura por debajo de -60 °C. Después de agitar 4 h a -60 °C se añadió una solución de 208,6 g (0,733 mol) de 2-bromo-4-(bromometil)-1-clorobenceno en 550 ml de THF, y una vez más se mantuvo la temperatura por debajo de -60 °C. Durante la adición la mezcla de reacción se calentó lentamente durante la noche a TA, y después se añadió cuidadosamente una solución de cloruro de amonio acuosa saturada. Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a una presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/diclorometano 4:1). Se obtuvieron 95,5 g (41,4 % del valor teórico) del compuesto del título.

CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 6,54 min; m/z = 288/290 (M-C₄H₈)⁺.

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,65 min; m/z = 288/290 (M-C₄H₈)⁺.

Ejemplo 30A

1-[3-(Bencilamino)-4-clorobencil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



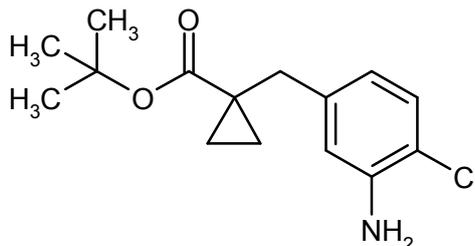
En atmósfera de argón se añadieron a 633 ml de tolueno seco sucesivamente 95,0 g (274,8 mmol) de 1-(3-bromo-4-clorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo, 36,0 ml (330,0 mmol) de bencilamina, 12,58 g (13,7 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio, 31,69 g (329,8 mmol) de terc-butoxido de sodio y 6,85 g (5,29 mmol) de (+/-)-2,2'-

bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo. La mezcla de reacción se agitó 3,0 h a 110 °C y a continuación durante la noche a TA. La mezcla de reacción luego se filtró con succión a través de tierra de diatomeas y el residuo se lavó intensivamente con tolueno y acetato de etilo. Los filtrados reunidos se concentraron a una presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente éter de petróleo/acetato de etilo 10:1). Se obtuvieron 50,0 g del compuesto del título (48,9 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,48 min; m/z = 372 (M+H)⁺.

Ejemplo 31A

1-(3-Amino-4-clorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



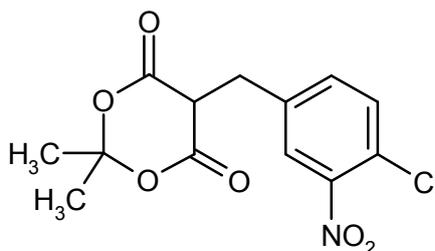
Se disolvieron 50,0 g (134,4 mmol) de 1-[3-(bencilamino)-4-clorobencil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo en 1,5 litros de acetato de etilo y se añadieron 1,43 g (1,34 mmol) de paladio (10 % sobre carbón). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche en atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica. La mezcla de reacción posteriormente se filtró con succión a través de tierra de diatomeas y se concentró el filtrado. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente éter de petróleo/ acetato de etilo 10:1). El producto obtenido se trituró usando una mezcla de metanol/agua (70:30) y se aisló el sólido. Se obtuvieron 24,3 g (64,1 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,22 min; m/z = 282 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,74-0,82 (m, 2H), 1,02-1,09 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 2,69 (s, 2H), 5,21 (s a., 2H), 6,42 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 7,05 (d, 1H).

20 Ejemplo 32A

5-(4-Cloro-3-nitrobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona

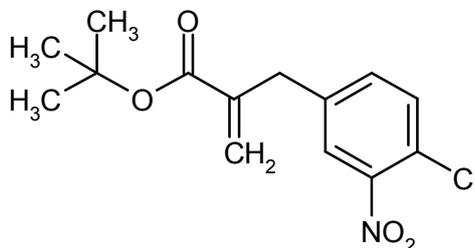


Se añadieron a 10,0 g (49,6 mmol) de ácido 4-cloro-3-nitrobenzoico 200 ml de diclorometano, 7,87 g (54,6 mmol) de ácido de Meldrum y 9,70 g (79,4 mmol) de 4-N,N-dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de 8,9 ml (57,1 mmol) de N,N'-diisopropilcarbodiimida en 100 ml de diclorometano. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 0 °C y el precipitado se separó por filtración a través de celite. El filtrado se lavó tres veces con solución saturada de hidrogenosulfato de potasio y una vez con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a una presión reducida a un volumen de aproximadamente 200 ml. Después de enfriar a 0 °C se añadieron primero 33,5 ml de ácido acético, luego en porciones 4,69 g (124 mmol) de borohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 0 °C antes de añadir 300 ml de agua. Después de 10 min de agitación vigorosa se lavó la fase orgánica separada con 300 ml de agua y 200 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a una presión reducida. El residuo se agitó con ciclohexano/acetato de etilo (5:1), y el sólido precipitado se filtró con succión y se aisló. La lejía madre se concentró a una presión reducida, el residuo se agitó una vez más con ciclohexano/acetato de etilo (5:1) y se aisló nuevamente el sólido precipitado. Este procedimiento se repitió tres veces más. Se unificaron todos los lotes de sólidos y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron en total 11,15 g del producto objetivo (aproximadamente 70 % del valor teórico, aún impuro con restos de 1,3-diisopropilurea).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,71 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 3,51 (d, 2H), 3,80 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H).

Ejemplo 33A

2-(4-Cloro-3-nitrobenzil)acrilato de terc-butilo



5

Se disolvieron 11,1 g de 5-(4-cloro-3-nitrobenzil)-2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (impuro con restos de 1,3-diisopropilurea) en 40 ml de THF y 40 ml (31 g) de *terc*-butanol y se añadieron 16,4 g (88,5 mmol) de yoduro de *N,N*-dimetilmetileniminio. La suspensión resultante se agitó durante la noche a 70 °C y luego después de enfriarse se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a una presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 100:1 → 50:1). Se obtuvieron 8,22 g del producto objetivo (aproximadamente 78 % del valor teórico).

10

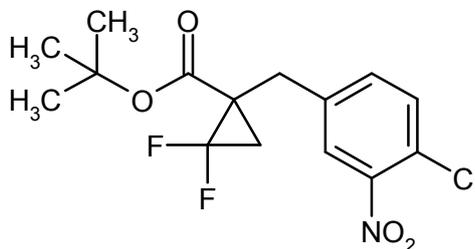
CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 6,44 min; m/z = 224 (M-C₃H₅O₂)⁺.

RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,37 (s, 9H), 3,67 (s, 2H), 5,71 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,90 (d, 1H).

15

Ejemplo 34A

(+/-)-1-(4-Cloro-3-nitrobenzil)-2,2-difluorociclopropanocarboxilato de terc-butilo



Una solución de 8,22 g (27,6 mmol) de 2-(4-cloro-3-nitrobenzil)acrilato de terc-butilo en 79,5 ml de dietilenglicoldimetiléter se calentó a 140 °C y se añadieron 4,2 g (27,6 mmol) de cloro(difluoro)acetato de sodio. La mezcla de reacción a continuación se calentó a 160 °C y se agitó durante 1 h a esta temperatura, antes de añadir otros 4,2 g de cloro(difluoro)acetato de sodio. Después de otra hora a 160 °C se añadieron nuevamente 4,2 g de cloro(difluoro)acetato de sodio y la mezcla se agitó nuevamente durante 2 h. Después de enfriar a TA se vertió luego la mezcla en agua helada. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a una presión reducida. El dietilenglicoldimetiléter restante se eliminó a alto vacío. Del producto bruto obtenido se aisló el producto objetivo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/diclorometano 20:1 → 3:1). Se obtuvieron de este modo 1,50 g del compuesto del título (9,6 % del valor teórico).

20

25

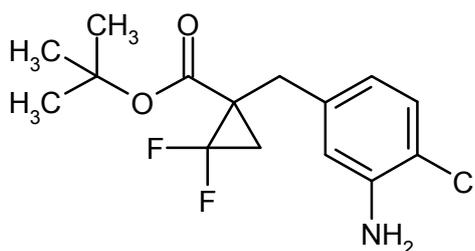
CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,27 min; m/z = 365 (M+H₂O)⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,30 (s, 9H), 2,12-2,25 (m, 2H), 2,85 (d, 1H), 3,42 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,98 (d, 1H).

30

Ejemplo 35A

(+/-)-1-(3-Amino-4-clorobencil)-2,2-difluorociclopropanocarboxilato de terc-butilo



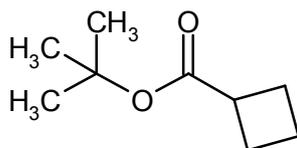
- Se disolvieron 1,60 g (4,60 mmol) de (+/-)-1-(4-cloro-3-nitrobenzyl)-2,2-difluorociclopropanocarboxilato de terc-butilo en 20 ml de dioxano y se añadieron a TA 4,36 g (23,0 mmol) de cloruro de estaño(II) y algunas gotas de ácido clorhídrico 1 N. La mezcla de reacción se calentó durante 1 h a 70 °C. Después de enfriar a TA se añadieron luego 10 ml de solución acuosa de fluoruro de potasio al 10 %. Se extrajo la mezcla tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a una presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 50:1 → 10:1). Se obtuvieron 1,16 g del producto objetivo (79,3 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,54 min; m/z = 318 (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,32 (s, 9H), 1,79-1,98 (m, 1H), 2,01-2,22 (m, 1H), 2,53 (d, 1H, cubierto), 3,19 (d, 1H), 5,19-5,34 (m, 2H), 6,19-6,43 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,09 (d, 1H).

Ejemplo 36A

Ciclobutanocarboxilato de terc-butilo

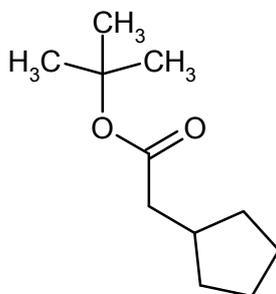


- 15 A 5,2 g (52,3 mmol) de ácido ciclobutanocarboxílico en 100 ml de THF se añadieron en atmósfera de argón 99 μl (0,78 mmol) del complejo de trifluoruro de boro-dietiléter. A continuación se añadieron en porciones 13,7 g (62,75 mmol) de 2,2,2-tricloroetanimidoato de terc-butilo y la mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción posteriormente se añadieron 5 g de b de sodio y se agitó durante 15 min. Después de la filtración se concentró la solución a una presión reducida hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 4:1). Se obtuvieron 5,2 g (64 % del valor teórico) del compuesto del título como aceite de color amarillento.

CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 2,08 min; m/z = 101 (M-C₄H₇)⁺.

Ejemplo 37A

Ciclopentilacetato de terc-butilo



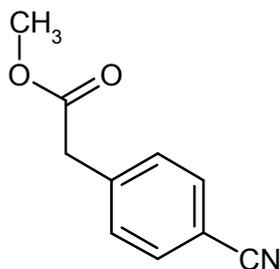
- Se enfriaron 136 ml de una solución 1 M de terc-butóxido de potasio en THF (136 mmol) a 0 °C y se agregaron gota a gota 21,0 g (143,2 mmol) de cloruro de ácido ciclopentilacético. Después de finalizada la adición se calentó la suspensión a TA y se agitó durante la noche, antes de verterla sobre una solución saturada acuosa de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo tres veces con dietiléter. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de

magnesio y se concentraron a una presión reducida. Del residuo se aisló mediante destilación por tubo de bolas (1,6 mbar / 160-180 °C) el producto deseado. Se obtuvieron 17,58 g del compuesto objetivo (66,6 % del valor teórico).

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 1,02-1,20 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,42-1,63 (m, 4H), 1,66-1,81 (m, 2H), 1,98-2,14 (m, 1H), 2,15-2,23 (m, 2H).

5 Ejemplo 38A

4-Cianofenilacetato de metilo



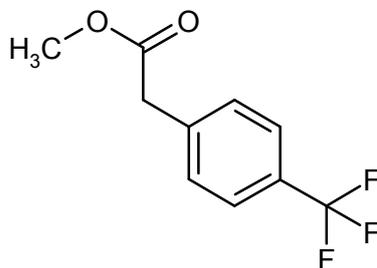
10 A una solución de 10 g (43,7 mmol) de 4-bromofenilacetato de metilo en 44 ml de NMP se añadieron 5,1 g (56,7 mmol) de cianuro(I) de cobre y en un horno a microondas se calentó la mezcla durante 60 min a 200 °C. La mezcla de reacción se purificó a continuación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Se obtuvieron 4,65 g (61 % del valor teórico) del compuesto del título.

CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 5,13 min; m/z = 175 (M) $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 3,24-3,35 (m, 3H), 3,83 (s, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,80 (d, 2H).

Ejemplo 39A

15 [4-(Trifluorometil)fenil]acetato de metilo



20 A 6,0 g (29,4 mmol) de ácido [4-(trifluorometil)fenil]acético se disolvieron en 67,1 ml de tolueno y 46,2 ml de metanol y con enfriamiento se añadieron gota a gota 26,5 ml (52,9 mmol) de una solución 2 M de trimetilsilildiazometano en dietiléter. Después de finalizada la adición se retiró el enfriamiento y la mezcla se agitó durante 1 h a TA, antes de eliminar el exceso de trimetilsilildiazometano mediante la adición de 2,0 ml de ácido acético. La mezcla de reacción se concentró a una presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 80:1). Se obtuvieron 4,33 g del compuesto objetivo (67,6 % del valor teórico).

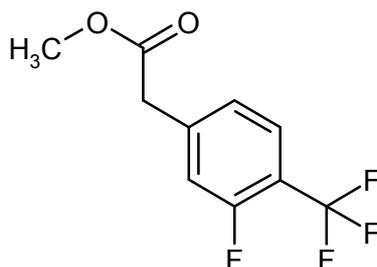
CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 3,23 min; m/z = 218 (M) $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 3,63 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,69 (d, 2H).

25 Se obtuvieron los dos siguientes compuestos de forma análoga:

Ejemplo 40A

[3-Fluoro-4-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo



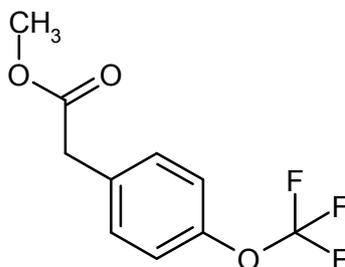
A partir de 1,80 g (8,10 mmol) de ácido [3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]acético se obtuvieron 1,58 g del compuesto objetivo (82,6 % del valor teórico).

CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 3,31 min; m/z = 236 (M)⁺.

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,65 (s, 3H), 3,87 (s, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,75 (t, 1H).

Ejemplo 41A

[4-(Trifluorometoxi)fenil]acetato de metilo



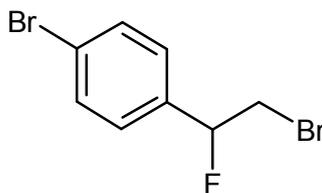
10 A partir de 1,80 g (8,18 mmol) de ácido [4-(trifluorometoxi)fenil]acético se obtuvieron 1,09 g del compuesto objetivo (56,7 % del valor teórico).

CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 3,21 min; m/z = 234 (M)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,62 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 7,26-7,35 (m, 2H), 7,35-7,46 (m, 2H).

Ejemplo 42A

1-Bromo-4-(2-bromo-1-fluoretil)benzeno



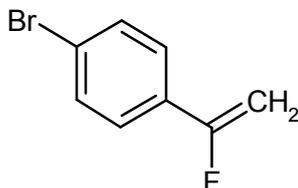
15 Se disolvieron 5,0 g (27,31 mmol) de 4-bromoestireno en 40 ml de diclorometano, se enfrió la mezcla a 0 °C y se agregaron 13,21 g (81,94 mmol) de trihidrofluoruro de trietilamina. A continuación se añadieron en tres porciones 5,83 g (32,78 mmol) de *N*-bromosuccinimida. La mezcla se agitó durante la noche a TA. Después de diluir con diclorometano se vertió la mezcla de reacción en agua helada. La fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N, agua y solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a una presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente pentano).
20 Se obtuvieron 4,14 g (53,8 % del valor teórico) del compuesto del título.

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

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,75-4,04 (m, 2H), 5,84 (dt, 1H), 7,31-7,51 (m, 2H), 7,55-7,78 (m, 2H).

Ejemplo 43A

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



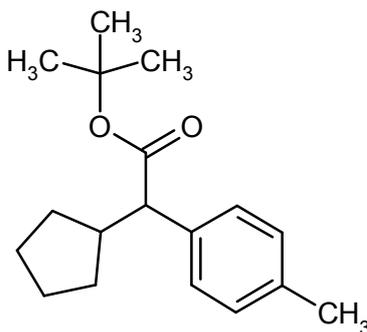
- 5 A una solución enfriada a 0 °C de 1,0 g (3,55 mmol) de 1-bromo-4-(2-bromo-1-fluoretil)benceno en 10 ml de pentano se añadieron 796 mg (7,09 mmol) de terc-butóxido de potasio en varias porciones. La suspensión resultante se agitó durante 30 min a 0 °C y luego 1 h a TA. El sólido se separó por filtración, y el filtrado se lavó con solución saturada de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró cuidadosamente a una presión reducida. Se obtuvieron 0,61 g (85,6 % del valor teórico) del compuesto del título.

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

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 5,10 (dd, 1H), 5,47 (dd, 1H), 7,48-7,61 (m, 2H), 7,62-7,72 (m, 2H).

Ejemplo 44A

Ciclopentil(4-metilfenil)acetato de terc-butilo



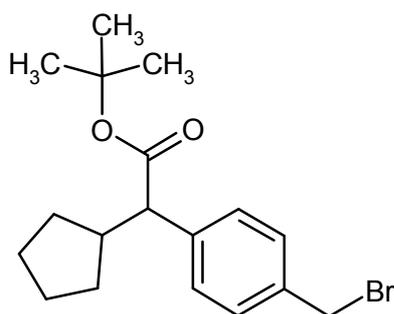
- 15 En atmósfera de argón se dispusieron inicialmente 19,58 g (174,5 mmol) de terc-butóxido de potasio en 250 ml de DMF, se enfriaron a 0 °C y se añadieron lentamente 30 g (145,4 mmol) de (4-metilfenil)acetato de terc-butilo, disuelto en 50 ml de DMF. La mezcla a continuación se agitó durante 30 min a 0 °C. Posteriormente se añadieron 18,95 ml (174,5 mmol) de bromuro de ciclopentilo lentamente gota a gota y la mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla de reacción luego se añadió con 200 ml de agua y 200 ml de dietiléter. La fase acuosa se extrajo dos veces
- 20 con dietiléter, y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración se eliminó el disolvente a una presión reducida. Se obtuvieron 36,15 g (132,7 mmol, 91 % del valor teórico) de un sólido incoloro.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,19 (2H, d), 7,11 (2H, d), 3,12 (1H, d), 2,45-2,29 (1H, m), 2,27 (3H, s), 1,89-1,71 (1H, m), 1,67-1,45 (3H, m), 1,44-1,15 (3H, m), 1,36 (9H, s), 1,02-0,84 (1H, m).

- 25 EM (DCI): m/z = 292 (M+NH₄)⁺

CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 5,89 min; m/z = 218 (M+H-C₄H₉)⁺.**Ejemplo 45A**

[4-(Bromometil)fenil](ciclopentil)acetato de terc-butilo



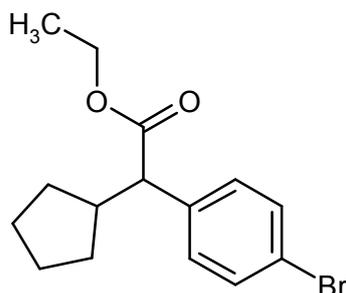
- 5 Se agitaron 10 g (36,44 mmol) de ciclopentil(4-metilfenil)acetato de terc-butilo, 6,811 g (38,26 mmol) de *N*-bromosuccinimida y 299 mg (1,82 mmol) de 2,2'-Azobis-(2-metilpropanitrilo) en 10 ml de tetraclorometano durante dos horas a reflujo. Después de haberse completado la transformación se separó la succinimida formada y se lavó posteriormente el residuo del filtro con diclorometano. Los filtrados reunidos se concentraron a una presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 50:1). Se obtuvieron 9,9 g (28,04 mmol, 77 % del valor teórico) de un sólido de color amarillento.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 7,39 (2H, d), 7,30 (2H, d), 4,68 (2H, s), 3,21 (1H, d), 2,45-2,31 (1H, m), 1,89-1,74 (1H, m), 1,69-1,45 (3H, m), 1,44-1,16 (3H, m), 1,35 (9H, s), 1,02-0,88 (1H, m).

- 10 EM (DCI): $m/z = 370/372$ ($M+\text{NH}_4$) $^+$.

Ejemplo 46A

(+/-)-(4-Bromofenil)(ciclopentil)acetato de etilo



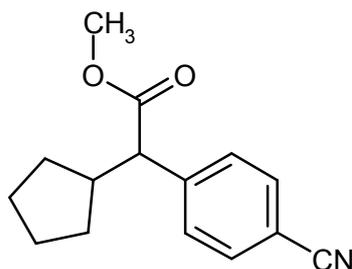
- 15 En atmósfera de argón se disolvieron 5,54 g (49,4 mmol) de terc-butóxido de potasio en 100 ml de DMF y se enfrió a 0 °C. A continuación se añadieron 10 g (41,1 mmol) de 4-bromofenilacetato de etilo, disuelto en 20 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó 30 min a 0 °C y a continuación se añadió gota a gota con 5,29 ml (49,4 mmol) de bromuro de ciclopentilo. La mezcla se agitó durante 1 h a 0-5 °C y a continuación se vertió en agua (1 litro) y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se obtuvieron 12,41 g (97 % del valor teórico) del compuesto del título en forma de aceite amarillento.

- 20 CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,44 min; $m/z = 311/313$ ($M+\text{H}$) $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,89-1,04 (m, 1H), 1,05-1,69 (m, 9H), 1,72-1,86 (m, 1H), 2,34-2,48 (m, 1H), 3,37 (d, 1H), 3,92-4,17 (m, 2H), 7,24-7,37 (m, 2H), 7,44-7,57 (m, 2H).

Ejemplo 47A

- 25 (+/-)-(4-Cianofenil)(ciclopentil)acetato de metilo

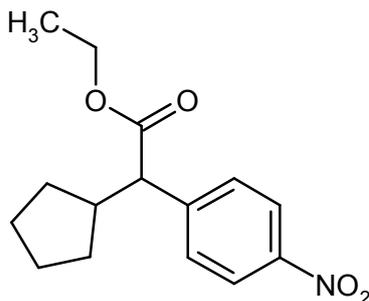


5 En atmósfera de argón se disolvieron 2,56 g (22,8 mmol) de terc-butóxido de potasio en 20 ml de DMF, se enfrió a 0 °C y se añadieron gota a gota 2 g (11,4 mmol) de 4-cianofenilacetato de metilo. Después de finalizar la adición se añadieron 1,47 ml (13,7 mmol) de bromuro de ciclopentilo lentamente gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C y a continuación se agitó durante la noche a TA. Posteriormente se añadió agua a la mezcla de reacción y se agitó durante 15 min, luego se añadió acetato de etilo y se agitó otros 15 min. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 5:1). Se obtuvieron 1,29 g (46 % del valor teórico) del compuesto del título.

10 CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,19 min; m/z = 244 (M+H)⁺.

Ejemplo 48A

(+/-)-(4-Nitrofenil)(ciclopentil)acetato de etilo



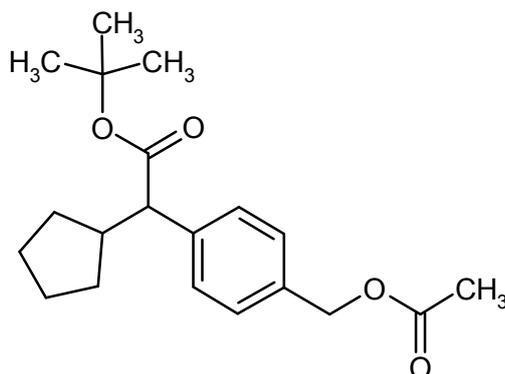
15 En atmósfera de argón se disolvieron 644 mg (5,7 mmol) de terc-butóxido de potasio en 10 ml de DMF y se enfrió a 0 °C. A continuación se añadieron 1000 mg (4,8 mmol) de 4-nitrofenilacetato de etilo disuelto en 2 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C y luego se añadieron gota a gota 855 mg (5,7 mmol) de bromuro de ciclopentilo. La mezcla de reacción a continuación se calentó durante 1,5 h a 70 °C, luego se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente isohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtuvieron 716 mg (51 % del valor teórico) del compuesto del título.

20 CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,32 min; m/z = 278 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,91-1,05 (m, 1H), 1,14 (t, 3H), 1,19-1,70 (m, 6H), 1,74-1,89 (m, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,96-4,18 (m, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,20 (d, 2H).

25 Ejemplo 49A

[4-(Acetoximetil)fenil](ciclopentil)acetato de terc-butilo



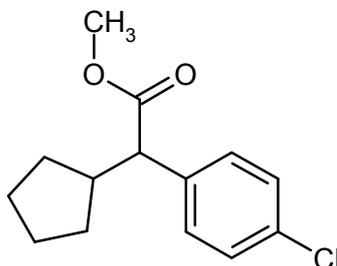
- 5 Se dispusieron inicialmente 16,3 g (84,9 mmol) de acetato de cesio en 80 ml de DMF y se añadieron a TA 20,0 g (aproximadamente 75 % de pureza, aproximadamente 42,5 mmol) de [4-(bromometil)fenil](ciclopentil)acetato de terc-butilo. La mezcla se agitó vigorosamente durante 1,5 h a 50 °C y luego después de enfriarse se vertió sobre 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con 80 ml de agua y 80 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a una presión reducida. Después de la cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 40:1 → 10:1) se obtuvieron 11,72 g del compuesto objetivo (76,4 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,42 min; m/z = 350 (M+H₂O)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,82-1,02 (m, 1H), 1,15-1,31 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,38-1,47 (m, 1H), 1,47-1,69 (m, 3H), 1,76-1,88 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,32-2,45 (m, 1H), 3,21 (d, 1H), 5,04 (s, 2H), 7,22-7,38 (m, 4H).

Ejemplo 50A

(4-Clorofenil)(ciclopentil)acetato de metilo



- 15 Una suspensión de 3,65 g (32,5 mmol) de terc-butóxido de potasio en 65 ml de DMF abs. se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de 5,0 g (27,08 mmol) de 4-clorofenilacetato de metilo en aproximadamente 2 ml de DMF abs. La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C, antes de añadir lentamente gota a gota 4,84 g (32,5 mmol) de bromuro de ciclopentilo. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C y luego se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró a una presión reducida y el residuo se secó a alto vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 100:1). Se obtuvieron 6,28 g del compuesto objetivo (91,8 % del valor teórico).

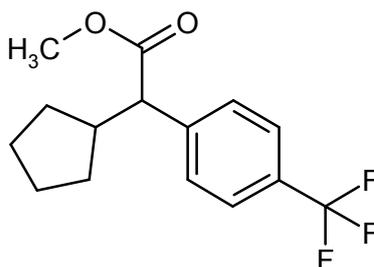
CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 6,07 min; m/z = 193 (M-C₂H₃O₂)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,96-1,04 (m, 1H), 1,08-1,37 (m, 2H), 1,37-1,48 (m, 1H), 1,49-1,70 (m, 3H), 1,79 (dtd, 1H), 2,33-2,50 (m, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,58 (s, 3H), 7,29-7,46 (m, 4H).

- 25 De forma análoga se prepararon los siguientes compuestos:

Ejemplo 51A

Ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo



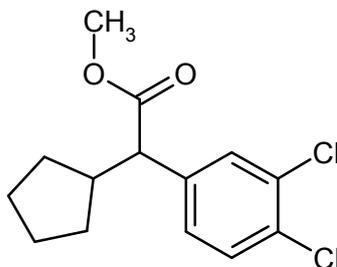
A partir de 4,3 g (19,7 mmol) de [4-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo y 3,53 g (23,7 mmol) de bromuro de ciclopentilo se obtuvieron 4,98 g del compuesto objetivo (88,2 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,57 min; m/z = 287 (M+H)⁺.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,90-1,04 (m, 1H), 1,16-1,33 (m, 2H), 1,37-1,49 (m, 1H), 1,49-1,70 (m, 3H), 1,76-1,88 (m, 1H), 2,41-2,49 (m, 1H), 3,56 (d, 1H), 3,60 (s, 3H), 7,53-7,62 (m, 2H), 7,66-7,74 (m, 2H).

Ejemplo 52A

Ciclopentil(3,4-diclorofenil)acetato de metilo



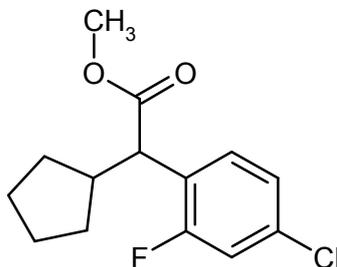
- 10 A partir de 1,5 g (6,85 mmol) de 3,4-diclorofenilacetato de metilo y 1,22 g (8,22 mmol) de bromuro de ciclopentilo se obtuvieron 0,70 g del compuesto objetivo (35,6 % del valor teórico).

EM (DCI): m/z = 304 (M+NH₄)⁺.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,86-1,08 (m, 1H), 1,12-1,26 (m, 1H), 1,26-1,36 (m, 1H), 1,38-1,49 (m, 1H), 1,49-1,68 (m, 3H), 1,73-1,83 (m, 1H), 2,36-2,47 (m, 1H), 3,50 (d, 1H), 3,60 (s, 3H), 7,32-7,41 (m, 1H), 7,48-7,54 (m, 1H), 7,57-7,63 (m, 1H).

Ejemplo 53A

(4-Cloro-2-fluorofenil)(ciclopentil)acetato de metilo



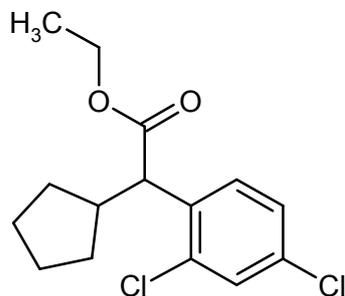
- 20 A partir de 6,5 g (32,1 mmol) de (4-cloro-2-fluorofenil)acetato de metilo y 5,74 g (38,5 mmol) de bromuro de ciclopentilo se obtuvieron 7,55 g del compuesto objetivo (86,9 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,07 min; m/z = 271 (M+H)⁺.

- RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,88-1,01 (m, 1H), 1,20-1,30 (m, 1H), 1,34-1,64 (m, 5H), 1,79-1,91 (m, 1H), 2,41-2,48 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,69 (d, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,48 (t, 1H).

Ejemplo 54A

Ciclopentil(2,4-diclorofenil)acetato de etilo



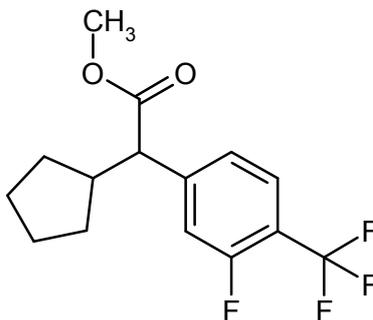
5 A partir de 1,5 g (6,43 mmol) de (2,4-diclorofenil)acetato de etilo y 1,15 g (7,72 mmol) de bromuro de ciclopentilo se obtuvieron 1,60 g del compuesto objetivo (82,8 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,52 min; m/z = 191.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,86-1,01 (m, 1H), 1,13 (t, 3H), 1,25-1,40 (m, 2H), 1,40-1,49 (m, 1H), 1,49-1,70 (m, 3H), 1,79-1,91 (m, 1H), 2,45-2,53 (m, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,99-4,13 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,63 (d, 1H).

10 Ejemplo 55A

Ciclopentil[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo

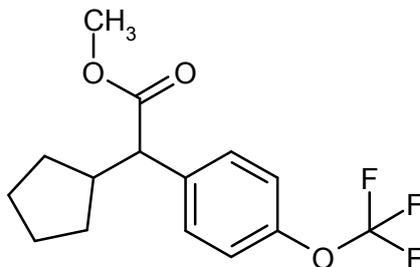


A partir de 1,50 g (6,35 mmol) de [3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo y 1,14 g (7,62 mmol) de bromuro de ciclopentilo se obtuvieron 1,78 g del compuesto objetivo (92,1 % del valor teórico).

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,93-1,06 (m, 1H), 1,19-1,35 (m, 2H), 1,38-1,67 (m, 4H), 1,75-1,86 (m, 1H), 2,41-2,49 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,62 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,76 (t, 1H).

Ejemplo 56A

Ciclopentil[4-(trifluorometoxi)fenil]acetato de metilo



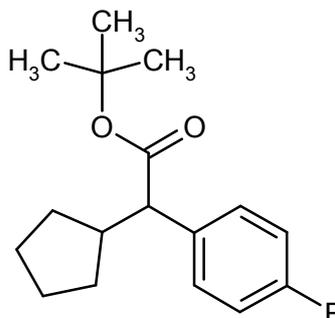
20 A partir de 1,0 g (4,27 mmol) de [4-(trifluorometoxi)fenil]acetato de metilo y 0,76 g (5,12 mmol) de bromuro de ciclopentilo se obtuvieron 1,09 g del compuesto objetivo (71,4 % del valor teórico).

EM (DCI): $m/z = 320 (M+NH_4)^+$.

RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,93-1,02 (m, 1H), 1,15-1,33 (m, 2H), 1,35-1,48 (m, 1H), 1,48-1,68 (m, 3H), 1,73-1,86 (m, 1H), 2,40-2,49 (m, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,59 (s, 3H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,42-7,51 (m, 2H).

Ejemplo 57A

5 (+/-)-Ciclopentil(4-fluorofenil)acetato de terc-butilo

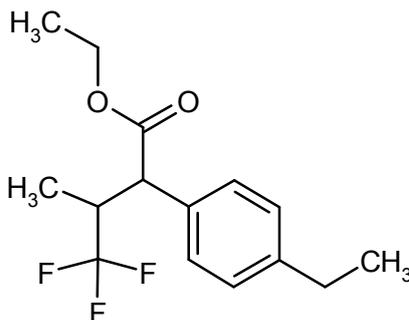


10 En atmósfera de argón a 16,3 ml de una solución 1 M de exametildisilazida de litio en tolueno (16,3 mmol) enfriada a -10 °C se añadió gota a gota una solución de 2,0 g (10,85 mmol) de ciclopentilacetato de *tert*-butilo en 5 ml de tolueno abs. Después de 10 min a -10 °C se retiró el baño helado y la mezcla se calentó a TA. A esta mezcla de reacción se añadió luego una mezcla de 2,47 g (14,1 mmol) de 1-bromo-4-fluorobenceno, 73,1 mg (0,326 mmol) de acetato de paladio(II) y 269 mg (0,684 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)-bifenilo en 10 ml de tolueno abs. Después de 1 h a TA se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 80 °C. Después de enfriar a TA se filtraron con succión las sales precipitadas, el residuo se lavó nuevamente con tolueno y el filtrado reunido se concentró a una presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (eluyente primero ciclohexano, luego ciclohexano/acetato de etilo 50:1). Se obtuvieron 2,0 g del compuesto del título (61,6 % del valor teórico).

15 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,89-1,02 (m, 1H), 1,19-1,30 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,46-1,66 (m, 4H), 1,76-1,87 (m, 1H), 2,31-2,42 (m, 1H), 3,23 (d, 1H), 7,09-7,19 (m, 2H), 7,31-7,41 (m, 2H).

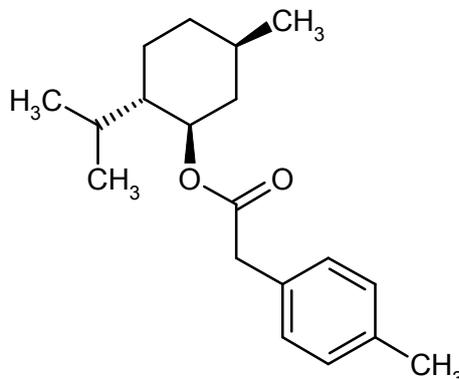
Ejemplo 58A

20 2-(4-Etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo (mezcla racémica de diaestereómeros)

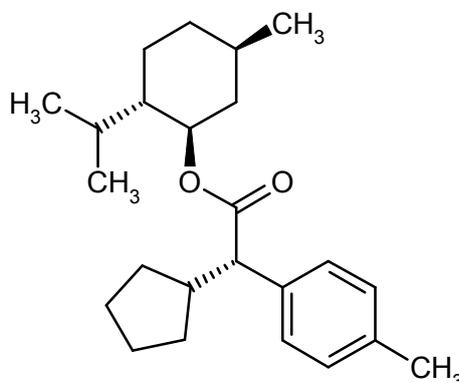


25 En atmósfera de argón a 8,1 ml de una solución 1 M de hexametildisilazida de litio en tolueno (8,1 mmol) enfriada a -10 °C se añadió gota a gota una solución de 1,29 g (7,02 mmol) de (+/-)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo en 2 ml de tolueno abs. Después de 10 min a -10 °C se añadieron a esta mezcla de reacción una mezcla de 1,0 g (5,4 mmol) de 1-bromo-4-etilbenceno, 36,4 mg (0,16 mmol) de acetato de paladio(II) y 134 mg (0,34 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)-bifenilo en 5 ml de tolueno abs. Después de finalizada la adición se calentó a TA y se agitó primero durante 1 h a TA y luego 3 h a 80 °C. Después de enfriar a TA se filtraron con succión las sales precipitadas, el residuo se lavó nuevamente con tolueno y el filtrado reunido se concentró a una presión reducida. Se obtuvieron 1,26 g del producto bruto (80,9 % del valor teórico), que se continuó transformando como tal.

30 CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 4,51 min y 4,53 min; respectivamente $m/z = 288 (M)^+$ (Relación aproximada de diaestereómeros 1:2,3).

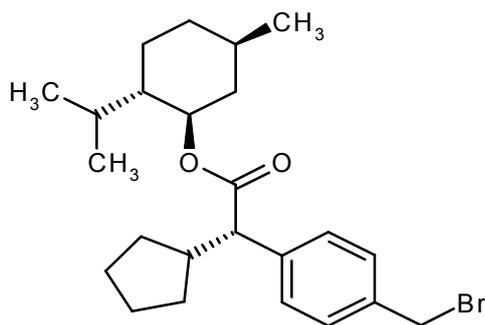
Ejemplo 59A(1*R*,2*S*,5*R*)-2-(propan-2-il)ciclohexil-(4-metilfenil)acetato de 5-metilo

- 5 Se dispusieron inicialmente 303,7 g (2022,46 mmol) de ácido (4-metilfenil)acético y 301 g (1926,2 mmol) de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metil-2-(propan-2-il)ciclohexanol en 933 ml de tolueno, se añadieron 2,5 ml (38,5 mmol) de ácido metanosulfónico y se agitó durante la noche a reflujo en un dispositivo separador de agua. Posteriormente se dejó enfriar y a la mezcla de reacción se añadió una mezcla de 30 ml de soda cáustica al 45 % y 400 ml de agua. Después de 30 min se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en el evaporador rotativo. Se obtuvieron 569,5 g del producto objetivo (97 % del valor teórico).
- 10 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7,12 (s, 4H), 4,56 (td, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,50 (s a., 1H), 2,27 (s, 3H), 1,84 (d, 1H), 1,77-1,70 (m, 1H), 1,66-1,57 (m, 2H), 1,48-1,37 (m, 1H), 1,32 (t, 1H), 1,10-0,89 (m, 2H), 0,86 (d, 3H), 0,81 (d, 3H), 0,65 (d, 3H).

Ejemplo 60A(1*R*,2*S*,5*R*)-5-metilciclohexil-(2*S*)-ciclopentil(4-metilfenil)acetato de 2-isopropilo

- 15 En atmósfera de argón se dispusieron inicialmente 442,73 g (3945,5 mmol) de terc-butóxido de potasio en 1230 ml de DMF a -10 °C y se añadieron en porciones 569 g (1972,7 mmol) de (1*R*,2*S*,5*R*)-2-(propan-2-il)ciclohexil-(4-metilfenil)acetato de 5-metilo. A continuación se añadieron gota a gota 352,81 g (2367,8 mmol) de bromuro de ciclopentilo manteniéndose la temperatura entre -5 °C y -10 °C. Después de 90 min de agitación posterior a -10 °C
- 20 se añadieron 1,6 litros de agua y se agitó la mezcla durante 15 min a TA. Se añadieron 1,2 litros de éster etílico del ácido acético, se agitó nuevamente durante 15 min y a continuación se separaron las fases. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en el evaporador rotativo. El producto bruto se recrystalizó en 2 litros de metanol a 50 °C. Se obtuvieron 423,0 g del producto objetivo (60 % del valor teórico).
- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 7,19 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 4,55 (td, 1H), 3,26 (d, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,68-1,24 (m, 11H), 1,23-1,13 (m, 1H), 1,04-0,94 (m, 2H), 0,88-0,77 (m, 8H), 0,66 (d, 3H).

Ejemplo 61A(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropil-5-metilciclohexil-(2*S*)-[4-(bromometil)fenil]-(ciclopentil)acetato



5 El compuesto del título puede prepararse de acuerdo con la patente estadounidense 5.714.494 mediante la bromación de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metilciclohexil-(2*S*)-ciclopentil(4-metilfenil)acetato de 2-isopropilo con *N*-bromosuccinimida (NBS) en presencia de 2,2'-azobis-(2-metilpropanonitrilo) (AIBN) en carbono tetracloruro en ebullición.

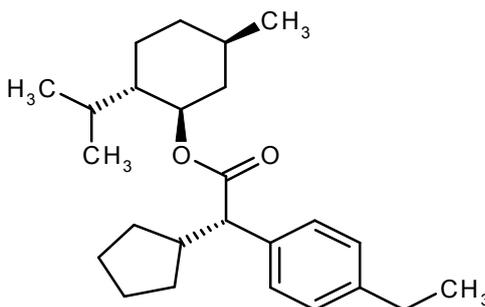
CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 9,15 min; sin ionización.

CL-EM (Procedimiento 2): Tr = 3,54 min; sin ionización.

EM (DCI): m/z = 452/454 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 62A

10 (-)-(1*R*,2*S*,5*R*)-5-Metilciclohexil-(2*S*)-ciclopentil(4-etilfenil)acetato de 2-isopropilo



15 Se enfriaron 14,4 ml de una solución 1,6 M de metililitio en dietiléter (23,0 mmol) a 0 °C y se añadieron 2,30 g (12,06 mmol) de yoduro de cobre(I) seco. La suspensión de color naranja-amarillo se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de 5,0 g (11,48 mmol) de (1*R*,2*S*,5*R*)-5-metilciclohexil-(2*S*)-[4-(bromometil)fenil](ciclopentil)acetato de 2-isopropilo en 12,5 ml de THF abs. Después de finalizar la adición se calentó la mezcla de reacción lentamente a 0 °C y primero se agitó durante 3 h a 0 °C y luego 2 h a TA. Posteriormente se añadieron 200 ml de solución acuosa de amoníaco al 25 % y 10 g de acetato de amonio. La mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min y luego se dejó en reposo durante la noche sin agitar. Después de la separación de fases se extrajo dos veces la fase acuosa con dietiléter. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de cloruro de amonio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a una presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (eluyente ciclohexano/diclorometano 10:1 → 5:1). Se obtuvieron 3,33 g del compuesto objetivo (78,2 % del valor teórico).

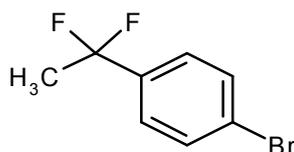
20 EM (DCI): m/z = 388 (M+NH₄)⁺.

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,60-0,68 (m, 3H), 0,78-0,87 (m, 8H), 0,93-1,05 (m, 2H), 1,16 (t, 3H), 1,16-1,22 (m, 1H), 1,27-1,47 (m, 4H), 1,48-1,69 (m, 6H), 1,70-1,83 (m, 2H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,57 (c, 2H), 3,29 (d, 1H), 4,55 (td, 1H), 7,12-7,16 (m, 2H), 7,20-7,25 (m, 2H).

[α]_D²⁰ = -37,5°, c = 0,51, cloroformo.

Ejemplo 63A

1-Bromo-4-(1,1-difluoretil)benceno

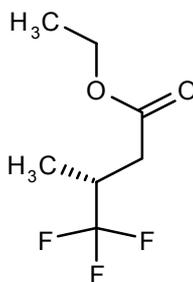


5 En atmósfera de argón se dispusieron inicialmente a temperatura ambiente 3,0 g (15,07 mmol) de 1-(4-bromofenil)etanona en 30 ml de diclorometano y se añadieron lentamente 15,9 ml (120,57 mmol) de [etil(trifluoro- λ^4 -sulfanil)amino]etano (DAST). A continuación se calentó la mezcla de reacción lentamente a 50 °C y se agitó durante la noche a esta temperatura. Después de finalizada la transformación se vertió la mezcla de reacción lentamente en agua helada. A continuación se separó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo tres veces más con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración se eliminó el disolvente a una presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (eluyente éter de petróleo/diclorometano 4:1). Se obtuvieron 2,56 g (11,58 mmol, 77 % del valor teórico) del compuesto del título como líquido amarillento.

10 CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 2,84 min; m/z = 220/222 (M)⁺.

Ejemplo 64A

(+)-(3R)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo



15 A 287 g (1,65 mol) de ácido (3R)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico [A. Gerlach y U. Schulz, *Speciality Chemicals Magazine* **24** (4), 37-38 (2004); N° de acc. CAS 142:179196] en 580 ml de etanol se añadieron a temperatura ambiente lentamente 133 ml (1,82 mol) de cloruro de tionilo. La mezcla de reacción a continuación se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 h a esta temperatura. Posteriormente se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron lentamente 250 ml de agua y se extrajo tres veces cada vez con 150 ml de terc-butil-metiléter. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se eliminó el disolvente a una presión reducida a 30 °C y a una presión de 300 hPa. El producto bruto a continuación se destiló a 100 hPa y a una temperatura de cabeza de 65 °C. Se obtuvieron 225,8 g (113 mol, 74 % del valor teórico) del compuesto del título como líquido incoloro.

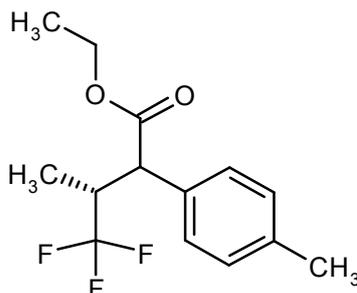
20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ /ppm): 4,10 (2H, q), 2,88-2,72 (1H, m), 2,66-2,57 (1H, m), 2,46-2,36 (1H, m), 1,19 (3H, t), 1,11 (3H, d).

25 CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 1,19 min; m/z = 184 (M)⁺.

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

Ejemplo 65A

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



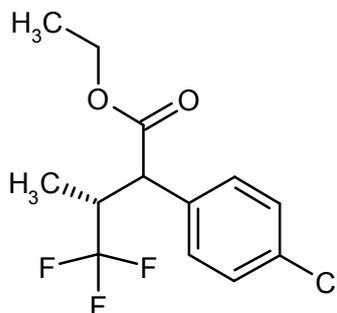
En atmósfera de argón se dispusieron inicialmente 196,9 mg (0,88 mmol) de acetato de paladio(II) y 724,8 mg (1,84 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)-bifenilo en 50 ml de tolueno anhidro. A la mezcla de reacción a continuación se añadieron lentamente 43,8 ml (43,8 mmol) de una solución 1 M de exametildisilazida de litio en THF y se agitó durante 10 min a TA. A continuación se enfrió la mezcla de reacción a -10 °C, se añadieron lentamente 7 g (38,0 mmol) de (+/-)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo y se agitó 10 min a -10 °C. Posteriormente se añadieron gota a gota 5 g (29,2 mmol) de 4-bromotolueno disuelto en 50 ml de tolueno y la mezcla de reacción se calentó primero a TA y luego a 80 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a esta temperatura, luego se enfrió a TA y se agitó durante la noche. Después de realizada la transformación (control por DC; eluyente ciclohexano/ diclorometano 2:1) se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas, el residuo se lavó varias veces con éster etílico del ácido acético y diclorometano y los filtrados reunidos se concentraron a una presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (eluyente éter de petróleo/diclorometano 4:1 → 3:1). Se obtuvieron 3,91 g (14,3 mmol, 48,8 % del valor teórico) del compuesto del título como líquido incoloro.

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

CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 4,20 min; m/z = 275 (M+H)⁺ (*diaestereómero 1*); Tr = 4,23 min; m/z = 275 (M+H)⁺ (*diaestereómero 2*).

Ejemplo 66A

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



Preparación de la solución A: se enfriaron 163,9 ml de una solución 1 M de exametildisilazida de litio en tolueno en atmósfera de argón a -10 °C a una temperatura de -20 °C (enfriamiento mediante acetona/hielo seco) y se agregaron lentamente 20 g (108,6 mmol) de (+)-(3*R*)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo, disuelto en 150 ml de tolueno, cuidando de no exceder una temperatura de -10 °C. La solución posteriormente se agitó 10 min a una temperatura máxima de -10 °C.

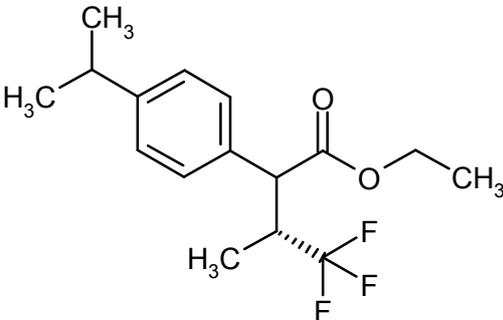
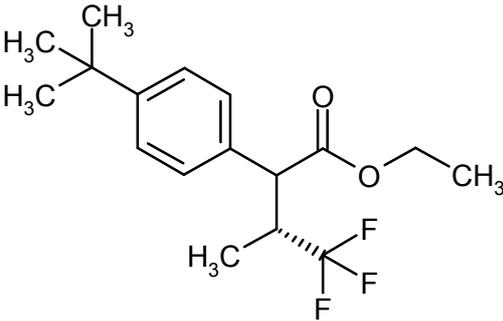
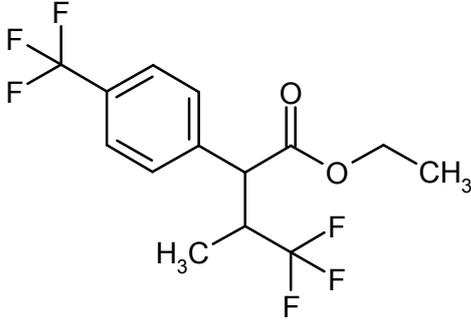
Preparación de la solución B: se disolvieron 27,03 g (141,2 mmol) de 1-bromo-4-clorobenceno en atmósfera de argón a TA en 100 ml de tolueno y se añadieron 731 mg (3,26 mmol) de acetato de paladio(II) y 2,693 g (6,84 mmol) de 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)-bifenilo. La solución se agitó 10 min a TA.

Primero se retiró el baño de enfriamiento de la solución A. A continuación se añadió a la solución A aún fría lentamente gota a gota la solución B. Las soluciones ahora unificadas se calentaron lentamente a TA y se agitó durante 1 h a esta temperatura. A continuación se calentó la mezcla de reacción a 80 °C (temperatura interna) y se agitó durante 3 h a esta temperatura. Posteriormente se enfrió la mezcla de reacción lentamente a TA y se agitó otras 12 h. La mezcla de reacción finalmente se filtró a través de tierra de diatomeas, el residuo se lavó nuevamente varias veces con tolueno y los filtrados reunidos se concentraron a una presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (eluyente ciclohexano/diclorometano 4:1). Se obtuvieron 27,4 g (92,98 mmol, 86 % del valor teórico) del compuesto del título como aceite amarillo en una relación de diaestereómeros de 3:1.

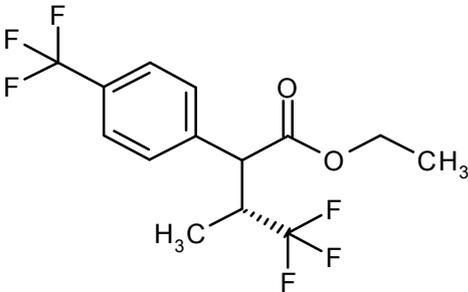
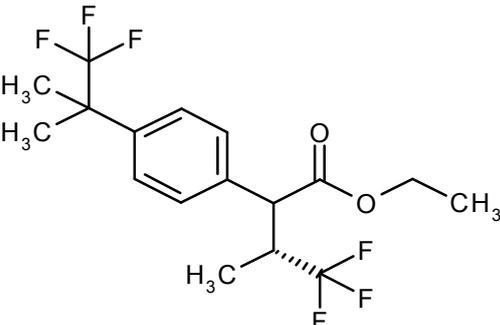
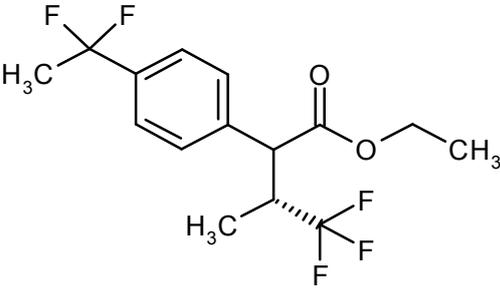
CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 4,45 min; m/z = 294 (M)⁺ (*diaestereómero 1*); Tr = 4,48 min; m/z = 294 (M)⁺ (*diaestereómero 2*).

Análogamente a los Ejemplos de Síntesis 65A y 66A se obtuvieron los siguientes compuestos:

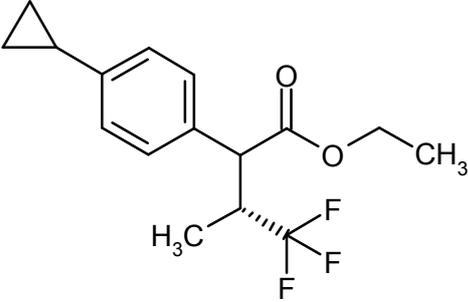
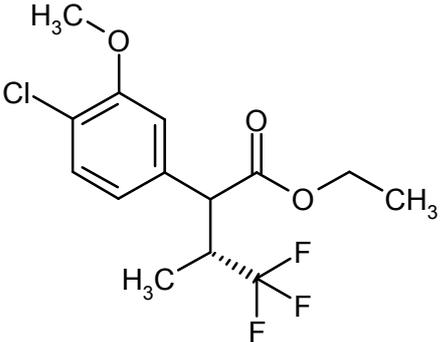
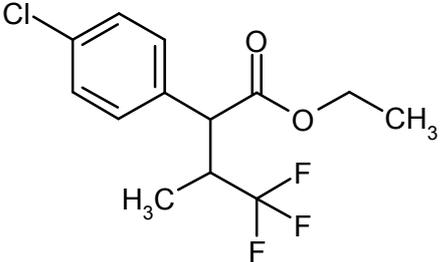
40

Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
67A	<p>(3R)-4,4,4-trifluoro-2-(4-isopropilfenil)-3-metilbutanoato de etilo</p>  <p>a partir de 1-bromo-4-isopropilbenceno y (3R)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo</p>	<p>CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 4,61 min; m/z = 302 (M)⁺ (<i>diaestereómero 1</i>); Tr = 4,64 min; m/z = 302 (M)⁺ (<i>diaestereómero 2</i>).</p>
68A	<p>(3R)-2-(4-<i>terc</i>-butilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo</p>  <p>a partir de 1-bromo-4-<i>terc</i>-butilbenceno y (3R)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo</p>	<p>CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 4,83 min; m/z = 317 (M+H)⁺ (<i>diaestereómero 1</i>); Tr = 4,85 min; m/z = 317 (M+H)⁺ (<i>diaestereómero 2</i>).</p> <p>EM (DCI): m/z = 334 (M+NH₄)⁺.</p>
69A	<p>4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]butanoato de etilo</p>  <p>a partir de 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno y 4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo</p>	<p>CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 3,43 min; m/z = 328 (M)⁺ (<i>diaestereómero 1</i>); Tr = 3,47 min; m/z = 328 (M)⁺ (<i>diaestereómero 2</i>).</p>

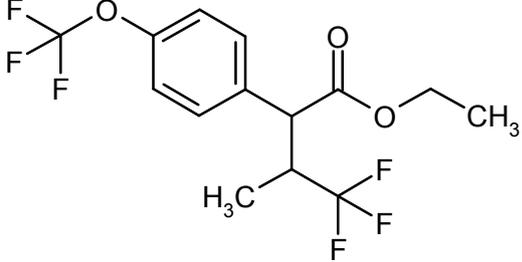
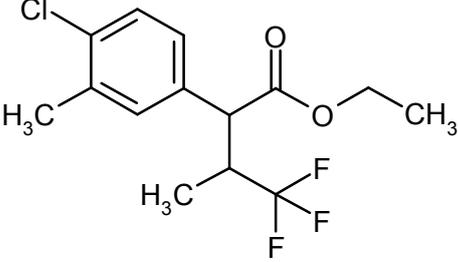
(continuación)

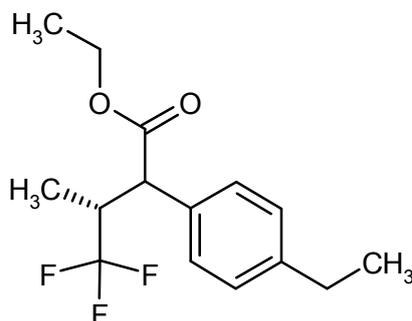
Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
70A	<p>(3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]butanoato de etilo</p>  <p>a partir de 1-bromo-4-(trifluorometil)benceno y (3R)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo</p>	<p>CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 3,38 min; m/z = 328 (M)⁺ (<i>diaestereómero</i> 1); Tr = 3,42 min; m/z = 328 (M)⁺ (<i>diaestereómero</i> 2).</p>
71A	<p>(3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil]butanoato de etilo</p>  <p>a partir de 1-bromo-4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)benceno y (3R)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo</p>	<p>CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 4,68 min; m/z = 370 (M)⁺.</p>
72A	<p>(3R)-2-[4-(1,1-difluoretil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo</p>  <p>a partir de 1-bromo-4-(1,1-difluoretil)benceno y (3R)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo</p>	<p>CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 4,31 min; m/z = 304 (M-HF)⁺ (<i>diaestereómero</i> 1); Tr = 4,35 min; m/z = 304 (M-HF)⁺ (<i>diaestereómero</i> 2). EM (DCI): m/z = 342 (M+NH₄)⁺.</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
73A	<p>(3R)-2-(4-ciclopropilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo</p>  <p>a partir de 1-bromo-4-ciclopropilbenceno y (3R)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo</p>	<p>CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 5,19 min; m/z = 300 (M)⁺ (<i>diaestereómero 1</i>); Tr = 5,21 min; m/z = 300 (M)⁺ (<i>diaestereómero 2</i>).</p>
74A	<p>(3R)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo</p>  <p>a partir de 4-bromo-1-cloro-2-metoxibenceno y (3R)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo</p>	<p>CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 5,34 min; m/z = 324/326 (M)⁺.</p>
75A	<p>2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo</p>  <p>a partir de 1-bromo-4-clorobenceno y 4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo</p>	<p>CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 4,44 min; m/z = 294/296 (M)⁺ (<i>diaestereómero 1</i>); Tr = 4,48 min; m/z = 294/296 (M)⁺ (<i>diaestereómero 2</i>).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
76A	<p>4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]butanoato de etilo</p>  <p>a partir de 1-bromo-4-(trifluorometoxi)benceno y 4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo</p>	<p>CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 3,41 min; m/z = 344 (M)⁺ (<i>diaestereómero 1</i>); Tr = 3,44 min; m/z = 344 (M)⁺ (<i>diaestereómero 2</i>).</p>
77A	<p>2-(4-cloro-3-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo</p>  <p>a partir de 4-bromo-1-cloro-2-metilbenceno y 4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo</p>	<p>CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 4,81 min; m/z = 308/310 (M)⁺ (<i>diaestereómero 1</i>); Tr = 4,84 min; m/z = 308/310 (M)⁺ (<i>diaestereómero 2</i>).</p>

Ejemplo 78A(3*R*)-2-(4-Etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo (*mezcla de diaestereómeros*)

5

10

Se enfriaron 24,4 ml (24,4 mmol) de una solución 1 M de exametildisilazida de litio en tolueno a -10 °C y se añadió gota a gota una solución de 3,0 g (16,29 mmol) de (+)-(3*R*)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo en 15 ml de tolueno abs. La mezcla se agitó durante 10 min. A continuación se añadió gota a gota a -10 °C una solución preparada previamente de 3,92 g (21,18 mmol) de 1-bromo-4-etilbenceno, 110 mg (0,49 mmol) de acetato de paladio(II) y 404 mg (1,03 mmol) de 2'-diclohexilfosfino-2-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo en 20 ml de tolueno abs. La mezcla de reacción resultante se agitó primero durante 1 h a TA, luego 3 h a 80 °C. Posteriormente se concentró a una presión reducida la mezcla y el residuo se recogió en acetato de etilo y se vertió en agua. La fase acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo, y las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución saturada de cloruro de amonio y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a una

presión reducida. Del residuo se obtuvieron después de la cromatografía en gel de sílice (eluyente primero ciclohexano, luego gradiente ciclohexano/acetato de etilo 200:1 → 50:1) 3,051 g del compuesto del título (64,9 % del valor teórico, relación aproximada de diaestereómeros 3:1).

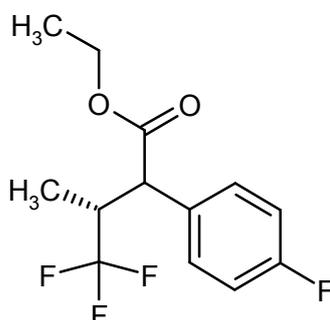
- 5 CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,52 min; m/z = 289 (M+H)⁺ (*diaesterómero secundario*); Tr = 1,54 min; m/z = 289 (M+H)⁺ (*diaesterómero principal*).

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

De manera comparable se prepararon a partir de (+)-(3*R*)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo y los correspondientes bromuros de fenilo los siguientes compuestos:

10 Ejemplo 79A

(3*R*)-4,4,4-Trifluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metilbutanoato de etilo (*mezcla de diaestereómeros*)

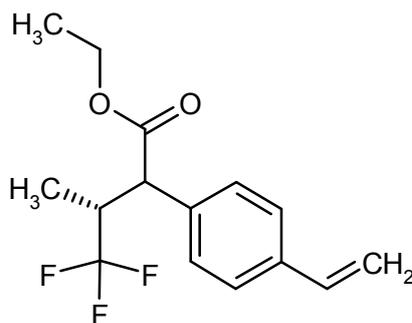


CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 3,63 min; m/z = 278 (M)⁺ (*diaesterómero secundario*); Tr = 3,66 min; m/z = 278 (M)⁺ (*diaesterómero principal*).

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): *diaesterómero principal*: δ [ppm] = 0,77 (d, 3H), 1,12 (t, 3H), 3,23-3,30 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 4,01-4,14 (m, 2H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,43-7,47 (m, 2H).

Ejemplo 80A

(3*R*)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-vinilfenil)butanoato de etilo (*mezcla de diaestereómeros*)

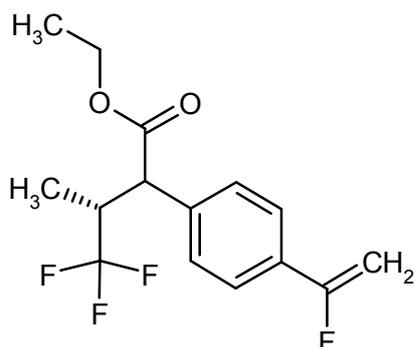


- 20 CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 4,64 min y 4,66 min; respectivamente m/z = 286 (M)⁺.

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

Ejemplo 81A

(3*R*)-4,4,4-Trifluoro-2-[4-(1-fluorovinil)fenil]-3-metilbutanoato de etilo (*mezcla de diaestereómeros*)



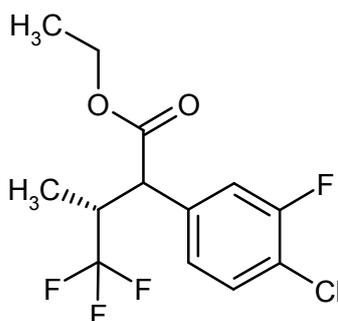
CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 4,60 min y 4,63 min; respectivamente m/z = 304 (M)⁺.

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,29 min y 1,30 min; respectivamente m/z = 279.

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

Ejemplo 82A

(3*R*)-2-(4-Cloro-3-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo (*mezcla de diaestereómeros*)

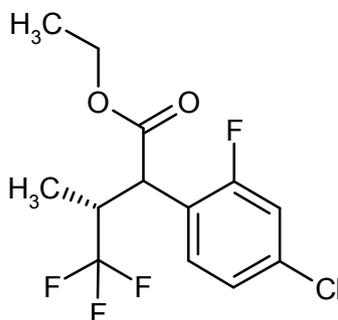


CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 4,33 min y 4,36 min; respectivamente m/z = 312 (M)⁺.

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

Ejemplo 83A

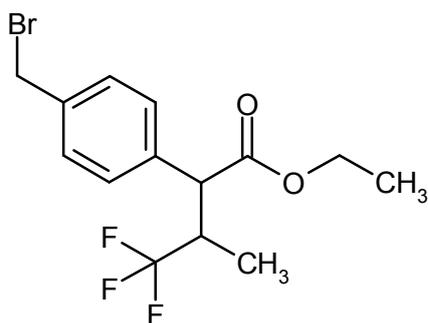
(3*R*)-2-(4-Cloro-2-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo (*mezcla de diaestereómeros*)



15 CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 4,21 min; m/z = 312 (M)⁺.

Ejemplo 84A

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

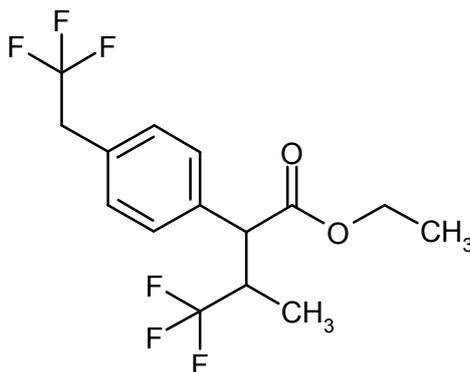


5 Se agitaron 2,25 g (8,2 mmol) de 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilfenil)butanoato de etilo, 1,53 g (8,6 mmol) de *N*-bromosuccinimida y 67 mg (0,41 mmol) de 2,2'-azobis-(2-metilpropanonitrilo) en 36 ml de triclorometano durante la noche a reflujo. Después de haberse completado la transformación se separó la succinimida por filtración, el residuo del filtro se lavó nuevamente con diclorometano y se concentró el filtrado a una presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 40:1). Se obtuvieron 2,667 g (7,5 mmol, 92 % del valor teórico) de un aceite amarillento.

CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 5,72 min; m/z = 373 (M-Br)⁺ (*diaestereómero* 1); Tr = 5,74 min; m/z = 373 (M-Br)⁺ (*diaestereómero* 2).

10 Ejemplo 85A

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



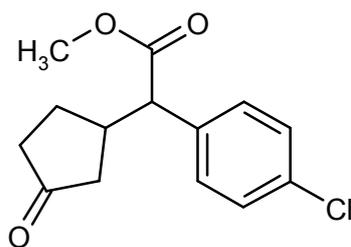
15 A 3,77 g (10,67 mmol) de 2-[4-(bromometil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo en 40 ml de 1-metilpirrolidin-2-ona se añadieron 529 mg (2,78 mmol) de yoduro de cobre(I) y 4 g (20,82 mmol) de 2,2-difluoro-2-(fluorsulfonil)acetato de metilo y se agitó durante la noche a 80 °C. Después de realizada la reacción la mezcla de reacción se vertió lentamente sobre 100 ml de agua helada. La mezcla obtenida a continuación se extrajo tres veces con dietiléter. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración se eliminó el disolvente a una presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (eluyente ciclohexano/diclorometano 4:1). Se obtuvieron 1,48 g (4,32 mmol, 41 % del valor teórico) del compuesto del título como aceite de color amarillento.

20 CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 4,06 min; m/z = 342 (M)⁺ (*diaestereómero* 1); Tr = 4,09 min; m/z = 342 (M)⁺ (*diaestereómero* 2).

EM (DCI): m/z = 360 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 86A

25 (4-Clorofenil)(3-oxociclopentil)acetato de metilo



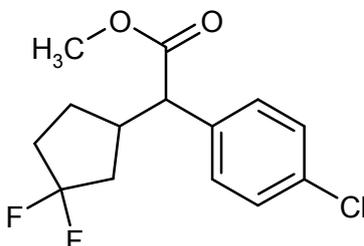
En atmósfera de argón se dispusieron inicialmente 14,8 ml (105,6 mmol) de diisopropilamina en 150 ml de THF, se enfrió a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadieron lentamente 42,3 ml (105,75 mmol) de una solución 2,5 M de *n*-butilitio en hexano. A continuación se calentó la mezcla de reacción a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, lentamente se añadieron 15 g (81,25 mmol) de (4-clorofenil)acetato de metilo, disuelto en 90 ml de THF y durante 2 h se agitó a esta temperatura. La mezcla de reacción luego se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y lentamente se añadieron 7,2 ml (86,1 mmol) de 2-ciclopenten-1-ona, disuelto en 60 ml de THF. Después de finalizar la adición la solución se agitó 1 h a esta temperatura. Después del control mediante CD (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 9:1) se añadió una solución de cloruro de amonio acuosa saturada y se recogió en acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración se eliminó el disolvente a una presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 4:1). Se obtuvieron 15,65 g (58,67 mmol, 72 % del valor teórico) del compuesto del título como aceite de color amarillento.

CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 7,02 min; m/z = 266 (M)⁺ (*diaestereómero 1*); Tr = 7,04 min; m/z = 266 (M)⁺ (*diaestereómero 2*).

EM (DCI): m/z = 284 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 87A

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



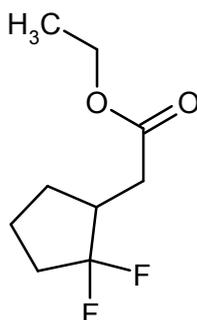
En atmósfera de argón se dispusieron inicialmente 82,5 ml (82,14 mmol) de una solución al 50 % de 1,1'-[(trifluoro-λ⁴-sulfanil)imino]bis(2-metoxietano) (Desoxofluoro) en THF, diluida con 200 ml de tolueno, se enfrió a $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y lentamente se añadieron 744 μl (5,87 mmol) de una solución 1 M del complejo trifluoruro de boro-dietiléter. La mezcla se agitó durante 2 h a $5\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación la mezcla de reacción se añadió lentamente con 15,65 g (58,67 mmol) de (4-clorofenil)(3-oxociclopentil)acetato de metilo, disuelto en 200 ml de tolueno, luego se calentó a $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ y durante 60 h se agitó a esta temperatura. La mezcla de reacción posteriormente se añadió a una mezcla enfriada a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ que se compone de 100 ml de tolueno y 100 ml de soda cáustica 2 M. Se separó la fase orgánica, y se extrajo la fase acuosa tres veces más con éster etílico del ácido acético. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la filtración se eliminó el disolvente a una presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (eluyente ciclohexano/éster etílico del ácido acético 7:1). Se obtuvieron 13,24 g (45,86 mmol, 78 % del valor teórico) del compuesto del título como aceite incoloro.

EM (DCI): m/z = 306 (M+NH₄)⁺.

CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 5,83 min; m/z = 288 (M)⁺ (*diaestereómero 1*); Tr = 5,86 min; m/z = 288 (M)⁺ (*diaestereómero 2*).

Ejemplo 88A

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



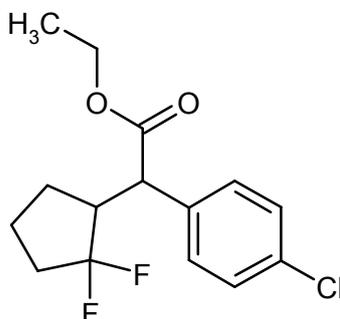
A una solución de 52,8 ml (399,5 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) en 150 ml de diclorometano abs. se añadieron gota a gota a TA 17,0 g (99,88 mmol) de (+/-)-2-oxociclopentilacetato de etilo. La mezcla se calentó durante la noche a reflujo. Después de enfriar se añadieron otros 13,2 ml (99,88 mmol) de trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) y la mezcla se agitó nuevamente durante 36 h a reflujo. Después de enfriar se diluyó con diclorometano, se añadió cuidadosamente solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y luego se agitó vigorosamente. La fase orgánica se lavó sucesivamente con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, dos veces con ácido clorhídrico 1 N y con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a una presión reducida. A partir del residuo de color marrón oscuro se aisló el producto mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente pentano/diclorometano 10:1 → 1:1). Se obtuvieron 7,52 g (39 % del valor teórico) del compuesto del título.

CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 2,88 min; m/z = 172.

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

15 Ejemplo 89A

(+/-)-(4-Clorofenil)(2,2-difluorociclopentil)acetato de etilo (*mezcla de diaestereómeros*)



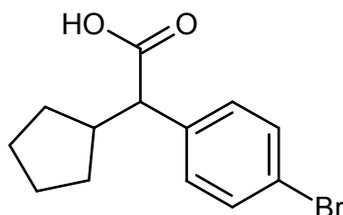
Se enfriaron 22,6 ml (22,6 mmol) de una solución 1 M de exametildisilazida de litio en tolueno a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió gota a gota una solución de 2,90 g (15,09 mmol) de (+/-)-(2,2-difluorociclopentil)acetato de etilo en 20 ml de tolueno abs. La mezcla se agitó durante 10 min a $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Después de retirar la refrigeración se añadió gota a gota una solución preparada previamente de 3,75 g (19,61 mmol) de 4-bromoclorobenceno, 110 mg (0,49 mmol) de acetato de paladio(II) y 374 mg (0,95 mmol) de 2'-diciclohexilfosfino-2-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo en 20 ml de tolueno abs. La mezcla de reacción resultante se agitó primero durante 1 h a TA y luego 2 h a $90\text{ }^\circ\text{C}$. Después de enfriar la mezcla de reacción se vertió en agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a una presión reducida. Del residuo se obtuvo después de la cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 50:1) 2,70 g del compuesto del título (59,1 % del valor teórico, relación aproximada de diaestereómeros 1:4,3).

CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 6,09 min y 6,20 min.

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

30 Ejemplo 90A

Ácido (+/-)-(4-bromofenil)(ciclopentil)acético

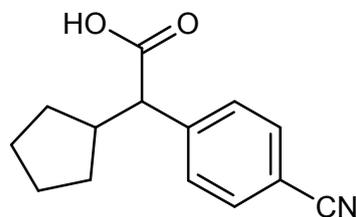


5 A una solución de 30 g (96,4 mmol) de (+/-)-(4-bromofenil)(ciclopentil)acetato de etilo en 655 ml de metanol se añadieron 386 ml (964 mmol) de soda cáustica al 10 % y la mezcla se calentó durante 3 h a reflujo. Después de enfriar la solución se añadió con agitación a 2 litros de agua, mediante la adición de ácido clorhídrico diluido se llevó a un valor de pH 1-2 y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se obtuvieron 27,2 g (92 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 2): Tr = 2,34 min; m/z = 283/285 (M+H)⁺.

Ejemplo 91A

Ácido (+/-)-(4-cianofenil)(ciclopentil)acético

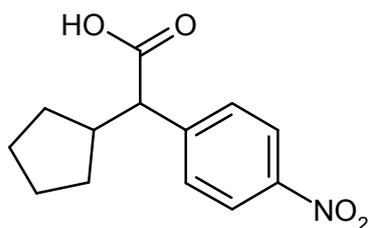


10 A una solución de 192,5 mg (0,79 mmol) de (+/-)-(4-cianofenil)(ciclopentil)acetato de metilo en 1,7 ml de THF/metanol (1:1) se añadieron 316,5 mg (7,9 mmol) de hidróxido de sodio y se agitó durante 3 h a TA. La mezcla de reacción posteriormente se vertió en agua, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se obtuvieron 125,6 mg (69 % del valor teórico) del compuesto del título.

15 CL-EM (Procedimiento 2): Tr = 2,11 min; m/z = 230 (M+H)⁺.

Ejemplo 92A

Ácido (+/-)-(4-nitrofenil)(ciclopentil)acético



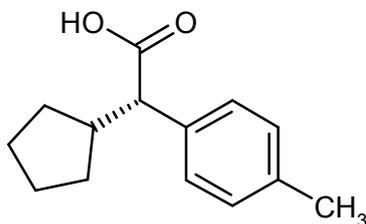
20 A una solución de 715 mg (2,6 mmol) de (+/-)-(4-nitrofenil)(ciclopentil)acetato de etilo en 6 ml de THF/metanol (1:1) se añadieron 1,03 g (25,8 mmol) de hidróxido de sodio y se agitó durante la noche a TA. A continuación se vertió la mezcla de reacción en agua, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se recogió en 80 ml de dietiléter y se añadieron 250 ml de éter de petróleo. El sólido precipitado se filtró con succión y se lavó con éter de petróleo. El producto así
25 obtenido se continuó purificando mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 89,5 mg (14 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 2): Tr = 2,21 min; m/z = 250 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,86-1,07 (m, 1H), 1,20-1,74 (m, 6H), 1,81-1,96 (m, 1H), 3,49 (d, 1H), 7,63 (d, 2H), 8,20 (d, 2H), 12,58 (s a., 1H).

Ejemplo 93A

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



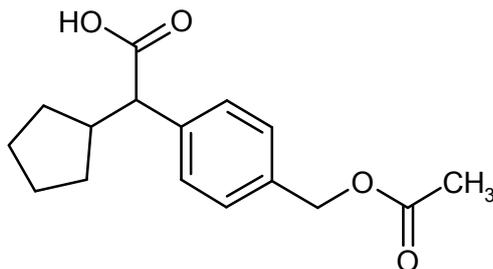
5 Una solución de 1,0 g (2,8 mmol) de (1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil-(2*S*)-ciclopentil(4-metilfenil)acetato en 5 ml de 1,2-dicloroetano se agregó a TA 1,53 ml (11,2 mmol) de yodotrimetilsilano y se agitó durante la noche. A continuación se diluyó la mezcla de reacción con 50 ml de acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 539 mg (88 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,13 min; m/z = 217 (M-H)⁻.

10 $[\alpha]_D^{20} = +65,0^\circ$, c = 0,50, cloroformo.

Ejemplo 94A

Ácido (+/-)-[4-(acetoximetil)fenil](ciclopentil)acético

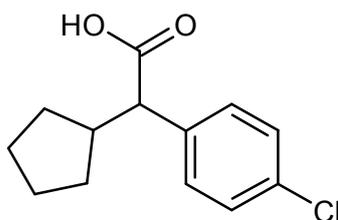


15 Se disolvieron 11,70 g (35,19 mmol) de [4-(acetoximetil)fenil](ciclopentil)acetato de terc-butilo en 108,5 ml de diclorometano, se enfrió a 0 °C y se añadieron 39,2 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó primero durante 1,5 h a 0 °C, luego 1,5 h a TA y a continuación se concentró a una presión reducida. El residuo se recogió en 50 ml de diclorometano y la solución se lavó cuatro veces con 30 ml de agua cada vez. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a una presión reducida y el residuo se secó a alto vacío. Se
20 obtuvieron 9,83 g del compuesto objetivo como producto bruto (aproximadamente 90 % de pureza, rendimiento 91 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,02 min; m/z = 275 (M-H)⁻.

Ejemplo 95A

Ácido (+/-)-(4-clorofenil)(ciclopentil)acético



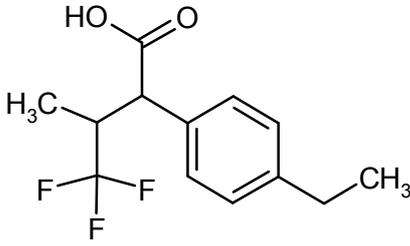
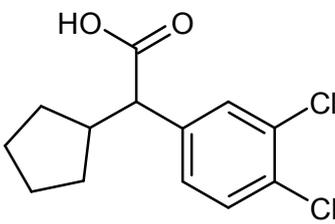
25 Se disolvieron 4,63 g (18,3 mmol) de (4-clorofenil)(ciclopentil)acetato de metilo en una mezcla de 18,5 ml de THF y 18,5 ml de metanol y a TA se añadieron 73,3 ml de soda cáustica al 10 % (183,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. A continuación se acidificó la mezcla mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución

saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró a una presión reducida. Se obtuvieron 4,31 g del compuesto objetivo como producto bruto (rendimiento 98,6 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 2): Tr = 2,30 min; m/z = 193 (M-CO₂H)⁺.

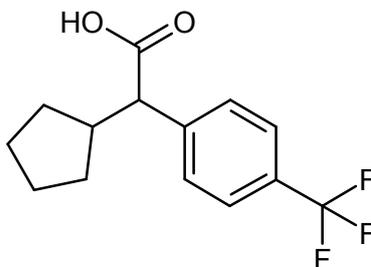
5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,87-1,03 (m, 1H), 1,17-1,33 (m, 2H), 1,35-1,47 (m, 1H), 1,47-1,69 (m, 3H), 1,77-1,90 (m, 1H), 2,33-2,47 (m, 1H), 3,27 (d, 1H), 7,30-7,42 (m, 4H), 12,36 (s, 1H).

De forma análoga se prepararon los siguientes ácidos carboxílicos:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
96A	<p>Ácido 2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (mezcla racémica de diaestereómeros, aproximadamente 1:12)</p>  <p>a partir de 2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo (mezcla racémica de diaestereómeros)</p>	<p>CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 4,82 min; m/z = 260 (M)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): <i>diaestereómero principal</i>: δ [ppm] = 0,76 (d, 3H), 1,17 (t, 3H), 2,59 (c, 2H), 3,16-3,27 (m, 1H), 3,56 (d, 1H), 7,18- 7,23 (m, 2H), 7,23-7,30 (m, 2H), 12,65 (s a., 1H).</p>
97A	<p>Ácido (+/-)-ciclopentil(3,4-diclorofenil)acético</p>  <p>a partir de ciclopentil(3,4-diclorofenil)acetato de metilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,22 min; m/z = 271/273 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,90-1,03 (m, 1H), 1,16-1,35 (m, 2H), 1,37-1,48 (m, 1H), 1,48-1,68 (m, 3H), 1,75-1,89 (m, 1H), 2,34-2,45 (m, 1H), 3,28-3,32 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,54-7,64 (m, 2H), 12,52 (s a., 1H).</p>

Ejemplo 98A

10 Ácido (+/-)-ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]acético



15 En una mezcla de 24,9 ml de THF, metanol y agua respectivamente se dispusieron inicialmente 4,98 g (17,4 mmol) de ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo y se añadieron a 0 °C 1,04 g (43,49 mmol) de hidróxido de litio. La mezcla de reacción se calentó a TA y se agitó 4 h a esta temperatura. A continuación se diluyó con agua y se acidificó levemente con ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases

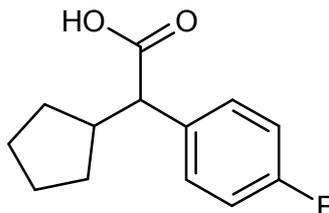
orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a una presión reducida. Se obtuvieron 4,56 g del compuesto objetivo como producto bruto (rendimiento 96,3 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,18 min; m/z = 227 (M-CO₂H)⁻.

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,87-1,03 (m, 1H), 1,20-1,34 (m, 2H), 1,35-1,48 (m, 1H), 1,48-1,69 (m, 3H), 1,80-1,92 (m, 1H), 2,39-2,48 (m, 1H), 3,40 (d, 1H), 7,53-7,61 (m, 2H), 7,65-7,74 (m, 2H), 12,48 (s a., 1H).

Ejemplo 99A

Ácido (+/-)-ciclopentil(4-fluorofenil)acético



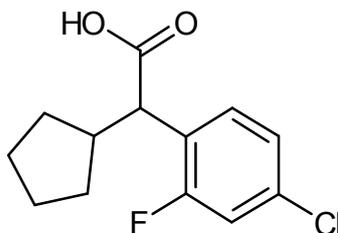
10 Se disolvieron 2,20 g (aproximadamente al 88 %, 6,96 mmol) de (+/-)-ciclopentil(4-fluorofenil)acetato de terc-butilo en 2,9 ml de diclorometano y se añadieron a TA 10,7 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó durante 3 h a TA y luego se concentró a una presión reducida. El residuo se secó durante la noche a alto vacío. El sólido resultante se añadió con acetonitrilo, a continuación se filtró con succión y se lavó con poca cantidad de acetonitrilo. Después del secado a alto vacío se obtuvieron 720 mg de un primer lote de sólidos. El filtrado anteriormente obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante RP-HPLC preparativa (eluyente acetonitrilo/agua). Se obtuvieron así otros 529 mg del producto objetivo (rendimiento conjunto 80,8 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,08 min; m/z = 221 (M-H)⁻.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,85-1,03 (m, 1H), 1,16-1,33 (m, 2H), 1,35-1,47 (m, 1H), 1,48-1,69 (m, 3H), 1,75-1,90 (m, 1H), 2,35-2,47 (m, 1H), 3,26 (d, 1H), 7,09-7,19 (m, 2H), 7,31-7,41 (m, 2H), 12,30 (s, 1H).

Ejemplo 100A

20 Ácido (+/-)-(4-cloro-2-fluorofenil)(ciclopentil)acético

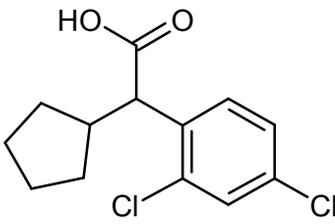
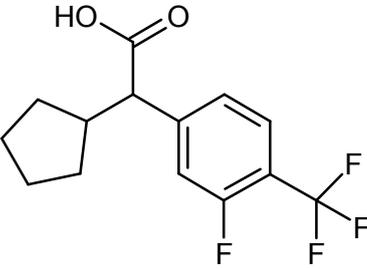
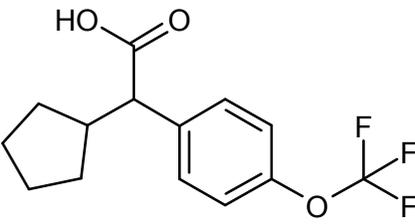


25 Se disolvieron 7,55 g (27,9 mmol) de (4-cloro-2-fluorofenil)(ciclopentil)acetato de metilo en 32 ml de THF, metanol y agua respectivamente y se añadieron con enfriamiento con hielo 11,15 g (287,9 mmol) de hidróxido de sodio. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA, luego se diluyó con agua y con ácido clorhídrico 1 N se ajustó a un valor de pH 2. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a una presión reducida. El sólido restante se añadió con agua, se filtró con succión y se secó minuciosamente a una presión reducida. Se obtuvieron 6,96 g del compuesto objetivo (97,2 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,18 min; m/z = 211 (M-CO₂H)⁻.

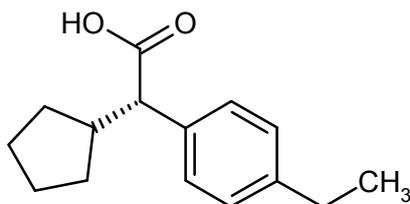
30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,86-1,00 (m, 1H), 1,25-1,47 (m, 3H), 1,49-1,65 (m, 3H), 1,80-1,94 (m, 1H), 2,39-2,48 (m, 1H), 3,56 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,48 (t, 1H), 12,52 (s a., 1H).

De forma análoga se prepararon los siguientes ácidos carboxílicos:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
101A	<p>Ácido (+/-)-ciclopentil(2,4-diclorofenil)acético</p>  <p>a partir de ciclopentil(2,4-diclorofenil)acetato de etilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,22 min; m/z = 271 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,88-0,98 (m, 1H), 1,27-1,36 (m, 2H), 1,39-1,47 (m, 1H), 1,48-1,69 (m, 3H), 1,83-1,93 (m, 1H), 2,42-2,48 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,60-7,64 (m, 1H), 12,59 (s a., 1H).</p>
102A	<p>Ácido (+/-)-ciclopentil[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]acético</p>  <p>a partir de ciclopentil[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]acetato de metilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,17 min; m/z = 245 (M-CO₂H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,89-1,06 (m, 1H), 1,19-1,36 (m, 2H), 1,37-1,49 (m, 1H), 1,49-1,69 (m, 3H), 1,76-1,92 (m, 1H), 2,38-2,48 (m, 1H), 3,45 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,75 (t, 1H), 12,62 (s a., 1H).</p>
103A	<p>Ácido (+/-)-ciclopentil[4-(trifluorometoxi)fenil]acético</p>  <p>a partir de ciclopentil[4-(trifluorometoxi)fenil]acetato de metilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,18 min; m/z = 287 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,88-1,02 (m, 1H), 1,20-1,33 (m, 2H), 1,37-1,48 (m, 1H), 1,48-1,69 (m, 3H), 1,78-1,90 (m, 1H), 2,35-2,47 (m, 1H), 3,32 (d, 1H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 2H), 12,40 (s a., 1H).</p>

Ejemplo 104A

Ácido (+)-(2S)-ciclopentil(4-etilfenil)acético



5

Se agitaron 515 mg (1,39 mmol) de (-)-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil-(2*S*)-ciclopentil(4-etil-fenil)acetato en 17 ml de ácido trifluoroacético durante la noche a TA. La mezcla de reacción posteriormente se concentró a una presión reducida y el residuo se recogió en diclorometano. La solución se lavó con agua, se secó sobre sulfato de

sodio y se concentró a una presión reducida. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 2:1). Se obtuvieron así 286 mg del compuesto objetivo (88,5 % del valor teórico).

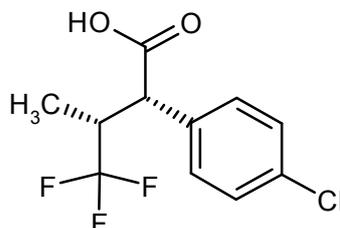
CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,17 min; m/z = 231 (M-H)⁻.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,89-1,01 (m, 1H), 1,16 (m, 3H), 1,20-1,33 (m, 2H), 1,36-1,46 (m, 1H), 1,48-1,67 (m, 3H), 1,78-1,88 (m, 1H), 2,37-2,47 (m, 1H), 2,57 (c, 2H), 3,18 (d, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,19-7,25 (m, 2H), 12,17 (s a., 1H).

[α]_D²⁰ = +50,4°, c = 0,455, cloroformo.

Ejemplo 105A

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



- 15 Se disolvieron 5,086 g (17,26 mmol) de (3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo en 68 ml de dioxano y se añadieron 34 ml de soda cáustica 1 N. La preparación se agitó 2 h a 50 °C. La mezcla de reacción luego se acidificó con ácido clorhídrico 1 N a un valor de pH 1 y se extrajo varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a una presión reducida. Se obtuvieron 3,9 g (14,63 mmol, 85 % del valor teórico, 83 % de) del compuesto objetivo.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ/ppm): 12,95-12,73 (1H, s a), 7,49-7,34 (4H, m), 3,68 (1H, d), 3,31-3,18 (1H, m), 1,20 (0,25H, d), 0,78 (2,75H, d).

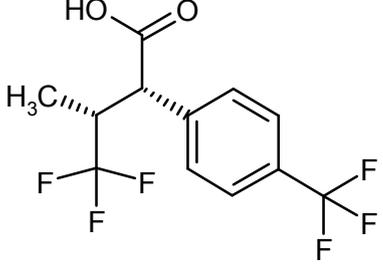
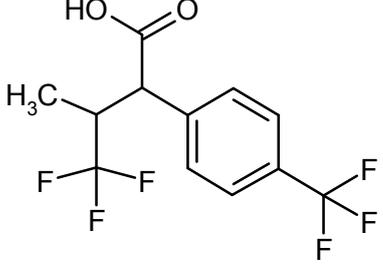
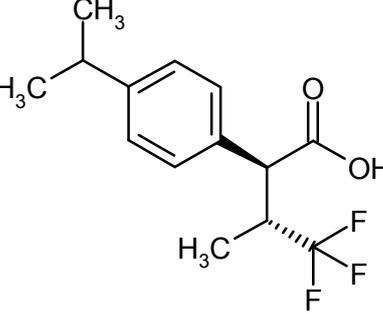
- 20 CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 4,85 min; m/z = 266 (M)⁺.

[α]_D²⁰ = +57,2°, c = 0,41, metanol.

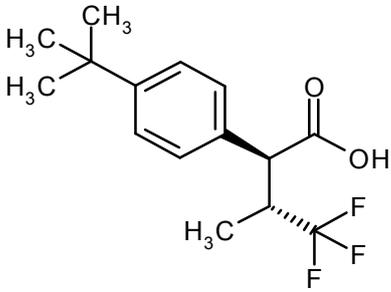
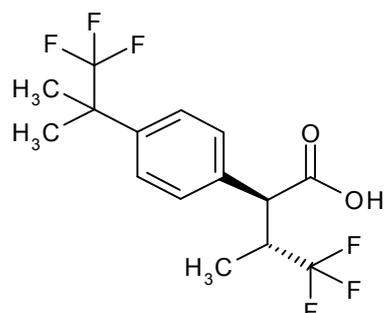
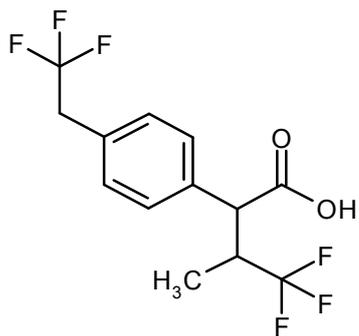
De forma análoga se prepararon los compuestos indicados en la siguiente Tabla:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
106A	<p>Ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilfenil)butanoico</p> <p>a partir de 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilfenil)-butanoato de etilo</p>	CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 4,48 min; m/z = 246 (M) ⁺ .

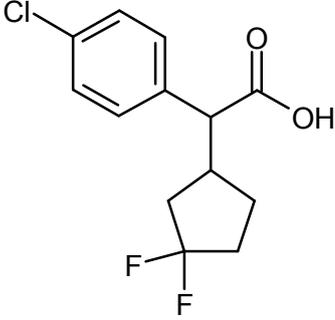
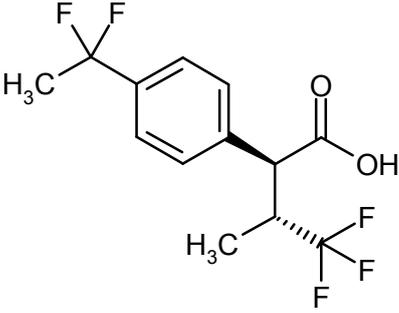
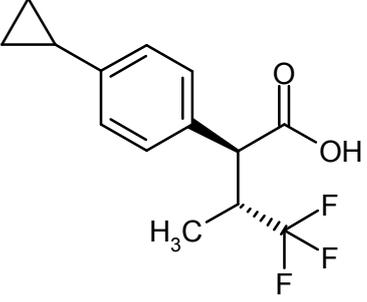
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
107A	<p>Ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]butanoico</p>  <p>a partir de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]butanoato de etilo</p>	<p>CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 3,85 min; m/z = 300 (M)⁺.</p>
108A	<p>Ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]butanoico</p>  <p>a partir de 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]butanoato de etilo</p>	<p>CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 3,85 min; m/z = 300 (M)⁺.</p>
109A	<p>Ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-2-(4-isopropilfenil)-3-metilbutanoico</p>  <p>a partir de (3<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-2-(4-isopropilfenil)-3-metilbutanoato de etilo</p>	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,56 (1H, s a), 7,25 (4H, q), 3,56 (1H, d), 3,28-3,16 (1H, m), 2,94-2,81 (1H, m), 1,19 (6H, d), 0,75 (3H, d).</p> <p>CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 4,93 min; m/z = 274 (M)⁺.</p>

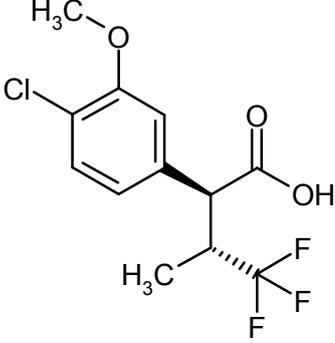
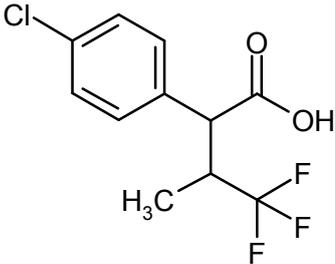
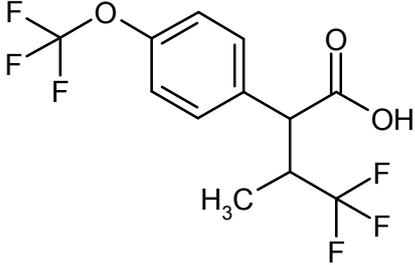
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
110A	<p>Ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-<i>tert</i>-butilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>  <p>a partir de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-<i>tert</i>-butilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo</p>	<p>CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 5,15 min; m/z = 288 (M)⁺.</p>
111A	<p>Ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)-fenil]butanoico</p>  <p>a partir de (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil]butanoato de etilo</p>	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,90-12,40 (1H, s a), 7,53 (2H, d), 7,40 (2H, d), 3,69 (0,11H, d), 3,64 (0,89H, d), 3,30-3,20 (1H, m), 1,55 (6H, s), 1,21 (0,33H, d), 0,76 (2,67H, d).</p> <p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,19 min; m/z = 341 (M-H)⁻.</p>
112A	<p>Ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoretil)fenil]butanoico</p>  <p>a partir de 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoretil)fenil]butanoato de etilo</p>	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,95-12,59 (1H, s a), 7,37 (4H, q), 3,70-3,57 (3H, m), 3,30-3,18 (1H, m), 0,76 (3H, d).</p> <p>CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 4,45 min; m/z = 315 (M+H)⁺.</p>

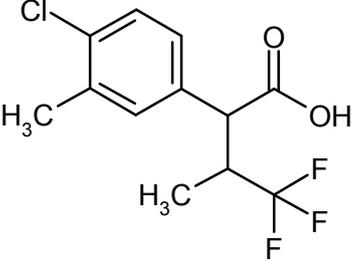
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
113A	<p>Ácido (4-clorofenil)(3,3-difluorociclopentil)acético</p>  <p>a partir de (4-clorofenil)(3,3-difluorociclopentil)acetato de metilo</p>	<p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 12,59 (1H, s a), 7,38 (4H, q), 3,51 (0,5H, d), 3,48 (0,5H, d), 2,77-2,60 (1H, m), 2,42-2,27 (0,5H, m), 2,26-1,20 (5,5H, m).</p> <p>CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 6,33 min; m/z = 274 (M)⁺ (<i>diaestereómero 1</i>); Tr = 6,38 min; m/z = 274 (M)⁺ (<i>diaestereómero 2</i>).</p>
114A	<p>Ácido (2S,3R)-2-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>  <p>a partir de (3R)-2-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): Tr = 2,34 min; m/z = 295 (M-H)⁻.</p>
115A	<p>Ácido (2S,3R)-2-(4-ciclopropilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>  <p>a partir de (3R)-2-(4-ciclopropilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo</p>	<p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 12,78-12,52 (1H, s a), 7,22 (2H, d), 7,05 (2H, d), 3,54 (1H, d), 3,27-3,12 (1H, m), 1,94-1,82 (1H, m), 0,97-0,89 (2H, m), 0,75 (3H, d), 0,69-0,62 (2H, m).</p> <p>CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 5,51 min; m/z = 273 (M+H)⁺.</p>

(continuación)

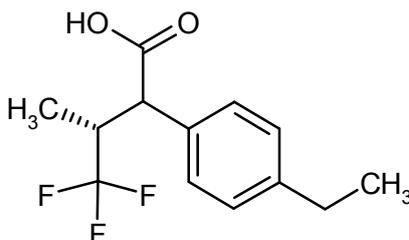
Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
116A	<p>Ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>  <p>a partir de (3<i>R</i>)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo</p>	<p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,91-12,71 (1H, s a), 7,41 (1H, d), 7,18 (1H, d), 6,98 (1H, dd), 3,86 (3H, s), 3,66 (1H, d), 3,40-3,19 (1H, m), 0,79 (3H, d).</p> <p>CL-EM (Procedimiento 2): Tr = 2,20 min; m/z = 295/297 (M-H)⁻.</p>
117A	<p>Ácido 2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>  <p>a partir de 2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,04 min; m/z = 265/267 (M-H)⁻ (diaestereómero 1); Tr = 1,06 min; m/z = 265/267 (M-H)⁻ (diaestereómero 2).</p>
118A	<p>Ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]butanoico</p>  <p>a partir de 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometoxi)fenil]butanoato de etilo</p>	<p>CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 3,85 min; m/z = 316 (M)⁺.</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
119A	<p>Ácido 2-(4-cloro-3-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>  <p>a partir de 2-(4-cloro-3-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo</p>	<p>CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 5,20 min; m/z = 280/282 (M)⁺ (<i>diaestereómero 1</i>); Tr = 5,23 min; m/z = 280/282 (M)⁺ (<i>diaestereómero 2</i>).</p>

Ejemplo 120A

Ácido (3*R*)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (*mezcla de diaestereómeros*)



5

Se disolvieron 3,0 g del éster etílico del ácido (3*R*)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (aproximadamente 88 % de pureza, aproximadamente 9,16 mmol; mezcla de diaestereómeros) en una mezcla de 12,4 ml de metanol, THF y agua respectivamente y se añadieron en porciones 5,49 g (137,35 mmol) de hidróxido de sodio. La mezcla de reacción se agitó 9 h a 40 °C. Después de enfriar se eliminaron a una presión reducida la mayoría de los disolventes volátiles y el residuo se diluyó con agua. Se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico y se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a una presión reducida y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 2,61 g del compuesto del título como producto bruto, que no se continuó purificando (Relación aproximada de diaestereómeros 9:1).

10

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,08 min; m/z = 259 (M-H)⁻ (*diaestereómero secundario*); Tr = 1,11 min; m/z = 259 (M-H)⁻ (*diaestereómero principal*).

15

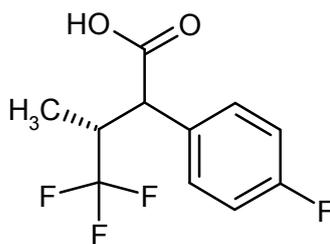
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): *diaestereómero principal*: δ [ppm] = 0,76 (d, 3H), 1,17 (t, 3H), 2,54-2,66 (m, 4H), 3,10-3,29 (m, 1H), 3,56 (d, 1H), 7,14-7,22 (m, 2H), 7,22-7,32 (m, 2H), 12,58 (s a., 1H).

De manera comparable (temperatura de reacción: TA a +40 °C; tiempo de reacción: 9–12 h) se prepararon a partir de los correspondientes ésteres los siguientes ácidos carboxílicos:

20

Ejemplo 121A

Ácido (3*R*)-4,4,4-trifluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metilbutanoico (*mezcla de diaestereómeros*)

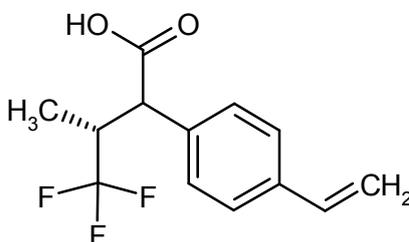


Relación aproximada de diaestereómeros 9:1.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): *diaestereómero principal*: δ [ppm] = 0,77 (d, 3H), 3,18-3,30 (m, 1H), 3,67 (d, 1H), 7,17-7,24 (m, 2H), 7,39-7,47 (m, 2H), 12,78 (s a., 1H).

5 Ejemplo 122A

Ácido (3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-vinilfenil)butanoico (*mezcla de diaestereómeros*)



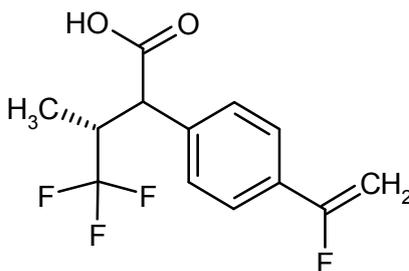
Relación aproximada de diaestereómeros 10:1.

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,04 min; m/z = 257 (M-H) $^-$ (*diaestereómero secundario*); Tr = 1,06 min; m/z = 257 (M-H) $^-$ (*diaestereómero principal*).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): *diaestereómero principal*: δ [ppm] = 0,78 (d, 3H), 3,18-3,31 (m, 1H), 3,62 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 5,84 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,40-7,54 (m, 2H), 12,74 (s a., 1H).

Ejemplo 123A

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



15

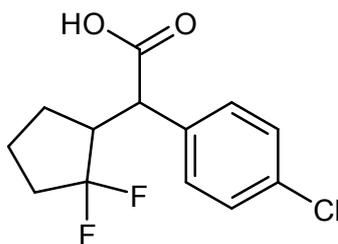
Relación aproximada de diaestereómeros 9:1.

CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 4,97 min; m/z = 276 (M) $^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): *diaestereómero principal*: δ [ppm] = 0,78 (d, 3H), 3,16-3,29 (m, 1H), 3,70 (d, 1H), 4,96 (dd, 1H), 5,34 (d, 1H), 5,47 (d, 1H), 7,39-7,51 (m, 2H), 7,58-7,69 (m, 2H), 12,83 (s a., 1H).

20 Ejemplo 124A

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



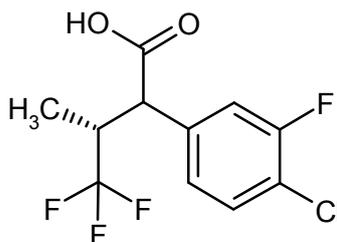
- 5 Se disolvieron 2,70 g (8,92 mmol) de éster etílico del ácido (4-clorofenil)(2,2-difluorociclopentil)-acético (mezcla de diaestereómeros) en 10 ml de metanol, 10 ml de THF y 5 ml de agua y se añadieron a TA 7,13 g (89,18 mmol) de soda cáustica al 50 %. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Posteriormente se diluyó con agua y se acidificó con ácido clorhídrico. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio, se concentraron a una presión reducida y el residuo se secó a alto vacío. Se obtuvieron 2,39 g del compuesto objetivo (97,6 % del valor teórico, relación aproximada de diaestereómeros 1:1).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,05 min y 1,07 min; respectivamente m/z = 273 (M-H)⁻.

- 10 De manera comparable se prepararon a partir de los correspondientes ésteres los siguientes ácidos carboxílicos:

Ejemplo 125A

Ácido (3R)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (mezcla de diaestereómeros)



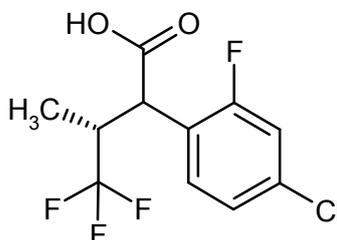
Relación aproximada de diaestereómeros 1:1.

- 15 CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 4,79 min; m/z = 284 (M)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): ambos *diaestereómeros*: δ [ppm] = 0,80/1,19 (cada d, 3H), 3,18-3,29 (m, 1H), 3,74/3,77 (cada dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,43-7,65 (m, 2H), 12,91/13,24 (cada s a, 1H).

Ejemplo 126A

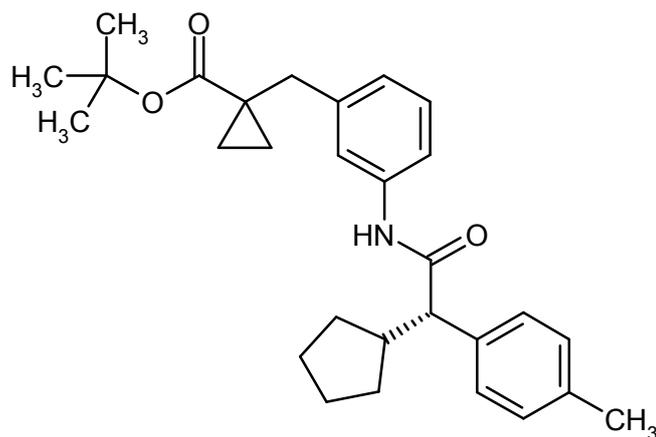
Ácido (3R)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (mezcla de diaestereómeros)



- 20 CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,25 min; m/z = 283 (M-H)⁻.
- RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): *diaestereómero principal*: δ [ppm] = 0,87 (d, 3H), 3,27-3,37 (m, 1H), 4,02 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 13,02 (s a., 1H).

Ejemplo 127A

- 25 1-(3-(((2S)-2-Ciclopentil-2-(4-metilfenil)acetil)amino)-bencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



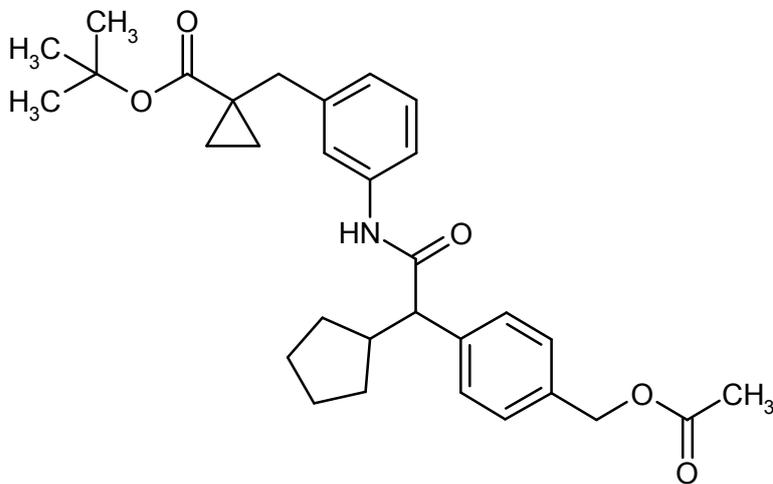
- 5 A una solución de 200 mg (916 μmol) ácido (+)-(2*S*)-ciclopentil(4-metilfenil)acético en 1 ml de DMF se añadieron a TA 453 mg (1191 μmol) de HATU y 479 μl (2750 μmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla se agitó durante 30 min. A continuación se añadieron 249 mg (1008 μmol) de 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo. Después de agitar durante la noche la mezcla de reacción se separó en sus componentes directamente mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron así 328 mg (80 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,49 min; m/z = 448 (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,74-0,85 (m, 2H), 0,89-1,01 (m, 1H), 1,01-1,10 (m, 2H), 1,14-1,69 (m, 15H), 1,70-1,87 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,78 (s, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,04-7,20 (m, 3H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 9,91 (s, 1H).

Ejemplo 128A

(+/-)-1-[3-([4-(Acetoximetil)fenil](ciclopentil)acetil)amino]bencil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



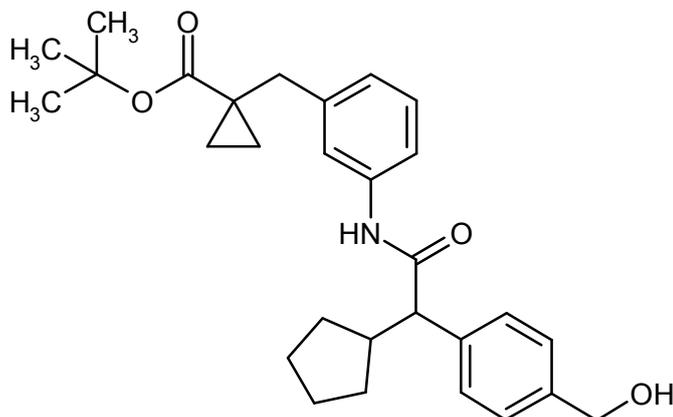
- 15 Se disolvieron 9,50 g (34,4 mmol) de ácido (+/-)-[4-(acetoximetil)fenil](ciclopentil)acético en 67,5 ml de DMF y se añadieron 5,58 g (41,25 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol(HOBt). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron 15,0 ml (85,95 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 10,63 g (42,97 mmol) de 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo, disuelto en poca cantidad de DMF. A la mezcla de reacción a continuación se añadieron en varias porciones 14,38 g (37,82 mmol) de HATU, se calentó lentamente a TA y luego se agitó durante la noche. Posteriormente la mezcla se vertió sobre una solución saturada acuosa de carbonato de sodio. Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa varias veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró a una presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente diclorometano/acetato de etilo 50:1 \rightarrow 20:1). Se obtuvieron así 12,86 g del compuesto objetivo (69,4 % del valor teórico).

- 25 CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,40 min; m/z = 450 (M-C₄H₇)⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,77-0,83 (m, 2H), 0,91-1,02 (m, 1H), 1,03-1,08 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,32-1,40 (m, 1H), 1,41-1,70 (m, 4H), 1,72-1,84 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,55-2,65 (m, 1H), 2,78 (s, 2H), 3,39 (d, 1H), 5,02 (s, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 9,96 (s, 1H).

5 Ejemplo 129A

(+/-)-1-[3-({Ciclopentil[4-(hidroximetil)fenil]acetil]amino)-bencil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



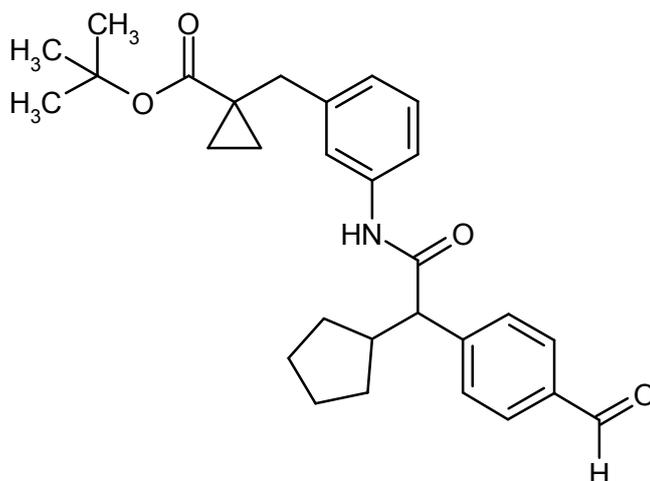
10 Se disolvieron 12,50 g (24,72 mmol) de (+/-)-1-[3-({[4-(acetoximetil)fenil](ciclopentil)acetil]amino)bencil]-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo en 228 ml de una solución 2 M de amoníaco en metanol y se agitó 2 h a 30 °C, luego 2 h a 40 °C y finalmente se agitó durante la noche a TA. La solución a continuación se concentró a una presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 10:1 \rightarrow 2:1). Se obtuvieron 11,88 g (96,5 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,47 min; m/z = 462 (M-H) $^-$.

15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,77-0,83 (m, 2H), 0,92-1,03 (m, 1H), 1,03-1,09 (m, 2H), 1,21-1,28 (m, 1H), 1,27 (s, 9H), 1,30-1,40 (m, 1H), 1,41-1,69 (m, 4H), 1,73-1,83 (m, 1H), 2,54-2,65 (m, 1H), 2,78 (s, 2H), 3,36 (d, 1H), 4,44 (d, 2H), 5,10 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,35 (d, 3H), 7,50 (s, 1H), 9,93 (s, 1H).

Ejemplo 130A

(+/-)-1-(3-{{Ciclopentil(4-formilfenil)acetil]amino}bencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



20 Una solución de 4,0 g (8,63 mmol) de (+/-)-1-[3-({ciclopentil[4-(hidroximetil)fenil]acetil]amino)bencil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo en 20 ml de diclorometano se enfrió a 0 °C y se añadieron 4,39 g (10,35 mmol) del reactivo Dess-Martin [1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona]. Después de finalizada la adición se retiró el enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó 3 h a TA. A continuación se diluyó con diclorometano y la solución se lavó sucesivamente con agua, solución saturada de carbonato de sodio y solución

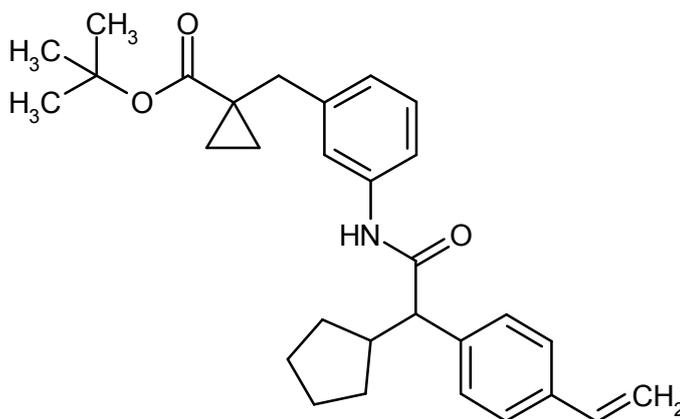
saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró a una presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 50:1 → 3:1). Se obtuvieron 2,27 g del compuesto objetivo (53,2 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 2): Tr = 2,86 min; m/z = 460 (M-H)⁻.

- 5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,78-0,84 (m, 2H), 0,92-1,02 (m, 1H), 1,03-1,08 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,27-1,39 (m, 2H), 1,42-1,51 (m, 1H), 1,51-1,70 (m, 3H), 1,76-1,86 (m, 1H), 2,58-2,68 (m, 1H), 2,78 (s, 2H), 3,53 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,60-7,68 (m, 2H), 7,82-7,90 (m, 2H), 9,97 (s, 1H), 10,06 (s, 1H).

Ejemplo 131A

- 10 (+/-)-1-(3-([Ciclopentil(4-vinilfenil)acetil]amino)encil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



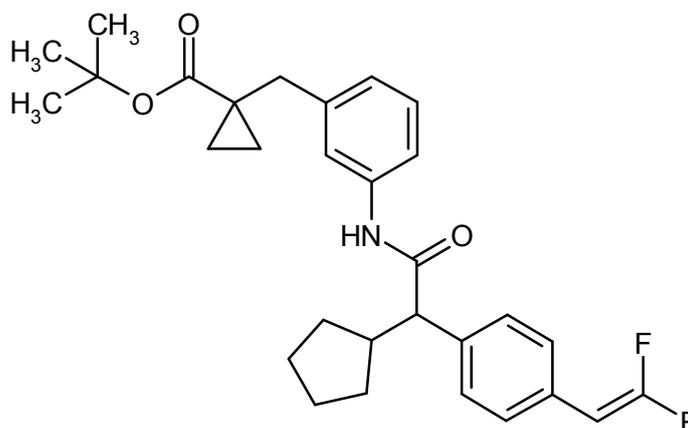
- 15 Se suspendieron 39,0 mg (0,98 mmol, 60 % en aceite mineral) de hidruro de sodio en 3,0 ml de THF abs., se enfriaron a 0 °C y se añadieron 301,8 mg (0,84 mmol) de bromuro de metiltrifenilfosfonio. La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C, antes de añadir 300 mg (0,65 mmol) de (+/-)-1-(3-([ciclopentil(4-formilfenil)acetil]amino)encil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA y luego se concentró a una presión reducida. El residuo se recogió en acetonitrilo, se filtró y el filtrado obtenido se purificó mediante RP-HPLC preparativa (eluyente acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 219,3 mg (73,4 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,52 min; m/z = 460 (M+H)⁺.

- 20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 2H), 0,92-1,02 (m, 1H), 1,06 (d, 2H), 1,22-1,29 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,32-1,49 (m, 2H), 1,49-1,71 (m, 3H), 1,74-1,83 (m, 1H), 2,56-2,67 (m, 1H), 2,78 (s, 2H), 3,38 (d, 1H), 5,22 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,29-7,46 (m, 5H), 7,50 (s, 1H), 9,96 (s, 1H).

Ejemplo 132A

- (+/-)-1-[3-([Ciclopentil[4-(2,2-difluorovinil)fenil]acetil]-amino)-encil] ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



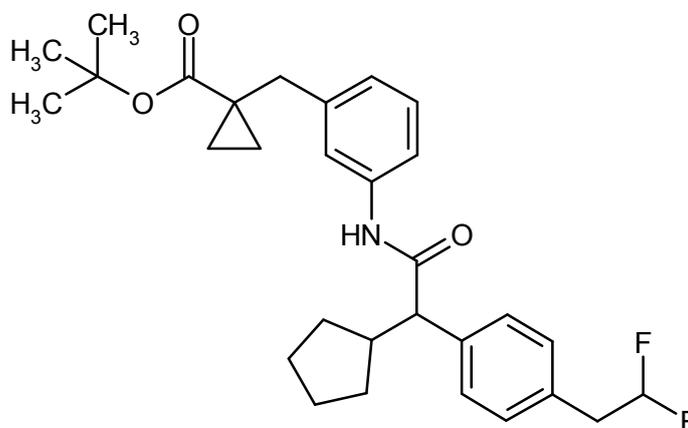
- 5 A una mezcla de 800,0 mg (1,73 mmol) de (+/-)-1-(3-[[ciclopentil(4-formilfenil)acetil]-amino]encil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y 681,9 mg (2,60 mmol) de trifenilfosfina se añadieron a 60 °C 475,6 mg (3,12 mmol) de cloro(difluoro)acetato de sodio. La mezcla se calentó a 110 °C y se agitó 30 min a esta temperatura. Después de enfriar la mezcla se vertió en agua. Se añadió acetato de etilo y se separó la fase orgánica, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio y se concentró a una presión reducida. El producto bruto se purificó mediante RP-HPLC preparativa (eluyente acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 319,2 mg (37,2 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,53 min; m/z = 494 (M-H)⁻.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,76-0,85 (m, 2H), 0,92-1,03 (m, 1H), 1,03-1,09 (m, 2H), 1,19-1,26 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,32-1,41 (m, 1H), 1,41-1,69 (m, 4H), 1,74-1,84 (m, 1H), 2,57-2,64 (m, 1H), 2,78 (s, 2H), 3,38 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 9,97 (s, 1H).

Ejemplo 133A

(+/-)-1-[3-((Ciclopentil[4-(2,2-difluoretil)fenil]acetil)amino)-encil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



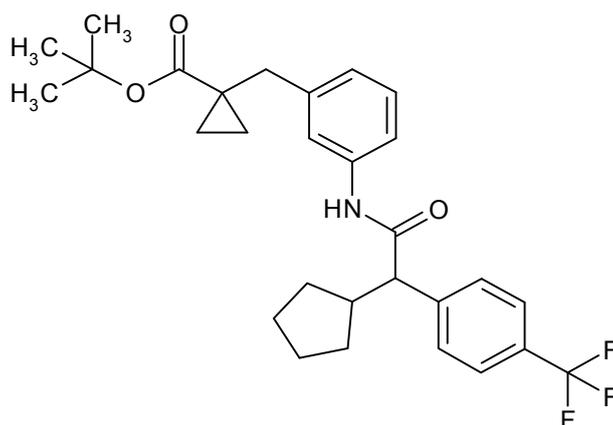
- 15 A una solución de 200,0 mg (0,404 mmol) de (+/-)-1-[3-((ciclopentil[4-(2,2-difluorovinil)fenil]-acetil)amino)encil]-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo en 5 ml de etanol se añadieron 100 mg de Pd/C (10 %). La mezcla se agitó vigorosamente durante la noche a presión normal en atmósfera de hidrógeno. Posteriormente se separó la preparación mediante filtración a través de celite y se concentró el filtrado a una presión reducida. El producto bruto se purificó mediante RP-HPLC preparativa (acetonitrilo/ agua-eluyente). Se obtuvieron 151,1 mg (75,2 % del valor teórico) del compuesto objetivo.
- 20

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,43 min; m/z = 498 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,77-0,83 (m, 2H), 0,91-1,02 (m, 1H), 1,02-1,08 (m, 2H), 1,23-1,29 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,30-1,39 (m, 1H), 1,40-1,70 (m, 4H), 1,74-1,84 (m, 1H), 2,55-2,64 (m, 1H), 2,78 (s, 2H), 3,12 (td, 2H), 3,38 (d, 1H), 6,20 (dt, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,32-7,41 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 9,95 (s, 1H).

25 Ejemplo 134A

(+/-)-1-[3-((Ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]acetil)amino)-encil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



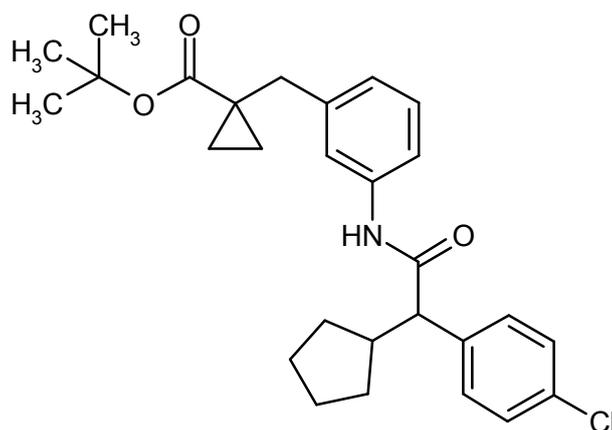
Se disolvieron 3,0 g (11,02 mmol) de ácido (+/-)-ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]acético en 16,0 ml de DMF y se añadieron 1,79 g (13,22 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron 3,8 ml (22,04 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 3,41 g (13,77 mmol) de 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo, disuelto en poca cantidad de DMF. A la mezcla de reacción posteriormente se añadieron en varias porciones 5,03 g (13,22 mmol) de HATU, se calentó lentamente a TA y a continuación se agitó durante 3 h a TA. La preparación luego se vertió en agua. Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a una presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 20:1 → 10:1). Se obtuvieron 4,89 g del compuesto objetivo (88,5 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,49 min; m/z = 502 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,77-0,83 (m, 2H), 0,92-1,00 (m, 1H), 1,03-1,08 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 1,26-1,40 (m, 2H), 1,43-1,50 (m, 1H), 1,50-1,72 (m, 3H), 1,75-1,86 (m, 1H), 2,56-2,72 (m, 1H), 2,78 (s, 2H), 3,52 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,33-7,39 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,61-7,66 (m, 2H), 7,66-7,73 (m, 2H), 10,06 (s, 1H).

Ejemplo 135A

-(+/-)-1-(3-[[4-(4-Clorofenil)(ciclopentil)acetil]amino]-bencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



Se disolvieron 3,50 g (14,66 mmol) de ácido (+/-)-ciclopentil(4-clorofenil)acético en 28,8 ml de DMF y se añadieron 2,38 g (17,6 mmol) de hidrato de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron 10,2 ml (58,65 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina y 4,98 g (91 % de pureza, 18,33 mmol) de 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo, disuelto en poca cantidad de DMF. A la mezcla de reacción posteriormente se añadieron en varias porciones 6,13 g (16,13 mmol) de HATU, se agitó 30 min a 0 °C, luego se calentó lentamente a TA y se agitó durante 3 h a esta temperatura. A continuación se vertió la preparación en una solución saturada acuosa de carbonato de sodio. Después de la separación de fases se extrajo la fase acuosa varias veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas reunidas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a una presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente diclorometano/acetato de etilo 10:1 → 8:1). Se obtuvieron así

6,63 g del compuesto objetivo (96,6 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,73 min; m/z = 412 (M-C₄H₈)⁺.

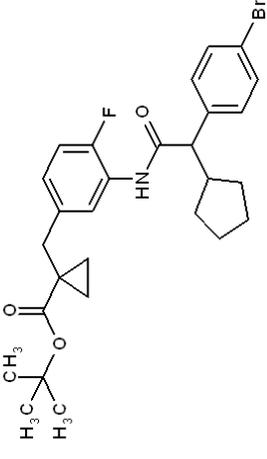
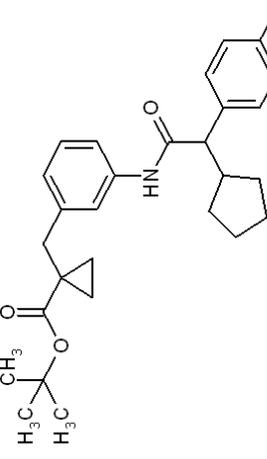
5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,77-0,83 (m, 2H), 0,91-1,01 (m, 1H), 1,01-1,08 (m, 2H), 1,21-1,29 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,32-1,40 (m, 1H), 1,40-1,70 (m, 4H), 1,70-1,84 (m, 1H), 2,55-2,60 (m, 1H), 2,78 (s, 2H), 3,40 (d, 1H), 6,87-6,93 (m, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,30-7,46 (m, 5H), 7,50 (s, 1H), 9,99 (s, 1H).

Procedimiento general 6: Acoplamiento de amida mediado por HATU de derivados de ácido fenilacético sustituidos con anilinas

10 A una solución del correspondiente derivado del ácido fenilacético (aproximadamente 0,8 a 2,0 eq., 0,15 a 1,5 mol/l) y una anilina (aproximadamente 0,8 a 2,0 eq., 0,15 a 1,5 mol/l) en una mezcla a partir de DMF y piridina (relación de mezcla aproximadamente 3:1 a 1,5:1) se añadió a 0 °C o TA HATU (1,0 a 2,0 eq.). Alternativamente también se puede usar *N,N*-diisopropiletilamina (2,0 a 5,0 eq.) en lugar de piridina, opcionalmente en presencia de HOBt (1,0 a 2,0 eq.). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a 48 h a temperaturas de TR a 60 °C. Dado el caso al cabo de 24 h se añadió una proporción más en la anilina o en el ácido fenilacético junto con HATU. Después de finalizada la
15 reacción, el producto bruto después de eliminar el disolvente a una presión reducida mediante RP-HPLC preparativa (eluyente: gradiente acetonitrilo/agua) o alternativamente, después del procesamiento acuoso de la mezcla de reacción, se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: mezclas de ciclohexano/ acetato de etilo o diclorometano/metanol). También se puede usar la combinación de ambos procedimientos de purificación para obtener el producto objetivo en forma pura.

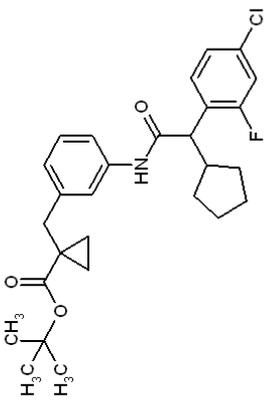
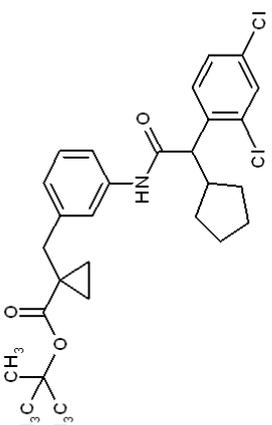
Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general 6:

20

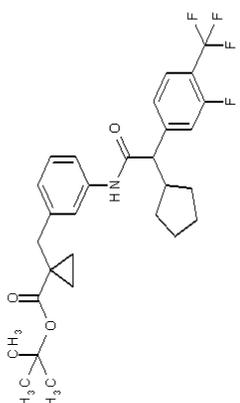
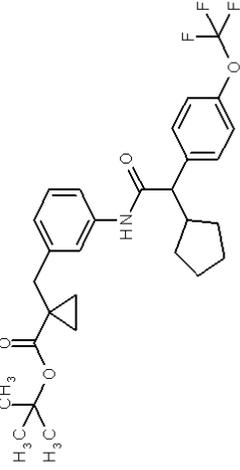
Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
136A	<p data-bbox="311 1070 359 1552">(±)-1-(3-((Ciclopropil(4-bromofenil)acetil)amino)-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p> 	<p data-bbox="311 768 331 1014">CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,56 min; m/z = 547/549 (M+NH₄)⁺.</p> <p data-bbox="379 342 475 1014">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,80 (c, 2H), 0,89-1,00 (m, 1H), 1,01-1,06 (m, 2H), 1,22-1,72 (m, 15H), 1,72-1,88 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 3,60 (s, 1H), 6,90-7,03 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,68 (dd, 1H), 9,81 (s, 1H).</p>
137A	<p data-bbox="678 1070 726 1552">(±)-1-(3-((Ciclopropil(3,4-diclorofenil)acetil)amino)bencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p> 	<p data-bbox="678 768 699 1014">CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,55 min; m/z = 446 (M-C₄H₉)⁺.</p> <p data-bbox="746 342 842 1014">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,79-0,84 (m, 2H), 0,94-1,02 (m, 1H), 1,02-1,08 (m, 2H), 1,21-1,30 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,31-1,43 (m, 1H), 1,43-1,68 (m, 4H), 1,70-1,84 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 2,78 (s, 2H), 3,42 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,29-7,42 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,57-7,65 (m, 2H), 10,04 (s, 1H).</p>

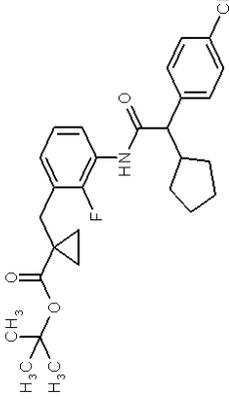
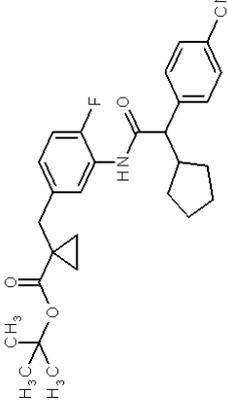
a partir de 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (+)-ciclopropil(3,4-diclorofenil)acético

(continuación)

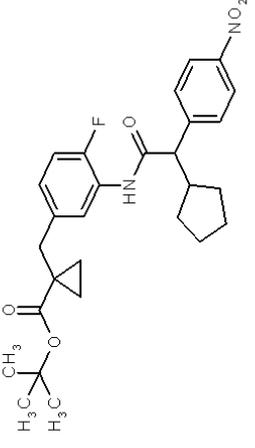
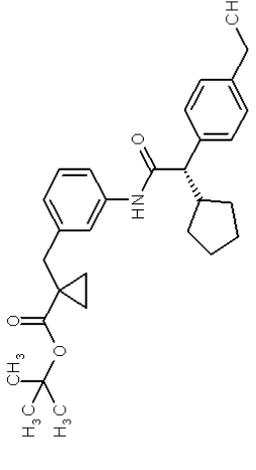
Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
138A	<p data-bbox="327 1070 367 1621">(±)-1-(3-[(4-Cloro-2-fluorofenil)ciclopentil]-acetilamino)benzil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p data-bbox="678 1070 726 1621">a partir de 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (+)--(4-cloro-2-fluorofenil)ciclopentil)acético</p>	<p data-bbox="327 481 343 1041">CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,52 min; m/z = 486 (M+H)⁺.</p> <p data-bbox="359 358 486 1041">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,78-0,84 (m, 2H), 0,95-1,02 (m, 1H), 1,03-1,09 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,30-1,60 (m, 5H), 1,61-1,79 (m, 2H), 2,48-2,57 (m, 1H), 2,78 (s, 2H), 3,77 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,34-7,43 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,70 (t, 1H), 10,12 (s, 1H).</p>
139A	<p data-bbox="754 1070 794 1621">(±)-1-(3-[(2,4-diclorofenil)-acetilamino]benzil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p data-bbox="1109 1070 1157 1621">a partir de 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (+)--(2,4-diclorofenil)acético</p>	<p data-bbox="754 795 770 1041">CL-EM (Procedimiento 5):</p> <p data-bbox="774 705 790 1041">Tr = 1,56 min; m/z = 446 (M-C₄H₈)⁺.</p> <p data-bbox="805 358 933 1041">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,77-0,83 (m, 2H), 0,95-1,02 (m, 1H), 1,04-1,10 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,38-1,63 (m, 5H), 1,64-1,79 (m, 2H), 2,51-2,57 (m, 1H, cubierto), 2,79 (s, 2H), 3,96 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 10,09 (s, 1H).</p>

(continuación)

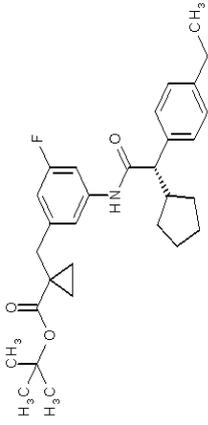
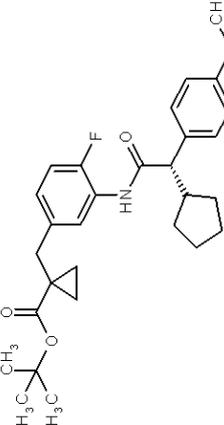
Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
140A	<p data-bbox="327 1086 399 1624">(±)-1-[3-((Ciclohexil[3-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]acetil)amino)encil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p data-bbox="670 1086 758 1624">a partir de 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (+)-ciclohexil[3-fluoro-4-(trifluorometil)-fenil]acético</p>	<p data-bbox="327 369 351 1041">CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,51 min; m/z = 520 (M+H)⁺.</p> <p data-bbox="359 369 494 1041">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,78-0,84 (m, 2H), 0,94-1,02 (m, 1H), 1,02-1,08 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 1,26-1,34 (m, 1H), 1,34-1,43 (m, 1H), 1,44-1,70 (m, 4H), 1,75-1,83 (m, 1H), 2,55-2,65 (m, 1H), 2,78 (s, 2H), 3,54 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,48-7,56 (m, 2H), 7,75 (t, 1H), 10,10 (s, 1H).</p>
141A	<p data-bbox="774 1086 845 1624">(±)-1-[3-((Ciclohexil[4-(trifluorometoxi)fenil]acetil)amino)encil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p data-bbox="1101 1086 1157 1624">a partir de 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (+)-ciclohexil[4-(trifluorometoxi)fenil]acético</p>	<p data-bbox="774 369 798 1041">CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,51 min; m/z = 518 (M+H)⁺.</p> <p data-bbox="805 369 941 1041">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,77-0,84 (m, 2H), 0,92-1,01 (m, 1H), 1,03-1,08 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,26-1,41 (m, 2H), 1,42-1,71 (m, 4H), 1,72-1,84 (m, 1H), 2,52-2,62 (m, 1H), 2,78 (s, 2H), 3,45 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,27-7,39 (m, 3H), 7,47-7,55 (m, 3H), 10,02 (s, 1H).</p>

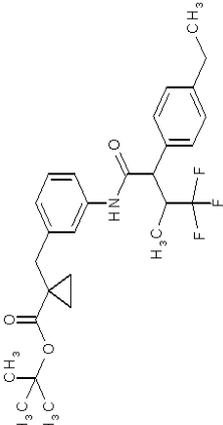
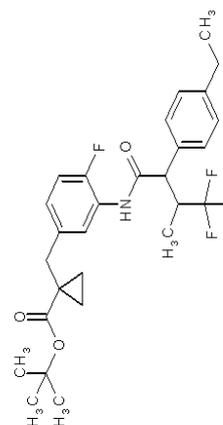
(continuación)		
Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
142A	<p>(+/-)-1-(3-[(4-clorofenil)ciclopentil]acetil)-amino)-2-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-(3-amino-2-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (+/-)-ciclopentil(4-clorofenil)acético</p>	<p>CL-EIM (Procedimiento 4): Tr = 1,77 min; m/z = 485 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,77-0,86 (m, 2H), 0,89-1,02 (m, 1H), 1,07-1,14 (m, 2H), 1,18-1,71 (m, 15H), 1,73-1,85 (m, 1H), 2,80-2,94 (m, 2H), 3,63 (d, 1H), 7,00-7,14 (m, 2H), 7,33-7,48 (m, 4H), 7,56-7,74 (m, 1H), 9,81 (s, 1H).</p>
143A	<p>(+/-)-1-(3-(Cicloptil(4-cianofenil)acetil)-amino)-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-(3-amino-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (+/-)-(4-cianofenil)(cicloptil)acético</p>	<p>CL-EIM (Procedimiento 2): Tr = 2,90 min; m/z = 475 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,76-0,84 (m, 2H), 0,88-1,00 (m, 1H), 1,03 (c, 2H), 1,19-1,73 (m, 15H), 1,75-1,86 (m, 1H), 2,76 (s, 2H), 3,72 (d, 1H), 6,94-7,04 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,68 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 9,89 (s, 1H).</p>

(continuación)

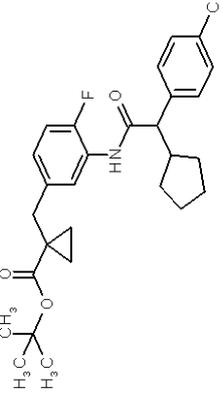
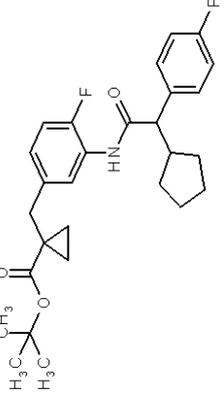
Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
144A	<p data-bbox="327 1115 375 1579">(+)-1-(3-((Ciclopentil(4-nitrofenil)acetil)amino)-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p data-bbox="662 1115 742 1579">a partir de 1-(3-amino-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (+)-ciclopentil(4-nitrofenil)acético</p>	<p data-bbox="327 504 359 1041">CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,47 min; m/z = 495 (M+H)⁺.</p> <p data-bbox="367 414 470 1041">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,80 (s, 2H), 0,96 (dc, 1H), 1,01-1,06 (m, 2H), 1,16-1,76 (m, 15H), 1,76-1,92 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 3,80 (d, 1H), 6,92-7,05 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,62-7,82 (m, 3H), 8,21 (d, 2H), 9,94 (s, 1H).</p>
145A	<p data-bbox="762 1086 805 1601">(+)-1-(3-((2S)-2-Ciclopentil-2-(4-etilfenil)acetil)amino)bencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p data-bbox="1093 1070 1141 1624">a partir de 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (2S)-ciclopentil(4-etilfenil)acético</p>	<p data-bbox="762 504 794 1041">CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,54 min; m/z = 462 (M+H)⁺.</p> <p data-bbox="802 414 933 1041">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,77-0,83 (m, 2H), 0,92-1,02 (m, 1H), 1,02-1,08 (m, 2H), 1,15 (t, 3H), 1,21-1,27 (m, 1H), 1,26 (s, 9H), 1,30-1,40 (m, 1H), 1,41-1,69 (m, 4H), 1,70-1,83 (m, 1H), 2,53-2,61 (m, 3H), 2,78 (s, 2H), 3,34 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,10-7,19 (m, 3H), 7,31 (d, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 9,92 (s, 1H).</p> <p data-bbox="941 705 965 1041">[α]_D²⁰ = +42,9°, c = 0,600, cloroformo.</p>

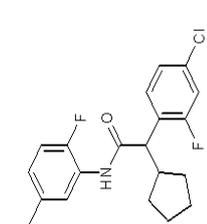
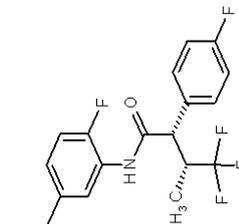
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
146A	<p data-bbox="344 1081 391 1574">(+)-1-(3-[(2S)-2-Ciclopentil-2-(4-etilfenil)acetil]amino)-5-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p data-bbox="646 1104 710 1574">a partir de 1-(3-amino-5-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (2S)-ciclopentil(4-etilfenil)acético</p>	<p data-bbox="344 499 363 1048">CL-EM (Procedimiento 2): Tr = 3,23 min; m/z = 478 (M+H)⁺.</p> <p data-bbox="387 376 507 1048">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,81-0,89 (m, 2H), 0,91-1,03 (m, 1H), 1,09 (c, 2H), 1,15 (t, 3H), 1,18-1,23 (m, 1H), 1,25 (s, 9H), 1,30-1,40 (m, 1H), 1,41-1,68 (m, 4H), 1,70-1,84 (m, 1H), 2,51-2,62 (m, 3H), 2,78 (s, 2H), 3,32 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,09-7,18 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,39 (d, 1H), 10,14 (s, 1H).</p> <p data-bbox="531 701 550 1048">[α]_D²⁰ = +34,1°, c = 0,500, cloroformo.</p>
147A	<p data-bbox="738 1081 785 1574">(+)-1-(3-[(2S)-2-Ciclopentil-2-(4-etilfenil)acetil]amino)-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p data-bbox="1061 1104 1125 1574">a partir de 1-(3-amino-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (2S)-ciclopentil(4-etilfenil)acético</p>	<p data-bbox="738 499 758 1048">CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,54 min; m/z = 480 (M+H)⁺.</p> <p data-bbox="782 376 901 1048">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,80 (c, 2H), 0,91-0,99 (m, 1H), 1,00-1,05 (m, 2H), 1,16 (t, 3H), 1,26 (s, 9H), 1,26-1,40 (m, 2H), 1,40-1,48 (m, 1H), 1,48-1,71 (m, 3H), 1,71-1,84 (m, 1H), 2,55-2,62 (m, 2H), 2,76 (s, 2H), 3,55 (d, 1H), 6,91-7,03 (m, 1H), 7,04-7,11 (m, 1H), 7,14 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,70 (dd, 1H), 9,72 (s, 1H).</p> <p data-bbox="925 701 944 1048">[α]_D²⁰ = +66,6°, c = 0,575, cloroformo.</p>

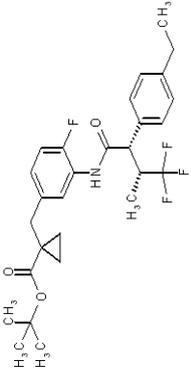
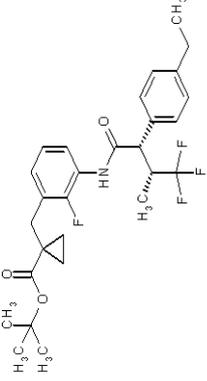
(continuación)	
Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos
148A	<p>(+/-)-1-(3-([2-(4-Etilfenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanil]amino)encil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-(3-aminobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido 2-(4-etilfenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>
149A	<p>(+/-)-1-(3-([2-(4-Etilfenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanil]amino)-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-(3-amino-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido 2-(4-etilfenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>

Datos analíticos
<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,49 min; m/z = 434 (M-C₄H₇)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,78 (d, 3H), 0,79-0,83 (m, 2H), 1,02-1,08 (m, 2H), 1,15 (t, 3H), 1,25 (s, 9H), 2,57 (c, 2H), 2,77 (s, 2H), 3,34-3,41 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,11-7,16 (m, 1H), 7,16-7,22 (m, 2H), 7,32 (d, 3H), 7,47 (s, 1H), 10,10 (s, 1H).</p>
<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,50 min; m/z = 506 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,77 (d, 3H), 0,78-0,83 (m, 2H), 0,99-1,06 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,25 (s, 9H), 2,58 (c, 2H), 2,76 (d, 2H), 3,32-3,38 (m, 1H), 4,03 (d, 1H), 6,91-7,01 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,17-7,22 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H), 9,93 (s, 1H).</p>

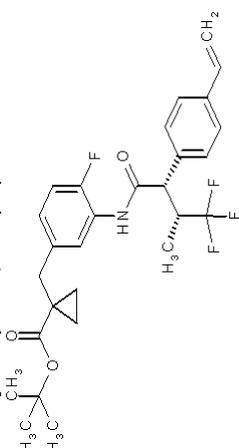
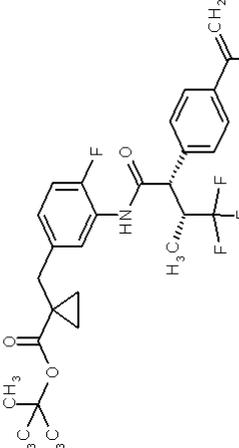
(continuación)		
Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
150A	<p>(+/-)-1-(3-((4-clorofenil)(ciclopentil)acetilamino)-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-(3-amino-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (+/-)-ciclopentil(4-clorofenil)acético</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,51 min; m/z = 484/485 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,80 (c, 2H), 0,91-1,00 (m, 1H), 1,03 (c, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,27-1,40 (m, 2H), 1,40-1,70 (m, 4H), 1,72-1,85 (m, 1H), 2,53-2,59 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 3,61 (d, 1H), 6,93-7,03 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 9,81 (s, 1H).</p>
151A	<p>(+/-)-1-(3-((4-fluorofenil)(ciclopentil)acetilamino)-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-(3-amino-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (+/-)-ciclopentil(4-fluorofenil)acético</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,49 min; m/z = 468 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,74-0,83 (m, 2H), 0,88-1,00 (m, 1H), 1,00-1,06 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,28-1,39 (m, 2H), 1,42-1,71 (m, 4H), 1,71-1,86 (m, 1H), 2,50-2,58 (m, 1H, cubierto), 2,77 (s, 2H), 3,60 (d, 1H), 6,90-7,04 (m, 1H), 7,05-7,21 (m, 3H), 7,44 (dd, 2H), 7,70 (dd, 1H), 9,78 (s, 1H).</p>

(continuación)	
Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos
152A	<p>(+/-)-1-(3-((4-Cloro-2-fluorofenil)(ciclopropil)acetil)amino)-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-(3-amino-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (+/-)-(4-cloro-2-fluorofenil)(ciclopropil)acético</p>
153A	<p>(+)-1-(4-Fluoro-3-((2S,3R)-4,4-trifluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metilbutanil)amino)benzil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-(3-amino-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (3R)-4,4-trifluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metilbutanoico (mezcla de diastereómeros)</p>

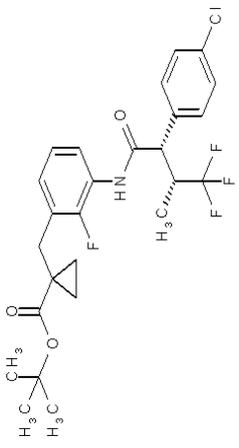
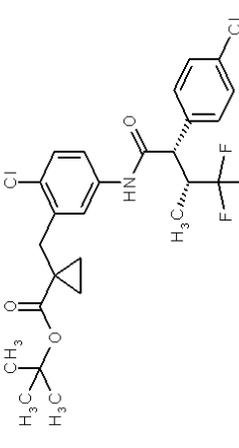
Datos analíticos	
CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,57 min; m/z = 502 (M-H) ⁻ .	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0,77-0,84 (m, 2H), 0,93-1,00 (m, 1H), 1,00-1,07 (m, 2H), 1,27 (s, 9H), 1,34-1,62 (m, 5H), 1,62-1,73 (m, 1H), 1,73-1,84 (m, 1H), 2,43-2,53 (m, 1H), 2,78 (s, 2H), 3,94 (d, 1H), 6,95-7,06 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,68 (t, 1H), 9,94 (s, 1H).
CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,43 min; m/z = 496 (M-H) ⁻ .	RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0,78 (d, 3H), 0,79-0,83 (m, 2H), 1,03 (c, 2H), 1,25 (s, 9H), 2,76 (d, 2H), 3,33-3,41 (m, 1H), 4,09 (d, 1H), 6,93-7,02 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,20 (t, 2H), 7,47 (dd, 2H), 7,72 (dd, 1H), 9,99 (s, 1H). [α] _D ²⁰ = +109,2°; c = 0,545, cloroformo.

(continuación)		
Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
154A	<p>(+)-1-(3-((2S,3R)-2-(4-Etilfenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-(3-amino-4-fluorobencil)ciclo-propanocarboxilato de terc-butilo y ácido (3R)-2-(4-etilfenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (mezcla de <i>diastereómeros</i>)</p>	<p>CL-EIM (Procedimiento 5): Tr = 1,51 min; m/z = 506 (MH)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,77 (d, 3H), 0,78-0,82 (m, 2H), 0,99-1,06 (m, 2H), 1,16 (t, 3H), 1,25 (s, 9H), 2,58 (c, 2H), 2,72-2,83 (m, 2H), 3,33-3,40 (m, 1H), 4,00-4,05 (m, 1H), 6,94-7,01 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,16-7,23 (m, 2H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,73 (dd, 1H), 9,94 (s, 1H).</p> <p>[α]_D²⁰ = +73,3°, c = 0,525, cloroformo.</p>
155A	<p>(+)-1-(3-((2S,3R)-2-(4-Etilfenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-2-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-(3-amino-2-fluorobencil)ciclo-propanocarboxilato de terc-butilo y ácido (3R)-2-(4-etilfenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (mezcla de <i>diastereómeros</i>)</p>	<p>CL-EIM (Procedimiento 5): Tr = 1,48 min; m/z = 506 (MH)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,77 (d, 3H), 0,79-0,83 (m, 2H), 1,06-1,11 (m, 2H), 1,17 (t, 3H), 1,24 (s, 9H), 2,58 (c, 2H), 2,78-2,93 (m, 2H), 3,33-3,39 (m, 1H), 4,05 (d, 1H), 6,98-7,11 (m, 2H), 7,16-7,23 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,64 (td, 1H), 9,94 (s, 1H).</p> <p>[α]_D²⁰ = +34,2°, c = 0,505, cloroformo.</p>

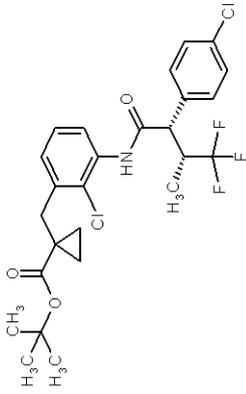
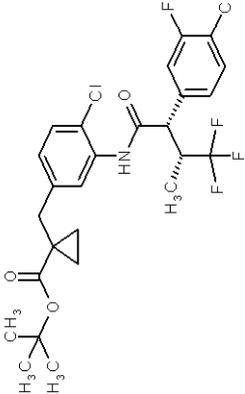
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
156A	<p>(+)-1-(4-fluoro-3-((2S,3R)-4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-vinilfenil)butanoil)amino)benzil]-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-(3-amino-4-fluorobencil)ciclo-propanocarboxilato de terc-butilo y ácido (3R)-4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-vinilfenil)butanico (mezcla de diaestereómeros)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,48 min; m/z = 504 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,75-0,82 (m, 5H), 0,99-1,06 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 2,76 (s, 2H), 3,34- 3,46 (m, 1H), 4,04-4,11 (m, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,98 (td, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,63-7,76 (m, 1H), 9,97 (s, 1H).</p> <p>[α]_D²⁰ = +103°, c = 0,260, cloroformo.</p>
157A	<p>1-[4-Fluoro-3-((2S,3R)-4,4-trifluoro-2-[4-(1-fluoro-vinil)fenil]-3-metilbutanoil)amino)benzil]- ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-(3-amino-4-fluorobencil)ciclo-propanocarboxilato de terc-butilo y ácido (3R)-4,4-trifluoro-2-[4-(1-fluorovinil)fenil]-3-metilbutanico (mezcla de diaestereómeros)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,47 min; m/z = 522 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,76-0,83 (m, 5H), 0,99-1,05 (m, 2H), 1,24 (s, 9H), 2,76 (d, 2H), 3,40 (dd, 1H), 4,12 (d, 1H), 4,95 (dd, 1H), 5,38 (dd, 1H), 6,98-7,03 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,44-7,53 (m, 2H), 7,60-7,66 (m, 2H), 7,70 (dd, 1H), 10,02 (s, 1H).</p>

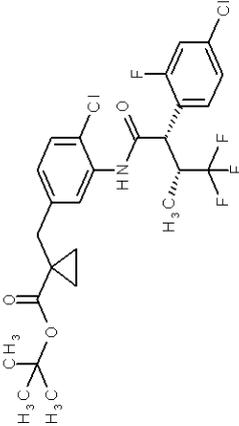
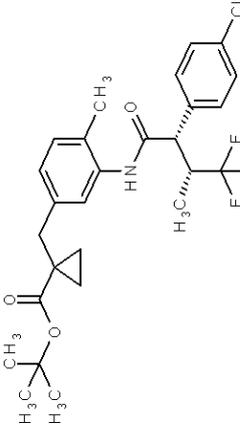
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
158A	<p>1-(3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanil]amino)-2-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-(3-amino-2-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (+)-(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanico</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,46 min; m/z = 512 (M-H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,71-0,87 (m, 5H), 1,04-1,14 (m, 2H), 1,24 (s, 9H), 2,77-2,95 (m, 2H), 4,12 (d, 1H), 6,97-7,15 (m, 2H), 7,40-7,51 (m, 4H), 7,62 (t, 1H), 10,01 (s, 1H).</p>
159A	<p>1-(2-cloro-5-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanil]amino)bencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-(5-amino-2-clorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (+)-(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanico</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,52 min; m/z = 474 (M-C₄H₉)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 0,81-0,85 (m, 2H), 1,15-1,18 (m, 2H), 1,20 (s, 9H), 2,90 (s, 2H), 3,34-3,44 (m, 1H), 3,83 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,38-7,46 (m, 5H), 7,63 (d, 1H), 10,31 (s, 1H).</p>

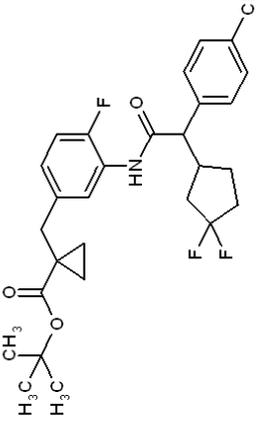
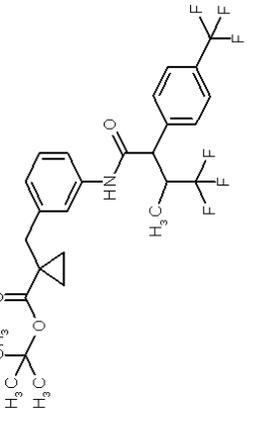
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
160A	<p data-bbox="300 936 347 1554">(+)1-(2-Cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)encil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p data-bbox="635 891 699 1599">a partir de 1-(3-amino-2-clorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (+)-(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>	<p data-bbox="300 622 322 873">CL-EM (Procedimiento 5):</p> <p data-bbox="325 542 347 873">Tr = 1,50 min; m/z = 474 (M-C₄H₈)⁺.</p> <p data-bbox="367 398 491 873">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,74-0,78 (m, 2H), 0,80 (d, 3H), 1,11-1,18 (m, 2H), 1,24 (s, 9H), 2,89-3,04 (m, 2H), 3,34-3,45 (m, 1H), 4,08-4,17 (m, 1H), 7,14-7,27 (m, 2H), 7,30-7,39 (m, 1H), 7,41-7,53 (m, 4H), 9,83 (s, 1H).</p>
161A	<p data-bbox="710 936 758 1554">(+)1-(4-Cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)encil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p data-bbox="1045 891 1109 1599">a partir de 1-(3-amino-4-clorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (3R)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>	<p data-bbox="710 622 758 873">CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,72 min; m/z = 446 (M-H)⁺.</p> <p data-bbox="774 398 898 873">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,77-0,85 (m, 5H), 1,03 (c, 2H), 1,23 (s, 9H), 2,72-2,85 (m, 2H), 3,42 (dd, 1H), 4,12 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,62 (t, 1H), 9,87 (s, 1H).</p> <p data-bbox="917 542 940 873">[α]_D²⁰ = +73°, c = 0,290, cloroformo.</p>

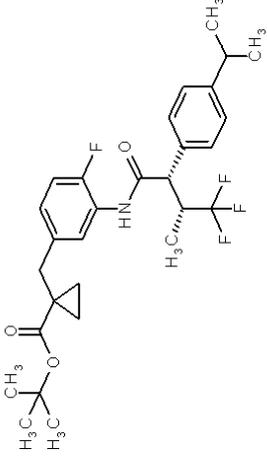
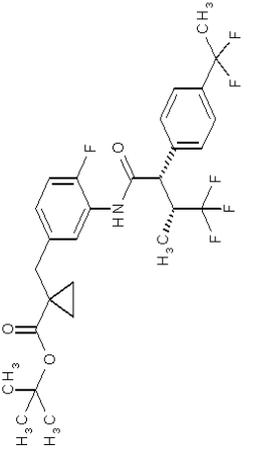
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
162A	<p data-bbox="304 972 352 1576">(+)1-(4-Cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)benzil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p data-bbox="644 927 692 1644">a partir de 1-(3-amino-4-clorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (3R)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>	<p data-bbox="304 450 352 927">CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,56 min; m/z = 546/548 (M-H)⁺.</p> <p data-bbox="373 450 501 927">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,81-0,83 (m, 2H), 0,85 (d, 3H), 1,01-1,07 (m, 2H), 1,27 (s, 9H), 2,76-2,85 (m, 2H), 3,34-3,43 (m, 1H), 4,31-4,39 (m, 1H), 7,04-7,13 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 3H), 7,51 (dd, 1H), 7,62 (t, 1H), 10,02 (s, 1H).</p> <p data-bbox="517 568 549 927">[α]_D²⁰ = +28,0°, c = 0,250, cloroformo.</p>
163A	<p data-bbox="713 972 761 1599">1-(3-[(2S,3R)-2-(4-Clorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-4-metilbencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p data-bbox="1059 927 1107 1644">a partir de 1-(3-amino-4-metilbencil)ciclo-propanocarboxilato de terc-butilo y ácido (2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>	<p data-bbox="713 450 761 927">CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,63 min; m/z = 508/510 (M-H)⁺.</p> <p data-bbox="778 450 906 927">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,73-0,78 (m, 2H), 0,80 (d, 3H), 0,98-1,03 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,96 (s, 3H), 2,69-2,81 (m, 2H), 3,32-3,43 (m, 1H, cubierto parcialmente), 3,94 (d, 1H), 6,93 (dd, 1H), 7,02-7,11 (m, 2H), 7,38-7,51 (m, 4H), 9,59 (s, 1H).</p>

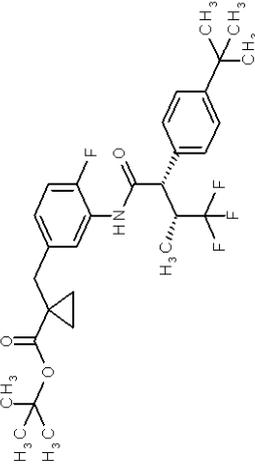
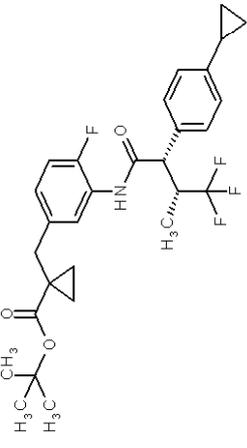
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
164A	<p>1-(3-[(4-Clorofenil)(3,3-difluorociclo-pentil)acetil]amino)-4-fluorobencil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (mezcla de diastereómeros)</p>  <p>a partir de 1-(3-amino-4-fluorobencil]ciclo-propanocarboxilato de terc-butilo y ácido (4-clorofenil)(3,3-difluorociclo-pentil)acético</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,44 min; m/z = 520/522 (M-H)⁻.</p>
165A	<p>1-[3-[(4,4-Trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]butanol]amino]bencil]-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-(3-aminobencil]ciclopropano-carboxilato de terc-butilo y ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]butanico</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,46 min; m/z = 528 (M-H)⁻.</p>

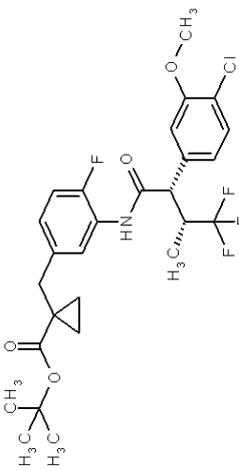
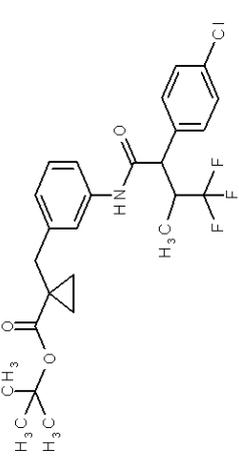
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
166A	<p>1-(4-Fluoro-3-((2S,3R)-4,4-trifluoro-2-(4-isopropilfenil)-3-metilbutanoil)amino)benzil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-(3-amino-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (2S,3R)-4,4-trifluoro-2-(4-isopropilfenil)-3-metilbutanoico</p>	<p>Datos analíticos</p> <p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,55 min; m/z = 520 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,72-0,86 (m, 5H), 0,99-1,07 (m, 2H), 1,18 (d, 6H), 1,25 (s, 9H), 2,69-2,82 (m, 2H), 2,82-2,93 (m, 1H), 3,24-3,42 (m, 1H, cubierto parcialmente), 4,03 (d, 1H), 6,93-7,01 (m, 1H), 7,06-7,14 (m, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,75 (dd, 1H), 9,93 (s, 1H).</p>
167A	<p>1-[3-((2S,3R)-2-[4-(1,1-Difluoroetil)-fenil]-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino]-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-(3-amino-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (2S,3R)-2-[4-(1,1-difluoroetil)-fenil]-4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>	<p>Datos analíticos</p> <p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,41 min; m/z = 542 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,74-0,84 (m, 5H), 1,00-1,05 (m, 2H), 1,24 (s, 9H), 1,95 (t, 3H), 2,70-2,82 (m, 2H), 3,34-3,48 (m, 1H), 4,15 (d, 1H), 6,95-7,02 (m, 1H), 7,07-7,15 (m, 1H), 7,52-7,60 (m, 4H), 7,71 (dd, 1H), 10,02 (s, 1H).</p>

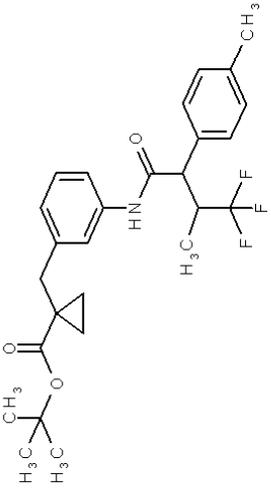
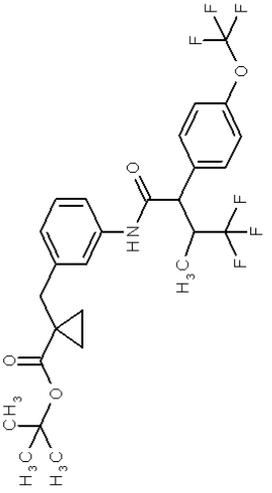
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
168A	<p>1-(3-((2S,3R)-2-(4-terc-Butilfenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-(3-amino-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (2S,3R)-2-(4-terc-butilfenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,52 min; m/z = 534 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,73-0,83 (m, 5H), 0,99-1,07 (m, 2H), 1,24 (s, 9H), 1,26 (s, 9H), 2,70-2,83 (m, 2H), 3,27-3,42 (m, 1H, cubierto parcialmente), 4,04 (d, 1H), 6,93-7,01 (m, 1H), 7,06-7,15 (m, 1H), 7,31-7,41 (m, 4H), 7,75 (dd, 1H), 9,93 (s, 1H).</p>
169A	<p>1-(3-((2S,3R)-2-(4-Ciclopropilfenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-(3-amino-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (2S,3R)-2-(4-ciclopropilfenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,50 min; m/z = 518 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,60-0,68 (m, 2H), 0,73-0,83 (m, 5H), 0,89-0,96 (m, 2H), 0,99-1,07 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 1,82-1,93 (m, 1H), 2,69-2,83 (m, 2H), 3,23-3,39 (m, 1H, cubierto parcialmente), 4,01 (d, 1H), 6,92-7,00 (m, 1H), 7,01-7,14 (m, 3H), 7,29 (d, 2H), 7,71 (dd, 1H), 9,90 (s, 1H).</p>

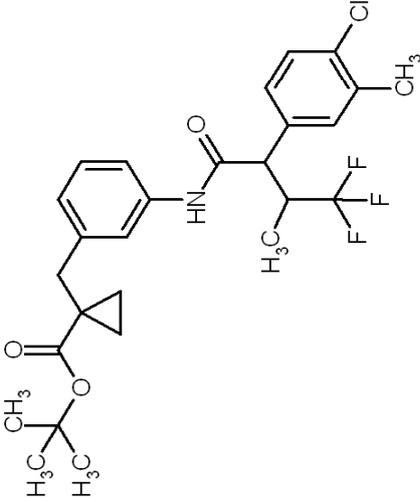
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
170A	<p>1-(3-((2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanil)amino)-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-(3-amino-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,44 min; m/z = 542/544 (M-H)⁺.</p>
171A	<p>1-(3-((2-(4-clorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanil)amino)bencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-(3-amino)bencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido 2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,47 min; m/z = 494 (M-H)⁺.</p>

(continuación)

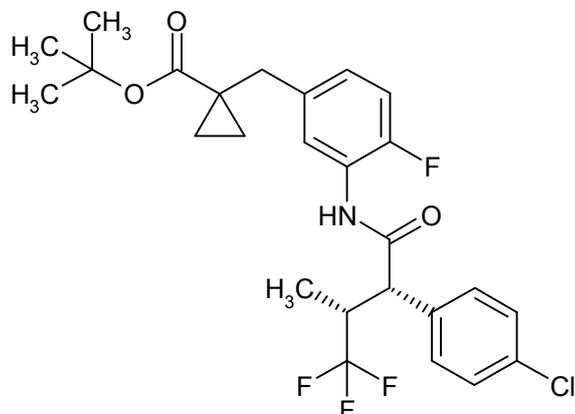
Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
172A	<p>1-[3-([4,4,4-Trifluoro-3-metil-2-(4-metilfenil)butanil]amino)fenil]ciclopropano-carboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-(3-aminobencil)ciclopropano-carboxilato de terc-butilo y ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-m etilfenil)butanoico</p>	CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,45 min; m/z = 474 (MH) ⁺ .
173A	<p>1-[3-([4,4,4-Trifluoro-3-m etil-2-[4-(trifluorom etoxi)fenil]butanil]amino)-bencil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-(3-aminobencil)ciclopropano-carboxilato de terc-butilo y ácido 4,4,4-trifluoro-3-m etil-2-[4-(trifluorom etoxi)-fenil]butanoico</p>	CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,48 min; m/z = 544 (MH) ⁺ .

(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
174A	<p data-bbox="341 869 389 1554">1-(3-[[2-(4-cloro-3-metilfenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]bencil)-ciclo-propanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p data-bbox="863 869 911 1554">a partir de 1-(3-aminobencil)ciclopropano-carboxilato de terc-butilo y ácido 2-(4-cloro-3-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>	<p data-bbox="341 674 357 842">CL-EM (Procedimiento 5):</p> <p data-bbox="365 501 381 842">Tr = 1,48 min; m/z = 508/510 (M-H)⁻.</p>

Ejemplo 175A

1-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-Clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorobencil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



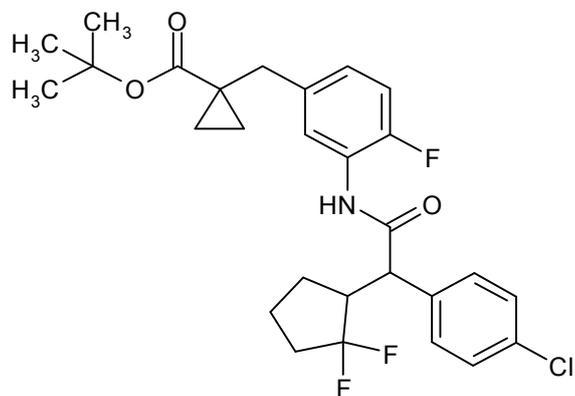
- 5 De acuerdo con el procedimiento general 6 a partir de 1,2 g (4,5 mmol) de ácido (2RS,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico y 1,3 g (4,95 mmol) del 1-(3-amino-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo se obtuvieron después de la purificación por cromatografía ultrarrápida del producto bruto (gel de sílice; eluyente ciclohexano/acetato de etilo 20:1) 1,6 g (69 % del valor teórico) del compuesto del título.

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,48 min; m/z = 512 (M-H)⁻.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,71-0,92 (m, 5H), 0,99-1,07 (m, 2H), 1,25 (s, 9H), 2,68-2,87 (m, 2H), 4,09 (d, 1H), 6,91-7,05 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,35-7,54 (m, 4H), 7,70 (dd, 1H), 10,01 (s, 1H).

Ejemplo 176A

1-(3-[[[(4-Clorofenil)(2,2-difluorociclopentil)acetil]amino]-4-fluorobencil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (*mezcla racémica de diaestereómeros*)



- 15 A una mezcla de 4,0 ml de DMF y 1,0 ml de piridina se añadieron 490 mg (1,78 mmol) de ácido (4-clorofenil)(2,2-difluorociclopentil)acético (como mezcla de diaestereómeros). A la solución resultante se añadieron a TA 568,0 mg (2,14 mmol) de 1-(3-amino-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y 881,7 mg (2,34 mmol) de HATU y se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción luego se vertió en una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a una presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 20:1). Una purificación ulterior del producto así obtenido se realizó mediante RP-HPLC preparativa (eluyente acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 774,0 mg (83,1 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

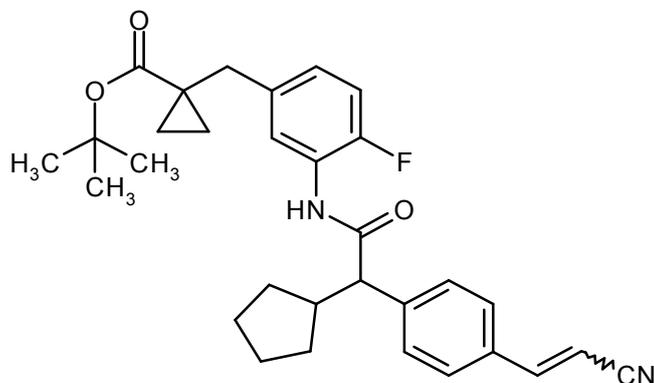
- 25 CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,42 min; m/z = 466 (M-C₄H₈)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): *ambos diaestereómeros*: δ [ppm] = 0,76-0,83 (m, 2H), 0,99-1,06 (m, 2H), 1,08-1,21 (m, 1H), 1,21-1,29 (m, 9H), 1,46-1,67 (m, 2H), 1,68-1,76 (m, 1H), 1,95-2,24 (m, 2H), 2,70-2,83 (m, 2H), 3,18 (m,

1H), 4,01/4,07 (d, 1H), 6,92-7,04 (m, 1H), 7,11 (ddd, 1H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,43-7,51 (m, 2H), 7,63-7,74 (m, 1H), 9,85 (s, 1H).

Ejemplo 177A

(+/-)-1-[3-(2-[[4-(2-Cianovinil)fenil]-2-ciclopentilacetil]amino)-4-fluorobencil]ciclopropano-carboxilato de terc-butilo



5

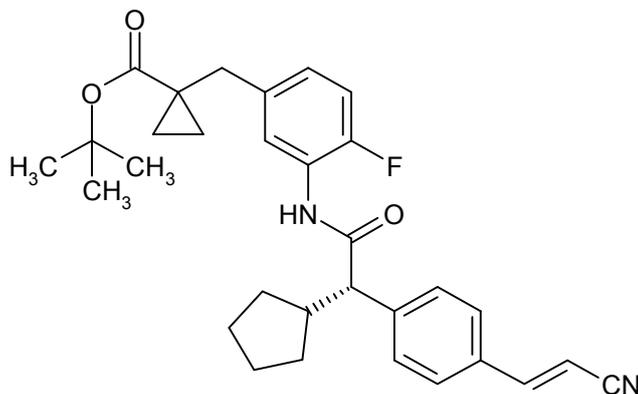
A una solución de 627 mg (1,18 mmol) del (+/-)-1-(3-[[2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino]-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo en 12,5 ml de DMF se añadieron 86 μ l (1,3 mmol) de acrilnitrilo, 8 mg (35 μ mol) de acetato de paladio, 32 mg (106 μ mol) de tri-(*o*-tolil)fosfina y 254 μ l (1,8 mmol) de trietilamina. La mezcla de reacción se calentó en el horno a microondas durante 1 h a 150 °C. A continuación se añadieron nuevamente las mismas cantidades de acrilnitrilo, acetato de paladio, tri-(*o*-tolil)fosfina y trietilamina y la mezcla se agitó nuevamente durante 1 h a 150 °C en el horno a microondas. La mezcla de reacción a continuación se separó sin procesamiento posterior directamente mediante HPLC preparativa en sus componentes. Se obtuvieron 497 mg (79 % del valor teórico) del compuesto del título.

10

CL-EM (Procedimiento 2): Tr = 2,93 min; m/z = 503 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 178A

1-[3-(2S)-(2-[[4-(*E*-2-Cianovinil)fenil]-2-ciclopentilacetil]amino)-4-fluorobencil]ciclopropano-carboxilato de terc-butilo



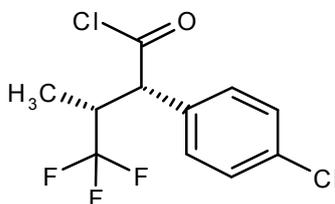
20

A partir de 200 mg (+/-)-1-[3-(2-[[4-(2-cianovinil)fenil]-2-ciclopentilacetil]amino)-4-fluorobencil]-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo se obtuvieron mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,25 ml; temperatura: 38 °C; eluyente: 80 % de isohexano / 20 % de (etanol + 0,2 % de TFA + 1 % de agua); caudal: 15 ml/min; detección: 220 nm] 89 mg del enantiómero 2S puro.

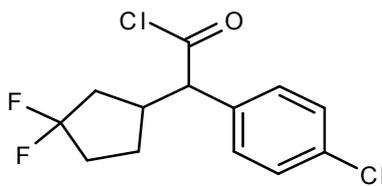
Tr = 4,64 min [columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano / (isopropanol + 0,2 % de TFA + 1 % de agua) 70:30 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40 °C].

25

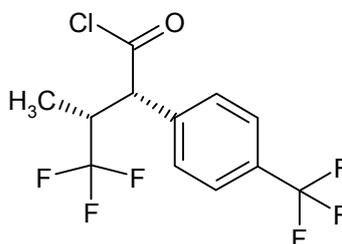
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,76-0,86 (m, 2H), 0,90-1,00 (m, 1H), 1,00-1,07 (m, 2H), 1,21-1,72 (m, 15H), 1,71-1,88 (m, 1H), 2,76 (s, 2H), 3,59-3,69 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,92-7,05 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,64-7,71 (m, 1H), 9,81 (s, 1H).

Ejemplo 179ACloruro de (2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoilo

5 Se disolvieron 19,5 g (73,13 mmol) del ácido (2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico en 860 ml de diclorometano y se añadieron 0,5 ml de DMF. A continuación se añadieron lentamente gota a gota a una temperatura de -5 °C a -10 °C (baño de enfriamiento hielo/acetona) 73 ml (146,26 mmol) de una solución 2 M de cloruro de oxalilo en diclorometano y la mezcla se agitó 1 h a esta temperatura. Después de haberse completado la transformación la mezcla de reacción se evaporó a una presión reducida y el residuo obtenido se recogió en 200 ml de diclorometano y a continuación se concentró nuevamente hasta sequedad. Se obtuvieron 20,1 g (70,5 mmol, 96 % del valor teórico) del compuesto del título como aceite incoloro. El producto así obtenido se usó sin purificación ulterior y sin otra caracterización espectroscópica en reacciones subsiguientes.

Ejemplo 180ACloruro de (4-clorofenil)(3,3-difluorociclopentil)acetilo (*mezcla de diaestereómeros*)

15 Se disolvieron 470 mg (1,71 mmol) de ácido (4-clorofenil)(3,3-difluorociclopentil)acético en 8 ml de diclorometano y se añadió una gota de DMF. A continuación se añadieron lentamente gota a gota a 0 °C 1,7 ml (3,42 mmol) de dicloruro de ácido oxálico y la mezcla se agitó 1 h a esta temperatura. Después de haberse completado la reacción la mezcla de reacción se evaporó a una presión reducida y el residuo obtenido se recogió en 50 ml de diclorometano y a continuación se concentró nuevamente hasta sequedad. Se obtuvieron 500 mg (99 % del valor teórico) del compuesto del título como aceite incoloro. El producto así obtenido se usó sin purificación ulterior y sin otra caracterización espectroscópica en reacciones subsiguientes.

Ejemplo 181ACloruro de (2*S*,3*R*)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]butanoilo

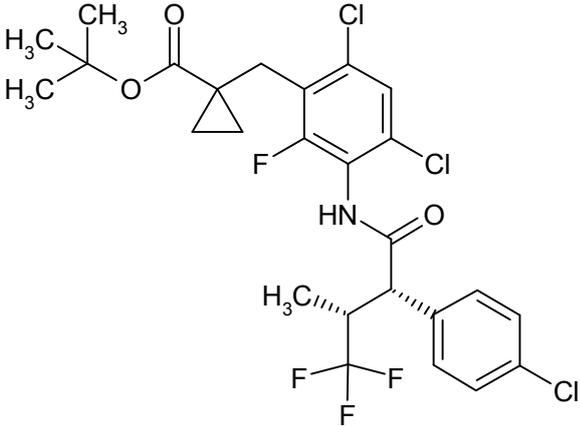
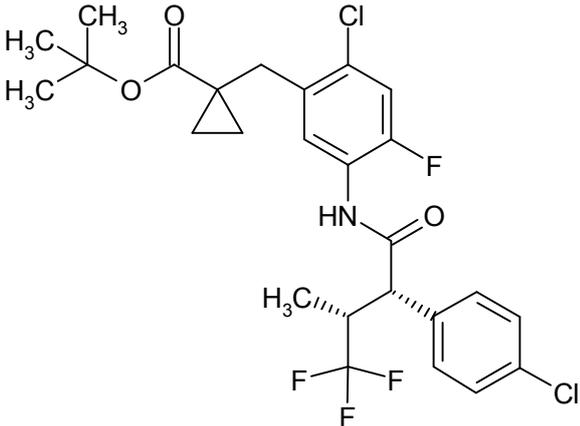
25 El compuesto del título se preparó de manera análoga a partir del ácido (2*S*,3*R*)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]butanoico.

Procedimiento general 7: Acoplamiento de amida de anilinas con cloruros ácidos generados *in situ*

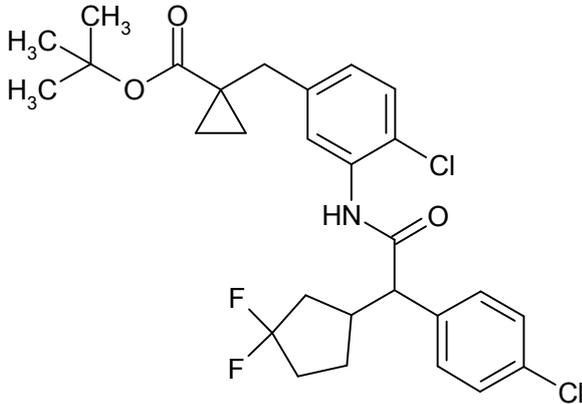
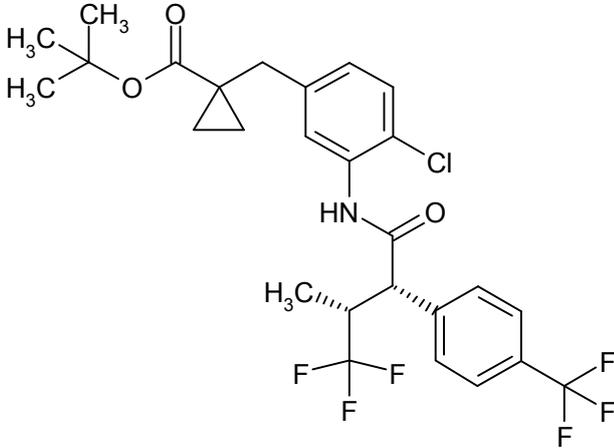
Una solución (0,1 a 1,5 mol/l) de la correspondiente anilina (0,8 a 2,0 eq.) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,0 a 3,0 eq.) en THF abs. o diclorometano abs. se enfrió en atmósfera de argón a una temperatura de -10 °C a 0 °C y se añadió gota a gota una solución concentrada del cloruro de ácido recién preparado (0,8 a 2,0 eq.) en THF abs. o diclorometano abs. Después de finalizada la adición se calentó lentamente a TA y se procesó directamente o se agitó otras 2 h a 12 h a TA antes de realizar el procesamiento. Después de diluir la mezcla de reacción con acetato de etilo o diclorometano, se lavó la fase orgánica sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N y solución saturada de

5 cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio o sulfato de sodio y se concentró a una presión reducida. El producto bruto se purificó mediante RP-HPLC preparativa (eluyente: gradiente acetonitrilo/agua), mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: mezclas de ciclohexano/acetato de etilo o diclorometano/metanol) o mediante agitación en disolventes orgánicos como p. ej., diisopropiléter. También se puede usar una combinación de estos procedimientos de purificación para aislar el producto objetivo en forma pura.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general 7:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
<p>182A</p>	<p>1-(4,6-Dicloro-3-[[<i>(2S,3R)</i>-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-2-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de cloruro de (<i>2S,3R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoilo y 1-(3-amino-4,6-dicloro-2-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,57 min; m/z = 580/582 (M-H)⁻.</p>
<p>183A</p>	<p>(+)-1-(2-cloro-5-[[<i>(2S,3R)</i>-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de cloruro de (<i>2S,3R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoilo y 1-(5-amino-2-cloro-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,76 min; m/z = 546/548 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,75-0,82 (m, 5H), 1,14 (c, 2H), 1,21 (s, 9H), 2,81-2,96 (m, 2H), 3,34-3,44 (m, 1H), 4,05-4,12 (m, 1H), 7,35-7,47 (m, 5H), 7,89-7,96 (m, 1H), 10,13 (s, 1H).</p> <p>[α]_D²⁰ = +122,1°, c = 0,370, cloroformo.</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
184A	<p>1-(4-Cloro-3-[(4-clorofenil)-(3,3-difluorociclopentil)acetil]amino)encil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p>  <p>a partir de cloruro de (4-clorofenil)(3,3-difluorociclopentil)-acetilo y 1-(3-amino-4-clorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,67 min; m/z = 536/538 (M-H)⁻.</p>
185A	<p>1-[4-Cloro-3-[(2S,3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]butanoil]-amino)encil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de cloruro de (2S,3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluoro-metil)fenil]butanoilo y 1-(3-amino-4-clorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,68 min; m/z = 562 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,76-0,84 (m, 5H), 0,99-1,07 (m, 2H), 1,22 (s, 9H), 2,70-2,85 (c, 2H), 3,36-3,52 (m, 1H), 4,22 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 9,89 (s, 1H).</p>

Ejemplo 186A y Ejemplo 187A

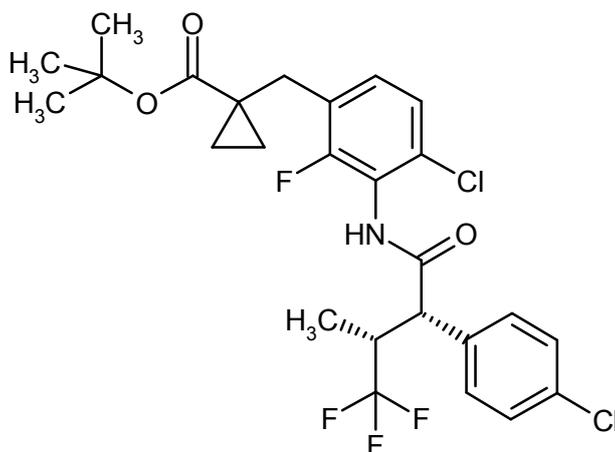
5 1-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-2-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y 1-(6-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-2-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo

Se enfriaron 33,0 mg de una mezcla de 1-(3-amino-4-cloro-2-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y 1-(3-amino-6-cloro-2-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (Ejemplo 24A/25A, relación aproximadamente 1,5:1) se disolvieron en 0,16 ml de THF abs., a -10 °C y se añadió gota a gota una solución de 38 mg (0,132 mmol)

de cloruro de (2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoilo en aproximadamente 0,1 ml de THF abs. Después de finalizada la adición la mezcla se calentó lentamente a TA y después de 2 h se añadió agua. Se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas reunidas se lavaron con ácido clorhídrico 1 N y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a una presión reducida. La mezcla de productos obtenida se separó mediante RP-HPLC preparativa (eluyente acetonitrilo/agua). Se obtuvieron así 23,2 mg (38 % del valor teórico) de 1-(4-cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-2-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 186A*) y 18,7 mg (31 % del valor teórico) de 1-(6-cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-2-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 187A*).

10 **Ejemplo 186A**

1-(4-Cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-2-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo

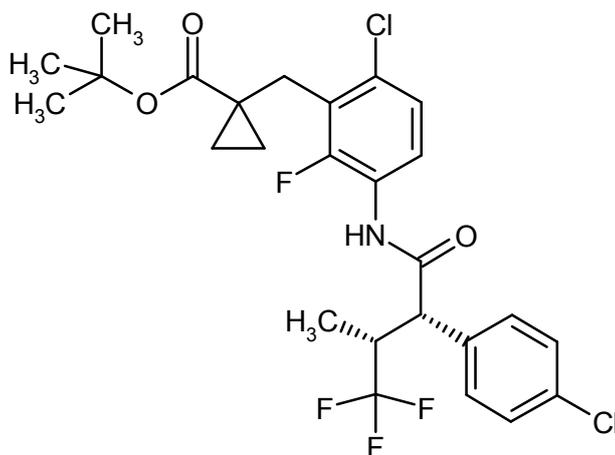


CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,65 min; m/z = 546/548 (M-H)⁻.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,79 (d, 5H), 1,06-1,11 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 2,83 (s, 2H), 3,33-3,40 (m, 1H), 3,95 (d, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,40-7,47 (m, 4H), 10,02 (s, 1H).

Ejemplo 187A

1-(6-Cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-2-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



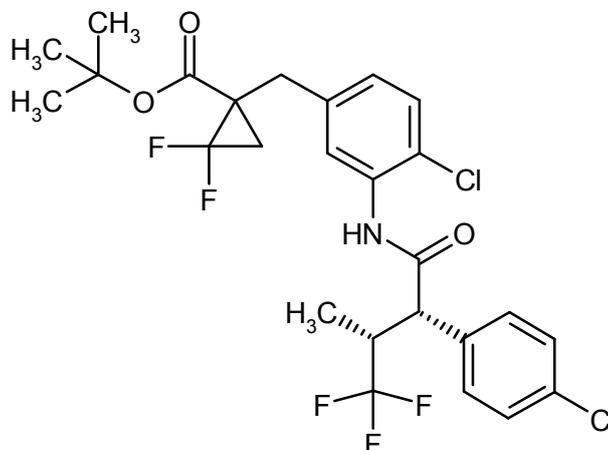
20

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,82 min; m/z = 546/548 (M-H)⁻.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,45-0,53 (m, 2H), 0,78 (d, 3H), 0,97-1,06 (m, 2H), 1,32 (s, 9H), 3,16-3,24 (m, 2H), 3,34-3,44 (m, 1H), 4,11 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,45 (s, 4H), 7,70 (t, 1H), 10,17 (s, 1H).

Ejemplo 188A

1-(4-Cloro-3-[[*(2S,3R)*-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]bencil)-2,2-difluorociclopropanocarboxilato de terc-butilo (*mezcla de diaestereómeros*)



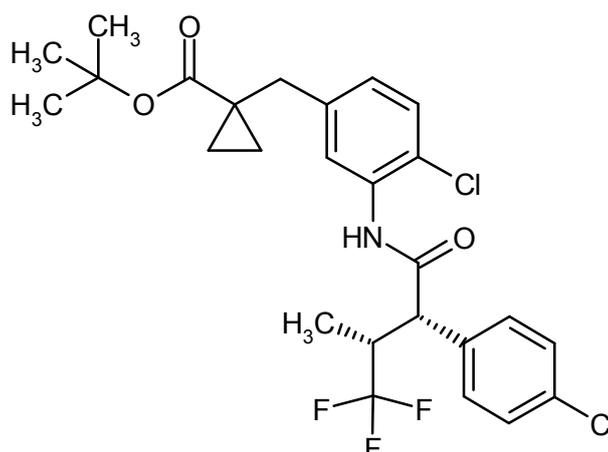
- 5 Se disolvieron 1,15 g (3,62 mmol) de (+/-)-1-(3-amino-4-clorobencil)-2,2-difluorociclopropanocarboxilato de terc-butilo en 5 ml de DMF y se añadieron a TA 1,49 g (5,43 mmol) de ácido (+)-*(2S,3R)*-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico, 2,5 ml de piridina y 1,79 g (4,71 mmol) de HATU. La mezcla de reacción a continuación se agitó durante la noche a 40 °C. Después de enfriar la mezcla se diluyó con acetato de etilo y la solución se lavó con ácido clorhídrico 1 N y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a una presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/ acetato de etilo 30:1). Se obtuvieron 1,82 g del compuesto del título (88,8 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,86 min; m/z = 564 (M-H)⁻.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): *ambos diaestereómeros*: δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,20/1,27 (cada s, conj. 9H), 1,91-2,02 (m, 1H), 2,03-2,16 (m, 1H), 2,64-2,71 (m, 1H), 3,26-3,32 (m, 1H, cubierto), 3,35-3,41 (m, 1H), 4,10/4,12 (cada d, conj. 1H), 7,09 (dt, 1H), 7,34-7,52 (m, 6H), 9,84/9,86 (cada d, conj. 1H).

Ejemplo 189A

1-(4-Cloro-3-[[*(2S,3R)*-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]bencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



- 20 Se disolvieron 368 mg (1,38 mmol) de ácido *(2S,3R)*-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico en 15 ml de diclorometano, se añadieron 246 mg (1,84 mmol) de 1-cloro-*N,N*,2-trimetilprop-1-en-1-amina y a continuación se agitó 30 min a temperatura ambiente. Posteriormente se añadieron a la mezcla de reacción 279 μl (3,45 mmol) de piridina y 324 mg (1,15 mmol) de 1-(3-amino-4-clorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y se agitó 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se concentró a una presión reducida y el producto bruto obtenido se purificó mediante RP-HPLC preparativa (eluyente acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 540 mg del

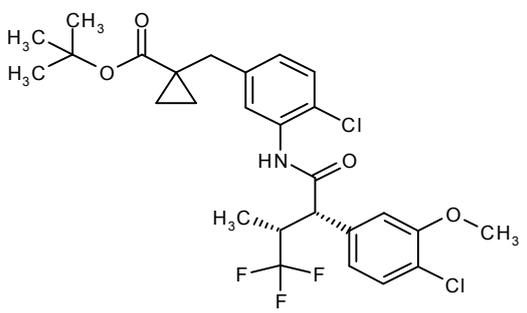
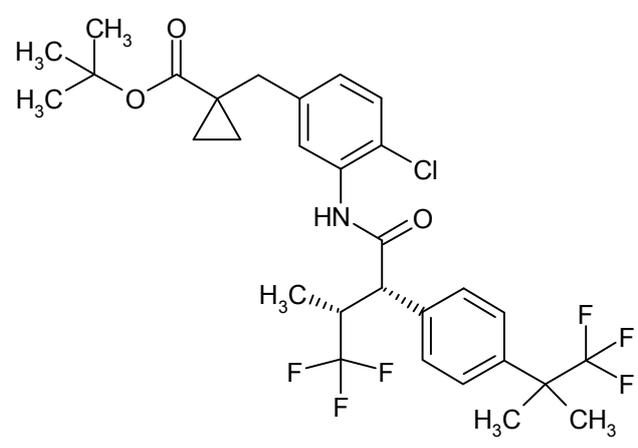
compuesto objetivo (88 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,52 min; m/z = 528/530 (M-H)⁻.

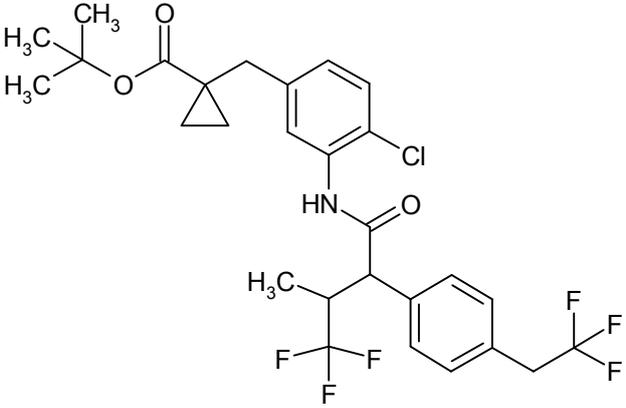
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,76-0,83 (m, 5H), 1,01-1,06 (m, 2H), 1,24 (s, 9H), 2,72-2,85 (m, 2H), 3,32-3,43 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,10 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,41-7,50 (m, 5H), 9,83 (s, 1H).

5

De forma análoga se prepararon los compuestos indicados en la siguiente Tabla:

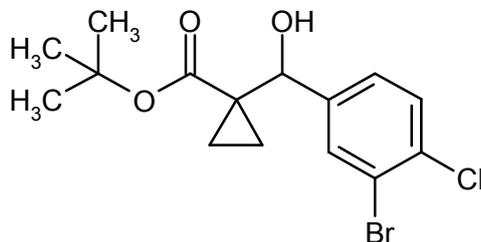
Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
<p>190A</p>	<p>1-(4-cloro-3-[[<i>(2S,3R)</i>-2-(4-Cloro-3-metoxifenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino]bencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-(3-amino-4-clorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (<i>(2S,3R)</i>-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,68 min; m/z = 558/560 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,78-0,87 (m, 5H), 1,00-1,08 (m, 2H), 1,23 (s, 9H), 2,78 (c, 2H), 3,36-3,50 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,07 (d, 1H), 6,99-7,07 (m, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 9,81 (s, 1H).</p>
<p>191A</p>	<p>1-[4-Cloro-3-((<i>(2S,3R)</i>-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil]butanoil)amino]bencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-(3-amino-4-clorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (<i>(2S,3R)</i>-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil]butanoico</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,61 min; m/z = 604/606 (M-H)⁻.</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
192A	<p>1-[4-Cloro-3-({4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoretil)fenil]butanoil}amino)-bencil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-(3-amino-4-clorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoretil)fenil]butanoico</p>	CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,50 min; m/z = 576/578 (M-H) ⁻ .

Ejemplo 193A

(+/-)-1-[(3-bromo-4-clorofenil)(hidroxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



5

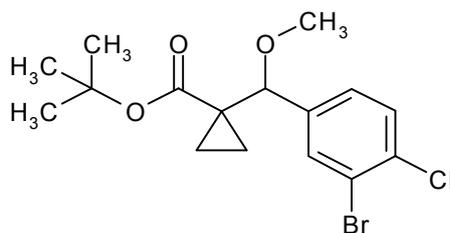
A una solución enfriada a temperaturas de -20 °C a -30 °C de 14,8 ml (105,5 mmol) de diisopropilamina en 60 ml de THF abs. se añadieron gota a gota 42,2 ml (105,5 mmol) de una solución 2,5 M de n-butilitio en hexano. Después de finalizada la adición se agitó 30 min a -20 °C a -30 °C. A continuación se enfrió a -78 °C y a esta temperatura se añadió gota a gota una solución de 12,0 g (84,4 mmol) de terc-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo en 60 ml de THF abs. Después de 4 h a -78 °C se añadió luego una solución de 15,4 g (70,3 mmol) de 3-bromo-4-clorobenzaldehído en 60 ml de THF abs. La mezcla de reacción se calentó lentamente a TA durante la noche, antes de mezclarla con una solución de cloruro de amonio acuosa saturada y extraer con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a una presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 40:1 → 10:1). Se obtuvieron 16,2 g del compuesto objetivo (52,5 % del valor teórico).

15

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,47 min; m/z = 286/288.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,84-0,99 (m, 2H), 1,02-1,17 (m, 2H), 1,24 (s, 9H), 4,88 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,71 (d, 1H).**Ejemplo 194A**

20 (+/-)-1-[(3-Bromo-4-clorofenil)(metoxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



16,0 g (44,2 mmol) de (+/-)-1-[(3-bromo-4-clorofenil)(hidroxi)metil]-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo se disolvieron en 80 ml de DMF y se añadieron a TA 4,1 ml (66,6 mmol) de yoduro de metilo. La mezcla de reacción se enfrió a +10 °C y se añadieron en varias porciones 1,95 g (60 % en aceite mineral, 48,7 mmol) de hidruro de sodio.

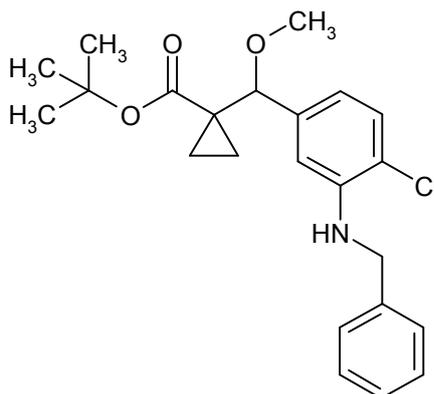
- 5 Diez minutos después de finalizada la adición se calentó la mezcla a TA y se agitó otra 1,5 h a TA. La mezcla de reacción luego se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se concentraron a una presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 50:1). Se obtuvieron 15,3 g del compuesto objetivo (92,2 % del valor teórico).

CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 6,5 min.

- 10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,76-0,82 (m, 1H), 0,89-1,08 (m, 3H), 1,30 (s, 9H), 3,16 (s, 3H), 4,69 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,71 (d, 1H).

Ejemplo 195A

(+/-)-1-[[3-(Bencilamino)-4-clorofenil](metoxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



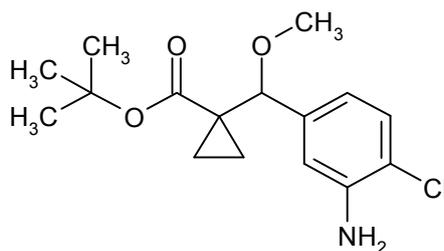
- 15 En un matraz de reacción seco, purgado con argón se suspendieron 4,60 g (47,9 mmol) de terc-butóxido de sodio en 100 ml de tolueno abs. y se añadieron 5,2 ml (47,9 mmol) de bencilamina, 0,99 g (1,6 mmol) de *rac*-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, 1,83 g (2,0 mmol) de tris(dibenciliden-aceton)dipaladio y 15,0 g (39,9 mmol) de (+/-)-1-[(3-bromo-4-clorofenil)(metoxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo. La mezcla de reacción se calentó 3 h a 110 °C. Después de enfriar se añadió la mezcla con acetato de etilo y solución de cloruro de amonio acuosa saturada y se filtró a través de celite. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de amonio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a una presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 40:1 → 20:1). Se obtuvieron 12,0 g del compuesto objetivo (74,8 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,48 min; m/z = 402 (M+H) $^+$.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,22 (ddd, 1H), 0,56 (ddd, 1H), 0,68 (ddd, 1H), 0,78 (ddd, 1H), 1,30 (s, 9H), 2,98 (s, 3H), 4,40 (dd, 2H), 4,65 (s, 1H), 6,17 (t, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 4H).

Ejemplo 196A

(+/-)-1-[(3-Amino-4-clorofenil)(metoxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



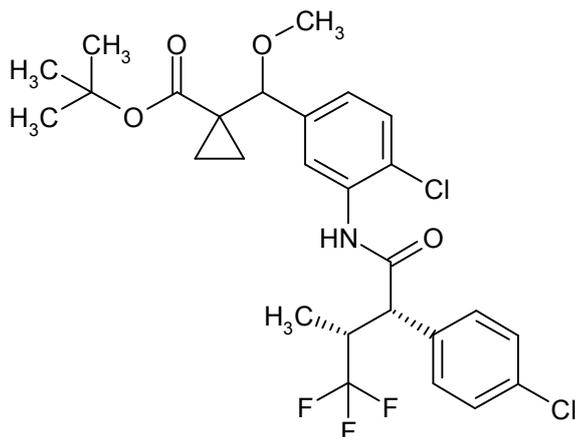
5 Se disolvieron 6,20 g (15,4 mmol) de (+/-)-1-[[3-(benzilamino)-4-clorofenil](metoxi)metil]ciclo-propanocarboxilato de terc-butilo en 300 ml de acetato de etilo, se inertizaron con argón y se añadieron 350 mg de paladio (10 % sobre carbón). La mezcla de reacción se agitó a TA por un total de 24 h en atmósfera de hidrógeno a presión normal. La mezcla de reacción luego se filtró a través de celite, el residuo se lavó bien con acetato de etilo y el filtrado reunido se concentró a una presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 30:1 → 10:1). Se obtuvieron 3,36 g del compuesto objetivo (69,9 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,22 min; m/z = 312 (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,47-0,56 (m, 1H), 0,81-0,95 (m, 3H), 1,34 (s, 9H), 3,13 (s, 3H), 4,69 (s, 1H), 5,21-5,39 (m, 2H), 6,44 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,13 (d, 1H).

Ejemplo 197A

1-[(4-Cloro-3-[[2*S*,3*R*]-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)(metoxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (*mezcla de diaestereómeros*)



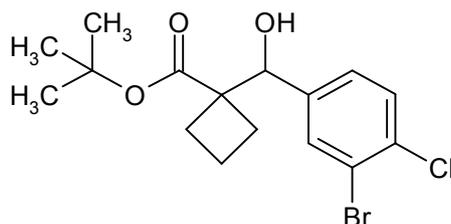
15 Se disolvieron 200 mg (0,641 mmol) de (+/-)-1-[(3-amino-4-clorofenil)(metoxi)metil]-ciclopropano-carboxilato de terc-butilo y 188 mg (0,706 mmol) de ácido (+)-(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico en 2,3 ml de DMF y 0,7 ml de piridina y se añadieron a TA 293 mg (0,770 mmol) de HATU. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. A continuación se añadieron otros 0,6 eq. de ácido (+)-(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico y la mezcla de reacción se agitó durante 14 h a 45 °C. Después de enfriar se diluyó la mezcla con acetato de etilo y la solución se lavó con ácido clorhídrico 1 N y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a una presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 30:1). Se obtuvieron 168 mg del compuesto objetivo (39,9 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,53 min; m/z = 558/560 (M-H)⁻.

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): *ambos diaestereómeros*: δ [ppm] = 0,51-0,62 (m, 1H), 0,80 (d, 3H), 0,84-0,96 (m, 3H), 1,26/1,30 (cada s, conj. 9H), 3,13 (s, 3H), 3,35-3,44 (d, 1H), 4,13/4,14 (cada d, conj. 1H), 4,74 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,39-7,53 (m, 6H), 9,91/9,92 (cada s, conj. 1H).

Ejemplo 198A

1-[(3-Bromo-4-clorofenil)(hidroxi)metil]ciclobutanocarboxilato de terc-butilo

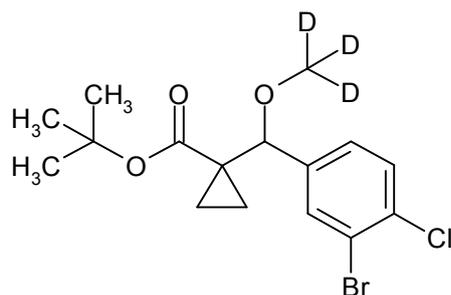


5 A una solución enfriada a de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ de 7,6 ml (54,12 mmol) de diisopropilamina en 30 ml de THF abs. se añadieron gota a gota 21,65 ml (54,12 mmol) de una solución 2,5 M de n-butilitio en hexano. Después de finalizada la adición se agitó 30 min a una temperatura de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a esta temperatura se añadió gota a gota una solución de 6,2 g (39,7 mmol) de ciclobutanocarboxilato de terc-butilo en 10 ml de THF abs. Después de 4 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió luego una solución de 7,9 g (36,1 mmol) de 3-bromo-4-clorobenzaldehído en 10 ml de THF abs. La mezcla de reacción se calentó lentamente a TA durante la noche, antes de mezclarla con solución de cloruro de amonio acuosa saturada y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a una presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 50:1 \rightarrow 10:1). Se obtuvieron 7,77 g del compuesto objetivo (56 % del valor teórico).

10 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 1,33 (s, 9H), 1,55-1,77 (m, 2H), 1,98-2,11 (m, 2H), 2,21-2,35 (m, 1H), 2,35-2,47 (m, 1H), 4,70 (d, 1H), 5,89 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,53-7,60 (m, 2H).

Ejemplo 199A

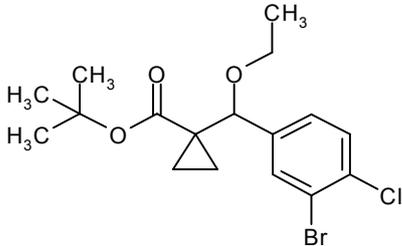
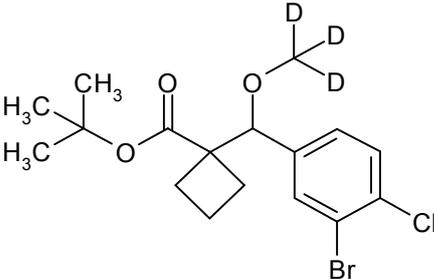
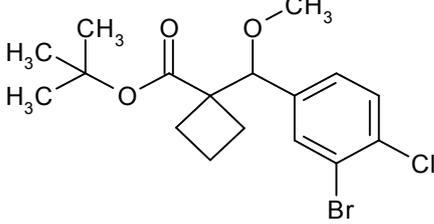
15 1-[(3-Bromo-4-clorofenil)(trideutero-metoxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



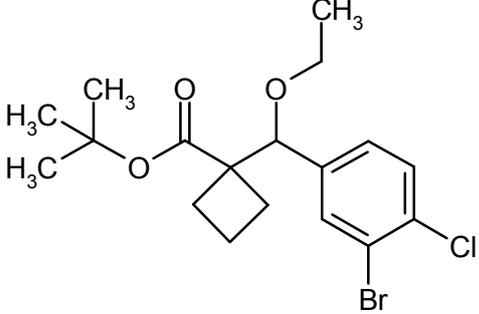
20 Se disolvieron 3 g (8,3 mmol) de 1-[(3-bromo-4-clorofenil)(hidroxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo en 10 ml de DMF y se añadieron a TA 774 μl (12,44 mmol) de yoduro de trideutero-metilo. La mezcla de reacción se enfrió a $+10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadieron en varias porciones 398 mg (60 % en aceite mineral, 9,95 mmol) de hidruro de sodio. Diez minutos después de finalizada la adición, la mezcla se calentó a TA y se agitó otras 1,5 h a TA. La mezcla de reacción luego se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se concentraron a una presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 50:1). Se obtuvieron 2,74 g del compuesto objetivo (87 % del valor teórico).

25 RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 0,75-0,83 (m, 1H), 0,88-1,07 (m, 3H), 1,30 (s, 9H), 4,69 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,71 (d, 1H).

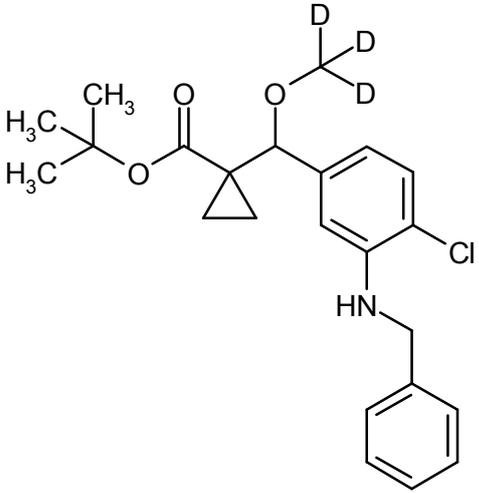
En forma análoga se prepararon los compuestos indicados en la siguiente Tabla:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
200A	<p>1-[(3-Bromo-4-clorofenil)-(etoxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-[(3-bromo-4-clorofenil)-(hidroxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y yodoetano</p>	<p>RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 0,71-0,79 (m, 1H), 0,89-1,04 (m, 3H), 1,07 (t, 3H), 1,31 (s, 9H), 3,25-3,43 (m, 2H, cubierto parcialmente mediante señal H_2O), 4,81 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,70 (d, 1H).</p>
201A	<p>1-[(3-Bromo-4-clorofenil)(trideutero-metoxi)metil]ciclobutanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-[(3-bromo-4-clorofenil)-(hidroxi)metil]ciclobutanocarboxilato de terc-butilo y yoduro de trideutero-metilo</p>	<p>RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 1,34 (s, 9H), 1,47-1,59 (m, 1H), 1,62-1,75 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 2H), 2,20-2,35 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,63 (d, 1H).</p>
202A	<p>1-[(3-Bromo-4-clorofenil)-(metoxi)metil]ciclobutanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-[(3-bromo-4-clorofenil)-(hidroxi)metil]ciclobutanocarboxilato de terc-butilo y yodometano</p>	<p>RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 1,37 (s, 9H), 1,47-1,59 (m, 1H), 1,61-1,75 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 2H), 2,21-2,36 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 4,35 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,63 (d, 1H).</p>

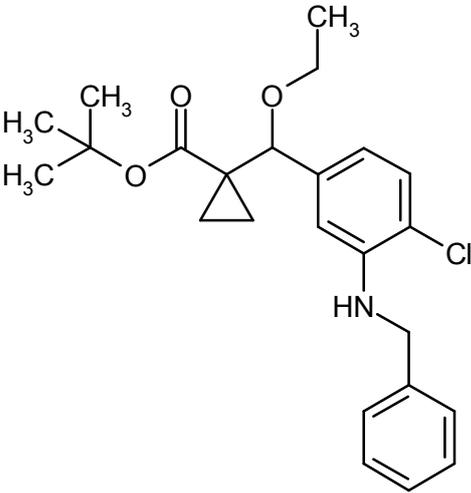
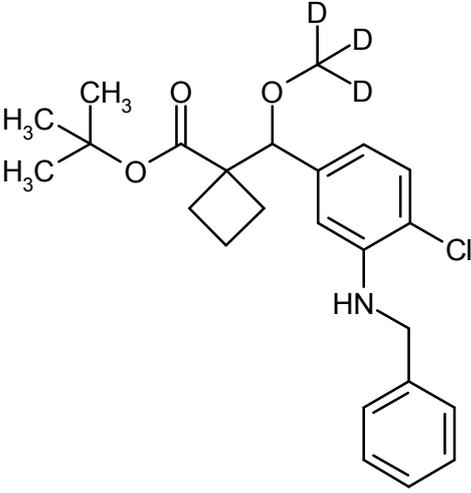
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
203A	<p>1-[(3-bromo-4-clorofenil)-(etoxi)metil]ciclobutanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-[(3-bromo-4-clorofenil)-(hidroxi)metil]ciclobutanocarboxilato de terc-butilo y yodometano</p>	<p>RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 1,11 (t, 3H), 1,35 (s, 9H), 1,44-1,54 (m, 1H), 1,61-1,73 (m, 1H), 2,04-2,15 (m, 2H), 2,17-2,31 (m, 2H), 3,27-3,37 (c, 2H, cubierto mediante señal H_2O), 4,47 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,59-7,64 (m, 2H).</p>

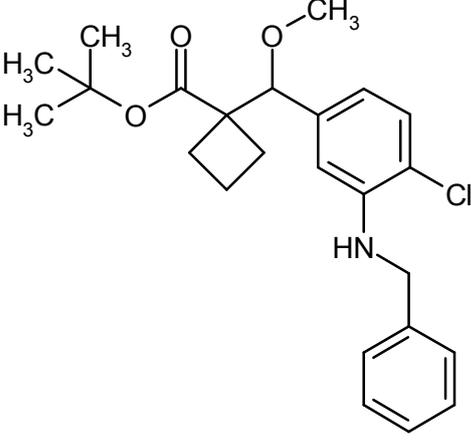
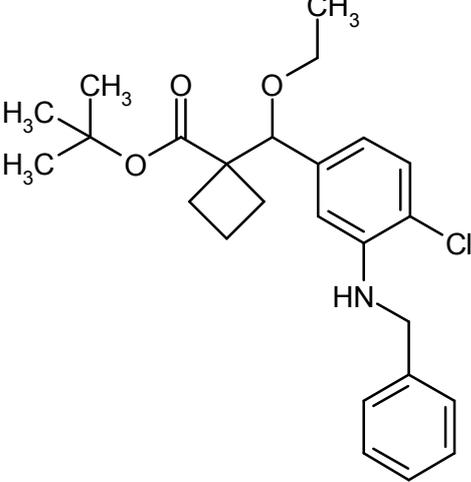
Análogamente al ejemplo de síntesis 30A se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
204A	<p>1-[[3-(Bencilamino)-4-clorofenil](trideuterometoxi)metil]ciclopropano-carboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-[(3-bromo-4-clorofenil)(trideuterometoxi)metil]ciclopropano-carboxilato de terc-butilo y bencilamina</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,71 min; m/z = 405 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 0,19-0,27 (m, 1H), 0,53-0,60 (m, 1H), 0,64-0,72 (m, 1H), 0,74-0,81 (m, 1H), 1,30 (s, 9H), 4,40 (d, 2H), 4,65 (s, 1H), 6,17 (t, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,43 (d, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,30 (d, 4H).</p>

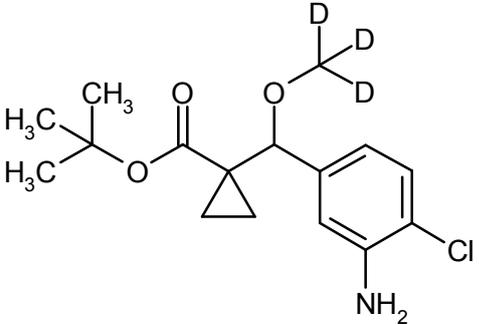
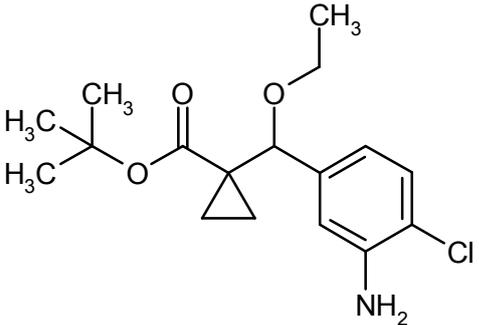
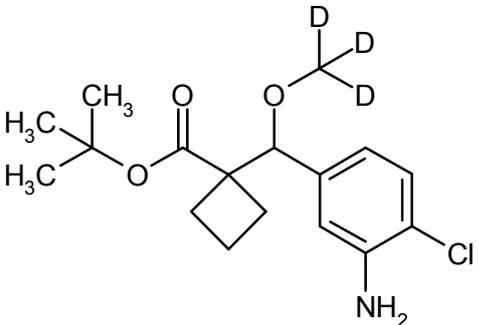
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
205A	<p>1-[[3-(Bencilamino)-4-clorofenil]-(etoxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-[(3-bromo-4-clorofenil)(etoxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y bencilamina</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,59 min; m/z = 416 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,16-0,26 (m, 1H), 0,50-0,61 (m, 1H), 0,62-0,71 (m, 1H), 0,74-0,84 (m, 1H), 0,91 (t, 3H), 1,31 (s, 9H), 3,01-3,11 (m, 1H), 3,12-3,24 (m, 1H), 4,40 (d, 2H), 4,76 (s, 1H), 6,18 (t, 1H), 6,35-6,45 (m, 2H), 7,14-7,24 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 4H).</p>
206A	<p>1-[[3-(Bencilamino)-4-clorofenil](trideutero-metoxi)metil]ciclobutanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-[(3-bromo-4-clorofenil)(trideutero-metoxi)metil]ciclobutanocarboxilato de terc-butilo y bencilamina</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,59 min; m/z = 419 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,10-1,25 (m, 1H), 1,31 (s, 9H), 1,43-1,59 (m, 1H), 1,78-1,94 (m, 2H), 2,00 (t, 2H), 4,10 (s, 1H), 4,41 (d, 2H), 6,17 (t, 1H), 6,41-6,47 (m, 2H), 7,15-7,23 (m, 2H), 7,24-7,35 (m, 4H).</p>

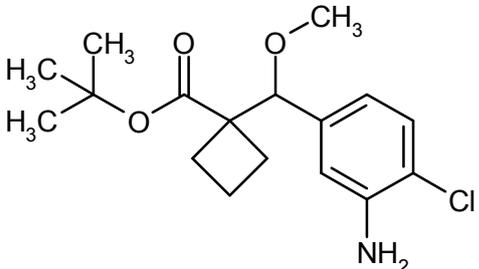
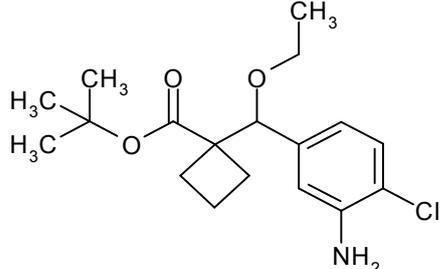
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
207A	<p>1-[[3-(Bencilamino)-4-clorofenil]-(metoxi)metil]ciclobutanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-[(3-bromo-4-clorofenil)-(metoxi)metil]ciclobutanocarboxilato de terc-butilo y bencilamina</p>	CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,78 min; m/z = 416 (M+H) ⁺ .
208A	<p>1-[[3-(Bencilamino)-4-clorofenil]-(etoxi)metil]ciclobutanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-[(3-bromo-4-clorofenil)-(etoxi)metil]ciclobutanocarboxilato de terc-butilo y bencilamina</p>	CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,67 min; m/z = 430 (M+H) ⁺ .

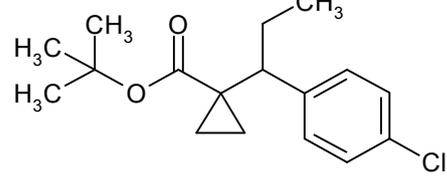
Análogamente al ejemplo de síntesis 196A se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
209A	<p>1-[(3-Amino-4-clorofenil)(trideutero-metoxi)metil]ciclopropano-carboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-[[3-(bencilamino)-4-clorofenil](trideutero-metoxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,18 min; m/z = 315 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,50-0,56 (m, 1H), 0,82-0,95 (m, 3H), 1,34 (s, 9H), 4,69 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 6,44 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,13 (d, 1H).</p>
210A	<p>1-[(3-Amino-4-clorofenil)(etoxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de terc-Butil-1-[[3-(bencilamino)-4-clorofenil](etoxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,27 min; m/z = 326 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,46-0,54 (m, 1H), 0,79-0,95 (m, 3H), 1,07 (t, 3H), 1,35 (s, 9H), 3,25-3,38 (m, 2H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,81 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 6,44 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,12 (d, 1H).</p>
211A	<p>1-[(3-Amino-4-clorofenil)(trideutero-metoxi)metil]ciclobutanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-[[3-(bencilamino)-4-clorofenil](trideutero-metoxi)metil]ciclobutanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,29 min; m/z = 329 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 1,35 (s, 9H), 1,39-1,50 (m, 1H), 1,57-1,71 (m, 1H), 2,02-2,15 (m, 2H), 2,16-2,34 (m, 2H), 4,14 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 6,44 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,13 (d, 1H).</p>

(continuación)

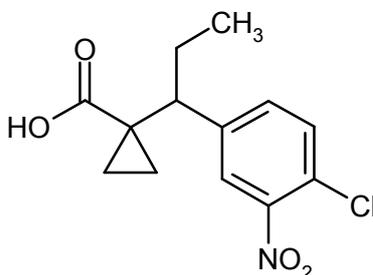
Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
212A	<p>1-[(3-Amino-4-clorofenil)-(metoxi)metil]ciclobutanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-[[3-(bencilamino)-4-clorofenil](metoxi)metil]ciclobutanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,30 min; m/z = 326 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,35 (s, 9H), 1,38-1,50 (m, 1H), 1,56-1,71 (m, 1H), 2,02-2,14 (m, 2H), 2,16-2,35 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 4,14 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 6,44 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,13 (d, 1H).</p>
213A	<p>1-[(3-Amino-4-clorofenil)-(etoxi)metil]ciclobutanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-[[3-(bencilamino)-4-clorofenil](etoxi)metil]ciclobutanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,37 min; m/z = 340 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,09 (t, 3H), 1,31-1,44 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,54-1,68 (m, 1H), 1,98-2,29 (m, 4H), 3,20-3,38 (m, 2H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,27 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 6,46 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,13 (d, 1H).</p>

Análogamente al ejemplo de síntesis 29A se obtuvo el siguiente compuesto:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
214A	<p>1-[1-(4-Clorofenil)propil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y 1-(1-bromopropil)-4-clorobenceno [CAS Reg.-N° 2940-56-9]</p>	<p>CG-EM (Procedimiento 6): Tr = 5,90 min; m/z = 312/314 (M+NH₄)⁺.</p> <p>CG-EM (Procedimiento 1): Tr = 5,61 min; m/z = 238/240 (M-C₄H₈)⁺.</p>

Ejemplo 215A

Ácido 1-[1-(4-cloro-3-nitrofenil)propil]ciclopropanocarboxílico

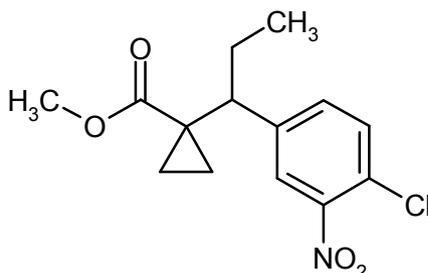


5 Se disolvieron 262 mg (0,89 mmol) de 1-[1-(4-clorofenil)propil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo en 8 ml de diclorometano, se enfrió a 0 °C y se añadieron en porciones 284 mg (2,14 mmol) de nitrosiltetra-fluoroborato. A continuación se agitó la solución de reacción durante cuatro horas a una temperatura entre -10 °C y 0 °C. La mezcla de reacción posteriormente se vertió en agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a una presión reducida. Se obtuvieron 262 mg del producto objetivo que se usó sin purificación ulterior en el paso siguiente.

10 CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,01 min; m/z = 282/284 (M-H)⁻.

Ejemplo 216A

1-[1-(4-Cloro-3-nitrofenil)propil]ciclopropanocarboxilato de metilo

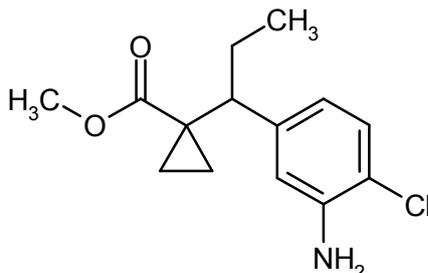


15 Se disolvieron 262 mg (aproximadamente 0,93 mmol) de ácido 1-[1-(4-cloro-3-nitrofenil)propil]ciclopropanocarboxílico en 5 ml de metanol, se enfriaron a 0 °C y se añadieron gota a gota 0,14 ml (1,85 mmol) de cloruro de tionilo. A continuación se calentó la solución de reacción lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a esta temperatura. La mezcla de reacción posteriormente se concentró hasta sequedad y el residuo se recogió en 10 ml de diclorometano. La solución se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a una presión reducida. Se obtuvieron 224 mg del compuesto objetivo (81 % del valor teórico).

20 EM (DCI): m/z = 315 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 217A

1-[1-(3-Amino-4-clorofenil)propil]ciclopropanocarboxilato de metilo



25 Se disolvieron 224 mg (0,76 mmol) de 1-[1-(4-cloro-3-nitrofenil)propil]ciclopropanocarboxilato de metilo en 48 ml de

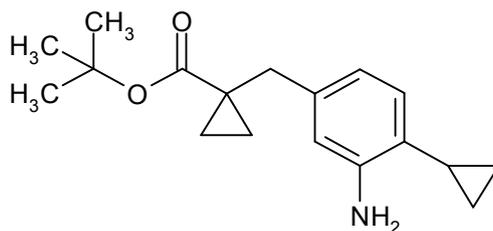
acetato de etilo, se inertizaron con argón y se agregaron 40 mg de paladio (10 % sobre carbón). La mezcla de reacción se agitó a TA un total de 24 h en atmósfera de hidrógeno a presión normal. La mezcla posteriormente se filtró a través de celite, el residuo se lavó bien con acetato de etilo y el filtrado reunido se concentró a una presión reducida. Se obtuvieron 195 mg del compuesto objetivo (96 % del valor teórico).

5 CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,15 min; m/z = 268 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,51-0,59 (m, 1H), 0,74 (t, 3H), 0,77-0,84 (m, 1H), 0,94-1,01 (m, 1H), 1,02-1,09 (m, 1H), 1,64-1,81 (m, 2H), 2,68-2,75 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 5,04-5,39 (m, 2H), 6,41 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,06 (d, 1H).

Ejemplo 218A

10 1-(3-Amino-4-ciclopropilbencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo

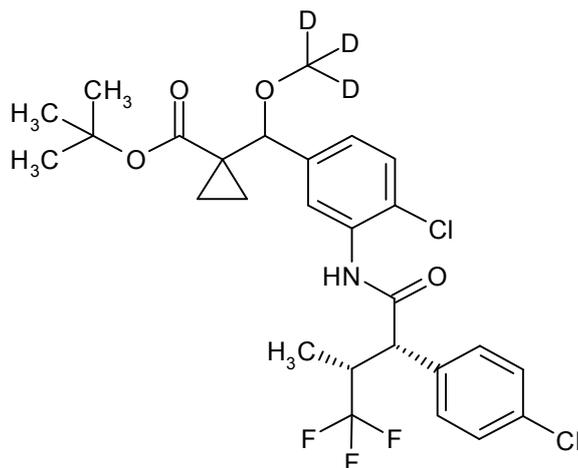


15 Se disolvieron 200 mg (0,71 mmol) de 1-(3-amino-4-clorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo en 6 ml de dioxano, se inertizaron con argón y con 122 mg (1,42 mmol) de ácido ciclopropilborónico, 256 mg (1,21 mmol) de fosfato de potasio, 5 mg (0,02 mmol) de triciclohexilfosfina y 6,5 mg (0,007 mmol) de tris(dibencilidenacetone)dipaladio. La mezcla de reacción se agitó luego en un dispositivo de microondas (Biotage) 1 h con una temperatura meta de 150 °C. Después de un control de reacción mediante DC (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 4:1) se añadieron otros 10 mg de triciclohexilfosfina y 13 mg de tris(dibencilidenacetone)dipaladio y la mezcla de reacción se agitó nuevamente durante 2 h a 150 °C. A continuación se filtró la mezcla a través de tierra de diatomeas, se lavó el residuo con dioxano y el filtrado reunido se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Se obtuvieron 120 mg (59 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

20 CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,14 min; m/z = 288 (M+H)⁺.

Ejemplo 219A

25 1-[(4-Cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)(trideutero-metoxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (*mezcla de diaestereómeros*)



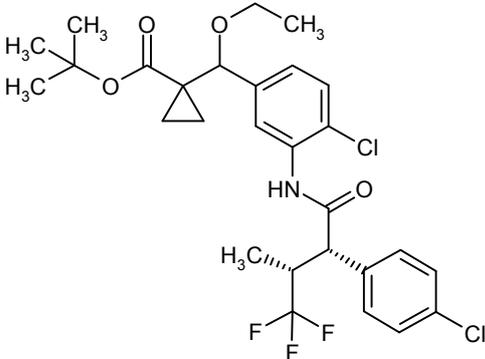
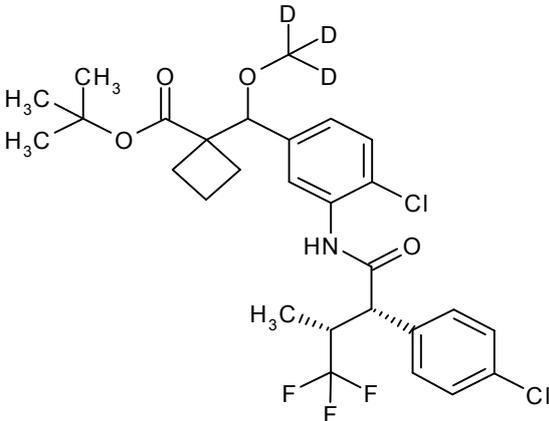
30 Se disolvieron 661 mg (2,1 mmol) de 1-[(3-amino-4-clorofenil)(trideutero-metoxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y 560 mg (2,1 mmol) de ácido (2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico en 4 ml de DMF y 2 ml de piridina y se añadieron a TA 1,038 g (2,73 mmol) de HATU. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Posteriormente se diluyó la mezcla con acetato de etilo y la solución se lavó con ácido clorhídrico 1 N y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a una presión reducida. El residuo

se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano → ciclohexano/ acetato de etilo 100:1 → ciclohexano/acetato de etilo 50:1). Se obtuvieron 912 mg (77 % del valor teórico) del compuesto del título.

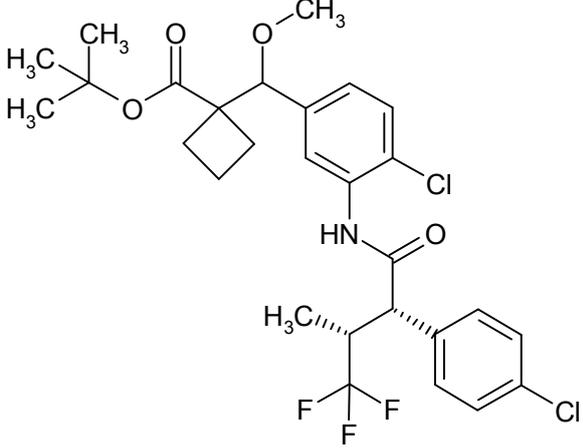
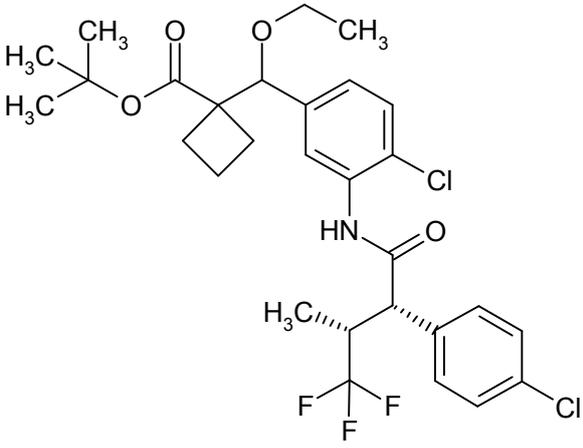
CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,55 min; m/z = 561/563 (M-H)⁻.

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,53-0,62 (m, 1H), 0,80 (d, 3H), 0,84-0,96 (m, 3H), 1,26 (s, 4,5H), 1,30 (s, 4,5H), 3,29-3,46 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,12 (d, 0,5H), 4,15 (d, 0,5H), 4,74 (s, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H), 7,40-7,54 (m, 6H), 9,91 (d, 1H).

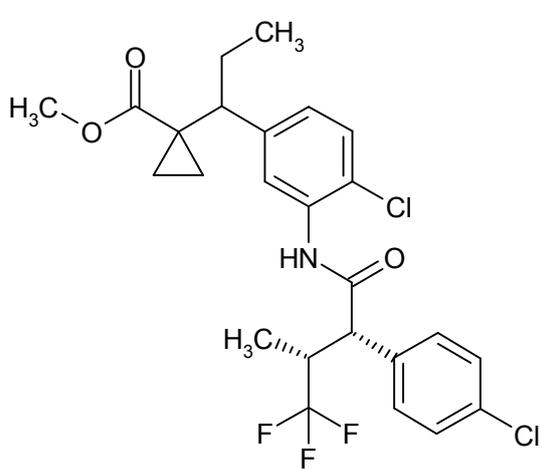
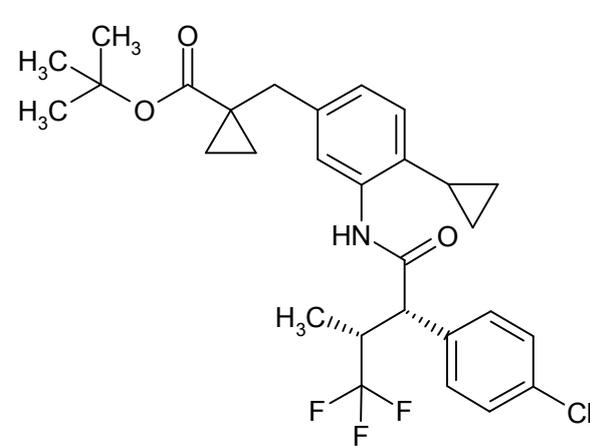
Análogamente al ejemplo de síntesis 189A o 197A se obtuvieron los siguientes compuestos:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
220A	<p>1-[(4-Cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-fenil](etoxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (mezcla de diaestereómeros)</p>  <p>a partir de 1-[(3-amino-4-clorofenil)-(etoxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,62 min; m/z = 572/574 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,49-0,59 (m, 1H), 0,76-0,96 (m, 6H), 1,01-1,09 (m, 3H), 1,28 (s, 4,5H), 1,31 (s, 4,5H), 3,20-3,46 (m, 3H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,11 (d, 0,5H), 4,14 (d, 0,5H), 4,86 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,39-7,53 (m, 6H), 9,91 (s, 1H).</p>
221A	<p>1-[(4-Cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil](trideutero-metoxi)metil]ciclobutanocarboxilato de terc-butilo (mezcla de diaestereómeros)</p>  <p>a partir de 1-[(3-amino-4-clorofenil)(trideutero-metoxi)metil]-ciclobutanocarboxilato de terc-butilo y ácido (2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,81 min; m/z = 575/577 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,21 (s, 4,5H), 1,29 (s, 4,5H), 1,36-1,51 (m, 1H), 1,57-1,70 (m, 1H), 1,98-2,12 (m, 2H), 2,13-2,34 (m, 2H), 3,28-3,45 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,15 (dd, 1H), 4,26 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,41-7,57 (m, 6H), 9,88 (d, 1H).</p>

(continuación)

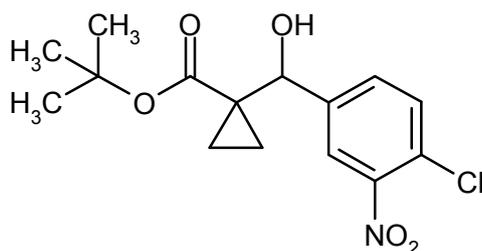
Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
<p>222A</p>	<p>1-[(4-Cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-fenil](metoxi)metil]ciclobutanocarboxilato de terc-butilo (mezcla de diaestereómeros)</p>  <p>a partir de 1-[(3-amino-4-clorofenil)-(metoxi)metil]ciclobutanocarboxilato de terc-butilo y ácido (2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,62 min; m/z = 572/574 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,22 (s, 4,5H), 1,30 (s, 4,5H), 1,36-1,51 (m, 1H), 1,57-1,70 (m, 1H), 1,98-2,13 (m, 2H), 2,14-2,35 (m, 2H), 3,15 (d, 3H), 3,29-3,46 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,15 (dd, 1H), 4,26 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,41-7,57 (m, 6H), 9,88 (d, 1H).</p>
<p>223A</p>	<p>1-[(4-Cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-fenil](etoxi)metil]ciclobutanocarboxilato de terc-butilo (mezcla de diaestereómeros)</p>  <p>a partir de 1-[(3-amino-4-clorofenil)-(etoxi)metil]ciclobutanocarboxilato de terc-butilo y ácido (2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,87 min; m/z = 586/588 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,03-1,12 (m, 3H), 1,24 (s, 4,5H), 1,32 (s, 4,5H), 1,34-1,46 (m, 1H), 1,55-1,69 (m, 1H), 1,96-2,30 (m, 4H), 3,23-3,46 (m, 3H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,14 (dd, 1H), 4,38 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,40-7,59 (m, 6H), 9,88 (d, 1H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
224A	<p>1-[1-(4-Cloro-3-[[<i>(2S,3R)</i>]-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)fenil]propil]ciclopropanocarboxilato de metilo (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p>  <p>a partir de 1-[1-(3-amino-4-clorofenil)propil]-ciclopropanocarboxilato de metilo y ácido (<i>2S,3R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,46 min; m/z = 514/516 (M-H)⁻.</p>
225A	<p>1-(3-[[<i>(2S,3R)</i>]-2-(4-Clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-ciclopropilbencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-(3-amino-4-ciclopropilbencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (<i>2S,3R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,77 min; m/z = 534/536 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,29-0,37 (m, 1H), 0,41-0,49 (m, 1H), 0,57-0,70 (m, 2H), 0,73-0,78 (m, 2H), 0,80 (d, 3H), 0,97-1,03 (m, 2H), 1,26 (s, 9H), 1,64-1,74 (m, 1H), 2,68-2,80 (m, 2H), 3,29-3,45 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,01 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,42-7,50 (m, 4H), 9,68 (s, 1H).</p>

Ejemplo 226A

1-[(4-Cloro-3-nitrofenil)(hidroxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



- 5 A una solución enfriada a temperaturas de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ de 3,4 ml (24,3 mmol) de diisopropilamina en 20 ml de THF abs. se añadieron gota a gota 9,7 ml (24,3 mmol) de una solución 2,5 M de *n*-butilitio en hexano. Después de finalizada la adición se agitó 30 min a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y a esta temperatura se añadió gota a gota una solución de 2,53 g (17,8 mmol) de ciclopropanocarboxilato de terc-butilo en 15 ml de THF abs. Después de 4 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió luego una solución de 3 g (16,2 mmol) de 4-cloro-3-nitrobenzaldehído en 15 ml de THF abs. La mezcla de reacción se calentó lentamente a TA durante la noche, posteriormente se dejó reposar tres días a TA y luego se añadió una solución de cloruro de amonio acuosa saturada. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a una presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 50:1 \rightarrow 20:1). Se obtuvieron 3,21 g del compuesto objetivo (60,6 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 2): Tr = 2,42 min; m/z = 328 (M+H)⁺.

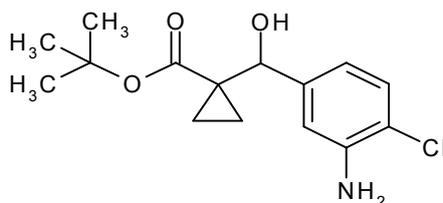
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,91-1,01 (m, 2H), 1,05-1,12 (m, 1H), 1,14-1,21 (m, 1H), 1,23 (s, 9H), 4,91 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 7,67-7,76 (m, 2H), 8,00 (d, 1H).

- 15 Análogamente al ejemplo de síntesis 226A se obtuvo el siguiente compuesto:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
227A	<p>1-[1-(4-Cloro-3-nitrofenil)-1-hidroxiethyl]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p> <p>a partir de 1-(4-cloro-3-nitrofenil)etanona y ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,21 min; m/z = 342 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,97-1,03 (m, 1H), 1,05-1,11 (m, 1H), 1,12-1,20 (m, 1H), 1,14 (s, 9H), 1,38-1,46 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 5,30 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H).</p>

Ejemplo 228A

1-[(3-Amino-4-clorofenil)(hidroxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo



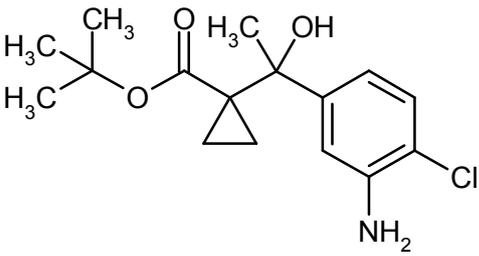
- 20 Se disolvieron 2,72 g (8,30 mmol) de 1-[(4-cloro-3-nitrofenil)(hidroxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo en 100 ml de acetato de etilo y se añadieron 177 mg de paladio sobre carbón (10 %). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante tres días en atmósfera de hidrógeno estacionaria a presión normal. Después se filtró a través de celite y el filtrado obtenido se evaporó hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtuvieron 1,97 g del compuesto objetivo (80 % del

valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,02 min; m/z = 298 (M+H)⁺.

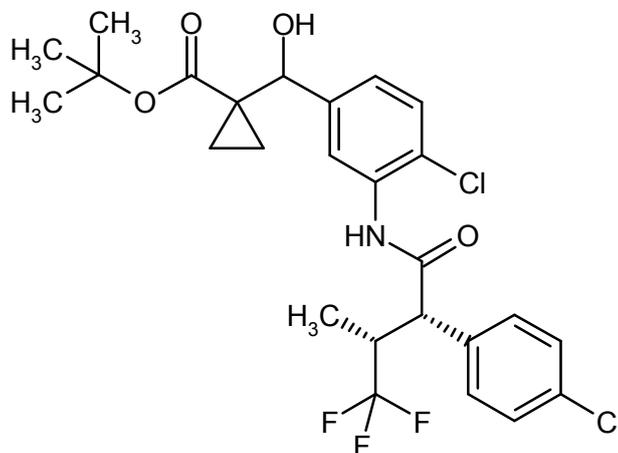
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,76-0,86 (m, 2H), 0,95-1,04 (m, 2H), 1,27 (s, 9H), 4,91 (d, 1H), 5,18 (d, 1H), 5,25 (s a., 2H), 6,51 (dd, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,08 (d, 1H).

5 Análogamente al ejemplo de síntesis 228A se obtuvo el siguiente compuesto:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
229A	<p>1-[1-(3-Amino-4-clorofenil)-1-hidroxietyl]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>  <p>a partir de 1-[1-(4-cloro-3-nitrofenil)-1-hidroxietyl]-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 7): Tr = 1,13 min; m/z = 312 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,87-0,96 (m, 1H), 0,98-1,08 (m, 2H), 1,15 (s, 9H), 1,29-1,37 (m, 1H), 1,52 (s, 3H), 4,67 (s, 1H), 5,21 (s a., 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,07 (d, 1H).</p>

Ejemplo 230A

1-[(4-Cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)(hidroxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (*mezcla de diaestereómeros*)



10

15

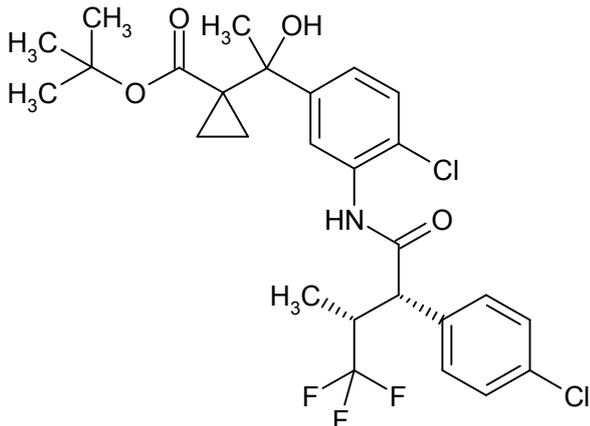
20

Una solución de 2,65 g (9,92 mmol) de ácido (2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico, 1,97 g (6,62 mmol) de 1-[(3-amino-4-clorofenil)(hidroxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y 3,27 g (8,60 mmol) de hexafluorofosfato de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) en 5 ml de piridina y 10 ml de DMF se agitó durante tres días a temperatura ambiente. A la preparación luego se añadieron 100 ml de éster etílico del ácido acético y la solución obtenida se lavó con ácido clorhídrico 1 M y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de magnesio se filtró la solución y el filtrado se concentró hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 50:1 → 40:1 → 30:1). El producto así obtenido se recogió en 100 ml de éster etílico del ácido acético y la solución se extrajo tres veces con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó una vez más con solución saturada de cloruro de sodio, luego se secó sobre sulfato de magnesio y finalmente se concentró a una presión reducida hasta sequedad. Se obtuvieron 2,75 g del compuesto objetivo (76 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,36 min; m/z = 544/546 (M-H)⁻.

RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 0,77-0,85 (m, 5H), 0,93-1,08 (m, 2H), 1,18 (s, 4,5H), 1,22 (s, 4,5H), 3,27-3,44 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H_2O), 4,08-4,14 (m, 1H), 4,94-4,98 (m, 1H), 5,40-5,45 (m, 1H), 7,12-7,17 (m, 1H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,41-7,50 (m, 4H), 7,53 (d, 0,5H), 7,55 (d, 0,5H), 9,85 (d, 1H).

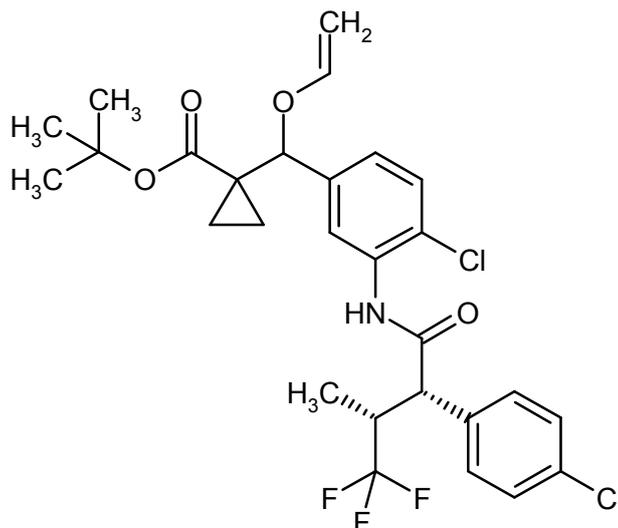
Análogamente al ejemplo de síntesis 230A se obtuvo el siguiente compuesto:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Eductos	Datos analíticos
231A	<p>1-[1-(4-Cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-1-hidroxiethyl]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p>  <p>a partir de 1-[1-(3-amino-4-clorofenil)-1-hidroxiethyl]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo y ácido (2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,42 min; m/z = 558/560 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 0,79 (d, 3H), 0,86-0,95 (m, 1H), 0,98-1,12 (m, 2H), 1,07 (s, 4,5H), 1,09 (s, 4,5H), 1,28-1,36 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 3,29-3,45 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H_2O), 4,12 (dd, 1H), 4,92 (d, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,39-7,51 (m, 4H), 7,71-7,77 (m, 1H), 9,81 (s, 1H).</p>

5

Ejemplo 232A

1-[(4-Cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-(viniloxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (*mezcla de diaestereómeros*)



- 10 En atmósfera de argón se disolvieron 473 mg (0,87 mmol) de 1-[(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)(hidroxi)metil]-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (como mezcla de diaestereómeros) en 2,4 ml de diclorometano y a temperatura ambiente se añadieron 1,24 ml (13 mmol) de etilviniléter y 11 mg (0,03 mmol) de bis(acetato)(1,10-fenantrolin- N^1,N^{10})paladio [*J. Org. Chem.* **62**, 1560-1562 (1997)]. A continuación se

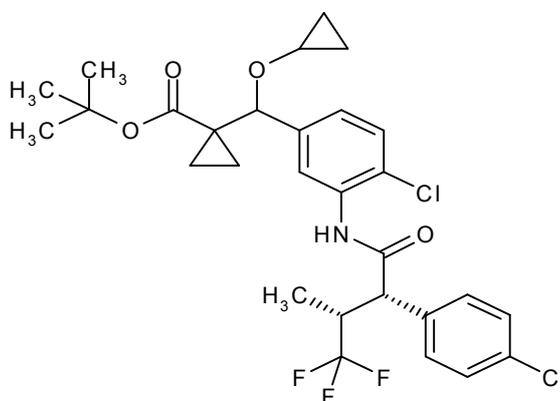
calentó la mezcla de reacción a 50 °C y a esta temperatura se agitó durante dos días. Posteriormente se añadieron nuevamente 1,24 ml (13 mmol) de etilviniléter y 11 mg (0,03 mmol) de bis(acetato)(1,10-fenantrolin-*N*¹,*N*¹⁰)paladio y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a 50 °C. Este proceso se repitió dos veces más. Posteriormente se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se concentró a una presión reducida hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/diclorometano 1:1). Se obtuvieron 298 mg del compuesto objetivo (60 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 7): Tr = 1,53 min; m/z = 570/572 (M-H)⁻.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,48-0,59 (m, 1H), 0,80 (d, 3H), 0,82-0,90 (m, 1H), 0,92-0,99 (m, 1H), 1,00-1,08 (m, 1H), 1,30 (s, 4,5H), 1,32 (s, 4,5H), 3,28-3,46 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 3,94 (d, 1H), 4,07-4,19 (m, 2H), 5,45 (s, 1H), 6,34-6,44 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,40-7,52 (m, 6H), 9,93 (s, 1H).

Ejemplo 233A

1-[(4-Cloro-3-[[[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-fenil](ciclopropiloxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (mezcla de diaestereómeros)



Se recogieron 68 mg (0,52 mmol) del par estaño-cobre en 5 ml de dietiléter abs. y se añadieron a temperatura ambiente 41 µl (0,56 mmol) de cloroyodometano. Posteriormente se añadió a la mezcla de reacción gota a gota una solución de 200 mg (0,35 mmol) de 1-[(4-cloro-3-[[[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil](viniloxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (como mezcla de diaestereómeros) en 10 ml de dietiléter abs. La mezcla de reacción luego se calentó a reflujo y se agitó durante la noche. Después de enfriar se filtró la solución a través de tierra de diatomeas y la tierra de diatomeas se lavó varias veces con dietiléter. El filtrado obtenido se lavó con solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a una presión reducida hasta sequedad. El residuo se purificó mediante RP-HPLC preparativa (eluyente metanol/agua 80:20, isocrático). Se obtuvieron 54 mg (27 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,52 min; m/z = 584/586 (M-H)⁻.

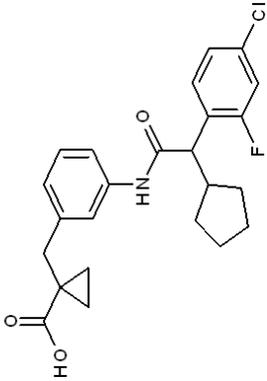
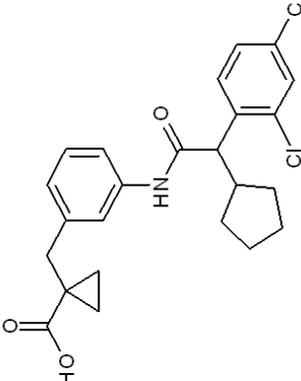
Ejemplos de realización:

Procedimiento *general 8*: Escisión de ésteres *terc*-butilílicos en los correspondientes ácidos carboxílicos con ácido trifluoroacético

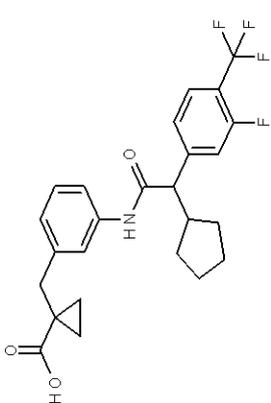
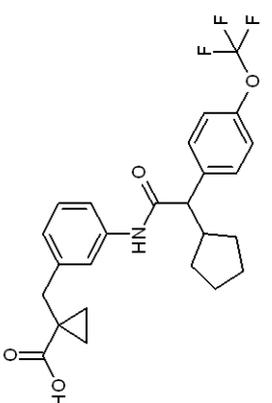
A una solución del correspondiente éster *terc*-butilílico en diclorometano (concentración aproximadamente 0,1 a 2,0 mol/l; además opcionalmente una gota de agua) se añadió ácido trifluoroacético (TFA) a una temperatura de 0 °C a TR, hasta haber alcanzado una relación diclorometano/TFA de aproximadamente 2:1 a 1:2 (v/v). La mezcla se agitó durante 1-24 h a TA; dado el caso se calentó la mezcla hasta 40 °C, hasta que se logró la transformación completa. Posteriormente la mezcla de reacción se concentró a una presión reducida a TA. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (elución con mezclas de diclorometano/acetato de etilo, ciclohexano/acetato de etilo o diclorometano/metanol, opcionalmente mediante la adición de bajas cantidades de ácido acético), mediante cristalización a partir de diisopropiléter, acetonitrilo o mezclas de acetonitrilo/agua, o mediante RP-HPLC preparativa (eluyente: gradiente acetonitrilo/agua). También se puede usar una combinación de estos procedimientos de purificación para aislar el producto objetivo en forma pura.

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general 8:

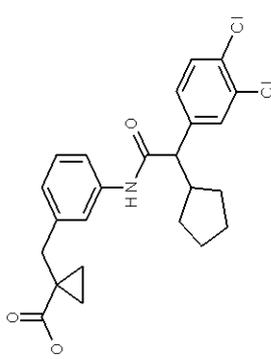
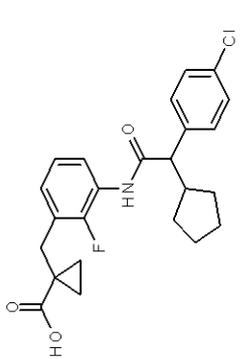
40

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
1	<p>Acido (+/-)-1-(3-[(4-cloro-2-fluorofenil)(ciclopentil)-acetil]amino)benzil)ciclopropanocarboxílico</p>  <p>a partir de del ácido (+/-)-1-(3-[(4-cloro-2-fluorofenil)-(ciclopentil)acetil]amino)benzil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,46 min; m/z = 430 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,76-0,84 (m, 2H), 0,99 (dd, 1H), 1,11 (c, 2H), 1,32-1,61 (m, 5H), 1,62-1,79 (m, 2H), 2,48-2,58 (m, 1H, cubierto), 2,83 (s, 2H), 3,78 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 10,14 (s, 1H), 12,09 (s a., 1H).</p>
2	<p>Acido (+/-)-1-(3-[(ciclopentil(2,4-diclorofenil)-acetil]amino)benzil)-ciclopropanocarboxílico</p>  <p>a partir de (+/-)-1-(3-[(ciclopentil(2,4-diclorofenil)-acetil]amino)benzil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,51 min; m/z = 446/447 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,75-0,84 (m, 2H), 0,94-1,04 (m, 1H), 1,08-1,15 (m, 2H), 1,36-1,62 (m, 5H), 1,64-1,79 (m, 2H), 2,50-2,58 (m, 1H, cubierto), 2,83 (s, 2H), 3,97 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,38-7,49 (m, 3H), 7,59 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 10,11 (s, 1H), 12,09 (s, 1H).</p>

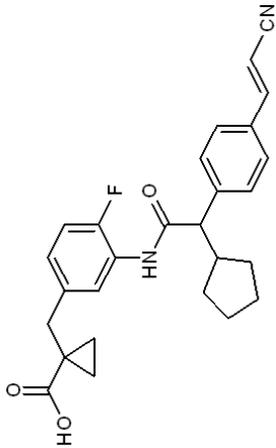
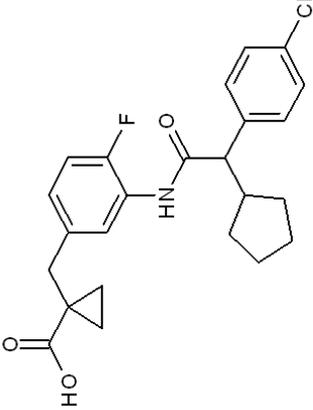
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
3	<p>Ácido (+/-)-1-[3-((ciclopropil[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]acetil)amino)encil]ciclopropano-carboxílico</p>  <p>a partir de (+/-)-1-[3-((ciclopropil[3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil]acetil)amino)encil]ciclopropano-carboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,48 min; m/z = 464 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,75-0,85 (m, 2H), 0,93-1,03 (m, 1H), 1,08-1,15 (m, 2H), 1,20-1,43 (m, 2H), 1,43-1,71 (m, 4H), 1,76-1,84 (m, 1H), 2,55-2,66 (m, 1H), 2,83 (s, 2H), 3,55 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,30-7,48 (m, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 10,12 (s, 1H), 12,09 (s, 1H).</p>
4	<p>Ácido (+/-)-1-[3-((ciclopropil[4-(trifluorometoxi)fenil]acetil)amino)encil]ciclopropano-carboxílico</p>  <p>a partir de (+/-)-1-[3-((ciclopropil[4-(trifluorometoxi)fenil]acetil)amino)encil]ciclopropano-carboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,47 min; m/z = 462 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,74-0,84 (m, 2H), 0,89-1,02 (m, 1H), 1,06-1,14 (m, 2H), 1,21-1,40 (m, 2H), 1,41-1,70 (m, 4H), 1,73-1,84 (m, 1H), 2,55-2,63 (m, 1H), 2,82 (s, 2H), 3,46 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,24-7,36 (m, 2H), 7,40-7,49 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 2H), 10,05 (s, 1H), 12,09 (s, 1H).</p>

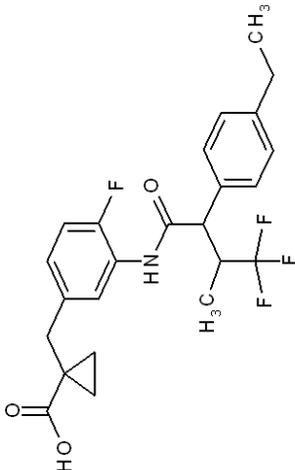
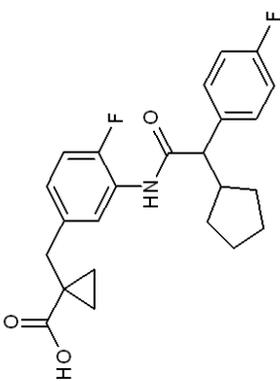
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
5	<p>Acido (+/-)-1-(3-([ciclopropil(3,4-diclorofenil)-acetil]amino)encil)-ciclopropanocarboxílico</p>  <p>a partir de (+/-)-1-(3-([ciclopropil(3,4-diclorofenil)-acetil]amino)encil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,50 min; m/z = 446/447 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,75-0,84 (m, 2H), 0,97 (dc, 1H), 1,07-1,15 (m, 2H), 1,19-1,31 (m, 1H), 1,31-1,42 (m, 1H), 1,42-1,70 (m, 4H), 1,71-1,85 (m, 1H), 2,54-2,62 (m, 1H), 2,83 (s, 2H), 3,42 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,32-7,49 (m, 3H), 7,54-7,67 (m, 2H), 10,06 (s, 1H), 12,09 (s a., 1H).</p>
6	<p>Acido (+/-)-1-(3-([ciclopropil(4-clorofenil)-acetil]amino)-2-fluorobencil)ciclopropanocarboxílico</p>  <p>a partir de (+/-)-1-(3-([ciclopropil(4-clorofenil)-acetil]amino)-2-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,25 min; m/z = 430 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,72-0,82 (m, 2H), 0,90-1,03 (m, 1H), 1,11-1,18 (m, 2H), 1,21-1,71 (m, 7H), 1,72-1,92 (m, 1H), 2,92 (s, 2H), 6,93-7,06 (m, 1H), 7,08-7,15 (m, 1H), 7,33-7,49 (m, 4H), 7,61 (t, 1H), 9,82 (s, 1H), 12,19 (s a., 1H).</p>

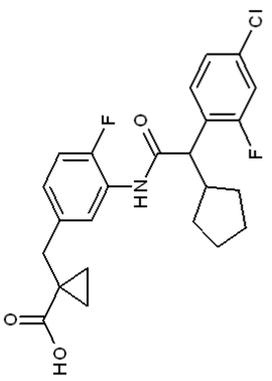
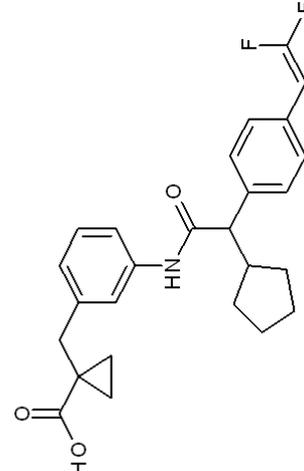
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
7	<p>Ácido (+/-)-1-(3-((4-((E)-2-cianovinil)fenil)-(ciclopropil)acetil)amino)-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxílico</p>  <p>a partir de (+/-)-1-(3-((4-((E)-2-cianovinil)fenil)-(ciclopropil)acetil)amino)-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,15 min; m/z = 447 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,73-0,84 (m, 2H), 0,90-1,03 (m, 1H), 1,04-1,14 (m, 2H), 1,23-1,71 (m, 7H), 1,80 (dd, 1H), 2,80 (s, 2H), 6,42 (d, 1H), 6,97-7,05 (m, 1H), 7,06-7,16 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,58-7,70 (m, 4H), 9,76-9,88 (m, 1H), 12,12 (s a., 1H).</p>
8	<p>Ácido (+/-)-1-(3-((4-clorofenil)(ciclopropil)acetil)amino)-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxílico</p>  <p>a partir de (+/-)-1-(3-((4-clorofenil)(ciclopropil)acetil)amino)-4-fluorobencil)ciclopropano-carboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,24 min; m/z = 430 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,73-0,83 (m, 2H), 0,88-1,02 (m, 1H), 1,06-1,12 (m, 2H), 1,22-1,39 (m, 2H), 1,41-1,70 (m, 4H), 1,72-1,85 (m, 1H), 2,50-2,58 (m, 1H), 2,81 (s, 2H), 3,61 (d, 1H), 6,95-7,05 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,33-7,41 (m, 2H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7,66 (dd, 1H), 9,81 (s, 1H), 12,12 (s, 1H).</p>

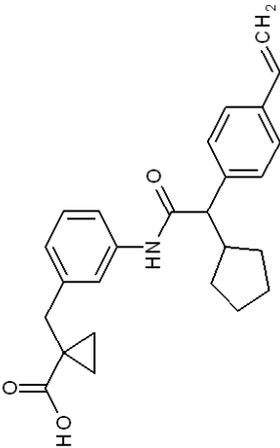
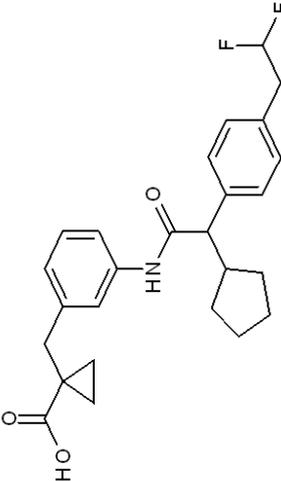
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
9	<p data-bbox="316 981 367 1653">Ácido (+/-)-1-(3-([2-(4-etilfenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxílico</p>  <p data-bbox="710 981 758 1653">a partir de (+/-)-1-(3-([2-(4-etilfenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p data-bbox="316 392 343 952">CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,23 min; m/z = 452 (M+H)⁺.</p> <p data-bbox="359 324 486 952">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,77 (d, 3H), 0,77-0,83 (m, 2H), 1,05-1,12 (m, 2H), 1,17 (t, 3H), 2,58 (c, 2H), 2,80 (s, 2H), 3,28-3,38 (m, 1H, cubierto), 4,03 (d, 1H), 6,95-7,03 (m, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 9,94 (s, 1H), 12,12 (s a, 1H).</p>
10	<p data-bbox="778 1041 829 1653">Ácido (+/-)-1-(3-([ciclopentil(4-fluorofenil)acetil]amino)-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxílico</p>  <p data-bbox="1157 1019 1204 1653">a partir de (+/-)-1-(3-([ciclopentil(4-fluorofenil)-acetil]amino)-4-fluorobencil)ciclopropano-carboxilato de terc-butilo</p>	<p data-bbox="778 392 805 952">CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,20 min; m/z = 414 (M+H)⁺.</p> <p data-bbox="821 324 949 952">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,72-0,83 (m, 2H), 0,91-1,00 (m, 1H), 1,08-1,10 (m, 2H), 1,23-1,38 (m, 2H), 1,41-1,70 (m, 4H), 1,72-1,87 (m, 1H), 2,52-2,57 (m, 1H), 2,81 (s, 2H), 3,60 (d, 1H), 6,94-7,05 (m, 1H), 7,05-7,21 (m, 3H), 7,44 (dd, 2H), 7,67 (dd, 1H), 9,79 (s, 1H), 12,12 (s, 1H).</p>

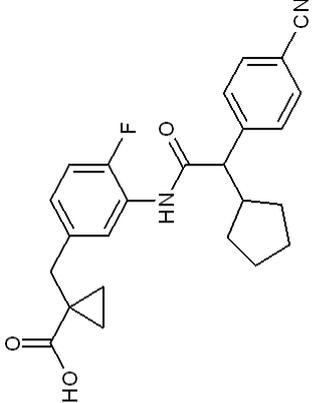
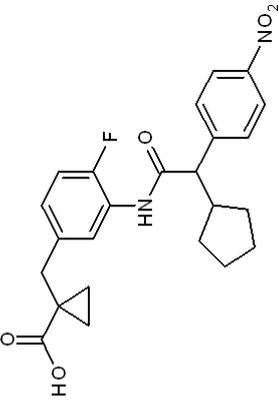
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
11	<p>Ácido (+)-1-(3-[[4-(4-cloro-2-fluorofenil)(ciclopropil)acetil]amino]-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxílico</p>  <p>a partir de (+)-1-(3-[[4-(4-cloro-2-fluorofenil)(ciclopropil)acetil]amino]-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,27 min; m/z = 448 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,73-0,87 (m, 2H), 0,95-1,04 (m, 1H), 1,08-1,10 (m, 2H), 1,37-1,62 (m, 5H), 1,63-1,73 (m, 1H), 1,73-1,85 (m, 1H), 2,45-2,53 (m, 1H), 2,82 (s, 2H), 3,93 (d, 1H), 6,96-7,17 (m, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,68 (t, 1H), 9,94 (s, 1H), 12,13 (s a., 1H).</p>
12	<p>Ácido (+)-1-[3-((2,2-difluorovinil)fenil)acetil]amino)-bencil)ciclopropanocarboxílico</p>  <p>a partir de (+)-1-[3-((2,2-difluorovinil)fenil)acetil]amino)-bencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,27 min; m/z = 440 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,78-0,80 (m, 2H), 0,92-1,01 (m, 1H), 1,10-1,12 (m, 2H), 1,21-1,39 (m, 2H), 1,43-1,68 (m, 4H), 1,75-1,82 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,82 (s, 2H), 3,38 (d, 1H), 5,74 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 4H), 9,99 (s, 1H), 12,09 (s a., 1H).</p>

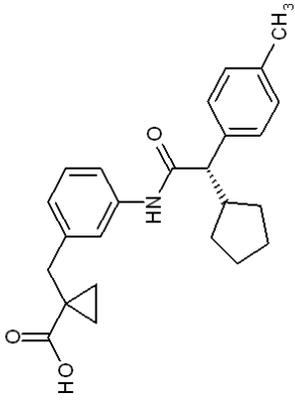
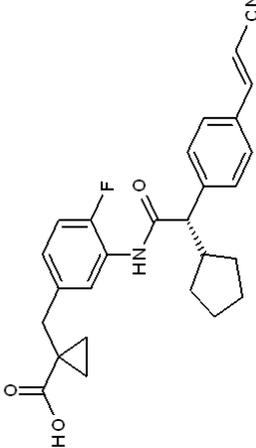
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
13	<p data-bbox="323 1088 368 1637">Acido (+/-)-1-(3-{[ciclopropil(4-vinilfenil)acetil]-amino}bencil)-ciclopropanocarboxílico</p>  <p data-bbox="703 1088 751 1637">a partir de (+/-)-1-(3-{[ciclopropil(4-vinilfenil)acetil]amino}bencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p data-bbox="323 450 344 999">CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,24 min; m/z = 404 (M+H)⁺.</p> <p data-bbox="363 365 488 999">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,76-0,83 (m, 2H), 0,93-1,02 (m, 1H), 1,08-1,14 (m, 2H), 1,21-1,41 (m, 2H), 1,41-1,69 (m, 4H), 1,75-1,83 (m, 1H), 2,55-2,64 (m, 1H), 2,82 (s, 2H), 3,38 (d, 1H), 5,22 (d, 1H), 5,78 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,34-7,51 (m, 6H), 9,98 (s, 1H), 12,08 (s, 1H).</p>
14	<p data-bbox="775 1066 820 1659">Acido (+/-)-1-[3-{(ciclopropil[4-(2,2-difluoroetil)-fenil]acetil]amino}bencil)ciclopropanocarboxílico</p>  <p data-bbox="1158 1077 1206 1648">a partir de (+/-)-1-[3-{(ciclopropil[4-(2,2-difluoroetil)-fenil]acetil]amino}bencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p data-bbox="775 450 796 999">CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,36 min; m/z = 442 (M+H)⁺.</p> <p data-bbox="815 365 959 999">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,73-0,83 (m, 2H), 0,90-1,02 (m, 1H), 1,08-1,14 (m, 2H), 1,19-1,29 (m, 1H), 1,29-1,39 (m, 1H), 1,40-1,69 (m, 4H), 1,73-1,84 (m, 1H), 2,55-2,63 (m, 1H), 2,82 (s, 2H), 3,13 (td, 2H), 3,37 (d, 1H), 6,21 (dt, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,32-7,40 (m, 2H), 7,40-7,49 (m, 2H), 9,98 (s, 1H), 12,08 (s a., 1H).</p>

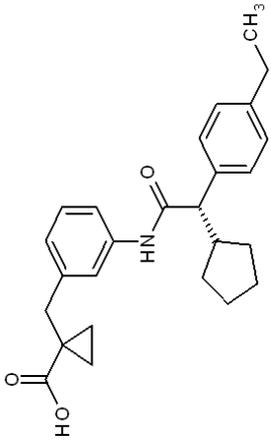
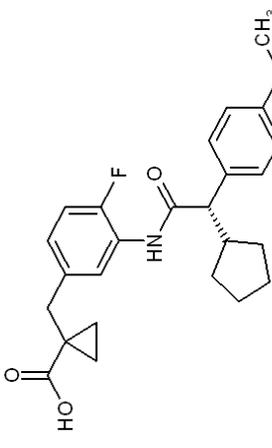
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
15	<p data-bbox="331 1037 371 1574">Acido (+/-)-1-(3-((4-cianofenil)(ciclopropil)acetil)amino)-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxílico</p>  <p data-bbox="730 1014 770 1597">a partir de (+/-)-1-(3-((4-cianofenil)(ciclopropil)-acetil)amino)-4-fluorobencil)ciclopropano-carboxilato de terc-butilo</p>	<p data-bbox="331 387 355 947">CL-EM (Procedimiento 2): Tr = 2,37 min; m/z = 421 (M+H)⁺.</p> <p data-bbox="371 353 467 947">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,79 (c, 2H), 0,94 (dc, 1H), 1,05-1,14 (m, 2H), 1,23-1,74 (m, 7H), 1,74-1,89 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 3,72 (d, 1H), 6,98-7,05 (m, 1H), 7,06-7,16 (m, 1H), 7,57-7,69 (m, 3H), 7,76-7,85 (m, 2H), 9,89 (s, 1H), 12,12 (s, 1H).</p>
16	<p data-bbox="810 1037 850 1574">Acido (+/-)-1-(3-((4-nitrofenil)(ciclopropil)acetil)amino)-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxílico</p>  <p data-bbox="1177 1014 1217 1597">a partir de (+/-)-1-(3-((4-nitrofenil)(ciclopropil)-acetil)amino)-4-fluorobencil)ciclopropano-carboxilato de terc-butilo</p>	<p data-bbox="810 387 834 947">CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,33 min; m/z = 441 (M+H)⁺.</p> <p data-bbox="850 353 962 947">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,75-0,82 (m, 2H), 0,90-1,02 (m, 1H), 1,06-1,12 (m, 2H), 1,26-1,75 (m, 7H), 1,77-1,89 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 3,80 (d, 1H), 6,98-7,06 (m, 1H), 7,08-7,17 (m, 1H), 7,56-7,78 (m, 3H), 8,10-8,33 (m, 2H), 9,94 (s, 1H), 12,09 (s a., 1H).</p>

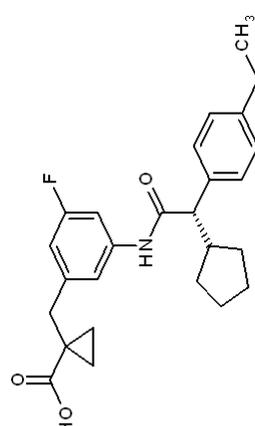
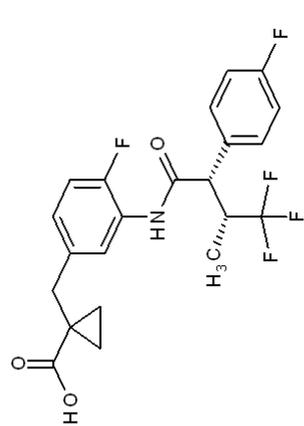
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
17	<p data-bbox="331 1019 375 1556">Ácido 1-(3-((2S)-2-ciclopentil-2-(4-metilfenil)-acetil)amino)-bencil)ciclopropanocarboxílico</p>  <p data-bbox="710 1019 758 1556">a partir de 1-(3-((2S)-2-ciclopentil-2-(4-metilfenil)-acetil)amino)bencil)ciclopropanocarboxilato de <i>tert</i>-butilo</p>	<p data-bbox="331 392 359 929">CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,22 min; m/z = 392 (M+H)⁺.</p> <p data-bbox="367 347 486 929">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,75-0,82 (m, 2H), 0,91-1,03 (m, 1H), 1,11 (c, 2H), 1,17-1,71 (m, 7H), 1,72-1,85 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,82 (s, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,05-7,20 (m, 3H), 7,24-7,34 (m, 2H), 7,38-7,49 (m, 2H), 9,94 (s, 1H), 12,09 (s a., 1H).</p>
18	<p data-bbox="786 952 829 1624">Ácido (+)-1-(3-((2S)-2-(4-[E]-2-cianovinil)fenil)-2-ciclopentilacetil)amino)-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxílico</p>  <p data-bbox="1125 974 1197 1601">a partir de (+)-1-(3-((2S)-2-(4-[E]-2-cianovinil)fenil)-2-ciclopentilacetil)amino)-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de <i>tert</i>-butilo</p>	<p data-bbox="786 392 813 929">CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,15 min; m/z = 447 (M+H)⁺.</p> <p data-bbox="821 347 941 929">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,73-0,84 (m, 2H), 0,90-1,03 (m, 1H), 1,04-1,14 (m, 2H), 1,23-1,71 (m, 7H), 1,80 (dd, 1H), 2,80 (s, 2H), 6,42 (d, 1H), 6,97-7,05 (m, 1H), 7,06-7,16 (m, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,58-7,70 (m, 4H), 9,76-9,88 (m, 1H), 12,12 (s a., 1H).</p> <p data-bbox="957 593 981 929">[α]_D²⁰ = +94,1°, c = 0,505, cloroformo.</p>

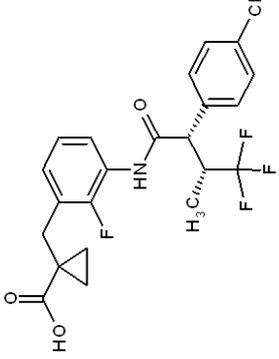
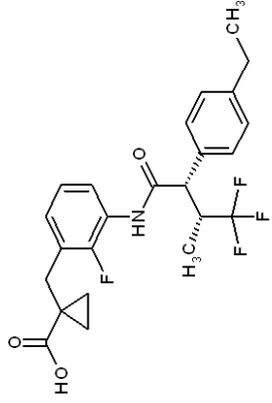
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
19	<p data-bbox="327 1025 375 1637">Acido (+)-1-(3-[(2S)-2-ciclopentil-2-(4-etifenil)-acetil]amino)benzil)-ciclopropanocarboxílico</p>  <p data-bbox="686 1070 734 1585">a partir de (+)-1-(3-[(2S)-2-ciclopentil-2-(4-etifenil)acetil]amino)benzil)ciclopropano-carboxilato de terc-butilo</p>	<p data-bbox="327 443 343 981">CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,28 min; m/z = 406 (M+H)⁺.</p> <p data-bbox="367 414 510 981">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,75-0,82 (m, 2H), 0,90-1,03 (m, 1H), 1,08-1,13 (m, 2H), 1,15 (t, 3H), 1,19-1,30 (m, 1H), 1,30-1,40 (m, 1H), 1,40-1,69 (m, 4H), 1,71-1,83 (m, 1H), 2,51-2,61 (m, 3H), 2,82 (s, 2H), 3,35 (d, 1H, cubierto), 6,89 (d, 1H), 7,09-7,20 (m, 3H), 7,31 (d, 2H), 7,39-7,48 (m, 2H), 9,94 (s, 1H), 12,08 (s a., 1H).</p> <p data-bbox="526 638 550 981">[α]_D²⁰ = +44,9°, c = 0,340, cloroformo.</p>
20	<p data-bbox="758 1048 805 1608">Acido (+)-1-(3-[(2S)-2-ciclopentil-2-(4-etifenil)acetil]amino)-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxílico</p>  <p data-bbox="1125 1030 1173 1630">a partir de (+)-1-(3-[(2S)-2-ciclopentil-2-(4-etifenil)acetil]amino)-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p data-bbox="758 443 774 981">CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,47 min; m/z = 424 (M+H)⁺.</p> <p data-bbox="798 392 941 981">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,74-0,83 (m, 2H), 0,89-1,03 (m, 1H), 1,07-1,10 (m, 2H), 1,16 (t, 3H), 1,22-1,40 (m, 2H), 1,40-1,69 (m, 4H), 1,72-1,85 (m, 1H), 2,53-2,63 (m, 3H), 2,80 (s, 2H), 3,54 (d, 1H), 6,95-7,04 (m, 1H), 7,05-7,11 (m, 1H), 7,11-7,18 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,67 (dd, 1H), 9,73 (s, 1H), 12,12 (s, 1H).</p> <p data-bbox="957 638 981 981">[α]_D²⁰ = +80,9°, c = 0,505, cloroformo.</p>

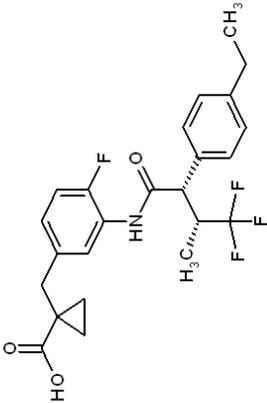
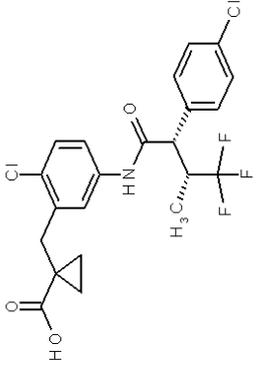
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
21	<p>Acido (+)-1-(3-((2S)-2-ciclopentil-2-(4-etilfenil)-acetil)amino)-5-fluorobencil)ciclopropanocarboxílico</p>  <p>a partir de (+)-1-(3-((2S)-2-ciclopentil-2-(4-etilfenil)acetil)amino)-5-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de <i>terc</i>-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 3); Tr = 2,86 min; m/z = 424 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,79-0,87 (m, 2H), 0,90-1,04 (m, 1H), 1,10-1,16 (m, 2H), 1,15 (t, 3H), 1,19-1,29 (m, 1H), 1,31-1,39 (m, 1H), 1,40-1,69 (m, 4H), 1,71-1,85 (m, 1H), 2,52-2,62 (m, 3H), 2,81 (s, 2H), 3,34 (d, 1H, cubierto), 6,72 (d, 1H), 7,05-7,17 (m, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 10,17 (s, 1H), 12,15 (s a., 1H).</p> <p>[α]_D²⁰ = +42,5°, c = 0,305, cloroformo.</p>
22	<p>Acido (+)-1-(4-fluoro-3-((2S,3R)-4,4,4-trifluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metilbutanoil)amino)-bencil)ciclopropanocarboxílico</p>  <p>a partir de (+)-1-(4-fluoro-3-((2S,3R)-4,4,4-trifluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metilbutanoil)amino)-bencil)ciclopropanocarboxilato de <i>terc</i>-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5); Tr = 1,12 min; m/z = 442 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,76-0,82 (m, 5H), 1,09 (s a., 2H), 2,80 (s, 2H), 3,33-3,41 (m, 1H), 4,10 (d, 1H), 7,01 (s a., 1H), 7,06-7,14 (m, 1H), 7,21 (t, 2H), 7,47 (t, 2H), 7,68 (d, 1H), 9,99 (s, 1H), 12,12 (s a., 1H).</p> <p>[α]_D²⁰ = +113,3°, c = 0,53, cloroformo.</p>

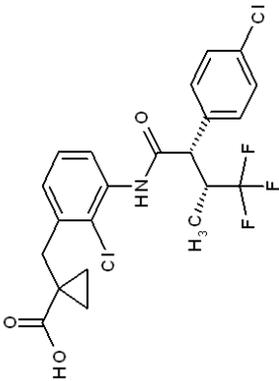
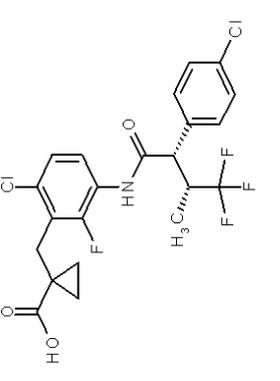
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
23	<p>Ácido (+)-1-(3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-2-fluorobencil)-ciclopropanocarboxílico</p>  <p>a partir de (+)-1-(3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-2-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EIM (Procedimiento 5): Tr = 1,19 min; m/z = 458 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,71-0,88 (m, 5H), 1,08-1,21 (m, 2H), 2,85-2,99 (m, 2H), 4,12 (d, 1H), 6,95-7,05 (m, 1H), 7,07-7,16 (m, 1H), 7,37-7,51 (m, 4H), 7,62 (td, 1H), 10,03 (s, 1H), 12,19 (s, 1H).</p> <p>[α]_D²⁰ = +32,1°, c = 0,50, cloroformo.</p>
24	<p>Ácido (+)-1-(3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-etilfenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-2-fluorobencil)-ciclopropanocarboxílico</p>  <p>a partir de (+)-1-(3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-etilfenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-2-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EIM (Procedimiento 5): Tr = 1,23 min; m/z = 452 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,75-0,79 (m, 5H), 1,06-1,14 (m, 2H), 1,17 (t, 3H), 2,58 (c, 2H), 2,90 (s, 2H), 3,32-3,39 (m, 1H, cubierto), 4,05 (d, 1H), 6,96-7,06 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, 1H), 7,16-7,23 (m, 2H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,64 (t, 1H), 9,96 (s, 1H), 12,19 (s a., 1H).</p> <p>[α]_D²⁰ = +40,4°, c = 0,375, cloroformo.</p>

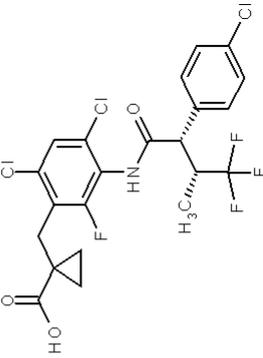
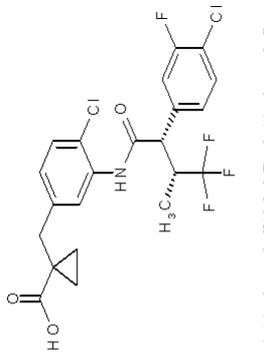
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
25	<p>Acido (+)-1-(3-((2S,3R)-2-(4-Etilfenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxílico</p>  <p>a partir de (+)-1-(3-((2S,3R)-2-(4-Etilfenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,23 min; m/z = 452 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,71-0,82 (m, 5H), 1,04-1,11 (m, 2H), 1,17 (t, 3H), 2,58 (c, 2H), 2,80 (s, 2H), 3,33-3,39 (m, 1H), 4,03 (d, 1H), 6,94-7,03 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,17-7,24 (m, 2H), 7,29-7,38 (m, 2H), 7,69 (dd, 1H), 9,94 (s, 1H), 12,12 (s, 1H).</p> <p>[α]_D²⁰ = +129,3°, c = 0,475, cloroformo.</p>
26	<p>Acido (+)-1-(2-cloro-5-((2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)bencil)-ciclopropanocarboxílico</p>  <p>a partir de 1-(2-cloro-5-((2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)bencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,45 min; m/z = 474/475 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,67-0,85 (m, 5H), 1,20-1,22 (m, 2H), 2,84-3,04 (m, 2H), 3,35-3,50 (m, 1H), 3,84 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,41-7,48 (m, 4H), 7,50 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 10,37 (s, 1H), 12,22 (s a., 1H).</p> <p>[α]_D²⁰ = +72,7°, c = 0,510, cloroformo.</p>

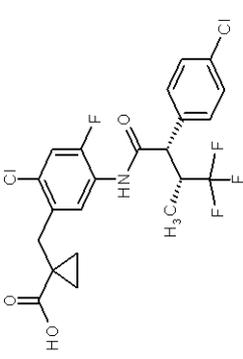
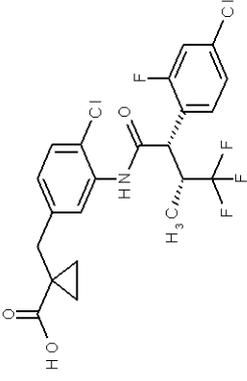
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
27	<p>Ácido (+)-1-(2-cloro-3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)benzil)-ciclopropanocarboxílico</p>  <p>a partir de (+)-1-(2-cloro-3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)benzil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5); Tr = 1,20 min; m/z = 472 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,73 (s a., 2H), 0,80 (d, 3H), 1,18 (s a., 2H), 2,99 (s a., 2H), 3,35-3,45 (m, 1H, cubierto), 4,12 (d, 1H), 7,10-7,27 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,39-7,53 (m, 4H), 9,83 (s, 1H).</p> <p>[α]_D²⁰ = +1,5°, c = 0,415, cloroformo.</p>
28	<p>Ácido 1-(6-cloro-3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-2-fluorobencil)ciclopropanocarboxílico</p>  <p>a partir de 1-(6-cloro-3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-2-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5); Tr = 1,24 min; m/z = 492/494 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,40 (s a., 2H), 0,78 (d, 3H), 0,98-1,09 (m, 2H), 3,28 (s, 2H), 4,11 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,45 (s, 4H), 7,58-7,76 (m, 1H), 10,19 (s, 1H), 12,38 (s a., 1H).</p> <p>[α]_D²⁰ = +31,0°, c = 0,285, cloroformo.</p>

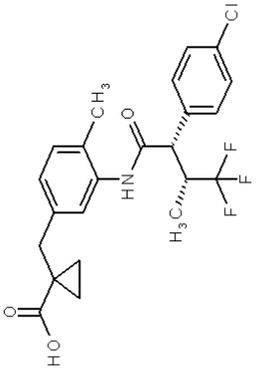
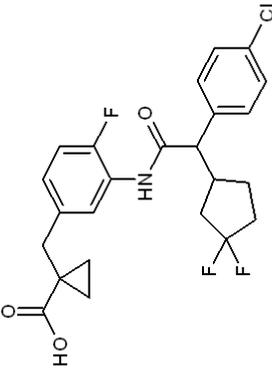
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
29	<p data-bbox="323 994 368 1603">Acido (+)-1-(4,6-Dicloro-3-((2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-2-fluorobencil)ciclopropanocarboxílico</p> 	<p data-bbox="323 376 347 949">CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,22 min; m/z = 526/528 (M+H)⁺.</p> <p data-bbox="363 338 437 949">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,37 (s a, 2H), 0,79 (d, 3H), 0,95-1,04 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,96 (d, 1H), 7,42-7,45 (m, 4H), 7,57 (d, 1H), 10,16 (s, 1H), 12,42 (s a., 1H).</p> <p data-bbox="453 613 477 949">[α]_D²⁰ = +27,0°, c = 0,210, cloroformo.</p>
30	<p data-bbox="754 972 799 1626">a partir de 1-(4,6-dicloro-3-((2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-2-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p> <p data-bbox="799 972 844 1626">Acido (+)-1-(4-cloro-3-((2S,3R)-2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-bencil)ciclopropanocarboxílico</p>  <p data-bbox="1077 994 1121 1626">a partir de (+)-1-(4-cloro-3-((2S,3R)-2-(4-cloro-3-fluoro-fenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-bencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p data-bbox="754 376 778 949">CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,19 min; m/z = 492/494 (M+H)⁺.</p> <p data-bbox="794 331 884 949">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,69-0,87 (m, 5H), 1,05-1,14 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 3,36-3,45 (m, 1H), 4,04-4,19 (m, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,27-7,37 (m, 2H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,62 (t, 1H), 9,87 (s, 1H), 12,15 (s a., 1H).</p> <p data-bbox="900 636 924 949">[α]_D²⁰ = +73°, c = 0,300, cloroformo.</p>

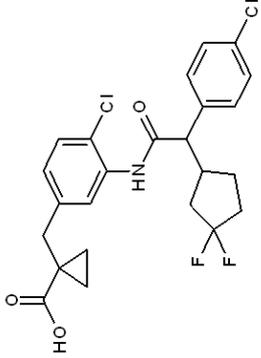
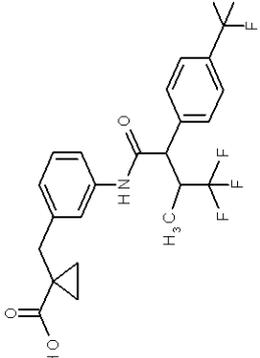
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
31	<p>Ácido (+)-1-(2-cloro-5-((2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-4-fluorobencil) ciclopropanocarboxílico</p> 	<p>CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,44 min; m/z = 491/493 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,73 (c, 2H), 0,78 (d, 3H), 1,15 (c, 2H), 2,87-3,03 (m, 2H), 3,35-3,44 (m, 1H), 4,06-4,12 (m, 1H), 7,36-7,48 (m, 5H), 7,90 (d, 1H), 10,15 (s, 1H), 12,26 (s a., 1H). [α]_D²⁰ = +131,1°, c = 0,500, cloroformo.</p>
32	<p>a partir de (+)-1-(2-cloro-5-((2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-4-fluorobencil) ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p> <p>Ácido (+)-1-(4-cloro-3-((2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-bencil) ciclopropanocarboxílico</p>  <p>a partir de (+)-1-(4-cloro-3-((2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-bencil) ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,23 min; m/z = 490 (M+H)⁺. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,78-0,80 (m, 2H), 0,86 (d, 3H), 1,03-1,15 (m, 2H), 2,83 (s, 2H), 3,36-3,45 (m, 1H), 4,35 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,30-7,38 (m, 3H), 7,52 (dd, 1H), 7,61 (t, 1H), 10,01 (s, 1H), 12,20 (s a., 1H). [α]_D²⁰ = +24,1°, c = 0,310, cloroformo.</p>

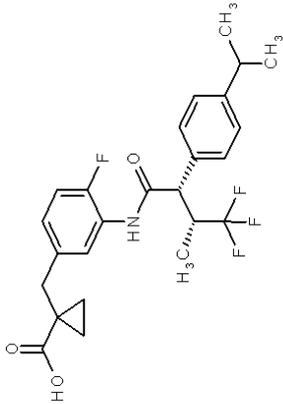
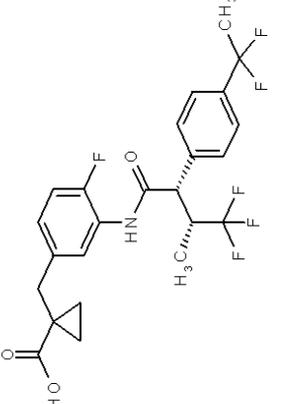
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
33	<p data-bbox="316 990 363 1666">Acido 1-(3-((2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanil)amino)-4-metilbencil)ciclopropanocarboxílico</p>  <p data-bbox="657 990 705 1666">a partir de 1-(3-((2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanil)amino)-4-metilbencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p data-bbox="316 389 341 972">CL-EIM (Procedimiento 4): Tr = 1,34 min; m/z = 452/454 (M-H)⁻.</p> <p data-bbox="357 389 478 972">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,70-0,77 (m, 2H), 0,80 (d, 3H), 1,02-1,10 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 2,80 (s, 2H), 3,31-3,44 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 3,95 (d, 1H), 6,93-7,00 (m, 1H), 7,01-7,08 (m, 2H), 7,38-7,52 (m, 4H), 9,59 (s, 1H), 12,06 (s, 1H).</p>
34	<p data-bbox="730 990 778 1666">Acido 1-(3-((4-clorofenil)(3,3-difluorociclopentil)-acetil)amino)-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxílico (mezcla de diaestereómeros)</p>  <p data-bbox="1088 990 1136 1666">a partir de 1-(3-((4-clorofenil)(3,3-difluoro-ciclopentil)acetil)amino)-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p data-bbox="730 389 756 972">CL-EIM (Procedimiento 4): Tr = 1,37 min; m/z = 464/466 (M-H)⁻.</p> <p data-bbox="772 389 893 972">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,75-0,82 (m, 2H), 1,06-1,13 (m, 2H), 1,20-1,34 (m, 0,5H), 1,43-1,69 (m, 1,5H), 1,79-2,39 (m, 4H), 2,75-2,93 (m, 1H), 2,81 (s, 2H), 3,76 (t, 1H), 6,98-7,07 (m, 1H), 7,07-7,16 (m, 1H), 7,36-7,50 (m, 4H), 7,59-7,67 (m, 1H), 9,89 (s, 0,5H), 9,94 (s, 0,5H), 11,85-12,40 (s a., 1H).</p>

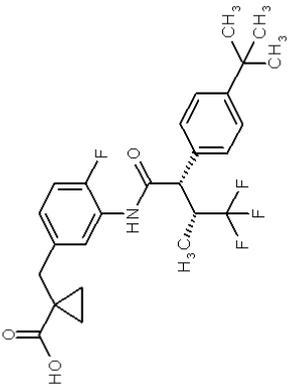
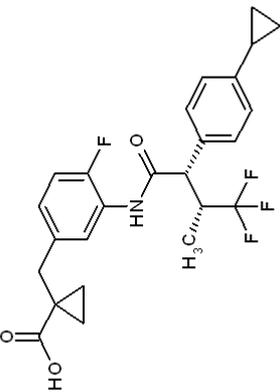
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
35	<p>Ácido 1-(3-((4-clorofenil)(3,3-difluorociclopropil)-acetil)amino)-4-clorobencil)ciclopropano-carboxílico (mezcla de diaestereómeros)</p>  <p>a partir de 1-(3-((4-clorofenil)(3,3-difluoro-ciclopropil)acetil)amino)-4-clorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EIM (Procedimiento 5): Tr = 1,21 min; m/z = 480/482 (M-H)⁺.</p>
36	<p>Ácido 1-[3-((4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]butanoil)amino)-bencil]ciclopropanocarboxílico</p>  <p>a partir de 1-[3-((4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]butanoil)amino)benencil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EIM (Procedimiento 4): Tr = 1,40 min; m/z = 472 (M-H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,71-0,87 (m, 4,6H), 1,07-1,15 (m, 2H), 1,23 (d, 0,4H), 2,82 (s, 2H) 3,37-3,53 (m, 0,95H), 3,63-3,77 (m, 0,05H), 3,93-4,04 (m, 1H), 6,89-6,98 (m, 1H), 7,12-7,22 (m, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,39-7,48 (m, 1H), 7,62-7,80 (m, 4H), 10,26 (s, 0,82H), 10,35 (s, 0,18H), 12,09 (s a., 1H).</p>

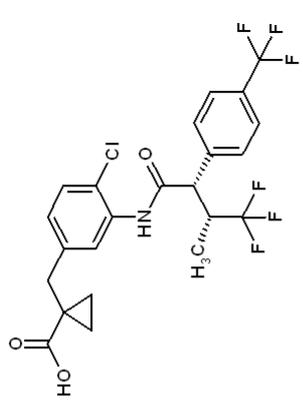
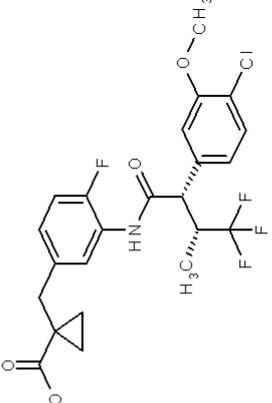
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
37	<p data-bbox="288 1003 336 1644">Acido 1-(4-fluoro-3-((2S,3R)-4,4-trifluoro-2-(4-isopropilfenil)-3-metilbutanoil)amino)benzil)ciclopropanocarboxílico</p>  <p data-bbox="660 958 708 1644">a partir de 1-(4-fluoro-3-((2S,3R)-4,4-trifluoro-2-(4-isopropilfenil)-3-metilbutanoil)amino)benzil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p data-bbox="288 398 312 949">CL-EM (Procedimiento 2); Tr = 2,70 min; m/z = 466 (M+H)⁺.</p> <p data-bbox="331 353 451 949">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,72-0,82 (m, 5H), 1,05-1,12 (m, 2H), 1,19 (d, 6H), 2,81 (s, 2H), 2,82-2,93 (m, 1H), 3,24-3,40 (m, 1H), 4,04 (d, 1H), 6,95-7,03 (m, 1H), 7,05-7,14 (m, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 9,93 (s, 1H), 11,76-12,47 (s a., 1H).</p>
38	<p data-bbox="732 1003 780 1644">Acido 1-[3-((2S,3R)-2-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino]-4-fluorobencil]-ciclopropanocarboxílico</p>  <p data-bbox="1094 958 1142 1644">a partir de 1-[3-((2S,3R)-2-[4-(1,1-difluoro-etil)fenil]-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino]-4-fluorobencil]-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p data-bbox="732 398 756 949">CL-EM (Procedimiento 5); Tr = 1,18 min; m/z = 488 (M+H)⁺.</p> <p data-bbox="775 353 895 949">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,71-0,83 (m, 5H), 1,05-1,13 (m, 2H), 1,96 (t, 3H), 2,81 (s, 2H), 3,33-3,47 (m, 1H), 4,16 (d, 1H), 6,97-7,04 (m, 1H), 7,06-7,14 (m, 1H), 7,51-7,61 (m, 4H), 7,69 (dd, 1H), 10,02 (s, 1H), 12,10 (s, 1H).</p>

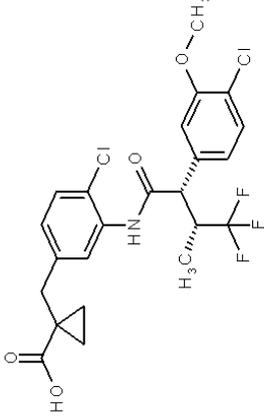
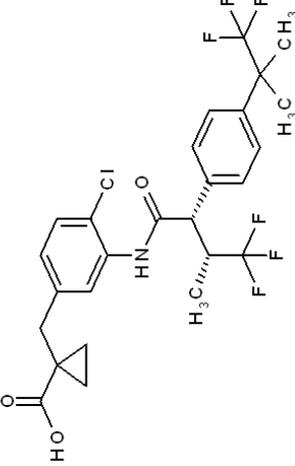
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
39	<p>Ácido 1-(3-((2S,3R)-2-(4-terc-butilfenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxílico</p>  <p>a partir de 1-(3-((2S,3R)-2-(4-terc-butilfenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,29 min; m/z = 480 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,72-0,82 (m, 5H), 1,06-1,14 (m, 2H), 1,27 (s, 9H), 2,81 (s, 2H), 3,25-3,57 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,05 (d, 1H), 6,96-7,03 (m, 1H), 7,06-7,13 (m, 1H), 7,37 (c, 4H), 7,72 (dd, 1H), 9,94 (s, 1H), 11,84-12,42 (s a., 1H).</p>
40	<p>Ácido 1-(3-((2S,3R)-2-(4-ciclopropilfenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxílico</p>  <p>a partir de 1-(3-((2S,3R)-2-(4-ciclopropil-fenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,23 min; m/z = 464 (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,62-0,69 (m, 2H), 0,71-0,82 (m, 5H), 0,89-0,96 (m, 2H), 1,05-1,12 (m, 2H), 1,83-1,94 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 3,24-3,37 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,01 (d, 1H), 6,96-7,02 (m, 1H), 7,03-7,13 (m, 3H), 7,29 (d, 2H), 7,68 (dd, 1H), 9,91 (s, 1H), 12,10 (s, 1H).</p>

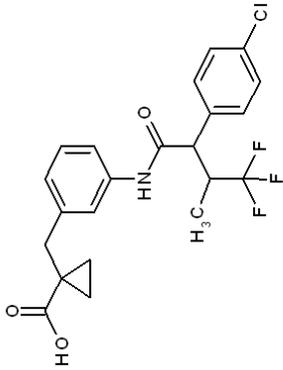
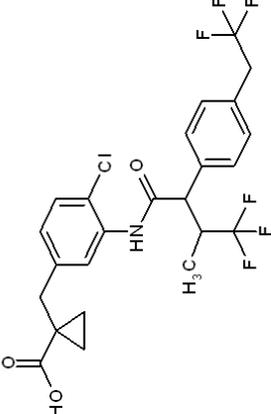
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
41	<p>Acido 1-[4-cloro-3-((2S,3R)-4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)-fenil]butanil]amino]bencil-ciclopropanocarboxílico</p>  <p>a partir de 1-[4-cloro-3-((2S,3R)-4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]butanil]amino]bencil-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 2): Tr = 2,62 min; m/z = 506/508 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,74-0,84 (m, 5H), 1,05-1,13 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 3,25-3,53 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,23 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 9,88 (s, 1H), 11,95-12,34 (s.a., 1H).</p>
42	<p>Acido 1-(3-((2S,3R)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanil]amino)-4-fluorobencil-ciclopropanocarboxílico</p>  <p>a partir de 1-(3-((2S,3R)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanil]amino)-4-fluorobencil-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,12 min; m/z = 486/488 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,74-0,85 (m, 5H), 1,05-1,12 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 3,31-3,53 (m, 1H, cubierto mediante señal H₂O), 3,87 (s, 3H), 4,06 (d, 1H), 6,97-7,05 (m, 2H), 7,07-7,14 (m, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 9,99 (s, 1H), 11,91-12,37 (s.a., 1H).</p>

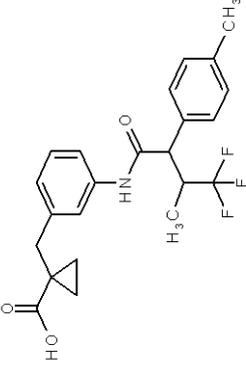
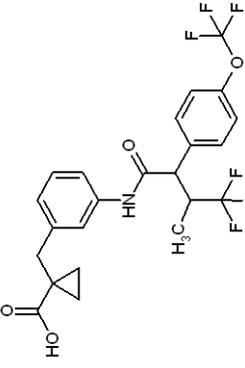
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
43	<p>Ácido 1-(4-cloro-3-(((2S,3R)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)benzil)-ciclopropanocarboxílico</p>  <p>a partir de 1-(4-cloro-3-(((2S,3R)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)benzil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,39 min; m/z = 502/504 (M-H)⁻. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,75-0,88 (m, 5H), 1,05-1,14 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 3,34-3,49 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,08 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 9,81 (s, 1H), 11,61-12,62 (s a., 1H).</p>
44	<p>Ácido 1-[4-cloro-3-(((2S,3R)-4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil]butanoil)amino)benzil]-ciclopropanocarboxílico</p>  <p>a partir de 1-[4-cloro-3-(((2S,3R)-4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)fenil]butanoil)amino)benzil]-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,29 min; m/z = 548/550 (M-H)⁻.</p>

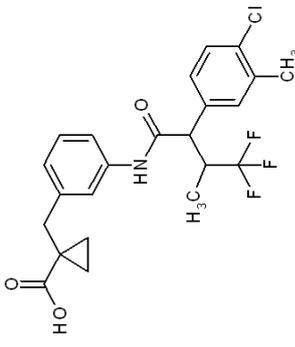
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
45	<p data-bbox="304 1099 352 1547">Ácido 1-(3-[[2-(4-clorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanil]amino]bencil)ciclopropanocarboxílico</p>  <p data-bbox="679 1032 727 1626">a partir de 1-(3-[[2-(4-clorofenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanil]amino]bencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p data-bbox="304 394 328 976">CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,37 min; m/z = 438/440 (M-H)⁻.</p> <p data-bbox="344 394 440 976">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,75-0,83 (m, 5H), 1,08-1,15 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 3,28-3,46 (m, 1H, cubierto mediante señal H₂O), 3,85 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,34-7,51 (m, 6H), 10,20 (s, 1H), 11,60-12,40 (s a., 1H).</p>
46	<p data-bbox="751 1043 791 1615">Ácido 1-[4-cloro-3-((4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]butanil)amino)bencil]-ciclopropanocarboxílico</p>  <p data-bbox="1110 999 1158 1659">a partir de 1-[4-cloro-3-((4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]butanil)amino]bencil]-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p data-bbox="751 394 775 976">CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,20 min; m/z = 520/522 (M-H)⁻.</p> <p data-bbox="791 394 911 976">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,74-0,83 (m, 5H), 1,04-1,14 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 3,27-3,43 (m, 1H), 3,43-3,76 (c, 2H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,10 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,30-7,39 (m, 3H), 7,41-7,48 (m, 3H), 9,79 (s, 1H), 11,60-12,60 (s a., 1H).</p>

(continuación)

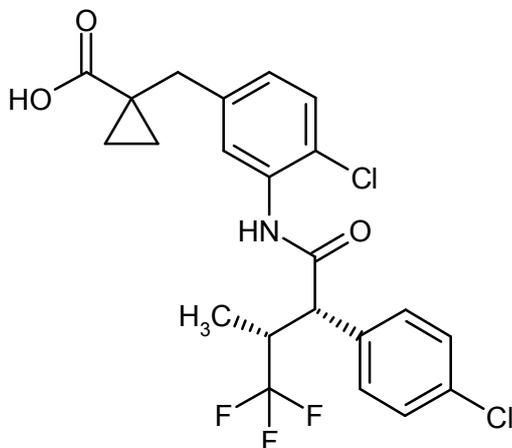
Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
47	<p>Ácido 1-(3-([4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-m etilfenil)butanoil]amino)encil)-ciclopropano-carboxílico</p>  <p>a partir de 1-(3-([4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-m etilfenil)butanoil]amino)encil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,35 min; m/z = 418 (M-H)⁻.</p>
48	<p>Ácido 1-[3-([4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluoro-metoxi)fenil]butanoil]-amino)encil]-ciclopropanocarboxílico</p>  <p>a partir de 1-[3-([4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluoro-metoxi)fenil]butanoil]amino)encil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,23 min; m/z = 488 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,72-0,86 (m, 5H), 1,07-1,16 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 3,27-3,48 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 3,90 (d, 1H), 6,88-6,98 (m, 1H), 7,11-7,21 (m, 1H), 7,30-7,49 (m, 4H), 7,51-7,64 (m, 2H), 10,22 (s, 1H), 12,08 (s, 1H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
49	<p data-bbox="336 920 384 1554">Acido 1-(3-([2-(4-cloro-3-metilfenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-bencil)ciclopropano-carboxílico</p>  <p data-bbox="718 996 774 1512">a partir de 1-(3-([2-(4-cloro-3-metilfenil)-4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)bencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p data-bbox="336 414 359 907">CL-EIM (Procedimiento 5): Tr = 1,22 min; m/z = 452 (M+H)⁺.</p> <p data-bbox="375 347 502 907">RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,76-0,84 (m, 5H), 1,08-1,15 (m, 2H), 2,27-2,35 (m, 3H), 2,82 (s, 2H), 3,29-3,44 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 3,80 (d, 1H), 6,89-6,96 (m, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,23-7,32 (m, 1H), 7,33-7,47 (m, 4H), 10,18 (s, 1H), 12,00-12,20 (s.a., 1H).</p>

Ejemplo 50

Ácido (+)-1-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]bencil)ciclo-propanocarboxílico



- 5 Se disolvieron 573 mg (1,08 mmol) de 1-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]bencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo en 5 ml de diclorometano y se añadieron a TA 2,5 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó 3 h a TA y luego se concentró a una presión reducida. Al producto bruto obtenido se añadió agua y se agitó durante 15 min a TA. A continuación se filtraron con succión los cristales obtenidos mediante un filtro de vacío y se secaron a alto vacío. Se obtuvieron 445 mg (86 % del valor teórico) del compuesto del título.

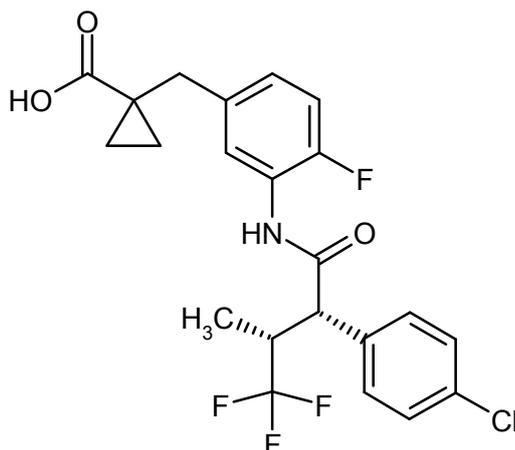
CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,23 min; m/z = 472/474 (M-H)⁻.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,75-0,88 (m, 5H), 1,06-1,14 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 3,29-3,45 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,11 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,40-7,50 (m, 5H), 9,83 (s, 1H), 12,16 (s a., 1H).

[α]_D²⁰ = +95,4°, c = 0,40, metanol.

Ejemplo 51

- 15 Ácido (+)-1-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxílico



De acuerdo con el procedimiento general 8 se obtuvieron de 1,59 g (3,1 mmol) de (+)-1-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo 1,36 g (96 % del valor teórico) del compuesto del título.

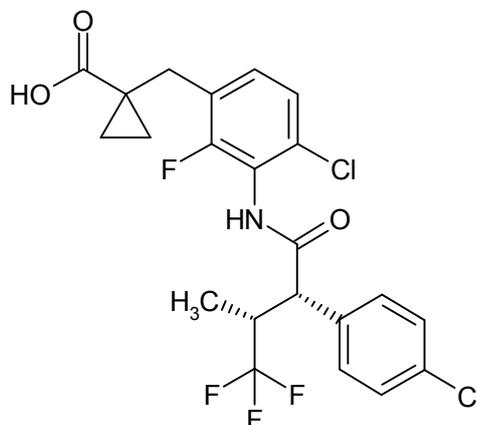
- 20 CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,20 min; m/z = 458 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,73-0,84 (m, 5H), 1,05-1,12 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 4,06-4,14 (m, 1H), 6,95-7,04 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,41-7,50 (m, 4H), 7,67 (dd, 1H), 10,01 (s, 1H), 12,12 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +125,6^\circ$, $c = 0,545$, cloroformo.

Ejemplo 52

Ácido 1-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-2-fluorobencil]-ciclopropanocarboxílico



5

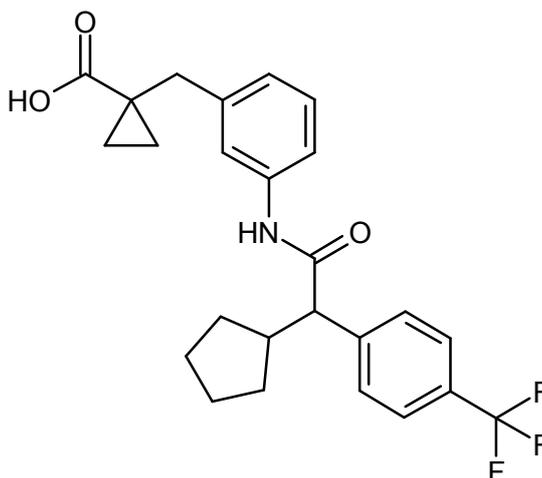
Se disolvieron 22,0 mg (0,040 mmol) de 1-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-2-fluorobencil]-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo en 0,19 ml de diclorometano y se añadieron a TA 0,5 ml de TFA. La mezcla de reacción después de 1 h a TA se concentró a una presión reducida y el residuo se secó a alto vacío durante la noche. Se obtuvieron 17,8 mg (82,2 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

10 CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,14 min; $m/z = 492$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,74-0,84 (m, 5H), 1,06-1,18 (m, 2H), 2,86 (s, 2H), 3,19-3,43 (m, 1H), 3,95 (d, 1H), 7,23-7,33 (m, 2H), 7,38-7,50 (m, 4H), 10,02 (s, 1H).

Ejemplo 53

Ácido (+/-)-1-[3-((ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]acetil)amino)bencil]-ciclopropanocarboxílico



15

Se disolvieron 4,83 g (9,63 mmol) de (+/-)-1-[3-((ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]acetil)amino)bencil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo en 25 ml de diclorometano y después de añadir una gota de agua se añadieron a TA 7,5 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA y luego se concentró a una presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 4:1 → 2:1). Se obtuvieron 3,89 g (90,8 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

20

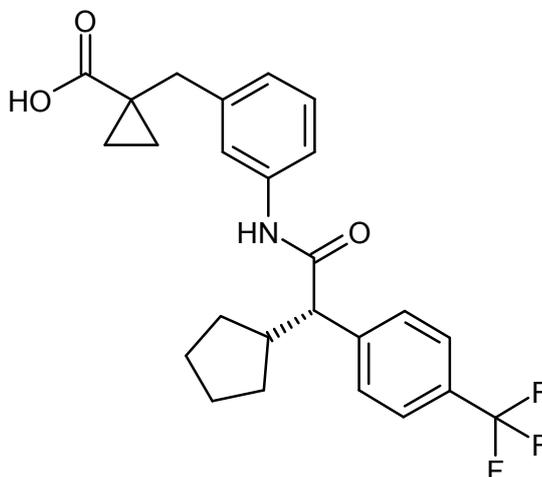
CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,46 min; $m/z = 446$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,74-0,83 (m, 2H), 0,96 (dc, 1H), 1,07-1,14 (m, 2H), 1,24-1,40 (m, 2H),

1,41-1,71 (m, 4H), 1,74-1,87 (m, 1H), 2,61 (dt, 1H), 2,82 (s, 2H), 3,52 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,39-7,48 (m, 2H), 7,56-7,66 (m, 2H), 7,67-7,73 (m, 2H), 10,09 (s, 1H), 12,09 (s a., 1H).

Ejemplo 54

Ácido (+)-1-[3-((2S)-2-ciclopentil-2-[4-(trifluorometil)fenil]acetil)amino]bencil]-ciclopropano-carboxílico



5

Del racemato anteriormente obtenido del ácido 1-[3-((ciclopentil[4-(trifluorometil)fenil]acetil)amino)-bencil]ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 53) se aisló mediante HPLC preparativa en fase quiral el (+)-enantiómero [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,5 ml; temperatura: 30 °C; eluyente: 70 % de isohexano / 30 % de (isopropanol + 0,2 % de TFA + 1 % de agua); caudal: 15 ml/min; detección: 220 nm]. A partir de 3,90 g de racemato se obtuvieron 1,69 g del (+)-enantiómero.

10

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,15 min; m/z = 446 (M+H)⁺.

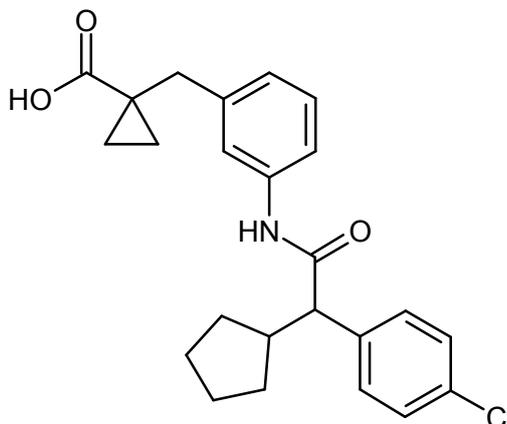
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,75-0,85 (m, 2H), 0,90-1,03 (m, 1H), 1,08-1,15 (m, 2H), 1,22-1,39 (m, 2H), 1,41-1,71 (m, 4H), 1,75-1,88 (m, 1H), 2,61 (dt, 1H), 2,83 (s, 2H), 3,53 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,38-7,49 (m, 2H), 7,57-7,66 (m, 2H), 7,67-7,76 (m, 2H), 10,09 (s, 1H), 12,09 (s a., 1H).

15

$[\alpha]_D^{20} = +37,3^\circ$, c = 0,700, cloroformo.

Ejemplo 55

Ácido (+/-)-1-(3-[(4-clorofenil)(ciclopentil)acetil]amino)bencil]-ciclopropanocarboxílico



20

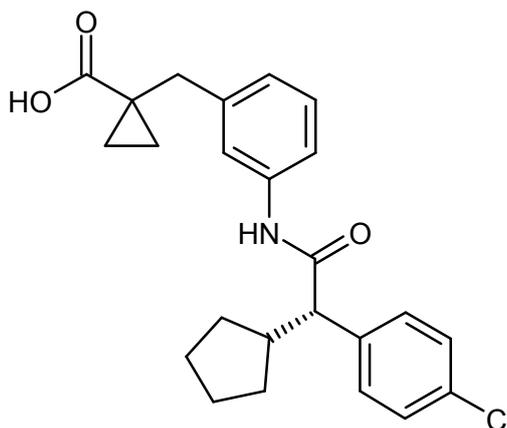
Se disolvieron 6,60 g (14,1 mmol) de (+/-)-1-(3-[(4-clorofenil)(ciclopentil)acetil]amino)bencil]ciclopropano-carboxilato de terc-butilo en 41,8 ml de diclorometano y después de la adición de una gota de agua a TA se añadieron 10,9 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA y posteriormente se concentró a una presión reducida. El residuo primero se secó a alto vacío y luego se agitó con diisopropiléter. El sólido resultante se filtró con succión y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 4,52 g (77,8 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,43 min; m/z = 412 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,73-0,82 (m, 2H), 0,90-1,01 (m, 1H), 1,08-1,17 (m, 2H), 1,21-1,39 (m, 2H), 1,41-1,70 (m, 4H), 1,71-1,85 (m, 1H), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,82 (s, 2H), 3,40 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,32-7,50 (m, 6H), 10,02 (s, 1H), 12,10 (s a., 1H).

5 Ejemplo 56

Ácido (+)-1-(3-[[[(2S)-2-(4-clorofenil)-2-ciclopentilacetil]amino]bencil]-ciclopropanocarboxílico



Del racemato anteriormente obtenido del ácido 1-(3-[[[(4-clorofenil)(ciclopentil)acetil]amino]bencil]-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 55) se aisló mediante HPLC preparativa en fase quiral el (+)-enantiómero [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,16 ml; temperatura: 28 °C; eluyente: 75 % de isohexano / 25 % de (isopropanol + 0,2 % de TFA + 1 % de agua); caudal: 15 ml/min; detección: 220 nm]. A partir de 4,52 g de racemato se obtuvieron 1,90 g del (+)-enantiómero.

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,23 min; m/z = 412 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,76-0,82 (m, 2H), 0,89-1,01 (m, 1H), 1,08-1,15 (m, 2H), 1,19-1,39 (m, 2H), 1,40-1,70 (m, 4H), 1,72-1,84 (m, 1H), 2,54-2,62 (m, 1H), 2,82 (s, 2H), 3,40 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,32-7,47 (m, 6H), 10,02 (s, 1H), 12,09 (s a., 1H).

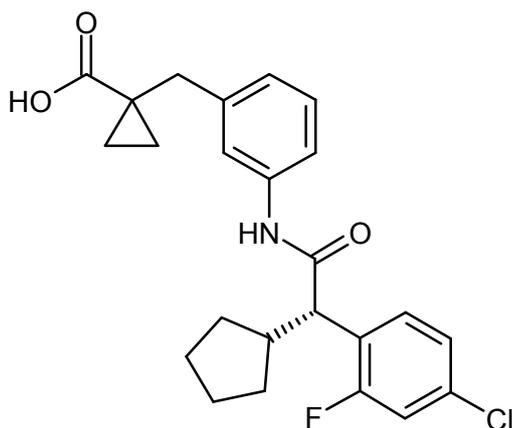
[α]_D²⁰ = +31,4°, c = 0,560, cloroformo.

Ejemplo 57 y Ejemplo 58

El racemato obtenido anteriormente del ácido 1-(3-[[[(4-cloro-2-fluorofenil)(ciclopentil)-acetil]amino]bencil]-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 1) se separó mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,35 ml; temperatura: 30 °C; eluyente: 80 % de isohexano / 20 % de (etanol + 0,2 % de TFA + 1 % de agua); caudal: 15 ml/min; detección: 220 nm]. A partir de 150 mg de racemato se obtuvieron 67 mg de enantiómero 1 (Ejemplo 57) y 72 mg de enantiómero 2 (Ejemplo 58).

25 Ejemplo 57 (enantiómero 1):

Ácido (+)-1-(3-[[[(2S)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-ciclopentilacetil]amino]bencil]-ciclopropanocarboxílico



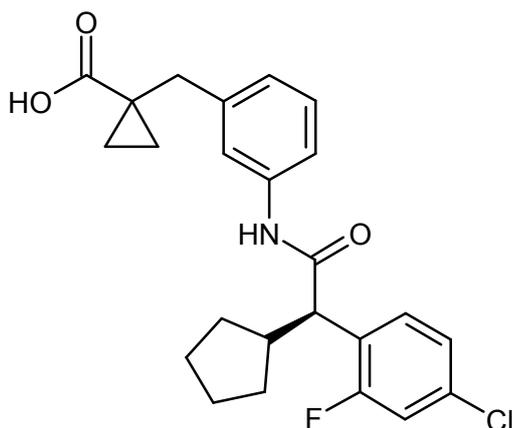
CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,28 min; m/z = 430 (M+H)⁺.

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,76-0,83 (m, 2H), 0,94-1,04 (m, 1H), 0,94-1,12 (m, 2H), 1,32-1,61 (m, 5H), 1,62-1,79 (m, 2H), 2,50-2,55 (m, 1H, cubierto), 2,83 (s, 2H), 3,78 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,43-7,49 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 10,13 (s, 1H), 12,10 (s a., 1H).

[α]_D²⁰ = +43,6°, c = 0,520, cloroformo.

Ejemplo 58 (enantiómero 2):

Ácido (-)-1-(3-[[2*R*]-2-(4-cloro-2-fluorofenil)-2-ciclopentilacetil]amino]bencil)-ciclopropanocarboxílico



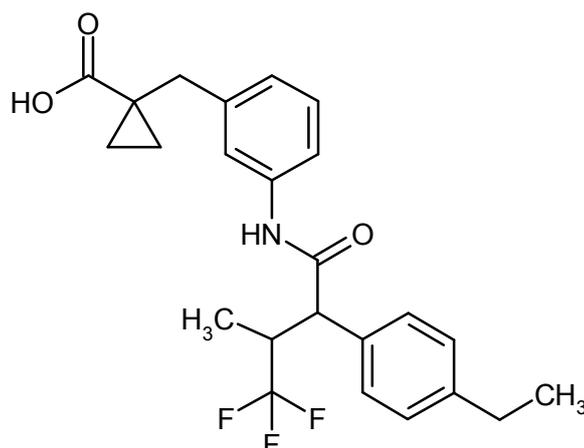
10 CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,28 min; m/z = 430 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,76-0,84 (m, 2H), 0,94-1,03 (m, 1H), 1,07-1,15 (m, 2H), 1,33-1,61 (m, 5H), 1,63-1,79 (m, 2H), 2,52-2,57 (m, 1H, cubierto), 2,83 (s, 2H), 3,78 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,43-7,52 (m, 2H), 7,70 (t, 1H), 10,13 (s, 1H), 12,10 (s a., 1H).

[α]_D²⁰ = -39,7°, c = 0,540, cloroformo.

15 **Ejemplo 59**

Ácido (+/-)-1-(3-[[2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]bencil)-ciclopropanocarboxílico



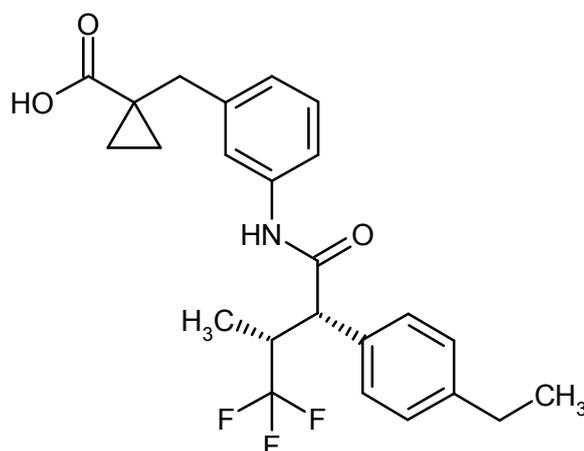
Se disolvieron 1,52 g (3,11 mmol) de (+/-)-1-(3-([2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)benzyl)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo en 3 ml de diclorometano y se añadieron a TA 12 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA, luego se concentró a una presión reducida y el residuo se secó a alto vacío durante la noche. A este residuo se añadió acetonitrilo y el sólido resultante se filtró con succión, se lavó con poca cantidad de acetonitrilo y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 1,16 g (86,2 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,42 min; m/z = 434 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,75-0,82 (m, 5H), 1,08-1,13 (m, 2H), 1,16 (t, 3H), 2,57 (c, 2H), 2,82 (s, 2H), 3,31-3,36 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 10,13 (s, 1H), 12,08 (s a., 1H).

Ejemplo 60

Ácido (+)-1-(3-([2-(4-Etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)benzyl)ciclopropano-carboxílico (*enantiómero 1*)



El racemato anteriormente obtenido del ácido 1-(3-([2-(4-Etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)benzyl)ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 59) se continuó separando mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,2 ml; temperatura: 28 °C; eluyente: 75 % de isohexano / 25 % de (isopropanol + 0,2 % de TFA + 1 % de agua); caudal: 15 ml/min; detección: 220 nm]. A partir de 1300 mg del racemato se obtuvieron 641 mg del *enantiómero 1*.

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,41 min; m/z = 434 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,75-0,82 (m, 5H), 1,11 (c, 2H), 1,16 (t, 3H), 2,55-2,61 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 3,29-3,41 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,15 (t, 1H), 7,18-7,23 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 10,13 (s, 1H), 12,08 (s a., 1H).

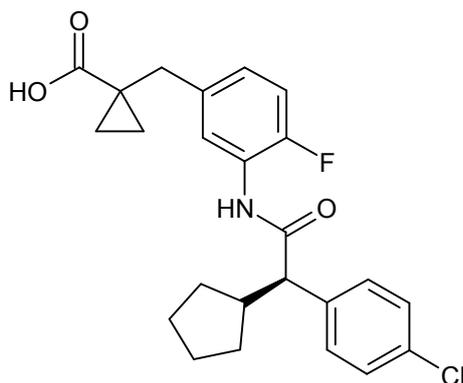
$[\alpha]_D^{20} = +73,8^\circ$, $c = 0,560$, cloroformo.

Ejemplo 61 y Ejemplo 62

5 El racemato anteriormente obtenido del ácido 1-(3-[(4-clorofenil)(ciclopentil)acetil]amino)-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 8) se separó mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm , 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,35 ml; temperatura: 35 $^\circ\text{C}$; eluyente: 30 % de isohexano / 70 % de isopropanol; caudal: 15 ml/min; detección: 220 nm]. De 167 mg del racemato se obtuvieron 95 mg del enantiómero 1 (*Ejemplo 61*) y 89 mg del enantiómero 2 (*Ejemplo 62*) (ambos aún contenían restos de disolventes).

Ejemplo 61 (enantiómero 1):

10 Ácido (-)-1-(3-[(2*R*)-2-(4-clorofenil)-2-ciclopentilacetil]amino)-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxílico



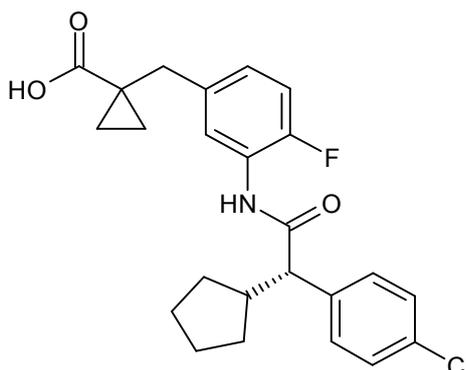
CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,26 min; m/z = 430 (M+H)⁺.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,67-0,72 (m, 2H), 0,90-0,98 (m, 1H), 1,00-1,06 (m, 2H), 1,21-1,39 (m, 2H), 1,39-1,69 (m, 4H), 1,72-1,86 (m, 1H), 2,52-2,57 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 3,60 (d, 1H), 6,98-7,05 (m, 1H), 7,05-7,14 (m, 1H), 7,35-7,40 (m, 2H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,63 (dd, 1H), 9,80 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -65,7^\circ$, $c = 0,360$, cloroformo.

Ejemplo 62 (enantiómero 2):

Ácido (+)-1-(3-[(2*S*)-2-(4-clorofenil)-2-ciclopentilacetil]amino)-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxílico



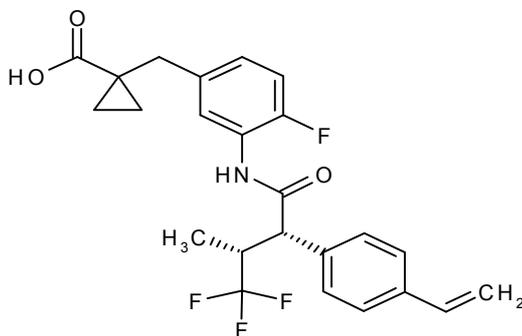
20 CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,26 min; m/z = 430 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,68 (s a., 2H), 0,90-0,99 (m, 1H), 1,01-1,04 (m, 2H), 1,26-1,39 (m, 2H), 1,40-1,70 (m, 4H), 1,74-1,85 (m, 1H), 2,52-2,57 (m, 1H), 2,80 (s, 2H), 3,60 (d, 1H), 6,98-7,04 (m, 1H), 7,05-7,12 (m, 1H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7,63 (dd, 1H), 9,80 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +63,5^\circ$, $c = 0,550$, cloroformo.

Ejemplo 63

Ácido (+)-1-(4-fluoro-3-[(2*S*,3*R*)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-vinilfenil)butanoil]amino)bencil)ciclo-propanocarboxílico



- 5 Se trataron 120 mg (0,237 mmol) de (+)-1-(4-Fluoro-3-[(2*S*,3*R*)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-vinilfenil)-butanoil]-amino)bencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo a TA con 1,7 ml de una solución 4 M de clorhidrato en dioxano. Después de agitar durante la noche a TA, la mezcla de reacción se congeló con hielo seco y a continuación se liofilizó en alto vacío. El producto obtenido se recogió en poca cantidad de diclorometano y se espumó a alto vacío. Se obtuvieron 69 mg del compuesto objetivo (65 % del valor teórico).

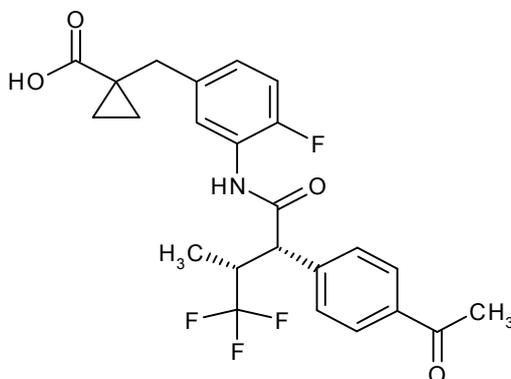
CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,19 min; m/z = 450 (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,75-0,82 (m, 5H), 1,09 (c, 2H), 2,80 (s, 2H), 3,34-3,42 (m, 1H), 4,07 (d, 1H), 5,27 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,95-7,03 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,67 (dd, 1H), 9,98 (s, 1H), 12,12 (s, 1H).

[α]_D²⁰ = +37,7°, c = 0,385, cloroformo.

Ejemplo 64

- 15 Ácido (+)-1-(3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-Acetilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxílico



- 20 Se agitaron 90 mg (0,172 mmol) de (+)-1-[4-fluoro-3-[(2*S*,3*R*)-4,4,4-trifluoro-2-[4-(1-fluorovinil)fenil]-3-metil-butanoil]amino)bencil]-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo en 5,2 ml de una solución 4 M de clorhidrato en dioxano durante la noche a TA. La mezcla de reacción se congeló con hielo seco y a continuación se liofilizó en alto vacío. El residuo resultante se purificó mediante RP-HPLC preparativa (eluyente acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 27 mg (33,7 % del valor teórico) del compuesto del título.

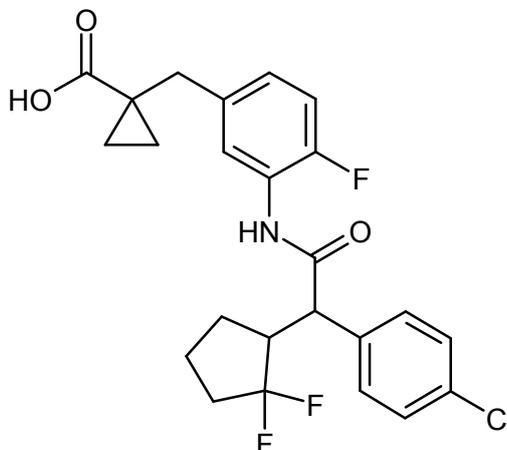
CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,05 min; m/z = 465 (M+H)⁺.

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,75-0,83 (m, 5H), 1,09 (c, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,80 (s, 2H), 3,43 (dd, 1H), 4,19 (d, 1H), 6,96-7,04 (m, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,66 (dd, 1H), 7,94-8,00 (m, 2H), 10,06 (s, 1H), 12,12 (s, 1H).

[α]_D²⁰ = +121,8°, c = 0,49, cloroformo.

Ejemplo 65

Ácido 1-(3-[[[4-clorofenil](2,2-difluorociclopentil)acetil]amino]-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxílico (mezcla racémica de diaestereómeros)



- 5 Se disolvieron 750 mg (1,44 mmol) de 1-(3-[[[4-clorofenil](2,2-difluorociclopentil)acetil]amino]-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (como mezcla racémica de diaestereómeros) en 1,6 ml de diclorometano y se añadieron a TA 5,5 ml de TFA. La mezcla se agitó durante 2 h a TA y luego se concentró a una presión reducida. El residuo se secó a alto vacío y a continuación se agitó con acetonitrilo. El sólido precipitado se separó por filtración. El filtrado se concentró, al residuo obtenido se agitó nuevamente con acetonitrilo y se aisló otra carga de sólidos.
- 10 Este proceso se repitió una vez más y luego se reunieron todas las cargas de sólidos. Se obtuvieron en total 553 mg (82,6 % del valor teórico) del compuesto del título como mezcla de cuatro isómeros.

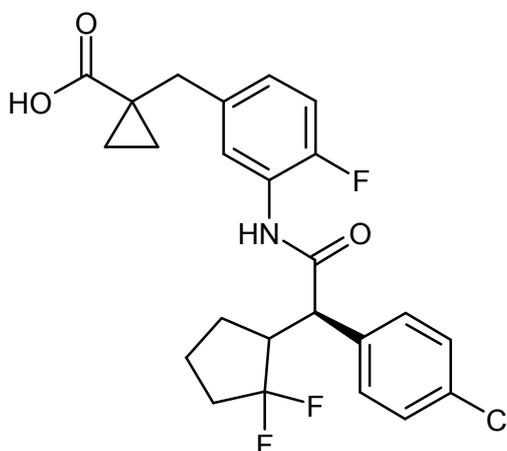
CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,18 min; m/z = 466 (M+H)⁺.

Ejemplos 66 – 68

- 15 La mezcla anteriormente obtenida del ácido 1-(3-[[[4-clorofenil](2,2-difluorociclopentil)acetil]amino]-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxílico racémico diaestereomérico (Ejemplo 65) se continuó separando mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 10 μl; temperatura: 40 °C; eluyente: 80 % de isohexano / 20 % de (isopropanol + 0,2 % de TFA + 1 % de agua); caudal: 15 ml/min; detección: 220 nm]. De 540 mg de una mezcla de diaestereómeros se obtuvieron 163 mg de isómero puro 1 (Ejemplo 66). El isómero 2 y el isómero 3 se obtuvieron primero como mezcla, que se separó mediante otra HPLC preparativa en la misma fase quiral [volumen de inyección: 10 μl; temperatura: 40 °C; eluyente: 85 % de isohexano / 15 % de (isopropanol + 0,2 % de TFA + 1 % de agua); caudal: 15 ml/min; detección: 220 nm]. Se obtuvieron 140 mg de isómero puro 2 (Ejemplo 67) y 107 mg de isómero puro 3 (Ejemplo 68).
- 20

Ejemplo 66 (isómero 1 = enantiómero 1 de diaestereómero 2):

Ácido (-)-1-(3-[[[2R]-2-(4-clorofenil)-2-(2,2-difluorociclopentil)acetil]amino]-4-fluorobencil)ciclo-propanocarboxílico



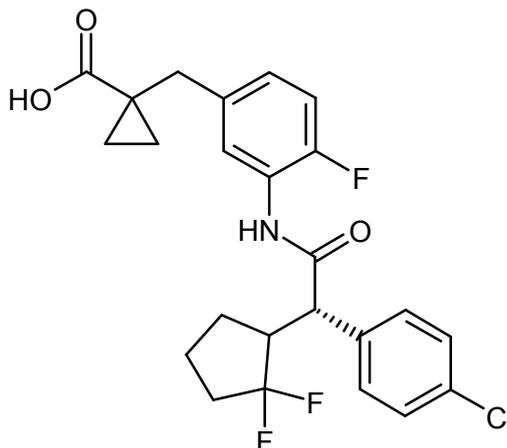
CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,33 min; m/z = 466 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,73-0,81 (m, 2H), 1,05-1,12 (m, 2H), 1,12-1,22 (m, 1H), 1,43-1,55 (m, 1H), 1,56-1,69 (m, 2H), 1,98-2,25 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,99-3,22 (m, 1H), 4,01 (d, 1H), 6,94-7,03 (m, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,43-7,51 (m, 2H), 7,65-7,75 (m, 1H), 9,84 (s, 1H), 12,10 (s a., 1H).

5 $[\alpha]_D^{20} = -79,1^\circ$, c = 0,525, cloroformo.

Ejemplo 67 (isómero 2 = enantiómero 2 de diaestereómero 1):

Ácido (+)-1-(3-[[[(2S)-2-(4-clorofenil)-2-(2,2-difluorociclopentil)acetil]amino]-4-fluorobencil]ciclopropanocarboxílico



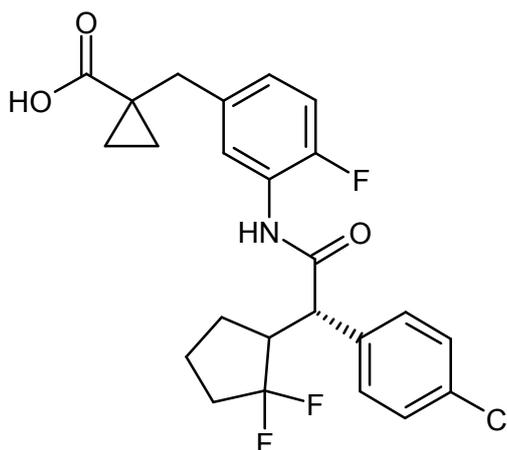
CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,33 min; m/z = 466 (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,73-0,81 (m, 2H), 1,05-1,11 (m, 2H), 1,11-1,22 (m, 1H), 1,45-1,53 (m, 1H), 1,56-1,69 (m, 2H), 1,97-2,24 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 3,01-3,20 (m, 1H), 4,01 (d, 1H), 6,93-7,02 (m, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,66-7,73 (m, 1H), 9,84 (s, 1H), 12,08 (s a., 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +89,6^\circ$, c = 0,480, cloroformo.

Ejemplo 68 (isómero 3 = enantiómero 2 de diaestereómero 2):

15 Ácido (+)-1-(3-[[[(2S)-2-(4-clorofenil)-2-(2,2-difluorociclopentil)acetil]amino]-4-fluorobencil]ciclopropanocarboxílico

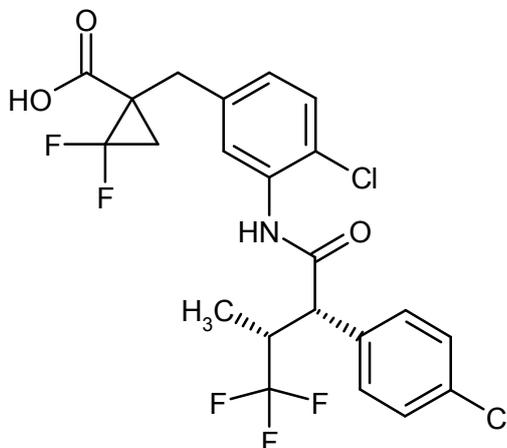


CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,32 min; m/z = 466 (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,75-0,82 (m, 2H), 1,05-1,12 (m, 2H), 1,50-1,64 (m, 1H), 1,67-1,79 (m, 2H), 1,94-2,22 (m, 3H), 2,80 (s, 2H), 2,85-3,02 (m, 1H), 4,07 (d, 1H), 6,96-7,05 (m, 1H), 7,07-7,15 (m, 1H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,43-7,51 (m, 2H), 7,63 (dd, 1H), 9,98 (s, 1H). $[\alpha]_D^{20} = +96,2^\circ$, c = 0,460, cloroformo.

Ejemplo 69

Ácido 1-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]bencil]-2,2-difluorociclopropano-carboxílico (mezcla de diaestereómeros)



- 5 Se disolvieron 1,80 g (3,18 mmol) de 1-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]bencil]-2,2-difluorociclo-propanocarboxilato de terc-butilo (como mezcla de diaestereómeros) en 5 ml de diclorometano y a TA se añadieron 4,9 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó 1 h a TA y luego se concentró a una presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente primero diclorometano, luego diclorometano/acetato de etilo 10:1 → 5:1). Se obtuvieron 1,25 g del compuesto objetivo (77,1 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,20 min; m/z = 510 (M+H)⁺.

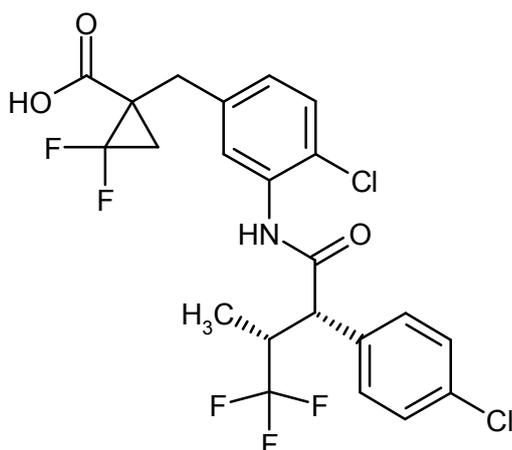
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): *ambos diaestereómeros*: δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,81-1,94 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,65-2,75 (m, 1H), 3,36-3,41 (m, 1H), 4,11 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,35-7,61 (m, 6H), 9,85 (s, 1H), 13,25 (s a., 1H).

15 **Ejemplo 70 y Ejemplo 71**

- La mezcla de diaestereómeros anteriormente obtenida del ácido 1-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]bencil]-2,2-difluorociclopropanocarboxílico (Ejemplo 69) se continuó separando mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,08 ml; temperatura: 25 °C; eluyente: 90 % de isohexano / 10 % de etanol; caudal: 15 ml/min; detección: 230 nm]. A partir de 1,25 g mezcla de diaestereómeros se aislaron en primera instancia en forma levemente impura, 298 mg del diaestereómero 1 y 400 mg del diaestereómero 2. Después de purificación ulterior mediante RP-HPLC preparativa (metanol/agua-eluyente) se obtuvieron 200 mg de diaestereómero puro 1 (*Ejemplo 70*) y 202 mg de diaestereómero puro 2 (*Ejemplo 71*).

Ejemplo 70

- 25 Ácido (+)-1-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]bencil]-2,2-difluorociclopropano-carboxílico (*diaestereómero 1*)



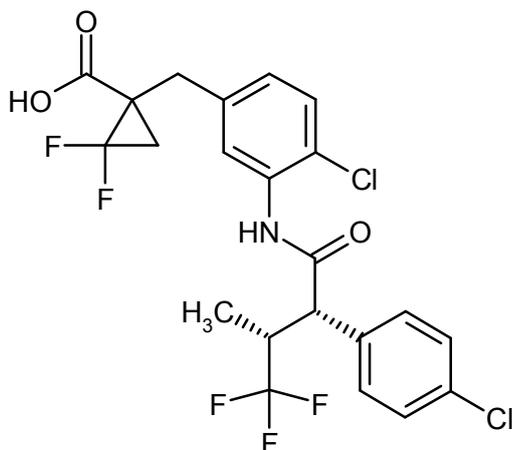
CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,20 min; m/z = 510 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,76-1,95 (m, 1H), 1,99-2,21 (m, 1H), 2,70 (d, 1H), 3,34-3,41 (m, 1H), 4,12 (d, 1H), 7,01-7,11 (m, 1H), 7,30-7,56 (m, 6H), 9,86 (s, 1H), 13,28 (s a., 1H).

5 [α]_D²⁰ = +64,1°, c = 0,48, cloroformo.

Ejemplo 71

Ácido (+)-1-(4-cloro-3-(((2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)benzil)-2,2-difluorociclopropano-carboxílico (*diastereómero 2*)



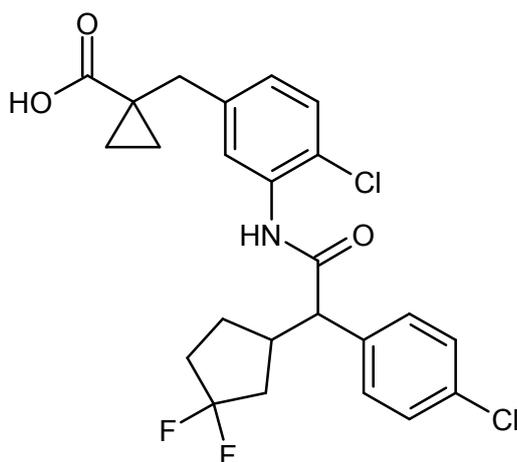
10 CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,20 min; m/z = 510 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,79-1,95 (m, 1H), 2,11-2,22 (m, 1H), 2,70 (d, 1H), 3,34-3,40 (m, 1H, cubierto), 4,11 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,42-7,54 (m, 5H), 9,86 (s, 1H), 13,25 (s a., 1H).

[α]_D²⁰ = +32,3°, c = 0,530, cloroformo.

Ejemplos 72 – 75

15 Ácido 1-(4-cloro-3-(((4-clorofenil)(3,3-difluorociclopentil)acetil]amino)benzil)-ciclopropanocarboxílico (*isómero 1 – 4*)



5 Se continuaron separando 340 mg (0,63 mmol) de la mezcla de diaestereómeros del ácido 1-(4-cloro-3-[[4-clorofenil](3,3-difluorociclopentil)acetil]amino)benzilciclopropanocarboxílico (Ejemplo 35) mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; agente de elución: isohexano/etanol 80:20 (v/v); caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 35 $^{\circ}$ C]. Se obtuvieron cuatro isómeros diferentes:

Ejemplo 72 (isómero 1):

Rendimiento: 56 mg

10 Tr = 7,31 min; pureza química >99 %; >99 % de ee; >99 % de ed
[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/etanol 80:20 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 $^{\circ}$ C].

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,22 min; m/z = 480/482 (M-H)⁻.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,75-0,83 (m, 2H), 1,06-1,13 (m, 2H), 1,52-1,71 (m, 2H), 1,79-1,96 (m, 1H), 1,97-2,31 (m, 3H), 2,76-2,93 (m, 1H), 2,82 (s, 2H), 3,77 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,38-7,49 (m, 5H), 9,77 (s, 1H), 11,95-12,30 (s a., 1H).

Ejemplo 73 (isómero 2):

Rendimiento: 48 mg

20 Tr = 8,03 min; pureza química >98,5 %; >99 % de ee; >98 % de ed
[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/etanol 80:20 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 $^{\circ}$ C].

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,23 min; m/z = 480/482 (M-H)⁻.

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,76-0,84 (m, 2H), 1,06-1,13 (m, 2H), 1,12-1,36 (m, 1H), 1,44-1,58 (m, 1H), 1,83-2,20 (m, 3H), 2,26-2,43 (m, 1H), 2,75-2,91 (m, 1H), 2,83 (s, 2H), 3,74 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,39-7,50 (m, 5H), 9,74 (s, 1H), 11,90-12,38 (s a., 1H).

Ejemplo 74 (isómero 3):

Rendimiento: 57 mg

30 Tr = 9,94 min; pureza química >99 %; >99 % de ee; >99 % de ed
[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/etanol 80:20 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 $^{\circ}$ C].

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,23 min; m/z = 480/482 (M-H)⁻.

RMN de ¹H: véase Ejemplo 73.

Ejemplo 75 (isómero 4):

Rendimiento: 68 mg

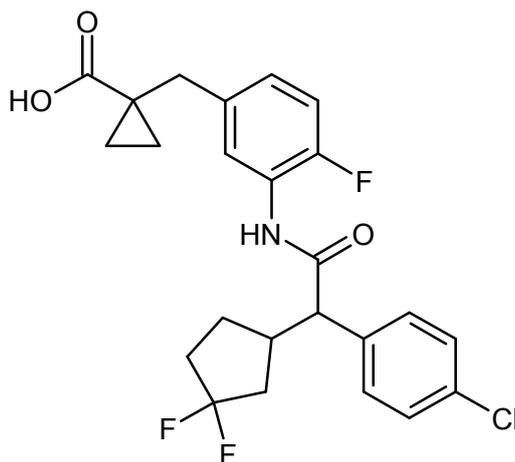
Tr = 10,79 min; pureza química >99 %; >99 % de ee; >99 % de ed
[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/etanol 80:20 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C].

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,22 min; m/z = 480/482 (M-H)⁻.

5 RMN de ¹H: véase Ejemplo 72.

Ejemplos 76 – 79

Ácido 1-(3-[[[4-clorofenil](3,3-difluorociclopentil)acetil]amino]-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxílico (*isómero 1 – 4*)



10 Se continuaron separando 1310 mg (2,81 mmol) de la mezcla de diaestereómeros del ácido 1-(3-[[[4-clorofenil](3,3-difluorociclopentil)acetil]amino]-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 34) mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 20 mm; agente de elución: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 75:25 (v/v); caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C]. El pico1 y el pico 2 se continuaron separando en la misma columna con la composición de eluyentes isohexano/(etanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 75:25 (v/v) en las condiciones que por lo demás
15 fueron iguales. Se obtuvieron cuatro diferentes isómeros:

Ejemplo 76 (*isómero 1*):

Rendimiento: 245 mg

20 Tr = 5,93 min; pureza química >99 %; >99 % de ee; >99 % de ed
[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 75:25 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40 °C].

Tr = 6,39 min; pureza química >99 %; >99 % de ee; >99 % de ed
[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/(etanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 75:25 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40 °C].

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,35 min; m/z = 464/466 (M-H)⁻.

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,75-0,83 (m, 2H), 1,05-1,13 (m, 2H), 1,50-1,68 (m, 2H), 1,79-1,94 (m, 1H), 1,95-2,04 (m, 1H), 2,06-2,30 (m, 2H), 2,76-2,92 (m, 1H), 2,81 (s, 2H), 3,77 (d, 1H), 6,99-7,06 (m, 1H), 7,07-7,16 (m, 1H), 7,38-7,47 (m, 4H), 7,61-7,67 (m, 1H), 9,94 (s, 1H), 11,70-12,50 (s a., 1H).

Ejemplo 77 (*isómero 2*):

Rendimiento: 210 mg

30 Tr = 6,09 min; pureza química >99 %; >99 % de ee; >98,5 % de ed
[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 75:25 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40 °C].

Tr = 6,93 min; pureza química >99 %; >99 % de ee; >98,5 % de ed
[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 µm, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/(etanol + 0,2 % de ácido

trifluoroacético + 1 % de agua) 75:25 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40 °C].

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,35 min; m/z = 464/466 (M-H)⁻.

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,75-0,83 (m, 2H), 1,05-1,13 (m, 2H), 1,20-1,35 (m, 1H), 1,43-1,56 (m, 1H), 1,79-2,20 (m, 3H), 2,23-2,39 (m, 1H), 2,75-2,89 (m, 1H), 2,81 (s, 2H), 3,74 (d, 1H), 7,00-7,06 (m, 1H), 7,07-7,15 (m, 1H), 7,38-7,48 (m, 4H), 7,59-7,66 (m, 1H), 9,89 (s, 1H), 11,44-12,68 (s a., 1H).

Ejemplo 78 (isómero 3):

Rendimiento: 224 mg

Tr = 6,65 min; pureza química >99 %; >98,7 % de ee; >99 % de ed

10 [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 75:25 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40 °C].

Tr = 6,35 min; pureza química >99 %; >98,7 % de ee; >99 % de ed

[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/(etanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 75:25 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40 °C].

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,35 min; m/z = 464/466 (M-H)⁻.

15 RMN de ¹H: véase Ejemplo 77.

Ejemplo 79 (isómero 4):

Rendimiento: 276 mg

Tr = 8,81 min; pureza química >98,5 %; >99 % de ee; >99 % de ed

20 [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 75:25 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40 °C].

Tr = 7,20 min; pureza química 99 %; >98,7 % de ee; >99 % de ed

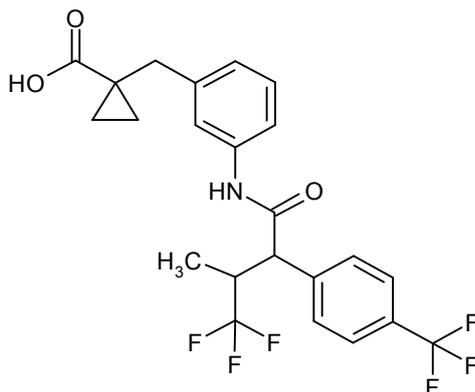
[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/(etanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 75:25 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40 °C].

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,35 min; m/z = 464/466 (M-H)⁻.

25 RMN de ¹H: véase Ejemplo 76.

Ejemplo 80 y Ejemplo 81

Ácido 1-[3-({4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]butanoil}amino)-bencil]ciclopropanocarboxílico (*isómero 1 y 2*)



30 Se continuaron separando 120 mg (0,25 mmol) de la mezcla de diaestereómeros del ácido 1-[3-({4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)fenil]butanoil}amino)bencil]-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 36) mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralcel OD-H, 5 μm, 250 mm x 20 mm; agente de elución: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 88:12 (v/v); caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C]. Se obtuvieron dos isómeros diferentes:

Ejemplo 80 (isómero 1):

Rendimiento: 40 mg

Tr = 6,10 min; pureza química >97 %; >99 % de ee

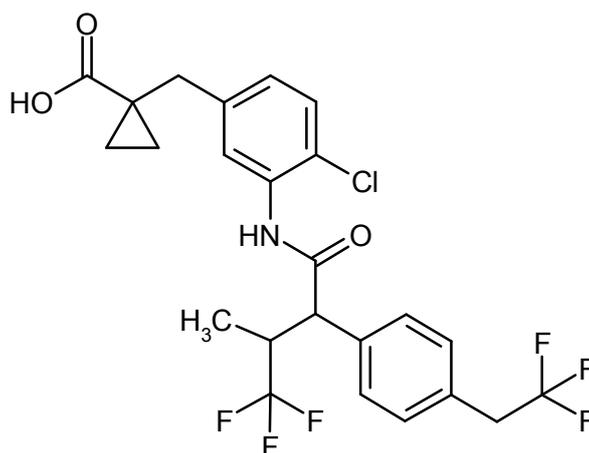
5 [columna: Daicel Chiralcel OD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 90:10 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C].CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,21 min; m/z = 474 (M+H)⁺.**Ejemplo 81 (isómero 2):**

Rendimiento: 42 mg

Tr = 6,95 min; pureza química >99 %; >98 % de ee

10 [columna: Daicel Chiralcel OD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 90:10 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C].CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,21 min; m/z = 474 (M+H)⁺.**Ejemplo 82 y Ejemplo 83**

15 Ácido 1-[4-cloro-3-({4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoretil)fenil]butanoil}-amino)encil]-ciclopropanocarboxílico (enantiómero 1 y 2)

20 Se separaron 120 mg (0,23 mmol) de la mezcla racémica del ácido 1-[4-cloro-3-({4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoretil)fenil]butanoil}amino)encil]-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 46) mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; agente de elución: isohexano/etanol 85:15 (v/v); caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 45 °C].**Ejemplo 82 (enantiómero 1):**

Rendimiento: 55 mg

Tr = 4,23 min; pureza química 97,5 %; 99 % de ee

25 [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/(etanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 85:15 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 45 °C].CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,20 min; m/z = 520/522 (M-H)⁻.[α]_D²⁰ = +85,3°, c = 0,31, metanol.**Ejemplo 83 (enantiómero 2):**

Rendimiento: 56 mg

30 Tr = 7,45 min; pureza química 99 %; 99 % de ee

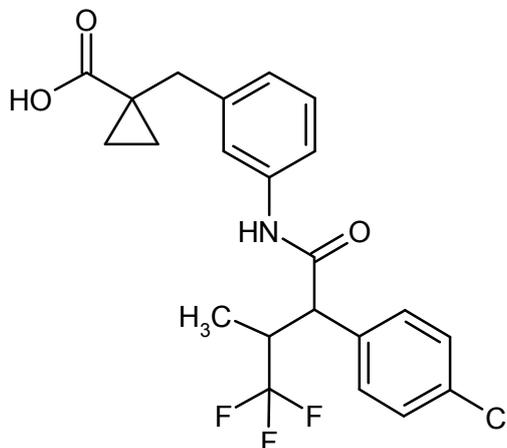
[columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/(etanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 85:15 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 45 °C].

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,20 min; m/z = 520/522 (M-H)⁻.

$[\alpha]_D^{20} = -78^\circ$, c = 0,255, metanol.

Ejemplo 84 y Ejemplo 85

Ácido 1-(3-[[2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]bencil)-ciclopropanocarboxílico (*enantiómero 1 y 2*)



5

Se separaron 400 mg (0,91 mmol) de la mezcla racémica del ácido 1-(3-[[2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]bencil)ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 45) mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; agente de elución: isohexano/(etanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 90:10 (v/v); caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C]:

10

Ejemplo 84 (*enantiómero 1*):

Rendimiento: 247 mg (aún contiene restos de disolventes)

Tr = 7,42 min; >99 % de ee

[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/(etanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 90:10 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25 °C].

15

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,20 min; m/z = 438/440 (M-H)⁻.

$[\alpha]_D^{20} = +60,8^\circ$, c = 0,35, metanol.

Ejemplo 85 (*enantiómero 2*):

Rendimiento: 288 mg (aún contiene restos de disolventes)

20

Tr = 9,18 min; >99 % de ee

[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/(etanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 90:10 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25 °C].

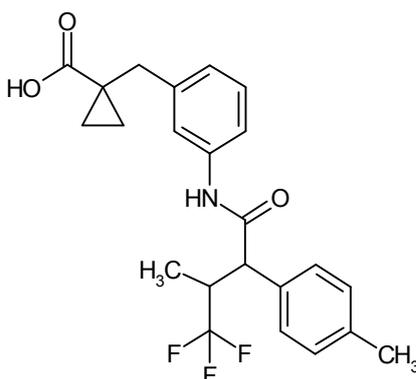
CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,20 min; m/z = 438/440 (M-H)⁻.

$[\alpha]_D^{20} = -58,1^\circ$, c = 0,37, metanol.

25

Ejemplo 86 y Ejemplo 87

Ácido 1-(3-[[4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilfenil)butanoil]amino]bencil)-ciclopropanocarboxílico (*enantiómero 1 y 2*)



5 Se separaron 339 mg (0,81 mmol) de la mezcla racémica del ácido 1-(3-[[4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metil-fenil)butanoil]amino]bencil)ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 47) mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; agente de elución: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 75:25 (v/v); caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40 °C]:

Ejemplo 86 (enantiómero 1):

Rendimiento: 192 mg (aún contiene restos de disolventes)

Tr = 4,40 min; >99 % de ee

10 [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 75:25 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25 °C].

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,16 min; m/z = 418 (M-H)⁻.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,67-0,89 (m, 5H), 1,03-1,17 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,82 (s, 2H), 3,25-3,44 (m, 1H), 3,77 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,16 (d, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 10,12 (s, 1H), 11,00-12,95 (s a., 1H).

Ejemplo 87 (enantiómero 2):

Rendimiento: 168 mg (aún contiene restos de disolventes)

Tr = 5,10 min; >99 % de ee

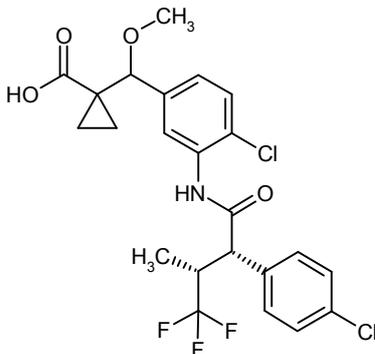
20 [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 75:25 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25 °C].

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,16 min; m/z = 418 (M-H)⁻.

RMN de ¹H: véase Ejemplo 86.

Ejemplo 88

25 Ácido 1-[(4-cloro-3-[[2*S*,3*R*]-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)-(metoxi)metil]-ciclopropanocarboxílico (mezcla de diaestereómeros)



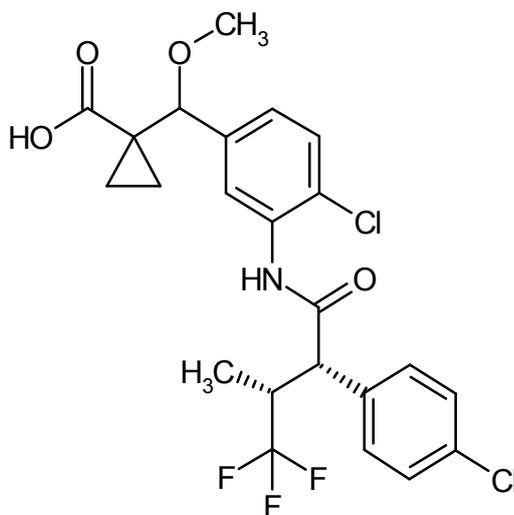
Se disolvieron 151 mg (0,269 mmol) de 1-[(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)(metoxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (como mezcla de diaestereómeros) en 2,9 ml de diclorometano y a TA se añadieron 1,0 ml de TFA. La mezcla de reacción después de 30 min a TA se concentró a una presión reducida y el residuo se secó a alto vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante RP-HPLC (eluyente acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 87 mg (64 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,44 min; m/z = 521 (M+NH₄)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): *ambos diaestereómeros*: δ [ppm] = 0,37-0,45 (m, 1H), 0,80 (d, 3H), 0,82-1,05 (m, 3H), 3,13/3,14 (cada s, conj. 3H), 4,13 (d, 1H), 4,87 (s, 1H), 6,98-7,16 (m, 1H), 7,36-7,55 (m, 6H), 9,91 (s, 1H).

Ejemplo 89 y Ejemplo 90

10 Ácido (+)-1-[(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)(metoxi)metil]ciclopropanocarboxílico (*diaestereómero 1 y 2*)



15 La mezcla de diaestereómeros anteriormente obtenida del ácido 1-[(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)(metoxi)metil]-ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 88) se continuó separando mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,40 ml; temperatura: 25 °C; eluyente: 90 % de isohexano / 10 % de isopropanol; caudal: 15 ml/min; detección: 220 nm]. De 63 mg de mezcla de diaestereómeros se obtuvieron 26 mg de un diaestereómero 1 (*Ejemplo 89*) y 34 mg de un diaestereómero 2 (*Ejemplo 90*).

Ejemplo 89 (diaestereómero 1):

20 CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,22 min; m/z = 502 (M-H)⁻.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,35-0,50 (m, 1H), 0,80 (d, 3H), 0,83-1,05 (m, 3H), 3,13 (s, 3H), 4,13 (d, 1H), 4,86 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,38-7,54 (m, 6H), 9,91 (s, 1H), 12,33 (s a., 1H).

[α]_D²⁰ = +28°, c = 0,255, cloroformo.

Ejemplo 90 (diaestereómero 2):

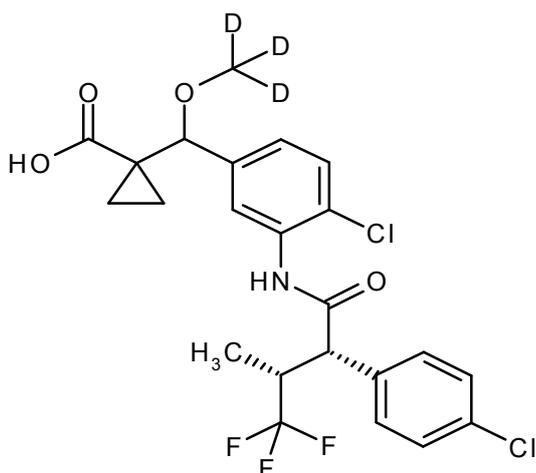
25 CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,22 min; m/z = 502 (M-H)⁻.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,36-0,52 (m, 1H), 0,80 (d, 3H), 0,82-1,04 (m, 3H), 3,14 (s, 3H), 4,13 (d, 1H), 4,86 (s, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,44-7,52 (m, 5H), 9,91 (s, 1H), 12,35 (s a., 1H).

[α]_D²⁰ = +66°, c = 0,240, cloroformo.

Ejemplo 91

30 Ácido 1-[(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)(trideuterometoxi)metil]ciclopropanocarboxílico (*mezcla de diaestereómeros*)



5 Se disolvieron 885 mg (1,57 mmol) de 1-[(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-fenil](trideutero-metoxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (como mezcla de diaestereómeros) en 2 ml de diclorometano y se añadieron a TA 2,4 ml de TFA. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a TA, luego se concentró a una presión reducida y el residuo se secó a alto vacío. El producto bruto obtenido se purificó mediante RP-HPLC (metanol/ agua-eluyente). Se obtuvieron 456 mg (57 % del valor teórico) del compuesto objetivo.

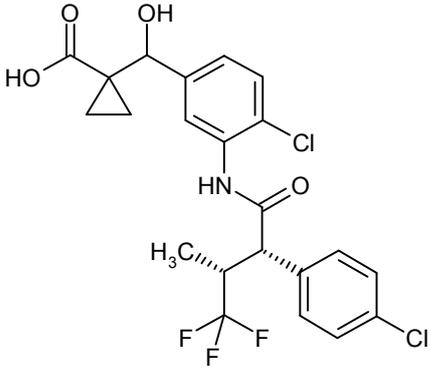
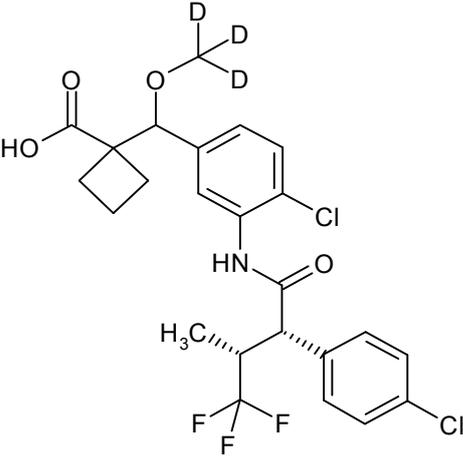
CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,22 min; m/z = 505/507 (M-H)⁻.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,41-0,49 (m, 1H), 0,80 (d, 3H), 0,83-1,04 (m, 3H), 3,29-3,45 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,13 (d, 1H), 4,86 (s, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,39-7,51 (m, 6H), 9,91 (s, 1H), 12,21-12,51 (s a., 1H).

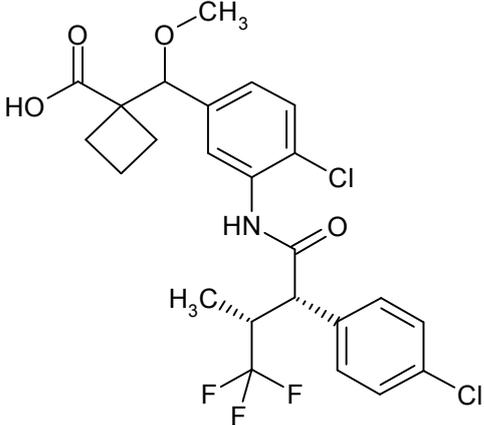
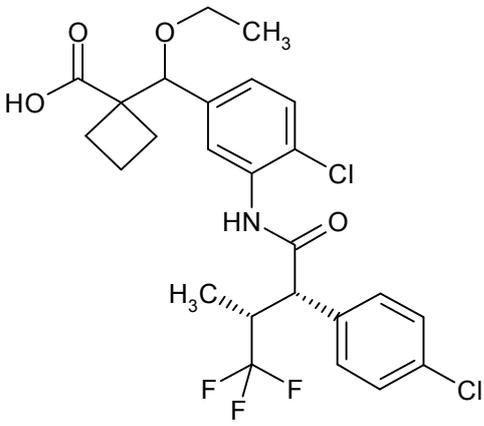
Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con las instrucciones generales 8:

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
92	<p>Ácido 1-[(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)fenil]-(etoxi)metil]ciclopropanocarboxílico (mezcla de diaestereómeros)</p> <p>a partir de 1-[(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-fenil](etoxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 7): Tr = 1,29 min; m/z = 516/518 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,39-0,49 (m, 1H), 0,80 (d, 3H), 0,83-0,96 (m, 2H), 0,97-1,08 (m, 4H), 3,21-3,46 (m, 3H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,13 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,43-7,51 (m, 5H), 9,90 (d, 1H), 12,22-12,42 (s a., 1H).</p>

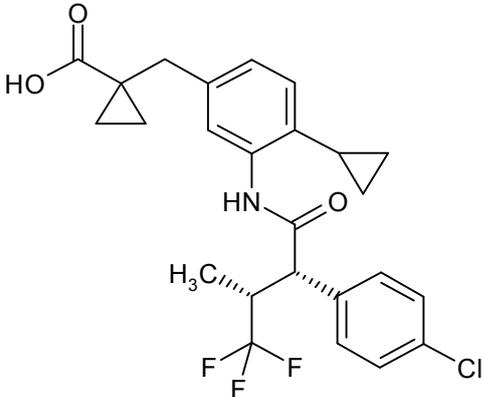
(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
<p>93</p>	<p>Ácido 1-[(4-cloro-3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-(hidroxi)metil]ciclopropanocarboxílico (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p>  <p>a partir de 1-[(4-cloro-3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-(hidroxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p> <p>o como producto secundario de la escisión del éster de 1-[(4-cloro-3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-(etoxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 7): Tr = 1,11 min; m/z = 488/490 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,65-0,75 (m, 1H), 0,80 (d, 3H), 0,88-0,96 (m, 1H), 0,96-1,06 (m, 2H), 3,28-3,45 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,11 (d, 1H), 5,06 (s, 1H), 5,42 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,43-7,50 (m, 4H), 7,53 (dd, 1H), 9,85 (s, 1H), 12,18 (s, 1H).</p>
<p>94</p>	<p>Ácido 1-[(4-cloro-3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)(trideutero-metoxi)metil]ciclobutanocarboxílico (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p>  <p>a partir de 1-[(4-cloro-3-[(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)(trideutero-metoxi)metil]ciclobutanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,26 min; m/z = 519/521 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,28-1,41 (m, 1H), 1,57-1,71 (m, 1H), 1,98-2,30 (m, 4H), 3,26-3,45 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,15 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,41-7,51 (m, 5H), 7,54 (d, 1H), 9,90 (s, 1H), 12,33 (s a., 1H).</p>

(continuación)

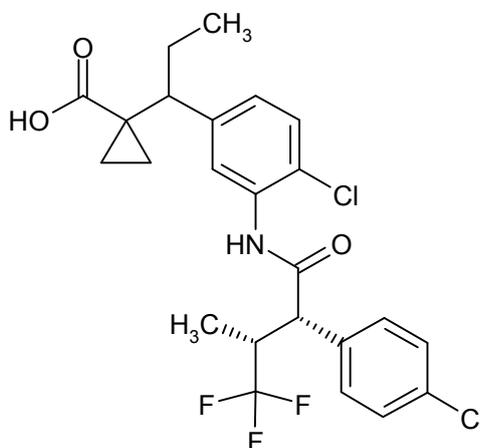
Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
<p>95</p>	<p>Ácido 1-[(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)fenil]-(metoxi)metil]ciclobutanocarboxílico (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p>  <p>a partir de 1-[(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)fenil]-(metoxi)metil]ciclobutanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,23 min; m/z = 516/518 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,28-1,41 (m, 1H), 1,57-1,71 (m, 1H), 1,97-2,30 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 3,26-3,45 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,15 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,40-7,51 (m, 5H), 7,54 (d, 1H), 9,90 (s, 1H), 12,12-12,53 (s a., 1H).</p>
<p>96</p>	<p>Ácido 1-[(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)fenil]-(etoxi)metil]ciclobutanocarboxílico (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p>  <p>a partir de 1-[(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)fenil]-(etoxi)metil]ciclobutanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,32 min; m/z = 530/532 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,03-1,10 (m, 3H), 1,27-1,41 (m, 1H), 1,56-1,70 (m, 1H), 1,97-2,29 (m, 4H), 3,23-3,46 (m, 3H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,14 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,39-7,51 (m, 5H), 7,56 (dd, 1H), 9,89 (s, 1H), 12,27-12,39 (s a., 1H).</p>

(continuación)

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
97	<p>Ácido 1-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-ciclopropil-bencil)ciclopropanocarboxílico</p>  <p>a partir de 1-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-ciclopropilbencil)ciclopropanocarboxilato de terc-butilo</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,20 min; m/z = 478/480 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,28-0,35 (m, 1H), 0,39-0,47 (m, 1H), 0,54-0,68 (m, 2H), 0,70-0,78 (m, 2H), 0,81 (d, 3H), 1,02-1,11 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 1H), 2,79 (s, 2H), 3,28-3,45 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,01 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,39-7,52 (m, 4H), 9,67 (s, 1H), 12,10 (s a., 1H).</p>

Ejemplo 98

5 Ácido 1-[1-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)propil]ciclopropanocarboxílico (mezcla de diaestereómeros)



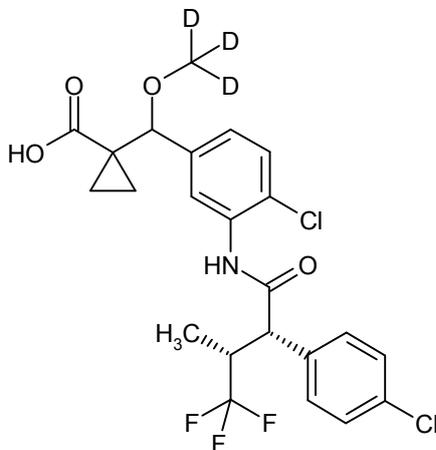
10 Se disolvieron 79 mg (0,15 mmol) de 1-[1-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)propil]ciclopropanocarboxilato de metilo (como mezcla de diaestereómeros) en 3 ml de ácido acético, se añadieron 1,5 ml de ácido clorhídrico concentrado, se calentó a 100 °C y se agitó durante 12 h a esta temperatura. A continuación la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a una presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante RP-HPLC preparativa (eluyente metanol/agua 7:3). Se obtuvieron así 36 mg del compuesto objetivo (43 % del valor teórico).

CL-EM (Procedimiento 7): Tr = 1,33 min; m/z = 500/502 (M-H)⁻.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): *ambos diaestereómeros*: δ [ppm] = 0,47-0,58 (m, 1H), 0,68-0,77 (m, 4H), 0,80 (d, 3H), 0,93-1,06 (m, 2H), 1,65-1,89 (m, 2H), 2,65-2,76 (m, 1H), 3,27-3,45 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,12 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,39-7,50 (m, 5H), 9,84 (s, 1H), 12,00-12,23 (s a., 1H).

Ejemplo 99 y Ejemplo 100

Ácido (+)-1-[(4-cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino]fenil)(trideutero-metoxi)metil]ciclopropanocarboxílico (*diaestereómero 1 y 2*)



- 5 Se continuaron separando 430 mg (0,76 mmol) de la mezcla de diaestereómeros de ácido 1-[(4-cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)-(trideutero-metoxi)metil]ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 91) mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; agente de elución: isohexano/Isopropanol 90:10 (v/v); caudal: 20 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 25 °C]:

Ejemplo 99 (*diaestereómero 1*):

- 10 Rendimiento: 180 mg

Tr = 6,51 min; pureza química >99 %; >99 % de ed

[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4 mm; agente de elución: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético) 90:10 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25 °C].

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,18 min; m/z = 505/507 (M-H)⁻.

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,42-0,49 (m, 1H), 0,80 (d, 3H), 0,83-0,90 (m, 1H), 0,90-0,97 (m, 1H), 0,97-1,04 (m, 1H), 3,30-3,47 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,13 (d, 1H), 4,85 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,43-7,51 (m, 5H), 9,91 (s, 1H), 12,22-12,44 (s a., 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +54,0^\circ$, c = 0,51, cloroformo.

Ejemplo 100 (*diaestereómero 2*):

- 20 Rendimiento: 215 mg

Tr = 7,68 min; pureza química >99 %; >99 % de ed

[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4 mm; agente de elución: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético) 90:10 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25 °C].

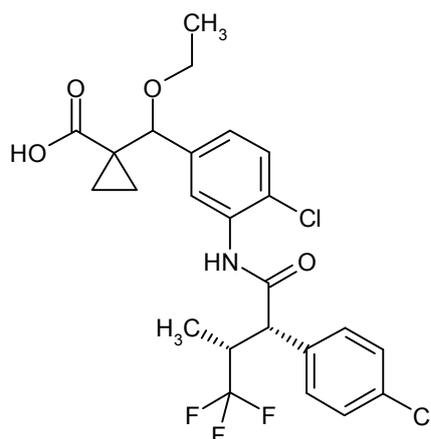
CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,18 min; m/z = 505/507 (M-H)⁻.

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,41-0,48 (m, 1H), 0,80 (d, 3H), 0,83-0,96 (m, 1H), 0,97-1,06 (m, 1H), 3,29-3,49 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,14 (d, 1H), 4,86 (s, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,43-7,52 (m, 5H), 9,91 (s, 1H), 12,08-12,54 (s a., 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +96,4^\circ$, c = 0,47, cloroformo.

Ejemplo 101 y Ejemplo 102

- 30 Ácido 1-[(4-cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)(etoxi)metil]ciclopropanocarboxílico (*diaestereómero 1 y 2*)



5 Se continuaron separando 130 mg (0,25 mmol) de la mezcla de diaestereómeros de ácido 1-[(4-cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)(etoxi)-metil]ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 92) mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; agente de elución: isohexano/Isopropanol 93:7 (v/v); caudal: 20 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 25 °C]:

Ejemplo 101 (diaestereómero 1):

Rendimiento: 56 mg (aún contiene restos de disolventes)

Tr = 5,79 min; >99 % de ed

10 [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4 mm; agente de elución: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético) 90:10 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25 °C].

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,27 min; m/z = 516/518 (M-H)⁻.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,41-0,50 (m, 1H), 0,80 (d, 3H), 0,83-0,89 (m, 1H), 0,89-0,96 (m, 1H), 0,97-1,07 (m, 1H), 1,04 (t, 3H), 3,21-3,46 (m, 3H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,13 (d, 1H), 4,96 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,43-7,51 (m, 5H), 9,89 (s, 1H), 12,29 (s a., 1H).

15 $[\alpha]_D^{20} = +54,0^\circ$, c = 0,42, cloroformo.

Ejemplo 102 (diaestereómero 2):

Rendimiento: 77 mg (aún contiene restos de disolventes)

Tr = 6,17 min; >96 % de ed

20 [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4 mm; agente de elución: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético) 90:10 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25 °C].

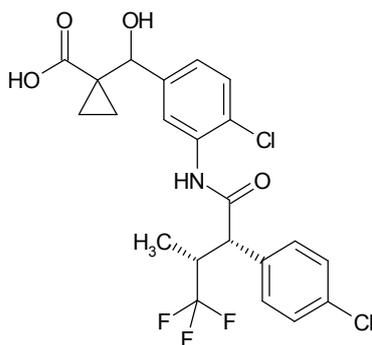
CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,27 min; m/z = 516/518 (M-H)⁻.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,40-0,47 (m, 1H), 0,80 (d, 3H), 0,83-0,95 (m, 2H), 0,97-1,10 (m, 1H), 1,05 (t, 3H), 3,21-3,46 (m, 3H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,13 (d, 1H), 4,97 (s, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,44-7,51 (m, 5H), 9,90 (s, 1H), 12,17-12,40 (s a., 1H).

25 $[\alpha]_D^{20} = +93,6^\circ$, c = 0,405, cloroformo.

Ejemplo 103 y Ejemplo 104

Ácido 1-[(4-cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino]fenil)(hidroxi)-metil]ciclopropanocarboxílico (diaestereómero 1 y 2)



5 Se continuó separando 850 mg (1,73 mmol) de la mezcla de diaestereómeros de ácido 1-[(4-cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)fenil](hidroxi)-metil]ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 93) mediante cromatografía líquida supercrítica (SFC) en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; agente de elución: dióxido de carbono/metanol 70:30 (v/v); caudal: 100 ml/min; presión: 12000 kPa; temperatura: 40 °C; detección UV: 210 nm]:

Ejemplo 103 (diaestereómero 1):

Rendimiento: 271 mg

10 Tr = 11,44 min; pureza química >95 %; >99 % de ed
[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/(metanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético) 90:10 (v/v); caudal: 1,5 ml/min; detección UV: 210 nm; temperatura: 30 °C].

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,32 min; m/z = 488/490 (M-H)⁻.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,65-0,74 (m, 1H), 0,80 (d, 3H), 0,87-0,94 (m, 1H), 0,96-1,05 (m, 2H), 3,27-3,45 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,11 (d, 1H), 5,06 (s, 1H), 5,76 (s, aproximadamente 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,41-7,50 (m, 4H), 7,52 (d, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,75-12,64 (s a., aproximadamente 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +96,1^\circ$, c = 0,47, cloroformo.

Ejemplo 104 (diaestereómero 2):

Rendimiento: 290 mg

20 Tr = 15,24 min; pureza química >96 %; >99 % de ed
[columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/(metanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético) 90:10 (v/v); caudal: 1,5 ml/min; detección UV: 210 nm; temperatura: 30 °C].

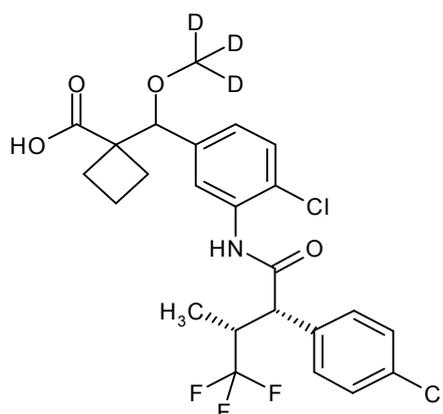
CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,32 min; m/z = 488/490 (M-H)⁻.

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,64-0,73 (m, 1H), 0,80 (d, 3H), 0,88-0,96 (m, 1H), 0,96-1,05 (m, 2H), 3,26-3,44 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,11 (d, 1H), 5,05 (s, 1H), 5,76 (s, aproximadamente 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,42-7,50 (m, 4H), 7,54 (d, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,52-12,80 (s a., aproximadamente 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +57,3^\circ$, c = 0,465, cloroformo.

Ejemplo 105 y Ejemplo 106

30 Ácido 1-[(4-cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino)fenil](trideutero-metoxi)metil]ciclobutanocarboxílico (diaestereómero 1 y 2)



5 Se continuaron separando 260 mg (0,50 mmol) de la mezcla de diaestereómeros de ácido 1-{(4-cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-trideutero-metoximetil]ciclobutanocarboxílico (Ejemplo 94) mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; agente de elución: isohexano/Isopropanol 92:8 (v/v); caudal: 11 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 23 °C]:

Ejemplo 105 (diaestereómero 1):

Rendimiento: 127 mg

Tr = 8,28 min; pureza química >99 %; >99 % de ed

10 [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 90:10 (v/v); caudal: 0,8 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25 °C].

CL-EM (Procedimiento 7): Tr = 1,29 min; m/z = 519/521 (M-H)⁻.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,28-1,41 (m, 1H), 1,57-1,71 (m, 1H), 1,99-2,20 (m, 3H), 2,20-2,30 (m, 1H), 3,30-3,47 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,15 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,44-7,51 (m, 4H), 7,54 (d, 1H), 9,91 (s, 1H), 12,24-12,45 (s a., 1H).

15 $[\alpha]_D^{20} = +25,4^\circ$, c = 0,41, cloroformo.

Ejemplo 106 (diaestereómero 2):

Rendimiento: 94 mg

Tr = 9,05 min; pureza química >99 %; >98 % de ed

20 [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 90:10 (v/v); caudal: 0,8 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25 °C].

CL-EM (Procedimiento 7): Tr = 1,29 min; m/z = 519/521 (M-H)⁻.

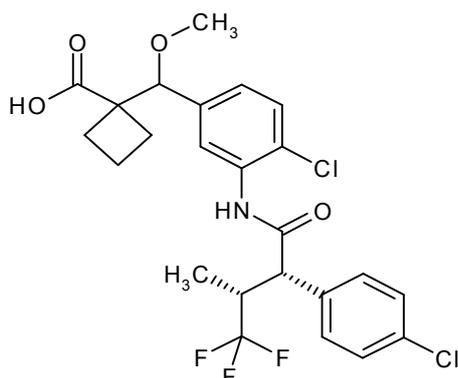
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,27-1,40 (m, 1H), 1,57-1,71 (m, 1H), 1,98-2,19 (m, 3H), 2,19-2,29 (m, 1H), 3,27-3,50 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,15 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,41-7,51 (m, 5H), 7,54 (d, 1H), 9,90 (s, 1H), 12,21-12,47 (s a., 1H).

25 $[\alpha]_D^{20} = +54,0^\circ$, c = 0,51, cloroformo.

Ejemplo 107 y Ejemplo 108

Ácido 1-[(4-cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino}fenil)(metoxi)-metil]ciclobutanocarboxílico (diaestereómero 1 y 2)

30



5 Se continuaron separando 220 mg (0,44 mmol) de la mezcla de diaestereómeros de ácido 1-[(4-cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)(metoxi)-metil]ciclobutanocarboxílico (Ejemplo 95) mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak IC, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; agente de elución: isohexano/isopropanol 92:8 (v/v); caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C]:

Ejemplo 107 (diaestereómero 1):

Rendimiento: 113 mg

Tr = 5,59 min; pureza química >96,5 %; >99 % de ed

10 [columna: Daicel Chiralpak IC, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 95:5 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25 °C].

CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,49 min; m/z = 516/518 (M-H)⁻.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,28-1,41 (m, 1H), 1,57-1,71 (m, 1H), 1,99-2,30 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 3,29-3,46 (m, 1H), 4,15 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,41-7,51 (m, 5H), 7,54 (d, 1H), 9,90 (s, 1H), 12,03-12,68 (s a., 1H).

15 $[\alpha]_D^{20} = +25,4^\circ$, c = 0,41, cloroformo.

Ejemplo 108 (diaestereómero 2):

Rendimiento: 98 mg

Tr = 6,27 min; pureza química >99 %; >99 % de ed

20 [columna: Daicel Chiralpak IC, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/ (isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 95:5 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25 °C].

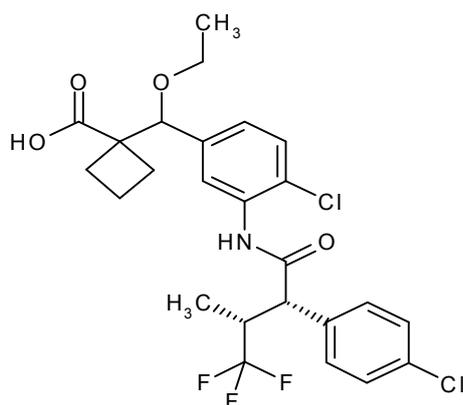
CL-EM (Procedimiento 4): Tr = 1,49 min; m/z = 516/518 (M-H)⁻.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,27-1,41 (m, 1H), 1,57-1,71 (m, 1H), 1,98-2,29 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 3,27-3,45 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,15 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,41-7,51 (m, 5H), 7,54 (d, 1H), 9,90 (s, 1H), 12,02-12,62 (s a., 1H).

25 $[\alpha]_D^{20} = +54,0^\circ$, c = 0,51, cloroformo.

Ejemplo 109 y Ejemplo 110

Ácido 1-[(4-cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)(etoxi)-metil]ciclobutanocarboxílico (diaestereómero 1 y 2)



5 Se continuaron separando 255 mg (0,48 mmol) de la mezcla de diaestereómeros de ácido 1-[(4-cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil](etoxi)metil]ciclobutanocarboxílico (Ejemplo 96) mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Chiralcel OZ-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; agente de elución: isohexano/Isopropanol 95:5 (v/v); caudal: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25 °C]:

Ejemplo 109 (diaestereómero 1):

Rendimiento: 77 mg

Tr = 5,35 min; pureza química >98 %; >98,5 % de ed

10 [columna: Chiralcel OZ-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 95:5 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25 °C].

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,29 min; m/z = 530/532 (M-H)⁻.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,06 (t, 3H), 1,28-1,41 (m, 1H), 1,56-1,70 (m, 1H), 1,97-2,29 (m, 4H), 3,28 (c, 2H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 3,33-3,45 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,14 (d, 1H), 4,48 (s, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,44-7,50 (m, 4H), 7,53-7,57 (m, 1H), 9,89 (s, 1H), 12,33 (s a., 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +38,7^\circ$, c = 0,51, cloroformo.

Ejemplo 110 (diaestereómero 2):

Rendimiento: 60 mg

Tr = 5,77 min; pureza química >98 %; >97,8 % de ed

20 [columna: Chiralcel OZ-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 95:5 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25 °C].

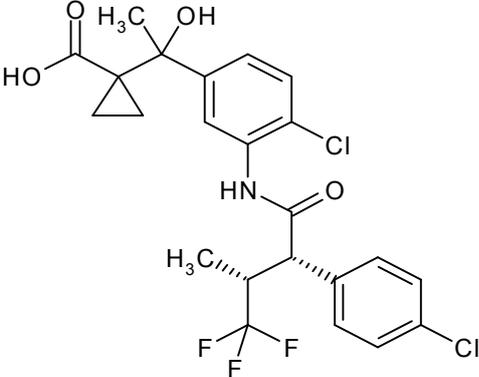
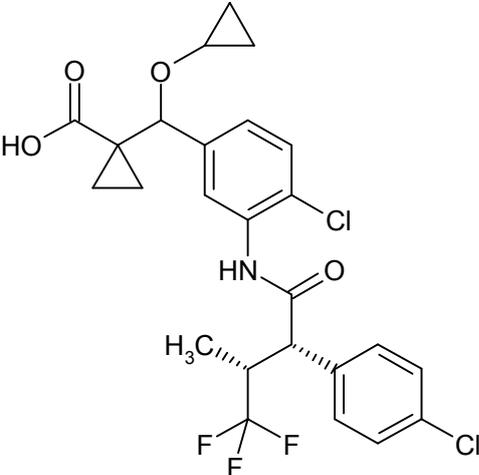
CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,30 min; m/z = 530/532 (M-H)⁻.

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,07 (t, 3H), 1,27-1,40 (m, 1H), 1,56-1,69 (m, 1H), 1,96-2,29 (m, 4H), 3,28 (c, 2H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 3,32-3,47 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,14 (d, 1H), 4,49 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,44-7,50 (m, 4H), 7,57 (d, 1H), 9,89 (s, 1H), 12,33 (s a., 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +109,3^\circ$, c = 0,415, cloroformo.

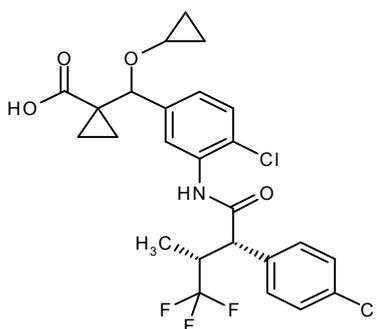
Los dos siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el procedimiento general 8:

30

Ejemplo	Nombre / Estructura / Educto	Datos analíticos
111	<p>Ácido 1-[1-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-1-hidroxi-etil]ciclopropanocarboxílico (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p>  <p>a partir de 1-[1-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-1-hidroxi-etil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,12 min; m/z = 502/504 (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 0,96-1,12 (m, 3H), 1,20-1,31 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 3,28-3,45 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,11 (d, 1H), 4,64-5,51 (s a., aproximadamente 1H), 7,25-7,36 (m, 2H), 7,42-7,51 (m, 4H), 7,70-7,75 (m, 1H), 9,83 (s, 1H), 11,40-12,40 (s a., aproximadamente 1H).</p>
(112)	<p>Ácido 1-[(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)-(ciclopropiloxi)metil]ciclopropanocarboxílico (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p>  <p>a partir de 1-[(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino]fenil)-(ciclopropiloxi)metil]ciclopropanocarboxilato de terc-butilo (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p>	<p>CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,28 min; m/z = 528/530 (M-H)⁻.</p>

Ejemplo 113 y Ejemplo 114

Ácido 1-[(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)-(ciclopropiloxi)metil]ciclopropanocarboxílico (*diaestereómero 1 y 2*)



Se continuaron separando 58 mg (0,11 mmol) de la mezcla de diaestereómeros del ácido 1-[(4-cloro-3-[(2*S*,3*R*)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)-(ciclopropiloxi)metil]ciclopropanocarboxílico (Ejemplo 112) mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak OD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; agente de elución: isohexano/(etanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 95:5 (v/v); caudal: 25 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 25 °C]:

Ejemplo 113 (diaestereómero 1):

Rendimiento: 12 mg

Tr = 4,61 min; pureza química >99 %; >99 % de ed

[columna: Daicel Chiralpak OD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/(etanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 90:10 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25 °C].

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,26 min; m/z = 528/530 (M-H)⁻.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,27-0,42 (m, 3H), 0,43-0,50 (m, 1H), 0,55-0,63 (m, 1H), 0,76-0,83 (m, 1H), 0,80 (d, 3H), 0,88-0,95 (m, 1H), 0,96-1,04 (m, 1H), 3,08-3,15 (m, 1H), 3,31-3,45 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,14 (d, 1H), 5,04 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,44-7,51 (m, 5H), 9,92 (s, 1H), 12,10-12,55 (s a., aproximadamente 1H).

Ejemplo 114 (diaestereómero 2):

Rendimiento: 10 mg

Tr = 5,09 min; pureza química >99 %; >98,5 % de ed

[columna: Daicel Chiralpak OD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; agente de elución: isohexano/(etanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 90:10 (v/v); caudal: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25 °C].

CL-EM (Procedimiento 5): Tr = 1,26 min; m/z = 528/530 (M-H)⁻.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,28-0,42 (m, 3H), 0,43-0,51 (m, 1H), 0,55-0,64 (m, 1H), 0,75-0,86 (m, 1H), 0,81 (d, 3H), 0,88-0,95 (m, 1H), 0,96-1,03 (m, 1H), 3,08-3,16 (m, 1H), 3,30-3,45 (m, 1H, cubierto parcialmente mediante señal H₂O), 4,14 (d, 1H), 5,05 (s, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,44-7,53 (m, 5H), 9,92 (s, 1H), 12,32 (s a., 1H).

B. Evaluación de la efectividad farmacológica

El efecto farmacológico del compuesto de acuerdo con la invención se puede mostrar en los siguientes ensayos:

B-1. Estimulación de la guanilatociclasa soluble recombinante (GCs) *in vitro*

Los estudios respecto de la estimulación de la guanilatociclasa soluble recombinante (GCs) mediante los compuestos de acuerdo con la invención con y sin nitroprusiato de sodio y con y sin el inhibidor de GCS dependiente del grupo hemo, 1*H*-1,2,4-oxadiazolo[4,3-*a*]quinoxalin-1-ona (ODQ), se realizan de acuerdo con el procedimiento descrito en detalle en la siguiente cita bibliográfica: M. Hoenicka, E.M. Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer y J.-P. Stasch, "Purified soluble guanilil ciclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: Stimulation by YC-1, nitric oxids, and carbon oxids", *J. Mol. Med.* **77** (1999), 14-23. La guanilatociclasa libre de hemo se obtiene mediante la adición de Tween 20 al tampón de ensayo (0,5 % en la concentración final).

La activación de la GCs mediante una sustancia de ensayo se indica como la estimulación x-veces de la actividad basal. El resultado para el Ejemplo 50 se muestra en la Tabla 1A y el resultado para el Ejemplo 99 en la Tabla 1B:

Tabla 1A: Estimulación (x-veces) de la guanilatociclasa soluble recombinante (GCs) *in vitro* mediante Ejemplo 50

Concentración Ejemplo 50 [μM]	GCs con hemo			GCs sin hemo
	Basal (n=5)	+ 0,01 μM DEA/NO	+ 10 μM ODQ	Basal (n=5)
0	1,0 \pm 0,0	6,6 \pm 0,8	9,0 \pm 1,4	1,0 \pm 0,0
0,01	1,4 \pm 0,1	7,5 \pm 1,8	9,2 \pm 1,4	2,6 \pm 0,8
0,1	1,2 \pm 0,1	7,6 \pm 1,8	9,6 \pm 1,5	7,1 \pm 2,4
1,0	2,6 \pm 0,4	9,0 \pm 2,0	12,7 \pm 1,5	27,2 \pm 7,4
10	6,4 \pm 0,6	13,3 \pm 2,2	21,5 \pm 2,2	41,2 \pm 9,8
100	9,5 \pm 0,9	14,6 \pm 2,2	22,6 \pm 2,6	39,0 \pm 9,1

5 **Tabla 1B:** Estimulación (x-veces) de la guanilatociclasa soluble recombinante (GCs) *in vitro* mediante Ejemplo 99

Concentración Ejemplo 99 [μM]	GCs con hemo			GCs sin hemo
	Basal (n=3)	+ 0,01 μM DEA/NO	+ 10 μM ODQ	Basal (n=3)
0	1,0 \pm 0,0	4,2 \pm 0,8	3,7 \pm 0,3	1,0 \pm 0,0
0,01	1,0 \pm 0,0	4,0 \pm 0,6	4,3 \pm 0,4	2,0 \pm 0,4
0,1	1,5 \pm 0,2	4,4 \pm 0,8	5,7 \pm 0,3	5,2 \pm 0,8
1,0	1,8 \pm 0,3	5,0 \pm 1,7	9,2 \pm 0,9	14,9 \pm 2,2
10	2,6 \pm 0,4	5,3 \pm 1,8	10,3 \pm 1,3	19,4 \pm 2,8

[DEA/NO = 2-óxido de diazenolato de 2-(*N,N*-dietilamino);
ODQ = 1*H*-1,2,4-oxadiazolo[4,3-*a*]quinoxalin-1-ona].

10 A partir de las Tablas 1A y 1B se puede ver que se logra una estimulación tanto de la enzima que contiene el grupo hemo como también de la enzima exenta de hemo. Además, la combinación del Ejemplo 50 o bien del Ejemplo 99 con 2-óxido de diazenolato de 2-(*N,N*-dietilamino) (DEA/NO), un donante de NO, no muestra un efecto sinérgico, es decir, no se potencia el efecto de DEA/NO como sería esperable en el caso de activador de GCs que actuaría mediante un mecanismo dependiente del grupo hemo. Más aún, el efecto del activador de la GCs de la invención no está bloqueado por 1*H*-1,2,4-oxadiazolo[4,3-*a*]quinoxalin-1-ona (ODQ), un inhibidor de la guanilatociclasa soluble dependiente de hemo, sino que por el contrario está aumentado. Los resultados en las Tablas 1A y 1B verifican por lo tanto el mecanismo de acción de los compuestos de acuerdo con la invención como activadores de la

15 guanilatociclasa soluble.

B-2. Efecto en la línea celular indicadora de la guanilatociclasa recombinante

El efecto celular de los compuestos de acuerdo con la invención se determina en una línea celular indicadora de la guanilatociclasa recombinante, como descrito por F. Wunder y col., *Anal. Biochem.* 339, 104-112 (2005).

Resultados representados de los compuestos de acuerdo con la invención se indican en la Tabla 2:

Tabla 2: Efecto activador de la GCs en la línea CHO indicadora *in vitro*

Ejemplo N°	CME [nM]
6	30
8	3
9	1
11	1
12	100
13	30
14	100
15	30
16	10
22	10
25	0,3
27	100
28	3
30	0,3
32	2,3
33	3
34	10
35	10
37	0,1
38	0,3
39	0,3
40	0,3
41	1
42	3
43	3
44	0,3
46	1

(continuación)

Ejemplo N°	CME [nM]
49	30
50	0,4
51	0,3
52	10
53	10
62	1
63	0,3
64	200
65	5,3
67	3
68	1
69	3
71	3
73	1,7
78	3
80	3
82	1,7
84	20
89	3
97	10
98	0,3
99	1
101	0,3
103	60
104	20
105	3
107	3
109	0,3

(continuación)

Ejemplo N°	CME [nM]
111	30
113	0,3
114	3
(CME = concentración mínima eficaz).	

5 En comparación con ello, los dos compuestos elegidos de la técnica anterior, que allí se describen como agonistas de PPA, el ácido 1-(3-[[[2,4-diclorobenzoi]amino]metil]-4-metoxibencil)ciclopropanocarboxílico y el ácido 2-(3-[[[2-cloro-4-propoxibenzoi]amino]metil]-4-etoxibencil)tetrahidrofurano-2-carboxílico [Ejemplo 11 o bien Ejemplo 73 del documento EP 1 452 521-A1] en esta prueba presentan respectivamente un valor CME de > 10 µM (véase también resultados de la prueba B-6 indicada más adelante.).

B-3. Estimulación de la actividad enzimática de la GCs

10 La guanilatociclasa soluble (GCs) bajo estimulación transforma GTP en GMPc y pirofosfato (PPi). El PPi se comprueba mediante el ensayo descrito a continuación. La señal que se genera en el ensayo aumenta con la progresiva transformación y es la medida de la actividad enzimática de la GCs bajo la estimulación dada.

15 Para llevar a cabo el ensayo se disponen 29 µl de solución enzimática [guanilatociclasa soluble 0-10 nM (preparado según Hönicka y col., *J. Mol. Med.* 77, 14-23 (1999)) en TEA de 50 mM, MgCl₂ 2 mM, 0,1 % de BSA (fracción V), 0,005 % Brij[®], pH 7,5] en una placa de microvaloración y se añade 1 µl de la sustancia que se va a analizar (como solución diluida serialmente en DMSO). La preparación se incuba 10 min a temperatura ambiente. A continuación se añaden 20 µl de mezcla de detección [Firefly-luciferasa 1,2 nM (*Photinus pyralis*-luciferasa, empresa Promega), 29 µM de dehidro-luciferina (preparada según Bitler & McElroy, *Arch. Biochem. Biophys.* 72, 358 (1957)), 122 µM de luciferina (empresa Promega), 153 µM de ATP (empresa Sigma) y DTT de 0,4 mM (empresa Sigma) en TEA de 50 mM, MgCl₂ 2 mM, 0,1 % de BSA (fracción V), 0,005 % de Brij[®], pH 7,5]. La reacción enzimática se inicia mediante la adición de 20 µl de solución sustrato [guanosin-5'-trifosfato 1,25 mM (empresa Sigma) en TEA de 50 mM, MgCl₂ 2 mM, 0,1 % BSA (fracción V), 0,005 % Brij[®], pH 7,5] y se realizan mediciones luminométricas continuamente. La medida de la estimulación mediante la sustancia a analizar puede determinarse respecto de la señal de la reacción no estimulada.

25 Mediante la adición de 25 µM de 1H-1,2,4-oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-ona (ODQ) a la solución enzimática y posterior incubación durante 30 minutos, se analiza la activación de la guanilatociclasa exenta de hemo y se compara con la estimulación de la enzima nativa.

Resultados representativos de los compuestos de acuerdo con la invención se indican en la Tabla 3:

Tabla 3: Efecto activador en la enzima GCs *in vitro*

Ejemplo N°	CME [nM]	CE ₅₀ [nM]
30	0,6	7,6
32	0,9	7,3
43	3,4	24
50	0,7	7,3
51	3,0	21
62	2,2	30

(continuación)

Ejemplo N°	CME [nM]	CE ₅₀ [nM]
68	2,6	45
73	3,8	83
82	3,4	44
89	3,9	70
99	4,1	53
101	0,7	4,6
105	36	240
107	22	330
109	0,7	20
(CME = concentración mínima eficaz; CE ₅₀ = concentración a 50 % de la eficacia máxima).		

5 En comparación con ello, los dos compuestos elegidos de la técnica anterior, que allí se describen como agonistas de PPA, el ácido 1-(3-[[[(2,4-Diclorobenzoil)amino]metil]-4-metoxibencil]ciclopropanocarboxílico y el ácido 2-(3-[[[(2-cloro-4-propoxibenzoi)amino]metil]-4-etoxibencil]tetrahidrofuran-2-carboxílico [Ejemplo 11 o bien Ejemplo 73 del documento EP 1 452 521-A1] en este ensayo presentan respectivamente un valor CME de > 10 µM (véase también los resultados del ensayo B-6 indicado más adelante.).

B-4. Efecto relajante vascular *in vitro*

10 Mediante una inyección intravenosa de tiopental-sódico se anestesian o se sacrifican conejos (aproximadamente 50 mg/kg) y se desangran. Se extrae la *Arteria Saphena* y se la divide en anillos de 3 mm de ancho. Los anillos se montan individualmente cada uno en un par de ganchitos de forma triangular, abiertos en los extremos realizados de un alambre especial (Remanium®) de 0,3 mm de espesor. Cada anillo se coloca pretensado en 5 ml de baño de órganos con solución Krebs-Henseleit tibia a 37 °C, gasificada con carbógeno, con la siguiente composición: NaCl 119 mM; KCl 4,8 mM; CaCl₂ x 2 H₂O 1 mM; MgSO₄ x 7 H₂O 1,4 mM; KH₂PO₄ 1,2 mM; NaHCO₃ 25 mM; glucosa 10 mM; albúmina de suero bovino 0,001 %. La fuerza de contracción se capta con celdas Statham UC2, se cuantifica y se digitaliza mediante transformadores A/D (DAS-1802 HC, Keithley Instruments, Múnich) y se registra paralelamente en equipos de escritura lineal. Las contracciones son inducidas mediante la adición de fenilefrina.

20 Después de varios (en general 4) ciclos de control se añade la sustancia que se va a analizar en dosis crecientes en cada pasaje posterior y se compara la intensidad de la contracción lograda bajo la influencia de la sustancia de ensayo con la intensidad de la contracción lograda en el último pasaje anterior. De ello se calcula la concentración que es necesaria para reducir al 50 % la contracción lograda en el control anterior (valor CI₅₀). El volumen de aplicación estándar asciende a 5 µl. La proporción de DMSO en la solución de baño equivale a 0,1 %.

Resultados representativos de los compuestos de acuerdo con la invención se indican en la Tabla 4:

Tabla 4: Efecto relajante vascular *in vitro*

Ejemplo N°	CI ₅₀ [nM]
30	606
50	145
101	685
109	338

B-5. Medición radiotelemétrica de la presión arterial y la frecuencia cardíaca en ratas SH despiertas

Para las mediciones descritas a continuación realizadas en ratas SH despiertas se usa un sistema telemétrico de la empresa Data Sciences International DSI, EE.UU., que se puede obtener en el mercado.

5 El sistema se compone de 3 componentes principales: (1) transmisores implantables, (2) receptores conectados por medio de un multiplicador con un (3) ordenador de adquisición de datos. El equipo telemétrico permite un registro continuo de la presión arterial y la frecuencia cardíaca en animales despiertos en su entorno habitual.

10 Los estudios se realizaron en ratas hembras adultas con hipertensión espontánea (ratas SH) con un peso corporal >200 g. Los animales de ensayo después del implante del transmisor se mantienen en forma individual en jaulas Makrolon tipo 3. Tienen libre acceso a alimento estándar y agua. El ritmo día/noche en el laboratorio de ensayo se alterna mediante la iluminación ambiental a las 6:00 de la mañana y a las 19:00 de la tarde.

Los transmisores telemétricos (TAM PA-C40, DSI) usados se implantan quirúrgicamente en condiciones asépticas a los animales de ensayo al menos 14 días antes de realizarse el primer ensayo. Los animales así instrumentados se pueden usar repetidas veces después de haber sanado la herida y de la incorporación del implante.

15 Para el implante se anestesian los animales en ayunas con pentobarbital (Nembutal, Sanofi, 50 mg/kg i.p.), se afeitan en el abdomen y se desinfectan. Después de abrir la cavidad abdominal a lo largo de la Línea alba se coloca el catéter de medición del sistema por encima de la bifurcación hacia craneal en la Aorta descendens y se fija con adhesivo tisular (VetBonD™, 3M). La carcasa del transmisor se fija intraperitoneal a la musculatura de la pared abdominal y se cierra la herida por capas. Después de la cirugía se administra un antibiótico (Tardomyocel COMP, Bayer AG, 1 ml/kg s.c.) para prevenir infecciones.

20 Desarrollo del ensayo:

Las sustancias que se van a analizar se administran por vía oral respectivamente a un grupo de animales (n = 6) por sonda traqueal. De acuerdo con un volumen de aplicación de 5 ml/kg de peso corporal se disuelven las sustancias de ensayo en mezclas adecuadas de disolventes o se suspenden en tilosa al 5 %. Como control se usa un grupo de animales tratados con disolvente.

25 El sistema de medición telemétrica está configurado para 24 animales. Cada ensayo se registra bajo un número de ensayo.

30 A las ratas instrumentadas incluidas en el sistema se asignó respectivamente una antena de recepción propia (1010 Receiver, DSI). Los transmisores implantados pueden activarse desde el exterior mediante un interruptor magnético instalado y se conmutan para emitir durante la realización del ensayo. Las señales emitidas se pueden registrar online mediante un sistema de adquisición de datos (Dataquest™ A.R.T. for Windows, DSI) y ser procesadas correspondientemente. El archivo de los datos se efectúa respectivamente en un archivo creado a tal fin que se identifica con el número de ensayo.

En el desarrollo estándar se mide cada vez durante 10 segundos: (1) presión arterial sistólica (SBP), (2) presión arterial diastólica (DBP), (3) presión arterial media (MAP) y (4) la frecuencia cardíaca (HR).

35 El registro de los valores de medición se repite mediante control computarizado en intervalos de 5 minutos. Los datos fuente relevados como valor absoluto se corrigen en el diagrama con la presión barométrica medida actualmente y se archiva como datos individuales. En la documentación de la empresa fabricante (DSI) se indican otros detalles.

40 La administración de las sustancias de prueba se efectúa el día del ensayo a las 9:00 horas. Después de la aplicación se miden los parámetros anteriormente descritos durante 24 horas. Después de finalizado el ensayo se clasifican los datos individuales relevados mediante el software de análisis (Dataquest™ A.R.T. Analysis). Como valor en blanco se fija el momento de 2 horas antes de la aplicación de la sustancia, de modo que el conjunto de datos seleccionado comprende el período de las 7:00 horas del día del ensayo hasta las 9:00 horas del día siguiente.

45 Los datos se equiparan durante un tiempo prefijable mediante la determinación del valor medio (valor medio de 15 minutos, valor medio de 30 minutos) y se transfiere como archivo de texto a un soporte de datos. Los valores de medición preclasificados y comprimidos de ese modo se transfieren a los formularios Excel y se representan en forma tabular.

B-6. Ensayo de transactivación del receptor celular activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR)**(con fines comparativos)****a) Principio del ensayo:**

5 Para la verificación de propiedades potencialmente activadoras de los compuestos de acuerdo con la invención respecto de las tres isoformas humanas del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR α , PPAR γ y PPAR δ) se usa un ensayo celular.

10 Dado que las células de mamíferos contienen diferentes receptores nucleares endógenos que podrían complicar una interpretación unívoca de los resultados, se usa un sistema quimérico establecido, en el que el respectivo dominio de unión de ligandos de las isoformas PPAR humanas se fusiona con el dominio de unión de ADN del factor de transcripción GAL4 de la levadura. Las quimeras GAL4-PPAR α -, γ - y δ así formadas se co-transfican en células CHO con un constructo indicador y se expresan en forma estable.

b) Clonación:

15 Los constructos de expresión GAL4-PPAR contienen los dominios de unión de ligandos de PPAR α (aminoácidos 167-468), PPAR γ (aminoácidos 203-506) o bien PPAR δ (aminoácidos 138-442), que se amplifican mediante PCR y se clonan dentro del vector pcDNA3,1. Los respectivos vectores de expresión ya contienen el dominio de unión GAL4-ADN (aminoácidos 1-147) del vector pFC2-dbd (Stratagene). El constructo indicador que contiene cinco copias del sitio de unión GAL4, conmutado delante de un promotor de timidinquinasa, produce la expresión de la Firefly-luciferasa (*Photinus pyralis*) después de la activación y unión de GAL4-PPAR α -, γ o δ .

c) Desarrollo del ensayo y evaluación:

20 Las células CHO-K1 (chinese hamster ovary; ATCC CCL-61), que expresan respectivamente en forma estable una de las quimeras GAL4-PPAR anteriormente descritas y el constructo del gen indicador de la luciferasa, se colocan el día previo al ensayo en un medio [Optimem (GIBCO) con suero bovino fetal purificado con 2 % de carbón activo (Hyclone), piruvato de sodio 1,35 mM (GIBCO) y 0,2 % bicarbonato de sodio (GIBCO)] en una densidad de 1×10^3 células en placas de microtitulación de 96-cavidades (Greiner) y se mantienen en un incubador celular (96 % de humedad ambiente, 5 % v/v CO₂, 37 °C). El día del ensayo se absorben las sustancias a analizar en el medio anteriormente indicado, aunque sin la adición de suero bovino y se añaden en diferentes concentraciones a las células. Después de un tiempo de estimulación de 6 h se mide la actividad de la luciferasa usando una videocámara. Las unidades lumínicas relativas medidas brindan en relación con la concentración de sustancia una curva de estimulación sigmoideo. El cálculo de los valores CE₅₀ se realiza mediante un programa computarizado GraphPad PRISM (Versión 3.02). El efecto máximo de una sustancia de ensayo en el respectivo ensayo PPAR se determina como efectividad porcentual en comparación con un correspondiente compuesto de referencia, cuyo efecto máximo se define como valor de 100 %.

35 Como ese compuesto de referencia se eligió aquí el compuesto, ácido 2-(3-[[2-(2-cloro-4-propoxibenzoil)amino]metil]-4-etoxibencil)tetrahidrofuran-2-carboxílico, descrito en la técnica anterior como agonista *pan*-PPAR potente [Ejemplo 73 de EP 1 452 521-A1]. Una segunda sustancia comparativa, el ácido 1-(3-[[2,4-diclorobenzoil)amino]metil]-4-metoxibencil)ciclopropanocarboxílico [Ejemplo 1 del documento EP 1 452 521-A1], resultó prácticamente inactiva en este ensayo.

En la siguiente Tabla 5 se indican los valores EC₅₀ y los valores de efectividad de compuestos ejemplares representativos y de las dos sustancias comparativas anteriormente indicadas:

40

Tabla 5:

Ejemplo N°	PPAR α CE ₅₀ / Efectividad	PPAR γ CE ₅₀ / Efectividad	PPAR δ CE ₅₀ / Efectividad
30	> 10 μ M; 0 %	2,3 μ M; 20 %	> 10 μ M; 0 %
32	> 10 μ M; 0 %	1,9 μ M; 30 %	> 10 μ M; 0 %
33	> 10 μ M; 0 %	4,0 μ M; 10 %	> 10 μ M; 0 %

(continuación)

Ejemplo N°	PPAR α CE ₅₀ / Efectividad	PPAR γ CE ₅₀ / Efectividad	PPAR δ CE ₅₀ / Efectividad
38	> 10 μ M; 0 %	> 10 μ M; 0 %	> 10 μ M; 0 %
40	> 10 μ M; 0 %	0,12 μ M; 10 %	> 10 μ M; 0 %
42	> 10 μ M; 0 %	2,0 μ M; 10 %	> 10 μ M; 0 %
43	> 10 μ M; 0 %	1,8 μ M; 10 %	> 10 μ M; 0 %
44	> 10 μ M; 0 %	> 10 μ M; 0 %	> 10 μ M; 0 %
50	> 10 μ M; 0 %	3,0 μ M; 45 %	> 10 μ M; 0 %
51	> 10 μ M; 0 %	1,9 μ M; 20 %	> 10 μ M; 0 %
68	> 10 μ M; 0 %	> 10 μ M; 0 %	> 10 μ M; 0 %
71	> 10 μ M; 0 %	0,46 μ M; 20 %	> 10 μ M; 0 %
73	> 10 μ M; 0 %	> 10 μ M; 0 %	> 10 μ M; 0 %
82	> 10 μ M; 0 %	2,3 μ M; 20 %	> 10 μ M; 0 %
89	> 10 μ M; 0 %	> 10 μ M; 0 %	> 10 μ M; 0 %
99	> 10 μ M; 0 %	> 10 μ M; 0 %	> 10 μ M; 0 %
101	> 10 μ M; 0 %	> 10 μ M; 0 %	> 10 μ M; 0 %
105	> 10 μ M; 0 %	1,0 μ M; 10 %	> 10 μ M; 0 %
107	> 10 μ M; 0 %	2,0 μ M; 10 %	> 10 μ M; 0 %
Ejemplo 11 del documento EP 1 452 521	> 1 μ M; 0 %	> 1 μ M; 0 %	> 1 μ M; 10 %
Ejemplo 73 del documento EP 1 452 521	0,0053 μ M; 100 %	0,0089 μ M; 100 %	0,0084 μ M; 100 %

Los compuestos de la presente invención de acuerdo con estos estudios, por lo tanto, no presentan propiedades agonistas respecto del receptor PPAR α humano y del receptor PPAR δ . La actividad observada en algunos casos respecto del receptor PPAR γ humano se debe considerar marginal en comparación y se debe partir de la base de que esta no realiza aporte alguno al perfil del efecto farmacológico de la activación de la GCs, especialmente respecto del efecto vascular.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden transformarse del siguiente modo en preparaciones farmacéuticas:

Comprimido:

5 **Composición:**

100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidrato), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de curvatura 12 mm.

10 **Preparación:**

La mezcla del compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (m/m) de la PVP en agua. El granulado se mezcla después del secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime con el dispositivo habitual para el prensado de comprimidos (véase arriba la forma del comprimido). Como valor indicativo para la compresión se aplica una fuerza de prensado de 15 kN.

15 **Suspensión de administración oral:**

Composición:

1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma de xantano de la empresa FMC, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

Una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención equivale a 10 ml de suspensión oral.

20 **Preparación:**

Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade el compuesto de acuerdo con la invención a la suspensión. Bajo agitación se realiza la adición del agua. Hasta finalizar el hinchamiento del Rhodigel se agitó durante aproximadamente 6 h.

Solución de administración oral:

25 **Composición:**

500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención equivale a 20 g de solución oral.

Preparación:

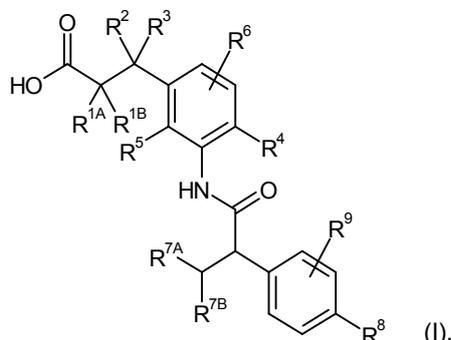
30 El compuesto de acuerdo con la invención se suspende bajo agitación en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato. El proceso de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

Solución i.v.:

35 El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve en una concentración inferior a la disolución de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (p. ej., solución salina isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). La solución se filtra en un filtro estéril y se envasa en envases para inyectables estériles y exentos de pirógenos.

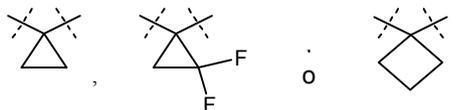
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

5 R^{1A} y R^{1B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de la fórmula



R^2 representa hidrógeno, metilo, etilo, vinilo, hidroxilo, metoxi, trideutero-metoxi, trifluorometoxi, etoxi o ciclopropiloxi,

10 R^3 representa hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo,

R^4 representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi o trifluorometoxi,

R^5 representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,

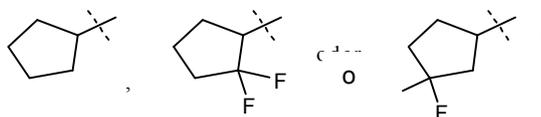
R^6 representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo o trifluorometoxi,

15 R^{7A} representa metilo o etilo,

R^{7B} representa trifluorometilo,

o

R^{7A} y R^{7B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopentilo opcionalmente sustituido con diflúor de la fórmula



20 R^8 representa flúor, cloro, bromo, nitro, ciano, trifluorometoxi, acetilo, 2-cianovinilo, alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_4), ciclopropilo o ciclobutilo,

en donde

alquilo (C_1-C_4) y alquenilo (C_2-C_4) pueden estar sustituidos hasta tres veces con flúor y

25 ciclopropilo y ciclobutilo pueden estar sustituidos hasta dos veces con flúor,

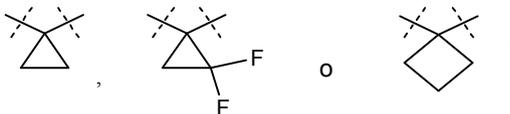
y

R^9 representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi o trifluorometoxi,

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

2. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R^{1A} y R^{1B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un grupo cicloalquilo de la fórmula



5

R² representa hidrógeno, metilo, etilo, hidroxilo, metoxi, trideutero-metoxi, etoxi o ciclopropiloxi,

R³ representa hidrógeno, metilo o etilo,

R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo o ciclopropilo,

R⁵ representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

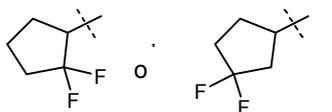
10 R⁶ representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,

R^{7A} representa metilo,

R^{7B} representa trifluorometilo,

o

15 R^{7A} y R^{7B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopentilo opcionalmente sustituido con difluor de la fórmula



R⁸ representa flúor, cloro, acetilo, 2-cianovinilo, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₃), ciclopropilo o ciclobutilo, donde alquilo (C₁-C₄) y alquenilo (C₂-C₃) pueden estar sustituidos hasta tres veces con flúor,

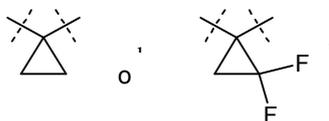
y

20 R⁹ representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo o metoxi,

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

3. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en las que

R^{1A} y R^{1B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo opcionalmente sustituido con difluor de la fórmula



25

R² representa hidrógeno o etilo,

R³ representa hidrógeno,

R⁴ representa hidrógeno, flúor o cloro,

R⁵ representa hidrógeno o flúor,

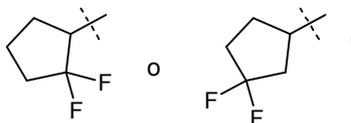
30 R⁶ representa hidrógeno,

R^{7A} representa metilo,

R^{7B} representa trifluorometilo,

o

R^{7A} y R^{7B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopentilo sustituido con difluor de la fórmula



5

R⁸ representa cloro, metilo, trifluorometilo, etilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, *terc*-butilo, 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilo, vinilo, 2,2-difluorovinilo o ciclopropilo,

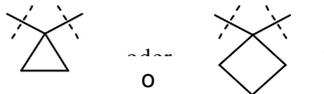
y

R⁹ representa hidrógeno, flúor, cloro o metoxi,

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

4. Compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que

R^{1A} y R^{1B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo o ciclobutilo de la fórmula



15 R² representa hidroxilo, metoxi, trideutero-metoxi, etoxi o ciclopropiloxi,

R³ representa hidrógeno,

R⁴ representa hidrógeno, flúor o cloro,

R⁵ representa hidrógeno o flúor,

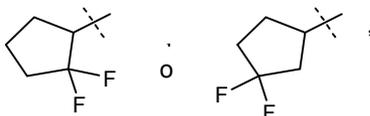
R⁶ representa hidrógeno,

20 R^{7A} representa metilo,

R^{7B} representa trifluorometilo,

o

R^{7A} y R^{7B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopentilo sustituido con difluor de la fórmula



25

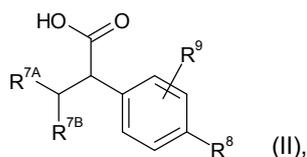
R⁸ representa cloro, metilo, trifluorometilo, etilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, *terc*-butilo, 1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-ilo, vinilo, 2,2-difluorovinilo o ciclopropilo,

y

R⁹ representa hidrógeno, flúor, cloro o metoxi,

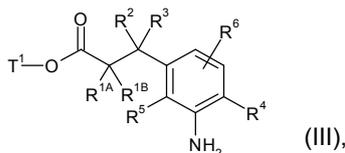
30 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

5. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se produce el acoplamiento de un ácido carboxílico de fórmula (II)



en la que R^{7A}, R^{7B}, R⁸ y R⁹ tienen los significados indicados en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,

en un disolvente inerte con ayuda de un agente de condensación o mediante el paso intermedio del correspondiente cloruro del ácido carboxílico en presencia de una base con una amina de fórmula (III)



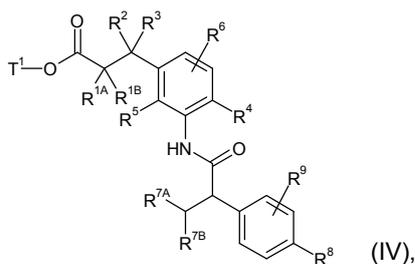
5

en la que R^{1A}, R^{1B}, R², R³, R⁴, R⁵ y R⁶ tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 4

y

T¹ representa alquilo (C₁-C₄) o bencilo,

para obtener una amida del ácido carboxílico de fórmula (IV)



10

en la que R^{1A}, R^{1B}, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^{7A}, R^{7B}, R⁸, R⁹ y T¹ tienen los significados que se indicaron anteriormente,

y a continuación se separa el resto éster T¹ mediante solvolisis básica o ácida o en caso de que T¹ represente bencilo, también mediante hidrogenólisis con la obtención del ácido carboxílico de fórmula (I)

15 y dado el caso se separan los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con los procedimientos conocidos por el experto en la técnica en sus enantiómeros y/o diaestereómeros y/o se transforman con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases para obtener sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

6. Compuesto, como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

20 7. Uso de un compuesto, como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, trastornos microcirculatorios, afecciones tromboembólicas, insuficiencia renal, enfermedades fibróticas y arterioesclerosis.

8. Medicamento que contiene un compuesto, como se definió en cualquier de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos y adecuados para uso farmacéutico.

25 9. Medicamento que contiene un compuesto, como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con uno o varios otros principios activos seleccionados del grupo que se compone de nitratos orgánicos, donantes de NO, inhibidores de GMPc-PDE, estimuladores de la guanilato ciclasa, agentes de acción antitrombótica, agentes anti-hipertensivos y agentes que alteran el metabolismo graso.

30 10. Medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 8 ó 9 para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, isquemias, enfermedades vasculares, trastornos microcirculatorios, afecciones tromboembólicas, insuficiencia renal, enfermedades fibróticas y arterioesclerosis.