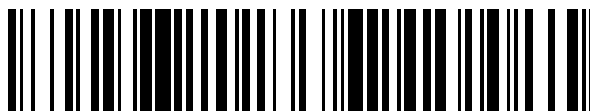


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 753**

51 Int. Cl.:

C07C 233/55 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
C07C 235/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2012** **E 12711861 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2015** **EP 2697191**

54 Título: **Derivados de ácido 3-fenilpropiónico ramificados y su uso**

30 Prioridad:

13.04.2011 DE 102011007272

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

29.02.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HAHN, MICHAEL;
LAMPE, THOMAS;
STASCH, JOHANNES-PETER;
SCHLEMMER, KARL-HEINZ;
WUNDER, FRANK;
LI, VOLKHART, MIN-JIAN;
BECKER-PELSTER, EVA-MARIA;
STOLL, FRIEDERICKE;
KNORR, ANDREAS y
WOLTERING, ELISABETH**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 561 753 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

Derivados de ácido 3-fenilpropiónico ramificados y su uso

La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de ácido 2-fenilpropiónico que portan un sustituyente de alquilo cíclico o ramificado en posición 3, a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o la prevención de afecciones cardiovasculares.

Uno de los más importantes sistemas de transmisión celulares en células de mamífero es el guanósín monofosfato cíclico (cGMP). Junto con el monóxido de nitrógeno (NO), que se libera del endotelio y que transmite señales hormonales y mecánicas, forma el sistema NO/cGMP. Las guanilato ciclasas catalizan la biosíntesis de cGMP a partir de guanósín trifosfato (GTP). Los representantes de esta familia conocidos hasta el momento pueden dividirse tanto según las características estructurales como también según el tipo de ligandos en dos clases: las guanilato ciclasas particuladas, estimulables mediante péptidos natriuréticos y las guanilato ciclasas solubles estimulables mediante NO. Las guanilato ciclasas solubles constan de dos subunidades y contienen muy probablemente un hemo por heterodímero que es una parte del centro regulador. Éste tiene una importancia fundamental para el mecanismo de activación. El NO puede unirse al átomo de hierro del hemo y así incrementar notablemente la actividad de la enzima. Por el contrario, las preparaciones libres de hemo no pueden estimularse por medio de NO. También el monóxido de carbono (CO) está en condiciones de atacar al átomo central de hierro del hemo, siendo la estimulación por medio de CO claramente menor que la estimulación por medio de NO.

Mediante la formación de cGMP y la regulación de fosfodiesterasas, canales de iones y proteinoquinasas resultantes de ella, la guanilato ciclasa desempeña un papel decisivo en diferentes procesos fisiológicos, en particular en la relajación y proliferación de células musculares lisas, en la agregación y adhesión de plaquetas y en la transmisión de señales neuronales así como en afecciones, que se basan en un trastorno de los procesos antes mencionados. En condiciones fisiopatológicas puede estar suprimido el sistema NO/cGMP, lo cual puede llevar, por ejemplo, a una presión elevada, a una activación de plaquetas, proliferación celular acrecentada, disfunción endotelial, arteriosclerosis, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, trombosis, ataque cardíaco e infarto de miocardio.

Una posibilidad de tratamiento para afecciones de este tipo, que sea independiente de NO y que tienda a influir sobre la ruta de señalización de cGMP en organismos, debido a alta eficiencia y pequeños efectos colaterales esperables, constituye un enfoque muy prometedor.

Para la estimulación terapéutica de la guanilato ciclasa soluble, hasta ahora se han usado exclusivamente compuestos tales como nitratos orgánicos, cuya eficacia se basa en NO. Éste se forma por bioconversión y activa la guanilato ciclasa soluble por medio de ataques al átomo central de hierro del hemo. Junto con los efectos colaterales, el desarrollo de tolerancia pertenece a las desventajas decisivas de este modo de tratamiento [O.V. Evgenov et al., Nature Rev. Drug Disc. 5 (2006), 755].

En los últimos años se identificaron sustancias que estimulan directamente, es decir, sin liberación previa de NO, la guanilato ciclasa soluble. Con el derivado del indazol DC-1 se describió por primera vez un estimulador de sGC independiente de NO pero dependiente de hemo [Evgenov et al., *ibid.*]. A partir del YC-1 se hallaron otras sustancias, que poseen una potencia mayor que el YC-1 y que no exhiben una inhibición relevante de fosfodiesterasas (PDE). Esto condujo a la identificación de los derivados de la pirazolopiridina BAY 41-2272, BAY 41-8543 y BAY 63-2521. Estos compuestos forman junto con las diversas sustancias publicadas hace poco tiempo CMF-1571 y A-350619 la nueva clase de los estimuladores de sGC [Evgenov et al., *ibid.*]. La característica común de esta clase de sustancias es una activación selectiva e independiente de NO de la sGC con contenido de hemo. Además, los estimuladores de sGC exhiben en combinación con NO un efecto sinérgico sobre la activación de sGC que se basa en una estabilización del complejo nitrosil-hemo. El sitio de enlace preciso de los estimuladores de sGC mencionados es hasta hoy objeto de discusión. Si se aísla el grupo hemo de la guanilato ciclasa soluble, la enzima muestra aún una actividad basal catalítica detectable, es decir, se sigue formando cGMP. La actividad basal catalítica remanente de la enzima libre de hemo no es estimulable por ninguno de los estimuladores mencionados anteriormente [Evgenov et al., *ibid.*].

Además, se identificaron activadores de sGC independientes de NO y de hemo con BAY 58-2667 como prototipo de esta clase. Las características comunes de estas sustancias son que ellas ejercen solo un efecto aditivo en combinación con NO sobre la activación enzimática, y que la activación de la enzima oxidada o libre de hemo es significativamente más profunda en comparación con la enzima que contiene hemo [Evgenov et al., *ibid.*; J.P. Stasch et al., Br. J. Pharmacol. 136 (2002), 773; J.P. Stasch et al., J. Clin. Invest. 116 (2006), 2552]. Investigaciones espectroscópicas permiten reconocer que BAY 58-2667 rechaza el grupo de hemo oxidado que está unido débilmente debido al debilitamiento del enlace hierro-histidina con la sGC. También se mostró que el motivo característico de unión a hemo de sGC Tyr-x-Ser-x-Arg es necesario tanto para la interacción de los ácidos propiónicos cargados negativamente del grupo del hemo, como para la eficacia de BAY 58-2667. Ante estas circunstancias, se asume que el sitio de unión de BAY 58-2667 con la sGC es idéntico al sitio de unión del grupo

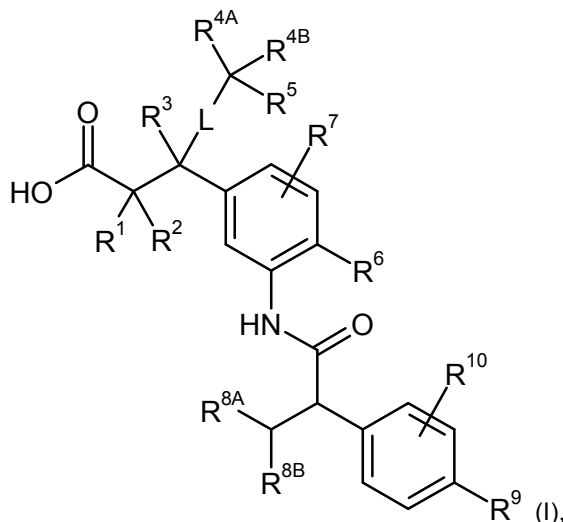
hemo [J.P. Stasch et al., *J. Clin. Invest.* 116 (2006), 2552].

Los compuestos descritos en la presente invención están asimismo en condiciones de activar la forma libre de hemo de la guanilato ciclasa soluble. Esto se puede probar también por el hecho de que, por una parte, estos activadores novedosos, no presentan ningún efecto sinérgico con NO sobre la enzima con contenido de hemo y, por otra parte, no se puede bloquear su acción por medio del inhibidor dependiente de hemo de la guanilato ciclasa soluble, 1*H*-1,2,4-oxadiazolo[4,3-*a*]quinoxalina-1-ona (ODQ), sino que incluso se ve potenciado por el mismo [véase O.V. Evgenov et al., *Nature Rev. Drug Disc.* 5 (2006), 755; J.P. Stasch et al., *J. Clin. Invest.* 116 (2006), 2552].

Objetivo de la presente invención era por lo tanto la provisión de nuevos compuestos que se puedan actuar como activadores de la guanilato ciclasa soluble de la manera descrita anteriormente y que se puedan utilizar como tal en particular para el tratamiento y para la prevención de afecciones cardiovasculares.

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, US 2005/0187266-A1 y US 2005/0234066-A1 se describen distintos derivados de ácido arilalcanocarboxílico como agonistas de PPAR para el tratamiento de diabetes, dislipidemia, arteriosclerosis, obesidad y otras afecciones. En los documentos EP 1 312 601-A1 y EP 1 431 267-A1 se divulgan ácidos arilalcanocarboxílicos sustituidos como antagonistas del receptor de PGE₂ para el tratamiento de, por ejemplo, estados dolorosos, afecciones urológicas, enfermedad de Alzheimer y cáncer. Además se reivindican ácidos arilalcanocarboxílicos en el documento WO 2005/ 086661-A2 como moduladores de GPR40 para el tratamiento de diabetes y dislipidemias, y en los documentos WO 2004/099170-A2, WO 2006/050097-A1 así como WO 2006/055625-A2 se describen ácidos carboxílicos sustituidos con fenilo, como inhibidores de PTP-1B, para el tratamiento de diabetes, cáncer y afecciones neurodegenerativas. Además, a partir de los documentos WO 96/12473-A1 y WO 96/30036-A1 se conocen diversos ácidos fenilalcanocarboxílicos sustituidos con fenilacetamido, que en forma de mezclas no covalentes mejoran el suministro de principios activos peptídicos dentro del organismo. En el documento WO 2009/067493-A2 se reivindican derivados de ácido fenilacético 3,5-disustituidos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. En los documentos WO 2009/127338-A1 y WO 2010/ 102717-A1 se divulgan derivados de ácido carboxílico sustituidos de manera oxo-heterocíclica, que actúan como activadores de la guanilato ciclasa soluble.

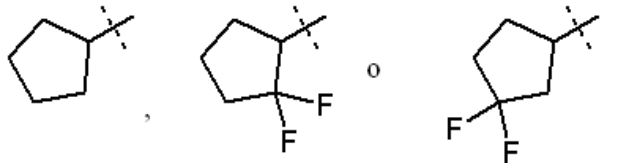
Son objeto de la presente invención compuestos de la fórmula general (I)



en la que

- 30 R^1 , R^2 y R^3 independientemente entre sí representan hidrógeno o metilo,
 L representa un enlace o CH₂,
 R^{4A} y R^{4B} independientemente entre sí representan metilo, trifluorometilo o etilo
 o
 35 R^{4A} y R^{4B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están enlazados, conforman un anillo ciclopropilo o ciclobutilo, que puede estar sustituido hasta dos veces con flúor,
 R^5 representa hidrógeno, flúor, metilo o metoxi,
 R^6 representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi o trifluorometoxi,
 R^7 representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,
 R^{8A} representa metilo o etilo,
 40 R^{8B} representa trifluorometilo,
 o

R^{8A} y R^{8B} están enlazados entre sí y representan junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopentilo opcionalmente sustituido con difluoro, de la fórmula



- 5 R^9 representa flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_4), o ciclobutilo, pudiendo estar el alquilo (C_1-C_4) y el alquenilo (C_2-C_4) sustituidos hasta tres veces con flúor y el ciclopropilo y ciclobutilo sustituidos hasta dos veces con flúor,
- y
- 10 R^{10} representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, etilo o metoxi, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, comprendidos por la fórmula (I), así como los compuestos y sus sales, solvatos y solvatos de las sales de la fórmula (I) que a modo de ejemplo se mencionan a continuación, siempre que en los compuestos comprendidos por la fórmula (I) no se trate de sales, solvatos y solvatos de las sales.

Como sales en el marco de la presente invención se prefieren las sales fisiológicamente inofensivas de los compuestos de acuerdo con la invención. Se incluyen también las sales que incluso no resultan adecuadas para usos farmacéuticos, pero que sin embargo pueden usarse por ejemplo para el aislamiento, la purificación o el almacenamiento de los compuestos de acuerdo con la invención.

- 20 Las sales fisiológicamente inofensivas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden en particular las sales de las bases habituales, como por ejemplo y preferentemente sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales alcalinotérricas (por ejemplo sales de calcio y sales de magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoníaco o de aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de carbono, como por ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina,
- 25 dimetilaminoetanol, dietilaminoetanol, procaína, dicitclohexilamina, dibencilamina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina y 1,2-etilendiamina.

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

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir en función de su estructura en diferentes formas estereoisómeras, es decir, bajo forma de isómeros de configuración o eventualmente también como isómeros de conformación (enantiómeros y/o diaestereómeros, incluyendo aquellos en isómeros atrópicos). La presente invención comprende por lo tanto los enantiómeros y diaestereómeros y sus correspondientes mezclas. De tales

35 mezclas de enantiómeros y/o diaestereómeros se pueden aislar de manera conocida los componentes estereoisómeros unidos; para ello se usan preferentemente procedimientos cromatográficos, en particular la cromatografía HPLC en fase quiral o quiral.

En la medida en que los compuestos de acuerdo con la invención se presenten en formas tautómeras, la presente invención comprende todas las formas tautómeras.

- 40 La presente invención comprende también todas las variantes isotópicas de los compuestos de acuerdo con la invención. En este sentido, de acuerdo con la invención, se entiende por una variante isotópica a un enlace, en el que al menos al menos un átomo dentro del enlace de acuerdo con la invención se intercambia con otro átomo con el mismo número atómico, pero con otros pesos atómicos que de manera habitual o preponderante existen en la naturaleza. Son ejemplos de isótopos que se incorporan a un enlace de acuerdo con la invención, aquellos átomos
- 45 de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo e 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 e ^{131}I . Ciertas variantes isotópicas de enlaces de acuerdo con la invención, como en particular aquellos en los que se incorporan uno o varios isótopos radioactivos, pueden ser de utilidad por ejemplo para la investigación del mecanismo de acción o de la distribución de agentes químicos en el cuerpo; debido a la producibilidad y detectabilidad comparativamente más
- 50 sencilla, resultan adecuados compuestos marcados en particular con 3H o ^{14}C . Además, la incorporación de isótopos, como por ejemplo el deuterio, llevan a ciertas ventajas terapéuticas como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del enlace, como por ejemplo a una prolongación del periodo de semidesintegración en el

cuerpo o a una reducción en dosis eficaz requerida; aquellas modificaciones de compuestos de acuerdo con la invención pueden presentar eventualmente de este modo también una forma preferida de realización. Las variantes isotópicas de compuestos de acuerdo con la invención pueden producirse de acuerdo con los procedimientos generales habituales conocidos por los especialistas, así por ejemplo de acuerdo con los métodos descritos más abajo y los ejemplos de realización reproducidos en los escritos, empleando las modificaciones isotópicas de los correspondientes reactivos y/o enlaces de inicio.

Además, se divulgan también profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármacos" define aquí a los compuestos que pueden ser incluso biológicamente activos o inactivos, pero que pueden ser transformados durante su tiempo de permanencia en el cuerpo en compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo por medios metabólicos o hidrolíticos.

En particular, se divulgan como profármaco los derivados hidrolizables de ésteres de ácido carboxílico de la fórmula (I) de acuerdo con la invención. Aquí se entiende por ésteres los compuestos principalmente biológicamente activos hidrolizables en medios fisiológicos en las condiciones de otros ensayos biológicos y en particular en vivo por vía enzimática o química al ácido carboxílico libre. Como tales ésteres se prefieren los ésteres de alquilo (C₁-C₄), en los que el grupo alquilo puede estar ubicado en cadena lineal o puede estar ramificado. Especialmente se prefieren los ésteres de metilo, etilo o *terc*-butilo.

En el marco de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado, en tanto no se especifique lo contrario:

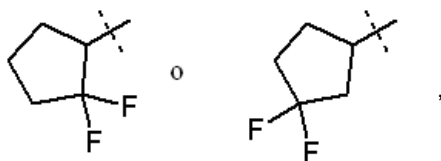
Alquilo (C₁-C₄) significa en el marco de la invención un resto de alquilo ubicado en cadena lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec.*-butilo y *terc*-butilo.

Alqueno (C₂-C₄) y alqueno (C₂-C₃) significan en el marco de la invención un resto de alqueno ubicado en cadena lineal o ramificado con un enlace doble y 2 a 4 o 2 o 3 átomos de carbono. Se prefiere un resto de alqueno ubicado en cadena lineal o ramificado con 2 o 3 átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferentemente se mencionan: 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 rige para todos los restos que pueden surgir múltiples veces, que su significado es independiente entre sí. Cuando se sustituyen los restos en los compuestos de acuerdo con la invención, los restos pueden, en tanto no se especifique lo contrario, estar sustituidos una o múltiples veces. Se prefiere una sustitución con uno o dos o tres sustituyentes iguales o distintos. Se prefiere especialmente la sustitución con uno o dos sustituyentes iguales o distintos.

Se prefiere en el marco la presente invención los compuestos de la fórmula (I) en la que

- R¹ representa hidrógeno o metilo,
- R² representa hidrógeno,
- R³ representa hidrógeno o metilo,
- L representa un enlace o CH₂,
- R^{4A} y R^{4B} ambos para metilo o enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo o ciclobutilo, que puede estar sustituido hasta dos veces con flúor,
- R⁵ representa hidrógeno, flúor, metilo o metoxi,
- R⁶ representa flúor, cloro, metilo o etilo,
- R⁷ representa hidrógeno o flúor,
- R^{8A} representa metilo,
- R^{8B} representa trifluorometilo,
- o
- R^{8A} y R^{8B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopentilo sustituido con difluoro de la fórmula



- R⁹ representa flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄), alqueno (C₂-C₃), ciclopropilo o ciclobutilo, pudiendo estar alquilo (C₁-C₄) y alqueno (C₂-C₃) sustituidos hasta tres veces con flúor y ciclopropilo y ciclobutilo sustituidos hasta dos veces con flúor,

y

R¹⁰ representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi,

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

Una forma de realización especial de la presente invención comprende compuestos de la fórmula (I) en la que R¹ y R² ambos representan hidrógeno,

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

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

R³ representa hidrógeno o metilo

y

L representa un enlace,

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

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

R³ representa hidrógeno

y

L representa -CH₂-,

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

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

R^{4A} y R^{4B} representan ambos metilo

y

R⁵ representa hidrógeno,

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

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

R^{4A} y R^{4B} están enlazados entre sí y forman junto con el átomo de carbono al que están unidos, un anillo ciclopropilo o ciclobutilo, que puede estar sustituido hasta dos veces con flúor,

y

25 R⁵ representa hidrógeno, flúor o metilo,

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

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

R⁶ representa cloro

y

30 R⁷ representa hidrógeno,

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

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

R^{8A} representa metilo

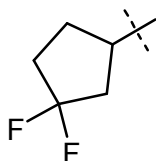
y

35 R^{8B} representa trifluorometilo,

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

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

R^{8A} y R^{8B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopentilo sustituido con difluoro de la fórmula



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

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

5 R^9 representa flúor, cloro, alquilo (C_1 - C_4) o ciclopropilo, pudiendo estar el alquilo (C_1 - C_4) estar sustituido hasta tres veces con flúor y el ciclopropilo estar sustituido hasta dos veces con flúor,

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

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

R^{10} representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi,

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

10 Se prefieren especialmente en el marco de la presente invención compuestos de la fórmula (I) en la que

R^1 y R^2 ambos representan hidrógeno,

R^3 representa hidrógeno o metilo,

L representa un enlace o $-CH_2-$,

15 R^{4A} y R^{4B} representan ambos metilo o están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo ciclopropilo o ciclobutilo, que puede estar sustituido hasta dos veces con flúor,

R^5 representa hidrógeno, flúor o metilo,

R^6 representa cloro,

R^7 representa hidrógeno,

20 R^{8A} representa metilo,

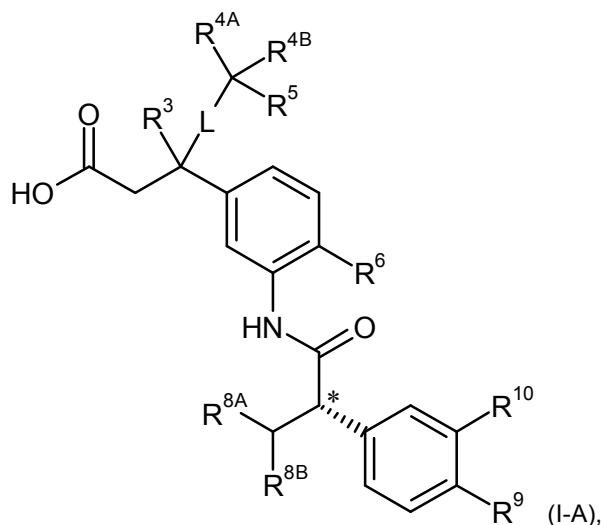
R^{8B} representa trifluorometilo,

R^9 representa flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo o 2,2-difluorociclopropilo,

25 R^{10} y R^{10} representa hidrógeno, flúor, metilo o metoxi,

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

Poseen una especial importancia en el marco de la presente invención los compuestos de la fórmula (I-A)



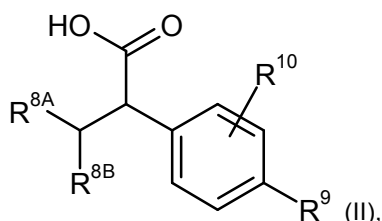
30 en la que el átomo de carbono del grupo de fenilacetamida identificado con * presenta la configuración S y

los restos R^3 , R^{4A} , R^{4B} , R^5 , R^6 , R^{8A} , R^{8B} , R^9 y R^{10} así como L en su caso tienen el significado indicado más arriba,

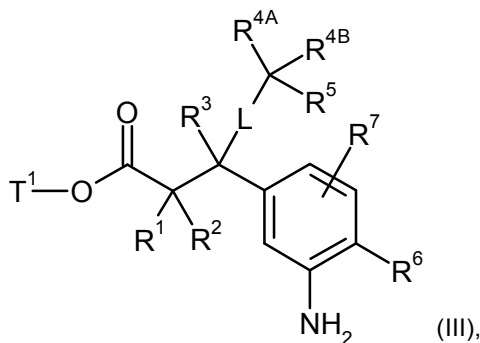
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Las definiciones de restos indicadas en las combinaciones respectivas o combinaciones preferidas de restos indicadas en detalle son independientes de las correspondientes definiciones brindadas de los restos se reemplazan a discreción también con las definiciones de restos de otras combinaciones. Se prefieren muy especialmente las combinaciones de dos o más de los ámbitos de preferencia más arriba.

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



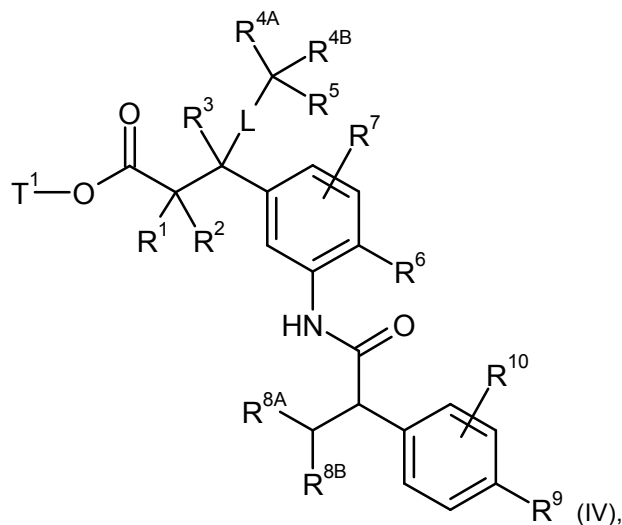
en la que R^{8A}, R^{8B}, R⁹ y R¹⁰ tienen los significados antes indicados, en un disolvente inerte con ayuda de un agente de condensación o mediante el intermedio del correspondiente cloruro de ácido carboxílico en presencia de una base con una amina de la fórmula (III)



en la que L, R¹, R², R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen los significados arriba mencionados y

T¹ representa alquilo (C₁-C₄) o bencilo,

en una amida de ácido carboxílico de la fórmula (IV)



en la que L, R¹, R², R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷, R^{8A}, R^{8B}, R⁹, R¹⁰ y T¹ tienen los significados antes mencionados, y a continuación se escinde el éster del resto T¹ mediante solvólisis básica o ácida o, en caso de que T¹ represente bencilo, también mediante hidrogenólisis obteniendo el ácido carboxílico de la fórmula (I) y eventualmente se

separan los compuestos de la fórmula (I) según los métodos conocidos por el experto en sus enantiómetros y/o diaestereómeros y/o se transforman los compuestos con los correspondientes disolventes (i) y/o bases (ii) en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

5 Son disolventes inertes para la etapa de procedimiento (II) + (III) → (IV) [enlace de amida] por ejemplo éter como dietiléter, éter *terc*-butil-metilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, u otros disolventes como acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, piridina, dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), urea *N,N'*-dimetilpropilénica (DMPU) o *N*-metilpirrolidinona (NMP). Asimismo también
10 es posible emplear mezclas de los mencionados disolventes. Se usan preferentemente diclorometano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o mezclas de los mencionados disolventes.

Como agentes de condensación para esta reacción de enlace resultan adecuados por ejemplo carbodiimidas como *N,N'*-dietil-, *N,N'*-dipropil-, *N,N'*-diisopropil-, *N,N'*-dicrohexilcarbodiimida (DCC) o hidrocloreto de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), derivados fosgénicos como *N,N'*-carbonildiimidazol (CDI) o isobutilcloroformiato, 1,2-oxazol, compuestos como 2-etil-5-fenil-1,2-oxazol-3-sulfato o perclorato de 2-*terc*-butil-5-metilisoxazolio, compuestos de acilamino como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, α -clorenamina como 1-cloro-2-metil-1-dimetilamino-1-propeno, compuestos de fósforo como anhídrido de ácido propanfosfónico, dietiléter de ácido cianofosfónico, cloruro bis-(2-oxo-3-oxazolidinilo) fosforílico, benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino) hexafluorofosfato de fosfonio o benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidina) hexafluorofosfato de fosfonio (PyBOP), o compuestos del 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-clorbenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TCTU), eventualmente en combinación con otros adyuvantes como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o *N*-hidroxisuccinimida (HOSu), así como carbonatos alcalinos de bases, por ejemplo carbonato de sodio o potasio, o aminobases terciarias como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina o 4-*N,N*-dimetilaminopiridina. Preferentemente se emplea hexafluorofosfato de *O*-(7-Azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) en combinación con piridina o *N,N*-diisopropiletilamina, o hidrocarburo *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC) enlazado con 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y trietilamina, o 1-cloro-2-metil-1-dimetilamino-1-propeno junto con piridina.
20
25
30

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

Con el empleo de uno de los cloruros de ácido carboxílico correspondientes al compuesto (II) el enlace con los aminocomponentes (III) se efectúa en presencia de una de las bases orgánicas auxiliares habituales como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina, 4-*N,N*-dimetilaminopiridina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) o 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno (DBN). Preferentemente se usa trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina.
35

La transformación de la amina (III) con cloruro de ácido carboxílico tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de -20 °C a +60 °C, preferentemente en el intervalo de -10 °C a +30 °C.

40 La preparación de cloruro de ácido carboxílico se da incluso del modo habitual por el tratamiento del ácido carboxílico (II) con cloruro tionílico u oxalílico.

La escisión del grupo T¹ de los ésteres en la etapa de procedimiento (IV) → (I) se realiza de acuerdo con los métodos habituales, tratando los ésteres en disolventes inertes con ácidos o bases, separando en la última variante la primera sal resultante por tratamiento con ácido en el ácido carboxílico. En el caso de éster *terc*-butilo la separación de ésteres se lleva a cabo preferentemente con ácidos. Los ésteres de bencilo se separan preferentemente por hidrogenólisis (hidrogenación) en presencia de un adecuado catalizador, como por ejemplo paladio sobre carbón activado.
45

Como disolvente inerte para estas reacciones resulta adecuado el agua o los disolventes orgánicos habituales para una separación de ésteres. A ellos pertenecen preferentemente los alcoholes como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *terc*-butanol, o éter como dietiléter tetrahidrofurano, dioxano o glicoldimetiléter u otros disolventes como acetona, diclorometano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Asimismo, es posible emplear mezclas de los mencionados disolventes. En el caso de hidrólisis básica de éster se emplean preferentemente mezclas de agua con dioxano, tetrahidrofurano, metanol y/o etanol. En el caso de transformación con ácido trifluoroacético, se usa preferentemente diclorometano y en el caso de transformación con cloruro de hidrógeno se
50
55 usa preferentemente tetrahidrofurano, dietiléter dioxano o agua.

Como bases, resultan adecuadas las bases inorgánicas habituales. Entre ellas se encuentran en particular hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos como por ejemplo hidróxido de litio, sodio, potasio o bario, o carbonatos

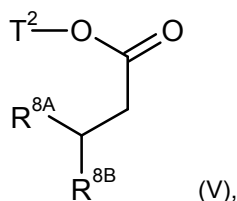
alcalinos o alcalinotérreos como carbonato de sodio, potasio o calcio. Se prefieren hidróxido de litio, sodio o potasio.

- 5 Como ácidos para la separación de ésteres resultan adecuados en general el ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno/ácido clorhídrico, bromuro de hidrógeno/ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluensulfónico, ácido metansulfónico o ácido trifluorometansulfónico o sus mezclas, eventualmente con adición de agua. Se prefiere cloruro de hidrógeno o ácido trifluoroacético en el caso de éster *terc*-butilo y ácido clorhídrico en el caso de metiléster.

La separación de ésteres se lleva a cabo por lo general en un intervalo de temperatura de -20 °C a +100 °C, preferentemente 0 °C a +605 °C.

- 10 Los productos intermedios de la fórmula (II) pueden producirse por ejemplo,

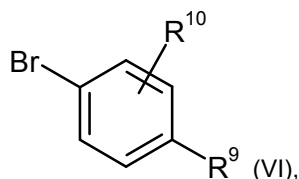
[A] realizando una reacción de transferencia de protones del éster de ácido carboxílico de la fórmula (V)



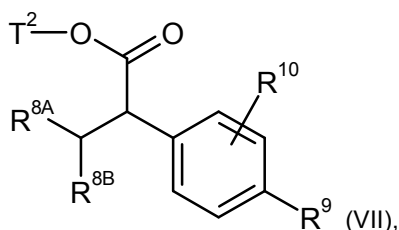
en la que R^{8A} y R^{8B} tienen los significados indicados más arriba y

- 15 T² representa alquilo o bencilo (C₁-C₄),

en un disolvente inerte primero con ayuda de una base y luego en presencia de un catalizador de paladio adecuado con bromuro fenilo de la fórmula (VI)

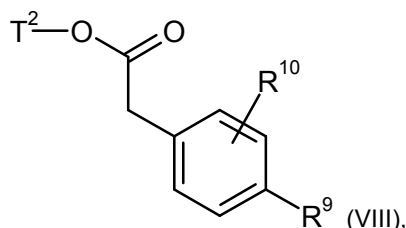


- 20 en la que R⁹ y R¹⁰ tienen los significados indicados más arriba, realizando la arilación para obtener un compuesto de la fórmula (VII)



en la que R^{8A}, R^{8B}, R⁹, R¹⁰ y T² tienen los significados indicados más arriba,

[B] realizando la alquilación de un éster de ácido fenilacético de la fórmula (VIII)



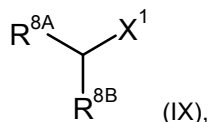
- 25

en la que R⁹ y R¹⁰ tienen los significados indicados más arriba

y

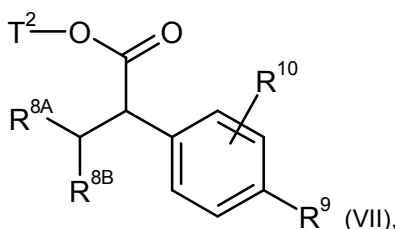
T² representa alquilo o bencilo (C₁-C₄),

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



5 en la que R^{8A} y R^{8B} tienen los significados indicados más arriba
y

X¹ representa un grupo de disposición adecuado como por ejemplo bromo o yodo, para dar un compuesto de la fórmula (VII)



10 en la que R^{8A}, R^{8B}, R⁹, R¹⁰ y T² tienen los significados indicados más arriba,

y en su caso, a continuación se escinde el resto éter T² mediante una solvólisis básica o ácida o en el caso en que T² represente bencilo, también mediante hidrogenólisis obteniendo el ácido carboxílico (II).

15 La reacción de arilación en la etapa de procedimiento (V) + (VI) → (VII) se realiza preferentemente en tolueno o tolueno/mezclas de tetrahidrofurano en un intervalo de temperatura de +20 °C a +100 °C. Como base para la reacción de transferencia de protones del éster (V) aquí se usa preferentemente bis(trimetilsilil)amida de litio. Son catalizadores adecuados de paladio por ejemplo acetato de paladio(II) o tris(dibencilidenacetona)-dipaladio, en su caso en combinación con un ligando de fosfina de alto nivel estérico rico en electrones, como 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo o 2-di-*terc*-butilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo [véase por ejemplo W.A. Moradi, S.L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* 123, 7996-8002 (2001)].

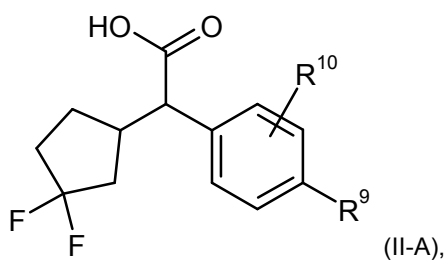
20 Disolventes inertes para la reacción de alquilación (VIII) + (IX) → (VII) son por ejemplo éter como éter dietílico, éter metil-*terc*-butilo, dioxano, tetrahidrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter, hidrocarburos como benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano o fracciones de petróleo, o disolventes dipolares apróticos como *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), *N,N'*-dimetilpropilenurea (DMPU) o *N*-metilpirrolidinona (NMP). Asimismo, es posible emplear mezclas de los mencionados disolventes. Se emplea preferentemente
25 tetrahidrofurano, dimetilformamida o mezclas de ello.

30 Como base para los pasos de procedimiento (VIII) + (IX) → (VII) resultan adecuadas las habituales bases inorgánicas fuertes o las bases orgánicas. A ellas pertenecen en particular alcoholatos alcalinos como metanolato de sodio o potasio, etanolato de sodio o potasio o *terc*-butilato de sodio o potasio, hidruro de álcali como hidruro de sodio o potasio, o amidas como bis(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio o diisopropilamida de litio. Se emplean preferentemente *terc*-butilato de potasio, hidruro de sodio o diisopropilamida de litio.

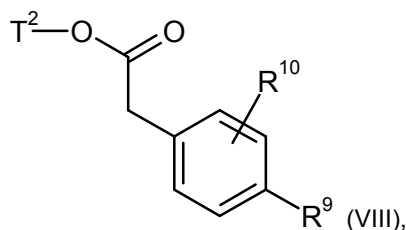
La transformación (VIII) + (IX) → (VII) se realiza generalmente en un intervalo de temperatura de -80 °C a +40 °C, preferentemente de -20 °C a +20 °C.

La escisión del grupo éster T² en la etapa de procedimiento (VII) → (II) se lleva a cabo de manera análoga a como se ha descrito para el resto éster T¹.

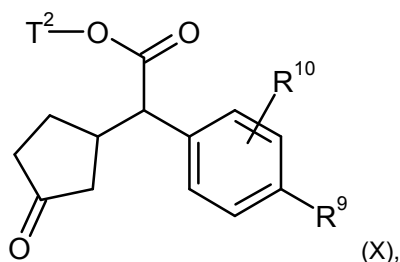
35 Los productos intermedios de la fórmula (II-A)



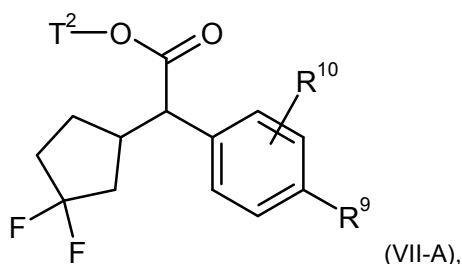
en la que R^9 y R^{10} tienen los significados indicados más arriba,
se pueden producir alternativamente transformando el éster de ácido fenilacético de la fórmula (VIII)



- 5 en la que R^9 , R^{10} y T^2 tienen los significados indicados más arriba,
en primer lugar mediante la adición inducida de bases de 2-ciclopenten-1-ona en un compuesto de la fórmula (X)



- 10 en la que R^9 , R^{10} y T^2 tienen los significados indicados más arriba,
realizando a continuación la fluoración con 1,1'-[(trifluoro- λ^4 -sulfanyl)imino]bis(2-metoxietano) en catálisis de trifluoruro en un compuesto de la fórmula (VII-A)

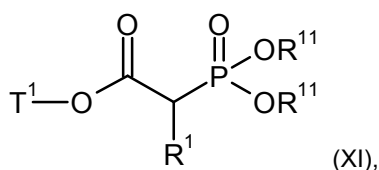


en la que R^9 , R^{10} y T^2 tienen los significados indicados más arriba,
y a continuación escindiendo nuevamente el grupo éster T^2 para obtener el ácido carboxílico (II-A).

- 15 En el paso de procedimiento (VIII) \rightarrow (X) se prefiere para la reacción de transferencia de protones del éster (VIII) una base de amida como diisopropilamida de litio o litio-bis(trimetilsilil)amida. Para la desoxifluoración en la transformación (X) \rightarrow (VII-A) en lugar del mencionado 1,1'-[(trifluoro- λ^4 -sulfanyl)imino]bis(2-metoxietano) ("desoxofluoro") eventualmente también se pueden emplear otros agentes conocidos de fluoración, como trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) o trifluoruro de morfolinazufre (morfo DAST) [para la secuencia de reacción (VIII) \rightarrow (X) \rightarrow (VII-A) véase por ejemplo T. Mase *et al.*, *J. Org. Chem.* 66 (20), 6775-6786 (2001)].

- 20 Los productos intermedios de la fórmula (III) pueden producirse dependiendo de su patrón de sustitución por ejemplo,

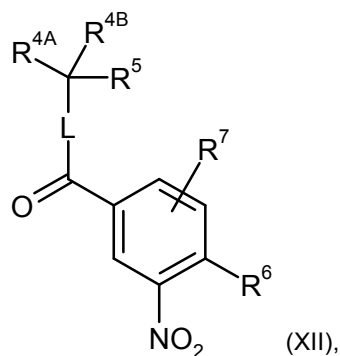
[C-1] transformando un éster de ácido fosfónico de la fórmula (XI)



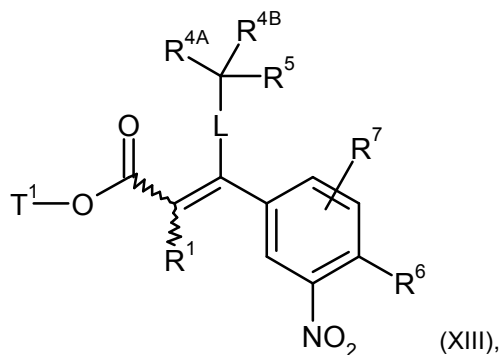
en la que R¹ y T¹ tienen los significados indicados más arriba
y

R¹¹ representa alquilo (C₁-C₄),

- 5 en un disolvente inerte en una reacción de olefinización inducida por bases con un compuesto 3-nitrobenzoilo de la fórmula (XII)

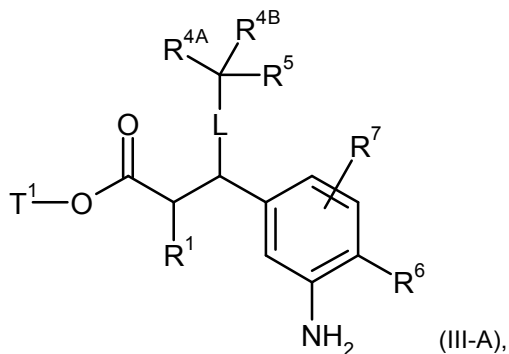


en la que L, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen los significados indicados más arriba,
para dar un compuesto de la fórmula (XIII)



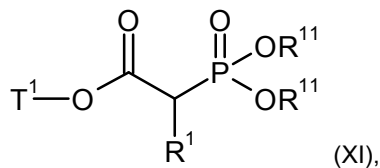
10

en la que L, R¹, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷ y T¹ tienen los significados indicados más arriba,
e hidrogenándolo luego en presencia de un catalizador apropiado de paladio o platino en un éster de ácido 3-(3-aminofenilo) propiónico de la fórmula (III-A)



- 15 en la que L, R¹, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷ y T¹ tienen los significados indicados más arriba,
o

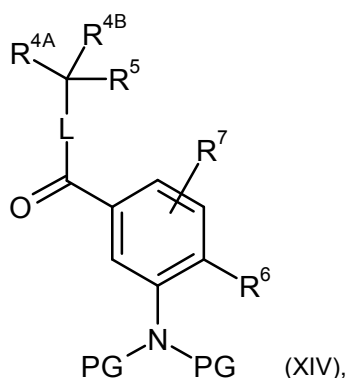
[C-2] transformando un éster de ácido fosfónico de la fórmula (XI)



en la que R¹ y T¹ tienen los significados indicados más arriba
y

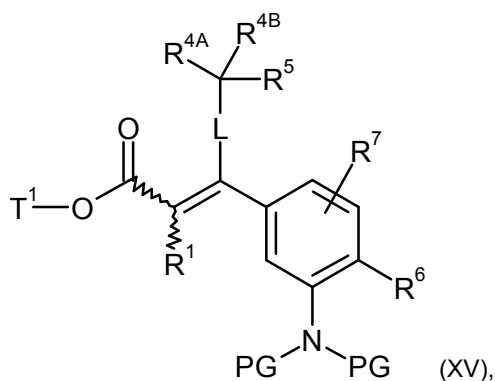
5 R¹¹ representa alquilo (C₁-C₄),

en un disolvente inerte en una reacción de olefinización inducida por bases con un compuesto protegido de 3-aminobenzoilo de la fórmula (XIV)

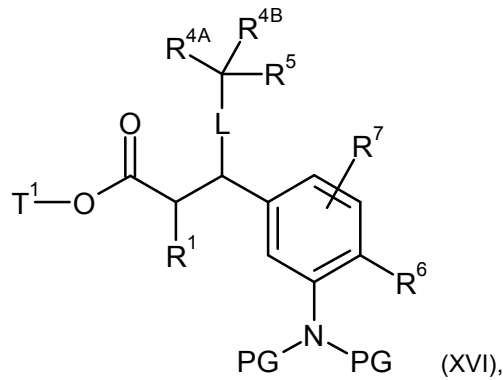


10 en la que L, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen los significados indicados más arriba
y

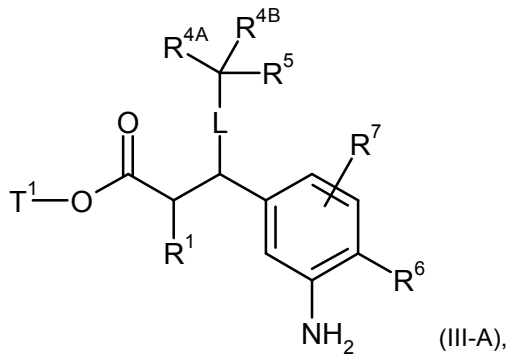
PG representa bencilo o 4-metoxibencilo como grupo protector inerte para los grupos amino,
para dar un compuesto de la fórmula (XV)



15 en la que L, PG, R¹, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷ y T¹ tienen los significados indicados más arriba,
reduciéndolos luego ya sea (i) con magnesio en metanol en un compuesto de la fórmula (XVI)

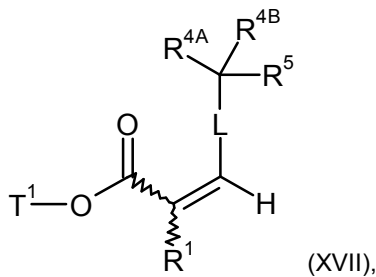


5 en la que L, PG, R¹, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷ y T¹ tienen los significados indicados más arriba, y extrayendo a continuación los grupos protectores para los grupos amino PG de acuerdo con los métodos habituales mediante hidrogenólisis o por vías de oxidación obteniendo el éster de ácido 3-(3-aminofenil)propiónico de la fórmula (III-A)

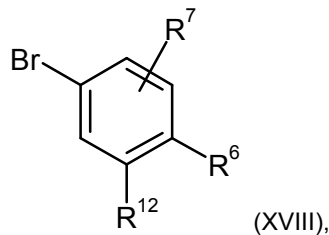


10 en la que L, R¹, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷ y T¹ tienen los significados indicados más arriba, o (ii) transfiriendo el compuesto de la fórmula (XV) en un procedimiento monoetapa por hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado de paladio o platino en éster de ácido 3-(3-aminofenil)propiónico de la fórmula (III-A),

[D] realizando el acoplamiento de un derivado de éster de ácido acrílico de la fórmula (XVII)

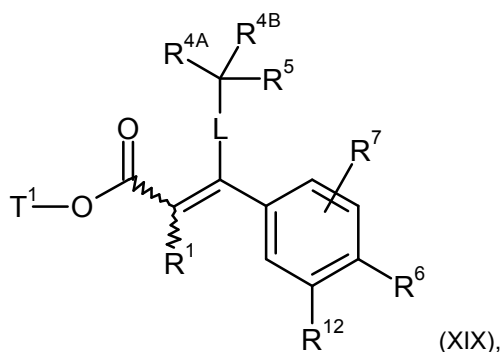


en la que L, R¹, R^{4A}, R^{4B}, R⁵ y T¹ tienen los significados indicados más arriba, en un disolvente inerte en catálisis de paladio con un bromuro 3-amino-fenilo o 3-nitrofenilo de la fórmula (XVIII)

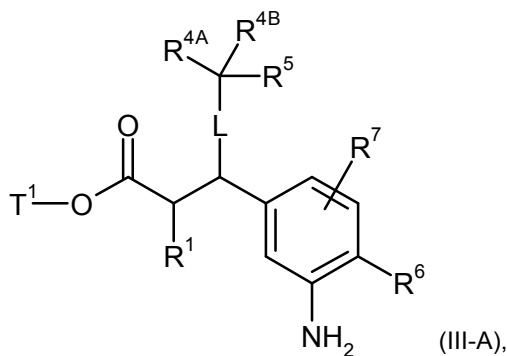


15 en la que R⁶ y R⁷ tienen los significados indicados más arriba y

R^{12} representa amino o nitro,
para dar un compuesto de la fórmula (XIX)

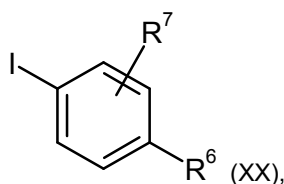


5 en la que L, R^1 , R^{4A} , R^{4B} , R^5 , R^6 , R^7 , R^{12} y T^1 tienen los significados indicados más arriba,
y reduciéndolo luego con hidrógeno en presencia de un catalizador apropiado de paladio o platino o, en el caso en
que R^{12} represente amino, reduciéndolo alternativamente con magnesio en metanol en un éster de ácido 3-(3-
aminofenilo) propiónico de la fórmula (III-A)

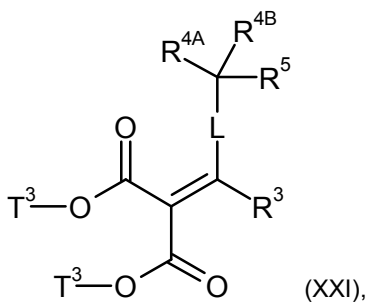


10 en la que L, R^1 , R^{4A} , R^{4B} , R^5 , R^6 , R^7 y T^1 tienen los significados indicados más arriba,
o

[E-1] transfiriendo un yoduro de fenilo de la fórmula (XX)



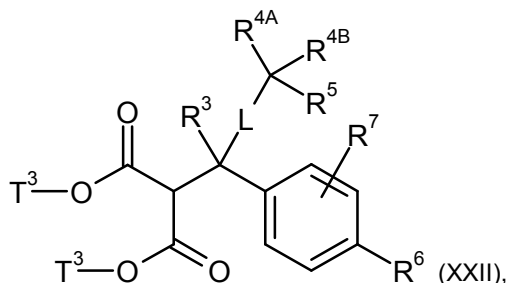
15 en la que R^6 y R^7 tienen los significados indicados más arriba,
en un disolvente inerte con cloruro de magnesio isopropílico en presencia de cloruro de litio en el correspondiente
compuesto de fenilmagnesio, enlazándolo luego *in situ* en catálisis con cobre (I) con un éster de ácido
alquilidenmalónico de la fórmula (XXI)



en la que L, R³, R^{4A}, R^{4B} y R⁵ tienen los significados indicados más arriba y

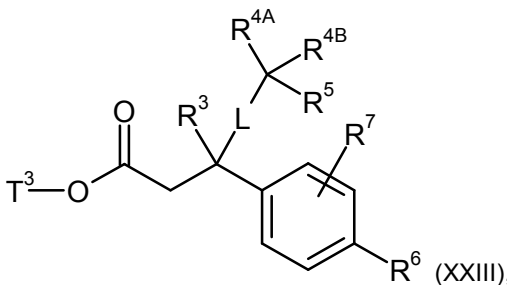
T³ representa metilo o etilo,

para dar un compuesto de la fórmula (XXII)

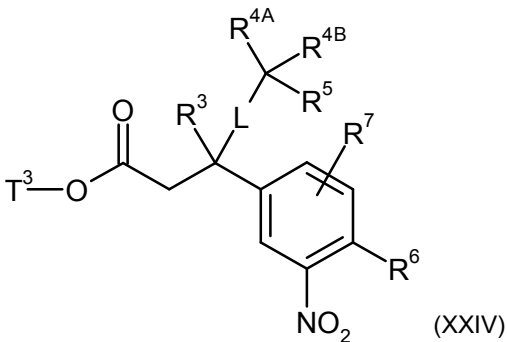


5

en la que L, R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷ y T³ tienen los significados indicados más arriba, escindiendo a continuación una de las dos agrupaciones de ésteres por calentamiento con cloruro de litio en una mezcla de DMSO y agua, transfiriendo el éster de ácido 3-fenilpropiónico de la fórmula (XXIII)

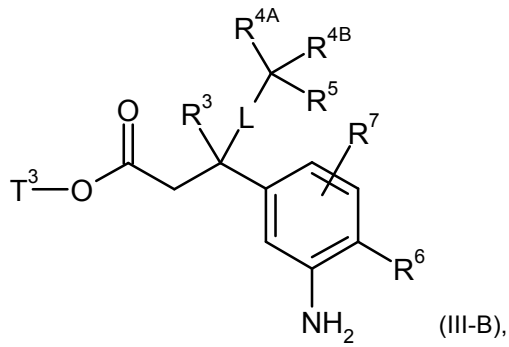


10 en la que L, R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷ y T³ tienen los significados indicados más arriba, con tetrafluoroborato de nitronio en el derivado de 3-nitrofenilo de la fórmula (XXIV)



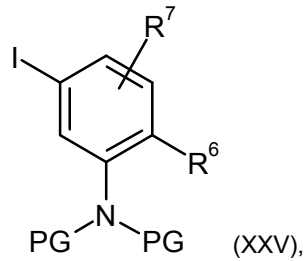
en la que L, R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷ y T³ tienen los significados indicados más arriba, e hidratándolo finalmente en presencia de un catalizador apropiado de paladio o platino en un éster de ácido 3-(3-aminofenil)propiónico de la fórmula (III-B)

15



en la que L, R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷ y T³ tienen los significados indicados más arriba,
o

[E-2] transfiriendo un yoduro 3-aminofenilo protegido de la fórmula (XXV)

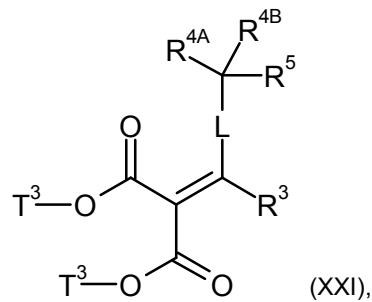


5

en la que R⁶ y R⁷ tienen los significados indicados más arriba
y

PG representa bencilo o 4-metoxibencilo como grupo protector inerte para los grupos amino,

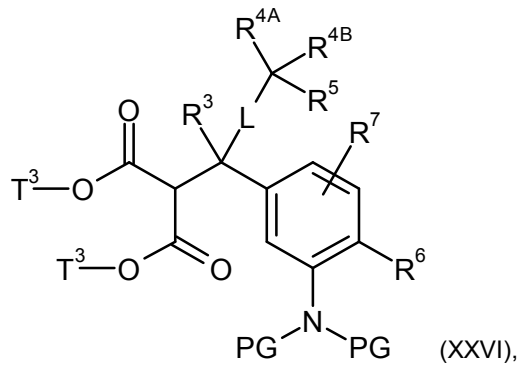
10 en un disolvente inerte con cloruro de magnesio isopropílico en presencia de cloruro de litio en el correspondiente compuesto de fenilmagnesio, enlazándolo luego *in situ* en catálisis de cobre (I) con un éster de ácido alquilidenmalónico de la fórmula (XXI)



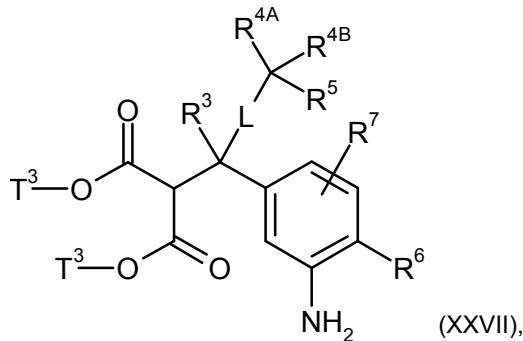
en la que L, R³, R^{4A}, R^{4B} y R⁵ tienen los significados indicados más arriba
y

15 T³ representa metilo o etilo,

para dar un compuesto de la fórmula (XXVI)

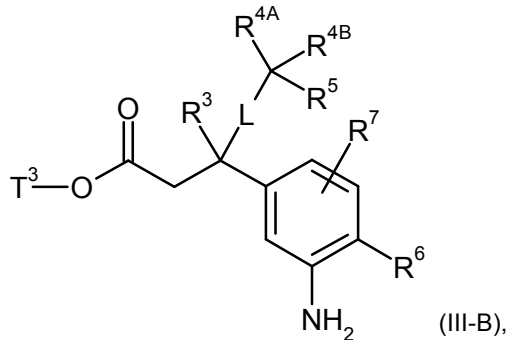


en la que L, PG, R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷ y T³ tienen los significados indicados más arriba, desprotegiéndolos a continuación mediante hidrogenólisis o por tratamiento con un agente oxidante apropiado como por ejemplo 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) en un compuesto de la fórmula (XXVII)



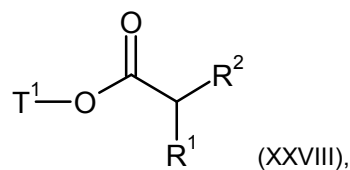
5

en la que L, R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷ y T³ tienen los significados indicados más arriba, y escindiendo entonces uno de ambas agrupaciones de ésteres por calentamiento con cloruro de litio en una mezcla de DMSO y agua obteniendo el éster de ácido 3-(3-aminofenil)propiónico de la fórmula (III-B)

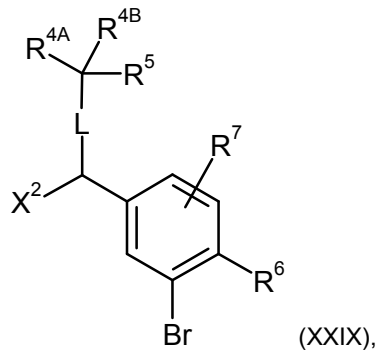


10 en la que L, R³, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷ y T³ tienen los significados indicados más arriba,

[F] realizando la alquilación de un éster de ácido carboxílico de la fórmula (XXVIII)

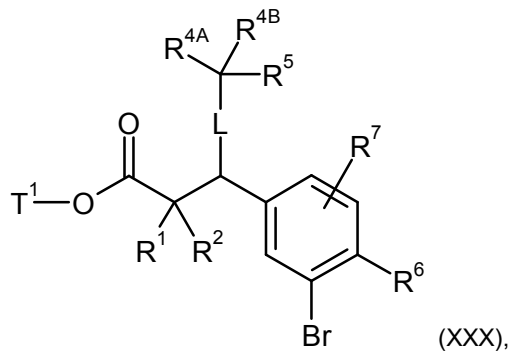


15 en la que R¹, R² y T¹ tienen los significados indicados más arriba, en un disolvente inerte según la reacción α de transferencia de protones con un compuesto de 3-bromobencilo de la fórmula (XXIX)

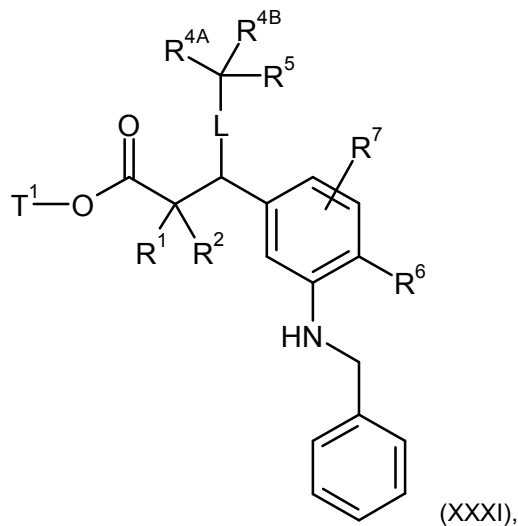


en la que L, R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶ y R⁷ tienen los significados indicados más arriba y

5 X² representa un grupo adecuado de disposición como cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato, para dar un compuesto de la fórmula (XXX)

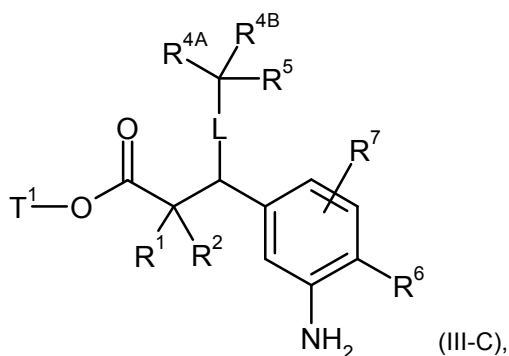


en la que L, R¹, R², R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷ y T¹ tienen los significados indicados más arriba, transformándolo a continuación con bencilamina en presencia de una base y de un catalizador de paladio en un compuesto de la fórmula (XXXI)



10

en la que L, R¹, R², R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷ y T¹ tienen los significados indicados más arriba, y escindiendo luego el grupo *N*-bencilo mediante hidrogenólisis obteniendo un éster de ácido 3-(3-aminofenilo) propiónico de la fórmula (III-C)



en la que L, R¹, R², R^{4A}, R^{4B}, R⁵, R⁶, R⁷ y T¹ tienen los significados indicados más arriba.

5 Para la desprotonación del fosfonoéster (XI) en las reacciones de olefinación (XI) + (XII) → (XIII) y (XI) + (XIV) → (XV) resultan adecuadas en particular las bases fuertes no nucleófilas como por ejemplo hidruro de sodio o potasio, bis(trimetilsilil)amida o diisopropilamida de litio de litio, sodio o potasio; preferentemente se emplea hidruro de sodio.

10 La hidrogenación en los pasos de procedimiento (XIII) → (III-A), (XV) → (III-A), (XIX) → (III-A) y (XXIV) → (III-B) se realizan por lo general en una atmósfera estacionaria de hidrógeno con presión normal o elevada. Como catalizador aquí se emplea preferentemente paladio o platino sobre carbón activado (como material de transporte). La extracción del o de los grupos protectores para los grupos amino en las transformaciones (XVI) → (III-A), (XXVI) → (XXVII) y (XXXI) → (III-C) se lleva a cabo habitualmente mediante hidrogenólisis de acuerdo con el mismo procedimiento; en el caso en que PG en (XVI) o (XXVI) represente *p*-metoxibencilo, alternativamente esto puede ocurrir también por las vías de oxidación, por ejemplo con ayuda de de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) o nitrato de amoniacero(IV).

15 Como catalizador de paladio para la transformación (XVII) + (XVIII) → (XIX) [reacción de Heck] se emplea preferentemente acetato de paladio(II) o tris(dibencilidenacetone)dipaladio(0), en su caso en combinación con un ligando de fosfina como por ejemplo fosfina tri-*tert*-butílica, fosfina trifenilica o tri-2-tolilfosfina.

20 La conversión del yoduro de fenilo (XX) en el correspondiente compuesto de fenilmagnesio y su adición 1,4 facilitada por cobre (I) sobre el malonato de alquilideno (XXI) en producto de la fórmula (XXII) se realizan de acuerdo con un método general conocido en la bibliografía [véase por ejemplo P. Knochel *et al.*, *Tetrahedron* **56**, 2727-2731 (2000) y la bibliografía allí citada]; lo mismo vale para la transformación (XXV) + (XXI) → (XXVI) análoga.

25 Para la reacción α de transferencia de protones del éster de ácido carboxílico (XXVIII) en la reacción de alquilación (XXVIII) + (XXIX) → (XXX) resultan apropiadas en particular las bases fuertes no nucleófilas como por ejemplo *tert*-butilato de sodio o potasio, hidruro de sodio o potasio, diisopropilamida de litio o bis(trimetilsililo)amida de litio, sodio o potasio; preferentemente se usa diisopropilamida de litio. Como disolvente inerte se emplean en esta reacción preferentemente éter como dietiléter, éter diisopropílico, éter metil-*tert*-butilo, tetrahydrofurano, glicoldimetiléter o dietilenglicoldimetiléter. La transformación se lleva a cabo habitualmente en un intervalo de temperatura de -80 °C a +25 °C.

30 Para la transformación (XXX) → (XXXI) [acoplamiento de Buchwald-Hartwig con bencilamina], como base se usa preferentemente tris(dibencilidenacetone)dipaladio(0) como catalizador en compuestos con (\pm)-2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo como ligando de fosfina y *tert*-butilato de sodio o potasio [véase por ejemplo J. P. Wolfe y S. L. Buchwald, *Organic Syntheses*, Coll. Vol. 10, 423 (2004), Vol. 78, 23 (2002)].

35 Las reacciones descritas anteriormente pueden efectuarse en condiciones de presión normal, reducida o elevada (por ejemplo en el intervalo de 0,5 a 5 bar); generalmente se trabaja en su caso con presión normal.

40 Una separación de compuestos de acuerdo con la invención en los correspondientes enantiómeros y/o *diastereómeros* puede tener lugar eventualmente, según convenga, también en las fases de los compuestos (II), (III), (IV), (VII), (XVI), (XXII), (XXIII), (XXIV), (XXVI), (XXVII), (XXX) o (XXXI), que pueden transformarse en forma separada de acuerdo a las secuencias de procedimientos descritas anteriormente. Tal separación de los estereoisómeros se puede realizar por los métodos habituales conocidos por el especialista. En el marco de la presente invención se aplican preferentemente procedimientos cromatográficos en fases de separación quirales o no quirales; en el caso de ácido carboxílico como productos intermedios o finales, alternativamente la separación también puede realizarse por sales diastereómeras.

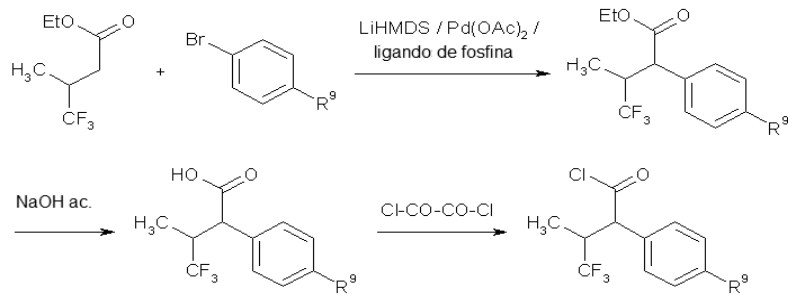
Los compuestos de las fórmulas (V), (VI), (VIII), (IX), (XI), (XII), (XIV), (XVII), (XVIII), (XX), (XXI), (XXV), (XXVIII) y

(XXIX) están disponibles o pueden adquirirse en el mercado o como tales se las describe en la bibliografía, o pueden producirse por vías conocidas para el experto y de manera análoga a los métodos publicados en la bibliografía. En el apartado se encuentran numerosos documentos detallados así como información bibliográfica para la fabricación de materiales de base, también en partes experimentales para la preparación de compuestos de inicio y de compuestos intermedios.

5

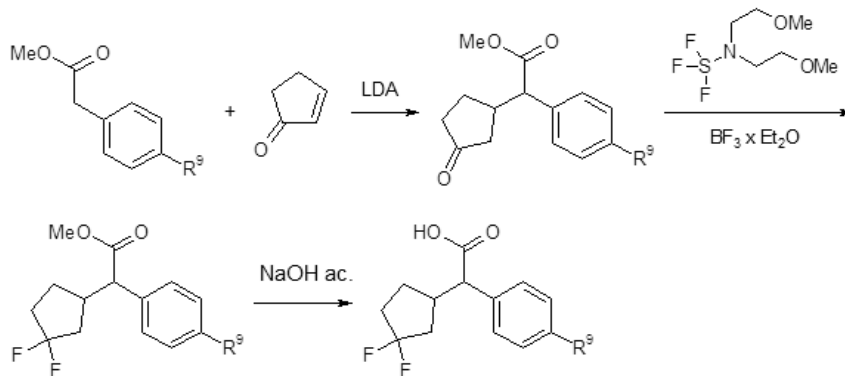
La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención puede ilustrarse por ejemplo mediante los siguientes esquemas de reacción:

Esquema 1

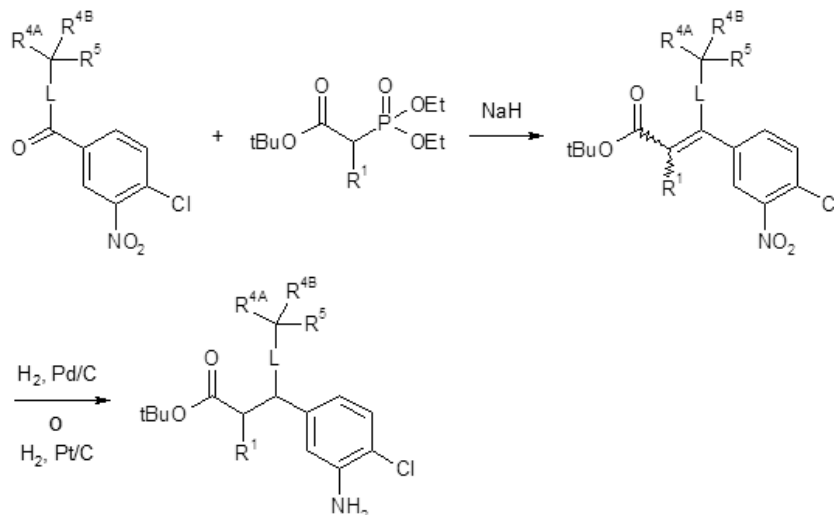


10

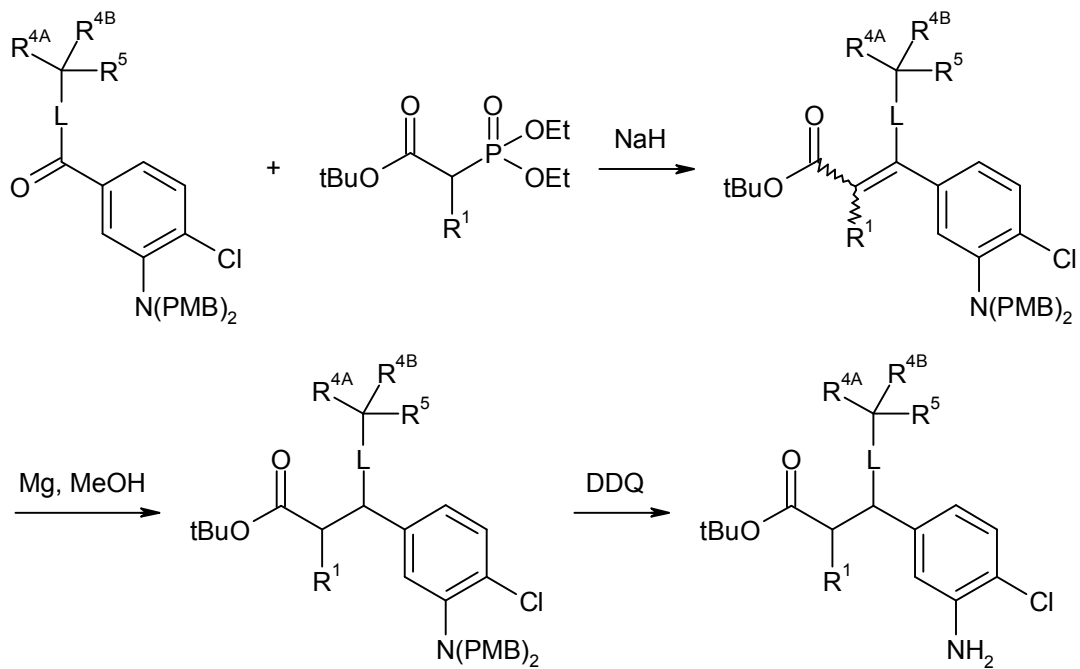
Esquema 2



Esquema 3a

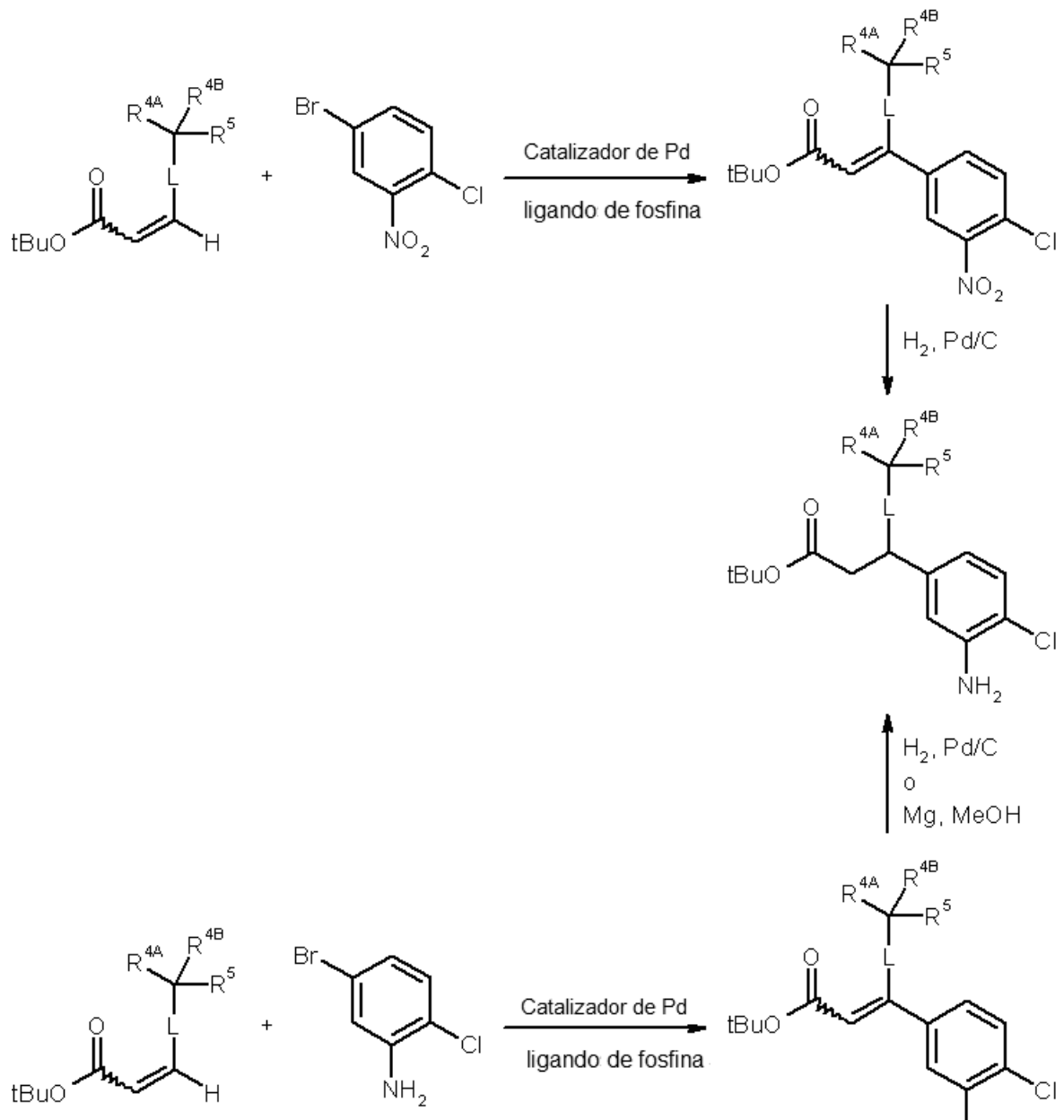


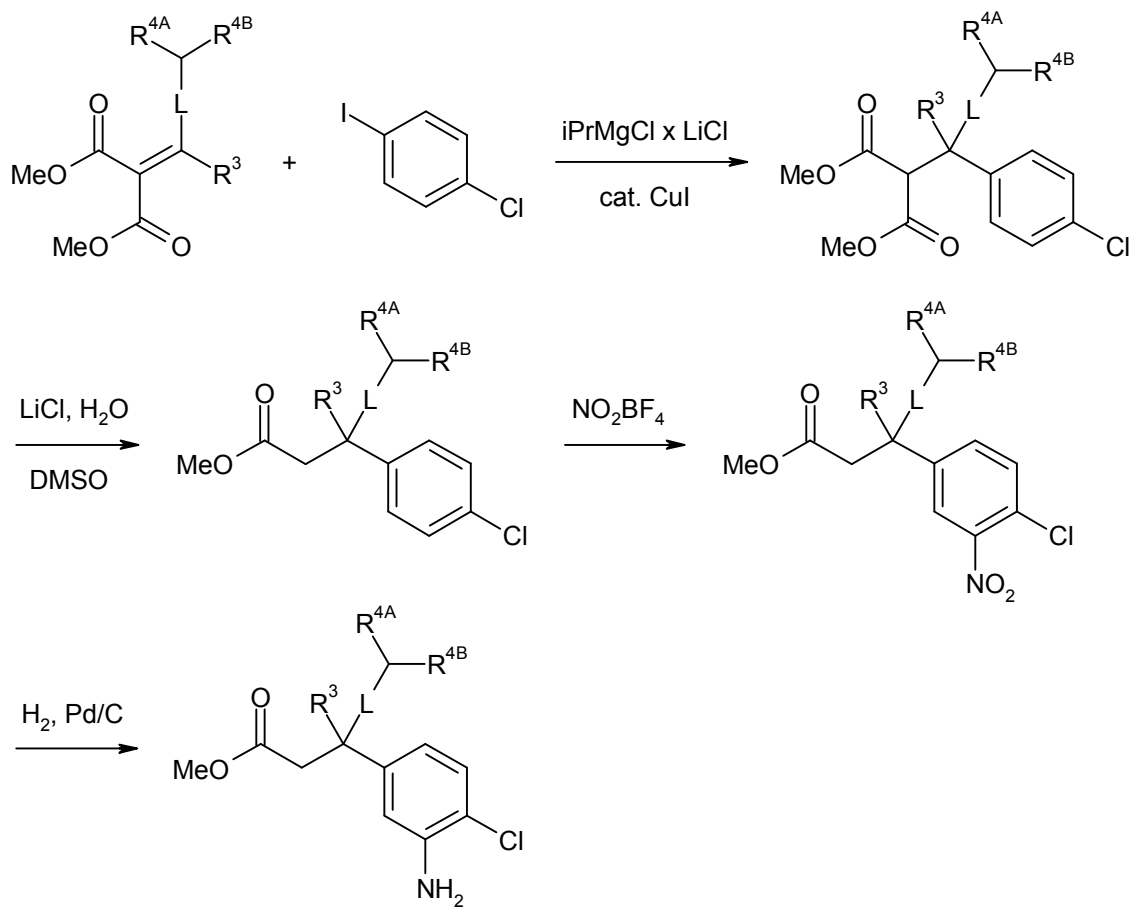
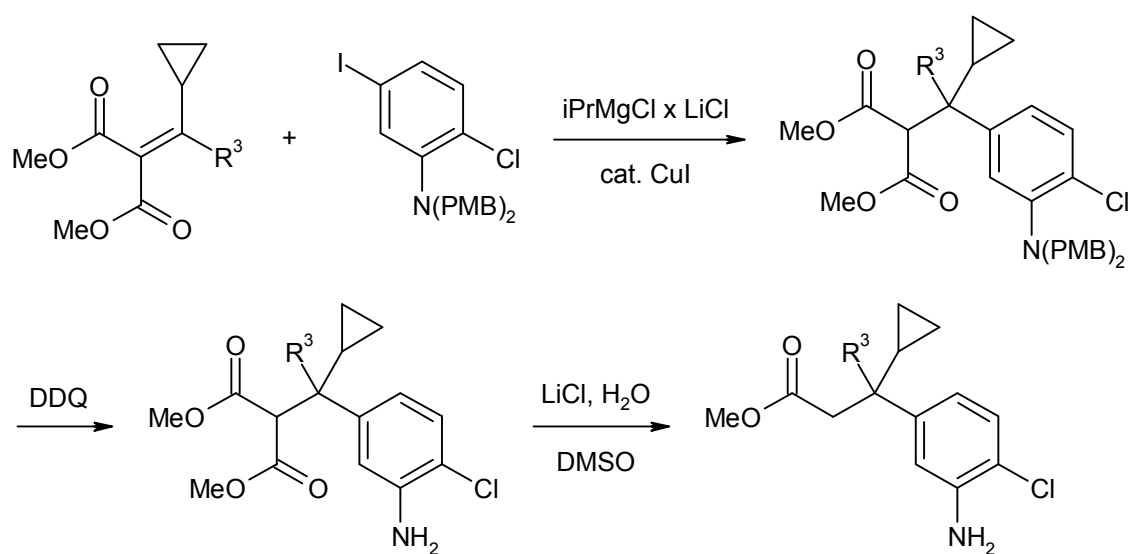
15

Esquema 3b

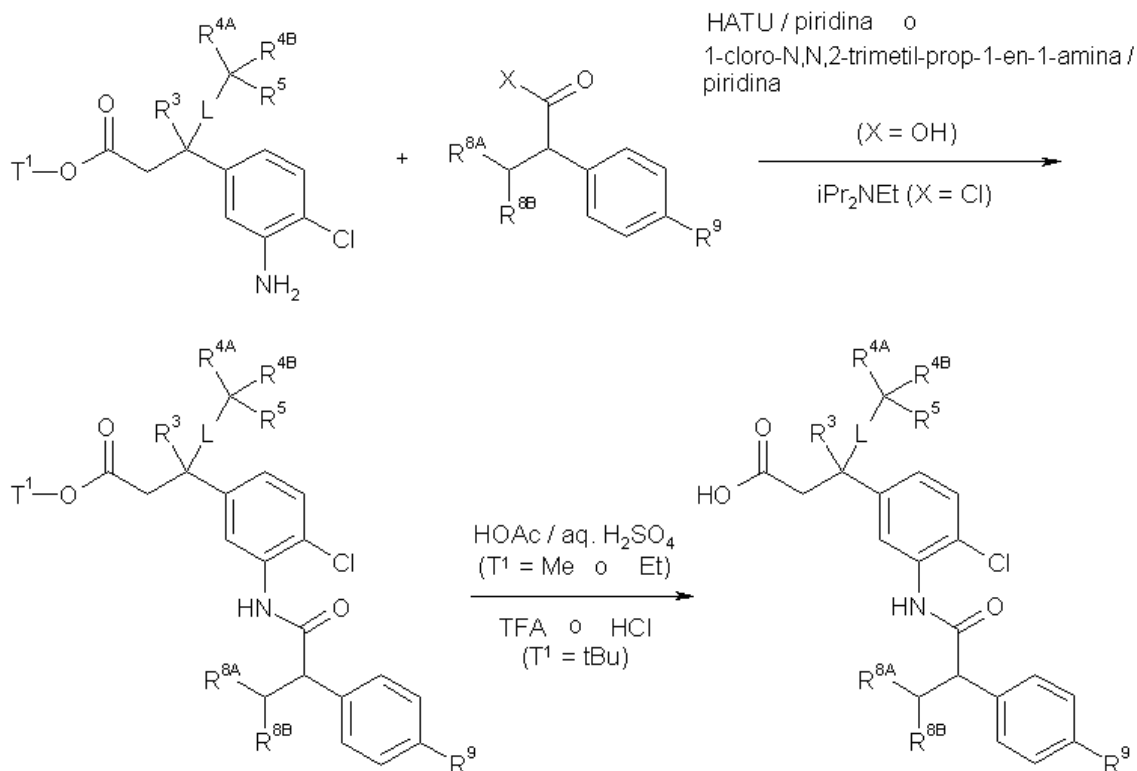
[PMB = *p*-metoxibencilo].

Esquema 4



Esquema 5aEsquema 5b

5 [PMB = *p*-metoxibencilo].

Esquema 6

5 Los compuestos de acuerdo con la invención poseen características farmacológicas valiosas y pueden emplearse para la prevención y el tratamiento de afecciones en seres humanos y animales.

Los compuestos de acuerdo con la invención representan activadores potentes de la guanilato ciclasa soluble. Llevan a una relajación de los vasos, a una inhibición de la agregación de trombocitos y a una disminución de la presión sanguínea, así como a un aumento del flujo sanguíneo coronario. Estos efectos son posibles a través de una activación directa, independiente de hemo de la guanilato ciclasa soluble y un aumento del cGMP intracelular.

10 Además, los compuestos de acuerdo con la invención disponen de propiedades farmacocinéticas ventajosas, en particular en lo referente a su biodisponibilidad y/o a la duración de su acción después de una dosis intravenosa u oral.

Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados de una manera especial para el tratamiento y/o la prevención de afecciones cardiovasculares, pulmonares, tromboembólicas y fibróticas.

15 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden por lo tanto emplearse en medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de afecciones cardiovasculares, como por ejemplo presión elevada (hipertensión), insuficiencia cardíaca, cardiopatías coronarias, angina pectoris estable e inestable, hipertensión pulmonar arterial (PAH) y otras formas de hipertensión pulmonar (PH), hipertensión renal, enfermedades vasculares periféricas y cardíaca, arritmias, alteraciones del ritmo de las aurículas y de los ventrículos así como alteraciones circulatorias como por ejemplo bloqueos atrioventriculares de grado I-III, supraventriculares taquiarritmia, fibrilación auricular, fibrilación ventricular, agitación auricular, agitación ventricular, taquiarritmias ventriculares, taquicardia torsade de pointes, extrasístole de la aurícula y del ventrículo, extrasístole de unión A-V, síndrome Sick-Sinus, síncope, taquicardia nodal A-V reentrante, síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome agudo coronario (ACS), afecciones cardíacas autoinmunes (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatías), boxercardiomiopatías, aneurismas, shock como ser shock cardíogeno, shock séptico y shock anafiláctico, además de para el tratamiento y/o la

20 prevención de afecciones de trombosis crónica, enfermedad embólica o ambas e isquemias, como isquemias miocárdicas, infarto de miocardio, infarto cerebral, hipoatrofia cerebral, ataques temporales e isquémicos, preeclampsia, afecciones cardiovasculares inflamatorias, espasmos de arteria coronaria y arterias periféricas, formación de edemas como por ejemplo edema pulmonar, edema cerebral, renal o edemas ocasionados por

25 insuficiencia cardíaca, trastornos circulatorios periféricos, daños de reperfusión, trombosis arterial y venosa, microalbuminúrea, debilidad de músculos cardíacos, disfunción endotelial, daños micro y macrovasculares

(vasculitis), así como para impedir la restenosis por ejemplo después de tromboterapias, angioplastias percutáneas transluminales (PTA), angioplastias coronarias percutáneas lumbales (PTCA), transplantes de corazón y operaciones de bypass.

5 En el sentido de la presente invención, el término insuficiencia cardíaca abarca tanto formas agudas como crónicas de aparición de la insuficiencia cardíaca como también formas específicas o relacionadas de enfermedades, como insuficiencia cardíaca aguda descompensada, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia general, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía congestiva, cardiomiopatía de hiperatrofia, cardiomiopatía idiopática, defectos cardíacos congénitos, defectos en válvulas, insuficiencia cardíaca ante fallas en
10 válvulas, estenosis de válvula mitral, insuficiencia de válvula mitral, estenosis de válvulas aórticas, insuficiencia de válvulas aórticas, estenosis tricuspídea, insuficiencia tricuspídea, estenosis de válvulas pulmonares, insuficiencia de válvulas pulmonares, defectos combinados en válvulas cardíacas, inflamación de músculos cardíacos (miocarditis), miocarditis crónica, miocarditis aguda, miocarditis viral, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía por toxicidad de alcohol, trastornos cardíacos por almacenamiento así como insuficiencia cardíaca diastólica y sistólica.

15 Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden emplearse también para el tratamiento y/o la prevención de arteriosclerosis, trastornos en el metabolismo de lípidos, hipolipoproteinemias, dislipidemia, hipertrigliceridemia, hiperlipidemias, hiperlipidemias combinadas, hiperlipidemias de colesterol, abetalipoproteinemias, sitosterolemias, xantomatosis, enfermedad de Tangier, obesidad (adipositas), gordura (obesidad), así como el síndrome metabólico.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse además para el tratamiento y/o la prevención de fenómeno de Raynaud primario y secundario, trastornos de microcirculación, claudicación, tinnitus, neuropatías periféricas y autónomas, microangiopatías diabéticas, retinopatía diabética, úlceras diabéticas en las extremidades, gangrena, síndrome de CREST, eritematosis, onicomiosis, así como de afecciones reumáticas.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse además para la prevención de daños isquémicos y/o ocasionados por reperfusión de órganos o tejidos así como aditivos para soluciones para perfusión y conservación órganos, partes de órganos, tejidos o partes de tejido de origen humano o animal, en particular ante intervenciones quirúrgicas o en el ámbito de la medicina de transplantes.

30 Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados además para el tratamiento y/o la prevención de trastornos renales, en particular insuficiencia renal y anomalías renales. En el sentido de la presente invención, el término insuficiencia renal y anomalías renales comprende tanto formas de ocurrencia agudas como también crónicas así como también trastornos renales subyacentes o emparentados, como hipoperfusión renal, hipotensión intradialítica, uropatía obstructiva, glomerulopatías, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, glomeruloesclerosis, afecciones tubulointersticiales, afecciones nefropáticas como afección renal primaria y congénita, inflamación renal, trastornos renales inmunológicos como rechazo de transplantes renales y trastornos renales inducidos por
35 complejos inmunes, nefropatía inducida por sustancias tóxicas, nefropatía inducida por agentes de contraste, nefropatía diabética y no diabética, pielonefritis, quistes en riñones, nefroesclerosis, nefroesclerosis hipertensiva y síndrome nefrótico, que pueden caracterizarse diagnósticamente por ejemplo por una secreción de creatinina y/o agua reducida en forma anormal, una concentración anormalmente elevada de concentración sanguínea de urea, nitrógeno, potasio y/o creatinina, una actividad modificada de las enzimas renales como por ejemplo glutamina sintetasa, molaridad urinaria o cantidad de orina modificadas, una elevada microalbuminuria, macroalbuminuria, lesiones en los glomérulos y arteriolas, dilatación tubular, hiperfosfatoemia y/o por la necesidad de diálisis. La presente invención comprende también el uso de compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la
40 prevención de sus consecuencias de una insuficiencia renal, como por ejemplo hipertensión, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, trastornos urémicos, anémicos y electrolíticos (por ejemplo falta de calcio o exceso de calcio) y trastornos en el metabolismo de hidratos de carbono y huesos.

45 Además, los compuestos de acuerdo con la invención resultan adecuados para el tratamiento y/o la prevención de afecciones del sistema urogenital, como por ejemplo síndrome prostático benigno (BPS), hiperplasia prostática benigna (BPH), agrandamiento prostático benigno (BPE), trastornos de micción (BOO), síndromes del tracto urinario inferior (LUTS), vejiga neurogénica hiperactiva (OAB), incontinencia como por ejemplo incontinencia mixta, incontinencia involuntaria, incontinencia por estrés o incontinencia por desborde (MUI, UII, SUI, OUI), dolores pélvicos neuropáticos, así como disfunción eréctil y disfunción sexual femenina.

50 Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados también para el tratamiento y/o la prevención de afecciones asmáticas, enfermedades respiratorias obstructivas crónicas (COPD), síndrome respiratorio agudo (ARDS) y de lesiones pulmonares agudas (ALI), deficiencia de alpha-1-antitripsina (AATD), fibrosis pulmonar, eficema pulmonar (por ejemplo eficema pulmonar inducida por humo de cigarrillo) y fibrosis quística (CF) así como hipertensión arterial pulmonar (PAH) y otras formas hipertensión pulmonar (PH), incluyendo afección cardíaca izquierda, HIV, anemias drepanocíticas, tromboembolias, sarcoidosis, COPD o hipertensión pulmonar asociada a fibrosis pulmonar.

Los compuestos descritos en la presente invención presentan también compuestos para combatir enfermedades en el sistema nervioso central, que se caracterizan por los trastornos del sistema NO/cGMP. En particular, son apropiados para la corrección de la percepción, capacidad de concentración, capacidad de aprendizaje o capacidad de memoria después de trastornos cognitivos, las que se pueden presentar en particular en condiciones/
 5 enfermedades/ síndromes como "Mild cognitive impairment", trastornos en la memoria y el aprendizaje asociados a la edad, pérdida de memoria asociada a la edad, demencia vascular, trauma severo de cabeza, ataque cardíaco, la demencia surgida después de ataques apopléticos ("post stroke dementia"), trauma severo de cabeza post-traumático, trastornos generales de concentración, trastornos de concentración en niños con problemas de aprendizaje y problemas de memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con
 10 degeneración del lóbulo frontal incluyendo el síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración córtico-basal, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), enfermedad de Huntington, demielinización, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeld-Jacob, demencia por HIV, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff. Ellos son adecuados también para el tratamiento y/o la prevención de afecciones del sistema nervioso central como estados de pánico, tensionales y de depresión,
 15 disfunciones sexuales y trastornos de sueño causados por sistema nervioso central, así como para el control de trastornos patológicos de ingesta de alimentos, bebidas y sustancias adictivas.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados también para la regulación de circulación sanguínea cerebral y ofrecen medios altamente efectivos para combatir la migraña. También son adecuados para
 20 la profilaxis y la lucha contra las consecuencias de incidente de infarto cerebral (apoplexia cerebri) como ataque cardíaco, isquemias cerebrales y del trauma severo de cabeza. Asimismo, los compuestos de acuerdo con la invención pueden emplearse para combatir mialgias.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención presentan eficacia antiinflamatoria y por ello pueden emplearse como agentes inhibidores de la inflamación para el tratamiento y/o la prevención de septicemia (SIRS), anomalías múltiples en órganos (MODS, MOF), afecciones inflamatorias de los riñones, inflamaciones crónicas de
 25 los intestinos (IBD, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), pancreatitis, peritonitis, afecciones reumáticas, enfermedades inflamatorias de piel y enfermedades inflamatorias de los ojos.

Los compuestos de acuerdo con la invención además son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de afecciones fibróticas de los órganos internos, como por ejemplo pulmones, corazón, riñones, médula ósea y en particular de hígado, así como de fibrosis dermatológica y afecciones fibróticas del ojo. En el sentido de la presente
 30 invención, el término afecciones fibróticas comprende en particular aquellas afecciones como fibrosis de hígado, cirrosis de hígado, fibrosis pulmonar, fibrosis de endomiocardio, nefropatía, nefritis de glomérulo, fibrosis intersticial de riñones, daños fibróticos como consecuencia de diabetes, fibrosis de médula ósea y afecciones fibróticas similares, esclerodermia, morfea, escaras, formación hipertrófica de cicatrices, lunares, renopatías diabéticas, vitreoretinopatías proliferativas y afecciones del tejido conectivo (por ejemplo sarcoidosis). Los compuestos de
 35 acuerdo con la invención también pueden usarse para facilitar la curación de heridas, para combatir la formación de cicatrices postoperatorias, por ejemplo después de operaciones de glaucoma, y con fines cosméticos ante envejecimiento de la piel o piel hiperqueratósica.

Debido a su perfil de efectividad, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados en particular para el
 40 tratamiento y/o la prevención de afecciones cardiovasculares como insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión y hipertensión pulmonar, así como de afecciones tromboembólicas e isquemias, enfermedades vasculares, trastornos de microcirculación, insuficiencia renal, afecciones afibróticas y arteriosclerosis.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden emplearse solos o en caso de ser necesario en combinación con otros compuestos. Constituye otro objeto de la presente invención los Medicamentos que contienen al menos uno de compuestos de acuerdo con la invención y uno o varios compuestos, en particular para el tratamiento y/o la
 45 prevención de las afecciones antes mencionadas. Como sustancias químicas de combinación apropiadas pueden mencionar a modo de ejemplo y preferentemente:

- nitratos orgánicos y donantes de NO, como por ejemplo nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato isosorbico, dinitrato isosorbico, molsidomina o SIN-1, así como NO inhalativo;
- compuestos que inhiben la reducción de guanosina monofosfato cíclico (cGMP), como por ejemplo inhibidores
 50 de las fosfodiesterasas (PDE) 1, 2 y/o 5, en particular inhibidores de PDE 5 como sildenafil, vardenafil y tadalafil;
- estimuladores de la guanilato ciclasa independientes de NO, y no obstante dependientes de hemo, como en particular riociguat así como los compuestos descritos en los documentos WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 y WO 03/095451;
- agentes antitrombóticos eficaces, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de la
 55 agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas;

- compuestos reductores de la presión arterial, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelioina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas de receptor mineralocorticoideos así como de diuréticos; y/o
- 5 • compuestos que modifican el metabolismo de las grasas, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol como por ejemplo y preferentemente inhibidores de la síntesis de HMG-CoA-reductasa o sintetasa del escualeno, de inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas alfa, gama y delta de PPAR, inhibidores de absorción de colesterol, inhibidores de lipasa, poliméricos de ácido biliar, inhibidores de reabsorción de ácido biliar y antagonistas de lipoproteína.
- 10

Por agentes antitrombóticos eficaces se entiende preferentemente a los compuestos del grupo de los inhibidores de agregación de trombocitos, de anticoagulantes o de sustancias profibrinolíticas.

En una forma preferida de realización de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de agregación de trombocitos, como por ejemplo y preferentemente aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipyridamol.

15

En una forma preferida de realización de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de trombina, como por ejemplo y preferentemente ximelagatran, melagatran, dabigatran, bivalirudina o clexane.

En una forma preferida de realización de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista GPIIb/IIIa, como por ejemplo y preferentemente tirofiban o abciximab.

20

En una forma preferida de realización de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor del factor Xa, como por ejemplo y preferentemente rivaroxaban, apixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.

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

En una forma preferida de realización de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de la vitamina K, como por ejemplo y preferentemente cumarina.

30 Por agentes reductores de la presión sanguínea se entienden preferentemente los compuestos del grupo de las los antagonistas de calcio, antagonistas AII de angiotensina, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelioina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas de receptores de mineralocorticoides así como de diuréticos.

En una forma preferida de realización de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de calcio, como por ejemplo y preferentemente nifedipina, amlodipina, verapamila o diltiazem.

35

En una forma preferida de realización de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un bloqueador de receptores alfa-1, como por ejemplo y preferentemente prazosin.

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

40

En una forma preferida de realización de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista AII de angiotensina, como por ejemplo y preferentemente losartan, candesartan, valsartan, telmisartan o embursatan.

45

En una forma preferida de realización de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un ACE-Hemmer, como por ejemplo y preferentemente enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril o trandopril.

En una forma preferida de realización de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de endotelioina, como por ejemplo y preferentemente bosentan, darusentan, ambrisentan o sitaxsentan.

50

En una forma preferida de realización de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención

en combinación con un inhibidor de renina, como por ejemplo y preferentemente aliskiren, SPP-600 o SPP-800.

En una forma preferida de realización de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de receptores de mineralocorticoides, como por ejemplo y preferentemente spironolacton o eplerenon.

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

10 Por agentes modificadores del metabolismo de grasa se entienden preferentemente los compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol como inhibidores de HMG-CoA-reductasa o inhibidores de la síntesis del escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas alfa, gama y/o delta de PPAR, inhibidores de absorción del colesterol, absorbedor de ácido biliar polimérico, inhibidores de reabsorción de ácido biliar, inhibidores de lipasa así como de los antagonistas de lipoproteína(a).

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

20 En una forma preferida de realización de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de receptores tiroideos, como por ejemplo y preferentemente D-tiroxina, 3,5,3'-triodotironina (T3), CGS 23425 o axitiroma (CGS 26214).

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

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

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

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

35 En una forma preferida de realización de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agente antagonista gama de PPAR, como por ejemplo y preferentemente pioglitazona o rosiglitazona.

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

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

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

45 En una forma preferida de realización de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un absorbedor de ácido biliar polimérico, como por ejemplo y preferentemente colestiramina, colestipol, colesolvam, colestGel o colestimida.

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

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

Constituyen otro objeto de la presente invención los medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, habitualmente con uno o varios adyuvantes inertes, no tóxicos y farmacéuticamente apropiados, así como su uso con los fines antes mencionados.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden producir un efecto sistémico y/o local. Con este fin pueden aplicarse de manera adecuada, como por ejemplo de forma oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o *stent* (prótesis endovascular).

Para estas vías de aplicación se pueden adicionar los compuestos de acuerdo con la invención en formas adecuadas de aplicación.

10 Para la aplicación oral resultan adecuadas las formas de aplicación que funcionan según el estado de la técnica, que descargan los compuestos de acuerdo con la invención en forma rápida y/o modificada, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta, como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o bien comprimidos recubiertos por ejemplo con revestimientos resistentes a los jugos gástricos o revestimientos que se disuelven en forma prolongada o revestimientos
15 indisolubles, que controlan la liberación de los compuestos de acuerdo con la invención), comprimidos que se disuelven rápidamente en la cavidad bucal o bien películas/obleas, películas/líofisatos, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina blanda o dura), grageas, granulados, gránulos, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

20 La aplicación parental puede ocurrir en el desvío de un paso de resorción (por ejemplo en forma intravenosa, intrarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbar) o la activación de una resorción (por ejemplo intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la aplicación parenteral son adecuados como formas de aplicación, entre otros, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofisatos o polvos estériles.

25 Para las otras vías de aplicación son adecuados por ejemplo las formas farmacológicas de inhalación (entre otras, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones nasales o sprays nasales, comprimidos para aplicación lingual, sublingual o bucal, películas/obleas o cápsulas, supositorios, preparaciones para ojos u oído, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitación), suspensiones lipófilas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo tiras), leches, pastas, espumas, polvos volátiles, implantes o *stents* (prótesis endovasculares).

Se prefiere la aplicación oral o parenteral, en particular la oral y la aplicación intravenosa.

30 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden transferirse en las formas de aplicación establecidas. Esto puede suceder de la manera conocida mediante mezclas con adyuvantes farmacológicos inertes y no tóxicos apropiados. Entre estos adyuvantes se cuentan entre otros, sustancias de transporte (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolvente (por ejemplo polietilenglicol líquido), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, polioxisorbitanoato), adhesivos (por ejemplo, pirrolidona
35 polivinílica), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como por ejemplo óxido de hierro) y agentes para corrección de olores y sabores.

40 En general han demostrado ser ventajosas, para el caso de una aplicación parenteral, cantidades de aproximadamente 0,001 a 1 mg/kg., preferentemente aproximadamente 0,01 a 0,5 mg/kg de peso corporal para alcanzar resultados efectivos. Para la aplicación oral, dosificación asciende a aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg., preferentemente aproximadamente 0,01 a 20 mg/kg y se prefiere muy especialmente 0,1 a 10 mg/kg de peso corporal.

45 A pesar de ello, puede ser eventualmente necesario apartarse de las mencionadas cantidades, a saber, en relación con la dependencia de la masa corporal, las vías de aplicación, comportamiento particular en relación al agente químico, tipo de preparación y e instante o intervalo en el que tiene lugar la aplicación. De este modo, en algunos casos puede ser suficiente, con menos de las cantidades mínimas mencionadas anteriormente, mientras que en otros casos debe superarse el límite superior mencionado. En el caso de aplicación de cantidades mayores puede ser recomendable distribuir las en varias dosis individuales a lo largo del día.

Los siguientes ejemplos de realizaciones ilustran la invención. La invención no se limita a los ejemplos.

50 Las cifras porcentuales en las siguientes pruebas y ejemplos están en por ciento en peso, en tanto no se especifique lo contrario; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolvente, las proporciones de dilución y las cifras de concentración se refieren a soluciones líquido/líquido, eventualmente al volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

| | |
|-----------------------|--|
| abs. | absoluto |
| Ac | acetil |
| AIBN | 2,2'-azobis-(2-metilpropionitrilo) |
| aq. | acuosa, solución acuosa |
| ATP | adenosin-5'-trifosfato |
| Bn | bencilo |
| Brij® | duodeciléter de polietilenglicol |
| BSA | albúmina de suero bovino |
| Ej. | ejemplo |
| Bu | butilo |
| c | concentración |
| ca. | <i>circa</i> , aproximadamente |
| cat. | catalítico |
| CI | ionización química (en EM) |
| d | día(s) |
| DAST | trifluoruro de dietilaminoazufre |
| DC | cromatografía de capa fina |
| DCI | ionización química directa (en EM) |
| DDQ | 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona |
| de | exceso diastereomérico |
| DMF | dimetilformamida |
| DMSO | dimetilsulfóxido |
| d. t. | del teórico (en rendimiento) |
| DTT | ditiotreitól |
| EDC | <i>N</i> '-(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida-hidrocloruro |
| ee | exceso enantiomérico |
| EI | ionización por choque de electrones (en EM) |
| ent | enantiómeros, enantioméricamente puro |
| eq. | equivalente(s) |
| ESI | ionización por electrospray (en EM) |
| Et | etilo |
| CG | cromatografía de gases |
| sat. | saturado |
| GTP | Guanosina-5'-trifosfato |
| h | hora(s) |
| HATU | <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio-hexafluorofosfato |
| HOBT | hidrato de 1-hidroxi-1 <i>H</i> -benzotriazol |
| HPLC | cromatografía líquida de alta resolución, cromatografía líquida de alta presión |
| iPr | isopropilo |
| conc. | concentrado |
| CL-EM | espectroscopía de masas acoplada a cromatografía líquida |
| LDA | diisopropilamida de litio |
| LiHMDS | hexametildisilazida de litio [litio-bis(trimetilsilil)amida] |
| Me | metilo |
| min | minuto(s) |
| EM | espectroscopía de masas |
| NBS | <i>N</i> -bromosuccinimida |
| NMP | <i>N</i> -metilpirrolidin-2-on |
| NMR | espectroscopía por resonancia nuclear |
| <i>p</i> | para |
| Pd/C | paladio sobre carbón activado |
| Ph | fenilo |
| PMB | <i>p</i> -metoxibencilo |
| Pr | propilo |
| Pt/C | platino sobre carbón activado |
| rac | racémico, racemato |
| <i>R</i> _f | índice de retención (en DC) |
| RP | fase inversa (fase invertida, en HPLC) |
| TA | temperatura ambiente |
| <i>R</i> _t | tiempo de retención (en HPLC o CG) |
| v.a. | véase arriba |
| tBu | <i>terc</i> -butilo |
| TEA | trietanolamina |

| | |
|------|--|
| TFA | ácido trifluoroacético |
| THF | tetrahidrofurano |
| UV | espectroscopía ultravioleta- |
| v/v | relación volumen a volumen (de una solución) |
| jto. | junto(s) |

Métodos de CG-EM y CL-EM:

Método 1 (CG-EM):

5 Instrumento: Micromass GCT, GC 6890; columna: Restek TAX-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 (mantener durante 3 min).

Método 2 (CL-EM):

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

Método 3 (CL-EM):

15 Tipo de dispositivo para EM: Micromass ZQ; Tipo de dispositivo HPLC: HP serie 1100; 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 → 2,5 min 30 % de A → 3,0 min 5 % de A → 4,5 min 5 % de A; flujo: 0,0 min 1 ml/min → 2,5 min/3,0 min/4,5 min 2 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Método 4 (CL-EM):

20 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 → 0,1 min 90 % de A → 1,5 min 10 % de A → 2,2 min 10 % de A; flujo: 0,33 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Método 5 (CL-EM):

25 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 → 1,2 min 5 % de A → 2,0 min 5 % de A; flujo: 0,40 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210-400 nm.

Método 6 (CG-EM):

30 Instrumento: Thermo DFS, Trace GC Ultra; columna: Restek TAX-35, 15 m x 200 µm x 0,33 µm; flujo constante con helio: 1,20 ml/min; horno: 60 °C; entrada: 220 °C; gradiente: 60 °C, 30 °C/min → 300 °C (mantener 3,33 min).

Método 7 (CL-EM):

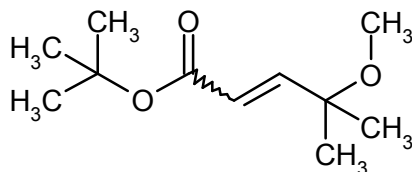
35 Instrumento: Waters Acquity SQD UPLC System; columna: Waters Acquity UPLC HSS T3 1,8 µ, 30 mm x 2 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,25 ml de ácido fórmico al 99 %; gradiente: 0,0 min 90 % de A → 1,2 min 5 % de A → 2,0 min 5 % de A;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

Método 8 (CL-EM):

40 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 97 % de A → 0,5 min 97 % de A → 3,2 min 5 % de A → 4,0 min 5 % de A; flujo: 0,3 ml/min; horno: 50 °C; detección UV: 210 nm.

Compuestos de partida y productos intermedios:

Ejemplo 1A

(2E/Z)-4-Metoxi-4-metilpent-2-enoato de *tert*-butilo

A una mezcla de 24 ml (48 mmol) de una solución 2 M de dicloruro de ácido oxálico en diclorometano y otros 100 ml de diclorometano se añadió gota a gota a -70 °C con argón 6,8 ml (96 mmol) de DMSO en 10 ml diclorometano y se agitó la preparación 15 min. A continuación, se añadió gota a gota 5,2 ml (48 mmol) de 2-metoxi-2-metilpropan-1-ol [H. Garcia et al., Chem. Eur. J. 16 (28), 8530-8536 (2010)], disuelto en 15 ml de diclorometano, y se agitó nuevamente 15 min a -70 °C. Tras una lenta adición de 22,1 ml (158 mmol) de trietilamina se agitó nuevamente la mezcla de la reacción 15 min y luego se calentó lentamente a temperatura ambiente. Luego, se unió la mezcla de la reacción con 22 g (58 mmol) (trifenil- λ^5 -fosfaniliden)acetato de *tert*-butilo y se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Luego se vertió la solución de la reacción lentamente a 100 ml de agua helada y se separó la fase resultante. La fase orgánica se lavó dos veces en su caso con 100 ml de agua, se secó con sulfato de magnesio y se concentró en el evaporador rotativo al vacío (temperatura del agua del baño, 40 °C; presión superior a 15 kPa). El residuo producido fue absorbido en aproximadamente 100 ml de dietiléter y se agitó en un enfriador por dos días a +3 °C. El óxido trifenilfosfínico se filtró y el producto del filtrado se concentró al vacío. El residuo producido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente, ciclohexano/acetato de etilo 100:1 → 50:1). Se obtuvo 7,06 g (73 % del teórico) del compuesto del título como líquido incoloro.

CG-EM (Método 6): $R_t = 3,32$ min, $m/z = 218$ ($M+NH_4$)⁺.

De manera análoga al Ejemplo de síntesis 1A se obtuvieron los siguientes compuestos:

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|---|--|
| 2A | (2E)-3-(3,3-difluorociclobutilo)acrilato de <i>tert</i> -butilo a partir de (trifenil- λ^5 -fosfaniliden)acetato de <i>tert</i> -butilo y (3,3-difluorociclobutil)metanol [n.º de reg. de CAS 681128-39-2] | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,42 (s, 9H), 2,48-2,64 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal de DMSO), 2,70-2,84 (m, 2H), 2,90-3,04 (m, 1H), 5,84 (d, 1H, ³ J = 16,38 Hz), 6,88 (dd, 1H). |
| 3A | (2E)-4-ciclopropilbut-2-enoato de <i>tert</i> -butilo a partir de (trifenil- λ^5 -fosfaniliden)acetato de <i>tert</i> -butilo y 2-ciclopropiletanol | CG-EM (Método 6): $R_t = 3,42$ min, $m/z = 200$ ($M+NH_4$) ⁺ . RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = -0,04-0,02 (m, 2H), 0,33-0,40 (m, 2H), 0,63-0,75 (m, 1H), 1,34 (s, 9H), 1,94-2,00 (m, 2H), 5,69-5,76 (m, 1H), 6,69-6,79 (m, 1H). |

20 **Ejemplo 4A y Ejemplo 5A**

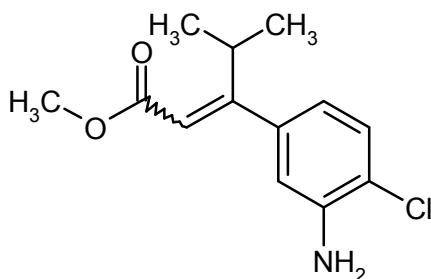
(2E/Z)-3-(3-amino-4-clorofenil)-4-metilpent-2-enoato de metilo y 3-(3-amino-4-clorofenil)-4-metilpent-3-enoato de metilo

En gas argón se calentó una mezcla de 3,22 g (15,6 mmol) de 5-bromo-2-cloroanilina, 3,0 g (23,4 mmol) de (2E)-4-metilpent-2-enoato de metilo, 143 mg (0,16 mmol) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio, 63 mg (0,31 mmol) de *tert*-butilfosfina así como 3,64 ml (17,2 mmol) de N,N-diciclohexilmetilamina en 30 ml de dioxano a 120 °C y se agitó durante tres días a esa temperatura. En su caso tras el primero y el segundo día de reacción se añadió

- nuevamente la misma cantidad de catalizador de paladio y ligando de fosfina a la mezcla de la reacción. A continuación, se filtró la mezcla de la reacción por celite y el producto del filtrado se concentró al vacío. Mediante cromatografía se separó el residuo en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 50:1) en sus componentes. Se obtuvieron 1,52 g de (2E/Z)-3-(3-amino-4-clorofenil)-4-metilpent-2-enoato de metilo (38 % d. t.) así como 906 mg de 3-(3-amino-4-clorofenil)-4-metilpent-3-enoato de metilo (22 % d. t.).

Ejemplo 4A

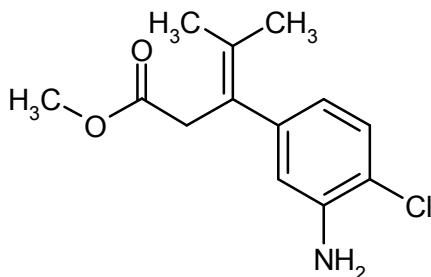
(2E/Z)-3-(3-Amino-4-clorofenil)-4-metilpent-2-enoato de metilo

CL-EM (Método 2): $R_t = 2,46$ min, $m/z = 254$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,03 (d, 6H), 3,65 (s, 3H), 3,90-4,03 (m, 1H), 5,42 (s ancho, 2H), 5,63 (s, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,16 (d, 1H).

Ejemplo 5A

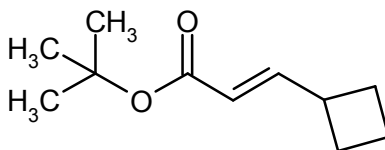
3-(3-Amino-4-clorofenil)-4-metilpent-3-enoato de metilo



- 15 CL-EM (Método 2): $R_t = 2,28$ min, $m/z = 254$ (M+H)⁺.

De manera análoga al Ejemplo de síntesis 4A / 5A se obtuvo el siguiente compuesto:

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|-----------|--|---|
| 6A | (2E/Z)-3-(3-amino-4-clorofenil)-4-metoxi-4-metilpent-2-enoato de <i>terc</i> -butilo a partir de (2E/Z)-4-metoxi-4-metilpent-2-enoato de <i>terc</i> -butilo y 5-bromo-2-cloroanilina | CL-EM (Método 5): $R_t = 1,25$ min, $m/z = 326/328$ (M+H) ⁺ . |

Ejemplo 7A(2E)-3-Ciclobutilacrilato de *tert*-butiloPaso 1:

- 5 Se enfrió hasta -78 °C una solución de 11,1 ml (116,1 mmol) de cloruro oxálico en 50 ml de diclorometano abs. y se mezcló gota a gota con una solución de 16,5 ml (232,2 mmol) de DMSO en 50 ml de diclorometano abs., manteniendo la temperatura por debajo de -50 °C. Después de 5 min se añadió gota a gota una solución de 10,0 g (116,1 mmol) de ciclobutanometanol en 20 ml de diclorometano abs. Tras otros 15 min de reposo a -78 °C se añadieron 80,9 ml (580,5 mmol) de trietilamina. Tras 5 min se retiró la refrigeración y se calentó lentamente la
- 10 mezcla sobre TA, antes de colocar la mezcla de la reacción en agua. Se saturó con cloruro de sodio, y se lavó la fase orgánica separada dos veces con solución saturada de cloruro de sodio, tres veces con ácido clorhídrico 1 N y tres veces con solución tampón de pH 7, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío (50 kPa). Se obtuvieron 6,28 g de carbaldehído ciclobutano como producto bruto, que se transformaron directamente a continuación.

15 Paso 2:

- A una suspensión de 1,05 g (al 60 % en aceite mineral, 26,2 mmol) de hidruro de sodio enfriada a 0 °C en una mezcla de 22 ml de THF y 22 ml de DMF se añadió gota a gota 6,4 ml (27,3 mmol) de (dietoxifosforil)acetato de *tert*-butilo. Después de 30 min se enfrió la mezcla a -10 °C, y se añadieron en varias porciones 2,0 g (en bruto, aproximadamente 23,8 mmol) de carbaldehído ciclobutano. Se agitó la mezcla de la reacción por 5 h a 0 °C y luego
- 20 se calentó lentamente a lo largo de la noche sobre TA, antes de verter sobre agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se unieron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en un gel de sílice (eluyente, ciclohexano/acetato de etilo 50:1). Se obtuvieron 1,21 g del producto deseado (aproximadamente 28 % d. t.).

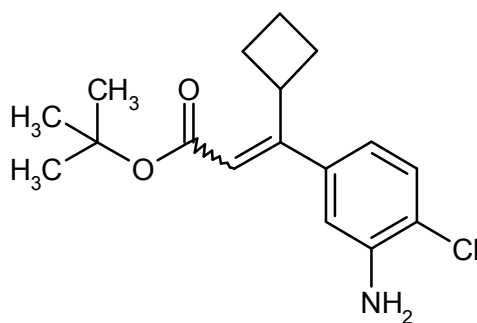
CG-EM (Método 1): $R_t = 3,26$ min; $m/z = 126$ ($M-C_4H_8$)⁺.

- 25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,42 (s, 9H), 1,74-1,96 (m, 4H), 2,05-2,17 (m, 2H), 3,03-3,16 (m, 1H), 5,66 (dd, 1H), 6,86 (dd, 1H).

Ejemplo 8A y Ejemplo 9A3-(3-Amino-4-clorofenil)-3-ciclobutilacrilato de *tert*-butilo y de 3-(3-amino-4-clorofenil)-3-ciclobutiliden-propanoato de *tert*-butilo

- 30 A una mezcla de 385,2 mg (1,87 mmol) de 5-bromo-2-cloroanilina y 510 mg (2,80 mmol) de acrilato (2E)-3-ciclobutilacrilato de *tert*-butilo en 2,8 ml de DMF se le añadieron 0,78 ml (5,60 mmol) de trietilamina. La mezcla se evacuó tres veces y en su caso se aireó nuevamente con gas argón. Tras adicionar 41,9 mg (0,187 mmol) de acetato de paladio (II) y 113,6 mg (0,373 mmol) de tri-2-tolilfosfina se evacuó nuevamente dos veces y en su caso se aireó con argón y entonces se agitó la mezcla de la reacción por 3 h a 150 °C. Luego se le añadieron otros 193
- 35 mg de 5-bromo-2-cloroanilina y nuevamente se agitó la mezcla de la reacción por 1 hora a 150 °C. Después de enfriarla, la mezcla de la reacción se filtró con celite y se lavó dos veces con DMF el resultado del filtrado. El filtrado conjunto se concentró en alto vacío, y del residuo se aislaron mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 60:1) los dos productos isoméricos deseados. Se obtuvieron 203 mg de 3-(3-amino-4-clorofenil)-3-ciclobutilacrilato de *tert*-butilo (35,4 % d. t.) así como 137 mg de 3-(3-amino-4-clorofenil)-3-ciclobutiliden-propanoato de *tert*-butilo (23,8 % d. t.).
- 40

Ejemplo 8A**3-(3-Amino-4-clorofenil)-3-ciclobutilacrilato de *tert*-butilo**

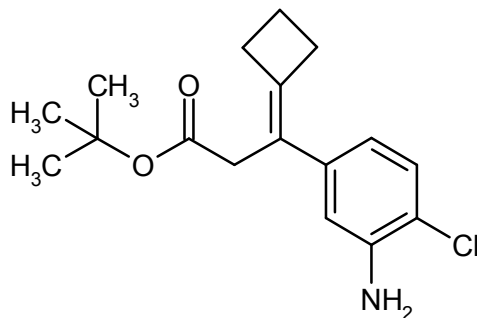


CL-EM (Método 5): $R_t = 1,36$ min, $m/z = 308$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,45 (s, 9H), 1,52-1,63 (m, 1H), 1,74-1,85 (m, 3H), 2,09-2,18 (m, 2H), 4,10 (queno, 1H), 5,35-5,41 (m, 2H), 5,55 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,16 (d, 1H).

5 Ejemplo 9A

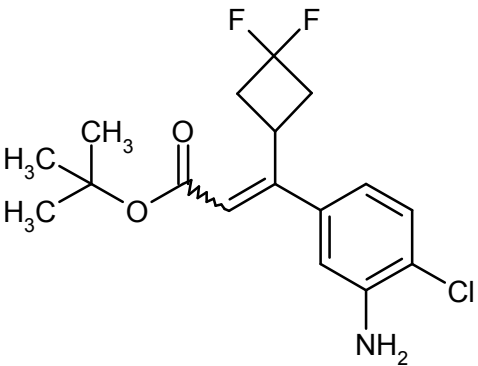
3-(3-Amino-4-clorofenil)-3-ciclobutiliden-propanoato de *terc*-butilo

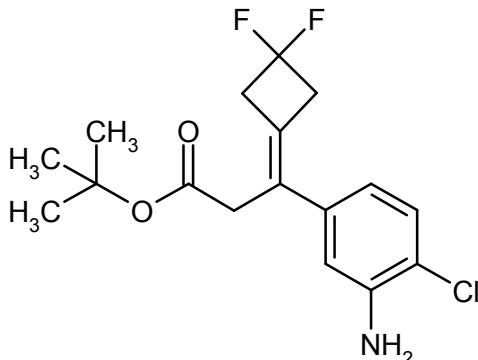
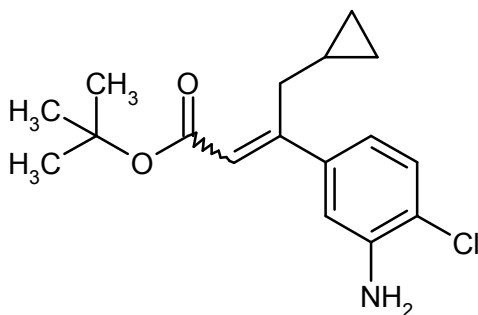


CL-EM (Método 5): $R_t = 1,27$ min, $m/z = 252$ (M+H-C₄H₈)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,31 (s, 9H), 1,93 (quin, 2H), 2,72-2,86 (m, 4H), 3,12 (s, 2H), 5,18-5,24 (m, 2H), 6,42 (dd, 1H), 6,69 (d, 1H), 7,06-7,11 (m, 1H).

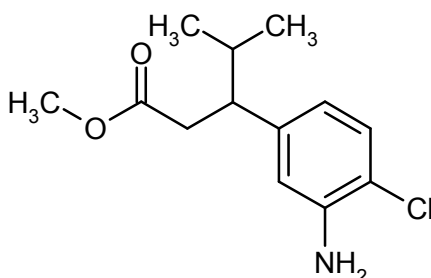
De manera análoga a los ejemplos de síntesis 8A / 9A, se obtuvieron los siguientes compuestos:

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|---|--|
| 10A | (2E/Z)-3-(3-amino-4-clorofenil)-3-(3,3-difluorociclobutil)acrilato de <i>terc</i> -butilo  a partir de (2E)-3-(3,3-difluorociclobutil)acrilato de <i>terc</i> -butilo y 5-bromo-2-cloroanilina | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,46 (s, 9H), 2,23-2,41 (m, 2H), 2,77-2,90 (m, 2H), 3,88-4,01 (m, 1H), 5,45 (s ancho, 2H), 5,73 (d, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,19 (d, 1H). CL-EM (Método 7): $R_t = 1,37$ min, $m/z = 344$ (M+H) ⁺ . |

| | | |
|-------------------|---|--|
| <p>11A</p> | <p>3-(3-amino-4-clorofenil)- 3-(3,3-difluorociclobutiliden)propanoato de <i>terc</i>-butilo</p>  <p>a partir de (2E)-3-(3,3-difluorociclobutil)acrilato de <i>terc</i>-butilo y 5-bromo-2-cloroanilina</p> | <p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,31 (s, 9H), 3,24 (s, 2H), 3,32-3,47 (m, 4H, parcialmente cubiertos por señal de H$_2$O), 5,30 (s ancho, 2H), 6,46 (dd, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,13 (d, 1H).</p> <p>CL-EM (Método 7):</p> <p>R_t = 1,28 min, m/z = 344 (M+H)$^+$.</p> |
| <p>12A</p> | <p>(2E/Z)-3-(3-amino-4-clorofenil)-4-ciclopropilbut-2-enoato de <i>terc</i>-butilo</p>  <p>a partir de 2E)-4-ciclopropilbut-2-enoato de <i>terc</i>-butilo y 5-bromo-2-cloroanilina</p> | <p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,05-0,11 (m, 2H), 0,27-0,34 (m, 2H), 0,64-0,75 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 2,91 (d, 2H), 5,42 (s ancho, 2H), 5,84 (s, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,19 (d, 1H).</p> <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>R_t = 1,35 min, m/z = 308 (M+H)$^+$.</p> |

Ejemplo 13A

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



- 5 A 2,2 g (90,7 mmol) de virutas de magnesio y algunos granos de yodo se añadió a TA una solución de 6,77 g (26,7 mmol) de metil-(2E/Z)-3-(3-amino-4-clorofenil)-4-metilpent-2-enoato en 130 ml de metanol. Después de aproximadamente 30 min se incrementó la temperatura interna a aproximadamente 60 °C. Después de que la solución de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se agitó por 2 h a temperatura ambiente. La mezcla oscura de la reacción se mezcló lentamente con 50 ml de una solución de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo múltiples veces con dietiléter. Las fases orgánicas unidas se lavaron con una solución saturada de carbonato ácido de sodio y una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en un gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtuvieron 2,95 g (40 % d. t.) del compuesto del título como aceite.
- 10

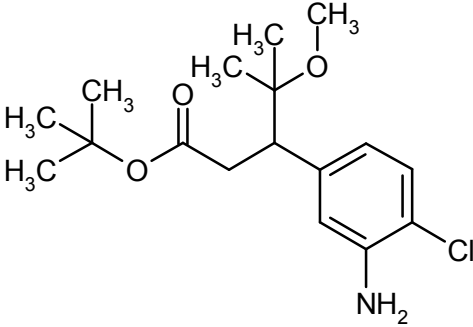
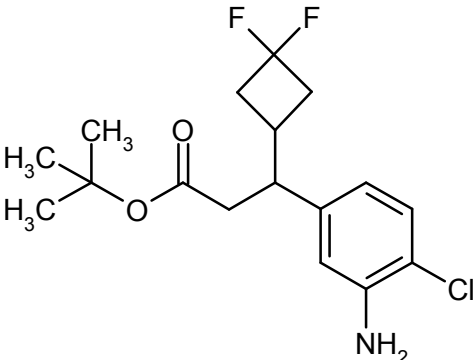
CL-EM (Método 5): R_t = 1,06 min; m/z = 256 (M+H) $^+$.

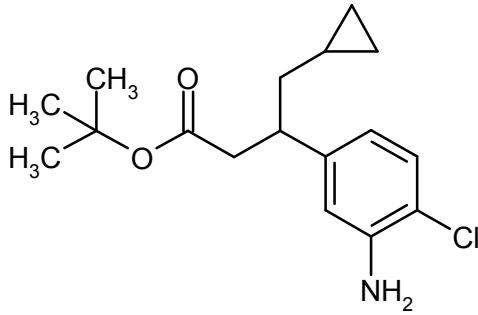
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,69 (d, 3H), 0,87 (d, 3H), 1,67-1,80 (m, 1H), 2,44-2,56 (m, 1H, cubierto con señal DMSO), 2,57-2,66 (m, 1H), 2,69-2,77 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 5,15-5,26 (s ancho, 2H), 6,35 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,05 (d, 1H).

De manera análoga al Ejemplo de síntesis 13A se obtuvieron los siguientes compuestos orgánicos:

5

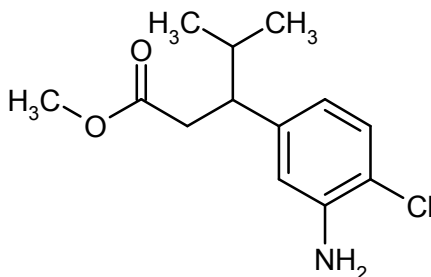
10

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|--|--|
| 14A | <p>3-(3-amino-4-clorofenil)-4-metoxi-4-metil-pentanoato de <i>terc</i>-butilo</p>  <p>a partir de (2E/Z)-3-(3-amino-4-clorofenil)-4-metoxi-4-metilpent-2-enoato de <i>terc</i>-butilo</p> | <p>CL-EM (Método 7):</p> <p>$R_t = 1,26$ min, $m/z = 328/330$ (M+H)$^+$.</p> |
| 15A | <p>3-(3-amino-4-clorofenil)-3-(3,3-difluorociclobutil)propanoato de <i>terc</i>-butilo</p>  <p>a partir de (2E/Z)-3-(3-amino-4-clorofenil)-3-(3,3-difluorociclobutil)acrilato de <i>terc</i>-butilo</p> | <p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,24 (s, 9H), 1,99-2,17 (m, 1H), 2,19-2,40 (m, 4H), 2,46-2,57 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal DMSO), 2,59-2,72 (m, 1H), 2,72-2,83 (m, 1H), 5,24 (s ancho, 2H), 6,42 (dd, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,07 (d, 1H).</p> <p>CL-EM (Método 7):</p> <p>$R_t = 1,28$ min, $m/z = 346$ (M+H)$^+$.</p> |

| | | |
|------------|--|--|
| 16A | <p>3-(3-amino-4-clorofenil)-4-ciclopropilbutanoato de <i>tert</i>-butilo</p>  <p>a partir de 2E/Z)-3-(3-amino-4-clorofenil)-4-ciclopropilbut-2-enoato de <i>tert</i>-butilo</p> | <p>CL-EM (Método 5): $R_t = 1,32 \text{ min}$, $m/z = 310 (M+H)^+$.</p> |
|------------|--|--|

Ejemplo 17A y Ejemplo 18A

3-(3-Amino-4-clorofenil)-4-metilpentanoato de metilo (*Enantiómeros 1 y 2*)



- 5 Se extrajeron 960 mg (3,75 mmol) del racemato de de 3-(3-amino-4-clorofenil)-4-metil-pentanoato de metilo (Ejemplo 13A) por medio de HPLC para preparación en la fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm , 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 90:10 (v/v); flujo: 20 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 25 °C]:

Ejemplo 17A (enantiómero 1):

- 10 Rendimiento: 315 mg

$R_t = 6,90 \text{ min}$; pureza química >99 %; >99 % ee

[columna: Daicel AD-H, 5 μm , 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2 % dietilamina) 90:10 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25 °C].

CL-EM (Método 8): $R_t = 2,34 \text{ min}$; $m/z = 256 (M+H)^+$.

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,69 (d, 3H), 0,87 (d, 3H), 1,67-1,80 (m, 1H), 2,44-2,56 (m, 1H, cubierto por la señal de DMSO), 2,57-2,66 (m, 1H), 2,69-2,77 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 5,15-5,26 (s ancho, 2H), 6,35 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,05 (d, 1H).

Ejemplo 18A (enantiómero 2):

Rendimiento: 247 mg

- 20 $R_t = 7,76 \text{ min}$; pureza química >99 %; >99 % ee

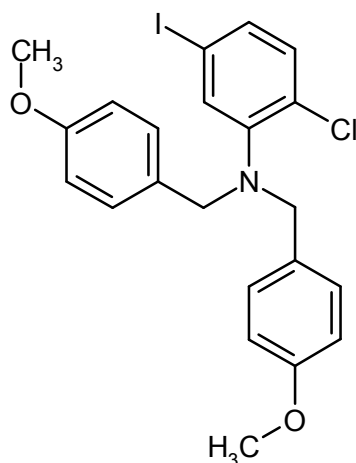
[columna: Daicel AD-H, 5 μm , 250 mm x 4 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2 % dietilamina) 90:10 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25 °C].

CL-EM (Método 8): $R_t = 2,34 \text{ min}$; $m/z = 256 (M+H)^+$.

- 25 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,69 (d, 3H), 0,87 (d, 3H), 1,67-1,80 (m, 1H), 2,44-2,56 (m, 1H, cubierto por señal DMSO), 2,57-2,66 (m, 1H), 2,69-2,77 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 5,15-5,26 (s ancho, 2H), 6,35 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,05 (d, 1H).

Ejemplo 19A

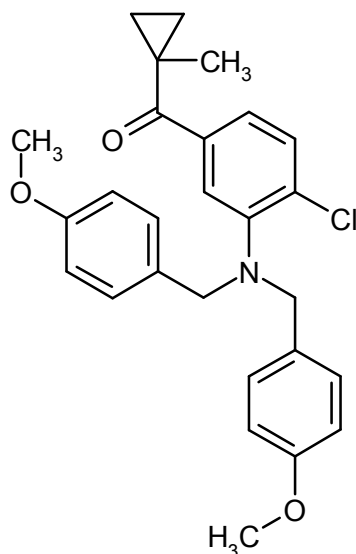
2-Cloro-5-yodo-N,N-bis(4-metoxibencil) anilina



- 5 Se suspendieron en gas argón 12,62 g (316,16 mmol, 60 % en aceite mineral) de hidruro de sodio en 250 ml DMF abs. y se lo enfrió hasta 0 °C. A continuación, se añadieron gota a gota lentamente 32 g (126,3 mmol) de anilina de 2-cloro-5-yodo, disuelta en 80 ml de DMF abs., y se agitó la mezcla 30 min a 0 °C. Luego se le añadieron lentamente 41 ml (303 mmol) de 1-(clorometil)-4-metoxibenceno para la mezcla de la reacción y el producido se llevó a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a TA y luego se agregó cuidadosamente a 150 ml de agua helada. Tras la separación de la fase orgánica, la fase acuosa se extrajo nuevamente tres veces con dietiléter.
- 10 Las fases orgánicas unidas se secaron con sulfato de magnesio. Después de filtrar, el disolvente se aisló al vacío. El producto en bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en un gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 40:1). Se obtuvieron 59 g del compuesto del título (94 % d. t.).

CL-EM (Método 4): $R_t = 1,77$ min; $m/z = 494/496$ (M+H)⁺.RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,71 (s, 6H), 4,08 (s, 4H), 6,86 (d, 4H), 7,22 (d, 5H), 7,29-7,35 (m, 2H).**15 Ejemplo 20A**

{3-[Bis(4-metoxibencil)amino]-4-clorofenil}(1-metilciclopropil)metanona



- 20 Se disolvieron 7,587 g (15,37 mmol) de 2-cloro-5-yodo-N,N-bis(4-metoxibencil)anilina en gas argón en 100 ml de THF y se enfrió hasta -78 °C. A continuación, se añadieron lentamente gota a gota 7,65 ml (15,27 mmol) de una solución 2 M de cloruro de magnesio isopropílico en dietiléter. La solución de la reacción se llevó luego lentamente a -40 °C y se agitó 30 min a esta temperatura. A continuación, se añadieron gota a gota lentamente 2 g (13,97 mmol) de N-metoxi-N,1-dimetilciclopropanocarboxamida [R. Shintani et al., Chem. Eur. J., 15 (35), 8692-8694 (2009)], disuelta en 20 ml de THF, para la solución de la reacción. Luego, se llevó lentamente la mezcla obtenida a

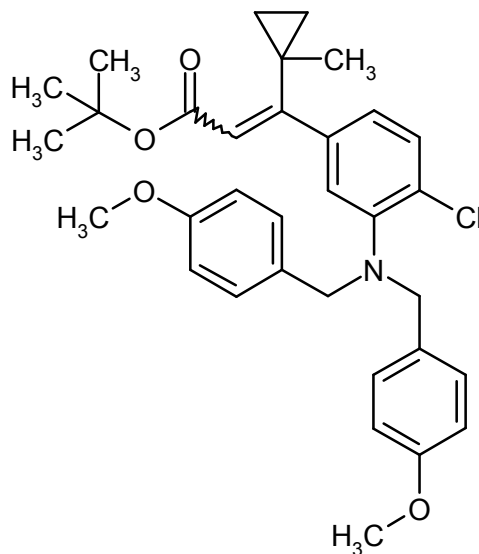
- temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego se añadieron 50 ml de una solución acuosa helada de cloruro de amonio saturada, para la mezcla de la reacción. Después de separar las fases, la fase acuosa se extrajo otras tres veces con dietiléster de ácido acético, y las fases orgánicas unidas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentró hasta la fase seca. El producto bruto obtenido se purificó cromatográficamente en gel de sílice (eluyente ciclohexano/etiléster de ácido acético 10:1). Se obtuvieron 3,977 g (63 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (Método 5): $R_t = 1,50$ min; $m/z = 450/452$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,72-0,76 (m, 2H), 0,93-0,98 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 3,69 (s, 6H), 4,15 (s, 4H), 6,85 (d, 4H), 7,23 (d, 4H), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,52-7,57 (m, 1H).

10 Ejemplo 21A

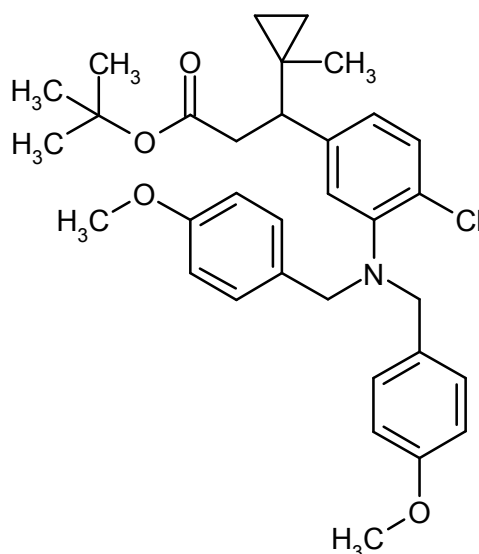
(2E/Z)-3-{3-[bis(4-Metoxibencil)amino]-4-clorofenil}-3-(1-metilciclopropil)acrilato de *tert*-butilo



- Se añadieron gota a gota 0,84 ml (3,57 mmol) de (dietoxifosforil)acetato de *tert*-butilo sobre una suspensión de 143 mg (60 % en aceite mineral, 3,57 mmol) de hidruro de sodio en 15 ml de THF enfriada hasta 0 °C. Después de 30 min Se añadieron 1070 mg (2,38 mmol) de {3-[bis(4-metoxibencil)amino]-4-clorofenil}(1-metilciclopropil)metanona, disuelta en 10 ml de THF. Se retiró el baño de calor y se agitó la mezcla de la reacción durante la noche a TA. A continuación se le añadieron 50 ml de una solución helada y saturada de cloruro de amonio para la mezcla de la reacción. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo otras tres veces con etiléster de ácido acético, y se secaron las fases orgánicas unidas con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentró hasta la fase seca. El residuo se purificó mediante cromatografía en un gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 50:1). Se obtuvieron 960 mg del producto deseado como una mezcla de isómeros E/Z (74 % d. t.). CL-EM (Método 7): $R_t = 1,67$ min (isómero 1), $m/z = 548/550$ (M+H)⁺; $R_t = 1,70$ min (isómero 2), $m/z = 548/550$ (M+H)⁺.

Ejemplo 22A

3-{3-[bis(4-Metoxibencil)amino]-4-clorofenil}-3-(1-metilciclopropil)propanoato de *tert*-butilo

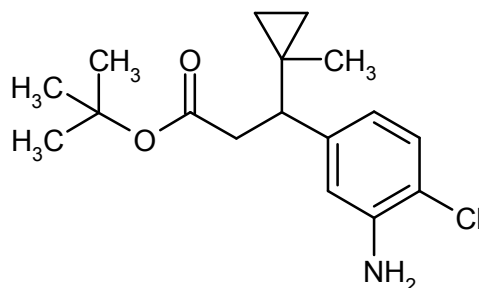


Se dispusieron 130 mg (1,58 mmol) de viruta de magnesio y algunos granos de yodo, se sustituyeron con 865 mg (1,58 mmol) de (2E/Z)-3-{3-[bis(4-metoxibencil)amino]-4-clorofenil}-3-(1-metilciclopropil)acrilato de *terc*-butilo en 10 ml de metanol y se agitó a temperatura ambiente. Después de aproximadamente 10 min se inició a débil desarrollo de gases en un compuesto con un incremento de temperatura. Con ayuda de una cubeta de hielo, la temperatura se mantuvo en 35°–40 °C. Tras finalizar la reacción se le añadieron 10 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y 20 ml de diclorometano a la mezcla de la reacción. A continuación, se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa otras tres veces con, en su caso, aproximadamente 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas unidas se secaron en sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. Del residuo se aisló el producto mediante HPLC preparativa (eluyente, metanol/agua 9:1 isocrático). Se obtuvieron 159 mg del producto deseado (18 % d. t.).

CL-EM (Método 4): $R_t = 1,91$ min; $m/z = 550/552$ (M+H)⁺.

Ejemplo 23A

3-(3-Amino-4-clorofenil)-3-(1-metilciclopropil)propanoato de *terc*-butilo

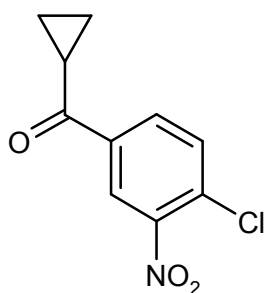


Se dispusieron 159 mg (0,29 mmol) de 3-{3-[bis(4-metoxibencil)amino]-4-clorofenil}-3-(1-metilciclopropil)propanoato de *terc*-butilo en 7 ml de diclorometano y 1,2 ml de agua. A continuación, se añadieron 145 mg (0,64 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) y se mantuvo la solución para la reacción 2 h a temperatura ambiente. Luego se suministró la mezcla de la reacción a una solución de 10 ml de carbonato ácido acuoso saturado de sodio. Después de la separación de las fases se extrajo la fase acuosa otras tres veces con, en su caso, aproximadamente 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas unidas se secaron con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Del residuo se aisló el producto por HPLC preparativa (eluyente metanol/agua). Se obtuvieron 31 mg del producto deseado (34 % d. t.).

CL-EM (Método 7): $R_t = 1,35$ min; $m/z = 310$ (M+H)⁺.

25 Ejemplo 24A

(4-Cloro-3-nitrofenil)(ciclopropil)metanona



Se añadieron lentamente 20 g (110,7 mmol) (4-clorofenil)(ciclopropil)metanona en gas argón sobre 60 ml de salitre concentrado a -10 °C. A continuación, la mezcla de la reacción se llevó lentamente a 5 °C y se dejó 6 h a esa temperatura. Luego, cuidadosamente se colocó, revolviendo, la solución para la reacción sobre aproximadamente 100 ml de agua helada. En ese sentido, se precipitó una sustancia sólida blanca, la cual se evacuó y se lavó múltiples veces con agua. La sustancia sólida así obtenida se secó luego en alto vacío. Se obtuvieron 24,3 g (97 % d. t.) del producto deseado.

CL-EM (Método 7): $R_t = 1,06$ min; $m/z = 224/226$ (M-H)⁻.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,05-1,18 (m, 4H), 2,92-3,02 (m, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,66 (d, 1H).

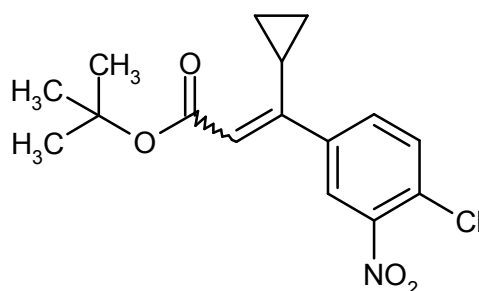
De manera análoga al Ejemplo de síntesis 24A, se obtuvieron los siguientes compuestos:

15

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|---|---|
| 25A | (4-cloro-3-nitrofenil)(1-fluorociclopropil)metanona a partir de (4-clorofenil)(1-fluorociclopropil)metanona [preparación de acuerdo con el documento DE 3704262-A1, Ejemplo (II-1)] | CL-EM (Método 7): $R_t = 1,11$ min, $m/z = 242$ (M-H) ⁻ . |

Ejemplo 26A

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



- 5 Sobre una suspensión de 2,3 g (60 % en aceite mineral, 57,6 mmol) de hidruro de sodio en 50 ml de THF y 50 ml de DMF enfriada a 0 °C se añadieron gota a gota 13,5 ml (57,6 mmol) de (dietoxifosforil)acetato de *terc*-butilo. Después de 30 min se añadieron 10 g (44,3 mmol) de (4-cloro-3-nitrofenil)(ciclopropil)metanona en porciones, se retiró el baño frío y se agitó la mezcla de la reacción durante la noche a TA. Luego se añadieron 50 ml de una solución acuosa saturada helada de cloruro de amonio para la mezcla de la reacción. Tras la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo otras tres veces con etiléster de ácido acético, y las fases orgánicas unidas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta la fase seca. El residuo se purificó mediante
- 10 cromatografía en un gel de sílice (eluyente ciclohexano → ciclohexano/acetato de etilo 40:1). Se obtuvieron 13,4 g del producto deseado como una mezcla de isómeros E/Z (93 % d. t.).

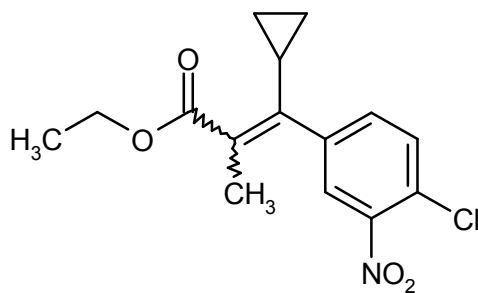
EM (DCI): $m/z = 324 (M+H)^+$, $341 (M+NH_4)^+$.

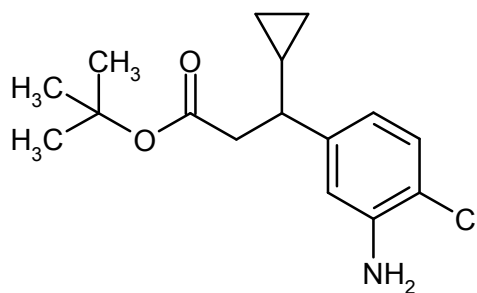
RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,32-0,39 (m, 0,5H), 0,51-0,58 (m, 1,5H), 0,79-0,87 (m, 1,5H), 0,88-0,96 (m, 0,5H), 1,17 (s, 6,75H), 1,47 (s, 2,25H), 1,73-1,82 (m, 0,75H), 2,81-2,90 (m, 0,25H), 5,84 (s, 0,25H), 5,88 (s, 0,75H), 7,43 (dd, 0,75H), 7,59 (dd, 0,25H), 7,72-7,78 (m, 1H), 7,81 (d, 0,75H), 7,95 (d, 0,25H).

- 15 De manera análoga al Ejemplo de síntesis 26A se obtuvieron los siguientes compuestos orgánicos:

20

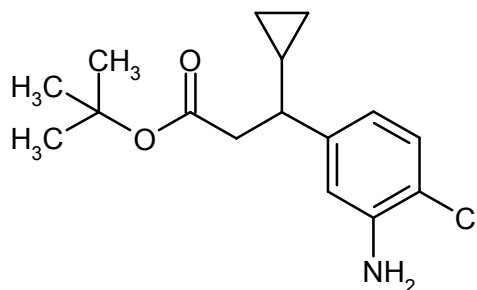
| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|--|---|
| 27A | <p>(2E/Z)-3-(4-cloro-3-nitrofenil)-3-(1-fluorociclopropil)acrilato de <i>terc</i>-butilo</p> <p>a partir de (4-cloro-3-nitrofenil)(1-fluorociclopropil)metanona y (dietoxifosforil)acetato de <i>terc</i>-butilo</p> | <p>EM (DCI): $m/z = 359 (M+NH_4)^+$.</p> <p>RMN de 1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,01-1,10 (m, 2H), 1,19 (s, 7,74H), 1,31-1,41 (m, 2H), 1,51 (s, 1,26H), 6,13 (s, 0,86H), 6,77 (s, 0,14H), 7,55 (dd, 1H), 7,81 (d, 0,86H), 7,84 (d, 0,14H), 7,95 (d, 0,86H), 8,29 (d, 0,14H).</p> |

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|---|--|
| 28A | (2E/Z)-3-(4-cloro-3-nitrofenil)-3-ciclopropil-2-metilacrilato de etilo  a partir de (4-cloro-3-nitrofenil)(ciclopropil)metanona y 2-(dietoxifosforil)propanoato de etilo | EM (DCI): $m/z = 327 (M+NH_4)^+$. CL-EM (Método 7): $R_t = 1,26 \text{ min}; m/z = 310 (M+H)^+$. |

Ejemplo 29A**3-(3-Amino-4-clorofenil)-3-ciclopropil-propanoato de *terc*-butilo**

- 5 Se disolvieron 200 mg (0,62 mmol) de acrilato *terc*-butil-(2E/Z)-3-(4-cloro-3-nitrofenil)-3-ciclopropilo en 12 ml de acetato de etilo y se substituyó con 20 mg (0,06 mmol) de platino (10 % sobre carbón). Se agitó la mezcla de la reacción a TA por 12 horas en una atmósfera de hidrógeno con presión normal. La mezcla de la reacción se evacuó luego por medio de filtros de diatonita y se concentró el filtrado. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en un gel de sílice (eluyente ciclohexano/ acetato de etilo 40:1). Se obtuvieron 96 mg (52,1 % d. t.)
- 10 del compuesto deseado.

CL-EM (Método 5): $R_t = 1,24 \text{ min}; m/z = 296 (M+H)^+$.

Ejemplo 30A y Ejemplo 31A**3-(3-Amino-4-clorofenil)-3-ciclopropil-propanoato de *terc*-butilo (enantiómeros 1 y 2)**

- 15 Se separaron 500 mg (1,69 mmol) de racemato de de 3-(3-amino-4-clorofenil)-3-ciclopropil-propanoato de *terc*-butilo (Ejemplo 29A) por medio de HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 μm , 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/etanol 90:10 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C]:

Ejemplo 30A (enantiómero 1):

Rendimiento: 237 mg

R_t = 4,91 min; pureza química >99 %; >99 % ee

5 [columna: Daicel AZ-H, 5 μm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/etanol 90:10 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C].

CL-EM (Método 5): R_t = 1,23 min; m/z = 296 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,02-0,10 (m, 1H), 0,16-0,25 (m, 1H), 0,27-0,36 (m, 1H), 0,45-0,54 (m, 1H), 0,85-0,98 (m, 1H), 1,28 (s, 9H), 2,02-2,11 (m, 1H), 2,43-2,62 (m, 2H, cubierto parcialmente con señal DMSO), 5,21 (s ancho, 2H), 6,43 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,06 (d, 1H).

10 [α]_D²⁰ = -22,3°, c = 0,465, metanol.

Ejemplo 31A (enantiómero 2):

Rendimiento: 207 mg

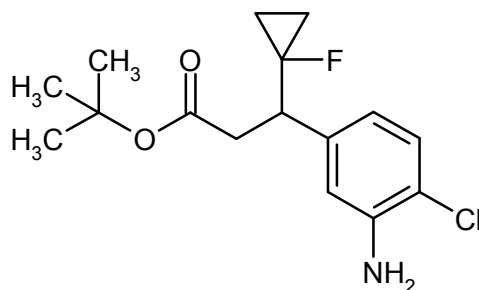
R_t = 5,25 min; pureza química >99 %; >99 % ee

15 [columna: Daicel AZ-H, 5 μm, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/etanol 90:10 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C].

CL-EM (Método 5): R_t = 1,23 min; m/z = 296 (M+H)⁺.

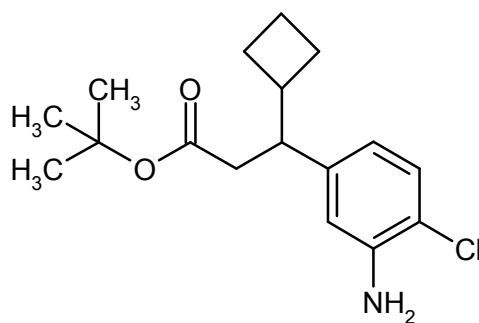
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,02-0,10 (m, 1H), 0,16-0,25 (m, 1H), 0,27-0,36 (m, 1H), 0,45-0,54 (m, 1H), 0,85-0,98 (m, 1H), 1,28 (s, 9H), 2,02-2,11 (m, 1H), 2,43-2,62 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 5,21 (s ancho, 2H), 6,43 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 7,06 (d, 1H).

20 [α]_D²⁰ = +24,1°, c = 0,330, metanol.

Ejemplo 32A3-(3-Amino-4-clorofenil)-3-(1-fluorociclopropilo)propanoato de *tert*-butilo

25 Se disolvieron 384 mg (1,12 mmol) de (2E/Z)-3-(4-cloro-3-nitrofenil)-3-(1-fluorociclopropil)acrilato de *tert*-butilo en 12 ml de acetato de etilo y se sustituyeron con 38 mg (0,17 mmol) de óxido de platino (IV). Se agitó la mezcla de la reacción a TA por la noche en una atmósfera de hidrógeno con presión normal. La mezcla de la reacción se evacuó luego por medio de un filtro de diatomita y se concentró el filtrado. Del residuo se aisló el producto por HPLC preparativa (eluyente metanol/agua). Se obtuvieron 68 mg (19 % d. t.) del compuesto deseado.

CL-EM (Método 7): R_t = 1,24 min; m/z = 314 (M+H)⁺.**30 Ejemplo 33A**Propanoato de (+/-)-*tert*-butil-3-(3-amino-4-clorofenil)-3-ciclobutilo

Procedimiento A:

5 Se disolvieron 133 mg (9,432 mmol) de de 3-(3-amino-4-clorofenil)-3-ciclobutiliden-propanoato de *tert*-butilo en 20 ml de acetato de etilo. La solución se desoxigenó con gas argón y se sustituyó con 30 mg de paladio al 10 % sobre carbón. La mezcla de la reacción se agitó por la noche a TA en una atmósfera de hidrógeno con presión normal. Luego se filtró la celite y el filtrado se concentró al vacío. Del residuo se aisló el producto por HPLC preparativa (eluyente acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 67 mg del compuesto deseado(50 % d. t.).

CL-EM (Método 5): $R_t = 1,31$ min; $m/z = 310$ (M+H)⁺.

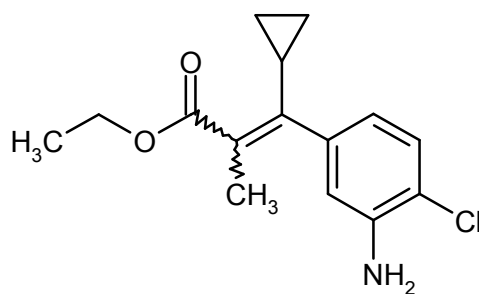
10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,24 (s, 9H), 1,47-1,57 (m, 1H), 1,57-1,77 (m, 4H), 1,94-2,05 (m, 1H), 2,19 (dd, 1H), 2,31-2,40 (m, 1H), 2,43 (dd, 1H), 2,71 (td, 1H), 5,13-5,22 (m, 2H), 6,36 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 7,04 (d, 1H).

Procedimiento B:

15 Se suministró una solución de 189 mg (0,614 mmol) de 3-(3-amino-4-clorofenil)-3-ciclobutil-acrilato de *tert*-butilo en 0,9 ml de metanol a 39 mg (1,60 mmol) de varitas de magnesio y algunos granos de yodo a TA. La mezcla oscura de la reacción se agitó a TA por la noche, luego se suministró en agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de carbonato ácido de sodio y se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Del residuo se aisló el producto por HPLC preparativa. Se obtuvieron 57,7 mg del compuesto deseado (30,3 % d. t.).

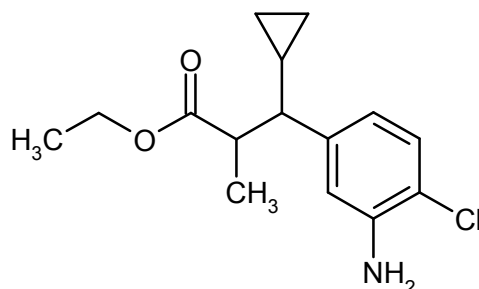
Ejemplo 34A

20 (2E/Z)-3-(3-Amino-4-clorofenil)-3-ciclopropil-2-metil-acrilato de etilo



25 Se disolvieron en gas argón 2,53 g (8,17 mmol) de (2E/Z)-3-(4-cloro-3-nitrofenil)-3-ciclopropil-2-metil-acrilato de etilo disuelto en 10 ml de dioxano y se sustituyó con 9,22 g (40,84 mmol) de dihidrato de cloruro de estaño (II). A continuación, la mezcla de la reacción se calentó hasta 70 °C y se agitó a esa temperatura por la noche. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se sustituyó con aproximadamente 20 ml de etiléster de ácido acético y luego se dispuso en aproximadamente 20 ml de una solución acuosa de fluoruro de potasio al 10 %. La mezcla resultante se agitó vigorosamente por 10 min Después de separar las fases, la fase acuosa se extrajo dos veces más con 10 ml de etiléster de ácido acético en cada una de ellas. Las fases orgánicas unidas se lavaron con aproximadamente 50 ml de una solución saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Se obtuvieron 2,2 g (96 % d. t.) del compuesto deseado, que pudo usarse sin ninguna otra purificación en el siguiente paso.

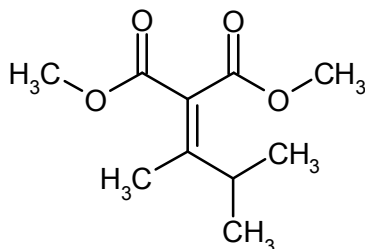
30 CL-EM (Método 7): $R_t = 1,19$ min; $m/z = 280/282$ (M+H)⁺.

Ejemplo 35A3-(3-amino-4-clorofenil)-3-ciclopropil-2-metil-propanoato de etilo (*mezcla de diaestereómeros*)

- 5 A 497 mg (20,45 mmol) virutas de magnesio y algunos granos de yodo se les suministró en gas argón a TA una solución de 2,2 g (7,86 mmol) de (2E/Z)-3-(3-amino-4-clorofenil)-3-ciclopropil-2-metil-acrilato de etilo en 20 ml de metanol. La mezcla oscura de la reacción se agitó a TA por la noche y a continuación se dejó reposar dos días en gas argón. Luego, la solución para la reacción de diluyó con acetato de etilo y se reemplazó con ácido clorhídrico 1M. La mezcla se agitó por 5 min y a continuación se ajustó a un pH de 8-9 con solución saturada de carbonato ácido de sodio. La fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo otras dos veces con etiléster de ácido
- 10 acético. Las fases orgánicas unidas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en un gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 100:1 → 50:1 → 20:1). Se obtuvieron 1,38 g (62 % d. t.) del compuesto deseado.

CL-EM (Método 5): $R_t = 1,13$ min; $m/z = 282/284$ (M+H)⁺.**15 Ejemplo 36A**

(3-Metilbutan-2-iliden)malonato de dimetilo

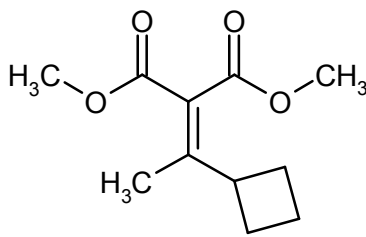
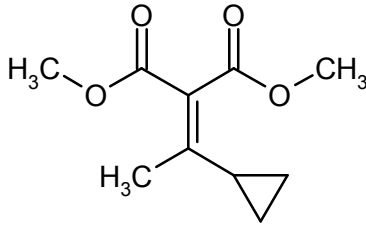


- Se añadieron lentamente gota a gota 10 g (75,7 mmol) de dimetiléster de ácido malónico en 20 ml de cloroformo en gas argón a 0 °C sobre una solución de 16,6 ml (151,4 mmol) de tetracloruro de titanio en 60 ml de cloroformo.
- 20 Tras la finalización de la adición, la solución para la reacción se agitó posteriormente otros 30 min a 0 °C. A continuación, a 0 °C se añadieron gota a gota 6,52 g (75,7 mmol) de 3-metil-2-butanona en 20 ml de cloroformo. La mezcla de la reacción se agitó lentamente a temperatura ambiente y se agitó posteriormente 4 h a esta temperatura. Luego, la solución para la reacción se enfrió nuevamente a 0 °C y se sustituyó con 30,6 ml (378,5 mmol) de piridina en 20 ml de cloroformo. Al finalizar la adición, se agitó la solución a temperatura ambiente y por
- 25 la noche a esta temperatura. A continuación, la solución para la reacción se enfrió nuevamente hasta 0 °C y se sustituyó lentamente con 50 ml de agua. Las fases obtenidas se separaron y se extrajo la fase acuosa dos veces más con aproximadamente 50 ml de diclorometano en cada una. Las fases orgánicas unidas se lavaron con una solución saturada de carbonato ácido de sodio y con solución saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en un gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 20:1). Se obtuvieron 9,4 g (62 % d. t.) del compuesto deseado.
- 30

CG-EM (Método 1): $R_t = 3,57$ min; $m/z = 185$ (M-CH₃)⁺.RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,00 (d, 6H), 1,92 (s, 3H), 2,86-2,98 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,69 (s, 3H).

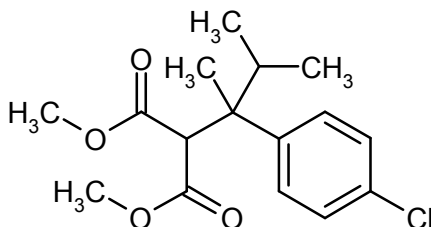
De manera análoga al Ejemplo de síntesis 36A se obtuvieron los siguientes compuestos orgánicos:

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|------------------------------|------------------|
|---------|------------------------------|------------------|

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|--|--|
| 37A | (1-ciclobutiletílideno)malonato de dimetilo  a partir de dimetiléster de ácido malónico y 1-ciclobutiletanona | EM (DCI): m/z = 213 (M+H) ⁺ . RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,64-1,77 (m, 1H), 1,79-1,93 (m, 1H), 1,94-2,09 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 3,43-3,55 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,68 (s, 3H). |
| 38A | (1-ciclopropiletílideno)malonato de dimetilo  a partir dimetiléster de ácido malónico y 1-ciclopropiletanona | CG-EM (Método 1): R _t = 4,36 min; m/z = 198 (M) ⁺ . RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0,83-0,89 (m, 4H), 1,62 (s, 3H), 2,10-2,20 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,70 (s, 3H). |

Ejemplo 39A

[2-(4-Clorofenil)-3-metilbutan-2-il]malonato de dimetilo

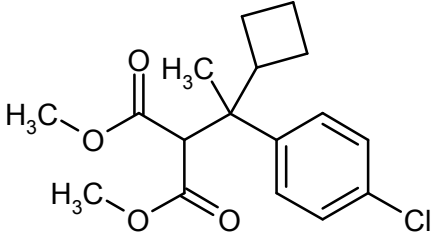
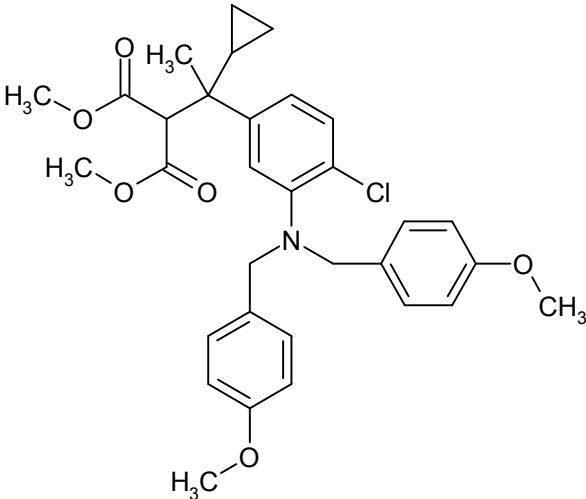


- 5 Se disolvieron 6,2 g (26 mmol) de 1-cloro-4-yodobenceno en gas argón en 50 ml de THF y se lo enfrió hasta -78 °C. A continuación, se añadió gota a gota lentamente 24 ml (31,2 mmol) de una solución 1,3 M de cloruro de magnesio isopropílico x cloruro de litio en THF. La solución de la reacción se calentó luego hasta -40 °C y se dejó reposar 2 h a esta temperatura. Luego se calentó la solución para la reacción hasta -10 °C y se substituyó con 495 mg (2,6 mmol) de yoduro de cobre (I). A continuación, se añadió gota a gota lentamente 5 g (24,97 mmol) de (3-metilbutan-2-ilideno)malonato de dimetilo, disuelto en 30 ml de THF, a la solución para la reacción. La mezcla obtenida de la reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se dejó reposar 1 hora a esta temperatura. Luego se enfrió la mezcla hasta 0 °C y se substituyó cuidadosamente con ácido clorhídrico 1M helado (pH ~2). Tras la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo otras tres veces con etiléster de ácido acético, y se secaron las fases orgánicas unidas con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta la fase seca. El producto bruto producido
- 10 primero se purificó previamente en forma cromatográfica con gel de sílice (eluyente ciclohexano/etiléster de ácido acético 20:1). A continuación, el producto se purificó posteriormente con HPLC preparativa (eluyente metanol/agua). Se obtuvieron 3,38 g (42 % d. t.) del compuesto deseado.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,63-0,71 (m, 6H), 1,52 (s, 3H), 2,11-2,24 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 4,31 (s, 1H), 7,29-7,38 (m, 4H).

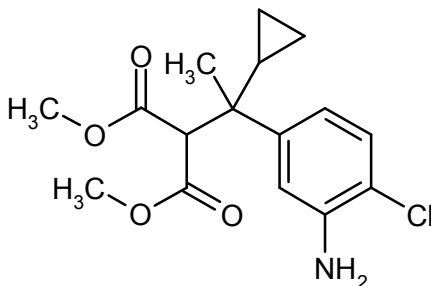
- 20 De manera análoga al Ejemplo de síntesis 39A se obtuvieron los siguientes compuestos orgánicos:

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|------------------------------|------------------|
|---------|------------------------------|------------------|

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|---|---|
| 40A | <p>[1-(4-clorofenil)-1-ciclobutil-etil]malonato de dimetilo</p>  <p>a partir de 1-cloro-4-yodobenceno y (1-ciclobutiletiliden)malonato de dimetilo</p> | <p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 1,34-1,49 (m, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,55-1,65 (m, 2H), 1,66-1,76 (m, 1H), 2,79-2,91 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,07 (s, 1H), 7,35 (q, 4H).</p> |
| 41A | <p>(1-{3-[bis(4-metoxibencil)amino]-4-clorofenil]-1-ciclopropiletil}malonato de dimetilo</p>  <p>a partir de 2-cloro-5-yodo-N,N-bis(4-metoxibencil)anilina y (1-ciclopropiletilden)malonato de dimetilo</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,53$ min; $m/z = 566/568$ (M+H)$^+$.</p> <p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = -0,16--0,07 (m, 1H), 0,01-0,09 (m, 1H), 0,16-0,24 (m, 1H), 0,24-0,32 (m, 1H), 1,04 (s, 3H), 1,35-1,44 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,69 (s, 6H), 4,06 (s, 4H), 4,15 (s, 1H), 6,83 (d, 4H), 7,05 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,21 (d, 4H), 7,28 (d, 1H).</p> |

Ejemplo 42A

[1-(3-Amino-4-clorofenil)-1-ciclopropiletil]malonato de dimetilo



- 5 Se añadieron 627 mg (1,11 mmol) de (1-{3-[bis(4-metoxibencil)amino]-4-clorofenil]-1-ciclopropiletil}malonato de dimetilo en 60 ml de diclorometano y 15 ml de agua. A continuación, se añadieron 553 mg (2,44 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) y se dejó la mezcla de la reacción 2 horas a temperatura ambiente. Luego, se dispuso la mezcla de la reacción en aproximadamente 50 ml de una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. Tras la separación de las fases, la fase acuosa se extrajo tres veces más con, en su caso, aproximadamente 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas unidas se secaron con sulfato de magnesio y
- 10

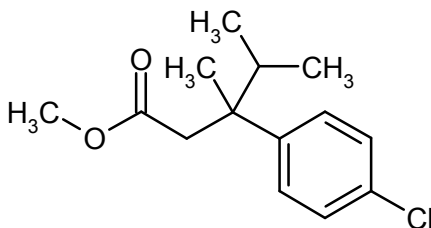
se concentró al vacío. Del residuo se aisló el producto con HPLC preparativa (eluyente metanol/agua). Se obtuvieron 283 mg del producto deseado (78 % d. t.).

CL-EM (Método 5): $R_t = 1,03$ min; $m/z = 326/328$ (M+H)⁺.

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,11-0,18 (m, 2H), 0,31-0,39 (m, 2H), 1,12 (s, 3H), 1,40-1,49 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 4,10 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,05 (d, 1H).

Ejemplo 43A

3-(4-Clorofenil)-3,4-dimetil-pentanoato de metilo



10 Se calentaron 3,38 g (10,81 mmol) de [2-(4-clorofenil)-3-metilbutan-2-il]malonato de dimetilo, 0,92 g (21,61 mmol) de cloruro de litio y 0,2 ml de agua en 10 ml de DMSO por 4 h con reflujo. Después de enfriarla, la solución para la reacción se sustituyó con aproximadamente 50 ml de dietiléter y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en un gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtuvieron 2,3 g (84 % d. t.) del compuesto deseado.

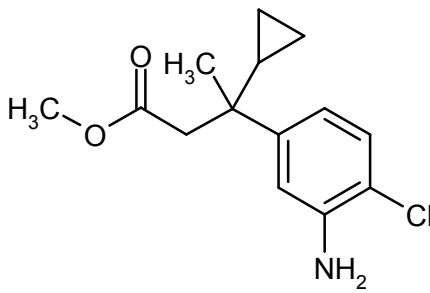
15 CG-EM (Método 1): $R_t = 5,43$ min; $m/z = 254$ (M)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,54 (d, 3H), 0,83 (d, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,62 (d, 1H), 2,87 (d, 1H), 3,35 (s, 3H), 7,32 (s, 4H).

De manera análoga al Ejemplo de síntesis 43A se obtuvieron los siguientes compuestos orgánicos:

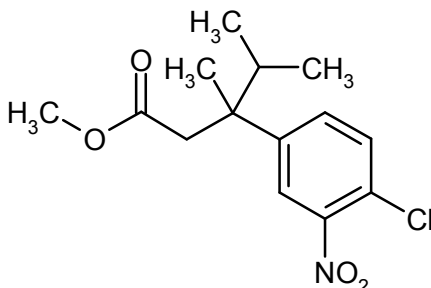
| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|--|--|
| 44A | 3-(4-clorofenil)-3-ciclobutil-butanoato de metilo a partir de [1-(4-clorofenil)-1-ciclobutiletíl]malonato de dimetilo | EM (DCI): $m/z = 284$ (M+NH ₄) ⁺ . RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,36 (s, 3H), 1,46-1,58 (m, 2H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,67-1,78 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 2,55-2,64 (m, 1H), 2,81 (d, 1H), 3,41 (s, 3H), 7,28-7,35 (m, 4H). |

(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|---|--|
| 45A | 3-(3-amino-4-clorofenil)-3-ciclopropil-butanoato de metilo  a partir de [1-(3-amino-4-clorofenil)-1-ciclopropiletil]malonato de dimetilo | CL-EM (Método 7): $R_t = 1,12 \text{ min}$; $m/z = 268/270$ $(M+H)^+$. |

Ejemplo 46A

3-(4-Cloro-3-nitrofenil)-3,4-dimetil-pentanoato de metilo



5

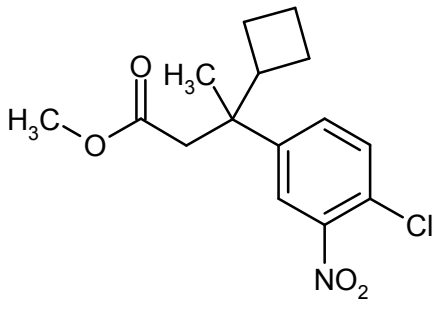
Se disolvieron 2,3 g (9,03 mmol) de 3-(4-clorofenil)-3,4-dimetil-pentanoato de metilo en 50 ml de diclorometano y se enfrió hasta 0 °C. A continuación, se añadieron 1,44 g (10,8 mmol) de tetrafluoroborato de nitronio por porciones. Tras finalizar la adición, primero se agitó la solución para la reacción 1 hora a 0°-10 °C. Luego, se agitó lentamente el producido a temperatura ambiente y se agitó posteriormente otras 2 h a esta temperatura. Luego, se dispuso la mezcla de la reacción en aproximadamente 50 ml de agua, se separaron las fases y se secó la fase orgánica con sulfato de magnesio. Después de evaporar la solución, se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en un gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 20:1). Se obtuvieron 2,3 g (85 % d. t.) del compuesto deseado.

10

EM (DCI): $m/z = 317 (M+NH_4)^+$.

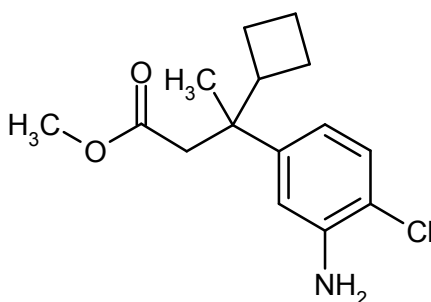
15 RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,56 (d, 3H), 0,84 (d, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,89-2,02 (m, 1H), 2,66 (d, 1H), 3,02 (d, 1H), 3,39 (s, 3H), 7,63-7,71 (m, 2H), 7,96 (s, 1H).

De manera análoga al Ejemplo de síntesis 46A se obtuvo el siguiente compuesto:

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|---|---|
| 47A | 3-(4-cloro-3-nitrofenil)-3-ciclobutil-butanoato de metilo  a partir de 3-(4-clorofenil)-3-ciclobutil-butanoato de metilo | CG-EM (Método 6): $R_t = 7,62 \text{ min}$; $m/z = 329 (M+NH_4)^+$. RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,38 (s, 3H), 1,50-1,58 (m, 2H), 1,58-1,70 (m, 2H), 1,70-1,81 (m, 2H), 2,54 (d, 1H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 2,57-2,66 (m, 1H), 2,95 (d, 1H), 3,44 (s, 3H), 7,62-7,70 (m, 2H), 7,94 (d, 1H). |

Ejemplo 48A

3-(3-Amino-4-clorofenil)-3-ciclobutil-butanoato de metilo



5

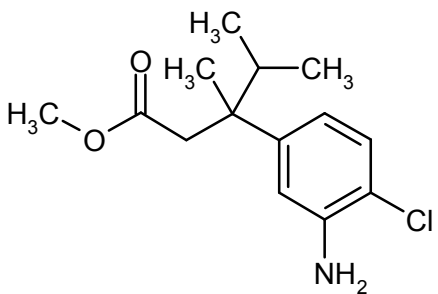
Se disolvieron 1,79 g (5,74 mmol) de 3-(4-cloro-3-nitrofenil)-3-ciclobutil-butanoato de metilo en 50 ml acetato de etilo y se sustituyó con aproximadamente 150 mg de paladio sobre carbón al 10 %. La mezcla de la reacción agitó vigorosamente a TA por la noche en una atmósfera de hidrógeno con presión normal. A continuación se filtró con celite y el filtrado producido se evaporó hasta la fase seca. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en un gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 20:1). Se obtuvieron 1,36 g del producto deseado (84 % d. t.).

10

CL-EM (Método 7): $R_t = 1,22 \text{ min}$; $m/z = 282 (M+H)^+$.

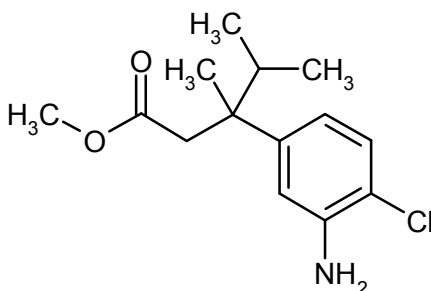
RMN de 1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,31 (s, 3H), 1,45-1,67 (m, 4H), 1,68-1,77 (m, 2H), 2,43 (d, 1H), 2,48-2,60 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 2,66 (d, 1H), 3,43 (s, 3H), 5,16 (s ancho, 2H), 6,47 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,04 (d, 1H).

15 De manera análoga al Ejemplo de síntesis 48A se obtuvo el siguiente compuesto:

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|---|---|
| 49A | 3-(3-amino-4-clorofenil)-3,4-dimetil-pentanoato de metilo  a partir de 3-(4-cloro-3-nitrofenil)-3,4-dimetil-pentanoato de metilo | CL-EM (Método 5): $R_t = 1,11 \text{ min}$; $m/z = 270/272$ (M+H) ⁺ . RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0,56 (d, 3H), 0,83 (d, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,80-1,92 (m, 1H), 2,57 (d, 1H), 2,72 (d, 1H), 3,38 (s, 3H), 5,15 (s ancho, 2H), 6,48 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,04 (d, 1H). |

Ejemplo 50A y Ejemplo 51A

3-(3-Amino-4-clorofenil)-3,4-dimetil-pentanoato de metilo (*enantiómeros 1 y 2*)



5

Se separaron 1700 mg (6,30 mmol) de racemato de 3-(3-amino-4-clorofenil)-3,4-dimetil-pentanoato de metilo (Ejemplo 49A) por medio de HPLC preparativa en fase quiral en los *enantiómeros* [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5 μm , 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 95:5 (v/v); flujo: 20 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 25 °C]. El material obtenido en su caso se purificó posteriormente una vez más mediante cromatografía en un gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 10:1).

10

Ejemplo 50A (*enantiómero 1*):

Rendimiento: 588 mg

$R_t = 7,21 \text{ min}$; pureza química >99 %; >99 % ee

[columna: Daicel AY-H, 5 μm , 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2 % dietilamina) 95:5 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 30 °C].

15

CL-EM (Método 5): $R_t = 1,15 \text{ min}$; $m/z = 270$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,56 (d, 3H), 0,83 (d, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,80-1,92 (m, 1H), 2,57 (d, 1H), 2,72 (d, 1H), 3,38 (s, 3H), 5,15 (s ancho, 2H), 6,48 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,04 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -30^\circ$, c = 0,275, metanol.

20 Ejemplo 51A (*enantiómero 2*):

Rendimiento: 499 mg

$R_t = 8,59 \text{ min}$; pureza química >99 %; >96,7 % ee

[columna: Daicel AY-H, 5 μm , 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2 % dietilamina) 95:5 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 30 °C].

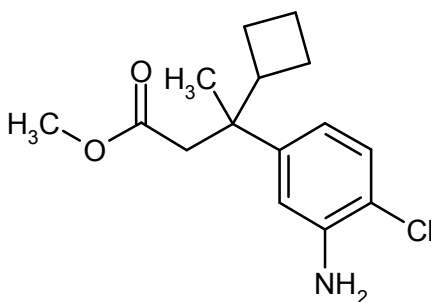
CL-EM (Método 5): $R_t = 1,15$ min; $m/z = 270$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,56 (d, 3H), 0,83 (d, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,80-1,92 (m, 1H), 2,57 (d, 1H), 2,72 (d, 1H), 3,38 (s, 3H), 5,15 (s ancho, 2H), 6,48 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,04 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +29^\circ$, $c = 0,270$, metanol.

5 Ejemplo 52A y Ejemplo 53A

3-(3-amino-4-clorofenil)-3-ciclobutil-butanoato de metilo (*enantiómeros* 1 y 2)



10 Se separaron 1075 mg (3,82 mmol) de racemato de 3-(3-amino-4-clorofenil)-3-ciclobutil-butanoato de metilo (Ejemplo 48A) por medio de HPLC preparativa en fase quiral en los *enantiómeros* [columna: Daicel Chiralpak AY-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/etanol 95:5 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 25 °C]:

Ejemplo 52A (*enantiómero* 1):

Rendimiento: 472 mg

15 $R_t = 6,40$ min; pureza química >99 %; >99 % ee [columna: Daicel AY-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2 % dietilamina) 95:5 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40 °C].

CL-EM (Método 5): $R_t = 1,15$ min; $m/z = 282/284$ (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,31 (s, 3H), 1,45-1,67 (m, 4H), 1,68-1,78 (m, 2H), 2,43 (d, 1H), 2,48-2,60 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 2,66 (d, 1H), 3,43 (s, 3H), 5,16 (s ancho, 2H), 6,47 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,04 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -2,3^\circ$, $c = 0,450$, metanol.

Ejemplo 53A (*enantiómero* 2):

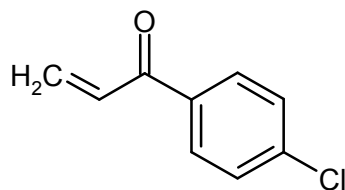
Rendimiento: 489 mg

25 $R_t = 7,85$ min; pureza química >99 %; >99 % ee [columna: Daicel AY-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2 % dietilamina) 95:5 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 40 °C].

$[\alpha]_D^{20} = +2,5^\circ$, $c = 0,330$, metanol.

Ejemplo 54A

1-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona



30

Se disolvieron 60 g (295,5 mmol) de 3-cloro-1-(4-clorofenil)propan-1-ona en 900 ml de acetonitrilo. A continuación, se añadieron lentamente gota a gota a la solución en un baño de enfriamiento 41,2 ml (295,5 mmol) de trietilamina

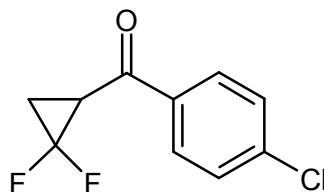
(reacción exotérmica). Al finalizar la adición, se agitó la solución para la reacción por 4 h a temperatura ambiente. Luego, se sustituyó la mezcla de la reacción con aproximadamente un litro de agua, con un litro de etiléster de ácido acético y aproximadamente 250 ml de solución saturada de cloruro de sodio. Tras la separación de las fases, se secó la fase orgánica con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró el filtrado hasta la fase seca. El producto

bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en un gel de sílice (aproximadamente 1,3 kg.) (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 6:1). Se obtuvieron 45 g del producto deseado (91 % d. t.).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 6,02 (d, 1H), 6,36 (dd, 1H), 7,34-7,44 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,03 (d, 2H).

Ejemplo 55A

10 (4-Clorofenil)(2,2-difluorociclopropil)metanona

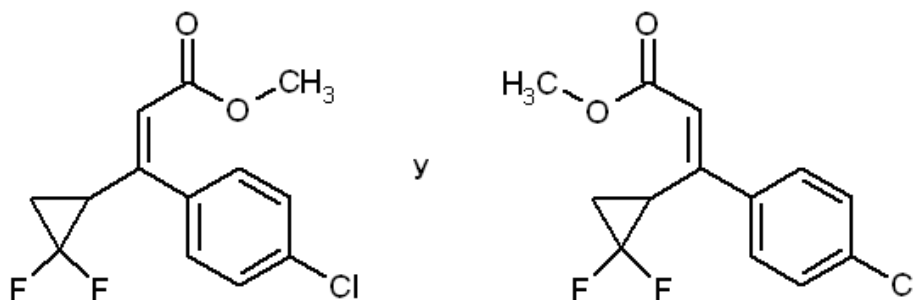


Se calentaron en gas argón en un émbolo de tres bocas de 3 litros 91 g (546 mmol) de 1-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona, 2,293 g (54,6 mmol) de fluoruro de sodio, así como 2,41 g (10,92 mmol) de 2,6-di-*terc*-butil-4-metilfenol a 110 °C y se agitó por 5 min a esa temperatura. A continuación, se añadió lentamente gota a gota 183 ml (928,5 mmol) de 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonilo)acetato de trimetilsililo a la solución a 110–125 °C de temperatura en un intervalo de tiempo de 30–35 min (precaución: se produce un desarrollo de gases). Al finalizar la adición y el desarrollo de gases, la solución para la reacción se agitó nuevamente por otros 20 minutos. Después de enfriarse, la mezcla de la reacción se dispuso en varios litros de etiléster de ácido acético y se agitó con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. Después de la separación de las fases, se secó la fase orgánica con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró el filtrado hasta la fase seca. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en un gel de sílice (aproximadamente 2 kg.) (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtuvieron 63 g del producto deseado (53 % d. t.).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 2,04-2,14 (m, 1H), 2,21-2,31 (m, 1H), 3,98-4,09 (m, 1H), 7,65-7,70 (m, 2H), 8,06-8,11 (m, 2H).

25 Ejemplo 56A

(2Z)-3-(4-Clorofenil)-3-(2,2-difluorociclopropil)acrilato de metilo y (2E)-3-(4-clorofenil)-3-(2,2-difluorociclopropil)acrilato de metilo



Se agitaron 2,2 g (60 % en aceite mineral, 55 mmol) de hidruro de sodio con 20 ml de THF, luego se evacuó y se lavó posteriormente con 20 ml de THF. El hidruro de sodio así purificado se dispuso en gas argón en 200 ml de THF. A continuación, se enfrió la mezcla 0 °C y se sustituyó con 10,1 g (55 mmol) (dietoxifosforil)acetato de metilo, disuelto en 10 ml de THF. Tras el calentamiento a temperatura ambiente, se agitó posteriormente la solución por 1 hora. A continuación, se añadieron gota a gota 5,15 g (19,73 mmol) de (4-clorfenil)(2,2-difluorociclopropil)metanona en 50 ml de THF. Tras la adición completa, se calentó la solución con reflujo y se agitó por 2 h. Luego, se enfrió hasta 5 °C y el producido se vertió sobre 400 ml de agua helada. Después de la separación de las fases, se extrajo tres veces más la fase acuosa con *terc*-butilmetiléter. Las fases orgánicas unidas se lavaron una detrás de otra con una solución saturada de ácido clorhídrico 1M y cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró hasta la fase seca. El producto bruto obtenido se purificó mediante cromatografía en un gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 20:1 → 8:1). Así se aislaron los isómeros E/Z y se aislaron en forma separada. Se obtuvieron 2,23 g (37 % d. t.) de acrilato metil-(2E)-3-(4-clorofenil)-3-(2,2-difluorociclopropilo) y 1,6 g

(24,4 % d. t.) de acrilato metil-(2Z)-3-(4-clorofenil)-3-(2,2-difluorociclopropil).

(2E)-3-(4-Clorofenil)-3-(2,2-difluorociclopropil)acrilato de metilo:

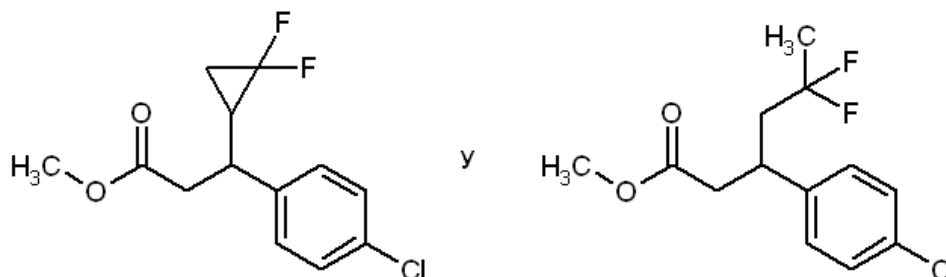
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,00-1,12 (m, 1H), 1,92-2,06 (m, 1H), 3,21-3,37 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H_2O), 3,71 (s, 3H), 6,42 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,55 (d, 2H).

5 (2Z)-3-(4-Clorofenil)-3-(2,2-difluorociclopropil)acrilato de metilo:

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,83-1,96 (m, 1H), 1,97-2,09 (m, 1H), 2,76-2,88 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 6,10 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,46 (d, 2H).

Ejemplo 57A

3-(4-Clorofenil)-3-(2,2-difluorociclopropil)propanoato de metilo y 3-(4-clorofenil)-5,5-difluorohexanoato de metilo



10

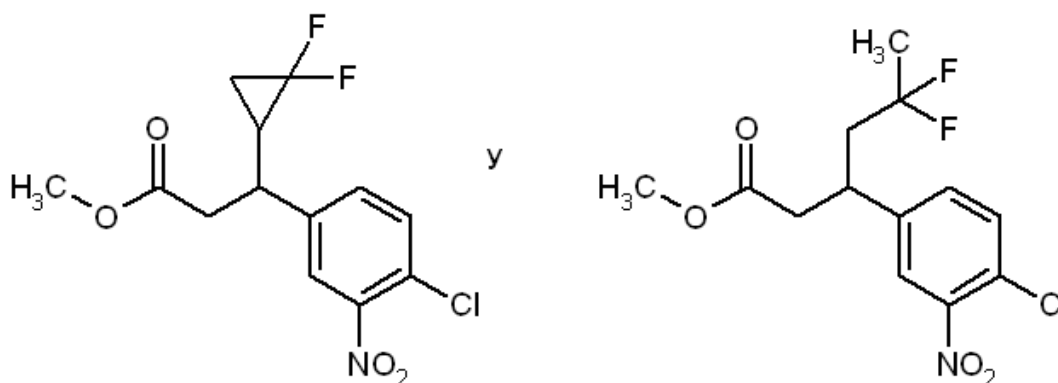
Se disolvieron 1000 mg (3,67 mmol) de (2Z)-3-(4-clorofenil)-3-(2,2-difluorociclopropil) acrilato de metilo en 75 ml de acetato de etilo e hidrogenado en un aparato hidrogenados de fluidos dotado de un cartucho catalizador (10 % paladio sobre carbón) (H-Cube, empresa Thales Nano, Budapest) en un flujo de 1 ml/min. y a temperatura ambiente y presión normal con hidrógeno. Después de completarse la transformación, la mezcla de la reacción se concentró al vacío. Se obtuvieron 980 mg de una mezcla de producto compuesta por 3-(4-clorofenil)-3-(2,2-difluorociclopropil)propanoato de metilo y 3-(4-clorofenil)-5,5-difluorohexanoato de metilo en forma de aceite incoloro.

15

CG-EM (Método 6): R_t = 5,38 min; m/z = 292/294/296 ($M+\text{NH}_4$) $^+$.

Ejemplo 58A

20 3-(4-Cloro-3-nitrofenil)-3-(2,2-difluorociclopropil)propanoato de metilo y 3-(4-cloro-3-nitrofenil)-5,5-difluorohexanoato de metilo



25

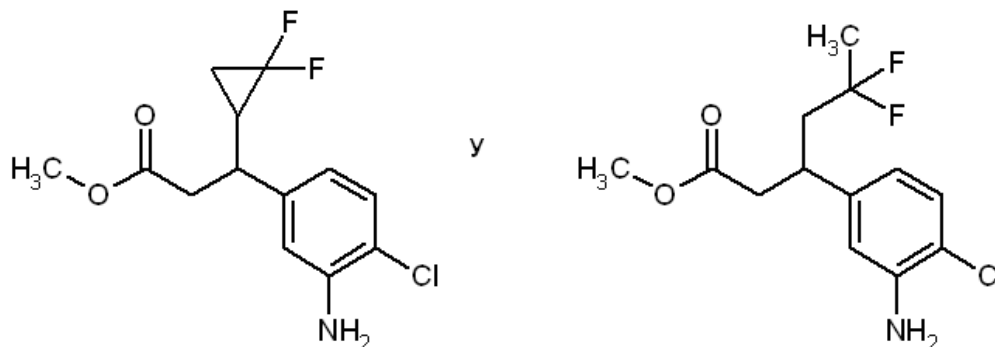
Se disolvieron 610 mg de mezcla formada por 3-(4-clorofenil)-3-(2,2-difluorociclopropil)propanoato de metilo y 3-(4-clorofenil)-5,5-difluorohexanoato de metilo (Ejemplo 57A) en 12 ml de diclorometano y se enfrió hasta 0 °C. A continuación, se añadieron 351 mg (2,65 mmol) de tetrafluoroborato de nitronio por porciones. Después de finalizada la adición, se agitó la solución para la reacción por 1 hora a 0°-10 °C. Luego, el producido se agitó posteriormente en forma lenta a temperatura ambiente y por otras 2 h a esta temperatura. A continuación, la mezcla de la reacción se dispuso en aproximadamente 20 ml de agua, se separaron las fases y se secó la fase orgánica con sulfato de magnesio. Después de evaporar la solución, se purificó el residuo obtenido mediante cromatografía en un gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 20:1). Se obtuvieron 637 mg de mezcla de los compuestos deseados.

30

CG-EM (Método 6): $R_t = 6,74$ min; $m/z = 337/339/341$ ($M+NH_4$)⁺.

Ejemplo 59A

3-(3-Amino-4-clorofenil)-3-(2,2-difluorociclopropil)propanoato de metilo y 3-(3-amino-4-clorofenil)-5,5-difluorohexanoato de metilo



5

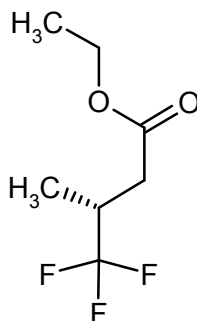
Se disolvieron 640 mg de mezcla de 3-(4-cloro-3-nitrofenil)-3-(2,2-difluorociclopropil)propanoato de metilo y 3-(4-cloro-3-nitrofenil)-5,5-difluorohexanoato de metilo (Ejemplo 58A) en 40 ml de acetato de etilo y se sustituyó con 106 mg de paladio sobre carbón (10 %). Se agitó vigorosamente la mezcla de la reacción durante la noche en una atmósfera de hidrógeno con presión normal. Se filtró luego con celite y el filtrado producido se evaporó hasta la fase seca. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en un gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 4:1). Se obtuvieron 361 mg de mezcla de los compuestos deseados.

10

CL-EM (Método 5): $R_t = 0,98$ min; $m/z = 290/292$ ($M+H$)⁺.

Ejemplo 60A

(+)-Etil-(3R)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato



15

Se sustituyeron lentamente 287 g (1,65 mol) de ácido (3R)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico [A. Gerlach y U. Schulz, *Speciality Chemicals Magazine* 24 (4), 37-38 (2004); CAS Acc.-Nr. 142:179196] en 580 ml de etanol a temperatura ambiente con 133 ml (1,82 mol) de cloruro de tionilo. A continuación, la solución de la reacción se calentó hasta 80 °C y agitó 2 h a esa temperatura. Luego, se enfrió hasta temperatura ambiente, se sustituyó lentamente con 250 ml de agua y se extrajo tres veces con 150 ml de terc-butilmetiléter cada vez. Las fases orgánicas unidas se secaron con sulfato de sodio. Luego del filtrado, se retiró el disolvente al vacío a 30 °C y a una presión de 30 kPa. El producto bruto se destiló luego a 10 kPa y a una temperatura de choque de 65 °C. Se aislaron 225,8 g (113 mol, 74 % d. t.) del compuesto del título en forma de 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).

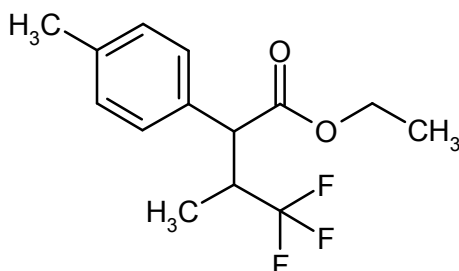
25

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

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

Ejemplo 61A

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



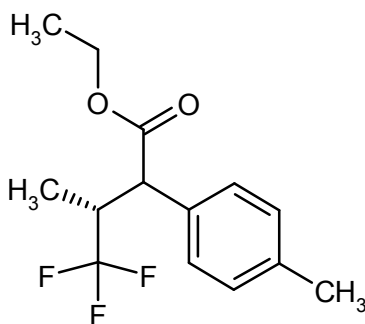
Se dispusieron en gas argón 196,9 mg (0,88 mmol) de acetato de paladio (II) y 724,8 mg (1,84 mmol) de bifenilo de 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino) en 50 ml de tolueno libre de agua. A continuación, se substituyó lentamente la solución de la reacción con 43,8 ml (43,8 mmol) de una solución 1 M de disilazida de litiohexametilo en THF y se agitó por 10 min en TA. Posteriormente se enfrió la solución para la reacción a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, se substituyó lentamente con 7 g (38,0 mmol) de (+/-)-etil-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato y se agitó luego por 10 min a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación se añadieron gota a gota 5 g (29,2 mmol) de tolueno 4-bromo, disuelto en 50 ml de tolueno, y la solución para la reacción se calentó primero a TA y luego a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla se agitó 2 h a esa temperatura, luego se enfrió a TA y se agitó posteriormente de la noche a la mañana. Tras la transformación exitosa (control DC; eluyente ciclohexano/diclorometano 2:1) la mezcla de la reacción se filtró con filtro de diatomita, se lavó el residuo múltiples veces con etiléster de ácido acético y diclorometano y los filtrados unidos se concentraron al vacío. El producto bruto obtenido se purificó cromatográficamente con gel de sílice (eluyente éter de petróleo/diclorometano 4:1 \rightarrow 3:1). Se obtuvieron 3,91 g (14,3 mmol, 48,8 % d. t.) del compuesto del título en forma de líquido incoloro.

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

CG-EM (Método 1): $R_t = 4,20\text{ min}$, $m/z = 275\text{ (M+H)}^+$ (*diaestereómero 1*); $R_t = 4,23\text{ min}$, $m/z = 275\text{ (M+H)}^+$ (*diaestereómero 2*).

Ejemplo 62A

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



Preparación de la solución A: se enfriaron en gas argón 16,3 ml de una solución 1 M de disilazida de litiohexametilo en tolueno hasta una temperatura de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (enfriamiento por medio de acetona /hielo seco) y substituyó lentamente con 2 g (10,86 mmol) de (+)-etil-(3R)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato, disuelto en 10 ml de tolueno, teniendo cuidado de no superar una temperatura de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación, se agitó posteriormente la solución por 10. en una temperatura máxima de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Preparación de la solución B: Se disolvieron 2,415 g (14,12 mmol) de toluol de 4-bromo en gas argón a TA en 10 ml de tolueno y se substituyó con 73 mg (0,33 mmol) de acetato de paladio (II) y 269 mg (0,68 mmol) de bifenilo de 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino). Se agitó la solución 10 min a TA.

En primer lugar se retiró el baño de frío de la solución A. Posteriormente, se se añadió gota a gota lentamente sobre la solución A, aún fría, solución B. Las soluciones ahora unidas se calentaron hasta TA y se agitaron 1 hora a esa temperatura. A continuación, la solución para la reacción se calentó hasta $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ (temperatura interna) y se agitó 3 h a esa temperatura. Luego, la solución para la reacción se enfrió lentamente hasta TA y se agitó nuevamente 12 h. Finalmente, la mezcla de la reacción se filtró a través de diatomita, el residuo se lavó posteriormente múltiples veces con tolueno y los filtrados unidos se concentraron al vacío. El producto bruto obtenido se purificó cromatográficamente con gel de sílice (eluyente ciclohexano/diclorometano 10:1 \rightarrow 4:1). Se aislaron 2,35 g (79 % d. t.) del compuesto del título.

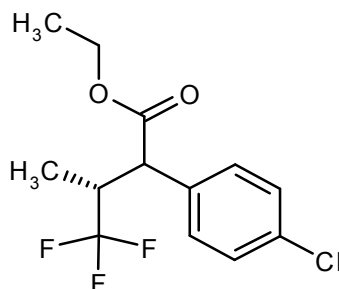
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ /ppm): 0,76 (d, 2,13H), 1,11 (t, 3H), 1,17 (d, 0,87H), 3,07-3,30 (m, 1H), 3,66 (d,

0,7H), 3,75 (d, 0,3H), 3,94-4,15 (m, 2H), 7,12-7,20 (m, 2H), 7,23-7,29 (m, 2H).

CG-EM (Método 1): $R_t = 3,88$ min, $m/z = 275$ (M+H)⁺ (*diaestereómero 1*); $R_t = 3,90$ min, $m/z = 275$ (M+H)⁺ (*diaestereómero 2*).

Ejemplo 63A

- 5 (3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metil-butanoato de etilo (*mezcla de diaestereómeros*)



- 10 Preparación de la solución A: Se enfriaron 163,9 ml de una solución 1M de disilazida de liohexametilo en tolueno en gas argón hasta una temperatura de -10 °C a -20 °C (enfriamiento mediante acetona/hielo seco) y se substituyó lentamente con 20 g (108,6 mmol) de (+)-etil-(3R)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato, disuelto en 150 ml de tolueno, cuidando de no superar una temperatura de -10 °C. A continuación, la solución 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 gas argón a TA en 100 ml de tolueno y se substituyeron con 731 mg (3,26 mmol) de acetato de paladio (II) y 2,693 g (6,84 mmol) de bifenido de 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino). La solución se agitó posteriormente 10 min a TA.

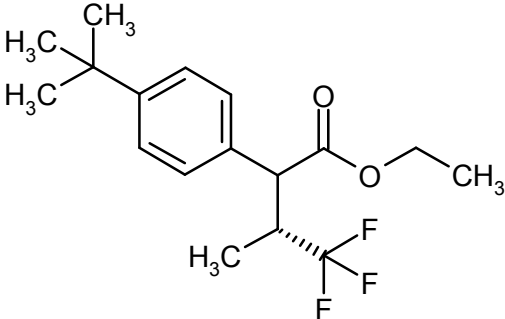
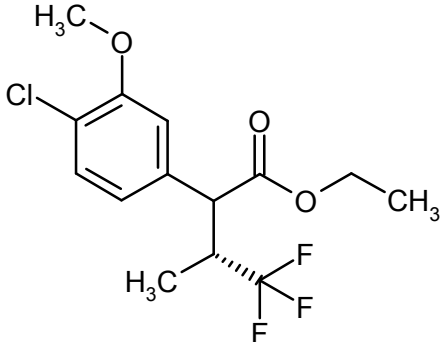
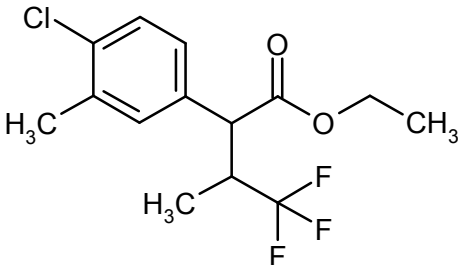
- 15 En primer lugar, se retiró el baño de frío de la solución A. luego, a la solución A, aún fría, se añadió lentamente gota a gota la solución B. Las soluciones ahora unidas se calentaron lentamente hasta TA y se las agitó 1 hora a esa temperatura. A continuación, la solución para la reacción se calentó hasta 80 °C (temperatura interna) y se agitó 3 h a esa temperatura. Luego, se enfrió lentamente hasta TA la solución para la reacción y se agitó por otras 12 h. Finalmente, la mezcla de la reacción se filtró con filtro de diatomita, el residuo se lavó posteriormente varias veces con tolueno y los filtrados unidos se concentraron al vacío. El producto bruto obtenido se purificó cromatográficamente con gel de sílice (eluyente ciclohexano/diclorometano 4:1). Se aislaron 27,4 g (92,98 mmol, 86 % d. t.) del compuesto del título en forma de aceite amarillo en una proporción de diaestereómeros de 3:1.

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

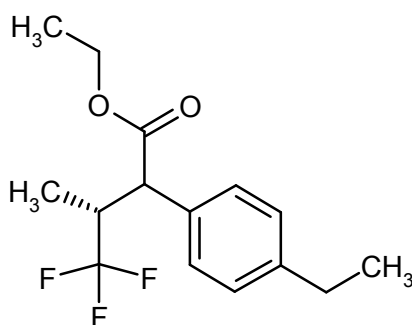
- 25 De manera análoga al Ejemplo de síntesis 61A y 63A se obtuvieron los siguientes compuestos orgánicos:

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|---|---|
| 64A | (3R)-4,4,4-trifluoro-2-(4-isopropilfenil)-3-metil-butanoato de etilo a partir de 1-bromo-4-isopropilbenceno y etil-(3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-butanoato de etilo | CG-EM (Método 1): $R_t = 4,61$ min, $m/z = 302$ (M) ⁺ (<i>diaestereómero 1</i>); $R_t = 4,64$ min, $m/z = 302$ (M) ⁺ (<i>diaestereómero 2</i>). |

(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|---|--|
| 65A | <p>(3R)-2-(4-<i>terc</i>-butilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metil-butanoato de etilo</p>  <p>a partir de 1-bromo-4-<i>terc</i>-butilbenceno y (3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-butanoato de etilo</p> | <p>CG-EM (Método 1):</p> <p>$R_t = 4,83 \text{ min}$, $m/z = 317 (M+H)^+$ (<i>diaestereómero</i> 1);</p> <p>$R_t = 4,85 \text{ min}$, $m/z = 317 (M+H)^+$ (<i>diaestereómero</i> 2).</p> <p>EM (DCI): $m/z = 334 (M+NH_4)^+$.</p> |
| 66A | <p>(3R)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4,4-trifluoro-3-metil-butanoato de etilo</p>  <p>a partir de 4-bromo-1-cloro-2-metoxibenceno y (3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-butanoato de etilo</p> | <p>CG-EM (Método 1):</p> <p>$R_t = 5,34 \text{ min}$; $m/z = 324/326 (M)^+$.</p> |
| 67A | <p>2-(4-cloro-3-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metil-butanoato de etilo</p>  <p>a partir de 4-bromo-1-cloro-2-metilbenceno y 4,4,4-trifluoro-3-metil-butanoato de etilo</p> | <p>CG-EM (Método 1):</p> <p>$R_t = 4,81 \text{ min}$, $m/z = 308/310 (M)^+$ (<i>diaestereómero</i> 1);</p> <p>$R_t = 4,84 \text{ min}$, $m/z = 308/310 (M)^+$ (<i>diaestereómero</i> 2).</p> |

Ejemplo 68AÉster de ácido (3R)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (*mezcla de diaestereómeros*)



- Se enfriaron 24,4 ml (24,4 mmol) de una solución 1M de disilazida de litiohexametilo en tolueno hasta $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se sustituyó gota a gota con una solución de 3,0 g (16,29 mmol) de (+)-etil-(3R)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato en 15 ml de tolueno abs. La mezcla se agitó 10 min. A continuación, se añadió gota a gota a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ una solución 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 bifenilo de 2'-diciclohexilfosfino-2-(N,N-dimetilamino) en 20 ml de tolueno abs. previamente preparada. La mezcla resultante de la reacción se agitó primero 1 hora a TA, luego 3 h a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación, la mezcla se concentró al vacío y se extrajo el residuo en acetato de etilo y se dispuso en agua. La fase acuosa se reextrajo con acetato de etilo, y las fases orgánicas unidas se lavaron con una solución saturada cloruro de amonio y una solución saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Del residuo se obtuvieron por cromatografía en un gel de sílice (eluyente, primero ciclohexano; luego, gradiente ciclohexano/acetato de etilo 200:1 \rightarrow 50:1) 3,051 g del compuesto del título (64,9 % d. t., proporción de diaestereómeros aproximadamente 3:1).

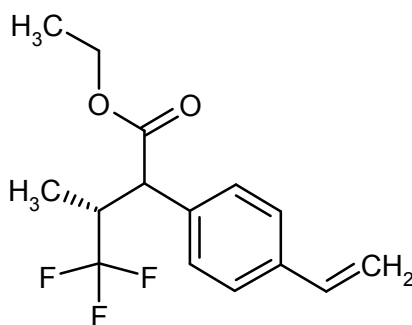
CL-EM (Método 4): $R_t = 1,52\text{ min}$, $m/z = 289\text{ (M+H)}^+$ (*diaestereómero secundario*); $R_t = 1,54\text{ min}$, $m/z = 289\text{ (M+H)}^+$ (*diaestereómero principal*).

- 15 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): *diaestereómero 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 similar, partiendo de (+)-etil-(3R)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato y de los correspondientes bromuros fenilos, se produjeron los siguientes compuestos:

Ejemplo 69A

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

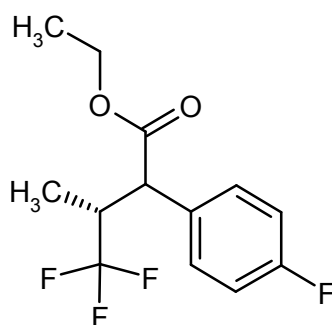


CG-EM (Método 1): $R_t = 4,64\text{ min}$ y $4,66\text{ min}$; en su caso $m/z = 286\text{ (M)}^+$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): *diaestereómero 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).

25 Ejemplo 70A

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

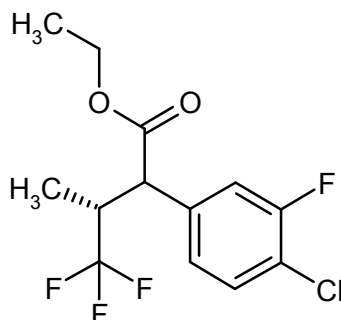


CG-EM (Método 1): $R_t = 3,63$ min, $m/z = 278$ (M)⁺ (*diaestereómero* secundario); $R_t = 3,66$ min, $m/z = 278$ (M)⁺ (*diaestereómero* principal).

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): *diaestereómero* 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 71A

Etiléster de ácido (3R)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbuténico (*mezcla de diaestereómeros*)

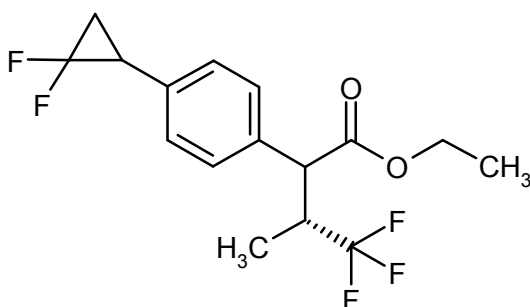


CG-EM (Método 1): $R_t = 4,33$ min y 4,36 min; en su caso $m/z = 312$ (M)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): *diaestereómero* 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 72A

(3R)-2-[4-(2,2-Difluorociclopropil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metil-butanoato de etilo



15 Se calentaron 1,58 g (5,52 mmol) de (3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-vinilfenil)butanoato de etilo, 23 mg (0,55 mmol) de fluoruro de sodio y 24 mg (0,11 mmol) de fenol 2,6-di-*tert*-butil-4-metilo hasta 110 °C y se agitó por 5 min. A continuación, se añadieron lentamente gota a gota 1,9 ml (9,38 mmol) de 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de trimetilsililo y se agitó posteriormente la mezcla por 60 min a 110 °C (atención: se produce un desarrollo de gases después de aproximadamente 30 min). Después de enfriar hasta temperatura ambiente y de

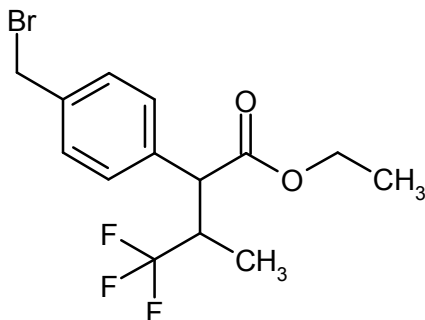
20 añadir etiléster de ácido acético y una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, se separó la fase orgánica, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta la fase seca. El producto bruto se purificó cromatográficamente con gel de sílice (eluyente ciclohexano/diclorometano 4:1). Se obtuvieron 1,5 g del compuesto del título (81 % d. t.).

CG-EM (Método 1): $R_t = 4,99$ min, $m/z = 336$ (M)⁺ (*diaestereómero 1*); $R_t = 5,01$ min, $m/z = 336$ (M)⁺ (*diaestereómero 2*).

EM (DCI): $m/z = 354$ (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 73A

5 2-[4-(Bromometil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metil-butanoato de etilo

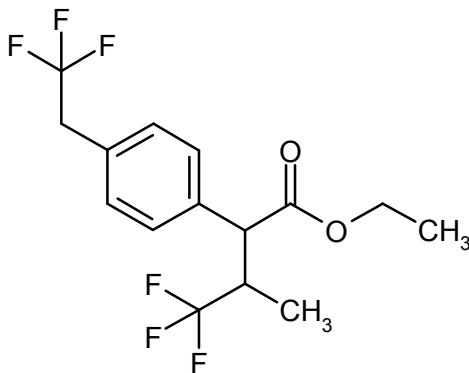


10 Se agitaron 2,25 g (8,2 mmol) de 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilfenil)butanoato de etilo, 1,53 g (8,6 mmol) de N-bromosuccinimida y 67 mg (0,41 mmol) de 2,2'-Azobis-(2-metilpropanitrilo) en 36 ml de triclorometano durante la noche con reflujo. Después de completada la transformación se filtró la succinimida, se lavó el residuo del filtro con diclorometano y se concentró el filtrado al vacío. El producto bruto se purificó cromatográficamente con gel de sílice (eluyente ciclohexano/etiléster de ácido acético 40:1). Se obtuvieron 2,667 g (7,5 mmol, 92 % d. t.) en forma de aceite de color amarillento.

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

15 Ejemplo 74A

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



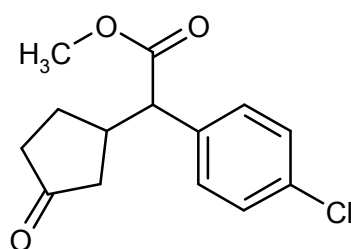
20 Se mezclaron 3,77 g (10,67 mmol) de 2-[4-(bromometil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metil-butanoato de etilo en 40 ml de 1-metilpirrolidin-2-ona con 529 mg (2,78 mmol) de yoduro de cobre (I) y 4 g (20,82 mmol) de 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo y se agitó durante la noche a 80 °C. Después de una transformación exitosa, se vertió lentamente la solución para la reacción en 100 ml de agua helada. A continuación, la mezcla obtenida se extrajo tres veces con dietiléter. Las fases orgánicas unidas se secaron con sulfato de magnesio. Luego del filtrado, el disolvente se retiró al vacío. El producto bruto obtenido se purificó cromatográficamente con gel de sílice (eluyente ciclohexano/diclorometano 4:1). Se aislaron 1,48 g (4,32 mmol, 41 % d. t.) del compuesto del título en forma de aceite de color amarillento.

25 CG-EM (Método 1): $R_t = 4,06$ min, $m/z = 342$ (M)⁺ (*diaestereómero 1*); $R_t = 4,09$ min, $m/z = 342$ (M)⁺ (*diaestereómero 2*).

EM (DCI): $m/z = 360$ (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 75A

30 (4-Clorofenil)(3-oxociclopentil)acetato de metilo



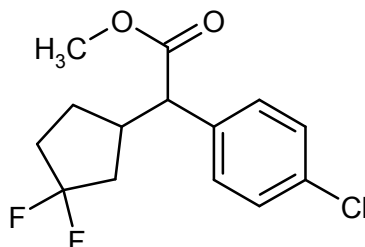
Se dispusieron 14,8 ml (105,6 mmol) de diisopropilamina en 150 ml de THF en gas argón, se enfriaron hasta -30 °C y se mezclaron lentamente con 42,3 ml (105,75 mmol) de una solución 2,5 M de n-butillitio en hexano. A continuación, se calentó la solución para la reacción hasta -20 °C, se mezcló lentamente con 15 g (81,25 mmol) de (4-clorofenil)acetato de metilo, disuelto en 90 ml de THF y se agitó por 2 h a esta temperatura. La solución de la reacción se enfrió entonces hasta -78 °C y se mezcló lentamente con 7,2 ml (86,1 mmol) de 2-ciclopenten-1-ona, disuelto en 60 ml de THF. Una vez completada la adición, la solución se agitó por 1 hora a -78 °C. Luego del control DC (eluyente ciclohexano/etiléster de ácido acético 9:1) se mezcló el producido con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo en etiléster de ácido acético. La fase acuosa se extrajo dos veces con etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas unidas se secaron con sulfato de magnesio. Luego del filtrado, el disolvente se aisló al vacío. El producto bruto se purificó cromatográficamente con gel de sílice (eluyente ciclohexano/etiléster de ácido acético 4:1). Se aislaron 15,65 g (58,67 mmol, 72 % d. t.) del compuesto del título en forma de aceite de color amarillento.

CG-EM (Método 1): $R_t = 7,02$ min, $m/z = 266$ (M)⁺ (diaestereómero 1); $R_t = 7,04$ min, $m/z = 266$ (M)⁺ (diaestereómero 2).

EM (DCI): $m/z = 284$ (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 76A

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



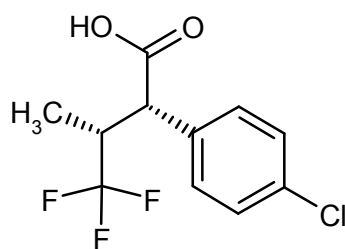
Se dispusieron 82,5 ml (82,14 mmol) de una solución al 50 % de 1,1'-[(trifluoro-λ⁴-sulfanil)imino]bis(2-metoxietano) (desoxofluoro) en THF en gas argón, se lo diluyó con 200 ml de tolueno, se lo enfrió hasta 5 °C y se mezcló lentamente con 744 μl (5,87 mmol) de una solución 1 M de complejo bortrifluoruro-dietiléter. La mezcla se agitó 2 h a 5 °C. A continuación, la solución para la reacción se mezcló 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 hasta 55 °C y se agitó por 60 h a esta temperatura. Luego, la mezcla de la reacción se añadió a una mezcla enfriada hasta 0 °C formada por 100 ml de tolueno y 100 ml de solución 2 M de soda cáustica. Se separó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo tres veces más con etiléster de ácido acético. Las fases orgánicas unidas se secaron con sulfato de sodio. Luego del filtrado, el disolvente se aisló al vacío. El producto bruto se purificó cromatográficamente con gel de sílice (eluyente ciclohexano/etiléster de ácido acético 7:1). Se aislaron 13,24 g (45,86 mmol, 78 % d. t.) del compuesto del título en forma de aceite incoloro.

EM (DCI): $m/z = 306$ (M+NH₄)⁺.

CG-EM (Método 1): $R_t = 5,83$ min, $m/z = 288$ (M)⁺ (diaestereómero 1); $R_t = 5,86$ min, $m/z = 288$ (M)⁺ (diaestereómero 2).

Ejemplo 77A

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

Método A:

Se disolvieron 5,086 g (17,26 mmol) de 3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metil-butanoato de etilo en 68 ml de dioxano y se mezclaron con 34 ml de soda cáustica 1 N. El producido se agitó por 2 h a 50 °C. La mezcla de la
 5 reacción se acidificó entonces con ácido clorhídrico con pH 1 1 N y se extrajo varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas unidas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se obtuvieron 3,9 g (14,63 mmol, 85 % d. t., 83 % de) del compuesto deseado.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 12,95-12,73 (1H, s ancho), 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).

10 CG-EM (Método 1): R_t = 4,85 min; m/z = 266 (M)⁺.

[α]_D²⁰ = +57,2°, c = 0,41, metanol.

Método B:

Se disolvieron 16,28 g (55,24 mmol) de (3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metil-butanoato de etilo en 220 ml de dioxano y se mezcló con 110,5 ml de soda cáustica 1 N. El producido se agitó por 3 h a 50 °C. A continuación, el
 15 dioxano se separó en el evaporador rotativo y la solución acuosa remanente bajo enfriamiento se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N (~ pH 7). La sustancia sólida en precipitación se evacuó y se secó durante la noche en alto vacío a 40 °C. Se obtuvieron 9,2 g del compuesto deseado en forma de una sustancia sólida levemente beige (fracción 1; 62,5 % d. t., 94 % de.). Se acidificó el filtrado por medio de otras adiciones de ácido clorhídrico 1 N (~ pH 1) y se agitó de la noche a la mañana. Se acidificó además la sustancia sólida en precipitación y se secó en alto
 20 vacío durante la noche a 40 °C. Se obtuvieron otros 3,46 g del compuesto deseado en forma de una sustancia sólida blanca (fracción 2; contaminada con 10 % del segundo *diaestereómero*). El filtrado acuoso remanente se extrajo varias veces con diclorometano, y las fases orgánicas unidas se secaron con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Así se obtuvieron otra vez 2,44 g del compuesto deseado en forma de aceite incoloro (fracción
 25 3; contaminada con 15 % del segundo *diaestereómero*). Las fracciones 2 y 3 se unieron finalmente y se purificaron cromatográficamente con gel de sílice (eluyente ciclohexano/etiléster de ácido acético 10:1). De ello se aislaron 3,7 g del compuesto deseado en forma de una sustancia sólida blanca (fracción 4; 25 % d. t., >95 % de.).

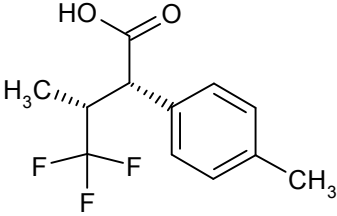
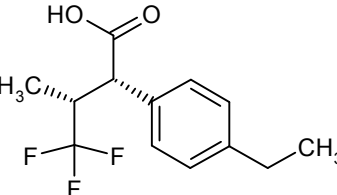
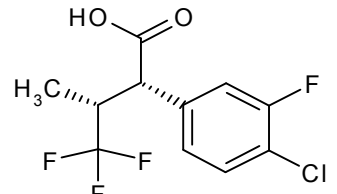
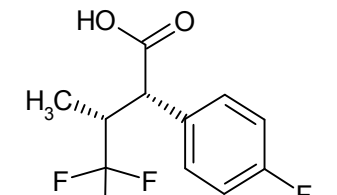
Fracción 1 (= sal de sodio del compuesto del título):

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 7,44-7,33 (4H, m), 3,61 (1H, d), 3,30-3,15 (1H, m), 1,17 (0,09H, d, *diaestereómero* secundario), 0,76 (2,91H, d, *diaestereómero* principal).

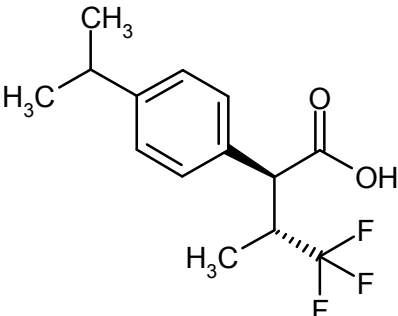
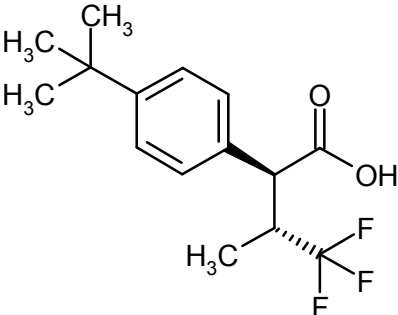
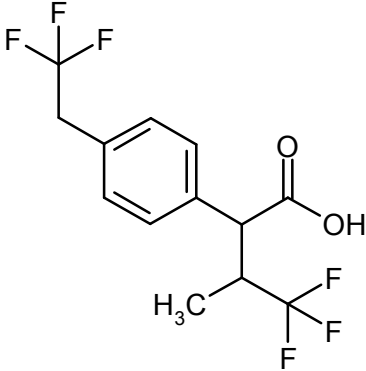
30 Fracción 4:

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 13,03-12,69 (s ancho, 1H), 7,47-7,39 (4H, m), 3,68 (1H, d), 3,39-3,17 (1H, m, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 0,77 (3H, d).

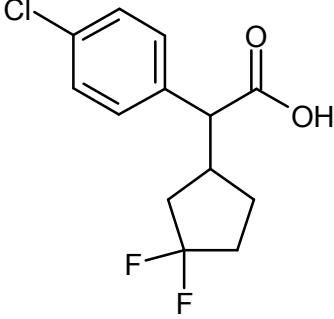
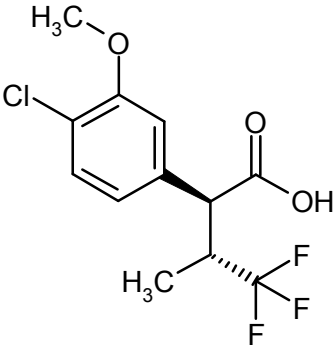
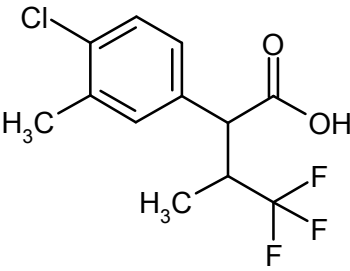
De forma análoga se produjeron los compuestos indicados en la siguiente Tabla:

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|--|--|
| 78A | <p>Ácido (2S,3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilfenil)butanoico</p>  <p>a partir de (3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilfenil)butanoato de etilo</p> | <p>CG-EM (Método 1):</p> <p>$R_t = 4,17$ min; $m/z = 246$ (M)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 0,75 (d, 2,75H, diaestereómero principal), 1,19 (d, 0,25H, diaestereómero secundario), 2,29 (s, 3H), 3,15-3,28 (m, 1H), 3,55 (d, 0,915H, diaestereómero principal), 3,60 (d, 0,085H, diaestereómero secundario), 7,17 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 12,68 (s ancho. 1H) (83 % de).</p> |
| 79A | <p>ácido (2S,3R)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>  <p>a partir de (3R)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,06$ min; $m/z = 259$ (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 0,75 (d, 3H), 1,17 (t, 3H), 2,59 (q, 2H), 3,14-3,29 (m, 1H), 3,56 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 12,53-12,86 (s ancho, 1H).</p> |
| 80A | <p>Ácido (2S,3R)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>  <p>a partir de (3R)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metil-butanoato de etilo</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,06$ min; $m/z = 259$ (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm): 0,80 (d, 2,75H, diaestereómero principal), 1,19 (d, 0,25H, diaestereómero secundario), 3,21-3,37 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 3,75 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,60 (t, 1H), 12,97 (s ancho, 1H) (83 % de).</p> |
| 81A | <p>ácido (2S,3R)-4,4,4-trifluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metilbutanoico</p>  <p>a partir de (3R)-4,4,4-trifluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metilbutanoato de etilo</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 0,97$ min; $m/z = 249$ (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (de sal de sodio; 400 MHz, DMSO-d₆, δ/ppm):</p> <p>0,76 (d, 2,73H, diaestereómero principal), 1,19 (d, 0,27H, diaestereómero secundario), 3,16-3,31 (m, 1H), 3,66 (d, 1H), 7,15-7,23 (m, 2H), 7,37-7,46 (m, 2H) (82 % de.).</p> |

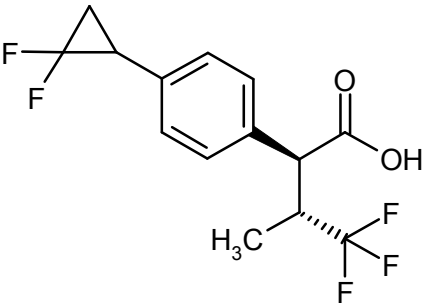
(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|--|---|
| 82A | <p>Ácido (2S,3R)-4,4,4-trifluoro-2-(4-isopropilfenil)-3-metilbutanoico</p>  <p>a partir de (3R)-4,4,4-trifluoro-2-(4-isopropilfenil)-3-metil-butanoato de etilo</p> | <p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 12,56 (1H, s ancho), 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 (Método 1): $R_t = 4,93$ min; $m/z = 274$ (M)$^+$.</p> |
| 83A | <p>ácido (2S,3R)-2-(4-<i>terc</i>-butilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>  <p>a partir de (2S,3R)-2-(4-<i>terc</i>-butilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metil-butanoato de etilo</p> | <p>CG-EM (Método 1): $R_t = 5,15$ min; $m/z = 288$ (M)$^+$.</p> |
| 84A | <p>ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]butanoico</p>  <p>a partir de 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]butanoato de etilo</p> | <p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 12,95-12,59 (1H, s ancho), 7,37 (4H, q), 3,70-3,57 (3H, m), 3,30-3,18 (1H, m), 0,76 (3H, d).</p> <p>CG-EM (Método 1): $R_t = 4,45$ min; $m/z = 315$ (M+H)$^+$.</p> |

(continuación)

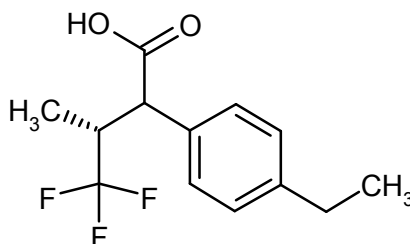
| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|---|---|
| 85A | <p>ácido (4-clorofenil)(3,3-difluorociclopentil)acético</p>  <p>a partir de (4-clorofenil)(3,3-difluorociclopentil)acetato de metilo</p> | <p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 12,59 (1H, s ancho), 7,38 (4H, 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 (Método 1):</p> <p>$R_t = 6,33$ min, $m/z = 274$ (M^+) (diaestereómero 1);</p> <p>$R_t = 6,38$ min, $m/z = 274$ (M^+) (diaestereómero 2).</p> |
| 86A | <p>ácido (2S,3R)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p>  <p>a partir de (3R)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4,4-trifluoro-3-metil-butanoato de etilo</p> | <p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6, δ/ppm): 12,91-12,71 (1H, s ancho), 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 (Método 2): $R_t = 2,20$ min; $m/z = 295/297$ ($M-H$)$^-$.</p> |
| 87A | <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-metil-butanoato de etilo</p> | <p>CG-EM (Método 1):</p> <p>$R_t = 5,20$ min; $m/z = 280/282$ (M^+) (diaestereómero 1);</p> <p>$R_t = 5,23$ min; $m/z = 280/282$ (M^+) (diaestereómero 2).</p> |

(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|---|--|
| 88A | <p>ácido (2S,3R)-2-[4-(2,2-difluorociclopropil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p>  <p>(a partir de (2S,3R)-2-[4-(2,2-difluorociclopropil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metil)butanoato de etilo</p> | <p>CL-EM (Método 5): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 307$ (M-H)⁻. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,76 (d, 3H), 1,86-2,04 (m, 2H), 2,92-3,06 (m, 1H), 3,18-3,29 (m, 1H), 3,61 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 12,72 (s ancho, 1H).</p> |

Ejemplo 89A

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



- 5 Se disolvieron 3,0 g de etiléster de ácido (3R)-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 cada uno, THF y agua, y se mezclaron por porciones con 5,49 g (137,35 mmol) de hidróxido de sodio. La mezcla de la reacción se agitó por 9 h a 40 °C. Tras enfriar, los disolventes volátiles se aislaron considerablemente al vacío y se diluyó el residuo con agua. Mediante la adición de ácido clorhídrico se procedió a la acidulación, y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas unidas se secaron con sulfato de sodio, se concentró al vacío y se secó el residuo en alto vacío. Se obtuvieron 2,61 g del compuesto del título como producto bruto, que no se purificó con posterioridad (proporción de diaestereómeros aproximadamente 9:1).

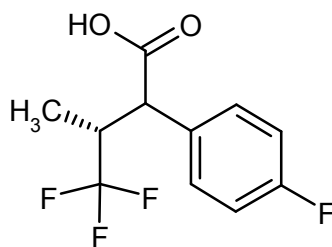
CL-EM (Método 5): $R_t = 1,08$ min, $m/z = 259$ (M-H)⁻ (*diaestereómero secundario*); $R_t = 1,11$ min, $m/z = 259$ (M-H)⁻ (*diaestereómero principal*).

- 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): *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 ancho, 1H).

De forma similar, (temperatura de la reacción: TA hasta +40 °C; tiempo de reacción: 9–12 h) se produjeron los siguientes ácidos de los correspondientes ésteres:

Ejemplo 90A

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

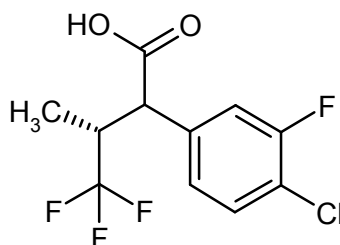


Proporción de diaestereómeros aproximadamente 9:1.

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 ancho, 1H).

5 Ejemplo 91A

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



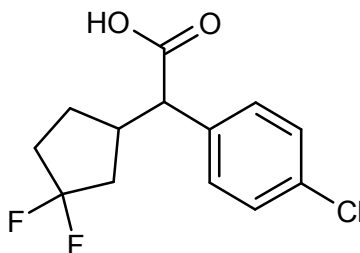
Proporción de diaestereómeros aproximadamente 1:1.

CG-EM (Método 1): R_t = 4,79 min; m/z = 284 (M) $^+$.

- 10 RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): *ambos diaestereómeros*: δ [ppm] = 0,80/1,19 (c. d, 3H), 3,18-3,29 (m, 1H), 3,74/3,77 (c. dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,43-7,65 (m, 2H), 12,91/13,24 (cada s ancho, 1H).

Ejemplos 92A – 95A

Ácido (4-clorofenil)(3,3-difluorociclopentil)acético (*Isómeros 1 – 4*)



- 15 Se separaron 4 g (14,56 mmol) de la *mezcla de diaestereómeros* ácido de (4-clorofenil)(3,3-difluorociclopentil)acético (Ejemplo 85A) por medio de HPLC preparativa en fase quiral en la que se separaron cuatro *enantiómeros* de *diaestereómeros* puros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm , 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 95:5 (v/v); flujo: 20 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 25 $^\circ\text{C}$]:

20 Ejemplo 92A (*Isómero 1*):

Rendimiento: 682 mg

R_t = 8,12 min; pureza química >94 %

[columna: Daicel AD-H, 5 μm , 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 95:5 (v/v); flujo: 1,25 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 30 $^\circ\text{C}$].

- 25 CL-EM (Método 5): R_t = 1,03 min; m/z = 273 (M-H) $^-$.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,46-1,82 (m, 3H), 1,96-2,27 (m, 3H), 2,62-2,77 (m, 1H), 3,50 (d, 1H),

7,35 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 12,60 (s ancho, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -54,2^\circ$, c = 0,490, metanol.

Ejemplo 93A (Isómero 2):

Rendimiento: 543 mg

5 $R_t = 9,53$ min; pureza química >97 %

[columna: Daicel AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 95:5 (v/v); flujo: 1,25 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 30 °C].

CL-EM (Método 5): $R_t = 1,03$ min; m/z = 273 (M-H)⁻.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,46-1,82 (m, 3H), 1,96-2,27 (m, 3H), 2,63-2,77 (m, 1H), 3,50 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 12,61 (s ancho, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +53,0^\circ$, c = 0,375, metanol.

Ejemplo 94A (Isómero 3):

Rendimiento: 530 mg

$R_t = 10,36$ min; pureza química >92 %

15 [columna: Daicel AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 95:5 (v/v); flujo: 1,25 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 30 °C].

CL-EM (Método 5): $R_t = 1,04$ min; m/z = 273 (M-H)⁻.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,21-1,34 (m, 1H), 1,34-1,45 (m, 1H), 1,76-2,17 (m, 3H), 2,27-2,42 (m, 1H), 2,60-2,75 (m, 1H), 3,49 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 12,60 (s ancho, 1H).

20 $[\alpha]_D^{20} = -61,0^\circ$, c = 0,340, metanol.

Ejemplo 95A (Isómero 4):

Rendimiento: 560 mg

$R_t = 11,35$ min; pureza química >91 %

25 [columna: Daicel AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 95:5 (v/v); flujo: 1,25 ml/min; detección UV: 230 nm; temperatura: 30 °C].

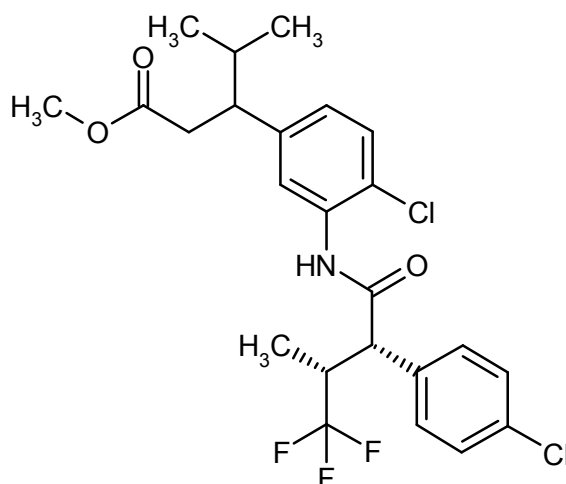
CL-EM (Método 5): $R_t = 1,04$ min; m/z = 273 (M-H)⁻.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,21-1,34 (m, 1H), 1,34-1,45 (m, 1H), 1,77-2,17 (m, 3H), 2,27-2,42 (m, 1H), 2,60-2,75 (m, 1H), 3,49 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 12,59 (s ancho, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +56,4^\circ$, c = 0,485, metanol.

30 **Ejemplo 96A**

3-(4-Cloro-3-([(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)fenil)-4-metil-pentanoato de metilo (diastereómero 1)



- 5 Se disolvieron 328 mg (1,23 mmol) de ácido (2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico en 17,5 ml de diclorometano, se substituyó con 263 mg (1,97 mmol) de 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina y se agitó 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se substituyó la mezcla de la reacción con 299 μ l (3,7 mmol) de piridina y 315 mg (1,23 mmol) de 3-(3-amino-4-clorofenil)-4-metil-pentanoato de metilo (*enantiómero* 1; ejemplo 17A) y se continuó agitando de la noche a la mañana. La mezcla de la reacción se concentró luego al vacío y el producto bruto obtenido se purificó directamente mediante HPLC preparativa (eluyente metanol/agua 80:20). Se obtuvieron 237 mg del compuesto deseado (38 % d. t.).

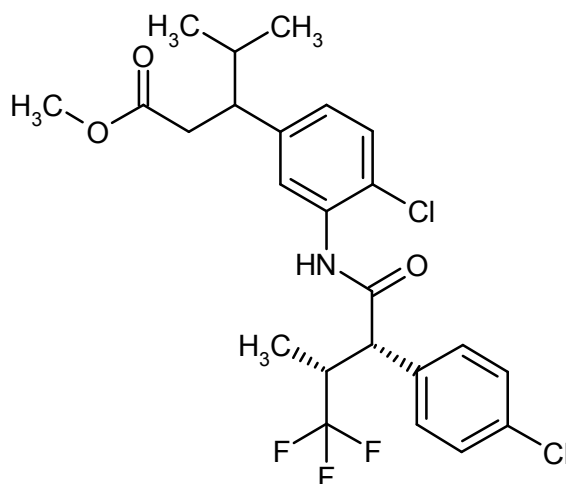
CL-EM (Método 5): $R_t = 1,43$ min; $m/z = 504/506$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,68 (d, 3H), 0,80 (d, 3H), 0,85 (d, 3H), 1,70-1,85 (m, 1H), 2,48-2,58 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 2,70-2,80 (m, 2H), 3,30-3,41 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 3,42 (s, 3H), 4,12 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,43-7,50 (m, 4H), 9,83 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +111^\circ$, $c = 0,25$, metanol.

Ejemplo 97A

- 15 3-(4-Cloro-3-[[2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-4-metil-pentanoato de metilo (*diastereómero* 2)



- 20 Se disolvieron 255 mg (0,96 mmol) de ácido (2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico en 14 ml de diclorometano, se substituyó con 205 mg (1,53 mmol) de 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina y se agitó 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se substituyó la mezcla de la reacción con 232 μ l (2,87 mmol) de piridina y 245 mg (0,96 mmol) de 3-(3-amino-4-clorofenil)-4-metil-pentanoato de metilo (*enantiómero* 2; ejemplo 18A) y se siguió agitando de la noche a la mañana. La mezcla de la reacción se concentró luego al vacío y el producto bruto obtenido se purificó directamente por medio de HPLC preparativa (eluyente metanol/agua 80:20). Se obtuvieron 228 mg del compuesto deseado (47 % d. t.).

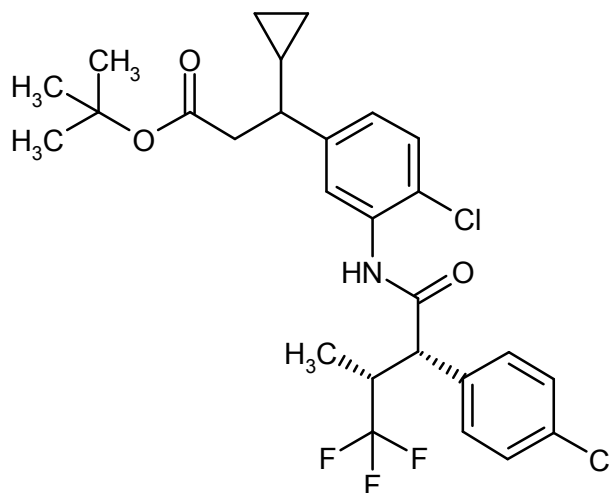
CL-EM (Método 5): $R_t = 1,43$ min; $m/z = 504/506$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,67 (d, 3H), 0,80 (d, 3H), 0,85 (d, 3H), 1,71-1,82 (m, 1H), 2,47-2,58 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 2,70-2,80 (m, 2H), 3,29-3,41 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 3,43 (s, 3H), 4,12 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,43-7,50 (m, 4H), 9,82 (s, 1H).

5 $[\alpha]_D^{20} = +84,7^\circ$, $c = 0,325$, metanol.

Ejemplo 98A

3-(4-Cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3-ciclopropil-propanoato de *terc*-butilo (*diastereómero 1*)

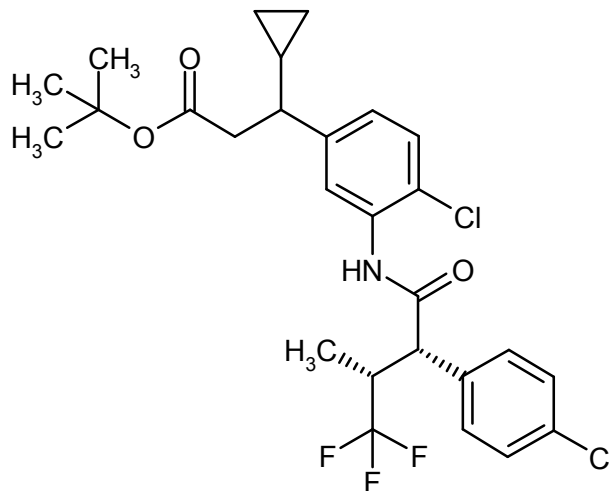


- 10 Se disolvieron 45 mg (0,17 mmol) de ácido (2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico en 1 ml de diclorometano, se sustituyó con 36 mg (0,27 mmol) de 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina y se agitó por 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se sustituyó la mezcla de la reacción con 41 μ l (0,51 mmol) de piridina y 50 mg (0,17 mmol) de 3-(3-amino-4-clorofenil)-3-ciclopropil-propanoato de *terc*-butilo (*enantiómero 1*; ejemplo 30A), disuelto en 1 ml de diclorometano, y se agitó por 1 hora más. La mezcla de la reacción se concentró luego al vacío y el producto bruto obtenido se purificó en forma cromatográfica directamente con gel de sílice (eluyente ciclohexano/etiléster de ácido acético 20:1). Se obtuvieron 78 mg del compuesto deseado (85 % d. t.).
- 15

CL-EM (Método 7): $R_t = 1,52$ min; $m/z = 542/544$ (M-H)⁻.

Ejemplo 99A

- 20 3-(4-Cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3-ciclopropil-propanoato de *terc*-butilo (*diastereómero 2*)

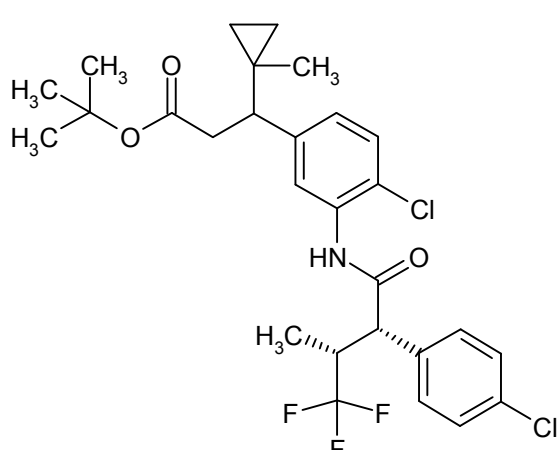


- Se disolvieron 119 mg (0,45 mmol) de ácido (2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico en 2 ml de diclorometano, se sustituyó con 95 mg (0,71 mmol) de 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina y se agitó 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se sustituyó la mezcla de la reacción con 108 μ l (1,34 mmol) de piridina y 132 mg (0,45 mmol) de 3-(3-amino-4-clorofenil)-3-ciclopropil-propanoato de *terc*-butilo (*enantiómero* 2; ejemplo 31A), disuelto en 2 ml de diclorometano y se agitó 1 hora más. La mezcla de la reacción se concentró luego al vacío y el producto bruto obtenido se purificó en forma cromatográfica directamente con gel de sílice (eluyente ciclohexano/etiléster de ácido acético 20:1). Se obtuvieron 206 mg del compuesto deseado en forma de aceite incoloro (85 % d. t.).

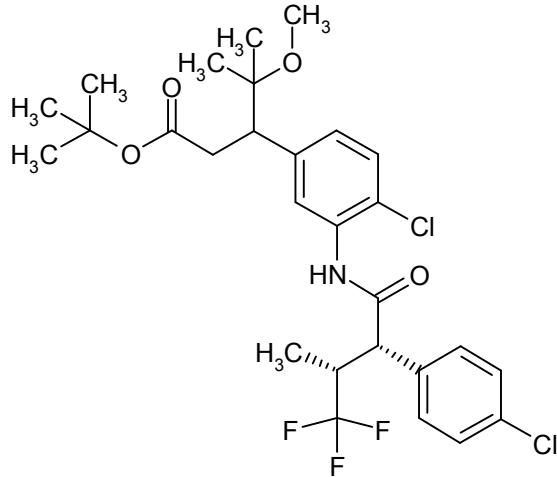
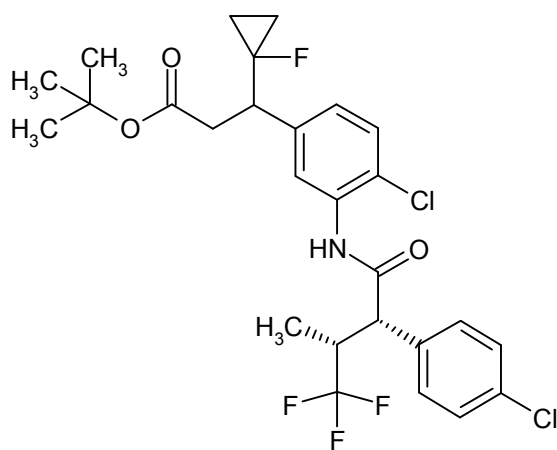
CL-EM (Método 7): $R_t = 1,53$ min; $m/z = 542/544$ (M-H)⁻.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,03-0,11 (m, 1H), 0,17-0,34 (m, 2H), 0,45-0,55 (m, 1H), 0,80 (d, 3H), 0,88-1,00 (m, 1H), 1,21 (s, 9H), 2,14-2,24 (m, 1H), 2,47-2,57 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de DMSO), 2,58-2,66 (m, 1H), 3,29-3,44 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 4,14 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,40-7,51 (m, 5H), 9,82 (s, 1H).

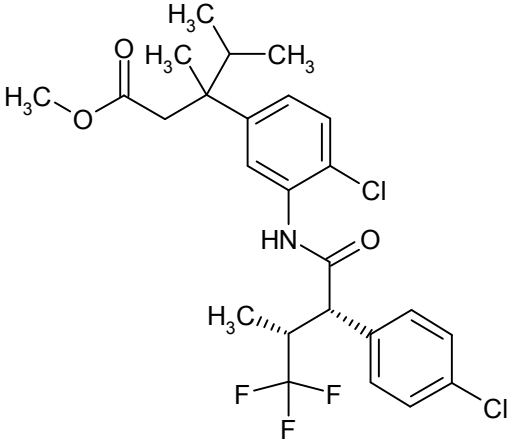
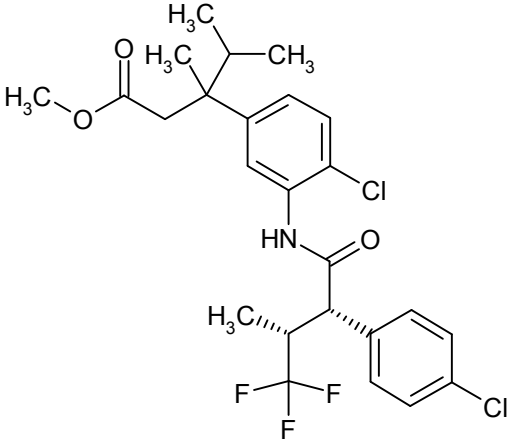
De manera análoga se produjeron los compuestos indicados en la siguiente Tabla:

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|---|--|
| 100A | <p>3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3-(1-metilciclopropil)propanoato de <i>terc</i>-butilo</p>  <p>a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)-3-(1-metilciclopropil)propanoato de <i>terc</i>-butilo y ácido (2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p> | <p>CL-EM (Método 7):</p> <p>$R_t = 1,56$ min; $m/z = 556/558$ (M-H)⁻.</p> |

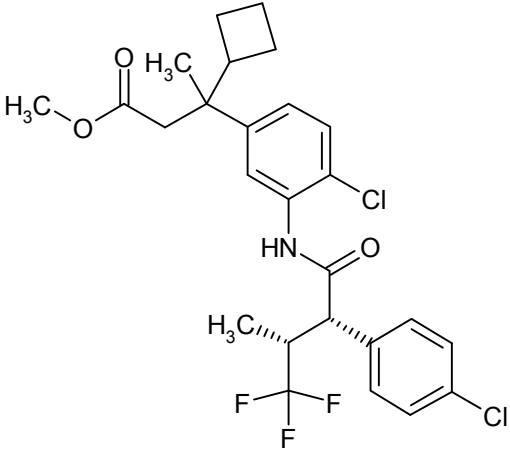
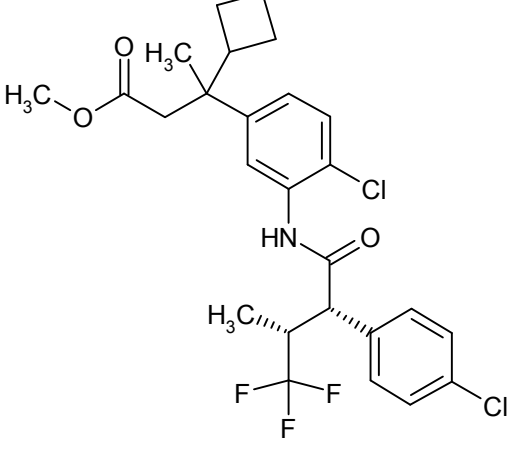
(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|--|--|
| 101A | <p>3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-4-metoxi-4-metil-pentanoato de <i>terc</i>-butilo</p>  <p>a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)-4-metoxi-4-metil-pentanoato de <i>terc</i>-butilo y ácido (2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p> | <p>CL-EM (Método 5): $R_t = 1,48 \text{ min}$; $m/z = 574/576 \text{ (M-H)}^-$.</p> |
| 102A | <p>3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3-(1-fluorociclopropil)propanoato de <i>terc</i>-butilo</p>  <p>a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)-3-(1-fluorociclopropil)propanoato de <i>terc</i>-butilo y ácido (2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p> | <p>CL-EM (Método 5): $R_t = 1,46 \text{ min}$; $m/z = 560/562 \text{ (M-H)}^-$.</p> |

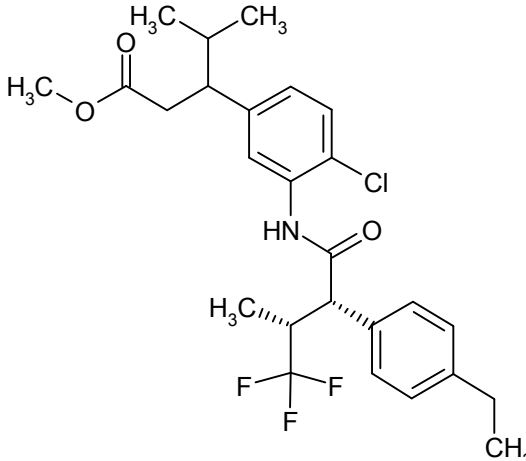
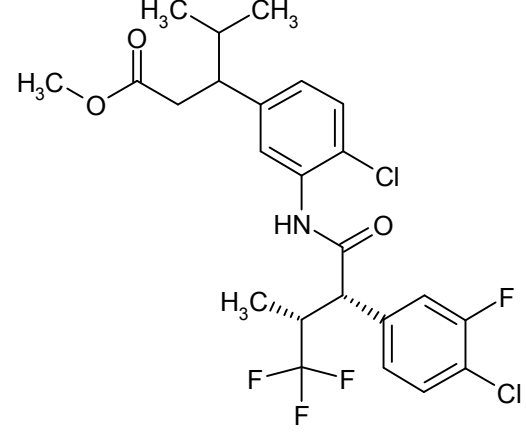
(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|--------------------|---|---|
| <p>103A</p> | <p>3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3,4-dimetil-pentanoato de metilo (<i>diaestereómero 1</i>)</p>  <p>a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)-3,4-dimetil-pentanoato de metilo (enantiómero 1, Ejemplo 50A) y ácido (+)-(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p> | <p>CL-EM (Método 7):</p> <p>$R_t = 1,48$ min; $m/z = 518/520$ ($M+H$)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,56 (d, 3H), 0,81 (dd, 6H), 1,29 (s, 3H), 1,82-1,93 (m, 1H), 2,58 (d, 1H), 2,77 (d, 1H), 3,30-3,44 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 4,12 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,43-7,50 (m, 5H), 9,81 (s, 1H).</p> |
| <p>104A</p> | <p>3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3,4-dimetil-pentanoato de metilo (<i>diaestereómero 2</i>)</p>  <p>a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)-3,4-dimetil-pentanoato de metilo (enantiómero 2, Ejemplo 51A) y ácido (+)-(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,48$ min; $m/z = 518/520$ ($M+H$)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,57 (d, 3H), 0,81 (dd, 6H), 1,29 (s, 3H), 1,80-1,92 (m, 1H), 2,58 (d, 1H), 2,77 (d, 1H), 3,29-3,46 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 4,12 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,42-7,50 (m, 5H), 9,81 (s, 1H).</p> |

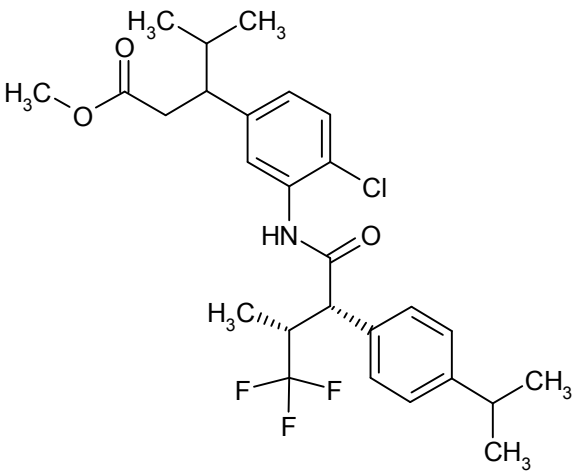
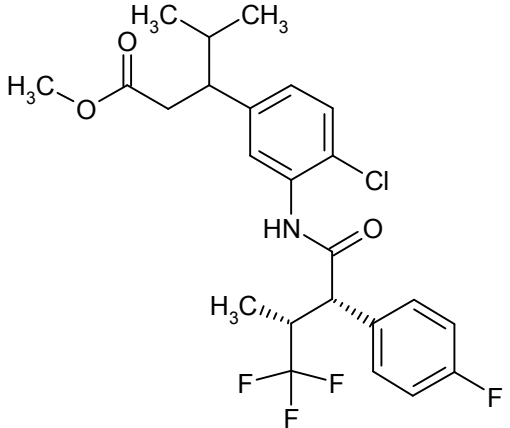
(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|--|--|
| 105A | <p>3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3-ciclobutil-butanoato de metilo (<i>diastereómero 1</i>)</p>  <p>a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)-3-ciclobutil-butanoato de metilo (enantiómero 1, Ejemplo 52A) y ácido (+)-(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,51$ min; $m/z = 530/532$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,44-1,53 (m, 1H), 1,53-1,67 (m, 3H), 1,67-1,78 (m, 2H), 2,46 (d, 1H), 2,47-2,60 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 2,70 (d, 1H), 3,36-3,46 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 4,12 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,42-7,51 (m, 5H), 9,81 (s, 1H).</p> |
| 106A | <p>3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3-ciclobutil-butanoato de metilo (<i>diastereómero 2</i>)</p>  <p>a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)-3-ciclobutil-butanoato de metilo (enantiómero 2, Ejemplo 53A) y ácido (+)-(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,51$ min; $m/z = 530/532$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,81 (d, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,43-1,53 (m, 1H), 1,53-1,67 (m, 3H), 1,67-1,78 (m, 2H), 2,46 (d, 1H), 2,46-2,59 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 2,70 (d, 1H), 3,36-3,46 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 4,12 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,43-7,50 (m, 5H), 9,81 (s, 1H).</p> |

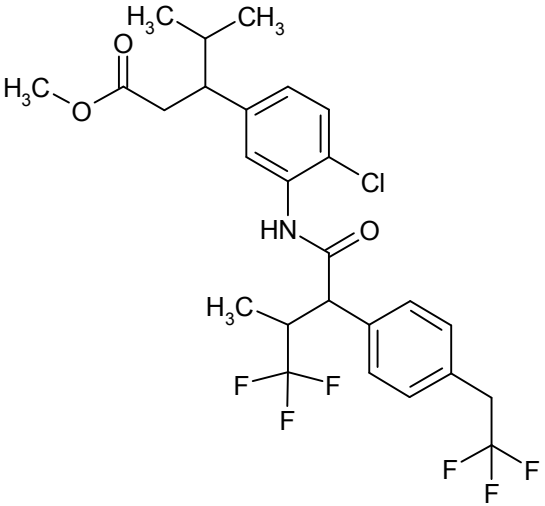
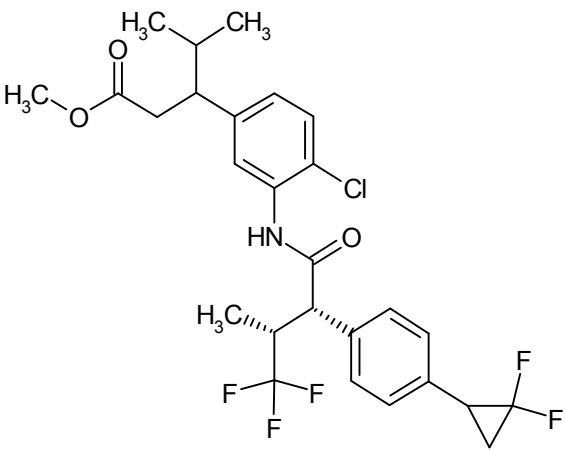
(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|---|---|
| 107A | <p>3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-4-metil-pentanoato de metilo (<i>diaestereómero 1</i>)</p>  <p>a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)-4-metil-pentanoato de metilo (enantiómero 1, Ejemplo 17A) y ácido (2S,3R)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,48$ min; $m/z = 498$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,68 (d, 3H), 0,79 (d, 3H), 0,85 (d, 3H), 1,17 (t, 3H), 1,70-1,84 (m, 1H), 2,45-2,64 (m, 3H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 2,70-2,80 (m, 2H), 3,28-3,39 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 3,42 (s, 3H), 4,06 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,30-7,39 (m, 4H), 9,73 (s, 1H).</p> |
| 108A | <p>3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-4-metil-pentanoato de metilo (<i>diaestereómero 1</i>)</p>  <p>a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)-4-metil-pentanoato de metilo (enantiómero 1, Ejemplo 17A) y ácido (2S,3R)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,43$ min; $m/z = 522/524$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,68 (d, 2,77H, diaestereómero principal), 0,84 (t, 6H), 1,25 (d, 0,23H, diaestereómero secundario), 1,71-1,84 (m, 1H), 2,46-2,60 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 2,70-2,81 (m, 2H), 3,36-3,49 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 4,15 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,29-7,38 (m, 3H), 7,50 (dd, 1H), 7,63 (t, 1H), 9,87 (s, 0,925H, diaestereómero principal), 10,01 (s, 0,075H, diaestereómero secundario) (85 % de).</p> |

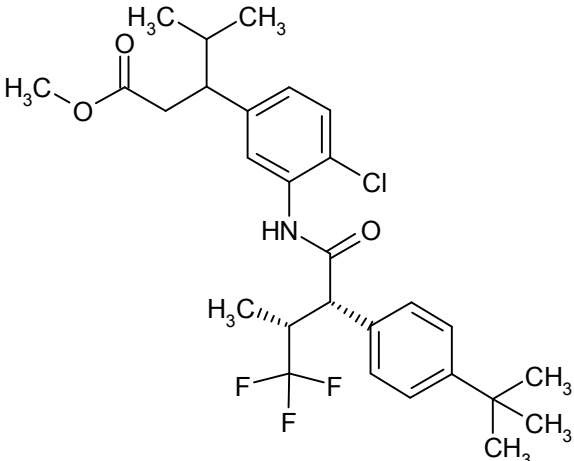
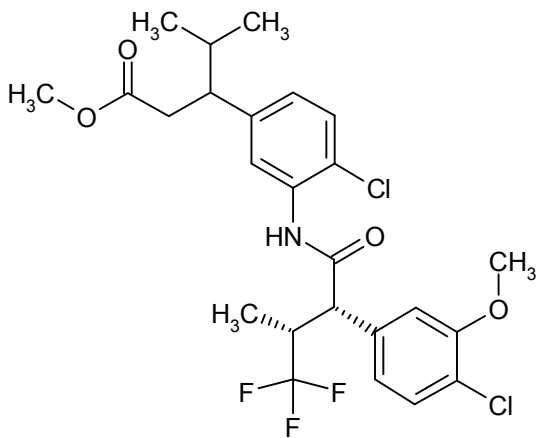
(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|--------------------|--|---|
| <p>109A</p> | <p>3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-4,4,4-trifluoro-2-(4-isopropilfenil)-3-metilbutanoil]amino]fenil]-4-metil-pentanoato de metilo (diaestereómero 1)</p>  <p>a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)-4-metil-pentanoato de metilo (enantiómero 1, Ejemplo 17A) y ácido (2S,3R)-4,4,4-trifluoro-2-(4-isopropilfenil)-3-metilbutanoico</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,54$ min; $m/z = 512/514$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,68 (d, 3H), 0,79 (d, 3H), 0,85 (d, 3H), 1,19 (d, 6H), 1,71-1,83 (m, 1H), 2,45-2,58 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de DMSO), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,81-2,93 (m, 1H), 3,28-3,39 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 3,42 (s, 3H), 4,07 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,31-7,41 (m, 4H), 9,73 (s, 1H).</p> |
| <p>110A</p> | <p>3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-4,4,4-trifluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metilbutanoil]amino]fenil]-4-metil-pentanoato de metilo (diaestereómero 1)</p>  <p>a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)-4-metil-pentanoato de metilo (enantiómero 1, Ejemplo 17A) y ácido (2S,3R)-4,4,4-trifluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metilbutanoico</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,36$ min; $m/z = 488/490$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,68 (d, 2,77H, diaestereómero principal), 0,80 (d, 3H), 0,85 (d, 3H), 1,25 (d, 0,23H, diaestereómero secundario), 1,71-1,83 (m, 1H), 2,45 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de DMSO), 2,70-2,81 (m, 2H), 3,28-3,40 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 3,42 (s, 3H), 4,11 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,44-7,54 (m, 2H), 9,80 (s, 0,925H, diaestereómero principal), 9,93 (s, 0,075H, diaestereómero secundario) (85 % de).</p> |

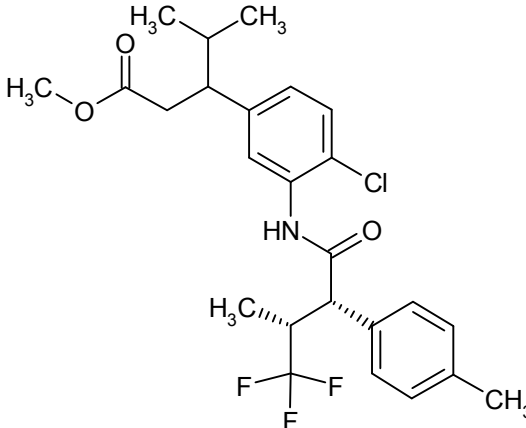
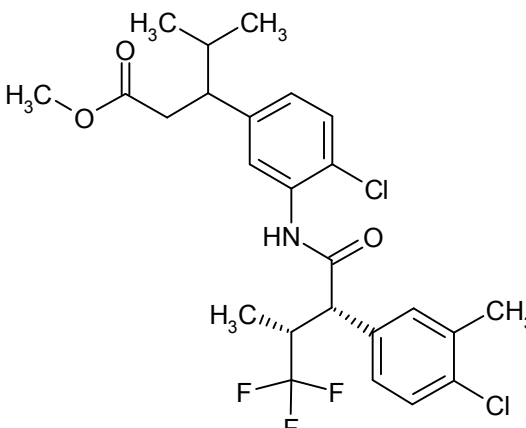
(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|---|--|
| 111A | <p>3-[4-cloro-3-({4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]butanoil}amino)fenil]-4-metil-pentanoato de metilo (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p>  <p>a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)-4-metil-pentanoato de metilo (enantiómero 1, Ejemplo 17A) y ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]butano (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p> | <p>CL-EM (Método 5): $R_t = 1,40$ min; $m/z = 552/554$ (M+H)⁺.</p> |
| 112A | <p>3-[4-cloro-3-({(2S,3R)-2-[4-(2,2-difluorociclopropil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil}amino)fenil]-4-metil-pentanoato de metilo (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p>  <p>a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)-4-metil-pentanoato de metilo (<i>enantiómero 1</i>, Ejemplo 17A) y ácido (2S,3R)-2-[4-(2,2-difluorociclopropil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p> | <p>CL-EM (Método 5): $R_t = 1,39$ min; $m/z = 546/548$ (M+H)⁺.</p> |

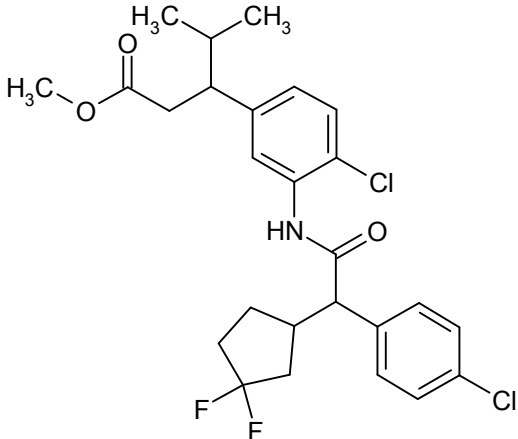
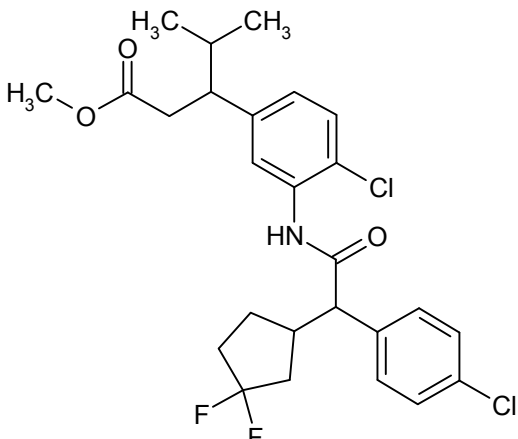
(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|--|---|
| 113A | <p>3-(3-[[[(2S,3R)-2-(4-<i>tert</i>-butilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-clorofenil]-4-metil-pentanoato de metilo (<i>diaestereómero</i> 1)</p>  <p>a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)-4-metil-pentanoato de metilo (<i>enantiómero</i> 1, Ejemplo 17A) y ácido (2S,3R)-2-(4-<i>tert</i>-butilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,52$ min; $m/z = 526/528$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,68 (d, 3H), 0,79 (d, 3H), 0,85 (d, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,70-1,84 (m, 1H), 2,46-2,58 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 2,70-2,80 (m, 2H), 3,28-3,39 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 3,42 (s, 3H), 4,08 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,31-7,43 (m, 6H), 9,72 (s, 0,96H, <i>diaestereómero</i> principal), 9,86 (s, 0,04H, <i>diaestereómero</i> secundario) (92 % de).</p> |
| 114A | <p>3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-4-metil-pentanoato de metilo (<i>diaestereómero</i> 1)</p>  <p>a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)-4-metil-pentanoato de metilo (<i>enantiómero</i> 1, Ejemplo 17A) y ácido (2S,3R)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p> | <p>CL-EM (Método 4):</p> <p>$R_t = 2,91$ min; $m/z = 534/536$ (M+H)⁺.</p> |

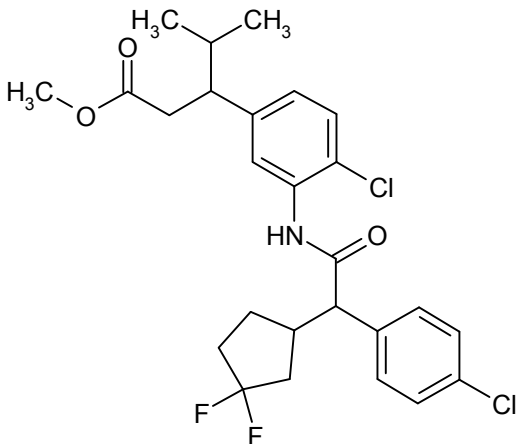
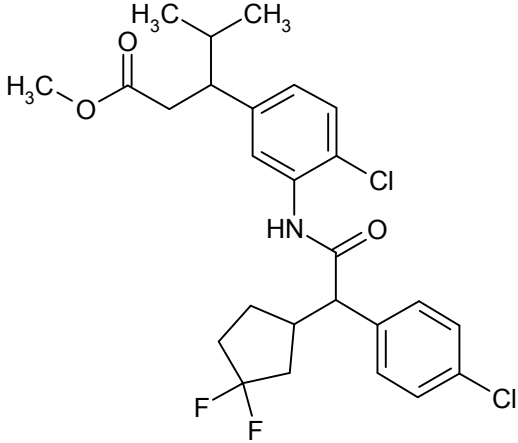
(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|--------------------|---|--|
| <p>115A</p> | <p>3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilfenil)butanoil]amino}fenil)-4-metil-pentanoato de metilo (<i>diaestereómero 1</i>)</p>  <p>a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)-4-metil-pentanoato de metilo (enantiómero 1, Ejemplo 17A) y ácido (2S,3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilfenil)butano</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,40$ min; $m/z = 484/486$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,68 (d, 3H), 0,79 (d, 3H), 0,85 (d, 3H), 1,70-1,84 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,48-2,57 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de DMSO), 2,70-2,80 (m, 2H), 3,29-3,40 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 3,42 (s, 3H), 4,05 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,29-7,38 (m, 4H), 9,73 (s, 0,94H, <i>diaestereómero principal</i>), 9,87 (s, 0,06H, <i>diaestereómero secundario</i>) (88 % de).</p> |
| <p>116A</p> | <p>3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-cloro-3-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-4-metil-pentanoato de metilo (<i>diaestereómero 1</i>)</p>  <p>a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)-4-metil-pentanoato de metilo (enantiómero 1, Ejemplo 17A) y ácido (2S,3R)-2-(4-cloro-3-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,51$ min; $m/z = 518/520$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,68 (d, 3H), 0,81 (d, 3H), 0,85 (d, 3H), 1,70-1,83 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,45-2,59 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 2,70-2,81 (m, 2H), 3,28-3,41 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 3,42 (s, 3H), 4,07 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,27-7,45 (m, 5H), 9,81 (s, 0,94H, <i>diaestereómero principal</i>), 9,89 (s, 0,06H, <i>diaestereómero secundario</i>) (88 % de d.e.).</p> |

(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|---|---|
| 117A | <p>3-(4-cloro-3-[[[(4-clorofenil)(3,3-difluorociclopentil)acetil]amino]fenil]-4-metil-pentanoato de metilo (<i>Isómero 1</i>)</p>  <p>a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)-4-metil-pentanoato de metilo (enantiómero 1, Ejemplo 17A) y ácido (4-clorofenil)(3,3-difluorociclopentil)acético (<i>Isómero 1</i>)</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,41$ min; $m/z = 512/514$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,67 (d, 3H), 0,85 (d, 3H), 1,52-1,70 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 1H), 1,82-1,95 (m, 1H), 1,98-2,30 (m, 3H), 2,46-2,60 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,80-2,93 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,78 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,44 (q, 4H), 9,78 (s, 1H).</p> |
| 118A | <p>3-(4-cloro-3-[[[(4-clorofenil)(3,3-difluorociclopentil)acetil]amino]fenil]-4-metil-pentanoato de metilo (<i>Isómero 2</i>)</p>  <p>a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)-4-metil-pentanoato de metilo (enantiómero 1, Ejemplo 17A) y ácido (4-clorofenil)(3,3-difluorociclopentil)acético (<i>Isómero 2</i>)</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,41$ min; $m/z = 512/514$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,67 (d, 3H), 0,85 (d, 3H), 1,52-1,69 (m, 2H), 1,72-1,81 (m, 1H), 1,81-1,96 (m, 1H), 1,98-2,30 (m, 3H), 2,46-2,60 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,80-2,93 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,78 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,44 (q, 4H), 9,78 (s, 1H).</p> |

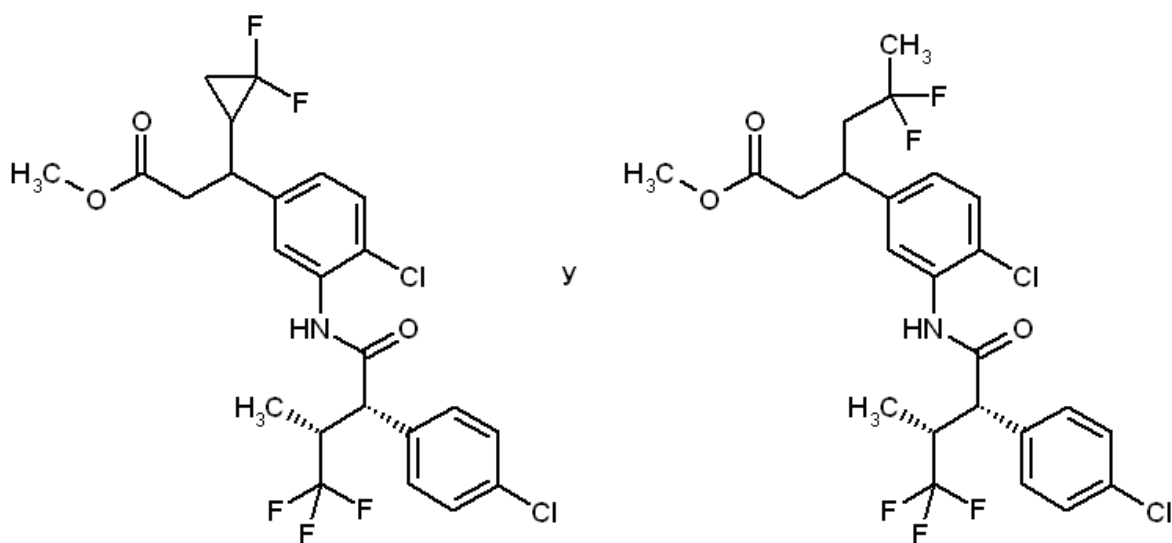
(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|---|---|
| 119A | <p>3-(4-cloro-3-[[4-clorofenil](3,3-difluorociclopentil)acetil]amino}fenil)-4-metil-pentanoato de metilo (Isómero 3)</p>  <p>a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)-4-metil-pentanoato de metilo (enantiómero 1, Ejemplo 17A) y ácido (4-clorofenil)(3,3-difluorociclopentil)acético (Isómero 3)</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,42$ min; $m/z = 512/514$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,67 (d, 3H), 0,85 (d, 3H), 1,21-1,35 (m, 1H), 1,45-1,58 (m, 1H), 1,72-1,83 (m, 1H), 1,85-2,20 (m, 3H), 2,28-2,43 (m, 1H), 2,47-2,60 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 2,70-2,90 (m, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,75 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,44 (q, 4H), 9,74 (s, 1H).</p> |
| 120A | <p>3-(4-cloro-3-[[4-clorofenil](3,3-difluorociclopentil)acetil]amino}fenil)-4-metil-pentanoato de metilo (Isómero 4)</p>  <p>a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)-4-metil-pentanoato de metilo (enantiómero 1, Ejemplo 17A) y ácido (4-clorofenil)(3,3-difluorociclopentil)acético (Isómero 4)</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,42$ min; $m/z = 512/514$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,68 (d, 3H), 0,86 (d, 3H), 1,21-1,35 (m, 1H), 1,45-1,58 (m, 1H), 1,71-1,83 (m, 1H), 1,85-2,20 (m, 3H), 2,29-2,44 (m, 1H), 2,46-2,61 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 2,70-2,90 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,75 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,44 (q, 4H), 9,74 (s, 1H).</p> |

Ejemplo 121A

3-(4-Cloro-3-[[2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-3-(2,2-difluorociclopropil) pentanoato de metilo y 3-(4-cloro-3-[[2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-5,5-difluorohexanoato de metilo

5



5 Se disolvieron 330 mg (1,24 mmol) de ácido (2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico en 10 ml de diclorometano, se sustituyó con 264 mg (1,98 mmol) de 1-cloro-N,N,2-trimetilprop-1-en-1-amina y se agitó por 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se sustituyó la mezcla de la reacción con 300 μ l (3,71 mmol) de piridina y 360 mg de mezcla formada de 3-(3-amino-4-clorofenil)-3-(2,2-difluorociclopropil)propanoato de metilo y 3-(3-amino-4-clorofenil)-5,5-difluorohexanoato de metilo (Ejemplo 59A), disuelto en 1 ml de diclorometano, y se agitó por 1 hora más. La mezcla de la reacción luego se concentró al vacío y se purificó el producto bruto obtenido en forma cromatográfica directamente con gel de sílice (eluyente ciclohexano/etiléster de ácido acético 20:1). Se obtuvieron así 479 mg de mezcla de los compuestos deseados.

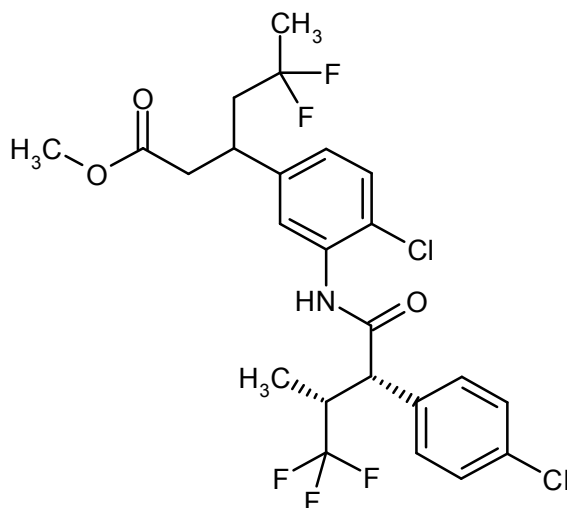
10 CL-EM (Método 5): $R_t = 1,33$ min; $m/z = 538/540/542$ (M+H)⁺.

Ejemplos 122A – 125A

15 Se separaron 476 mg de mezcla de 3-(4-cloro-3-[[2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-3-(2,2-difluorociclopropil)propanoato de metilo y 3-(4-cloro-3-[[2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-5,5-difluorohexanoato de metilo (Ejemplo 121A) por medio de HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AZ-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 95:5 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C]. El material obtenido primero en los picos 2 y 3 se mezcló nuevamente y luego se separaron mediante nuevos HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/isopropanol 95:5 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C].

20 Ejemplo 122A

3-(4-Cloro-3-[[2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-5,5-difluorohexanoato de metilo (diastereómero 1)



Rendimiento: 100 mg

R_t = 8,42 min; pureza química >99 %, >99 % d.e.

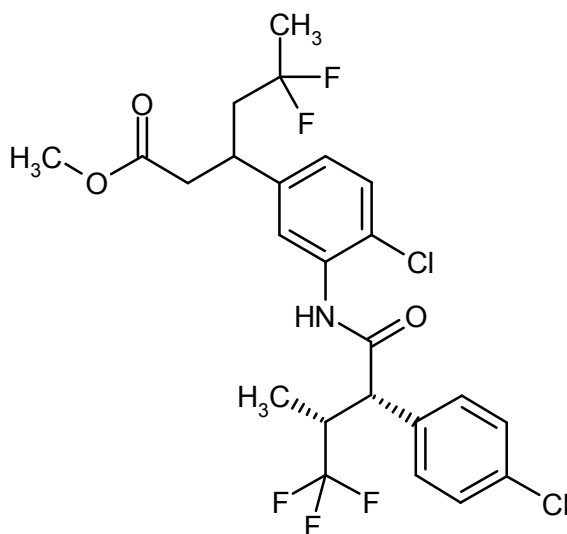
[columna: Daicel AZ-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 95:5 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C].

5 CL-EM (Método 5): R_t = 1,33 min; m/z = 540/542 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,46 (t, 3H), 2,19-2,32 (m, 2H), 2,46-2,60 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 2,69-2,78 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,30-3,43 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal H₂O), 3,48 (s, 3H), 4,12 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,43-7,50 (m, 4H), 9,84 (s, 1H).

10 Ejemplo 123A

3-(4-Cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-5,5-difluorohexanoato de metilo (diastereómero 2)



Rendimiento: 96 mg

15 R_t = 10,14 min; pureza química >94 %, >99 % de

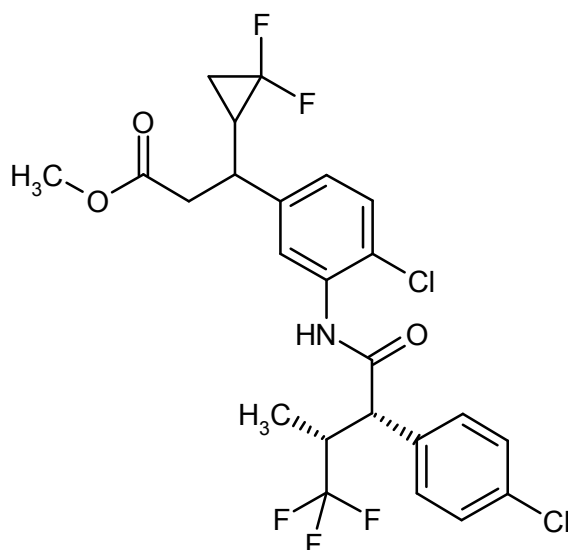
[columna: Daicel AZ-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 95:5 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C].

CL-EM (Método 5): R_t = 1,33 min; m/z = 540/542 (M+H)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,47 (t, 3H), 2,19-2,32 (m, 2H), 2,46-2,60 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 2,69-2,78 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,30-3,43 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal H₂O), 3,46 (s, 3H), 4,12 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,43-7,50 (m, 4H), 9,84 (s, 1H).

Ejemplo 124A

25 3-(4-Cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3-(2,2-difluorociclopropil)propanoato de metilo (Isómero 1)



Rendimiento: 124 mg

$R_t = 9,00$ min; pureza química >96 %

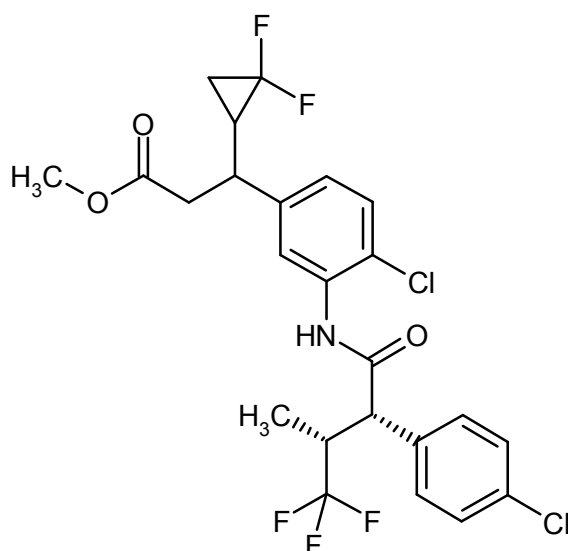
5 [columna: Daicel AZ-H, 5 μm , 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 95:5 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C].

CL-EM (Método 5): $R_t = 1,34$ min; $m/z = 538/540$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,06-1,18 (m, 1H), 1,38-1,51 (m, 1H), 2,01-2,16 (m, 1H), 2,64-2,82 (m, 3H), 3,28-3,54 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 3,50 (s, 3H), 4,12 (d, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,43-7,50 (m, 5H), 9,88 (s, 1H).

10 Ejemplo 125A

3-(4-Cloro-3-[[2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)-3-(2,2-difluorociclopropil)propanoato de metilo (*Isómero 2*)



Rendimiento: 118 mg

15 $R_t = 9,47$ min; pureza química >99 %

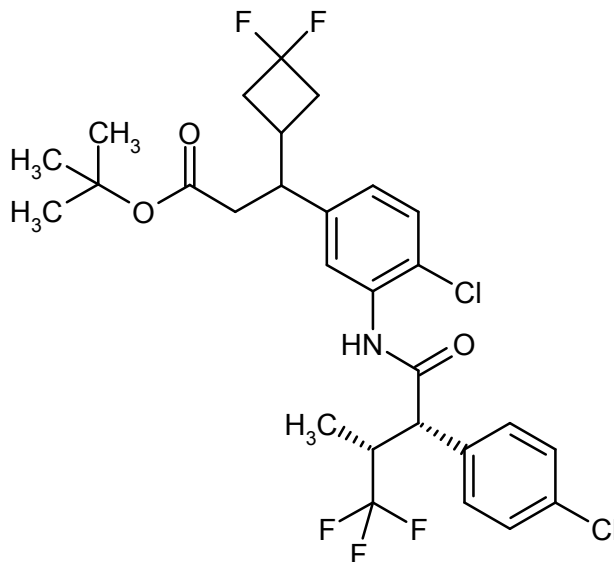
[columna: Daicel AZ-H, 5 μm , 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(isopropanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 95:5 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C].

CL-EM (Método 5): $R_t = 1,33$ min; $m/z = 538/540$ (M+H)⁺.

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,06-1,18 (m, 1H), 1,38-1,52 (m, 1H), 2,01-2,15 (m, 1H), 2,63-2,83 (m, 3H), 3,28-3,58 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H_2O), 3,49 (s, 3H), 4,12 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,42-7,50 (m, 5H), 9,87 (s, 1H).

Ejemplo 126A

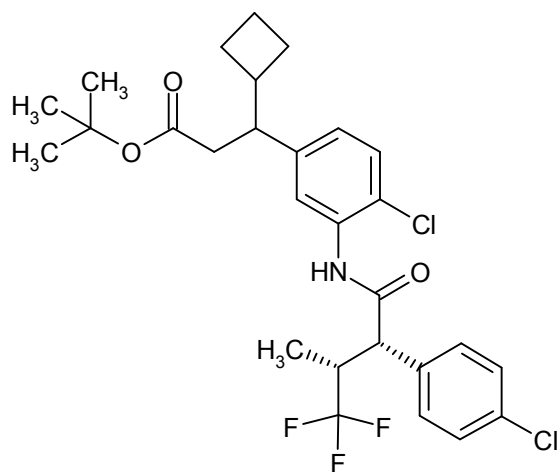
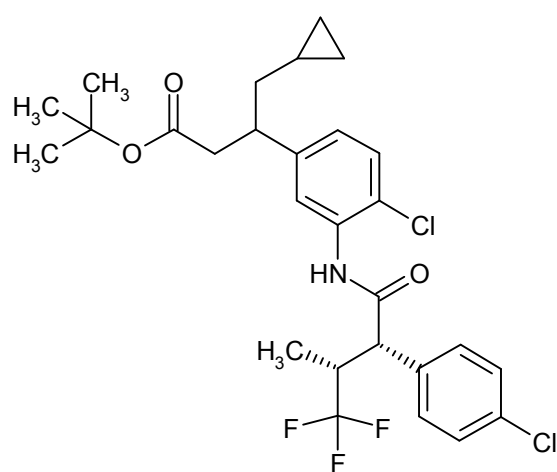
- 5 3-(4-Cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3-(3,3-difluorociclobutil)propanoato de *tert*-butilo (mezcla de *diastereómeros*)



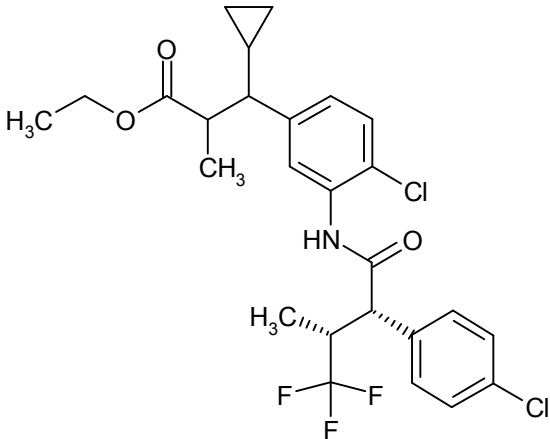
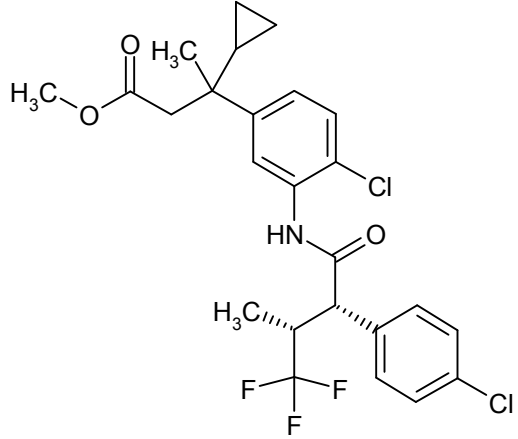
- 10 Se agitaron una solución de 76 mg (0,29 mmol) de ácido (2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico, 45 mg (0,13 mmol) de 3-(3-amino-4-clorofenil)-3-(3,3-difluorociclobutil) propanoato de *tert*-butilo, 119 mg (0,31 mmol) de O-(1H-7-Azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametilurono-hexafluorofosfato (HATU) y 0,51 ml de piridina en 1 ml de DMF durante la noche a temperatura ambiente. Tras finalizar la reacción se separó directamente en sus componentes el producido sin otro tratamiento mediante HPLC preparativa. Se obtuvieron 19 mg (25 % d. t.) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

CL-EM (Método 5): $R_t = 1,47$ min; $m/z = 592/594$ (M-H) $^-$.

- 15 De forma análoga, se produjeron los compuestos indicados en la siguiente Tabla:

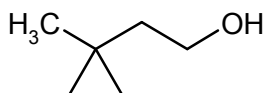
| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|---|---|
| 127A | <p>3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3-ciclobutil-propanoato de <i>tert</i>-butilo (mezcla de <i>diastereómeros</i>)</p>  <p>a partir de (+/-)-<i>tert</i>-butil-3-(3-amino-4-clorofenil)-3-ciclobutilpropanoato y ácido (+)-(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p> | <p>CL-EM (Método 5): $R_t = 1,57$ min; $m/z = 556$ (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): ambos <i>diastereómeros</i>: δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,15/1,18 (2s, jto. 9H), 1,46-1,62 (m, 2H), 1,62-1,76 (m, 3H), 1,96-2,06 (m, 1H), 2,16-2,28 (m, 1H), 2,32-2,48 (m, 2H), 2,76-2,87 (m, 1H), 3,35-3,45 (m, 1H), 4,13/4,14 (2d, jto. 1H), 7,00 (dt, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,36-7,53 (m, 5H), 9,79/9,80 (2s, jto. 1H).</p> |
| 128A | <p>3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-4-ciclopropil-butanoato de <i>tert</i>-butilo (mezcla de <i>diastereómeros</i>)</p>  <p>a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)-4-ciclopropil-butanoato de <i>tert</i>-butilo y ácido(+)-(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p> | <p>CL-EM (Método 5): $R_t = 1,62$ min; $m/z = 556/558$ (M-H)⁻.</p> |

(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|-------------|--|--|
| 129A | <p>3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3-ciclopropil-2-metilpropanoato de etilo (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p>  <p>a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)-3-ciclopropil-2-metilpropanoato de etilo (<i>mezcla de diaestereómeros</i>) y ácido (+)-(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p> | <p>CL-EM (Método 7): $R_t = 1,49$ min; $m/z = 530/532$ (M+H)⁺.</p> |
| 130A | <p>3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3-ciclopropil-propanoato de metilo (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p>  <p>a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)-3-ciclopropil-propanoato de metilo (racemato) y ácido (+)-(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p> | <p>CL-EM (Método 5): $R_t = 1,41$ min; $m/z = 516/518$ (M+H)⁺.</p> |

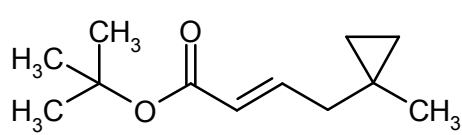
Ejemplo 131A

2-(1-Metilciclopropil)etanol

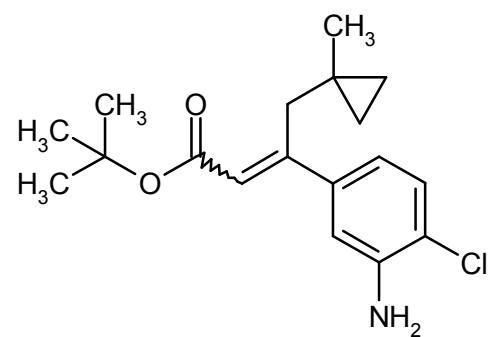


- Se absorbieron 11,23 g (87,1 mmol) del par cinc-cobre en 50 ml de dietiléter y se sustituyó a temperatura ambiente con 6,76 ml (92,9 mmol) de cloroyodometano. A continuación, se añadieron gota a gota 5,84 ml (58,1 mmol) de 3-metilbut-3-en-1-ol, disuelto en 10 ml de dietiléter. Después de finalizada la adición, la mezcla de la reacción se calentó hasta 40 °C y se agitó durante la noche a esa temperatura. Luego del enfriamiento, el producido se evacuó mediante el filtro de diatomita y se lavó el filtro de diatomita varias veces con dietiléter. Los filtrados unidos se lavaron con una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y con agua, se secó con sulfato de magnesio y a continuación se concentró al vacío hasta la fase seca. El residuo obtenido se purificó cromatográficamente en un gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Se obtuvieron así 3,58 g (62 % d. t.) del compuesto del título.
- 10 CG-EM (Método 1): $R_t = 1,23$ min; $m/z = 100$ (M)⁺.
- RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,24-0,29 (m, 2H), 0,29-0,34 (m, 2H), 1,05 (s, 3H), 1,37 (t, 1H), 1,53 (t, 2H), 3,74-3,80 (m, 2H).

De manera análoga al Ejemplo de síntesis 1A se obtuvo el siguiente compuesto:

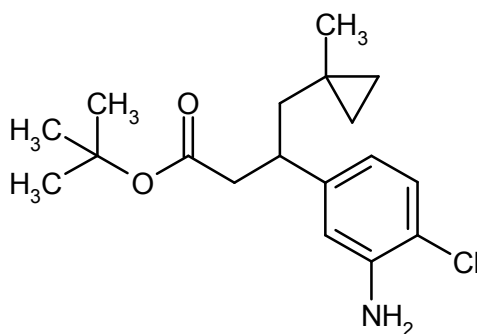
| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|-------------|---|--|
| 132A | (2E)-4-(1-metilciclopropil)but-2-enoato de <i>terc</i> -butilo  a partir de (trifenil-λ ⁵ -fosfaniliden)acetato de <i>terc</i> -butilo y 2-(1-metilciclopropil)etanol | CG-EM (Método 6): $R_t = 3,86$ min; $m/z = 214$ (M+NH ₄) ⁺ . RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0,25-0,31 (m, 2H), 0,31-0,37 (m, 2H), 0,98 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 2,06-2,11 (m, 2H), 5,76-5,83 (m, 1H), 6,72-6,82 (m, 1H). |

- 15 De manera análoga al Ejemplo de síntesis 4A / 5A se obtuvo el siguiente compuesto:

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|-------------|---|---|
| 133A | (2E/Z)-3-(3-amino-4-clorofenil)-4-(1-metilciclopropil)but-2-enoato de <i>terc</i> -butilo  a partir de (2E)-4-(1-metilciclopropil)but-2-enoato de <i>terc</i> -butilo y 5-bromo-2-cloroanilina | CL-EM (Método 5): $R_t = 1,42$ min; $m/z = 322$ (M+H) ⁺ . RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm] = 0,04-0,10 (m, 2H), 0,17-0,24 (m, 2H), 0,85 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 3,02 (s, 2H), 5,40 (s ancho, 2H), 5,82 (s, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,17 (d, 1H). |

Ejemplo 134A

3-(3-Amino-4-clorofenil)-4-(1-metilciclopropil)butanoato de *terc*-butilo



Se disolvieron 187 mg (0,58 mmol) de (2E/Z)-3-(3-amino-4-clorofenil)-4-(1-metilciclopropil)but-2-enoato de *tert*-butilo en 10 ml de acetato de etilo y se sustituyeron con 11 mg (0,06 mmol) de óxido de platino (IV). La mezcla de la reacción se agitó a TA durante la noche en una atmósfera de hidrógeno con presión normal. Tras una nueva
 5 adición de 11 mg (0,06 mmol) de óxido de platino (IV) se agitó una vez más durante la noche a TA en una atmósfera a presión normal. Luego, se evacuó la mezcla de la reacción con filtro de diatomita y se concentró el filtrado. Se obtuvieron 36 mg (19 % d. t.) del compuesto deseado.

CL-EM (Método 5): $R_t = 1,37$ min; $m/z = 324$ (M+H)⁺.

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = -0,10--0,03 (m, 1H), -0,03-0,04 (m, 1H), 0,13-0,25 (m, 2H), 0,95 (s, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,40-1,52 (m, 2H), 2,24-2,33 (m, 1H), 2,47-2,58 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 2,95-3,05 (m, 1H), 5,19 (s ancho, 2H), 6,41 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,05 (d, 1H).

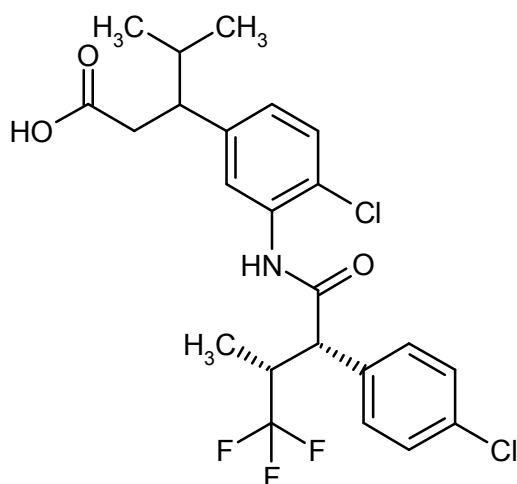
De manera análoga al Ejemplo de síntesis 99A se produjo el siguiente compuesto:

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|--|---|
| 135A | <p>3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-4-(1-metilciclopropil)butanoato de <i>tert</i>-butilo (mezcla de <i>diastereómeros</i>)</p> <p>a partir de 3-(3-amino-4-clorofenil)-4-(1-metilciclopropil)butanoato de <i>tert</i>-butilo y ácido (2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico</p> | <p>CL-EM (Método 8):</p> <p>$R_t = 3,27$ min; $m/z = 570/571$ (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = -0,14--0,07 (m, 1H), -0,07-0,02 (m, 1H), 0,12-0,19 (m, 1H), 0,19-0,25 (m, 1H), 0,80 (d, 3H), 0,93 (d, 3H), 1,19 (2s, 9H), 1,39-1,55 (m, 2H), 2,26-2,38 (m, 1H), 2,48-2,63 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 3,05-3,16 (m, 1H), 3,29-3,44 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 4,14 (dd, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,39-7,51 (m, 5H), 9,80 (d, 1H).</p> |

Ejemplos de realización:

15 Ejemplo 1

Ácido (+)-3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-4-metilpentanoico (*diastereómero* 1)



- Se sustituyeron 225 mg (0,45 mmol) de 3-(4-cloro-3-[[2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-4-metil-pentanoato de metilo (*diastereómero 1*; ejemplo 96A) con 4 ml de ácido acético concentrado y 2 ml de ácidos concentrados de sales. La mezcla de la reacción se agitó por 2 h a 100 °C. Después de enfriarla, la mezcla de la reacción se dispuso en agua helada, y se eliminaron los cristales resultantes. Después de efectuar un doble lavado con agua, se secaron los cristales en una cuba de secado de alto vacío a 40 °C de la noche a la mañana. Se obtuvieron así 193 mg (88 % d. t.) del compuesto del título en forma de una sustancia sólida de color blanca.

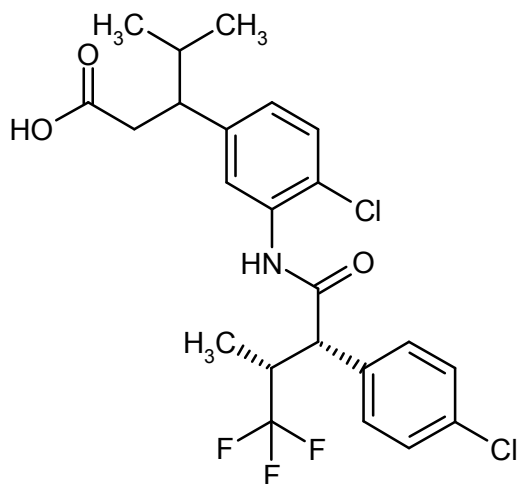
CL-EM (Método 7): $R_t = 1,30$ min; $m/z = 490/492$ (M+H)⁺.

- 10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,68 (d, 3H), 0,80 (d, 3H), 0,84 (d, 3H), 1,70-1,80 (m, 1H), 2,36-2,48 (m, 1H), 2,61-2,70 (m, 1H), 2,70-2,80 (m, 1H), 3,29-3,43 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 4,13 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,43-7,50 (m, 4H), 9,82 (s, 1H), 11,95 (s ancho, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +111^\circ$, $c = 0,285$, metanol.

Ejemplo 2

- 15 Ácido (+)-3-(4-cloro-3-[[2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-4-metilpentanoico (*diastereómero 2*)



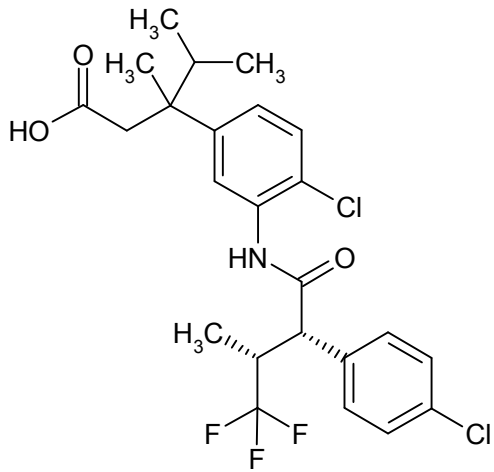
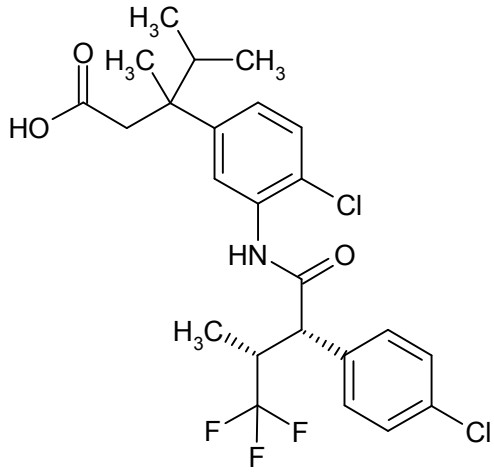
- 20 Se sustituyeron 218 mg (0,43 mmol) de 3-(4-cloro-3-[[2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-4-metil-pentanoato de metilo (*diastereómero 2*; ejemplo 97A) con 4 ml de ácido acético concentrado y 2 ml de ácidos concentrados de sales. La mezcla de la reacción se agitó por 2 h a 100 °C. Después de enfriarla, la mezcla de la reacción se dispuso en agua helada, y se eliminaron los cristales resultantes. Después de efectuar un doble lavado con agua, se secaron los cristales en una cuba de secado de alto vacío a 40 °C de la noche a la mañana. Se obtuvieron así 188 mg (89 % d. t.) del compuesto del título en forma de sustancia sólida de color blanco.

- 25 CL-EM (Método 7): $R_t = 1,30$ min; $m/z = 490/492$ (M+H)⁺.

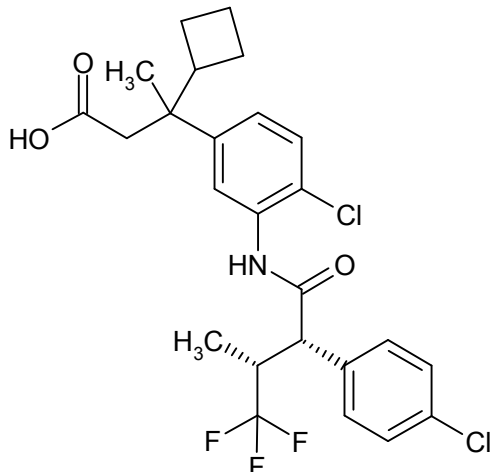
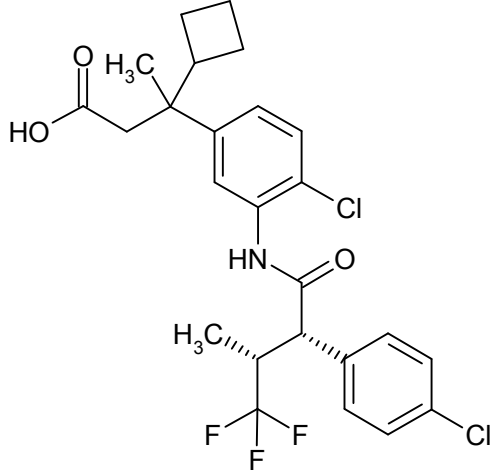
RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,67 (d, 3H), 0,80 (d, 3H), 0,84 (d, 3H), 1,69-1,80 (m, 1H), 2,39-2,48 (m, 1H), 2,62-2,70 (m, 1H), 2,71-2,79 (m, 1H), 3,29-3,44 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 4,13 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,41-7,51 (m, 4H), 9,82 (s, 1H), 11,96 (s ancho, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +82^\circ$, c = 0,275, metanol.

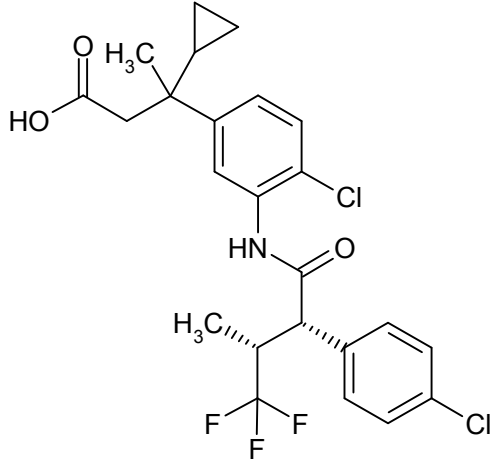
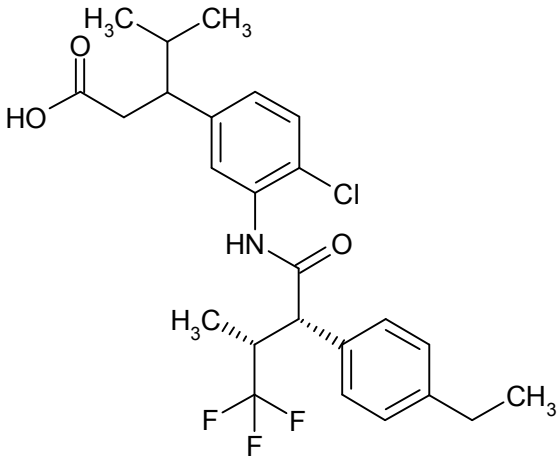
5 De manera análoga, se produjeron los compuestos indicados en la siguiente tabla:

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|---|---|
| 3 | <p>Ácido 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3,4-dimetilpentanoico (<i>diaestereómero 1</i>)</p>  <p>a partir de 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3,4-dimetilpentanoato de metilo (<i>diaestereómero 1</i>)</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,30$ min; $m/z = 504/506$ (M+H)$^+$.</p> <p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,55 (d, 3H), 0,80 (d, 6H), 1,30 (s, 3H), 1,75-1,88 (m, 1H), 2,46-2,58 (d, 1H, parcialmente cubierto con señal de DMSO), 2,69 (d, 1H), 3,28-3,45 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 4,13 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,43-7,51 (m, 5H), 9,81 (s, 1H), 11,75 (s ancho, 1H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +95^\circ$, c = 0,285, metanol.</p> |
| 4 | <p>Ácido 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3,4-dimetilpentanoico (<i>diaestereómero 2</i>)</p>  <p>a partir de 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3,4-dimetilpentanoato de metilo (<i>diaestereómero 2</i>)</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,30$ min; $m/z = 504/506$ (M+H)$^+$.</p> <p>RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,56 (d, 3H), 0,80 (d, 6H), 1,30 (s, 3H), 1,75-1,89 (m, 1H), 2,46-2,57 (d, 1H, parcialmente cubierto con señal de DMSO), 2,69 (d, 1H), 3,29-3,45 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 4,13 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,42-7,48 (m, 4H), 7,49 (d, 1H), 9,81 (s, 1H), 11,75 (s ancho, 1H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +105,7^\circ$, c = 0,305, metanol.</p> |

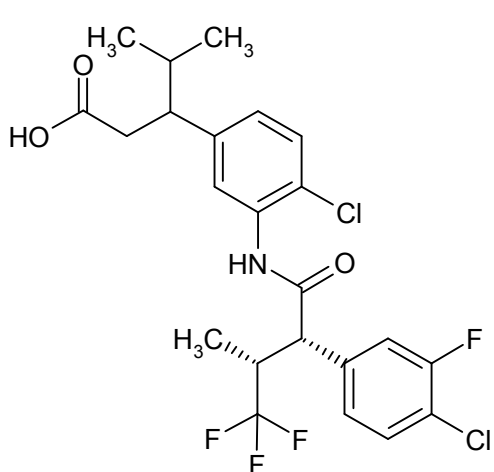
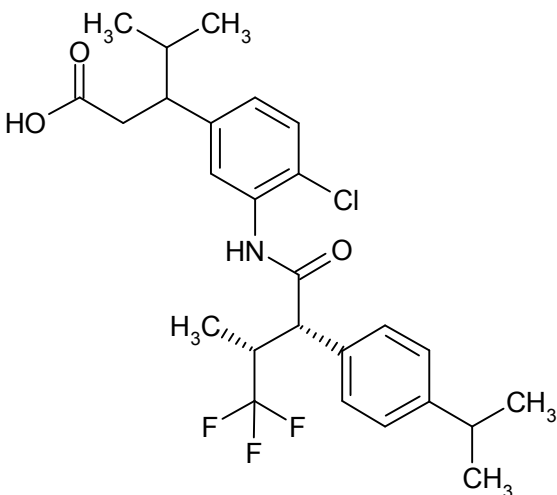
(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|--|---|
| 5 | <p>Ácido 3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino)fenil)-3-ciclobutilbutano (<i>diaestereómero 1</i>)</p>  <p>a partir de 3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)fenil)-3-ciclobutilbutanoato de metilo (<i>diaestereómero 1</i>)</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,32$ min; $m/z = 516/518$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,41-1,52 (m, 1H), 1,52-1,66 (m, 3H), 1,66-1,78 (m, 2H), 2,37 (d, 1H), 2,45-2,58 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de DMSO), 2,64 (d, 1H), 3,28-3,47 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 4,13 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,40-7,52 (m, 5H), 9,81 (s, 1H), 11,83 (s ancho, 1H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +105^\circ$, c = 0,250, metanol.</p> |
| 6 | <p>Ácido 3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)fenil)-3-ciclobutilbutano (<i>diaestereómero 2</i>)</p>  <p>a partir de 3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)fenil)-3-ciclobutilbutanoato de metilo (<i>diaestereómero 2</i>)</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,32$ min; $m/z = 516/518$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,42-1,52 (m, 1H), 1,52-1,67 (m, 3H), 1,67-1,79 (m, 2H), 2,37 (d, 1H), 2,45-2,58 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de DMSO), 2,64 (d, 1H), 3,30-3,47 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 4,13 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,41-7,52 (m, 5H), 9,81 (s, 1H), 11,84 (s ancho, 1H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +100^\circ$, c = 0,30, metanol.</p> |

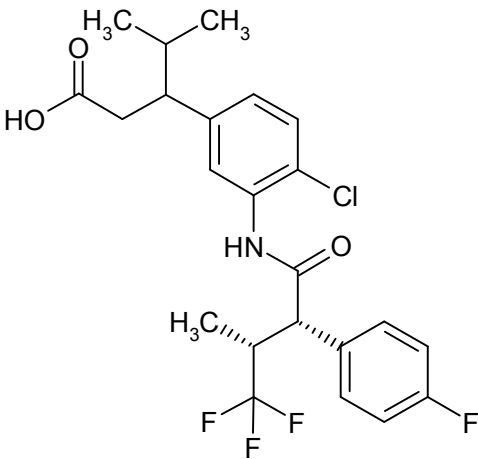
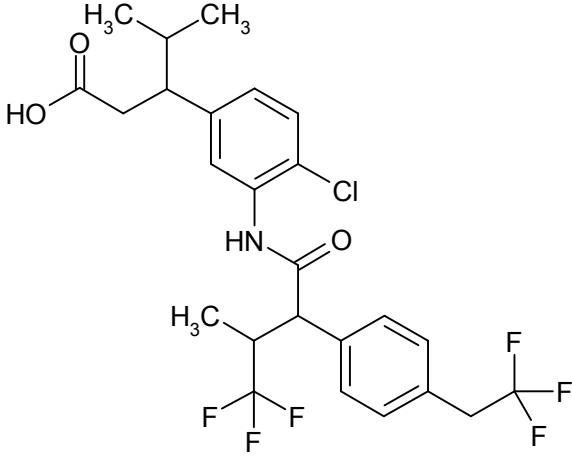
(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|--|--|
| 7 | <p>Ácido 3-(4-cloro-3-{{(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil}amino}fenil)-3-ciclopropilbutano (mezcla de diaestereómeros)</p>  <p>a partir de 3-(4-cloro-3-{{(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil}amino}fenil)-3-ciclopropilbutanoato de metilo (mezcla de diaestereómeros)</p> | <p>CL-EM (Método 4):</p> <p>$R_t = 1,54$ min; $m/z = 500/502$ (M-H)⁻.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,77-0,85 (m, 5H), 0,87-1,02 (m, 1H), 1,15-1,28 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 2,62-2,72 (m, 1H), 3,01 (d, 1H), 3,28-3,43 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 4,09-4,17 (m, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,38-7,53 (m, 6H), 9,92 (d, 1H).</p> |
| 8 | <p>Ácido 3-(4-cloro-3-{{(2S,3R)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil}amino}fenil)-4-metilpentanoico (diaestereómero 1)</p>  <p>a partir de 3-(4-cloro-3-{{(2S,3R)-2-(4-etilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil}amino}fenil)-4-metil-pentanoato de metilo (diaestereómero 1)</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,32$ min; $m/z = 484$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,68 (d, 3H), 0,79 (d, 3H), 0,84 (d, 3H), 1,17 (t, 3H), 1,68-1,81 (m, 1H), 2,36-2,47 (m, 1H), 2,56-2,69 (m, 3H), 2,70-2,79 (m, 1H), 3,27-3,40 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 4,07 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,30-7,41 (m, 4H), 9,73 (s, 1H), 11,95 (s ancho, 1H).</p> |

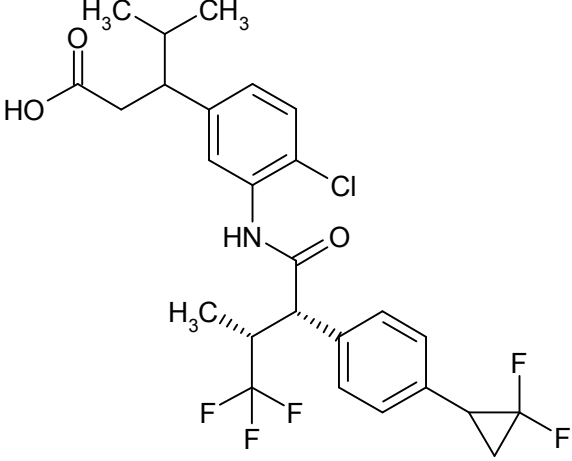
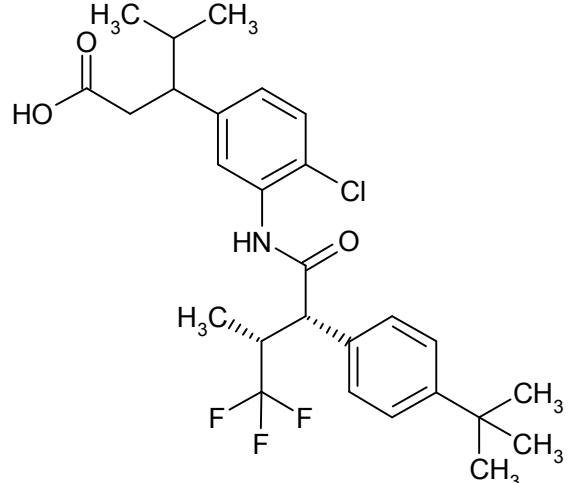
(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|--|--|
| 9 | <p>Ácido 3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)fenil)-4-metilpentanoico (<i>diaestereómero 1</i>)</p>  <p>a partir de 3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)fenil)-4-metil-pentanoato de metilo (<i>diaestereómero 1</i>)</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,28$ min; $m/z = 508/510$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,68 (d, 2,79H, <i>diaestereómero principal</i>), 0,84 (t, 6H), 1,25 (d, 0,21H, <i>diaestereómero secundario</i>), 1,69-1,81 (m, 1H), 2,39-2,48 (m, 1H), 2,61-2,70 (m, 1H), 2,70-2,81 (m, 1H), 3,37-3,48 (m, 1H), 4,15 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,29-7,38 (m, 3H), 7,50 (dd, 1H), 7,62 (t, 1H), 9,87 (s, 0,93H, <i>diaestereómero principal</i>), 10,01 (s, 0,07H, <i>diaestereómero secundario</i>), 11,96 (s ancho, 1H) (86 % de d.e.).</p> |
| 10 | <p>Ácido 3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-4,4,4-trifluoro-2-(4-isopropilfenil)-3-metilbutanoil]amino)fenil)-4-metilpentanoico (<i>diaestereómero 1</i>)</p>  <p>a partir de 3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-4,4,4-trifluoro-2-(4-isopropilfenil)-3-metilbutanoil]amino)fenil)-4-metil-pentanoato de metilo (<i>diaestereómero 1</i>)</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,35$ min; $m/z = 498/500$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,68 (d, 3H), 0,79 (d, 3H), 0,84 (d, 3H), 1,19 (d, 6H), 1,67-1,80 (m, 1H), 2,36-2,47 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,70-2,79 (m, 1H), 2,81-2,93 (m, 1H), 3,26-3,40 (m, 1H, cubierto por señal H₂O), 4,07 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 7,30-7,43 (m, 4H), 9,73 (s, 1H), 11,95 (s ancho, 1H).</p> |

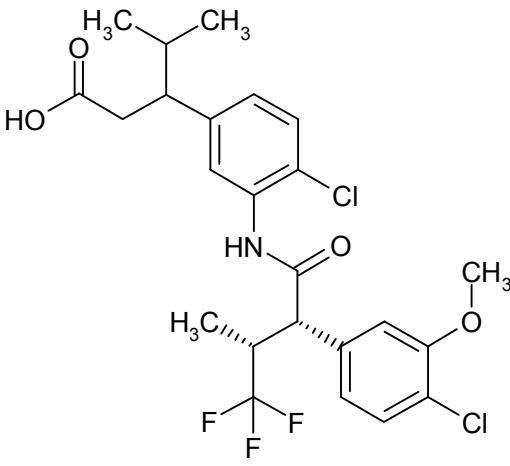
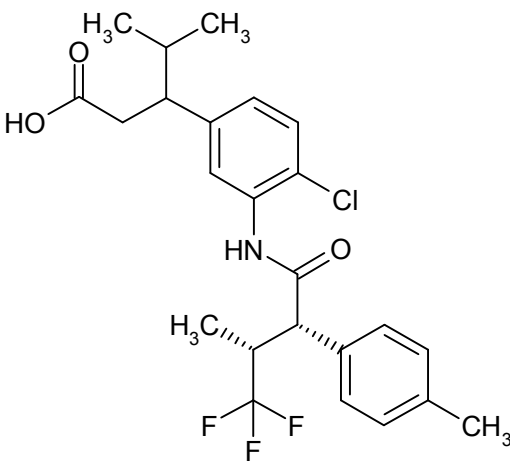
(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|--|--|
| 11 | <p>Ácido 3-(4-cloro-3-{{(2S,3R)-4,4,4-trifluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metilbutanoil}amino}fenil)-4-metilpentanoico (<i>diaestereómero 1</i>)</p>  <p>a partir de 3-(4-cloro-3-{{(2S,3R)-4,4,4-trifluoro-2-(4-fluorofenil)-3-metilbutanoil}amino}fenil)-4-metilpentanoato de metilo (<i>diaestereómero 1</i>)</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,19$ min; $m/z = 474/476$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,68 (d, 2,76H, <i>diaestereómero principal</i>), 0,80 (d, 3H), 0,84 (d, 3H), 1,25 (d, 0,24H, <i>diaestereómero secundario</i>), 1,68-1,80 (m, 1H), 2,36-2,47 (m, 1H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,70-2,80 (m, 1H), 3,29-3,44 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 4,12 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,45-7,52 (m, 2H), 9,80 (s, 0,92H, <i>diaestereómero principal</i>), 9,94 (s, 0,08H, <i>diaestereómero secundario</i>), 11,96 (s ancho, 1H) (84 % de d.e.).</p> |
| 12 | <p>Ácido 3-[4-cloro-3-({4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]butanoil)-amino}fenil)-4-metilpentanoico (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p>  <p>a partir de 3-[4-cloro-3-({4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(2,2,2-trifluoroetil)fenil]butanoil)amino}fenil)-4-metilpentanoato de metilo (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,26$ min; $m/z = 538/540$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,64-0,71 (m, 3H), 0,79 (d, 3H), 0,84 (d, 3H), 1,68-1,81 (m, 1H), 2,38-2,47 (m, 1H), 2,61-2,69 (m, 1H), 2,70-2,80 (m, 1H), 3,28-3,44 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 3,64 (q, 2H), 4,11 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,30-7,39 (m, 4H), 7,46 (d, 2H), 9,80 (s, 1H), 11,95 (s ancho, 1H).</p> |

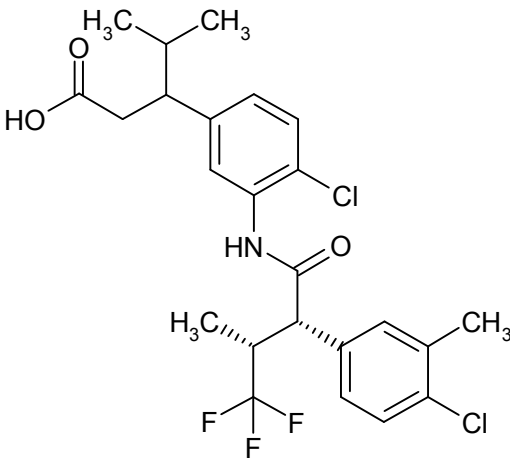
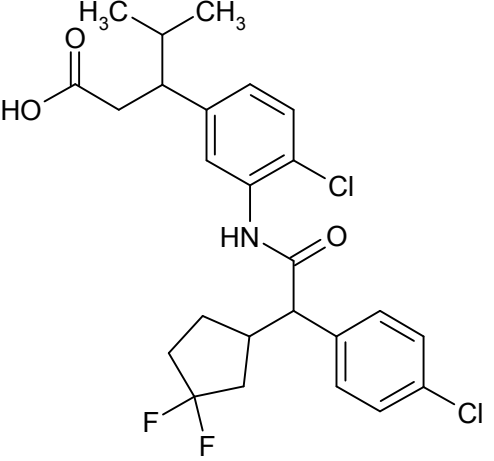
(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|--|--|
| 13 | <p>Ácido 3-[4-cloro-3-((2S,3R)-2-[4-(2,2-difluorociclopropil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)fenil]-4-metilpentanoico (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p>  <p>a partir de 3-[4-cloro-3-((2S,3R)-2-[4-(2,2-difluorociclopropil)fenil]-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)fenil]-4-metil-pentanoato de metilo (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,26$ min; $m/z = 532/534$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,68 (d, 3H), 0,79 (d, 3H), 0,84 (d, 3H), 1,68-1,80 (m, 1H), 1,87-2,04 (m, 2H), 2,36-2,47 (m, 1H), 2,61-2,69 (m, 1H), 2,70-2,79 (m, 1H), 2,93-3,06 (m, 1H), 3,29-3,44 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 4,10 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 9,77 (s, 1H), 11,95 (s ancho, 1H).</p> |
| 14 | <p>Ácido 3-(3-(((2S,3R)-2-(4-<i>terc</i>-butilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-4-clorofenil)-4-metilpentanoico (<i>diaestereómero 1</i>)</p>  <p>a partir de 3-(3-(((2S,3R)-2-(4-<i>terc</i>-butilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-4-clorofenil)-4-metil-pentanoato de metilo (<i>diaestereómero 1</i>)</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,39$ min; $m/z = 512/514$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,68 (d, 3H), 0,79 (d, 3H), 0,84 (d, 3H), 1,27 (s, 9H), 1,68-1,80 (m, 1H), 2,36-2,47 (m, 1H), 2,60-2,69 (m, 1H), 2,70-2,79 (m, 1H), 3,27-3,43 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 4,08 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 7,30-7,44 (m, 6H), 9,73 (s, 0,96H, diaestereómero principal), 9,86 (s, 0,04H, diaestereómero secundario), 11,95 (s ancho, 1H) (92 % de d.e.).</p> |

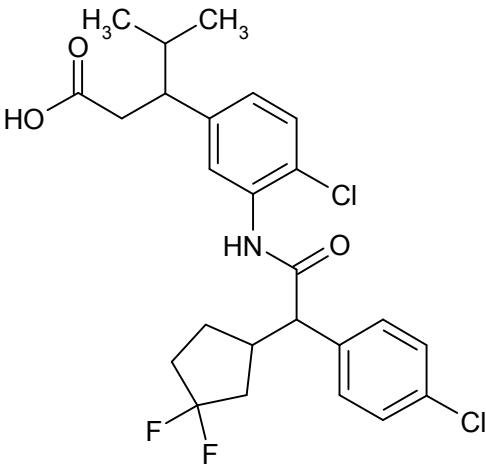
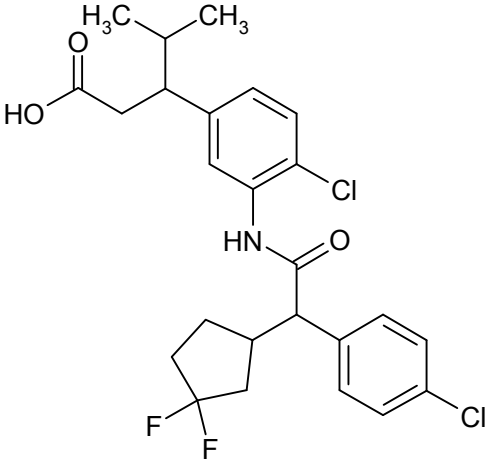
(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|--|--|
| 15 | <p>Ácido 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-4-metilpentanoico (<i>diaestereómero 1</i>)</p>  <p>a partir de 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-4-metil-pentanoato de metilo (<i>diaestereómero 1</i>)</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,24$ min; $m/z = 520/522$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,68 (d, 3H), 0,80-0,88 (m, 6H), 1,68-1,81 (m, 1H), 2,35-2,48 (m, 1H), 2,61-2,70 (m, 1H), 2,70-2,81 (m, 1H), 3,36-3,49 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,10 (d, 1H), 7,01 (t, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 9,81 (s, 1H), 11,96 (s ancho, 1H).</p> |
| 16 | <p>Ácido 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilfenil)butanoil]amino]fenil]-4-metilpentanoico (<i>diaestereómero 1</i>)</p>  <p>a partir de 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilfenil)butanoil]amino]fenil]-4-metil-pentanoato de metilo (<i>diaestereómero 1</i>)</p> | <p>CL-EM (Método 8):</p> <p>$R_t = 2,70$ min; $m/z = 470/472$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,68 (d, 3H), 0,79 (d, 3H), 0,84 (d, 3H), 1,68-1,80 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,36-2,47 (m, 1H), 2,61-2,69 (m, 1H), 2,70-2,79 (m, 1H), 3,26-3,40 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 4,05 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,17 (d, 2H), 7,29-7,39 (m, 4H), 9,73 (s, 0,96H, <i>diaestereómero principal</i>), 9,87 (s, 0,04H, <i>diaestereómero secundario</i>), 11,95 (s ancho, 1H) (92 % de d.e.).</p> |

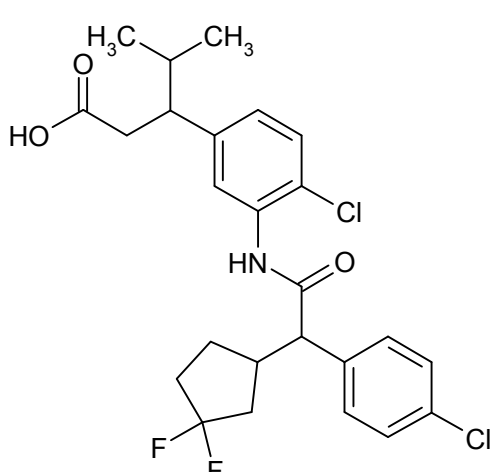
(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|---|---|
| 17 | <p>Ácido 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-cloro-3-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-4-metilpentanoico (<i>diastereómero 1</i>)</p>  <p>a partir de 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-cloro-3-metilfenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-4-metilpentanoato de metilo (<i>diastereómero 1</i>)</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,33$ min; $m/z = 504/506$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,68 (d, 3H), 0,75-0,89 (m, 6H), 1,68-1,81 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,36-2,59 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 2,61-2,70 (m, 1H), 2,70-2,81 (m, 1H), 3,25-3,43 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 4,07 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,25-7,39 (m, 3H), 7,39-7,47 (m, 2H), 9,81 (s, 1H), 11,95 (s ancho, 1H).</p> |
| 18 | <p>Ácido 3-(4-cloro-3-[[[(4-clorofenil)(3,3-difluorociclopentil)acetil]amino]fenil]-4-metilpentanoico (Isómero 1)</p>  <p>a partir de 3-(4-cloro-3-[[[(4-clorofenil)(3,3-difluorociclopentil)-acetil]amino]fenil]-4-metilpentanoato de metilo (Isómero 1)</p> | <p>CL-EM (Método 8):</p> <p>$R_t = 2,71$ min; $m/z = 498/500$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,67 (d, 3H), 0,84 (d, 3H), 1,52-1,69 (m, 2H), 1,70-1,81 (m, 1H), 1,81-1,96 (m, 1H), 1,98-2,31 (m, 3H), 2,36-2,47 (m, 1H), 2,61-2,70 (m, 1H), 2,70-2,80 (m, 1H), 2,80-2,93 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,31-7,39 (m, 2H), 7,44 (q, 4H), 9,78 (s, 1H), 11,95 (s ancho, 1H).</p> |

(continuación)

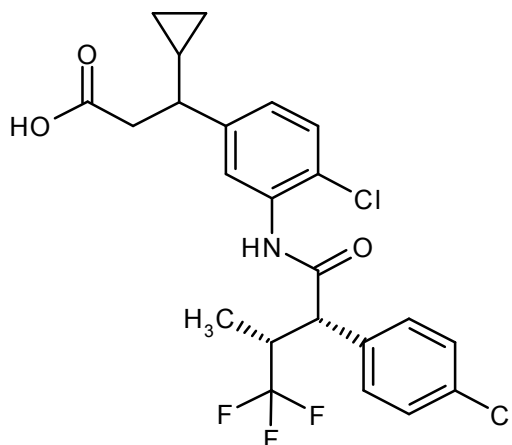
| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|--|---|
| 19 | <p>Ácido 3-(4-cloro-3-[[4-clorofenil](3,3-difluorociclopentil)acetil]amino}fenil)-4-metilpentanoico (Isómero 2)</p>  <p>a partir de 3-(4-cloro-3-[[4-clorofenil](3,3-difluorociclopentil)-acetil]amino}fenil)-4-metil-pentanoato de metilo (Isómero 2)</p> | <p>CL-EM (Método 8):</p> <p>$R_t = 2,71$ min; $m/z = 498/500$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,67 (d, 3H), 0,85 (d, 3H), 1,52-1,69 (m, 2H), 1,70-1,81 (m, 1H), 1,81-1,96 (m, 1H), 1,98-2,31 (m, 3H), 2,36-2,48 (m, 1H), 2,61-2,70 (m, 1H), 2,70-2,79 (m, 1H), 2,80-2,93 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,43 (q, 4H), 9,77 (s, 1H), 11,95 (s ancho, 1H).</p> |
| 20 | <p>Ácido 3-(4-cloro-3-[[4-clorofenil](3,3-difluorociclopentil)acetil]amino}fenil)-4-metilpentanoico (Isómero 3)</p>  <p>a partir de 3-(4-cloro-3-[[4-clorofenil](3,3-difluorociclopentil)acetil]amino}fenil)-4-metil-pentanoato de metilo (Isómero 3)</p> | <p>CL-EM (Método 8):</p> <p>$R_t = 2,71$ min; $m/z = 498/500$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,67 (d, 3H), 0,84 (d, 3H), 1,20-1,34 (m, 1H), 1,45-1,56 (m, 1H), 1,70-1,81 (m, 1H), 1,85-2,19 (m, 3H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,40-2,53 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 2,61-2,70 (m, 1H), 2,70-2,90 (m, 2H), 3,75 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,44 (q, 4H), 9,74 (s, 1H), 11,95 (s ancho, 1H).</p> |

(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|--|--|
| 21 | <p>Ácido 3-(4-cloro-3-[[4-clorofenil](3,3-difluorociclopentil)acetil]amino)fenil)-4-metilpentanoico (Isómero 4)</p>  <p>a partir de 3-(4-cloro-3-[[4-clorofenil](3,3-difluorociclopentil)acetil]amino)fenil)-4-metil-pentanoato de metilo (Isómero 4)</p> | <p>CL-EM (Método 8):</p> <p>$R_t = 2,71$ min; $m/z = 498/500$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,68 (d, 3H), 0,85 (d, 3H), 1,20-1,34 (m, 1H), 1,45-1,56 (m, 1H), 1,70-1,81 (m, 1H), 1,85-2,20 (m, 3H), 2,29-2,41 (m, 1H), 2,41-2,53 (m, 1H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 2,62-2,70 (m, 1H), 2,70-2,90 (m, 2H), 3,75 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,32-7,39 (m, 2H), 7,44 (q, 4H), 9,73 (s, 1H), 11,95 (s ancho, 1H).</p> |

Ejemplo 22

Ácido (+)-3-(4-cloro-3-[[2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)-3-ciclopropilpropanoico (diaestereómero 2)



5

Se disolvieron 78 mg (0,14 mmol) de 3-(4-cloro-3-[[2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)-3-ciclopropil-propanoato de *tert*-butilo (diaestereómero 2; ejemplo 99A) en 10 ml de diclorometano y se sustituyó a TA con 0,33 ml (4,3 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla de la reacción se agitó por 4 h a TA y luego se diluyó con 10 ml de agua. Después de la separación de las fases, se extrajo la fase acuosa otras tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas unidas se secaron con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El producto bruto así obtenido se purificó por medio de HPLC preparativa (eluyente metanol/agua 8:2 isocrático). Se obtuvieron 56 mg del compuesto deseado (81 % d. t.).

10

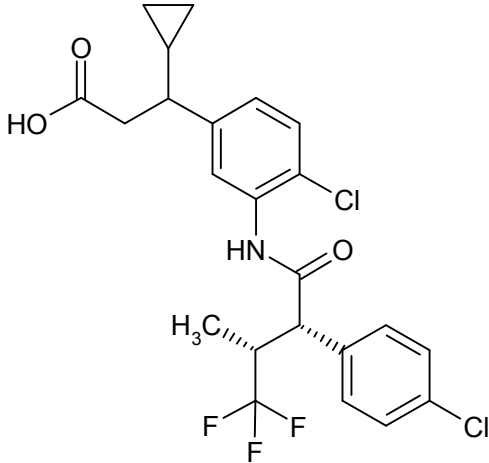
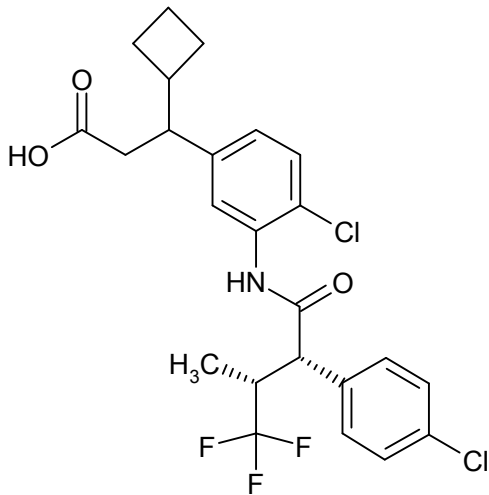
CL-EM (Método 5): $R_t = 1,20$ min; $m/z = 488/490$ (M+H)⁺.

15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,02-0,10 (m, 1H), 0,19-0,33 (m, 2H), 0,44-0,53 (m, 1H), 0,80 (d, 3H),

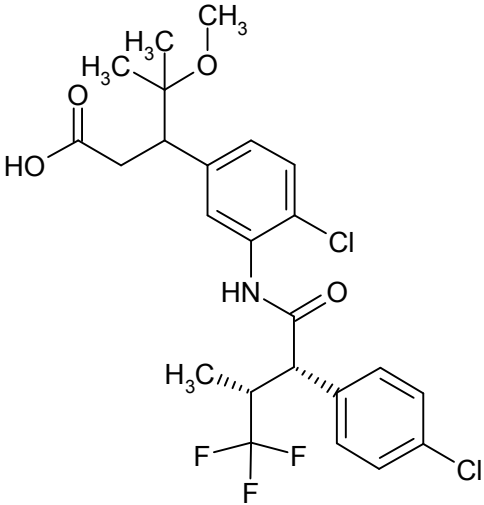
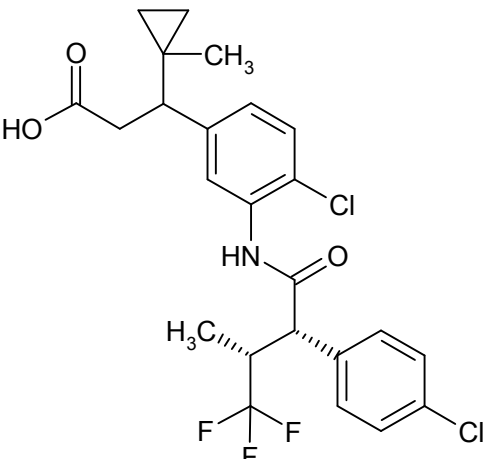
0,89-0,99 (m, 1H), 2,20-2,29 (m, 1H), 2,47-2,68 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 3,30-3,43 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 4,13 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,43-7,50 (m, 4H), 9,84 (s, 1H), 12,04 (s ancho, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +98,8^\circ$, $c = 0,325$, cloroformo.

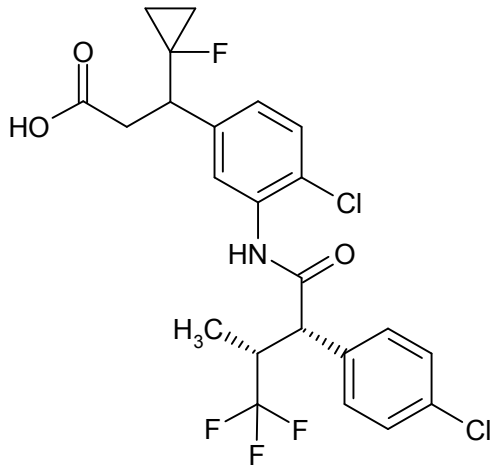
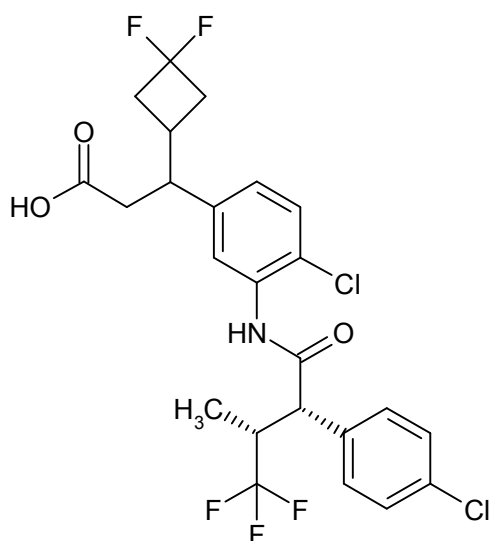
5 De manera análoga, se produjeron los compuestos indicados en la siguiente tabla:

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|---|---|
| 23 | <p>Ácido (+)-3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)fenil)-3-ciclopropilpropanoico (<i>diaestereómero 1</i>)</p>  <p>a partir de 3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)fenil)-3-ciclopropilpropanoato de <i>terc</i>-butilo (<i>diaestereómero 1</i>)</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,20$ min; $m/z = 488/490$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,03-0,12 (m, 1H), 0,19-0,35 (m, 2H), 0,44-0,54 (m, 1H), 0,80 (d, 3H), 0,88-0,99 (m, 1H), 2,20-2,29 (m, 1H), 2,47-2,69 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 3,29-3,43 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 4,13 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,43-7,50 (m, 4H), 9,84 (s, 1H), 12,03 (s ancho, 1H).</p> <p>$[\alpha]_D^{20} = +57,3^\circ$, $c = 0,355$, cloroformo.</p> |
| 24 | <p>Ácido 3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)fenil)-3-ciclobutilpropanoico (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p>  <p>a partir de 3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)fenil)-3-ciclobutilpropanoato de <i>terc</i>-butilo (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,31$ min; $m/z = 502$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,44-1,62 (m, 2H), 1,62-1,75 (m, 3H), 1,97-2,02 (m, 1H), 2,29 (dd, 1H), 2,33-2,42 (m, 1H), 2,46 (dd, 1H), 2,87 (td, 1H), 3,36-3,42 (m, 1H), 4,13 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,43-7,51 (m, 4H), 9,81 (s, 1H), 11,99 (s ancho, aproximadamente 1H).</p> |

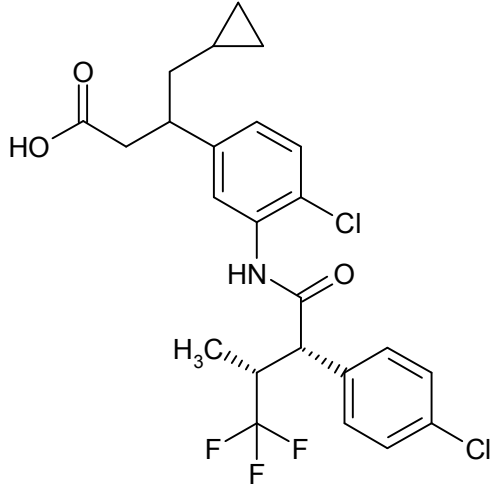
(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|---|---|
| 25 | <p>Ácido 3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)fenil)-4-metoxi-4-metilpentanoico (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p>  <p>a partir de 3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)fenil)-4-metoxi-4-metilpentanoato de <i>terc</i>-butilo (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p> | <p>CL-EM (Método 7):</p> <p>$R_t = 1,26$ min; $m/z = 520/522$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 0,94 (d, 3H), 1,00 (d, 3H), 1,33-1,40 (m, 1H), 2,70-2,78 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 3,11-3,18 (m, 1H), 3,32-3,44 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 4,12 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,43-7,50 (m, 4H), 9,83 (d, 1H), 11,91 (s ancho, aproximadamente 1H).</p> |
| 26 | <p>Ácido 3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)fenil)-3-(1-metilciclopropil)propanoico (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p>  <p>a partir de 3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)fenil)-3-(1-metilciclopropil)propanoato de <i>terc</i>-butilo (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,27$ min (<i>diaestereómero 1</i>), $m/z = 502/504$ (M+H)⁺;</p> <p>$R_t = 1,31$ min (<i>diaestereómero 2</i>), $m/z = 502/504$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 0,88-0,96 (m, 5H), 1,66-1,78 (m, 2H), 2,76-2,85 (m, 1H), 3,05-3,17 (m, 1H), 3,30-3,45 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 3,57-3,66 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,40-7,51 (m, 6H), 9,92 (d, 1H).</p> |

(continuación)

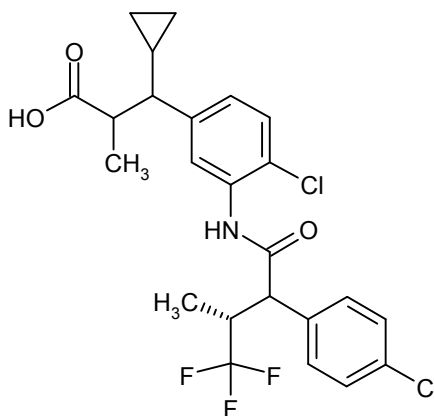
| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|--|---|
| 27 | <p>Ácido 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3-(1-fluorociclopropil)propanoico (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p>  <p>a partir de 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3-(1-fluorociclopropil)propanoato de <i>terc</i>-butilo (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,18$ min; $m/z = 506/508$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,65-0,90 (m, 2H), 0,80 (d, 3H), 0,90-1,08 (m, 1H), 1,11-1,31 (m, 1H), 1,56-1,73 (m, 1H), 2,69-2,89 (m, 2H), 3,30-3,44 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 4,13 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,42-7,52 (m, 5H), 9,87 (s, 1H), 11,85-12,70 (s ancho, 1H).</p> |
| 28 | <p>Ácido 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino]fenil]-3-(3,3-difluorociclobutil)propanoico (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p>  <p>a partir de 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3-(3,3-difluorociclobutil)propanoato de <i>terc</i>-butilo (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,24$ min; $m/z = 538/540$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 2,29H), 1,21-1,31 (m, 1,71H), 2,02-2,17 (m, 1H), 2,18-2,39 (m, 3H), 2,40-2,75 (m, 2H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 2,91-3,03 (m, 1H), 3,17-3,44 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 4,13 (d, 1H), 7,05-7,16 (m, 1H), 7,33-7,53 (m, 6H), 9,85 (s, 0,7H), 9,98 (s, 0,3H), 11,96-12,18 (s ancho, 1H).</p> |

(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|--|--|
| 29 | <p>Ácido 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino]fenil]-4-ciclopropilbutanoico (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p>  <p>a partir de 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-4-ciclopropilbutanoato de <i>tert</i>-butilo (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p> | <p>CL-EM (Método 5):</p> <p>$R_t = 1,29$ min; $m/z = 502/504$ (M+H)⁺.</p> |

Ejemplo 30

Ácido 3-(4-cloro-3-[[[(3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3-ciclopropil-2-metilpropanoico (*mezcla de diaestereómeros*)



5

Se disolvieron 250 mg (0,47 mmol) de etil-3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3-ciclopropil-2-metilpropanoato de etilo (*mezcla de diaestereómeros*; ejemplo 129A) en una mezcla de 1,0 ml de metanol, 0,5 ml de THF y 0,5 ml de agua, y se sustituyó a 0 °C con 40 mg (0,94 mmol) de monohidrato de hidróxido de litio. La mezcla se agitó primero 1 hora a 0 °C y a continuación durante la noche a TA.

10 Luego, se sustituyó la solución para la reacción una vez más con 40 mg (0,94 mmol) de monohidrato de hidróxido de litio y se calentó hasta 50 °C. Después de una nueva agitación a esta temperatura de la noche a la mañana, se añadió por dosificación otro 1 ml de metanol a la mezcla de la reacción y se agitó la mezcla otras 12 h a 60 °C.

15 Luego, se diluyó la solución con agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (pH aproximadamente 2). La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas unidas se secaron con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Se obtuvieron 204 mg (86 % d. t.) del compuesto del título como *mezcla de diaestereómeros*.

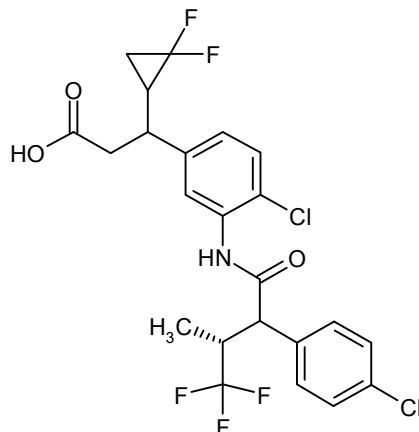
CL-EM (Método 7): $R_t = 1,26$ min, $m/z = 502/504$ (M+H)⁺ (*diaestereómero 1*); $R_t = 1,27$ min, $m/z = 502/504$ (M+H)⁺

(*diastereómero 2*); $R_t = 1,28$ min, $m/z = 502/504$ ($M+H$)⁺ (*diastereómero 3*); $R_t = 1,30$ min, $m/z = 502/504$ ($M+H$)⁺ (*diastereómero 4*).

5 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = -0,20--0,05 (m, 0,85H), 0,13-0,36 (m, 2H), 0,47-0,65 (m, 0,85H), 0,68-0,75 (m, 0,3H), 0,80 (d, 2,63H), 0,93-1,09 (m, 1H), 1,17 (d, 1,5H), 1,21-1,29 (m, 1,87H), 1,84-2,08 (m, 1H), 2,61-2,77 (m, 1H), 3,16-3,27 (m, 0,5H), 3,28-3,43 (m, 0,5H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 4,09-4,17 (m, 1H), 6,70-6,78 (m, 0,16H), 7,02-7,13 (m, 1H), 7,30-7,53 (m, 5,84H), 9,80-10,01 (m, 1H), 11,79-12,35 (m ancho, 1H).

Ejemplo 31

Ácido 3-(4-cloro-3-[(3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-3-(2,2-difluorociclopropil)propanoico (*mezcla de diastereómeros 1*)



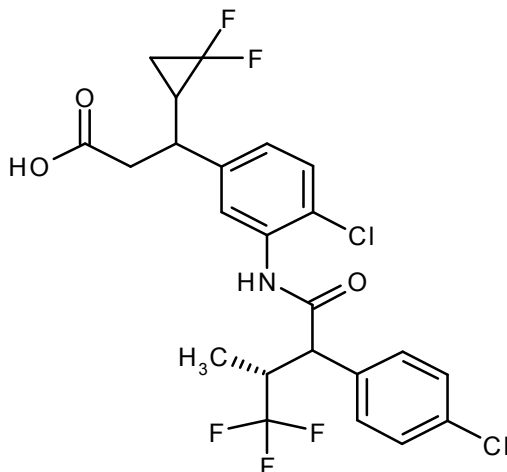
10 Se disolvieron 114 mg (0,21 mmol) de 3-(4-cloro-3-[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-3-(2,2-difluorociclopropil)propanoato de metilo (Isómero 1; ejemplo 124A) en una mezcla de 2 ml de dioxano y 1 ml de agua y se sustituyó con 27 mg (0,64 mmol) de monohidrato de hidróxido de litio. La mezcla se agitó a TA por la noche. Luego, se diluyó la solución con agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (pH aproximadamente 2). Se evacuó la sustancia sólida en precipitación y se secó durante la noche en alto vacío. Se obtuvieron 89 mg (80 % d. t.) del compuesto del título como *mezcla de diastereómeros* en forma de una sustancia sólida blanca.

CL-EM (Método 5): $R_t = 1,26$ min; $m/z = 524/526$ ($M+H$)⁺.

20 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 1,63H), 1,04-1,19 (m, 1H), 1,26 (d, 1,37H), 1,36-1,50 (m, 1H), 1,97-2,14 (m, 1H), 2,46-2,82 (m, 3H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 3,15-3,43 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 4,07-4,17 (m, 1H), 7,17-7,26 (m, 1H), 7,36-7,53 (m, 6H), 9,87 (s, 0,55H), 10,01 (s, 0,45H), 12,16 (s ancho, 1H).

Ejemplo 32

25 Ácido 3-(4-cloro-3-[(3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-3-(2,2-difluorociclopropil)propanoico (*mezcla de diastereómeros 2*)



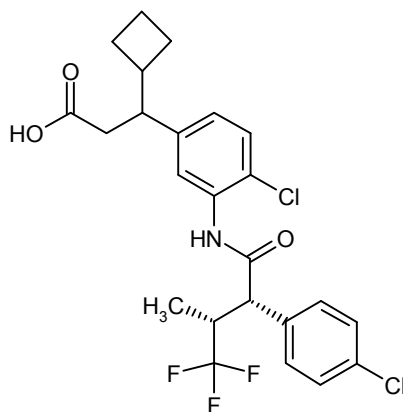
- Se disolvieron 115 mg (0,21 mmol) de 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3-(2,2-difluorociclopropil)propanoato de metilo (Isómero 2; ejemplo 125A) en una mezcla de 2 ml de dioxano y 1 ml de agua y se sustituyó con 27 mg (0,64 mmol) de monohidrato de hidróxido de litio. La mezcla se agitó a TA por la noche. Luego, se diluyó la solución con agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (pH aproximadamente 2). La fase acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas unidas se secaron con sulfato de magnesio y se concentró al vacío. Se obtuvieron 101 mg (90 % d. t.) del compuesto del título como *mezcla de diaestereómeros* en forma de un aceite incoloro.

CL-EM (Método 5): $R_t = 1,26$ min; $m/z = 524/526$ (M+H)⁺.

- RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 1,68H), 1,05-1,18 (m, 1H), 1,26 (d, 1,32H), 1,35-1,50 (m, 1H), 1,96-2,12 (m, 1H), 2,44-2,82 (m, 3H, parcialmente cubierto por señal DMCO), 3,15-3,42 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 4,08-4,16 (m, 1H), 7,17-7,25 (m, 1H), 7,37-7,52 (m, 6H), 9,87 (s, 0,56H), 10,01 (s, 0,44H), 12,16 (s ancho, 1H).

Ejemplo 33 y Ejemplo 34

- Ácido (+)-3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3-ciclobutilpropanoico (*diaestereómeros 1 y 2*)



- Se separó nuevamente la *mezcla de diaestereómeros* del ácido 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-3-ciclobutilpropanoico (Ejemplo 24) obtenida arriba mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,40 ml; eluyente: 90 % isohexano / 10 % isopropanol; flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm; temperatura: 25 °C]. A partir de 63 mg *mezcla de diaestereómeros* se obtuvieron 29 mg del diaestereómero 1 (*Ejemplo 33*) y 32 mg del diaestereómero 2 (*Ejemplo 34*).

Ejemplo 33 (*diaestereómero 1*):

CL-EM (Método 5): $R_t = 1,31$ min; $m/z = 502$ (M+H)⁺.

- RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,45-1,62 (m, 2H), 1,62-1,79 (m, 3H), 1,97-2,03 (m, 1H), 2,24-2,39 (m, 2H), 2,42-2,47 (m, 1H), 2,87 (td, 1H), 3,35-3,40 (m, 1H), 4,13 (d, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,23-7,39 (m, 2H), 7,42-7,54 (m, 4H), 9,81 (s, 1H), 11,98 (s ancho, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +69^\circ$, $c = 0,260$, cloroformo.

Ejemplo 34 (*diaestereómero 2*):

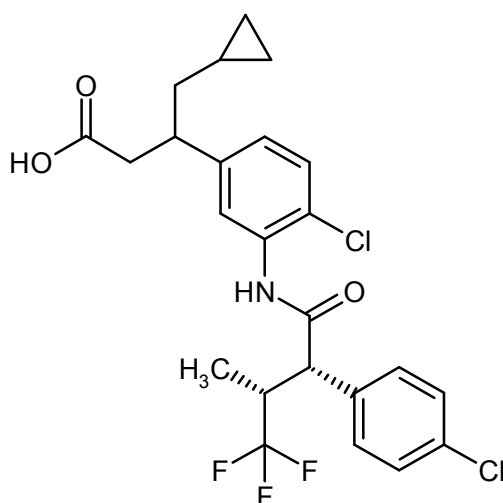
- CL-EM (Método 5): $R_t = 1,31$ min; $m/z = 502$ (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,80 (d, 3H), 1,45-1,63 (m, 2H), 1,63-1,76 (m, 3H), 1,98-2,04 (m, 1H), 2,22-2,42 (m, 2H), 2,44-2,48 (m, 1H), 2,87 (td, 1H), 4,13 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,42-7,51 (m, 4H), 9,81 (s, 1H), 12,00 (s ancho, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +53^\circ$, $c = 0,250$, cloroformo.

- 35 **Ejemplo 35 y Ejemplo 36**

Ácido 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino]fenil]-4-ciclopropilbutanoico (*diaestereómero 1 y 2*)



Se separaron además 55 mg (0,11 mmol) de *mezcla de diaestereómeros* de ácido 3-(4-cloro-3-[[*(2S,3R)*]-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-fenil)-4-ciclopropilbutanoico (Ejemplo 29) por medio de HPLC preparativa en fase quiral se separaron [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; eluyente: isohexano/etanol 90:10 (v/v); flujo: 15 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C]:

Ejemplo 35 (*diaestereómero 1*):

Rendimiento: 28 mg

R_t = 7,47 min; pureza química >99 %; >99 % de [columna: Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 90:10 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C].

CL-EM (Método 5): R_t = 1,26 min; m/z = 502/504 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = -0,14 -- -0,06 (m, 1H), -0,06 -- -0,03 (m, 1H), 0,22-0,37 (m, 2H), 0,39-0,50 (m, 1H), 0,80 (d, 3H), 1,27-1,36 (m, 1H), 1,45-1,56 (m, 1H), 2,39-2,47 (m, 1H), 2,57-2,66 (m, 1H), 2,99-3,09 (m, 1H), 3,28-3,43 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 4,13 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,43-7,50 (m, 1H), 9,82 (s, 1H), 12,02 (s ancho, 1H).

$[\alpha]_D^{20}$ = +41°, c = 0,260, cloroformo.

Ejemplo 36 (*diaestereómero 2*):

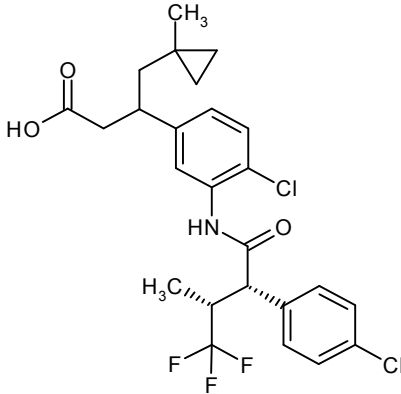
Rendimiento: 25 mg

R_t = 8,75 min; pureza química >99 %; >98,7 % de [columna: Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 4,6 mm; eluyente: isohexano/(etanol + 0,2 % de ácido trifluoroacético + 1 % de agua) 90:10 (v/v); flujo: 1 ml/min; detección UV: 220 nm; temperatura: 30 °C].

CL-EM (Método 5): R_t = 1,26 min; m/z = 502/504 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = -0,14 -- -0,07 (m, 1H), -0,06 -- -0,02 (m, 1H), 0,22-0,36 (m, 2H), 0,38-0,49 (m, 1H), 0,80 (d, 3H), 1,27-1,36 (m, 1H), 1,46-1,55 (m, 1H), 2,39-2,47 (m, 1H), 2,58-2,66 (m, 1H), 2,99-3,09 (m, 1H), 3,28-3,43 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 4,13 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,43-7,50 (m, 4H), 9,82 (s, 1H), 12,02 (s ancho, 1H).

De manera análoga al Ejemplo 22 se produjo el siguiente compuesto:

| Ejemplo | Nombre / estructura / educto | Datos analíticos |
|---------|--|--|
| 37 | <p>Ácido 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino]fenil]-4-(1-metilciclopropil)butanoico (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p>  <p>a partir de 3-(4-cloro-3-[[[(2S,3R)-2-(4-clorofenil)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil]-4-(1-metilciclopropil)butanoato de <i>terc</i>-butilo (<i>mezcla de diaestereómeros</i>)</p> | <p>CL-EM (Método 7):</p> <p>$R_t = 1,34$ min; $m/z = 516/518$ (M+H)⁺.</p> <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = -0,16--0,09 (m, 1H), -0,09--0,02 (m, 1H), 0,11-0,18 (m, 1H), 0,18-0,25 (m, 1H), 0,80 (d, 3H), 0,92 (d, 3H), 1,47-1,55 (m, 2H), 2,31-2,42 (m, 1H), 2,57-2,65 (m, 1H), 3,05-3,20 (m, 1H), 3,28-3,43 (m, 1H, parcialmente cubierto con señal de H₂O), 4,12 (d, 1H), 7,01-7,13 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,39-7,51 (m, 5H), 9,81 (d, 1H), 12,03 (s ancho, 1H).</p> |

B. Evaluación de la eficacia farmacológica

La eficacia farmacológica de los compuestos de acuerdo con la invención se puede mostrar en los siguientes ensayos:

5 B-1. Estimulación de la guanilato ciclasa soluble recombinante (sGC) *in vitro*

Las investigaciones para la estimulación de la guanilato ciclasa soluble recombinante (sGC) mediante los compuestos de acuerdo con la invención con y sin nitroprusiato de sodio, así como con y sin el inhibidor de sGC dependiente de hemo 1*H*-1,2,4-oxadiazol[4,3-*a*]quinoxalin-1-ona (ODQ), se realizan según los métodos descritos en detalle en las siguientes referencias bibliográficas: M. Hoenicka, E. M. Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer y J.-P. Stasch, "Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: stimulation by YC-1, nitric oxide, and carbon oxide", J. Mol. Med. 77 (1999), 14-23. La guanilato ciclasa libre de hemo se obtiene mediante adición de Tween-20 sobre el buffer de prueba (0,5 % en la concentración final).

La activación de la sGC por parte de una sustancia de prueba se reproduce como estimulación de la actividad basal de multiplicidad "x". El resultado para el ejemplo 22 se muestra en la Tabla 1:

15 Tabla 1: Estimulación (de multiplicidad "x") de la guanilato ciclasa soluble recombinante (sGC) *in vitro* mediante el Ejemplo 22

| Concentración Ejemplo 22 [μ M] | sGC con contenido de hemo | | | sGC libre de hemo |
|---|---------------------------|--------------------------|---------------------|-------------------|
| | Basal (n=5) | + 0,01 μ M DEA/NO | + 10 μ M ODQ | Basal (n=5) |
| 0 | 1,0 \pm 0,0 | 3,6 \pm 1,0 | 5,1 \pm 1,5 | 1,0 \pm 0,0 |
| 0,01 | 1,6 \pm 0,3 | 4,4 \pm 1,3 | 5,7 \pm 1,6 | 1,2 \pm 0,1 |
| 0,1 | 1,6 \pm 0,5 | 3,4 \pm 0,9 | 6,1 \pm 1,7 | 1,6 \pm 0,5 |
| 1,0 | 2,4 \pm 1,0 | 4,4 \pm 1,4 | 8,4 \pm 2,2 | 4,9 \pm 1,5 |
| 10 | 4,9 \pm 1,2 | 7,8 \pm 2,5 | 18,3 \pm 5,4 | 14,2 \pm 2,0 |

[DEA/NO = 2-(*N,N*-dietilamino)diazenolato-2-óxido; ODQ = 1*H*-1,2,4-oxadiazol[4,3-*a*]quinoxalin-1-ona].

De la Tabla 1 resulta evidente que se alcanza una estimulación tanto de la enzima con contenido de hemo como también de la enzima libre de hemo. Además, la combinación del Ejemplo 22 con 2-óxido de 2-(*N,N*-dietilamino) diazenolato (DEA/NO), un donante de NO, no muestra ningún efecto sinérgico, es decir, no se potencia la eficacia de DEA/NO, como sería de esperar en un mecanismo con contenido de hemo de un activador efectivo de sGC. Además, la eficacia del activador de sGC de acuerdo con la invención, un inhibidor con contenido de hemo de la guanilato ciclasa soluble, no resulta bloqueada por 1*H*-1,2,4-oxadiazol[4,3-*a*]quinoxalin-1-ona (ODQ), sino que incluso se ve aumentada. Los resultados consignados en la Tabla 1 ilustran, por lo tanto, el mecanismo de acción de los compuestos de acuerdo con la invención como activadores de la guanilato ciclasa soluble.

10 B-2. Efecto sobre la línea de células indicadoras de guanilato ciclasa recombinante

La eficacia celular de los compuestos de acuerdo con la invención se determina en una línea de células indicadoras de guanilato ciclasa recombinante, como se describe en F. Wunder et al., Anal. Biochem. 339, 104-112 (2005).

Los resultados representativos para los compuestos de acuerdo con la invención se exponen en la Tabla 2:

Tabla 2: Efectividad en la activación de sGC en células indicadoras de CHO *in vitro*

| Ejemplo n.º | CEM [nM] |
|--|----------|
| 1 | 3 |
| 2 | 6,5 |
| 3 | 0,3 |
| 4 | 3 |
| 5 | 0,3 |
| 6 | 1 |
| 7 | 300 |
| 8 | 1 |
| 9 | 1 |
| 10 | 0,3 |
| 11 | 3 |
| 12 | 1 |
| 13 | 0,3 |
| 14 | 0,3 |
| 15 | 3 |
| 16 | 3 |
| 17 | 1 |
| 18 | 300 |
| 19 | 30 |
| 20 | 1000 |
| 21 | 10 |
| 22 | 1,8 |
| 23 | 3 |
| 25 | 10 |
| 26 | 10 |
| 27 | 3 |
| 28 | 30 |
| 30 | 10 |
| 31 | 3 |
| 32 | 3 |
| 33 | 1 |
| 34 | 10 |
| 35 | 0,3 |
| 36 | 3 |
| (CEM = Concentración efectiva mínima). | |

15

B-3. Estimulación de la actividad enzimática de la sGC

La guanilato ciclasa soluble (sGC) se transforma con estimulación de GTP en cGMP y pirofosfato (PPi). La PPi se comprueba con ayuda de los ensayos descritos a continuación. La señal que surgió en el ensayo crece con el avance de la transformación y sirve como medida de la actividad enzimática de la sGC con la estimación proporcionada.

20

Para la realización del ensayo, se dispusieron 29 μ l de solución enzimática [0-10 nM de guanilato ciclasa soluble (producida según Hönicka et al., *J. Mol. Med.* 77, 14-23 (1999)) en TEA 50 mM, $MgCl_2$ 2 mM, 0,1 % de BSA (fracción V), 0,005 % de Brij[®], pH 7,5] en una microbandeja y se agregó 1 μ l de la sustancia bajo prueba (como solución en DMSO diluida en cadena). El producido se incubó por 10 min a temperatura ambiente. A continuación, se proporcionaron 20 μ l del *mix* de detección [1,2 nM de luciferasa Firefly (luciferasa de *Photinus pyralis*, empresa Promega), 29 μ M de dehidro-luciferina (producida según Bitler & McElroy, *Arch. Biochem. Biophys.* 72, 358 (1957)), 122 μ M de luciferina (empresa Promega), 153 μ M de ATP (empresa Sigma) y 0,4 mM de DTT (empresa Sigma) en TEA 50 mM, 2 mM de $MgCl_2$, 0,1 % de BSA (fracción V), 0,005 % de Brij[®], pH 7,5]. Se inicia la reacción enzimática mediante la adición de 20 μ l de solución de sustrato [1,25 mM de guanosín trifosfato-5'-trifosfato (empresa Sigma) en TEA 50 mM, 2 mM de $MgCl_2$, 0,1 % de BSA (fracción V), 0,005 % de Brij[®], pH 7,5] y se mide luminométricamente en forma continua. La medida de la estimulación por medio de la sustancia bajo prueba se puede determinar en forma relativa a la señal de la reacción no estimulada.

Mediante la adición de 25 μ M de 1*H*-1,2,4-oxadiazol[4,3-*a*]quinoxalin-1-on (ODQ) para la solución de enzima y a continuación una incubación de 30-minutos se analiza la activación de la guanilato ciclasa libre de hemo y se compara con la estimulación de la enzima nativa.

Los resultados representativos de los compuestos de acuerdo con la invención se exponen en la Tabla 3:

Tabla 3: Eficacia de activación en la enzima sGC *in vitro*

| Ejemplo n.º | CEM [nM] | CE ₅₀ [nM] |
|-------------|----------|-----------------------|
| 1 | 1 | 22 |
| 2 | 4 | 89 |
| 3 | 1 | 37 |
| 4 | 2,4 | 110 |
| 5 | 0,3 | 5,2 |
| 6 | 1,1 | 56 |
| 10 | 0,5 | 10 |
| 12 | 1,1 | 17 |
| 13 | 0,5 | 14 |
| 14 | 0,5 | 8,4 |
| 22 | 2,4 | 68 |
| 25 | 5,1 | 220 |
| 27 | 1,7 | 68 |
| 30 | 17 | 640 |
| 33 | 0,4 | 11 |
| 35 | 1 | 11 |

(CEM = Concentración efectiva mínima; CE₅₀ = Concentración al 50 % de la máxima efectividad).

B-4. Eficacia en la relajación vascular *in vitro*

Se anestesian o matan los conejos mediante una inyección intravenosa de tiopental-sodio (aproximadamente 50 mg/kg.) y se efectúa un sangrado. Se retira la *Arteria Saphena* y se corta en anillos de 3 mm de espesor. Los anillos se montan individualmente sobre un par de ganchitos en forma de triángulo y abiertos en su extremo de un hilo especial resistente de 0,3 mm (Remanium[®]). Cada anillo se coloca pretensionado en baños orgánicos de 5 ml con una solución Krebs-Henseleit a 37 °C fumigada con carbógeno de la siguiente combinación: NaCl 119 mM; KCl 4,8 mM; $CaCl_2 \times 2 H_2O$ 1 mM; $MgSO_4 \times 7 H_2O$ 1,4 mM; KH_2PO_4 1,2 mM; $NaHCO_3$ 25 mM; glucosa 10 mM; albúmina de suero bovino 0,001 %. La fuerza de contracción se registra con células Statham UC2, se amplifica y se digitaliza con un convertidor A/D (DAS-1802 HC, Keithley Instruments, Munich), así como también se registra en forma paralela sobre registradores de trazo continuo. Las concentraciones se inducen mediante la adición de fenilefrina.

Después de varios (por lo general, 4) ciclos de control, la sustancia bajo prueba se añadió en cada pasada y con dosificación creciente, y se comparó la altura de la concentración deseada bajo la influencia de la sustancia de prueba con la altura de la concentración alcanzada en la última pasada. De allí se calcula la concentración, la cual es necesaria para reducir al 50 % la concentración alcanzada en el control preliminar (valor CI_{50}). El volumen estándar de aplicación asciende a 5 μ l. La porción de DMSO en la solución del baño corresponde al 0,1 %.

Los resultados representativos para los compuestos de acuerdo con la invención se exponen en la Tabla 4:

Tabla 4: Eficacia en la relajación vascular *in vitro*

| Ejemplo n.º | CI ₅₀ [nM] |
|-------------|-----------------------|
| 3 | 801 |
| 10 | 131 |
| 14 | 269 |
| 16 | 767 |
| 22 | 137 |

B-5. Medición radiotelemétrica de presión sanguínea y frecuencia cardíaca en ratas EH despiertas

5 Para las mediciones, que se efectuaron sobre ratas EH despiertas, y que se describen a continuación, se empleó un sistema de telemetría de la empresa Data Sciences International DSI, EE.UU., disponible en el comercio.

El sistema se compone de 3 componentes principales: (1) emisor implantable, (2) receptores, que están conectados mediante un multiplexor a una (3) computadora adquisidora de datos. El sistema de telemetría posibilita la recolección continua de datos de presión sanguínea y frecuencia cardíaca sobre animales despiertos en su hábitat habitual.

10 Las investigaciones se realizaron sobre ratas hembra adultas espontáneamente hipertensas (ratas EH) con un peso corporal de > 200 g. Los animales de ensayo se mantienen individualmente tras la implantación del emisor en jaulas de Makrolon de tipo 3. Tienen libre acceso a un alimentador estándar y agua. El ritmo día/noche en el laboratorio de pruebas se cambió mediante iluminación de la sala a las 6:00 h de la mañana y a las 19:00 h de la tarde.

15 Los emisores de telemetría empleados (TAM PA-C40, DSI) se les implantaron quirúrgicamente en condiciones de asepsia a los animales de laboratorio al menos 14 días de la realización del primer experimento. Los animales así instrumentalizados son empleables en forma reiterada tras curar las heridas y recubrir con cera los implantes.

20 Para la implantación se anestesiaron animales sobrios con pentobarbital (nembutal, sanofi, 50 mg/kg i.p.), y se rasuró y desinfectó ampliamente en la zona del estómago. Después de abrir el espacio del estómago a lo largo de la *línea alba*, el catéter de medición del sistema, lleno de líquido, se dispuso por encima de la bifurcación post craneal en la *aorta descendens* y se adhirió con pegamento de tejidos (VetBonD™, 3M). La carcasa del emisor se fijó en forma intraperitoneal a los músculos de las paredes del estómago y se sellaron las heridas por capas. En el post operatorio se le administró un antibiótico para la profilaxis contra una infección (Tardomyocel COMP, Bayer AG, 1 ml/kg s.c.).

25 Protocolo de ensayo:

Las sustancias bajo prueba se administran en su caso a un grupo de animales (n = 6) en forma oral a través de una cánula. Conforme a un volumen de aplicación de 5 ml/kg de peso corporal, se disuelven las sustancias bajo prueba en mezclas de disolventes adecuados o se suspende en tilosa al 0,5 %. Se usa como control un grupo de animales tratado con un disolvente.

30 El dispositivo de medición por telemetría se configura para 24 animales. Se registra cada experimento usando un código de identificación.

35 Se les asignó a las ratas instrumentalizadas vivas de la instalación, en su caso, una antena receptora (receptor modelo 1010, DSI). Los emisores implantados se pueden activar desde afuera mediante un interruptor electromagnético incorporados y en el curso del ensayo se encienden al momento de la emisión. Las señales irradiadas pueden registrarse mediante un sistema online de adquisición de datos (Dataquest™ A.R.T. para Windows, DSI) y se procesaron en consecuencia. El almacenamiento de los datos se lleva a cabo en su caso en una computadora destinada a tal fin, la cual lleva el código de identificación.

40 En el procedimiento estándar, se efectúan las mediciones en períodos de 10 segundos de duración de: (1) presión sanguínea sistólica (SBP), (2) presión sanguínea diastólica (DBP), (3) presión media arterial (MAP) y (4) frecuencia cardíaca (HR).

La recolección de los valores de medición se repite en forma controlada por computadora con una separación de 5 minutos. Los datos fuente almacenados como valor absoluto se corrigen en el diagrama con el valor de presión barométrica real y se colocan en celdas individuales de datos. En la documentación del fabricante (DSI) se

presentan otros detalles técnicos.

La administración de las sustancias bajo prueba tiene lugar el día del experimento a las 9:00 h. Tras la aplicación, los parámetros arriba descritos se miden a lo largo de 24 horas. Luego del final del experimento, los diversos datos cargados se ordenan con el software de análisis (Dataquest™ A.R.T. Analysis). Como valor inicial se toma al instante de tiempo correspondiente a 2 horas antes de aplicar la sustancia, de modo que el lote de datos seleccionado comprende el espacio de tiempo que va desde las 7:00 h del día del ensayo hasta las 9:00 h del día siguiente.

Los datos se suavizan a lo largo de un tiempo preseleccionable mediante la determinación del valor medio (valor medio de 15 minutos, valor medio de 30 minutos) y se transmiten a un medio de almacenamiento de datos en forma de archivo de texto. Los valores así preordenados y comprimidos se transmiten a planillas Excel y se presentan en forma tabular.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse en preparaciones farmacéuticas de la siguiente forma:

15 Comprimido:

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.

20 Peso de comprimido, 212 mg.; diámetro, 8 mm, radio de curvatura, 12 mm.

Preparación:

Se granuló en agua la mezcla de compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón con una solución al 5 % (m/m) de PVP. Se mezcla el granulado después del secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Se prensa esta mezcla con una prensa habitual de comprimidos (formato del comprimido, véase más arriba). Como valores orientativos para el prensado, se usa una fuerza de prensa de 15 kN.

Suspensión de administración oral:

Composición:

1000 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 1000 mg de etanol (96 %), 400 mg de Rhodigel® (goma xantana de la empresa FMC, Pensilvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

30 A una única dosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponden 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

Se suspende el Rhodigel en etanol, el compuesto de acuerdo con la invención se le añade a la suspensión. Agitando se lleva a cabo la adición del agua. Se agita durante aproximadamente 6 h hasta el fin del hinchamiento del Rhodigel.

35 **Solución de administración oral:**

Composición:

500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. A una única dosis de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponden 20 g de solución oral.

Preparación:

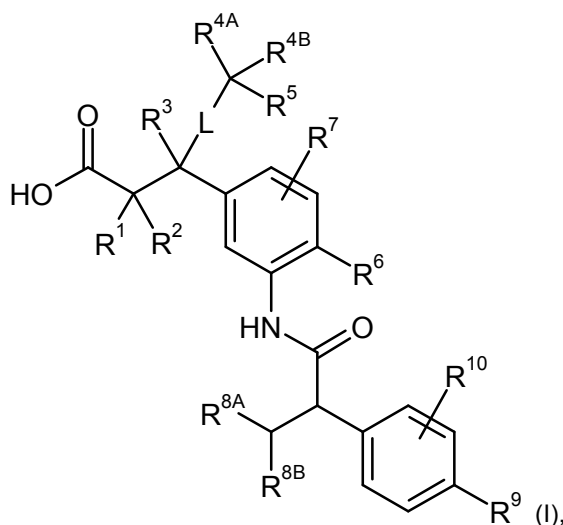
40 El compuesto de acuerdo con la invención se suspende con agitación en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato. El proceso de agitación se continúa hasta la completa disolución del compuesto de acuerdo con la invención.

Solución intravenosa:

El compuesto de acuerdo con la invención se disuelve en una concentración por debajo de la solubilidad de saturación en un disolvente fisiológicamente compatible (por ejemplo solución isotónica de cloruro de sodio, solución de glucosa al 5 % y/o solución al 30 % de PEG 400. La solución se filtra de manera estéril y se decanta en recipientes para inyección estériles y libres de pirógenos.

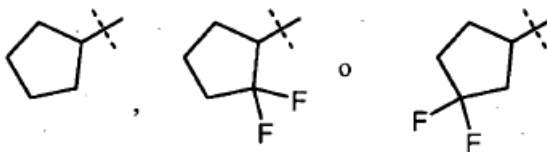
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula (I)



en la que

- 5 R^1 , R^2 y R^3 independientemente entre sí representan hidrógeno o metilo,
 L representa un enlace o representa $-\text{CH}_2-$,
 R^{4A} y R^{4B} independientemente entre sí representan metilo, trifluorometilo o etilo
 o
 R^{4A} y R^{4B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo
 10 ciclopililo o ciclobutilo, que puede estar sustituido hasta dos veces con flúor,
 R^5 representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi,
 R^6 representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, trifluorometilo, etilo, metoxi o trifluorometoxi,
 R^7 representa hidrógeno, flúor, cloro o metilo,
 R^{8A} representa metilo o etilo,
 15 R^{8B} representa trifluorometilo,
 o
 R^{8A} y R^{8B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo
 ciclopentilo opcionalmente sustituido con difluoro, de la fórmula



- 20 R^9 representa flúor, cloro, bromo, ciano, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alquenilo ($\text{C}_2\text{-C}_4$), ciclopililo o ciclobutilo, pudiendo
 estar sustituidos alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$) y alquenilo ($\text{C}_2\text{-C}_4$) hasta tres veces con flúor
 y
 ciclopililo y ciclobutilo hasta dos veces con flúor,
 y
 25 R^{10} representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, etilo o metoxi,

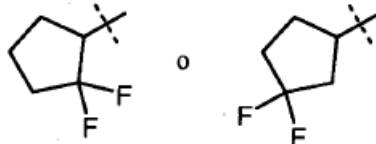
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

2. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

- R^1 representa hidrógeno o metilo,
 R^2 representa hidrógeno,
 30 R^3 representa hidrógeno o metilo,
 L representa un enlace o representa $-\text{CH}_2-$,
 R^{4A} y R^{4B} representan ambos metilo o están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están
 unidos, forman un anillo ciclopililo o ciclobutilo, que puede estar sustituido hasta dos veces con flúor,
 R^5 representa hidrógeno, flúor, metilo o metoxi,
 35 R^6 representa flúor, cloro, metilo o etilo,

R⁷ representa hidrógeno o flúor,
 R^{8A} representa metilo,
 R^{8B} representa trifluorometilo,

5 o
 R^{8A} y R^{8B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopentilo sustituido con difluoro de la fórmula



10 R⁹ representa flúor, cloro, alquilo (C₁-C₄), alquenilo (C₂-C₃), ciclopropilo o ciclobutilo, pudiendo estar alquilo (C₁-C₄) y alquenilo (C₂-C₃) sustituidos hasta tres veces con flúor
 y
 ciclopropilo y ciclobutilo sustituidos hasta dos veces con flúor,
 y
 R¹⁰ representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo o metoxi,

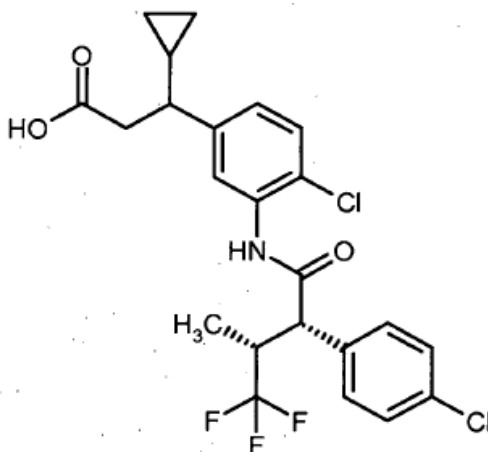
así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

15 3. Compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que

R¹ y R² representan ambos hidrógeno,
 R³ representa hidrógeno o metilo,
 L representa un enlace o representa -CH₂-,
 20 R^{4A} y R^{4B} representan ambos metilo o están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo o ciclobutilo, que puede estar sustituido hasta dos veces con flúor,
 R⁵ representa hidrógeno, flúor o metilo,
 R⁶ representa cloro,
 R⁷ representa hidrógeno,
 R^{8A} representa metilo,
 25 R^{8B} representa trifluorometilo,
 R⁹ representa flúor, cloro, metilo, trifluorometilo, etilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isopropilo, *terc*-butilo, ciclopropilo o 2,2-difluorociclopropilo,
 y
 R¹⁰ representa hidrógeno, flúor, metilo o metoxi,

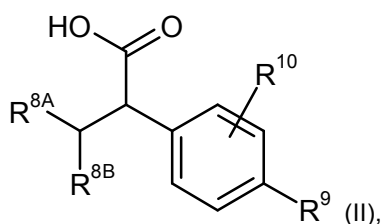
30 así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

4. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que corresponde a la siguiente fórmula

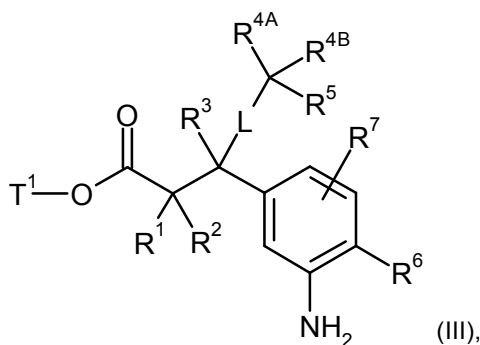


así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

35 5. Procedimiento para la preparación de un compuesto de la fórmula (I), como está definido en las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** un ácido carboxílico de la fórmula (II)



en la que R^{8A} , R^{8B} , R^9 y R^{10} tienen los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 4, se acopla en un disolvente inerte, con ayuda de un agente de condensación o por medio de un producto intermedio del correspondiente cloruro de ácido carboxílico y en presencia de una base, con un amina de la fórmula (III)

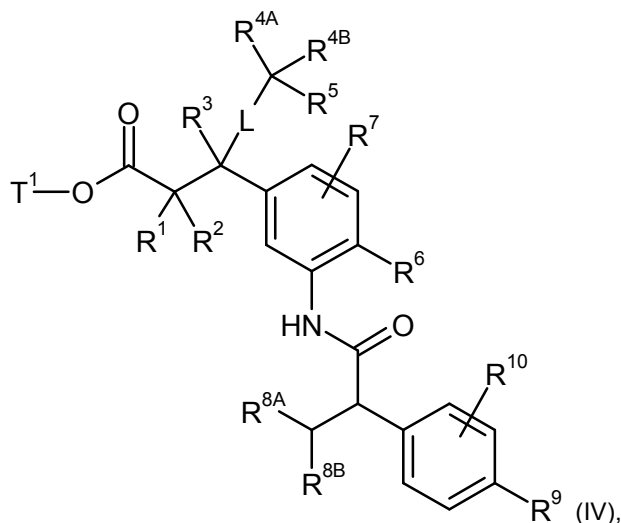


5

en la que L, R^1 , R^2 , R^3 , R^{4A} , R^{4B} , R^5 , R^6 y R^7 tienen los significados mencionados en las reivindicaciones 1 a 4 y

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

para dar una amida de ácido carboxílico de la fórmula (IV)



10

en la que L, R^1 , R^2 , R^3 , R^{4A} , R^{4B} , R^5 , R^6 , R^7 , R^{8A} , R^{8B} , R^9 , R^{10} y T^1 tienen los significados indicados más arriba, y a continuación se escinde el resto de éster T^1 por solvolisis básica o ácida o, en el caso en que T^1 represente bencilo, también mediante hidrogenólisis obteniendo el ácido carboxílico de la fórmula (I)

15

y dado el caso se separan los compuestos de la fórmula (I) por los métodos conocidos por el experto en sus enantiómeros y/o diaestereómeros y/o se hacen reaccionar con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases para dar sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

6. Compuesto, como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

20

7. Uso de un compuesto, como se define en una 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, afecciones tromboembólicas, isquemias, enfermedades vasculares, trastornos de

microcirculación, insuficiencia renal, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.

8. Medicamento que contiene un compuesto, como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con uno o varios adyuvantes inertes, no tóxicos y farmacéuticamente adecuados.

5 9. Medicamento que contiene un compuesto, como se define en una de las reivindicaciones 1 a 4, en combinación con uno o varios principios activos más seleccionados del grupo formado por nitratos orgánicos, donadores de NO, inhibidores de cGMP-PDE, estimuladores de la guanilato ciclasa, agentes de acción antitrombótica, agentes reductores de la presión sanguínea así como agentes que modifican el metabolismo de las grasas.

10 10. Medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9 para el tratamiento y/o la prevención de insuficiencia cardíaca, angina de pecho, hipertensión, hipertensión pulmonar, enfermedades tromboembólicas, isquemias, enfermedades vasculares, trastornos de microcirculación, insuficiencia renal, enfermedades fibróticas y arteriosclerosis.