

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 623 011**

51 Int. Cl.:

| | | |
|---------------------|------------------------------|-----------|
| C07D 211/06 | (2006.01) A61K 31/451 | (2006.01) |
| C07D 211/14 | (2006.01) A61K 31/472 | (2006.01) |
| C07D 211/18 | (2006.01) A61P 9/00 | (2006.01) |
| C07D 211/46 | (2006.01) | |
| C07D 217/04 | (2006.01) | |
| C07D 221/20 | (2006.01) | |
| C07D 295/15 | (2006.01) | |
| A61K 31/438 | (2006.01) | |
| A61K 31/445 | (2006.01) | |
| A61K 31/4453 | (2006.01) | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.05.2013 PCT/EP2013/060222**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.11.2013 WO13174736**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2013 E 13722773 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2852573**

54 Título: **Derivados de N-[3-(2-carboxietil)fenil]-piperidin-1-ilacetamida y su uso como activadores de la guanilato ciclasa soluble**

30 Prioridad:
22.05.2012 DE 102012208530

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.07.2017

73 Titular/es:
**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

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

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 623 011 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 N-[3-(2-carboxietil)fenil]-piperidin-1-ilacetamida y su uso como activadores de la guanilato ciclasa soluble

5 La presente solicitud se refiere a nuevos derivados de 2-(piperidin-1-il)acetamida sustituidos, 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 fármacos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares.

10 Uno de los sistemas de transmisión celular más importantes en células de mamíferos es el guanósín monofosfato cíclico (GMPc). Junto con el monóxido de nitrógeno (NO), que se libera del endotelio y transmite señales hormonales y mecánicas, forma el sistema NO/GMPc. Las guanilato ciclasas catalizan la biosíntesis de GMPc a partir de guanósín trifosfato (GTP). Los representantes hasta ahora conocidos de esta familia pueden dividirse en dos grupos tanto según las características estructurales como según el tipo de ligandos: las guanilato ciclasas individuales que pueden estimularse mediante péptidos natriuréticos y las guanilato ciclasas solubles que pueden estimularse mediante NO. Las guanilato ciclasas solubles están compuestas por dos subunidades y contienen un grupo hemo por heterodímero, que es una parte del centro regulador. Esto tiene un significado esencial para el mecanismo de activación. NO puede unirse al átomo de hierro del grupo hemo y así se eleva claramente la actividad de la enzima. Por el contrario, las preparaciones libres de grupo hemo no pueden estimularse mediante NO. También el monóxido de carbono (CO) puede unirse al átomo central de hierro del grupo hemo, siendo claramente más reducida la estimulación mediante CO que la mediante NO.

20 Mediante la formación de GMPc y la regulación de las fosfodiesterasas, los canales internos y las proteínas cinasas que resulta de ello, la guanilato ciclasa desempeña un papel decisivo en distintos procesos fisiológicos, particularmente en la relajación y la proliferación de células del músculo liso, la adhesión y agregación plaquetaria, la transmisión de señales neuronales así como en enfermedades que se basan en una alteración de los procesos mencionados anteriormente. En condiciones fisiopatológicas, el sistema NO/GMPc puede estar suprimido, lo que puede conducir por ejemplo a hipertensión, una activación de plaquetas, un aumento de la proliferación celular, disfunción endotelial, arteriosclerosis, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, trombosis, apoplejía e infarto de miocardio.

25 Una posibilidad de tratamiento independiente de NO, que tenga como meta la influencia de la ruta de señalización de GMPc en organismos, para enfermedades de este tipo es un planteamiento prometedor debido a los efectos secundarios bajos y a la alta eficacia que ha de esperarse.

30 Para la estimulación terapéutica de la guanilato ciclasa soluble se han usado hasta ahora exclusivamente compuestos tales como nitratos orgánicos, cuya acción se basa en NO. Éste se forma mediante bioconversión y activa la guanilato ciclasa soluble mediante el agarre al átomo central de hierro del grupo hemo. Además de los efectos secundarios, el desarrollo de tolerancia pertenece a los inconvenientes decisivos de este modo de tratamiento [O.V. Evgenov *et al.*, Nature Rev. Drug Disc. 5 (2006), 755].

35 En los últimos años se han identificado sustancias que estimulan la guanilato ciclasa soluble directamente, es decir sin liberación previa de NO. Con el derivado de indazol YC-1 se describió por primera vez un estimulador de GCs independiente de NO, sin embargo dependiente del grupo hemo [Evgenov *et al.*, *ibid.*]. Partiendo de YC-1 se encontraron otras sustancias que tienen una potencia superior que YC-1 y no presenta inhibición relevante de las fosfodiesterasas (PDE). Esto conduce a la identificación de los derivados de pirazolo piridina BAY 41-2272, BAY 41-8543 y BAY 63-2521. Estos compuestos forman, junto con las sustancias CMF-1571 y A-350619 estructuralmente diversas, publicadas recientemente, la nueva clase de estimuladores de GCs [Evgenov *et al.*, *ibid.*]. La característica común de esta clase de sustancias es una activación selectiva e independiente de NO de la GCs que contiene grupo hemo. Además, los estimuladores de GCs en combinación con NO muestran un efecto sinérgico sobre la activación de GCs que se basa en una estabilización del complejo nitrosilo-grupo hemo. Los sitios de unión exactos de los estimuladores de GCs en la GCs es hasta el momento objeto de discusión. Si se elimina de la guanilato ciclasa soluble el grupo hemo, la enzima muestra todavía una actividad basal catalítica detectable, es decir se forma GMPc igual que antes. La actividad basal catalítica que permanece de la enzima libre de grupo hemo no puede estimularse mediante ninguno de los estimuladores mencionados anteriormente [Evgenov *et al.*, *ibid.*].

40 Además se han identificado activadores de GCs independientes de NO y grupo hemo, con BAY 58-2667 como prototipo de esta clase. Las características comunes de estas sustancias son que ejercen en combinación con NO sólo un efecto aditivo sobre la activación enzimática, y que la activación de la enzima oxidada o libre de grupo hemo en comparación con la enzima que contiene grupo hemo es claramente más fuerte [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]. Ciertos estudios espectroscópicos pueden determinar que BAY 58-2667 desplaza el grupo hemo oxidado que está unido a la GCs sólo de manera débil mediante la debilitación de la unión de hierro-histidina. También se demostró que el motivo de unión GCs-grupo hemo característico Tyr-x-Ser-x-Arg es necesario forzosamente tanto para la interacción de los ácidos propiónicos cargados negativamente del grupo hemo como para la acción de BAY 58-2667. Ante este motivo se acepta que el sitio de unión de BAY 58-2667 en la GCs es idéntico al sitio de unión del grupo hemo [J.P. Stasch

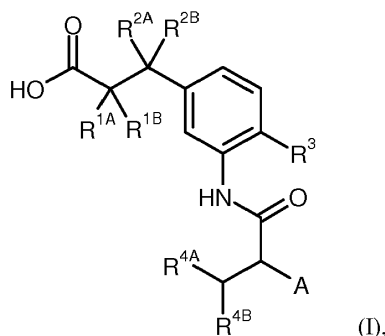
et al., J. Clin. Invest. 116 (2006), 2552].

Los compuestos descritos en la presente invención pueden activar ahora igualmente la forma libre de grupo hemo de la guanilato ciclasa soluble. Esto se demuestra también porque estos activadores novedosos por un lado no muestran en la enzima que contiene grupo hemo ninguna acción sinérgica con NO y por otro lado no puede bloquearse su acción mediante el inhibidor dependiente de grupo hemo de la guanilato ciclasa soluble, 1*H*-1,2,4-oxadiazolo[4,3-*a*]quinoxalin-1-ona (ODQ), sino que incluso se potencia mediante éste [véase O.V. Evgenov *et al.*, Nature Rev. Drug Disc. 5 (2006), 755; J.P. Stasch *et al.*, J. Clin. Invest. 116 (2006), 2552].

Por consiguiente era objetivo de la presente invención la facilitación de nuevos compuestos que actuaran de la manera descrita anteriormente como activadores de la guanilato ciclasa soluble y pudieran usarse como tales en particular para el tratamiento y para la prevención de enfermedades cardiovasculares.

En el documento WO 94/12181-A1 se divulgan compuestos de arilo sustituidos como antagonistas de receptor de fibrinógeno para la prevención de trombosis y embolias, y en el documento EP 0 638 553-A1 se describen amidas de ácido carboxílico con grupo carboxilo terminal como principios activos antitrombóticos. Por el documento WO 02/36553-A2 se conocen ácidos fenilalcanocarboxílicos sustituidos como inhibidores de la adhesión celular. En el documento WO 2006/066948-A1 se describen derivados de piperidina con acción anti-inflamatoria. En el documento EP 1 939 189-A1 se reivindican compuestos multicíclicos de actividad agonística de PPAR para el tratamiento de enfermedades del metabolismo de lípidos. En el documento WO 2011/051165-A1 se divulgan ácidos 3-fenilpropiónicos sustituidos con fenilacetamido, que actúan como activadores de la guanilato ciclasa soluble.

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



en la que

R^{1A} y R^{1B} independientemente entre sí representan hidrógeno, metilo, etilo o *n*-propilo o están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo o ciclobutilo,

R^{2A} y R^{2B} representa hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi o ciclopropiloxi, representa hidrógeno o metilo,

o

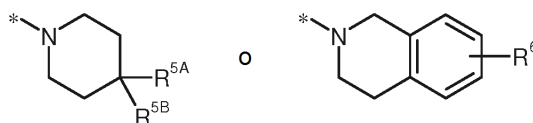
R^{2A} y R^{2B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo o ciclobutilo,

R^3 representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo o etilo,

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

y

A representa un anillo de piperidina opcionalmente sustituido o condensado de fórmula



en el que

* designa el sitio de unión con el resto de la molécula,

R^{5A} significa hidrógeno, alquilo (C_1 - C_4), ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi, etoxi o fenilo, pudiendo estar sustituido alquilo (C_1 - C_4) por su parte hasta tres veces con flúor,

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

y

5 R⁶ significa hidrógeno, flúor, cloro, metilo o trifluorometilo, así como sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos por la fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales así como los compuestos mencionados a continuación como ejemplos de realización, comprendidos por la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en tanto que en caso de los compuestos mencionados a continuación, comprendidos por la fórmula (I) no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

15 Como sales se prefieren en el contexto de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. Están comprendidas también sales que no son adecuadas por sí mismas para las aplicaciones farmacéuticas, sin embargo por ejemplo pueden usarse para el aislamiento, purificación o almacenamiento de los compuestos de acuerdo con la invención.

20 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

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

30 Como solvatos se denominan, en el contexto de la invención, aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de los solvatos, en los que se realiza la coordinación con agua. Como solvatos se prefieren, en el contexto de la presente invención, hidratos.

35 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden existir dependiendo de su estructura en distintas formas estereoisoméricas, es decir en forma de isómeros de configuración o eventualmente también como isómeros de conformación (enantiómeros y/o diastereómeros, incluyendo aquellos en atropoisómeros). La presente invención comprende, por tanto, los enantiómeros y diastereómeros y sus respectivas mezclas. De tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros pueden aislarse de manera conocida las partes constituyentes estereoisoméricamente unitarias; preferentemente, para esto se usan procedimientos cromatográficos, en particular la cromatografía HPLC en fase aquiral o quiral.

40 Siempre que los compuestos de acuerdo con la invención puedan aparecer en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

45 La presente invención también comprende todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de acuerdo con la invención. Por una variante isotópica de un compuesto de acuerdo con la invención se entiende a este respecto un compuesto en el que al menos un átomo dentro del compuesto de acuerdo con la invención está intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica distinta a la masa atómica habitual o predominantemente presente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de acuerdo con la invención son aquellos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ²H (deuterio), ³H (tritio), ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁹I y ¹³¹I. Determinadas variantes isotópicas de un compuesto de acuerdo con la invención, tal como en particular aquellas en las que están incorporados uno o varios isótopos radiactivos, pueden ser de utilidad, por ejemplo, para la investigación del mecanismo de acción o la distribución de principio activo en el organismo; debido a la capacidad de preparación y de detección comparativamente fácil, para esto son en particular adecuados compuestos marcados con isótopos ³H o ¹⁴C. Además, la incorporación de isótopos como, por ejemplo, de deuterio, puede conducir a determinadas ventajas terapéuticas como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto como, por ejemplo, a una prolongación de la semivida en el organismo o a una reducción de la dosis activa necesaria; por tanto, tales modificaciones de los compuestos de acuerdo con la invención también pueden representar eventualmente una forma de realización preferente de la presente invención. Las variantes isotópicas de

los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse según los procedimientos conocidos por el experto, de uso general, así por ejemplo según los procedimientos descritos más adelante y las instrucciones reflejadas en los ejemplos de realización, usándose según esto modificaciones isotópicas correspondientes de los reactivos y/o compuestos de partida respectivos.

- 5 Además se divulgan profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármacos" designa según esto compuestos que por sí mismos pueden ser biológicamente activos o inactivos, sin embargo durante su tiempo de permanencia en el organismo se transforman en compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo, por vía metabólica o hidrolítica.

- 10 En particular se divulgan como profármacos derivados de ésteres que pueden hidrolizarse de los ácidos carboxílicos de acuerdo con la invención de fórmula (I). Por esto se entiende ésteres que en medios fisiológicos, en las condiciones de las pruebas biológicas descritas más adelante y particularmente *in vivo*, pueden hidrolizarse de manera enzimática o química para dar los ácidos carboxílicos libres como los compuestos biológicamente activos principalmente. Como ésteres de este tipo se prefieren ésteres alquílicos (C₁-C₄), en los que el grupo alquilo puede ser de cadena lineal o ramificado. Se prefieren especialmente éster metílico, etílico o *terc*-butílico.

- 15 En el contexto de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado, a menos que se especifique de otro modo:

alquilo (C₁-C₄) representa en el contexto de la invención un resto alquilo de 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.

- 20 En el contexto de la presente invención se aplica que para todos los restos que aparecen múltiples veces su significado sea independiente entre sí. Si los restos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los restos pueden estar sustituidos una o varias veces, en tanto que no se especifique lo contrario. Se prefiere una sustitución con uno o con dos o tres sustituyentes iguales o distintos. Se prefiere especialmente la sustitución con uno o con dos sustituyente iguales o distintos.

- 25 Se prefieren en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I), en la que

R^{1A} representa hidrógeno o metilo,

R^{1B} representa hidrógeno,

o

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

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

R^{2B} representa hidrógeno,

o

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

R³ representa flúor, cloro o metilo,

R^{4A} representa metilo,

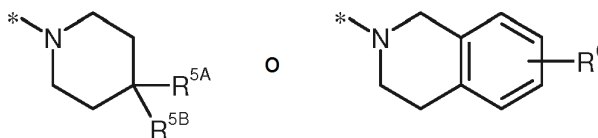
R^{4B} representa trifluorometilo,

o

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

y

A representa un anillo de piperidina opcionalmente sustituido o condensado de fórmula



- 45 en el que
* designa el sitio de unión con el resto de la molécula,

R^{5A} significa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo,
 R^{5B} significa hidrógeno,

o

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

y

R^6 significa hidrógeno o flúor,

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

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

10 R^{1A} , R^{1B} , R^{2A} y R^{2B} en cada caso representan hidrógeno,

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

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

R^{1A} representa metilo,
 R^{1B} representa hidrógeno,

15 o

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

y

R^{2A} y R^{2B} en cada caso representan hidrógeno,

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

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

R^{2A} representa metilo,

y

R^{1A} , R^{1B} y R^{2B} en cada caso representan hidrógeno,

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

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

R^{4A} representa metilo,

y

R^{4B} representa trifluorometilo,

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

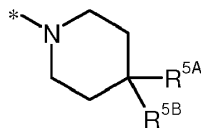
Otra forma de realización especial de la presente invención comprende compuestos de fórmula (I), en la que

R^{4A} y R^{4B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopentilo,

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

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

A representa un anillo de piperidina opcionalmente sustituido de fórmula



en el que

* designa el sitio de unión con el resto de la molécula,

R^{5A} significa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, etilo o ciclopropilo,

R^{5B} significa hidrógeno, o

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

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

Se prefieren especialmente en el contexto de la presente invención compuestos de fórmula (I), en la que

10 R^{1A} representa hidrógeno o metilo,
R^{1B} representa hidrógeno,

o

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

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

R^{2B} representa hidrógeno,

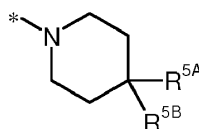
R³ representa flúor o cloro,

R^{4A} representa metilo,

R^{4B} representa trifluorometilo,

y

20 A representa un anillo de piperidina opcionalmente sustituido de fórmula



en el que

* designa el sitio de unión con el resto de la molécula,

R^{5A} significa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o etilo,

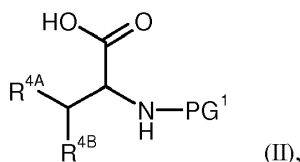
25 R^{5B} significa hidrógeno, o

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

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

30 Las definiciones de restos indicadas en particular en las respectivas combinaciones o combinaciones preferentes de restos se sustituyen, independientemente de las combinaciones respectivas indicadas de los restos, de forma discrecional también por definiciones de restos de otras combinaciones. Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o varios de los intervalos de preferencia mencionados anteriormente.

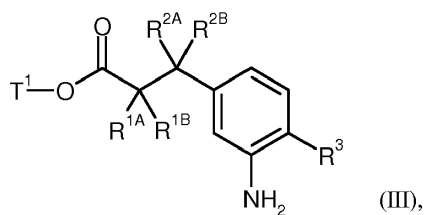
Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, caracterizado porque se acopla un ácido α -aminocarboxílico protegido de fórmula (II)



35 en la que R^{4A} y R^{4B} tienen los significados indicados anteriormente
y

PG¹ representa un grupo protector de amino adecuado tal como por ejemplo aliloxicarbonilo (Alloc), benciloxicarbonilo (Z), *tert*-butoxicarbonilo (Boc) o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc),

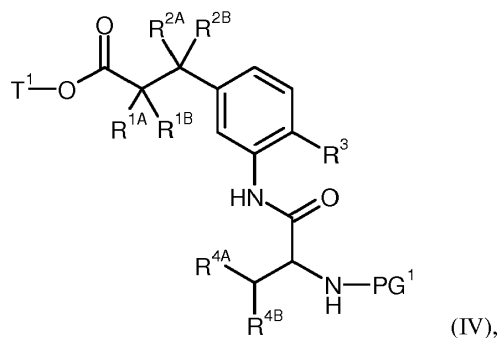
40 en un disolvente inerte con ayuda de un agente de condensación en presencia de una base con una amina de fórmula (III)



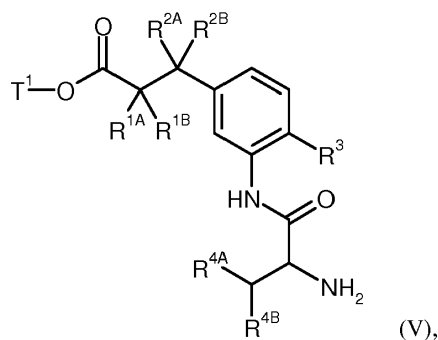
en la que R^{1A}, R^{1B}, R^{2A}, R^{2B} y R³ tienen los significados indicados anteriormente y

T¹ representa alquilo (C₁-C₄) o bencilo,

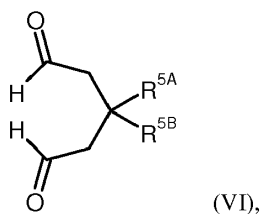
- 5 para dar una amida de ácido carboxílico de fórmula (IV)



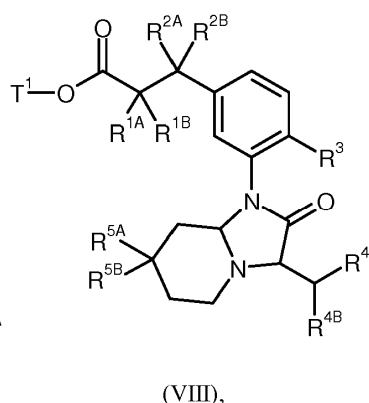
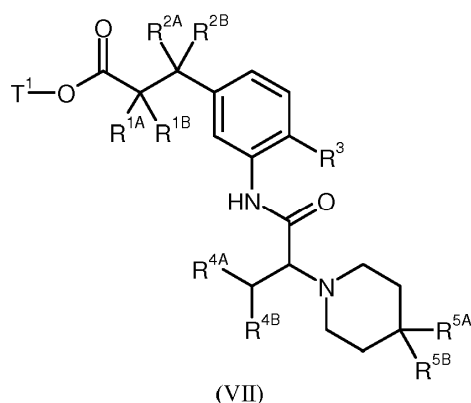
en la que PG¹, R^{1A}, R^{1B}, R^{2A}, R^{2B}, R³, R^{4A}, R^{4B} y T¹ tienen los significados indicados anteriormente, a continuación mediante separación del grupo protector PG¹ se libera el compuesto de amina (V)



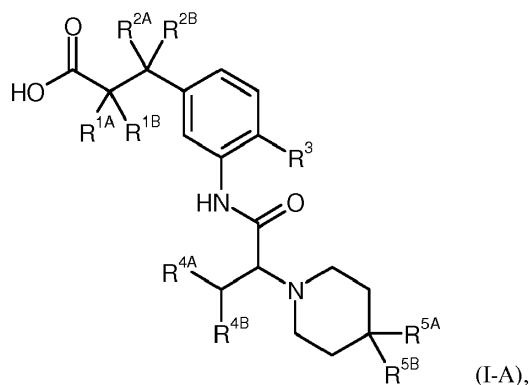
- 10 en el que R^{1A}, R^{1B}, R^{2A}, R^{2B}, R³, R^{4A}, R^{4B} y T¹ tienen los significados indicados anteriormente, éste se hace reaccionar entonces en presencia de un agente de reducción adecuado con un dialdehído de fórmula (VI)



- 15 en la que R^{5A} y R^{5B} tienen los significados indicados anteriormente, para dar una mezcla (con proporciones variables) de los dos productos de ciclación (VII) y (VIII)



en los que R^{1A} , R^{1B} , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^{4A} , R^{4B} , R^{5A} , R^{5B} y T^1 tienen los significados indicados anteriormente, esta mezcla se trata después con un exceso de trietilsilano en ácido trifluoroacético para transformar así también el producto de ciclación “falso” (VIII) en el compuesto objetivo deseado (VII) y finalmente se separa el resto éster T^1 mediante solvólisis básica o ácida o en el caso de que T^1 represente bencilo, también mediante hidrogenólisis con obtención del ácido carboxílico de fórmula (I-A)



en la que R^{1A} , R^{1B} , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^{4A} , R^{4B} , R^{5A} y R^{5B} tienen los significados indicados anteriormente, y eventualmente los compuestos de fórmula (I-A) de acuerdo con la invención así preparados se separan según procedimientos habituales en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se transforman con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

Los disolventes inertes para la etapa de procedimiento (II) + (III) \rightarrow (IV) [acoplamiento de amida] son por ejemplo éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, metil-*tert*-butiléter, 1,2-dimetoxietano, bis-(2-metoxietil)-éter, tetrahidrofurano o 1,4-dioxano, hidrocarburos tales como benceno, tolueno, xileno, pentano, hexano, heptano, ciclohexano o fracciones de petróleo, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, 1,2-dicloroetano, tricloroetileno o clorobenceno, o disolventes apróticos dipolares tales como acetona, acetonitrilo, acetato de etilo, piridina, *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), *N*-metilpirrolidinona (NMP) o *N,N*-dimetilpropilurea (DMPU). Igualmente es posible usar mezclas de tales disolventes. Preferentemente se usa dimetilformamida o una mezcla de dimetilformamida y piridina.

Como agente de condensación para esta reacción de acoplamiento son adecuadas por ejemplo carbodiimidas tales como *N,N*-dietil-, *N,N*-dipropil-, *N,N*-diisopropil-, *N,N*-diclohexilcarbodiimida (DCC) o clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (EDC), derivados de fosgeno tales como *N,N*-carbonildiimidazol (CDI) o cloroformiato de isobutilo, compuestos de 1,2-oxazolio tales como 3-sulfato de 2-etil-5-fenil-1,2-oxazolio o perclorato de 2-*tert*-butil-5-metiloxazolio, compuestos de acilamino tales como 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina, α -cloroenaminas tales como 1-cloro-2-metil-1-dimetilamino-1-propeno, compuestos de fósforo tales como anhídrido de ácido propanofosfónico, cianofosfonato de dietilo, cloruro de bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosforilo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(pirrolidino)fosfonio (PyBOP), o compuestos de uronio tales como tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de 2-(2-oxo-1-(2*H*)-piridil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TPTU), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) o tetrafluoroborato de *O*-(1*H*-6-clorobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TCTU), eventualmente en combinación con otros coadyuvantes tales como 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o *N*-hidroxisuccinimida (HOSu), así como bases carbonatos alcalinos, por ejemplo carbonato de sodio o potasio, o bases de amina terciaria tales como trietilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina, *N,N*-diisopropiletilamina, piridina o 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP). Preferentemente se usa hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) en combinación con piridina.

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

5 Como grupo protector PG¹ en el compuesto (II) son adecuados grupos protectores de amino habituales tal como por ejemplo aliloxicarbonilo (Alloc), benciloxicarbonilo (Z), *tert*-butoxicarbonilo (Boc) o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), seleccionándose el grupo protector PG¹ de modo que las condiciones de su separación en la etapa de procedimiento (IV) → (V) sean compatibles con el resto éster T¹ usado en cada caso del compuesto (III) [véase por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999]. Preferentemente se usa el grupo aliloxicarbonilo o el grupo benciloxicarbonilo. La separación del grupo aliloxicarbonilo se realiza preferentemente con ayuda de dimedona (5,5-dimetilciclohexano-1,3-diona) en presencia del catalizador de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), mientras que el grupo benciloxicarbonilo se separa en general mediante hidrogenación (hidrogenólisis) en presencia de paladio al 5-10 % sobre carbón activo.

15 Como agente de reducción en la etapa de procedimiento (V) + (VI) → (VII) [+ (VIII)] son adecuados borohidruros alcalinos habituales, tales como borohidruro de litio, de sodio o de potasio, cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio. Preferentemente se usa cianoborohidruro de sodio. La reacción se realiza por regla general en presencia de una mezcla de ácido/base, tal como por ejemplo ácido clorhídrico y trietilamina, en un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol o isopropanol. La reacción se realiza dependiendo de la reactividad de los componentes usados en cada caso en general en un intervalo de temperatura de -20 °C a +60 °C.

20 El producto de ciclación "falso" de fórmula (VIII) que se produce en la reacción mediada por borohidruro de amina (V) y dialdehído (VI) en proporciones variables puede transformarse mediante reducción posterior con trietilsilano en ácido trifluoroacético como disolvente igualmente en el producto de ciclación deseado de fórmula (VII) [véase por ejemplo D.N. Kursanov *et al.*, *Synthesis* 1974, 633-651; U. Rosentreter, *Synthesis* 1985, 210-212], de manera que puede conseguirse como resultado un rendimiento más alto de (VII). Esta transformación puede realizarse eventualmente tras la separación previa de los dos productos de ciclación (VII) y (VIII) o ésta puede realizarse ventajosamente, usando un exceso de trietilsilano, directamente con la mezcla de productos purificada, obtenida de la reacción de ciclación.

30 La separación del grupo éster T¹ en la etapa de procedimiento (VII) → (I-A) se realiza según procedimientos habituales, tratándose el éster en un disolvente inerte con un ácido o una base, transformándose en la última variante la sal producida en primer lugar, mediante la acción posterior de un ácido, en el ácido carboxílico libre. En el caso de los ésteres *tert*-butílicos se realiza la separación de éster preferentemente con ácidos. Los ésteres bencilícos se separan preferentemente mediante hidrogenación (hidrogenólisis) en presencia de un catalizador adecuado, tal como por ejemplo paladio sobre carbón activo.

35 Como disolventes inertes son adecuados para estas reacciones agua o los disolventes orgánicos habituales para una separación de éster. A esto pertenecen preferentemente alcoholes tales como metanol, etanol, *n*-propanol, isopropanol, *n*-butanol o *tert*-butanol, o éteres tales como dietiléter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano, u otros disolventes tales como acetona, ácido acético, diclorometano, *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Igualmente es posible usar mezclas de estos disolventes. En el caso de una hidrólisis de éster básica se usan preferentemente mezclas de agua con dioxano, tetrahidrofurano, metanol y/o etanol. En el caso de la reacción con ácido trifluoroacético se usa preferentemente diclorometano y en el caso de la reacción con cloruro de hidrógeno preferentemente tetrahidrofurano, dietiléter, dioxano, ácido acético y/o agua.

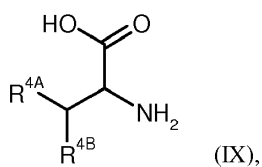
40 Como bases son adecuadas las bases inorgánicas habituales. A ello pertenecen particularmente hidróxidos alcalinos o alcalinotérreos tales como por ejemplo hidróxido de litio, sodio, potasio o bario, o carbonatos alcalinos o alcalinotérreos tales como carbonato de sodio, potasio o calcio. Se prefieren hidróxido de litio, sodio o potasio.

45 Como ácidos son adecuados para la separación del éster en general ácido sulfúrico, cloruro de hidrogeno/ácido clorhídrico, bromuro de hidrogeno/ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido trifluorometanosulfónico o sus mezclas eventualmente con la adición de agua. Se prefieren cloruro de hidrogeno o ácido trifluoroacético en el caso del éster *tert*-butílico y ácido clorhídrico o ácido sulfúrico en el caso del éster metílico o etílico.

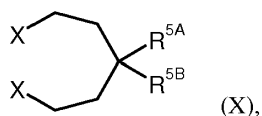
La separación del éster se realiza en general en un intervalo de temperatura de -20 °C a +100 °C, preferentemente a de 0 °C a +60 °C.

50 En el caso de que el grupo éster T¹ en (VII) o bien (VIII) represente *tert*-butilo, se realiza en las condiciones del tratamiento anteriormente descrito de (VIII) o de la mezcla de (VII) y (VIII) con trietilsilano y ácido trifluoroacético al mismo tiempo también una separación de este grupo éster, de modo que se obtiene directamente en este caso el compuesto de fórmula (I-A) de acuerdo con la invención.

55 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención pueden prepararse eventualmente también debido a que se alquila un ácido α -aminocarboxílico de fórmula (IX)



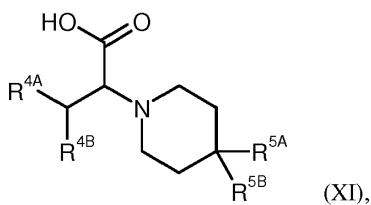
en la que R^{4A} y R^{4B} tienen los significados indicados anteriormente,
 en un disolvente inerte en presencia de una base con un compuesto de fórmula (X)



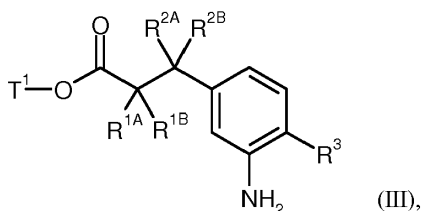
5 en la que R^{5A} y R^{5B} tienen los significados indicados anteriormente

y

X representa un grupo saliente adecuado tal como por ejemplo cloro, bromo, yodo, mesilato, tosilato o triflato,
 para dar un compuesto de fórmula (XI)



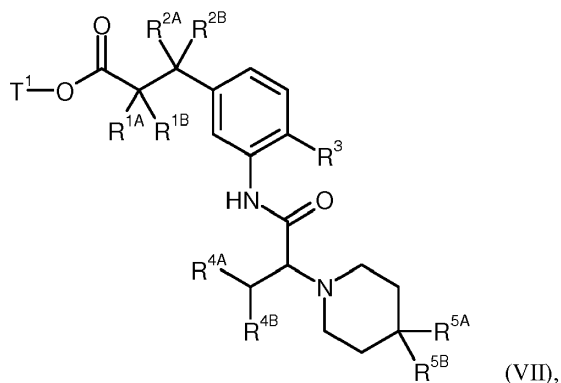
10 en la que R^{4A}, R^{4B}, R^{5A} y R^{5B} tienen los significados indicados anteriormente,
 éste se acopla a continuación en un disolvente inerte con ayuda de un agente de condensación en presencia de una
 base con una amina de fórmula (III)



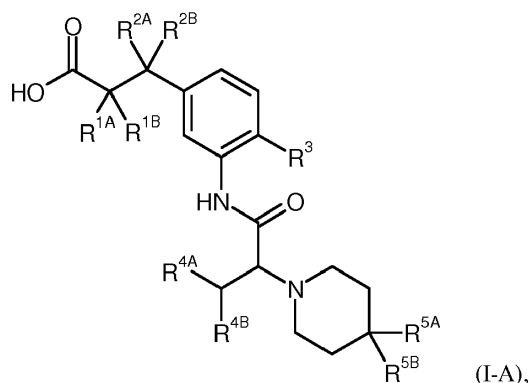
15 en la que R^{1A}, R^{1B}, R^{2A}, R^{2B} y R³ tienen los significados indicados anteriormente
 y

T¹ representa alquilo (C₁-C₄) o bencilo,

para dar una amida de ácido carboxílico de fórmula (VII)



20 en la que R^{1A}, R^{1B}, R^{2A}, R^{2B}, R³, R^{4A}, R^{4B}, R^{5A}, R^{5B} y T¹ tienen los significados indicados anteriormente,
 y se separa el resto éster T¹ entonces, tal como se ha descrito anteriormente, con obtención del ácido carboxílico de
 fórmula (I-A)

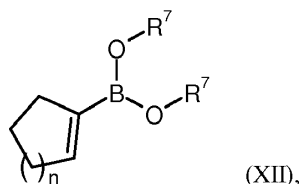


en la que R^{1A}, R^{1B}, R^{2A}, R^{2B}, R³, R^{4A}, R^{4B}, R^{5A} y R^{5B} tienen los significados indicados anteriormente.

5 La reacción de alquilación (IX) + (X) → (XI) se realiza preferentemente en agua o en mezclas de agua con disolventes orgánicos miscibles con agua, tales como metanol, etanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido. Como base son adecuados en particular hidróxidos alcalinos, tal como por ejemplo hidróxido de litio, sodio o potasio o carbonatos alcalinos o alcalinotérreos, tales como carbonato de litio, sodio, potasio, calcio o cesio. Preferentemente se usa hidróxido de sodio o potasio. La reacción se realiza en general en un intervalo de temperatura de +50 °C a +150 °C, preferentemente a de +80 °C a +120 °C.

10 La reacción de acoplamiento (XI) + (III) → (VII) se realiza en condiciones análogas tal como se han descrito anteriormente para la reacción (II) + (III) → (IV).

15 Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, en la que R^{4A} y R^{4B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclobutilo o ciclopentilo, pueden prepararse también debido a que se hace reaccionar un ácido cicloalqueniilborónico o éster de ácido cicloalqueniilborónico de fórmula (XII)



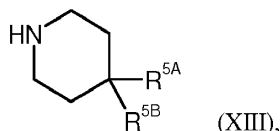
en la que

n representa el número 0 o 1

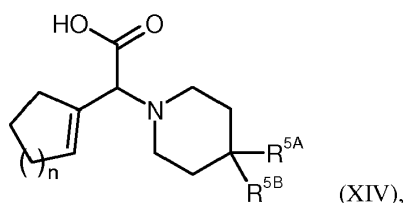
y

20 R⁷ representa hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) o los dos restos R⁷ están enlazados entre sí y juntos forman un puente de -(CH₂)₂-, -C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-, -(CH₂)₃- o -CH₂-C(CH₃)₂-CH₂-,

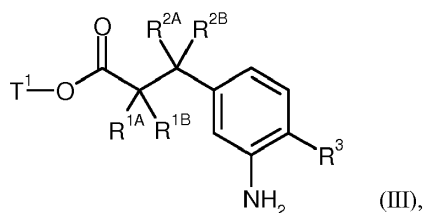
en presencia de una base con ácido glioxálico [OHC-COOH] y un derivado de piperidina de fórmula (XIII)



25 en la que R^{5A} y R^{5B} tienen los significados indicados anteriormente, para dar un ácido α-piperidinocarboxílico de fórmula (XIV)



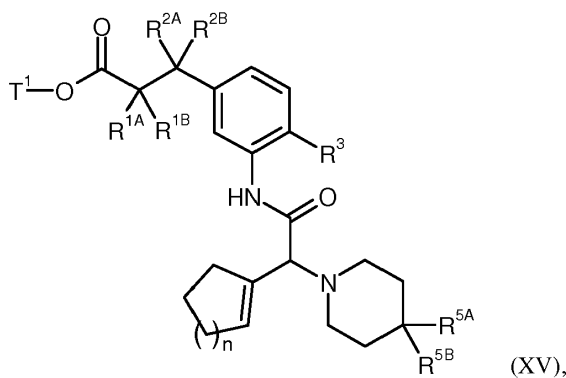
en la que n , R^{5A} y R^{5B} tienen los significados indicados anteriormente, éste se acopla a continuación en un disolvente inerte con ayuda de un agente de condensación en presencia de una base con una amina de fórmula (III)



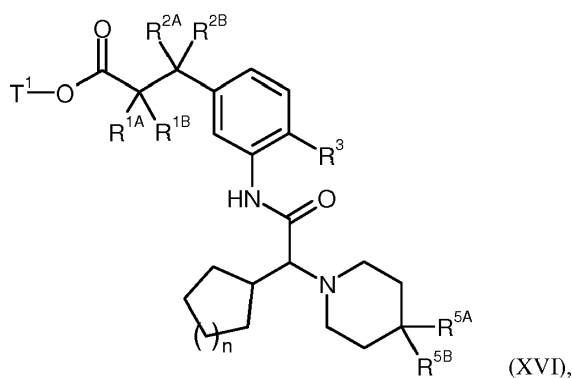
5 en la que R^{1A} , R^{1B} , R^{2A} , R^{2B} y R^3 tienen los significados indicados anteriormente y

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

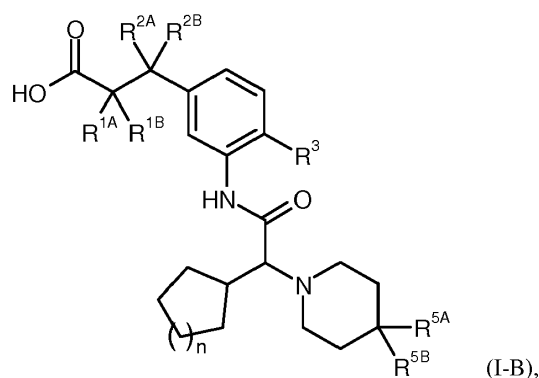
para dar una amida de ácido carboxílico de fórmula (XV)



10 en la que n , R^{1A} , R^{1B} , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^{5A} , R^{5B} y T^1 tienen los significados indicados anteriormente, después se hidrogena en presencia de un catalizador adecuado de paladio o platino para dar un compuesto de fórmula (XVI)



15 en la que n , R^{1A} , R^{1B} , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^{5A} , R^{5B} y T^1 tienen los significados indicados anteriormente, y finalmente se separa el resto éster T^1 mediante solvólisis básica o ácida con obtención del ácido carboxílico de fórmula (I-B)



en la que n , R^{1A} , R^{1B} , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^{5A} y R^{5B} tienen los significados indicados anteriormente.

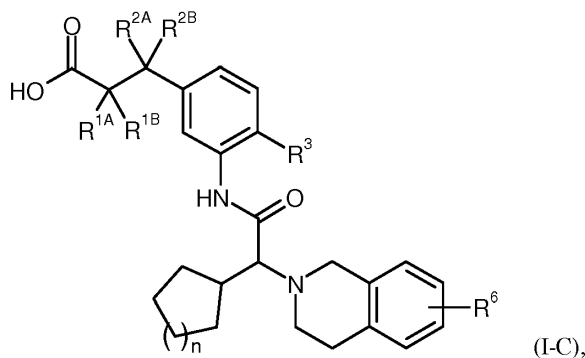
5 La preparación del ácido α -piperidinocarboxílico (XIV) partiendo del boronato de cicloalquenilo (XII), ácido glioxálico y el derivado de piperidina (XIII) se realiza de acuerdo con un procedimiento descrito en la bibliografía [véase N.A. Petasis y I.A. Zavalov, J. Am. Chem. Soc. 119, 445-446 (1997)]. Es ventajosa según esto la adición de una base de amina terciaria tal como por ejemplo trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina.

10 La hidrogenación (XV) \rightarrow (XVI) se realiza por regla general bajo una atmósfera de hidrógeno estacionaria con presión normal o ligeramente elevada. Como catalizador son adecuados en particular paladio o platino sobre carbón activo (como materiales de soporte) u óxido de platino(IV). La reacción se realiza en un disolvente inerte habitual para tales fines tal como por ejemplo metanol, etanol, tetrahidrofurano o acetato de etilo.

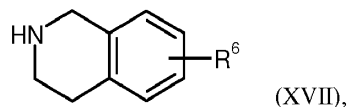
En el caso de que el grupo éster T^1 en (XV) represente bencilo, se realiza en las condiciones de hidrogenación al mismo tiempo también una separación de este grupo éster, de modo que se obtiene directamente en este caso el compuesto de fórmula (I-B) de acuerdo con la invención.

15 La reacción de acoplamiento (XIV) + (III) \rightarrow (XV) y la separación del éster (XVI) \rightarrow (I-B) se realizan en condiciones análogas tal como se han descrito anteriormente para las reacciones (II) + (III) \rightarrow (IV) o bien (VII) \rightarrow (I-A).

Los compuestos de fórmula (I-C) de acuerdo con la invención



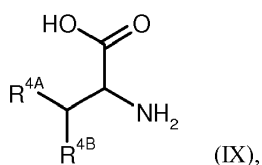
20 en la que n , R^{1A} , R^{1B} , R^{2A} , R^{2B} , R^3 y R^6 tienen los significados indicados anteriormente, pueden prepararse de manera análoga, usándose en la secuencia de reacción descrita anteriormente en lugar del derivado de piperidina (XIII) una 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina de fórmula (XVII)



en la que R^6 tiene el significado indicado anteriormente.

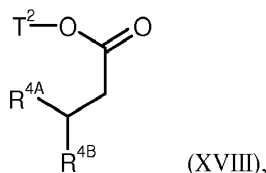
25 Los compuestos de fórmulas (I-A), (I-B) y (I-C), que pueden prepararse según los procedimientos descritos anteriormente, representan en cada caso cantidades parciales de los compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con la invención.

Los productos intermedios de ácido α -aminocarboxílico de fórmula (IX)



en la que R^{4A} y R^{4B} tienen los significados indicados anteriormente, pueden obtenerse en parte comercialmente o se han descrito como tales en la bibliografía, o pueden prepararse según procedimientos conocidos por ejemplo debido a que se desprotona un éster de ácido carboxílico β,β -disustituido de fórmula (XVIII)

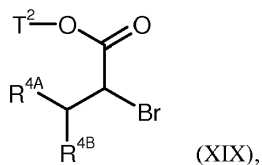
5



en la que R^{4A} y R^{4B} tienen los significados indicados anteriormente y

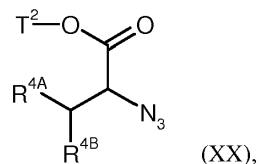
T^2 representa alquilo (C₁-C₄) o bencilo,

10 en un disolvente inerte con ayuda de una base en posición α , se transforma en el correspondiente éster de sililenol (cetenacetil) y entonces se broma con *N*-bromosuccinimida para dar el derivado de α -bromo de fórmula (XIX)

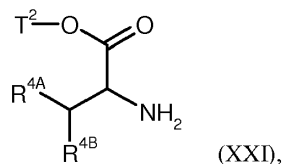


en la que R^{4A} , R^{4B} y T^2 tienen los significados indicados anteriormente, a continuación se hace reaccionar con azida sódica para dar el compuesto de fórmula (XX)

15

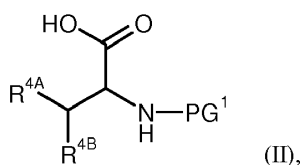


en la que R^{4A} , R^{4B} y T^2 tienen los significados indicados anteriormente, éste se reduce mediante hidrogenación catalítica para dar el éster de α -aminoácido de fórmula (XXI)



20 en la que R^{4A} , R^{4B} y T^2 tienen los significados indicados anteriormente, y finalmente se separa el resto éster T^2 mediante solvólisis básica o ácida o en el caso de que T^2 represente bencilo, también mediante hidrogenólisis con obtención del ácido α -aminocarboxílico (IX).

Los productos intermedios de ácido α -aminocarboxílico protegidos de fórmula (II)



25 en la que R^{4A} y R^{4B} tienen los significados indicados anteriormente y

PG¹ representa un grupo protector de amino tal como por ejemplo aliloxicarbonilo (Alloc), benciloxicarbonilo (Z), *tert*-butoxicarbonilo (Boc) o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc),

son accesibles de manera sencilla mediante introducción del respectivo grupo protector PG¹ en la etapa del ácido α -aminocarboxílico (IX) o del correspondiente éster (XXI) (con posterior separación del resto T²).

5 Para la α -desprotonación del éster de ácido carboxílico (XVIII) son adecuadas en particular bases no nucleófilas, bases fuertes tal como por ejemplo *tert*-butilato de sodio o potasio, hidruro de sodio o potasio, diisopropilamida de litio o bis(trimetilsilil)amida de litio, sodio o potasio; preferentemente se usa diisopropilamida de litio. Como disolventes inertes se usan habitualmente éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, metil-*tert*-butiléter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o bis-(2-metoxietil)-éter.

10 Tras la transformación *in situ* del éster desprotonado en el éster de silenol mediante adición de cloruro de trimetilsililo se realiza la bromación para dar (XIX) preferentemente por medio de *N*-bromosuccinimida (NBS). La secuencia de reacción se realiza ventajosamente como procedimiento en un solo recipiente y tiene lugar en general en un intervalo de temperatura de -80 °C a +25 °C.

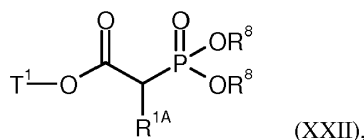
15 La reacción de sustitución para dar el compuesto de azida (XX) se realiza según procedimientos convencionales, por ejemplo mediante tratamiento con azida de sodio en un disolvente aprótico dipolar tal como *N,N*-dimetilformamida. La reducción posterior para dar el éster de α -aminoácido (XXI) se realiza preferentemente mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio sobre carbón activo en un disolvente alcohólico tal como metanol o etanol.

20 La separación del grupo éster T² en la etapa de procedimiento (XXI) \rightarrow (IX) se realiza de manera análoga, tal como se ha descrito anteriormente para el resto éster T¹. En el caso de que el grupo éster T² en (XX) represente bencilo, se realiza en las condiciones de la hidrogenación (XX) \rightarrow (XXI) también en este caso una separación simultánea de este grupo éster, de modo que el compuesto objetivo (IX) se obtiene directamente.

La introducción del grupo protector PG¹ en la etapa del ácido α -aminocarboxílico (IX) o del correspondiente éster (XXI) se realiza según procedimientos habituales generales [véase por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999].

25 Los productos intermedios de fórmula (III) pueden prepararse dependiendo de su patrón de sustitución por ejemplo debido a que o bien

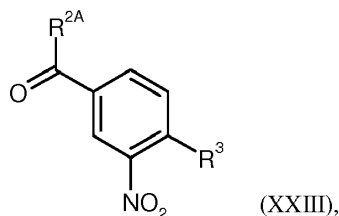
[A-1] se hace reaccionar un éster de ácido fosfonoacético de fórmula (XXII)



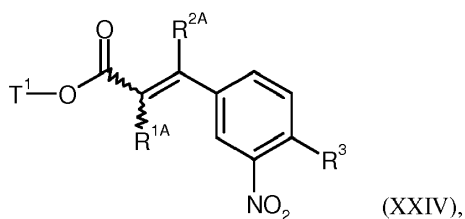
30 en la que R^{1A} y T¹ tienen los significados indicados anteriormente y

R⁸ representa alquilo (C₁-C₄),

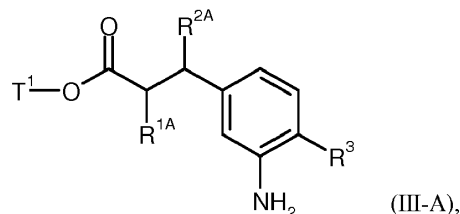
en un disolvente inerte en una reacción de olefinación inducida por bases con un compuesto de 3-nitrobenzoílo de fórmula (XXIII)



35 en la que R^{2A} y R³ tienen los significados indicados anteriormente, para dar un compuesto de fórmula (XXIV)



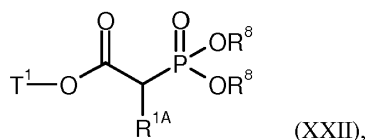
en la que R^{1A}, R^{2A}, R³ y T¹ tienen los significados indicados anteriormente, y éste se hidrogena entonces en presencia de un catalizador de paladio o de platino adecuado para dar un éster de ácido 3-(3-aminofenil)propiónico de fórmula (III-A)



5

en la que R^{1A}, R^{2A}, R³ y T¹ tienen los significados indicados anteriormente,

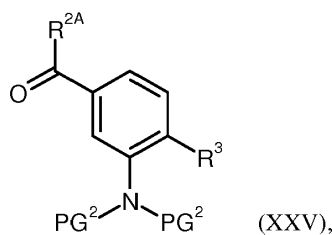
[A-2] se hace reaccionar un éster de ácido fosfonoacético de fórmula (XXII)



10 en la que R^{1A} y T¹ tienen los significados indicados anteriormente y

R⁸ representa alquilo (C₁-C₄),

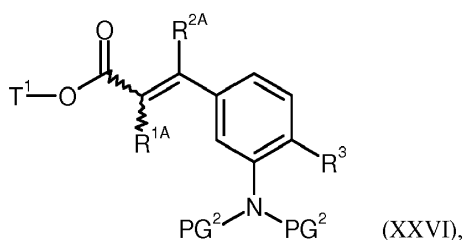
en un disolvente inerte en una reacción de olefinación inducida por bases con un compuesto de 3-aminobenzóilo protegido de fórmula (XXV)



15

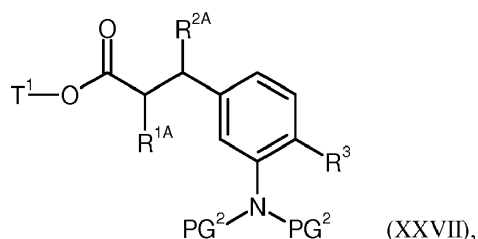
en la que R^{2A} y R³ tienen los significados indicados anteriormente y

PG² representa bencilo o 4-metoxibencilo como grupo protector de amino inerte, para dar un compuesto de fórmula (XXVI)

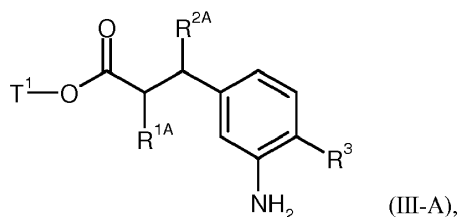


20

en la que PG², R^{1A}, R^{2A}, R³ y T¹ tienen los significados indicados anteriormente, éste entonces o bien (i) se reduce con magnesio en metanol para dar un compuesto de fórmula (XXVII)



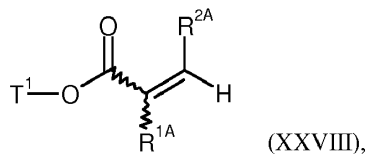
en la que PG^2 , R^{1A} , R^{2A} , R^3 y T^1 tienen los significados indicados anteriormente, y a continuación se separan los grupos protectores de amino PG^2 según procedimientos habituales mediante hidrogenólisis o por vía oxidativa con obtención del éster de ácido 3-(3-aminofenil)propiónico de fórmula (III-A)



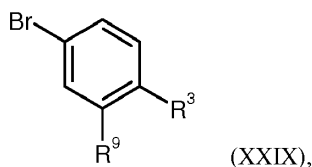
5 en la que R^{1A} , R^{2A} , R^3 y T^1 tienen los significados indicados anteriormente, o (ii) se transforma el compuesto de fórmula (XXVI) en un procedimiento de una sola etapa mediante hidrogenación en presencia de un catalizador de paladio o de platino adecuado en el éster de ácido 3-(3-aminofenil)propiónico de fórmula (III-A),

10 o

[B] se acopla un derivado de éster de ácido acrílico de fórmula (XXVIII)



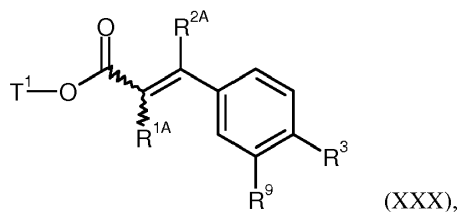
en la que R^{1A} , R^{2A} y T^1 tienen los significados indicados anteriormente, en un disolvente inerte con catálisis con paladio con un bromuro de 3-amino- o 3-nitrofenilo de fórmula (XXIX)



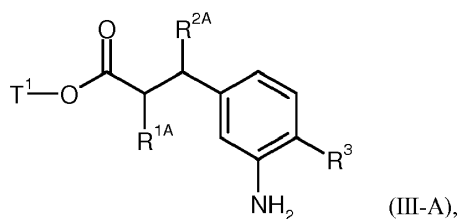
15 en la que R^3 tiene el significado indicado anteriormente y

R^9 representa amino o nitro,

para dar un compuesto de fórmula (XXX)



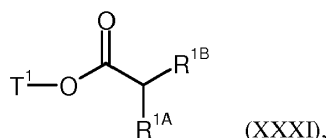
20 en la que R^{1A} , R^{2A} , R^3 , R^9 y T^1 tienen los significados indicados anteriormente, y éste se reduce entonces con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio o de platino adecuado o en el caso de que R^9 represente amino, como alternativa con magnesio en metanol para dar el éster de ácido 3-(3-aminofenil)propiónico de fórmula (III-A)



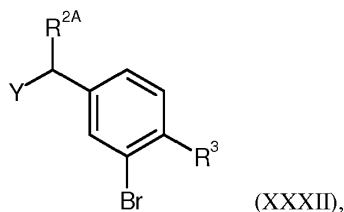
en la que R^{1A} , R^{2A} , R^3 y T^1 tienen los significados indicados anteriormente,

[C] se alquila un éster de ácido carboxílico de fórmula (XXXI)

5



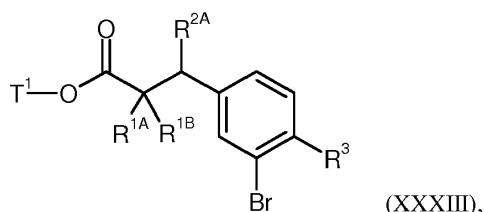
en la que R^{1A} , R^{1B} y T^1 tienen los significados indicados anteriormente,
en un disolvente inerte tras la α -desprotonación con un compuesto de 3-bromobencilo de fórmula (XXXII)



10

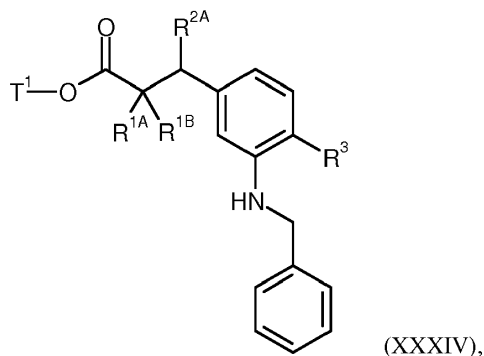
en la que R^{2A} y R^3 tienen los significados indicados anteriormente

Y representa un grupo saliente adecuado tal como cloro, bromo, yodo, mesilato, triflato o tosilato,
para dar un compuesto de fórmula (XXXIII)



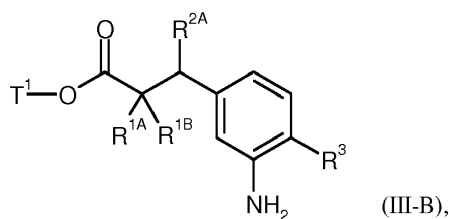
en la que R^{1A} , R^{1B} , R^{2A} , R^3 y T^1 tienen los significados indicados anteriormente,

15 a continuación se hace reaccionar con bencilamina en presencia de una base y de un catalizador de paladio para dar un compuesto de fórmula (XXXIV)



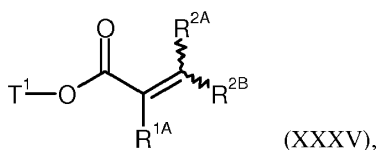
en la que R^{1A} , R^{1B} , R^{2A} , R^3 y T^1 tienen los significados indicados anteriormente,
y se separa el grupo *N*-bencilo entonces mediante hidrogenólisis con obtención de un éster de ácido 3-(3-aminofenil)propiónico de fórmula (III-B)

20



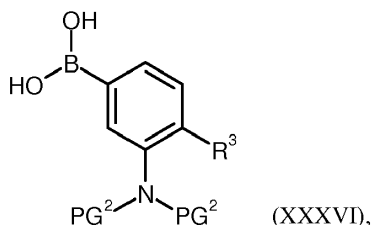
en la que R^{1A}, R^{1B}, R^{2A}, R³ y T¹ tienen los significados indicados anteriormente,

[D] se hace reaccionar un éster de ácido acrílico de fórmula (XXXV)



5

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

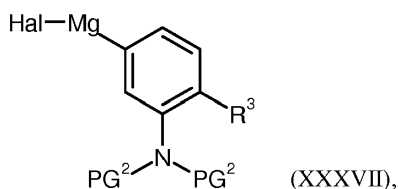


10

en la que R³ tiene el significado indicado anteriormente y

PG² representa bencilo o 4-metoxibencilo como grupo protector de amino inerte,

o (ii) con catálisis con cobre(I) con un compuesto de fenilmagnesio de fórmula (XXXVII)

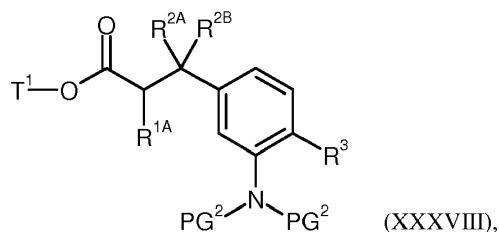


15

en la que PG² y R³ tienen los significados indicados anteriormente y

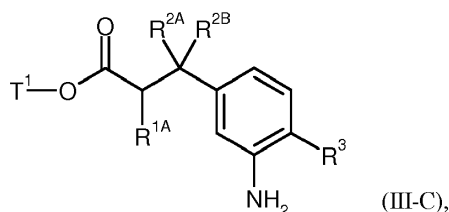
Hal representa cloro o bromo,

para dar un compuesto de fórmula (XXXVIII)



20

en la que PG², R^{1A}, R^{2A}, R^{2B}, R³ y T¹ tienen los significados indicados anteriormente, y a continuación se separan los grupos protectores de amino PG² según procedimientos habituales mediante hidrogenólisis o por vía oxidativa con obtención de un éster de ácido 3-(3-aminofenil)propiónico de fórmula (III-C)



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

5 Para la desprotonación del fosfonoéster (XXII) en las reacciones de olefinación (XXII) + (XXIII) → (XXIV) y (XXII) + (XXV) → (XXVI) [reacción de Horner-Wittig] son adecuadas en particular bases fuertes, no nucleófilas tal como por ejemplo hidruro de sodio o potasio, bis(trimetilsilil)amida de litio, de sodio o de potasio o diisopropilamida de litio; preferentemente se usa hidruro de sodio. Como disolvente inerte se usan en esta reacción preferentemente éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, metil-*terc*-butiléter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o bis-(2-metoxietil)-éter, eventualmente en mezcla con *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido o hidrocarburos tales como pentano, hexano o heptano. La reacción se realiza habitualmente en un intervalo de temperatura de -20 °C a +40 °C.

10 La hidrogenación en las etapas de procedimiento (XXIV) → (III-A), (XXVI) → (III-A) y (XXX) → (III-A) se realiza por regla general bajo una atmósfera de hidrógeno estacionaria con presión normal o elevada. Como catalizador se usa según esto preferentemente paladio o platino sobre carbón activo (como material de soporte). La separación del (de los) grupo(s) protector(es) de amino en las transformaciones (XXVII) → (III-A), (XXXIV) → (III-B) y (XXXVIII) → (III-C) se realiza habitualmente mediante hidrogenólisis según el mismo procedimiento; en el caso de que PG^2 en (XXVII) o bien (XXXVIII) represente 4-metoxibencilo, puede realizarse esto como alternativa también por vía oxidativa, por ejemplo con ayuda de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) o nitrato de cerio(IV) y amonio.

Como catalizador de paladio para la reacción (XXVIII) + (XXIX) → (XXX) [reacción de Heck] se usa preferentemente acetato de paladio(II) o tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), en cada caso en combinación con un ligando de fosfina tal como por ejemplo tri-*terc*-butilfosfina, trifenilfosfina o tri-2-tolilfosfina.

20 Para la α -desprotonación del éster de ácido carboxílico (XXXI) en la reacción de alquilación (XXXI) + (XXXII) → (XXXIII) son adecuadas en particular bases fuertes, no nucleófilas tal como por ejemplo *terc*-butilato de sodio o potasio, hidruro de sodio o potasio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio, de sodio o de potasio, o *n*-, *sec*- o *terc*-butil-litio; preferentemente se usa diisopropilamida de litio o *n*-butil-litio. Como disolvente inerte se usan en esta reacción preferentemente éteres tales como dietiléter, diisopropiléter, metil-*terc*-butiléter, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano o bis-(2-metoxietil)-éter, eventualmente en mezcla con *N,N*-dimetilformamida o hidrocarburos tales como pentano, hexano o heptano. La reacción se realiza habitualmente en un intervalo de temperatura de -80 °C a +25 °C.

30 Para la transformación (XXXIII) → (XXXIV) [acoplamiento de Buchwald-Hartwig con bencilamina] se usa preferentemente tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) como catalizador en compuesto con (\pm)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo como ligandos de fosfina y *terc*-butilato de sodio o potasio como base [véase por ejemplo J. P. Wolfe y S. L. Buchwald, *Organic Syntheses*, Coll. vol. 10, 423 (2004), Vol. 78, 23 (2002)].

35 Las reacciones de acoplamiento (XXXV) + (XXXVI) → (XXXVIII) y (XXXV) + (XXXVII) → (XXXVIII) se realizan de acuerdo con procedimientos descritos en la bibliografía [véase por ejemplo N. Miyaura *et al.*, *Organometallics* 16, 4229 (1997); T. Hayashi, *Synlett*, Special Issue 2001, 879-887; P. Knochel *et al.*, *Tetrahedron* 56, 2727-2731 (2000), *Angew. Chem.* 120, 6907-6911 (2008)].

Las reacciones descritas anteriormente pueden realizarse con presión normal, con presión elevada o con presión reducida (por ejemplo en el intervalo de 50 kPa a 500 kPa); en general se trabaja en cada caso con presión normal.

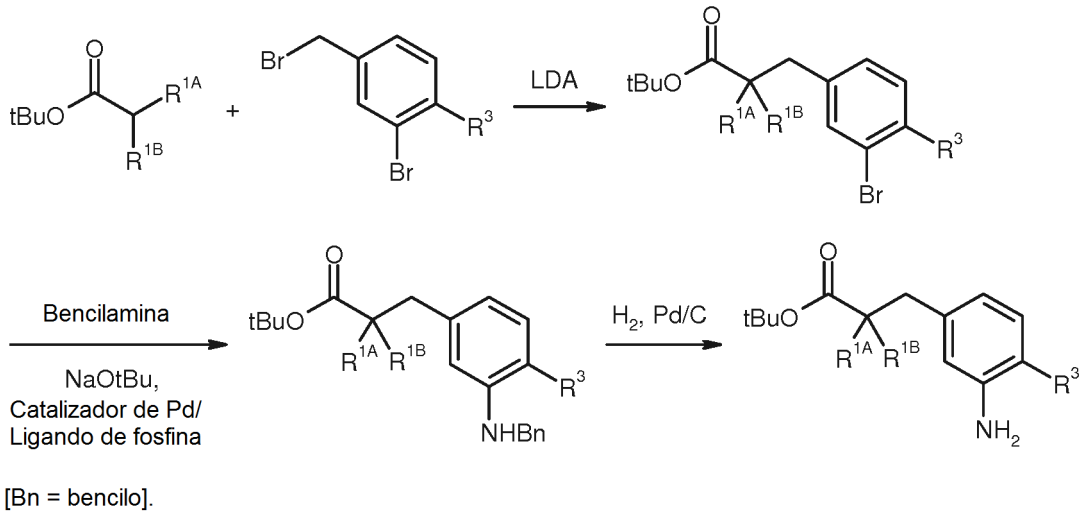
40 Una separación de los compuestos de acuerdo con la invención en los correspondientes enantiómeros y/o diastereómeros puede realizarse eventualmente, dependiendo de la conveniencia, también ya en la etapa de los compuestos (II), (III), (IV), (V), (VII), (IX), (XI), (XIV), (XV), (XVI), (XXI), (XXVII), (XXXIII), (XXXIV) y/o (XXXVIII), que entonces se hacen reaccionar posteriormente en forma separada de manera correspondiente a las secuencias de procedimiento descritas anteriormente. Una separación de este tipo de los estereoisómeros puede realizarse según procedimientos habituales, conocidos por el experto. En el contexto de la presente invención se usan preferentemente procedimientos cromatográficos en fases de separación aquirales o quirales; en el caso de ácidos carboxílicos como productos intermedios o finales puede realizarse como alternativa también una separación a través de sales diastereoméricas.

50 Los compuestos de fórmulas (VI), (X), (XII), (XIII), (XVII), (XVIII), (XXII), (XXIII), (XXV), (XXVIII), (XXIX), (XXXI), (XXXII), (XXXV), (XXXVI) y (XXXVII) o bien pueden obtenerse comercialmente o se han descrito como tales en la bibliografía, o pueden prepararse de manera sabida para el experto de acuerdo con procedimientos publicados en la bibliografía. Numerosas instrucciones detalladas así como indicaciones bibliográficas para la preparación de los materiales de partida se encuentran también en la parte experimental en la sección para la preparación de los

compuestos de partida y productos intermedios.

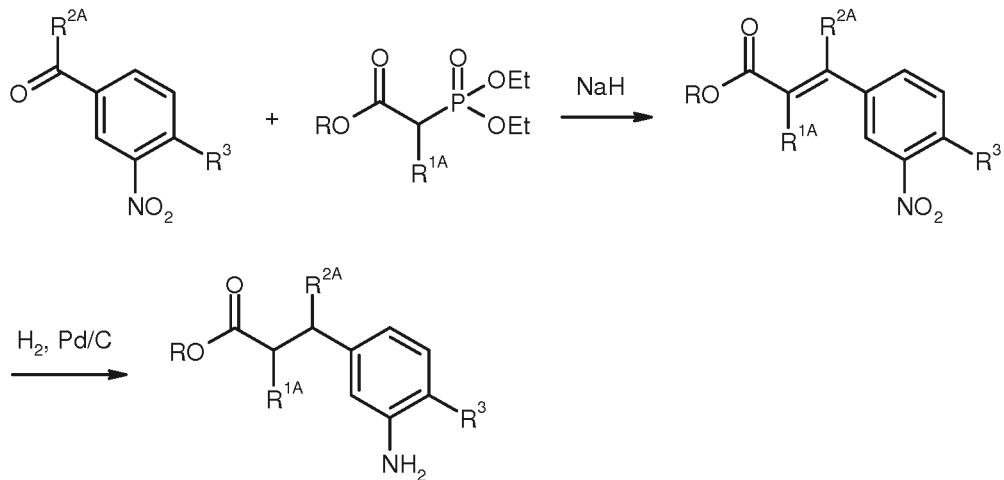
La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención puede ilustrarse a modo de ejemplo mediante los siguientes esquemas de reacción:

Esquema 1

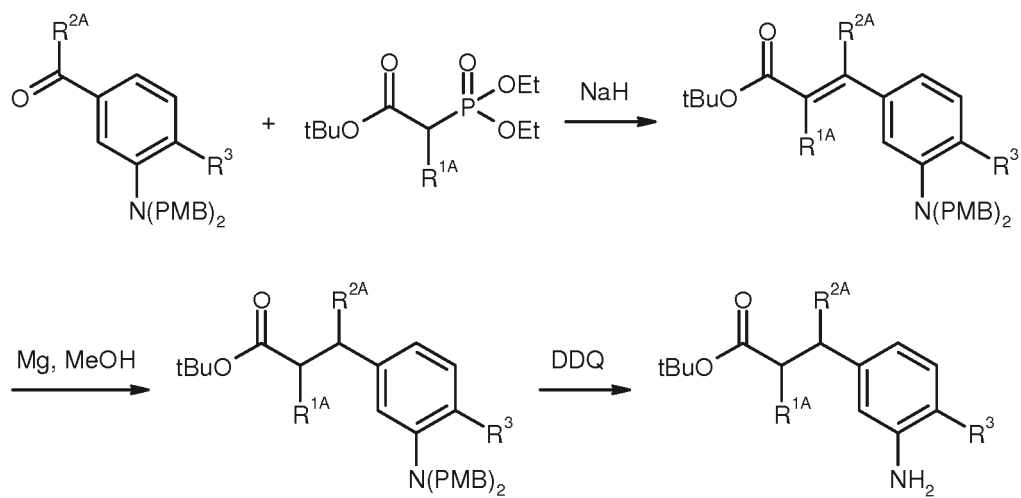


5

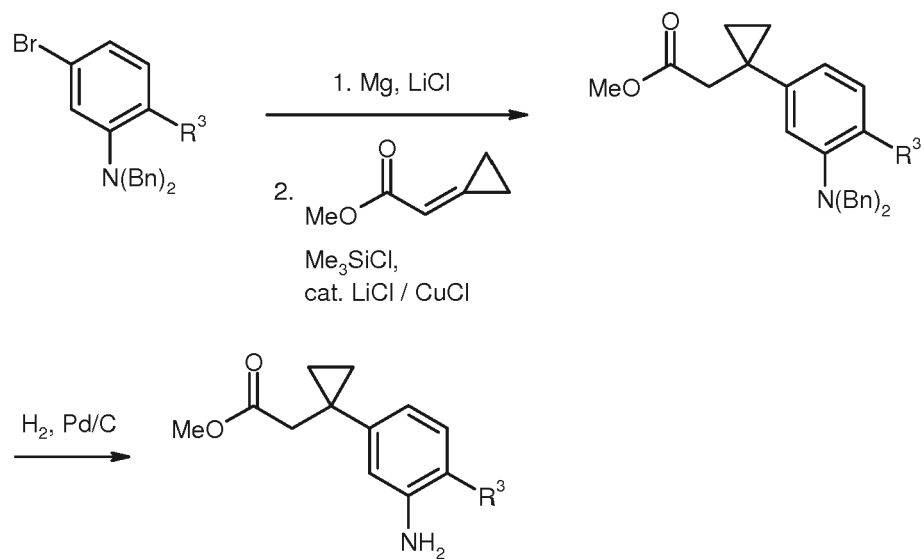
Esquema 2a



[R = etilo o *terc*-butilo].

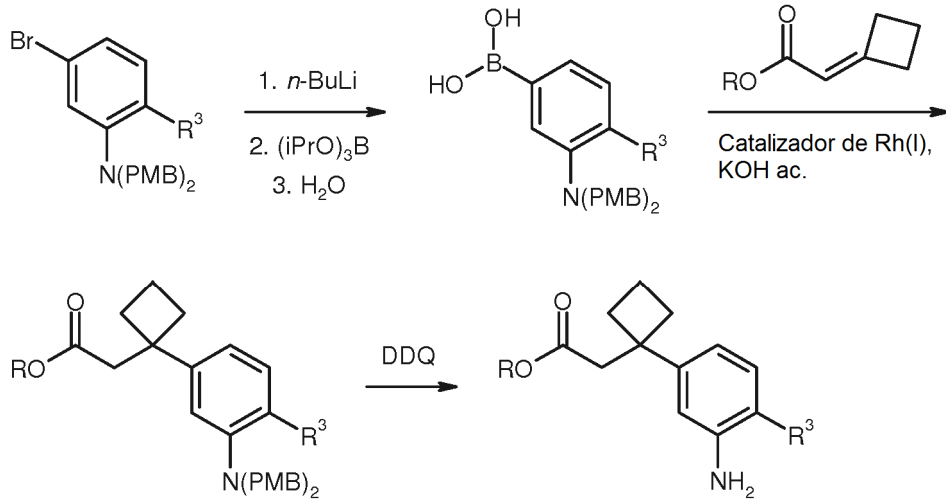
Esquema 2b

[PMB = 4-metoxibencilo].

Esquema 3

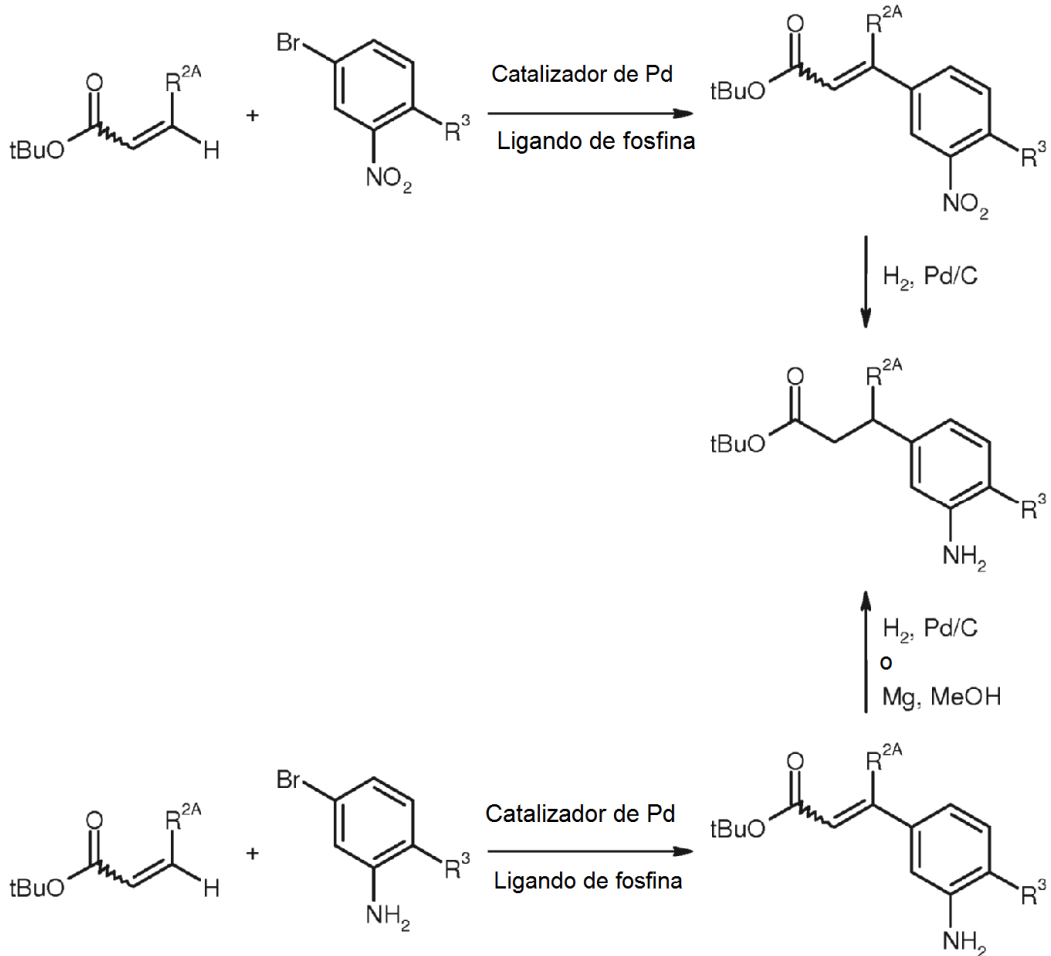
[Bn = bencilo].

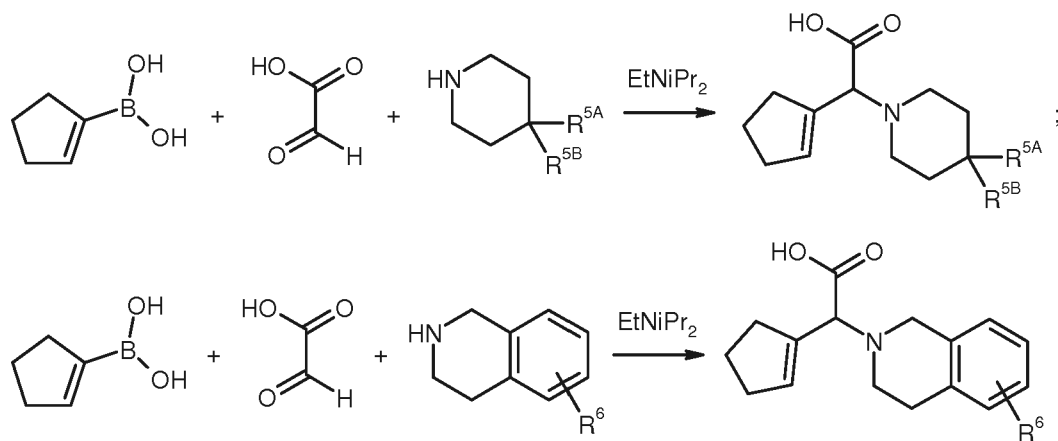
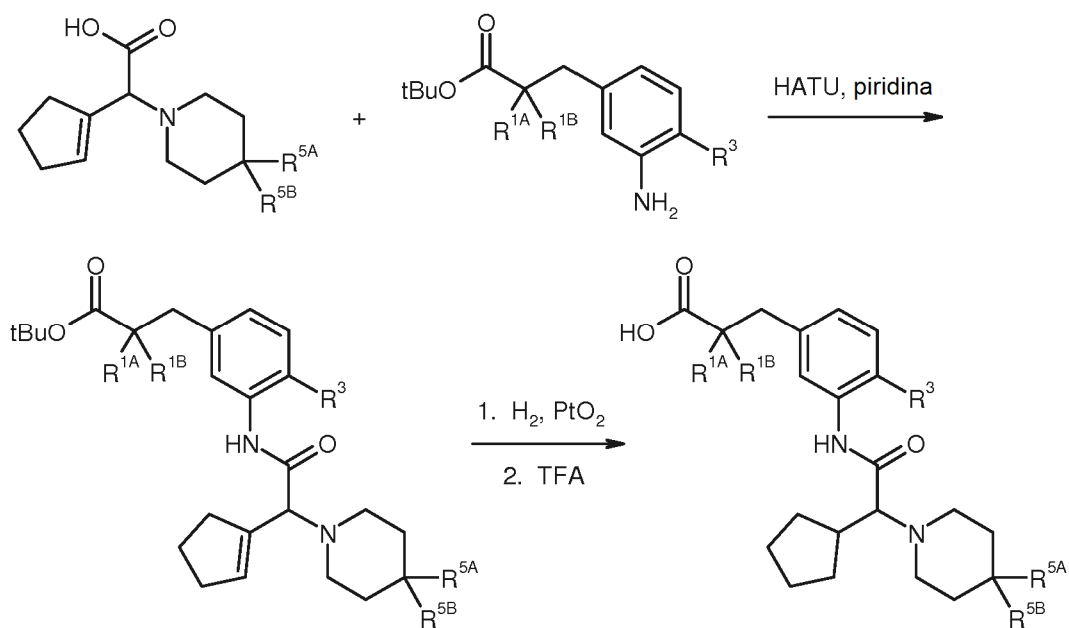
Esquema 4

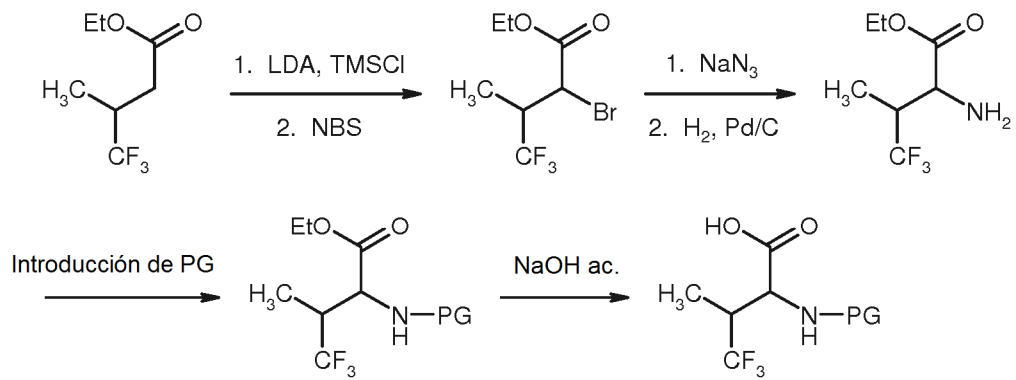


[PMB = 4-metoxibencilo; R = metilo o bencilo].

Esquema 5

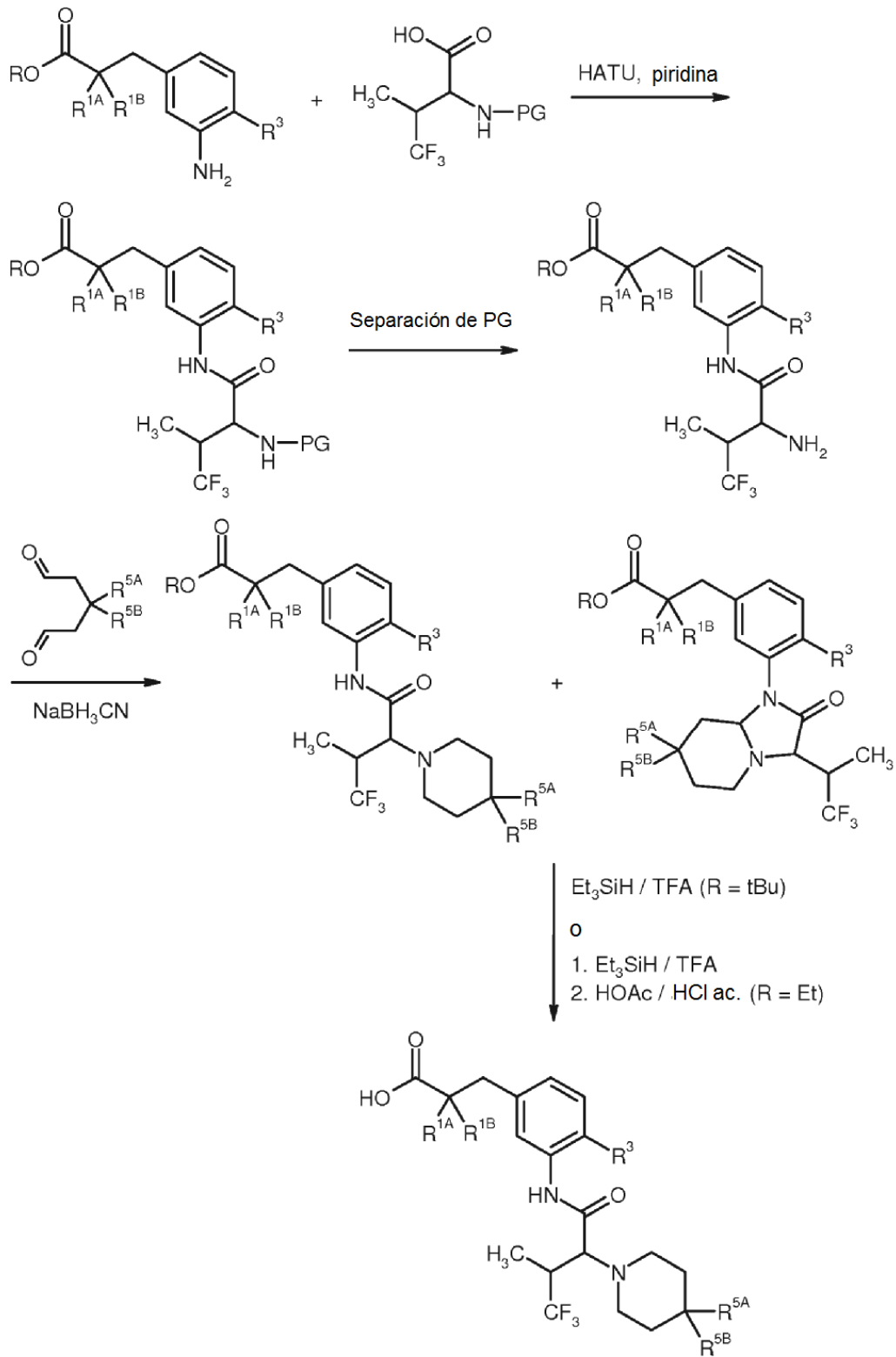


Esquema 6Esquema 7

Esquema 8

[PG = grupo protector de amino, p. ej. aliloxicarbonilo (Alloc) o benciloxicarbonilo (Z)].

Esquema 9



[PG = grupo protector de amino, p. ej. aliloxicarbonilo (Alloc) o benciloxicarbonilo (Z); R = etilo o *terc*-butilo].

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen propiedades farmacológicas valiosas y pueden usarse para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades en seres humanos y animales.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención representan activadores potentes de la guanilato ciclasa soluble. Éstos conducen a una relajación vascular, a una inhibición de la agregación de trombocitos y a una reducción de la tensión arterial así como a un aumento del flujo sanguíneo coronario. Estas acciones están mediadas a través de una activación directa, independiente del grupo hemo de la guanilato ciclasa soluble y un aumento intracelular de GMPc.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención disponen de propiedades farmacocinéticas ventajosas, en particular con respecto a su biodisponibilidad y/o tiempo de acción tras administración intravenosa u oral.

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

15 Por tanto, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse en fármacos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades cardiovasculares tales como, por ejemplo, hipertensión, insuficiencia cardíaca, cardiopatía coronaria, angina de pecho estable e inestable, hipertensión pulmonar arterial (PAH) y otras formas de la hipertensión pulmonar (PH), hipertensión renal, enfermedades vasculares periféricas y cardíacas, arritmias, alteraciones del ritmo de las aurículas y los ventrículos así como bloqueos aurículoventriculares tales como, por ejemplo, bloqueos aurículo-ventriculares de grado I-III, taquiarritmia supraventricular, fibrilación auricular, aleteo auricular, fibrilación ventricular, aleteo ventricular, taquiarritmia ventricular, taquicardia de Torsade de pointes, extrasístoles de la aurícula y del ventrículo, extrasístoles de la unión AV, síndrome del seno enfermo, síncope, taquicardia por reentrada de nódulo AV, síndrome de Wolff-Parkinson-White, síndrome coronario agudo (ACS),
20 cardiopatías autoinmunitarias (pericarditis, endocarditis, valvulitis, aortitis, cardiomiopatías), cardiomiopatía de boxeador, aneurismas, choque tal como choque cardiogénico, choque séptico y choque anafiláctico, además para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades tromboembólicas e isquemias tales como isquemia de miocardio, infarto de miocardio, apoplejía, hipertrofia cardíaca, ataques transitorios e isquémicos, preeclampsia, enfermedades cardiovasculares inflamatorias, espasmos de las arterias coronarias y arterias periféricas, formación de edema tal como, por ejemplo, edema pulmonar, edema cerebral, edema renal o edema debido a insuficiencia cardíaca, alteraciones de la perfusión periférica, daños por reperfusión, trombosis arteriales y venosas, microalbuminuria, insuficiencia cardíaca, disfunción endotelial, daños micro- y macrovasculares (vasculitis), así como para el impedimento de reestenosis por ejemplo tras terapias de trombólisis, angioplastias transluminales percutáneas (PTA), angioplastias coronarias transluminales percutáneas (PTCA), trasplantes de corazón y operaciones de
30 bypass.

35 En el sentido de la presente invención, la expresión insuficiencia cardíaca comprende formas de manifestación tanto agudas como crónicas de la insuficiencia cardíaca tal como también formas de la enfermedad específicas o relacionadas de esto, tales como insuficiencia cardíaca descompensada aguda, insuficiencia cardíaca derecha, insuficiencia cardíaca izquierda, insuficiencia global, cardiomiopatía isquémica, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía idiopática, defectos cardíacos congénitos, defectos de las válvulas cardíacas, insuficiencia cardíaca con defectos de las válvulas cardíacas, estenosis de la válvula mitral, insuficiencia de la válvula mitral, estenosis de la válvula aórtica, insuficiencia de la válvula aórtica, estenosis de la válvula tricúspide, insuficiencia de la válvula tricúspide, estenosis de la válvula pulmonar, insuficiencia de la válvula pulmonar, defectos combinados de las válvulas cardíacas, inflamación del músculo cardíaco (miocarditis), miocarditis
40 crónica, miocarditis aguda, miocarditis viral, insuficiencia cardíaca diabética, cardiomiopatía tóxica por alcohol, enfermedades de almacenamiento cardíacas así como insuficiencia cardíaca diastólica y sistólica.

45 Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse también para el tratamiento y/o la prevención de arteriosclerosis, alteraciones del metabolismo lipídico, hipolipoproteinemias, dislipidemias, hipertrigliceridemias, hiperlipidemias, hiperlipidemias combinadas, hipercolesterolemias, abetalipoproteinemia, sitosterolemia, xantomatosis, enfermedad de Tangier, adiposis (adiposidad), corpulencia (obesidad) así como del síndrome metabólico.

50 Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para el tratamiento y/o la prevención de fenómenos primarios y secundarios de Raynaud, alteraciones de la microcirculación, claudicación, tinnitus, neuropatías periféricas y del sistema autónomo, microangiopatías diabéticas, retinopatía diabética, úlceras diabéticas en las extremidades, gangrena, síndrome de CREST, eritematosis, onicomiosis así como de enfermedades reumáticas.

55 Además, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para impedir daños de órganos o tejidos causados por isquemia y/o reperfusión y pueden usarse como aditivos para soluciones de perfusión y conservación de órganos, partes de órganos, tejidos o partes de tejidos de origen humano o animal, en particular en intervenciones quirúrgicas o en el sector de la medicina de trasplantes.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades renales, en particular de insuficiencia renal y fallo renal. En el sentido de la presente invención, los términos insuficiencia renal y fallo renal comprenden formas de manifestación tanto agudas como crónicas de esto,

al igual que enfermedades renales subyacentes o relacionadas con éstas, tales como hipoperfusión renal, hipotonía intradialítica, uropatía obstructiva, glomerulopatías, glomerulonefritis, glomerulonefritis aguda, glomeruloesclerosis, enfermedades tubulointersticiales, enfermedades nefropáticas tales como enfermedad renal primaria y congénita, inflamación renal, enfermedades renales inmunológicas tales como rechazo de trasplante renal y enfermedades renales inducidas por inmunocomplejos, nefropatía inducida por sustancias tóxicas, nefropatía inducida por medios de contraste, nefropatía diabética y no diabética, pielonefritis, quistes renales, nefroesclerosis, nefroesclerosis hipertensiva y síndrome nefrótico, que pueden caracterizarse diagnósticamente, por ejemplo, mediante excreción reducida de manera anómala de creatinina y/o agua, concentraciones elevadas en sangre de manera anómala de urea, nitrógeno, potasio y/o creatinina, actividad modificada de enzimas renales tales como, por ejemplo, glutamilsintetasa, osmolaridad de orina o cantidad de orina modificadas, microalbuminuria aumentada, macroalbuminuria, lesiones en glomérulos y arteriolas, dilatación tubular, hiperfosfatemia y/o la necesidad de diálisis. La presente invención comprende también el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de secuelas de una insuficiencia renal, tales como por ejemplo hipertensión, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, uremia, anemia, alteraciones electrolíticas (por ejemplo, hipercalcemia, hiponatremia) y alteraciones en el metabolismo óseo y de los hidratos de carbono.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades del sistema genitourinario, tales como por ejemplo síndrome prostático benigno (BPS), hiperplasia benigna de próstata (BPH), aumento benigno de próstata (BPE), alteraciones del vaciado de la vejiga (BOO), síndrome de vías urinarias inferiores (LUTS), vejiga hiperactiva neurógena (OAB), incontinencia tal como, por ejemplo, incontinencia mixta, de urgencia, por esfuerzo o paradójica (MUI, UUI, SUI, OUI), dolores pélvicos así como disfunción eréctil y disfunción sexual femenina.

Los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados también para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades asmáticas, enfermedades de las vías respiratorias obstructivas crónicas (EPOC), del síndrome agudo de las vías respiratorias (ARDS) y de la lesión pulmonar aguda (ALI), de la deficiencia de alfa-1-antitripsina (AATD), de la fibrosis pulmonar, del enfisema pulmonar (por ejemplo, enfisema pulmonar inducido por humo de cigarrillos) y de la fibrosis quística (FQ) así como de hipertensión arterial pulmonar (PAH) y otras formas de la hipertensión pulmonar (PH), que comprenden hipertensión pulmonar asociada con enfermedad del ventrículo izquierdo, VIH, anemia de células falciformes, tromboembolias, sarcoidosis, EPOC o fibrosis pulmonar.

Los compuestos descritos en la presente invención representan también principios activos para combatir enfermedades en el sistema nervioso central que están caracterizadas por alteraciones del sistema NO/GMPc. En particular son adecuados para mejorar la percepción, el rendimiento de concentración, el rendimiento de aprendizaje o el rendimiento de la memoria después de alteraciones cognitivas, tales como aparecen en particular en situaciones/enfermedades/síndromes tales como "*mild cognitive impairment*" (alteración cognitiva leve), alteraciones del aprendizaje y la memoria asociadas a la edad, pérdidas de memoria asociadas a la edad, demencia vascular, traumatismo craneoencefálico, apoplejía, demencia que aparece después de apoplejía ("*post stroke dementia*"), traumatismo craneoencefálico post-traumático, alteraciones generales de la concentración, alteraciones de la concentración en niños con problemas de aprendizaje y memoria, enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia con degeneración del lóbulo frontal incluyendo el síndrome de Pick, enfermedad de Parkinson, parálisis nuclear progresiva, demencia con degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, desmielinización, esclerosis múltiple, degeneración talámica, demencia de Creutzfeldt-Jacob, demencia por VIH, esquizofrenia con demencia o psicosis de Korsakoff. También son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades del sistema nervioso central tales como estados de ansiedad, tensión y depresión, disfunciones sexuales debidas al sistema nervioso central y alteraciones del sueño así como para la regulación de alteraciones patológicas de la ingestión de alimentos, fruitivos y sustancias adictivas.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para la regulación de la perfusión cerebral y representan agentes eficaces para combatir la migraña. También son adecuados para la profilaxis y para combatir las consecuencias de acontecimientos de infarto cerebral (apoplejía cerebral) tales como ictus, isquemias cerebrales y de traumatismo craneoencefálico. Asimismo, los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse para combatir estados de dolor.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención poseen efecto antiinflamatorio y, por tanto, pueden usarse como agentes antiinflamatorios para el tratamiento y/o la prevención de septicemia (SIRS), fallo multiorgánico (MODS, MOF), enfermedades inflamatorias del riñón, inflamaciones intestinales crónicas (IBD, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), pancreatitis, peritonitis, enfermedades reumatoides, enfermedades cutáneas inflamatorias y enfermedades oculares inflamatorias.

Además, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades fibróticas de los órganos internos tales como, por ejemplo, del pulmón, del corazón, del riñón, de la médula ósea y en particular del hígado, así como de fibrosis dermatológicas y enfermedades fibróticas del ojo. En el sentido de la presente invención, la expresión enfermedades fibróticas comprende en particular aquellas enfermedades tales como fibrosis hepática, cirrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis endomiocárdica, nefropatía, glomerulonefritis, fibrosis renal intersticial, daños fibróticos como consecuencia de diabetes, fibrosis de la médula ósea y enfermedades fibróticas similares, esclerodermia, morfea, queloides, formación de cicatrices hipertróficas,

nevus, retinopatía diabética, vitrorretinopatía proliferativa y enfermedades del tejido conjuntivo (por ejemplo sarcoidosis). Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse también para fomentar la cicatrización, para combatir la formación de cicatrices postoperatorias, por ejemplo tras operaciones de glaucoma, y para fines cosméticos en piel que envejece y que cornifica.

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

10 Además se divulga el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

15 Además se divulga el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Además se divulga un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente, usando una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse solos o en caso necesario en combinación con otros principios activos. Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos uno de los compuestos de acuerdo con la invención y uno o varios principios activos adicionales, en particular para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas anteriormente. Como principios activos de combinación adecuados se mencionan a modo de ejemplo y preferentemente:

25 • nitratos orgánicos y donadores de NO, tal como por ejemplo nitroprusiato de sodio, nitroglicerina, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, molsidomina o SIN-1, así como NO inhalatorio;

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

30 • estimuladores de la guanilato ciclasa independientes de NO, sin embargo dependientes del grupo hemo, tales 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 de acción antitrombótica, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas;

35 • principios activos que reducen la tensión arterial, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina AII, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas de receptores mineralocorticoides así como de los diuréticos; y/o

40 • principios activos que modifican el metabolismo lipídico, a modo de ejemplo y preferentemente del grupo de los agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de CETP, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, inhibidores de la lipasa, adsorbentes poliméricos del ácido biliar, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar y antagonistas de lipoproteína(a).

45 Por agentes de acción antitrombótica se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de la agregación de trombocitos, de los anticoagulantes o de las sustancias profibrinolíticas.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la agregación de trombocitos, tal como a modo de ejemplo y preferentemente aspirina, clopidogrel, ticlopidina o dipiridamol.

50 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de trombina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente ximelagatran, melagatran, dabigatran, bivalirudin o clexane.

En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de GPIIb/IIIa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente tirofiban o

abciximab.

- 5 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor del factor Xa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente rivaroxaban, apixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 o SSR-128428.
- En una forma de realización preferente 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 de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de vitamina K, tal como, a modo de ejemplo y preferentemente, cumarina.
- 10 Por agentes que reducen la tensión arterial se entiende, preferentemente, compuestos del grupo de los antagonistas de calcio, antagonistas de angiotensina II, inhibidores de ACE, antagonistas de endotelina, inhibidores de renina, bloqueadores de receptores alfa, bloqueadores de receptores beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides así como de los diuréticos.
- 15 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de calcio, tal como a modo de ejemplo y preferentemente nifedipino, amlodipino, verapamilo o diltiazem.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un bloqueador de receptores alfa-1, tal como a modo de ejemplo y preferentemente prazosina.
- 20 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un bloqueador de receptores beta, tal como a modo de ejemplo y preferentemente propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazolol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol o bucindolol.
- 25 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de angiotensina AII, tal como a modo de ejemplo y preferentemente losartan, candesartan, valsartan, telmisartan o embursatan.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de ACE, tal como a modo de ejemplo y preferentemente enalaprilol, captoprilol, lisinoprilol, ramiprilol, delaprilol, fosinoprilol, quinoprilol, perindoprilol otrandoprilol.
- 30 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de endotelina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente bosentan, darusentan, ambrisentan o sitaxsentan.
- 35 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de renina, tal como a modo de ejemplo y preferentemente aliskiren, SPP-600 o SPP-800.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de receptores mineralocorticoides, tal como a modo de ejemplo y preferentemente espironolactona o epleronona.
- 40 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un diurético, tal como a modo de ejemplo y preferentemente furosemida, bumetanida, torsemida, bendroflumetiazida, clortiazida, hidroclortiazida, hidroflumetiazida, meticlotiazida, politiazida, triclormetiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida, glicerina, isosorbida, manitol, amilorida o triamtereno.
- 45 Por agentes que modifican el metabolismo lipídico se entiende preferentemente compuestos del grupo de los inhibidores de CETP, agonistas de receptores tiroideos, inhibidores de la síntesis de colesterol tales como inhibidores de la HMG-CoA-reductasa o de la síntesis de escualeno, de los inhibidores de ACAT, inhibidores de MTP, agonistas de PPAR-alfa, PPAR-gamma y/o PPAR-delta, inhibidores de la absorción de colesterol, adsorbedores poliméricos del ácido biliar, inhibidores de la reabsorción del ácido biliar, inhibidores de la lipasa así como de los antagonistas de lipoproteína(a).
- 50 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de CETP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente torcetrapib (CP-529 414), JJT-705 o vacuna de CETP (Avant).

- 5 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de receptores tiroideos, tal como a modo de ejemplo y preferentemente D-tiroxina, 3,5,3'-triyodotironina (T3), CGS 23425 o axitirome (CGS 26214). En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA-reductasa de la clase de las estatinas, tal como a modo de ejemplo y preferentemente lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina o pitavastatina.
- 10 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la síntesis de escualeno, tal como a modo de ejemplo y preferentemente BMS-188494 o TAK-475.
- 15 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de ACAT, tal como a modo de ejemplo y preferentemente avasimiba, melinamida, pactimiba, eflucimiba o SMP-797.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de MTP, tal como a modo de ejemplo y preferentemente implitapida, BMS-201038, R-103757 o JTT-130.
- 20 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de PPAR-gamma, tal como a modo de ejemplo y preferentemente pioglitazona o rosiglitazona.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un agonista de PPAR-delta, tal como a modo de ejemplo y preferentemente GW 501516 o BAY 68-5042.
- 25 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la absorción de colesterol, tal como a modo de ejemplo y preferentemente ezetimiba, tiquesida o pamaquesida.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la lipasa, tal como a modo de ejemplo y preferentemente orlistat.
- 30 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un adsorbedor polimérico del ácido biliar, tal como a modo de ejemplo y preferentemente colestiramina, colestipol, colesolvam, colestGel o colestimida.
- En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de la reabsorción del ácido biliar, tal como a modo de ejemplo y preferentemente inhibidores de ASBT (= IBAT), tal como por ejemplo AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 o SC-635.
- 35 En una forma de realización preferente de la invención se administran los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un antagonista de lipoproteína (a), tal como a modo de ejemplo y preferentemente gemcabeno cálcico (CI-1027) o ácido nicotínico.
- Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, habitualmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines mencionados anteriormente.
- 40 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este fin pueden administrarse de manera adecuada, tal como por ejemplo por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o endoprótesis vascular.
- Para estas vías de administración, los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.
- 45 Para la administración oral son adecuadas formas de administración que suministran los compuestos de acuerdo con la invención de manera rápida y/o modificada, que actúan de acuerdo con el estado de la técnica, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como por ejemplo comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven de manera retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se disgregan rápidamente en la cavidad bucal o películas/oblas, 50 películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), grajeas, gránulos, microgránulos, polvo, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.
- La administración parenteral puede efectuarse evitando una etapa de absorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o insertando una absorción (por ejemplo por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como

formas de administración entre otras cosas preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

5 Para las otras vías de administración son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas para inhalación (entre otros inhaladores de polvo, nebulizadores), pulverizaciones, soluciones o gotas nasales, comprimidos que van a administrarse por vía lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas u oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos dispersables, implantes o endoprótesis vasculares.

Se prefieren la administración oral o parenteral, en particular la administración oral y la administración intravenosa.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden transformarse en las formas de administración mencionadas. Esto puede efectuarse de manera en sí conocida mediante mezclado con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen entre otros vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como por ejemplo óxidos de hierro) y agentes correctores del sabor y/u olor.

20 En general ha resultado ventajoso administrar, en caso de administración parenteral, cantidades de aproximadamente 0,001 mg/kg a 1 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a 0,5 mg/kg de peso corporal para lograr resultados eficaces. En caso de administración oral, la dosificación asciende a de aproximadamente 0,01 mg/kg a 100 mg/kg, preferentemente a de aproximadamente 0,01 mg/kg a 20 mg/kg y de manera muy especialmente preferente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal.

25 Aún así puede ser necesario eventualmente desviarse de las cantidades mencionadas, y concretamente dependiendo del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación y momento en o intervalo con el que se realiza la administración. Así puede ser suficiente en algunos casos pasar con menos de las cantidades mínimas mencionadas anteriormente, mientras que en otros casos deben superarse los límites superiores mencionados. En el caso de la administración de cantidades superiores puede ser recomendable distribuir éstas en varias administraciones individuales a lo largo del día.

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

30 Los datos de porcentaje en las siguientes pruebas y ejemplos son, siempre que no se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de disolventes, proporciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren respectivamente al volumen.

A. Ejemplos

Abreviaturas y acrónimos:

| | | |
|----|-------------------|--|
| 35 | abs. | absoluto |
| | Ac | acetilo |
| | ac. | acuoso, solución acuosa |
| | ATP | adenosin-5'-trifosfato |
| | Bn | bencilo |
| 40 | Boc | tec-butoxicarbonilo |
| | Brij [®] | polietilenglicoldodeciléter |
| | BSA | albúmina de suero bovina |
| | ejm. | ejemplo |
| | Bu | butilo |
| 45 | c | concentración |
| | aprox. | circa, aproximadamente |
| | cat. | catalítica |
| | Cl | ionización química (en EM) |
| | d | día(s) |
| 50 | CCF | cromatografía de capa |
| | DCI | ionización química directa (en EM) |
| | DDQ | 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona |
| | de | exceso diastereomérico |
| | DMF | N,N-dimetilformamida |
| 55 | DMSO | dimetilsulfóxido |
| | d. t. | de la teoría (en rendimiento químico) |
| | DTT | ditiotreitól |
| | ee | exceso enantiomérico |

| | | |
|----|----------------|---|
| | EI | ionización por choque de electrones (en EM) |
| | ent | enantioméricamente puro, enantiómero |
| | eq. | equivalente(s) |
| | ESI | ionización por electropulverización (en EM) |
| 5 | Et | etilo |
| | Fmoc | 9-fluorenilmetoxicarbonilo |
| | CG | cromatografía de gases |
| | sat. | saturada |
| | GTP | guanosin-5'-trifosfato |
| 10 | h | hora(s) |
| | HATU | hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N,N</i> -tetrametiluronio |
| | HOAc | ácido acético |
| | HOSu | <i>N</i> -hidroxisuccinimida |
| | HPLC | cromatografía de líquidos de alta resolución, a alta presión |
| 15 | iPr | isopropilo |
| | conc. | concentrada |
| | CL-EM | espectrometría de masas acoplada con cromatografía de líquidos |
| | LDA | diisopropilamida de litio |
| | Me | metilo |
| 20 | min | minuto(s) |
| | EM | espectrometría de masas |
| | NBS | <i>N</i> -bromosuccinimida |
| | RMN | espectroscopía de resonancia nuclear |
| | <i>p</i> | para |
| 25 | Pd/C | paladio sobre carbón activo |
| | Ph | fenilo |
| | PMB | <i>p</i> -metoxibencilo (4-metoxibencilo) |
| | Pr | propilo |
| | rac | racémico, racemato |
| 30 | R _f | índice de retención (en CCF) |
| | RP | <i>reverse phase</i> (fase inversa, en HPLC) |
| | TA | temperatura ambiente |
| | R _t | tiempo de retención (en HPLC) |
| | v.a. | véase anteriormente |
| 35 | <i>t</i> Bu | <i>tert</i> -butilo |
| | TEA | trietanolamina |
| | TFA | ácido trifluoroacético |
| | THF | tetrahidrofurano |
| | TMS | trimetilsililo |
| 40 | UV | espectroscopía UV |
| | v/v | relación volumen a volumen (de una solución) |
| | Z | benciloxicarbonilo |
| | junt. | junto |

Procedimientos de CG-EM y CL-EM:

45 Procedimiento 1 (CG-EM):

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

Procedimiento 2 (CL-EM):

50 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.

Procedimiento 3 (CL-EM):

55 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.

Procedimiento 4 (CL-EM):

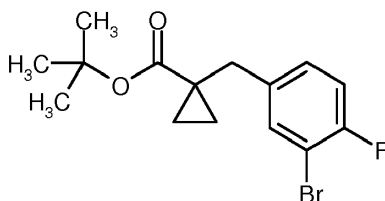
Tipo de aparato de EM: Waters ZQ; tipo de aparato de HPLC: Agilent 1100 Series; UV DAD; columna: Thermo Hypersil GOLD 3 μ , 20 mm x 4 mm; eluyente A: 1 l de agua + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %, eluyente B: 1 l de acetonitrilo + 0,5 ml de ácido fórmico al 50 %; gradiente: 0,0 min 100 % de A \rightarrow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

Procedimiento 5 (CL-EM):

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

Compuestos de partida y productos intermedios:**Ejemplo 1A**

1-(3-Bromo-4-fluorobencil)ciclopropancarboxilato de *terc*-butilo

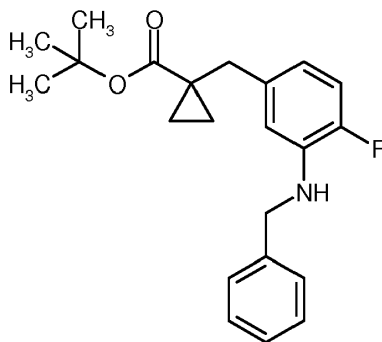


Se dispusieron 199,5 ml (1,42 mol) de diisopropilamina bajo argón en 1300 ml de THF seco y se enfriaron hasta -50 $^{\circ}$ C. Se añadieron gota a gota lentamente 569,1 ml (1,42 mol) de solución de *n*-butil-litio (2,5 M en hexano). La mezcla resultante se calentó hasta 0 $^{\circ}$ C y entonces se enfrió hasta -70 $^{\circ}$ C. La solución de reacción se mezcló con una solución de 161,9 g (1,14 mol) del ciclopropancarboxilato de *terc*-butilo en 380 ml de THF, manteniéndose la temperatura por debajo de -60 $^{\circ}$ C. Tras 4 h de agitación a -78 $^{\circ}$ C se añadió una solución de 262 g (0,95 mol) de 2-bromo-4-(bromometil)-1-fluorobenceno en 480 ml de THF, manteniéndose la temperatura de nuevo por debajo de -60 $^{\circ}$ C. La mezcla de reacción se calentó entonces lentamente durante la noche hasta TA, antes de que se mezclara cuidadosamente con 1,5 litros de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y 3,0 litros de acetato de etilo. Tras la separación de fases se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en 3 kg de gel de sílice (eluyente ciclohexano/diclorometano 9:1, entonces 5:1). Se obtuvieron así 189,9 g (50,4 % d. t.) del compuesto del título.

RMN- 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,86-0,92 (m, 2H), 1,06-1,12 (m, 2H), 1,30 (s, 9H), 2,81 (s, 2H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,55-7,60 (m, 1H).

Ejemplo 2A

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



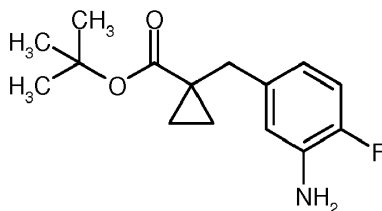
Bajo argón y en condiciones secas se suspendieron 174,0 g (528,5 mmol) de 1-(3-bromo-4-fluorobencil)ciclopropancarboxilato de *terc*-butilo, 69,2 ml (634,2 mmol) de bencilamina, 4,84 g (5,29 mmol) de tris-(dibencilideno)acetato de paladio, 60,95 g (634,2 mmol) de *terc*-butilato de sodio así como 3,29 g (5,29 mmol) de (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo en 1218 ml de tolueno. La mezcla de reacción se agitó a continuación durante 2,0 h a 110 $^{\circ}$ C. Tras enfriar se mezcló la mezcla de reacción con 2,1 litros de acetato de etilo y 1,7 litros de solución acuosa semisaturada de cloruro de amonio. Tras la separación de fases se lavó la fase orgánica con solución

saturada de cloruro de amonio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en 3,7 kg de gel de sílice (eluyente éter de petróleo/acetato de etilo 20:1). Se obtuvieron así 145,0 g (68,7 % d. t.) del compuesto del título.

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

Ejemplo 3A

1-(3-Amino-4-fluorobencil)ciclopropancarboxilato de *terc*-butilo

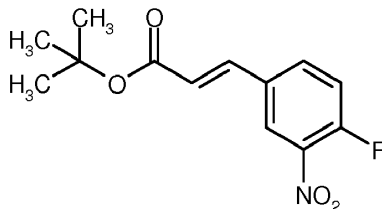


10 Se disolvieron 145,0 g (407,9 mmol) de 1-[3-(bencilamino)-4-fluorobencil]ciclopropancarboxilato de *terc*-butilo en 1450 ml de etanol y se mezclaron con 9,67 g de hidróxido de paladio (20 % sobre carbón). La suspensión se agitó a TA durante 18 h bajo una atmósfera de hidrógeno con presión normal. La mezcla de reacción se separó después por filtración con succión a través de tierra de diatomeas y se concentró el filtrado. Tras secar a alto vacío se mezcló el residuo con 500 ml de pentano, después de lo cual precipitó el producto como sólido. La suspensión se agitó durante 1 h en un baño de hielo. El sólido se separó entonces por filtración con succión, se lavó dos veces con poco pentano y se secó a alto vacío. Se obtuvieron así 88,5 g (73,6 % d. t.) del compuesto del título.

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

Ejemplo 4A

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



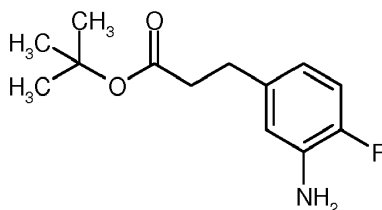
20 A una suspensión de 15,74 g (394 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) en 540 ml de THF se añadieron gota a gota a TA con ligero enfriamiento 99,23 g (394 mmol) de dietilfosonoacetato de *terc*-butilo. Tras finalizar la adición se agitó posteriormente durante 30 min a TA y tras enfriar hasta 0 °C se añadió una solución de 60,5 g (358 mmol) de 4-fluoro-3-nitrobenzaldehído en 324 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó durante la noche hasta TA y entonces se añadió a una solución acuosa al 10 % de cloruro de sodio. Se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante doble cromatografía en gel de sílice (eluyente éter de petróleo/acetato de etilo 9:1). Se obtuvieron así 82,0 g (84,9 % d. t.) del producto objetivo.

CG-EM (procedimiento 1): R_t = 6,47 min; m/z = 211 (M-C₄H₈)⁺.

30 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,49 (s, 9H), 6,70 (d, 1H), 7,60-7,75 (m, 2H), 8,20 (ddd, 1H), 8,51 (dd, 1H).

Ejemplo 5A

3-(3-Amino-4-fluorofenil)propanoato de *terc*-butilo

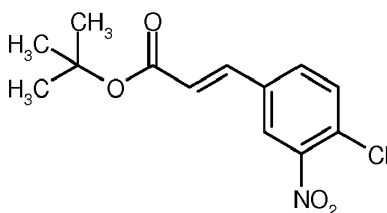


Una solución de 81,0 g (303 mmol) de (2E)-3-(4-fluoro-3-nitrofenil)acrilato de *terc*-butilo en una mezcla de 810 ml de THF y 810 ml de etanol se inertizó con argón y se mezcló con 8,1 g de paladio al 10 % sobre carbón. La suspensión se agitó a TA durante 9 h bajo una atmósfera de hidrógeno con presión normal. La mezcla de reacción se separó después por filtración con succión a través de tierra de diatomeas y se concentró el filtrado. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente éter de petróleo/acetato de etilo 4:1). Se obtuvieron 66,0 g (91 % d. t.) del compuesto del título.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,36 (s, 9H), 2,42 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,33 (ddd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,84 (dd, 1H).

Ejemplo 6A

10 (2E)-3-(4-Cloro-3-nitrofenil)acrilato de *terc*-butilo

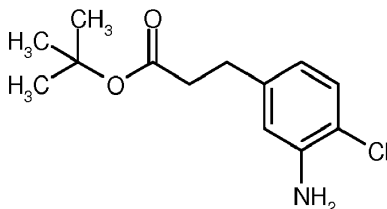


A una suspensión de 23,71 g (593 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) en 1,0 litro de THF se añadieron gota a gota a 0 °C con enfriamiento 156,32 g (620 mmol) de dietilfosonoacetato de *terc*-butilo. Tras finalizar la adición se agitó posteriormente durante 30 min a 0 °C y a continuación se añadió una solución de 100,0 g (539 mmol) de 4-cloro-3-nitrobenzaldehído en 200 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó durante la noche hasta TA y entonces se mezcló con agua y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se recrystalizó en isopropanol. Tras secar a alto vacío se obtuvieron 144,0 g (94,2 % d. t.) del producto objetivo.

CL-EM (procedimiento 2): R_t = 1,28 min; m/z = 269 (M-14)⁺.

20 Ejemplo 7A

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



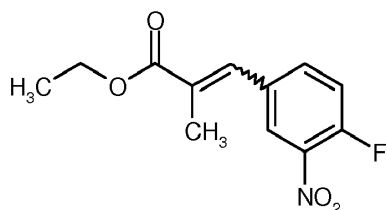
A una solución de 72,0 g (254 mmol) de (2E)-3-(4-cloro-3-nitrofenil)acrilato de *terc*-butilo en 1,0 litros de acetato de etilo se añadieron bajo argón 5,4 g de paladio al 10 % sobre carbón. La suspensión se agitó a TA durante 7 h bajo una atmósfera de hidrógeno con presión normal. La mezcla de reacción se separó después por filtración con succión a través de tierra de diatomeas y se concentró el filtrado. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 9:1). Se obtuvieron 38 g (58 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 2): R_t = 1,14 min; m/z = 256 (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,36 (s, 9H), 2,43 (t, 2H), 2,65 (t, 2H), 5,21 (s a, 2H), 6,39 (dd, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,05 (d, 1H).

Ejemplo 8A

(E/Z)-3-(4-Fluoro-3-nitrofenil)-2-metilprop-2-enoato de etilo



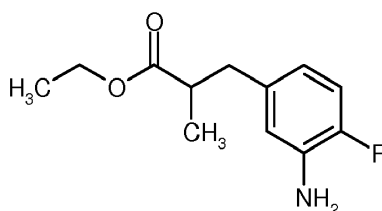
- 5 Se suspendieron 3,17 g de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral, 79,36 mmol) en 90 ml de una mezcla de THF/DMF (2:1). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se mezcló gota a gota con una solución de 19,76 g (82,96 mmol) de 2-fosfonopropionato de trietilo en 60 ml de THF/DMF (2:1). Tras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

CL-EM (procedimiento 2): Z-isomero: $R_t = 1,11$ min; $m/z = 254$ (M+H)⁺; E-isomero: $R_t = 1,14$ min; $m/z = 254$ (M+H)⁺.

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

Ejemplo 9A

(+/-)-3-(3-Amino-4-fluorofenil)-2-metilpropanoato de etilo



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

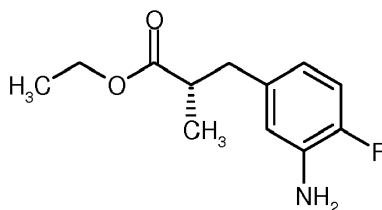
- 20 CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,98$ min; $m/z = 226$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,04 (d, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,46-2,50 (m, 1H), 2,55-2,66 (m, 1H), 2,66-2,78 (m, 1H), 4,01 (q, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,18-6,35 (m, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,84 (dd, 1H).

- 25 El racemato obtenido anteriormente se separó mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,15 ml; temperatura: 30 °C; eluyente: 90 % de isohexano / 10 % de etanol; flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm]. Partiendo de 7,25 g de racemato se obtuvieron 3,43 g de enantiómero 1 (*ejemplo 10A*) y 3,35 g de enantiómero 2 (*ejemplo 11A*):

Ejemplo 10A

(+)-(2*S*)-3-(3-Amino-4-fluorofenil)-2-metilpropanoato de etilo



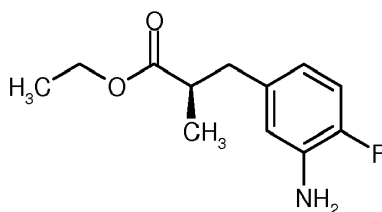
- 30 Rendimiento: 3,43 g

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,97$ min; $m/z = 226$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,04 (d, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,46-2,50 (m, 1H), 2,55-2,66 (m, 1H), 2,66-2,78 (m, 1H), 4,01 (q, 2H), 5,00 (s, 2H), 6,18-6,35 (m, 1H), 6,55 (dd, 1H), 6,84 (dd, 1H).

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

- 35

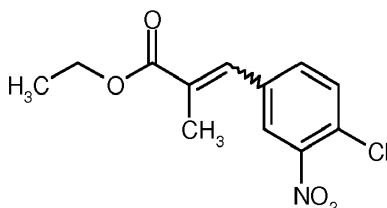
Ejemplo 11A(-)-(2*R*)-3-(3-Amino-4-fluorofenil)-2-metilpropanoato de etilo

Rendimiento: 3,35 g

5 CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,97$ min; $m/z = 226$ (M+H)⁺.

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

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

Ejemplo 12A10 (*E/Z*)-3-(4-Cloro-3-nitrofenil)-2-metilprop-2-enoato de etilo

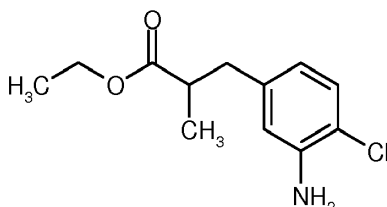
Se suspendieron 4,74 g de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral, 118,56 mmol) en 93 ml de una mezcla de THF/DMF (1:1). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se mezcló gota a gota con 26,6 ml (123,95 mmol) de 2-fosfonopropionato de trietilo. Tras 30 min se añadieron a 0 °C 20,0 g (107,78 mmol) de 4-cloro-3-nitrobenzaldehído. Tras finalizar la adición se calentó la mezcla de reacción lentamente hasta TA y se agitó aún durante 3 h a esta temperatura. Entonces se añadió la mezcla de reacción a agua. Se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 70:1 → 50:1). Se obtuvieron 26,7 g (91,9 % d. t.) del producto objetivo como mezcla de isómeros *E/Z* (*E/Z* 91:9).

20 CL-EM (procedimiento 3): *Z*-isomero: $R_t = 1,32$ min; $m/z = 255$; *E*-isomero: $R_t = 1,36$ min; $m/z = 270$ (M+H)⁺.

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

Ejemplo 13A

(+/-)-3-(3-Amino-4-clorofenil)-2-metilpropanoato de etilo



Se disolvieron 10,0 g (37,08 mmol) de (*E/Z*)-3-(4-cloro-3-nitrofenil)-2-metilprop-2-enoato de etilo (*E/Z* 91:9) en 25 ml de acetato de etilo y 25 ml de ácido acético y se mezclaron con paladio sobre carbón (10 %). La mezcla de reacción se agitó fuertemente durante en total 6 h bajo una atmósfera de hidrógeno con presión normal, añadiéndose tras 2 h otra vez 25 ml de ácido acético y otras porciones de paladio al 10 % sobre carbón. Se filtró entonces a través de Celite y se lavó el residuo con etanol/diclorometano. Los filtrados combinados se lavaron con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/ acetato de etilo 30:1 → 10:1). Se obtuvieron 4,01 g del producto objetivo (44,7 % d. t.).

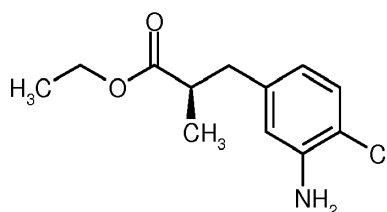
CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,06$ min; $m/z = 242$ (M+H)⁺.

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

- 5 El racemato obtenido anteriormente se separó mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak OJ-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,15 ml; temperatura: 35 °C; eluyente: 50 % de isohexano / 50 % de isopropanol; flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm]. Partiendo de 10,3 g de racemato se obtuvieron 4,0 g de enantiómero 1 (*ejemplo 14A*) y 3,7 g de enantiómero 2 (*ejemplo 15A*):

Ejemplo 14A

(-)-(2*R*)-3-(3-Amino-4-clorofenil)-2-metilpropanoato de etilo



10

Rendimiento: 4,0 g

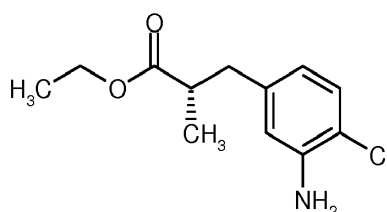
CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 2,27$ min; $m/z = 196/198$.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,05 (d, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,47-2,50 (m, 1H), 2,54-2,66 (m, 2H), 2,68-2,80 (m, 1H), 4,02 (q, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,35 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,05 (d, 1H).

- 15 $[\alpha]_D^{20} = -35,8^\circ$, $c = 0,560$, cloroformo.

Ejemplo 15A

(+)-(2*S*)-3-(3-Amino-4-clorofenil)-2-metilpropanoato de etilo



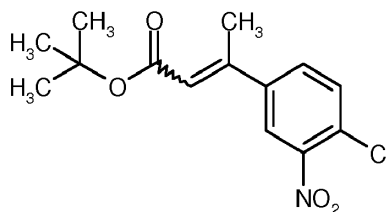
Rendimiento: 3,7 g

- 20 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,05 (d, 3H), 1,12 (t, 3H), 2,47-2,50 (m, 1H), 2,56-2,67 (m, 1H), 2,67-2,81 (m, 1H), 4,02 (q, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,35 (dd, 1H), 6,58 (d, 1H), 7,05 (d, 1H).

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

Ejemplo 16A

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



25

Se suspendieron 2,87 g de hidruro de sodio (suspensión al 60 % en aceite mineral, 71,65 mmol) en 80 ml de THF. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se mezcló gota a gota con 17,6 ml (74,9 mmol) de (dietoxifosforil)acetato de *tert*-butilo. Tras 30 min se añadieron a 0 °C 13,0 g (65,1 mmol) de 4-cloro-3-nitroacetofenona. Tras finalizar la adición se calentó la mezcla de reacción lentamente hasta TA y se agitó aún durante 1,5 h a TA, antes de que la mezcla se añadiera entonces a agua. Se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de

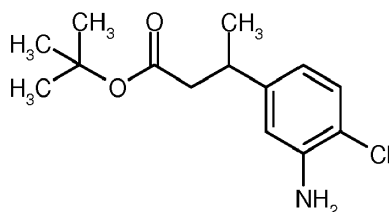
30

etilo 20:1 → 10:1). Se obtuvieron 17,03 g (87,8 % d. t.) del producto objetivo como mezcla de isómeros *E/Z* (*E/Z* aprox. 1:1).

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

Ejemplo 17A

5 (+/-)-3-(3-Amino-4-clorofenil)butanoato de *terc*-butilo



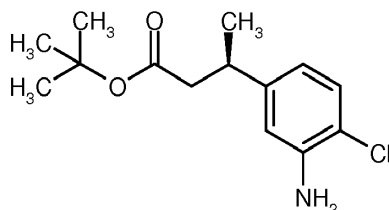
10 Se disolvieron 11,5 g (38,62 mmol) de (2*E/Z*)-3-(4-cloro-3-nitrofenil)but-2-enoato de *terc*-butilo (*E/Z* aprox. 1:1) en 60 ml de acetato de etilo y 60 ml de ácido acético y se mezclaron con paladio sobre carbón (10 %). La mezcla de reacción se agitó fuertemente durante 6 h con presión normal bajo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

15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,14 (d, 3H), 1,31 (s, 9H), 2,38 (dd, 2H), 2,95 (q, 1H), 5,21 (s a, 2H), 6,42 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,06 (d, 1H).

El racemato obtenido anteriormente se separó mediante HPLC preparativa en fase quiral en los enantiómeros [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,15 ml; temperatura: 30 °C; eluyente: 90 % de isohexano / 10 % de etanol; flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm]. Partiendo de 5,0 g de racemato se obtuvieron 2,1 g de enantiómero 1 (*ejemplo 18A*) y 1,8 g de enantiómero 2 (*ejemplo 19A*):

20 Ejemplo 18A

(+)-(3*R*)-3-(3-Amino-4-clorofenil)butanoato de *terc*-butilo



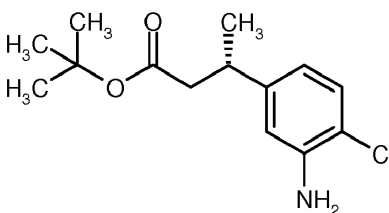
CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,34$ min; $m/z = 270$ (M+H)⁺.

25 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,14 (d, 3H), 1,31 (s, 9H), 2,19-2,45 (m, 2H), 2,95 (q, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,42 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,06 (d, 1H).

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

Ejemplo 19A

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



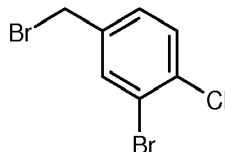
30 CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,34$ min; $m/z = 214$ (M+H-C₄H₈)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,14 (d, 3H), 1,31 (s, 9H), 2,38 (dd, 2H), 2,95 (q, 1H), 5,20 (s a, 2H), 6,42 (dd, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,06 (d, 1H).

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

Ejemplo 20A

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



5 Etapa 1:

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

15 Etapa 2:

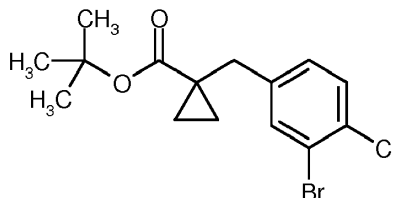
Se disolvieron 260 g (aprox. 1,05 mol) de (3-bromo-4-clorofenil)metanol bruto en 2,86 litros de diclorometano, se enfriaron hasta -5°C y se mezclaron lentamente con 127,1 g (44,6 ml, 460 mmol) de tribromuro de fósforo. Tras finalizar la adición se agitó aún durante 1 h a -5°C , antes de que se diluyera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

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

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 4,71 (s, 2H), 7,49 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,89 (d, 1H).

20 **Ejemplo 21A**

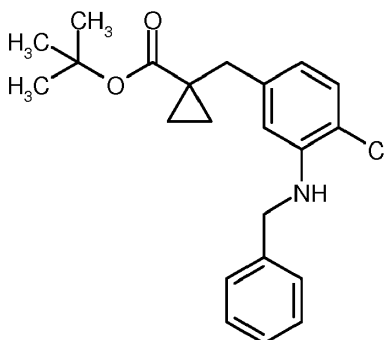
1-(3-Bromo-4-clorobencil)ciclopropancarboxilato de *terc*-butilo



Se disolvieron 140,2 ml (1,0 mol) de diisopropilamina bajo argón en 1200 ml de THF seco y se enfriaron hasta -30°C . Se añadieron gota a gota 400 ml (1,0 mol) de solución de *n*-butil-litio (2,5 M en hexano). La mezcla resultante se calentó hasta 0°C y entonces se enfrió hasta -70°C . La solución de reacción se mezcló con una solución de 94,8 g (0,667 mol) de ciclopropancarboxilato de *terc*-butilo en 750 ml de THF, manteniéndose la temperatura por debajo de -60°C . Tras 4 h de agitación a -60°C se añadió una solución de 208,6 g (0,733 mol) de 2-bromo-4-(bromometil)-1-clorobenceno en 550 ml de THF, manteniéndose la temperatura de nuevo por debajo de -60°C . La mezcla de reacción se calentó lentamente durante la noche hasta TA, antes de que se mezclara cuidadosamente con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Tras la separación de fases se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/diclorometano 4:1). Se obtuvieron 95,5 g (41,4 % d. t.) del compuesto del título.

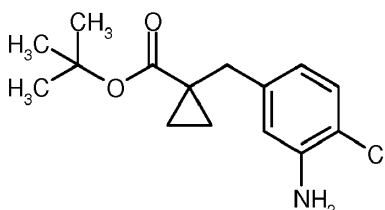
CG-EM (procedimiento 1): $R_t = 6,54$ min; $m/z = 288/290$ (M-C₄H₈)⁺.

35 CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,65$ min; $m/z = 288/290$ (M-C₄H₈)⁺.

Ejemplo 22A**1-[3-(Bencilamino)-4-clorobencil]ciclopropancarboxilato de *tert*-butilo**

5 Bajo argón se añadieron a 633 ml de tolueno seco sucesivamente 95,0 g (274,8 mmol) de 1-(3-bromo-4-clorobencil)ciclopropancarboxilato de *tert*-butilo, 36,0 ml (330,0 mmol) de bencilamina, 12,58 g (13,7 mmol) de tris(dibencilidena)acetona) dipaladio, 31,69 g (329,8 mmol) de *tert*-butilato de sodio así como 6,85 g (5,29 mmol) de (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo. La mezcla de reacción se agitó durante 3,0 h a 110 °C y a continuación durante la noche a TA. La mezcla de reacción se separó entonces por filtración con succión a través de tierra de diatomeas y se lavó el residuo exhaustivamente con tolueno y acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente éter de petróleo/acetato de etilo 10:1). Se obtuvieron 50,0 g del compuesto del título (48,9 % d. t.).

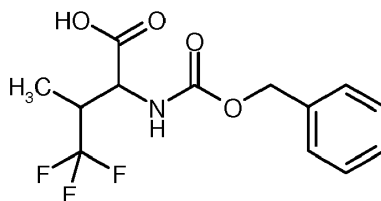
CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,48$ min; $m/z = 372$ (M+H)⁺.

Ejemplo 23A**1-(3-Amino-4-clorobencil)ciclopropancarboxilato de *tert*-butilo**

15 Se disolvieron 50,0 g (134,4 mmol) de 1-[3-(bencilamino)-4-clorobencil]ciclopropancarboxilato de *tert*-butilo en 1,5 litros de acetato de etilo y se mezclaron con 1,43 g (1,34 mmol) de paladio (10 % sobre carbón). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche bajo una atmósfera de hidrógeno con presión normal. La mezcla de reacción se separó después por filtración con succión a través de tierra de diatomeas y se concentró el filtrado. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente éter de petróleo/ acetato de etilo 10:1). El producto obtenido se mezcló agitando en una mezcla de metanol/agua (70:30) y se aisló el sólido. Se obtuvieron 24,3 g (64,1 % d. t.) del compuesto objetivo.

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,22$ min; $m/z = 282$ (M+H)⁺.

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

Ejemplo 24A**N-[(Benciloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalina (mezcla racémica de diastereómeros)**

30 Se introdujeron 15,0 g (72 mmol) de clorhidrato de D,L-4,4,4-trifluorovalina en porciones en 160 ml de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla se mezcló a TA con una solución de 19,8 g (79 mmol) de N-(benciloxicarbonil) succinimida en 150 ml de dioxano. La mezcla de reacción resultante se agitó fuertemente

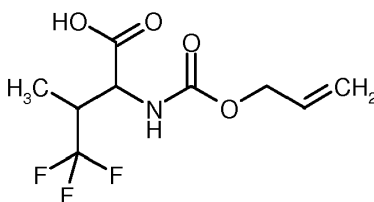
durante 2 h. Después se separó el dioxano en gran parte a vacío. Tras la acidificación con ácido clorhídrico 1 N hasta pH aprox. 2 se extrajo tres veces con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El producto bruto se secó a alto vacío y sin purificación adicional se usó en siguientes reacciones. Se obtuvieron 26,0 g del producto objetivo (aprox. 80 % de pureza, aprox. 95 % d. t.).

5 CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,96$ min; $m/z = 306$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): ambos diastereómeros δ [ppm] = 1,09/1,12 (en cada caso d, juntos 3H), 2,82-3,05 (m, 1H), 4,30/4,59 (en cada caso dd, juntos 1H), 5,06/5,07 (en cada caso s, juntos 2H), 7,31-7,39 (m, 5H), 7,77/7,83 (en cada caso d, juntos 1H).

Ejemplo 25A

10 N-[(Aliloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalina ((mezcla racémica de diastereómeros)

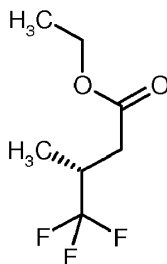


Se dispusieron 6,63 g (57,8 mmol) de succinimida en 100 ml de THF y se mezclaron a TA con 10,1 ml (72,6 mmol) de trietilamina. Tras enfriar hasta 0 °C se mezcló la mezcla gota a gota con una solución de 6,98 g (57,8 mmol) de cloroforniato de alilo en 10 ml de THF. La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C, antes de que se añadieran 10,1 ml (72,6 mmol) de trietilamina así como 10,0 g (48,2 mmol) de clorhidrato de D,L-4,4,4-trifluorovalina. Tras finalizar la adición se calentó la mezcla de reacción con agitación fuerte lentamente hasta TA y tras 2 h se mezcló con agua. Tras la acidificación con ácido clorhídrico 1 N hasta pH aprox. 2 se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 4:1 + 1 % de ácido acético). Se obtuvieron 9,15 g del producto objetivo (74,4 % d. t.).

15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): ambos diastereómeros δ [ppm] = 1,09/1,12 (en cada caso d, juntos 3H), 2,83-3,06 (m, 1H), 4,28/4,57 (en cada caso dd, juntos 1H), 4,45-4,53 (m, 2H), 5,14-5,23 (m, 1H), 5,25-5,34 (m, 1H), 5,79-5,96 (m, 1H), 7,70/7,77 (en cada caso d, juntos 1H), 13,16 (s a, 1H).

Ejemplo 26A

25 (3*R*)-4,4,4-Trifluoro-3-metilbutanoato de etilo

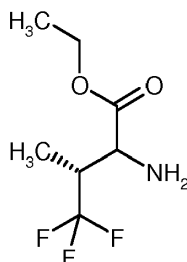
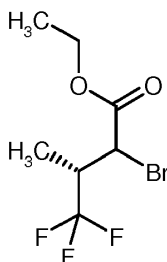


Se mezclaron 287 g (1,65 mol) de ácido (3*R*)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoico [A. Gerlach y U. Schulz, Speciality Chemicals Magazine 24 (4), 37-38 (2004); n.º acceso CAS 142:179196] en 580 ml de etanol a temperatura ambiente lentamente con 133 ml (1,82 mol) de cloruro de tionilo. La solución de reacción se calentó a continuación hasta 80 °C y se agitó durante 2 h a esta temperatura. Después se enfrió hasta temperatura ambiente, se mezcló lentamente con 250 ml de agua y se extrajo tres veces con en cada caso 150 ml de *tert*-butilmetiléter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. Tras la filtración se separó el disolvente a vacío a 30 °C y una presión de 30 kPa. El producto bruto se destiló a continuación a 10 kPa y una temperatura de cabeza de 65 °C. Se aislaron 225,8 g (113 mol, 74 % d. t.) del compuesto del título como líquido incoloro.

35 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): 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).

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

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

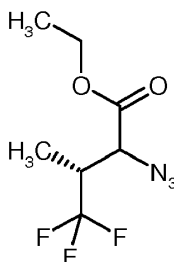
Ejemplo 27A*(3R)*-4,4,4-Trifluorovalinato de etilo (*mezcla de diastereómeros*)Etapa 1: (3S)-2-bromo-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo (*mezcla de diastereómeros*)

5

Una solución enfriada hasta $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ de 32,0 ml (228 mmol) de diisopropilamina en 160 ml de THF abs. se mezcló con 91,2 ml (228 mmol) de solución 2,5 M de *n*-butil-litio en hexano. La solución de LDA resultante se agitó aún durante 30 min a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y entonces se enfrió hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, antes de que se añadieran gota a gota 52,4 ml (413 mmol) de clorotrimetilsilano. Tras 5 min se añadieron gota a gota 40,0 g (217,2 mmol) de (+)-(*3R*)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo, disuelto en 40 ml de THF absoluto, durante 1 h. La suspensión resultante se mezcló a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en tres porciones con en total 40,59 g (228 mmol) de *N*-bromosuccinimida y entonces se calentó lentamente durante la noche hasta TA. La mezcla de reacción se mezcló cuidadosamente con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N, solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y en el frío se concentró a vacío. La suspensión resultante se mezcló con 130 ml de dietiléter y se almacenó durante la noche a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$. El sólido no disuelto se separó después por filtración y se descartó. El filtrado se concentró en el frío a vacío y el residuo se secó brevemente a alto vacío. Se aislaron así 48,5 g de (*3S*)-2-bromo-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo (*mezcla de diastereómeros*) como producto bruto.

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): ambos diastereómeros δ [ppm] = 1,18-1,29 (m, 6H), 3,15-3,29 (m, 1H), 4,15-4,25 (m, 2H), 4,84-4,90 (m, 1H).

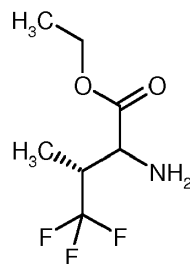
20

Etapa 2: (*3R*)-2-azido-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo (*mezcla de diastereómeros*)

Se disolvieron 48,5 g de (*3S*)-2-bromo-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo bruto (*mezcla de diastereómeros*) en 130 ml de DMF y se mezclaron a TA con 17,98 g (276,55 mmol) de azida de sodio. La mezcla de reacción se agitó fuertemente durante la noche a TA. Entonces se diluyó con 600 ml de acetato de etilo y con una mezcla 1:1 ajustada a pH 8 de solución saturada de cloruro de sodio y agua. Tras la separación de fases se volvió a extraer la fase acuosa con 200 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente dos veces con en cada caso 100 ml y dos veces con en cada caso 50 ml de una mezcla 1:1 de solución saturada de cloruro de sodio y agua, se secaron sobre sulfato de sodio y en el frío se concentraron a vacío. El residuo se secó brevemente a alto vacío (cuidado en la ventilación). Se obtuvieron 32,8 g de (*3R*)-2-azido-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo (*mezcla de diastereómeros*) como producto bruto, que directamente se hizo reaccionar posteriormente.

25

30

Etapas 3: (3*R*)-4,4,4-trifluorovalinato de etilo (mezcla de diastereómeros)

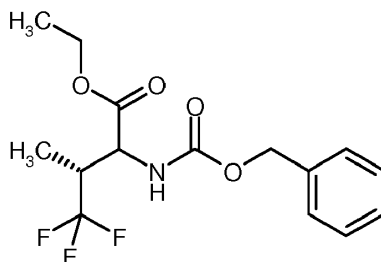
5 Se disolvieron 32,8 g de (3*R*)-2-azido-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoato de etilo bruto (mezcla de diastereómeros) en 110 ml de etanol y tras la inertización con argón se mezclaron con 6,98 g de paladio sobre carbón (al 5 %). La mezcla se agitó durante la noche con presión normal bajo una atmósfera de hidrógeno, purgándose el recipiente de reacción varias veces y llenándose de nuevo de manera fresca con hidrógeno. La mezcla de reacción se separó entonces por filtración a través de Celite, el residuo de filtro se lavó con 50 ml de etanol y el filtrado se concentró a vacío (hasta aprox. 20 mm de Hg). El líquido ligeramente amarillento que queda se liberó brevemente a alto vacío de restos de disolvente. Se obtuvieron 23,5 g del compuesto objetivo como producto bruto aprox. al 70 %, que no se purificó posteriormente (rendimiento a través de tres etapas aprox. 38 % d. t.).

CG-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,92$ min y $2,01$ min; en cada caso $m/z = 126$ ($M-C_3H_5O_2$)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): ambos diastereómeros δ [ppm] = 0,99-1,10 (m, 3H), 1,10-1,24 (m, 3H), 2,75-2,82 (m, 1H), 3,61/3,66 (en cada caso d, juntos 1H), 4,04-4,18 (m, 2H).

Ejemplo 28A

15 (3*R*)-*N*-[(Benciloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalinato de etilo (mezcla de diastereómeros)



20 Se disolvieron 23,5 g de (3*R*)-4,4,4-trifluorovalinato de etilo (mezcla de diastereómeros, producto bruto aprox. el 70 %) y 18,1 ml (130 mmol) de trietilamina en 235 ml de THF y se mezclaron con 32,3 g (130 mmol) de *N*-(benciloxi-carboniloxi)succinimida. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA y entonces se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó sucesivamente con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, ácido clorhídrico 1 N y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 6:1). Se obtuvieron 22,1 g del producto objetivo (aprox. 80 % d. t., proporción de diastereómeros aprox. 2:1).

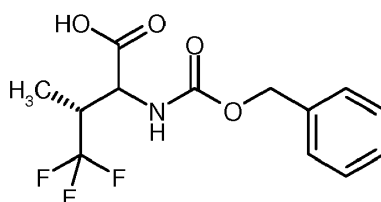
CG-EM (procedimiento 1): $R_t = 6,02$ min y $6,10$ min; en cada caso $m/z = 333$ (M)⁺.

25 CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,13$ min; $m/z = 334$ ($M+H$)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): ambos diastereómeros δ [ppm] = 1,10 (2d, juntos 3H), 1,15-1,23 (m, 3H), 2,80-3,07 (m, 1H), 4,08-4,21 (m, 2H), 4,38/4,62 (en cada caso dd, juntos 1H), 5,03-5,10 (m, 2H), 7,21-7,44 (m, 5H), 7,99 (2d, juntos 1H).

Ejemplo 29A

30 (3*R*)-*N*-[(Benciloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalina (mezcla de diastereómeros)



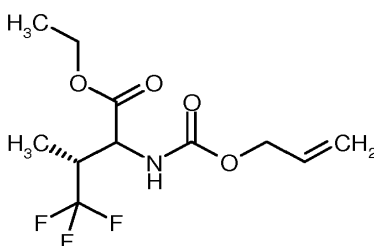
Se disolvieron 2,15 g (6,45 mmol) de (3*R*)-*N*-[(benciloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalinato de etilo (mezcla de diastereómeros) en una mezcla de en cada caso 8 ml de THF, metanol y agua y se mezclaron a 0 °C con 3,87 g (96,8 mmol) de hidróxido de sodio. Se retiró el enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a TA. Después se añadió la mezcla de reacción a agua, se ajustó de manera ácida con ácido clorhídrico semiconcentrado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se obtuvieron 1,95 g del producto objetivo, que no se purificó posteriormente (99 % d. t., proporción de diastereómeros aprox. 2.8:1).

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 2,01$ min; $m/z = 306$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): ambos diastereómeros δ [ppm] = 1,09/1,11 (en cada caso d, juntos 3H), 2,79-3,06 (m, 1H), 4,31/4,61 (en cada caso dd, juntos 1H), 5,05-5,09 (m, 2H), 7,26-7,40 (m, aprox. 5H), 7,76/7,83 (en cada caso d, juntos 1H), 12,63 (s a, 1H).

Ejemplo 30A

(3*R*)-*N*-[(Aliloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalinato de etilo (mezcla de diastereómeros)



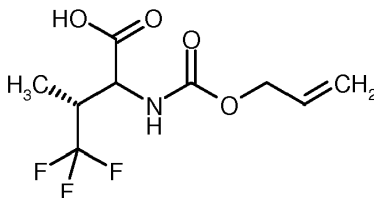
A una solución de 6,38 g (55,4 mmol) de succinimida en 90 ml de THF abs. se añadieron gota a gota 9,7 ml (69,3 mmol) de trietilamina. La suspensión resultante se enfrió hasta 0 °C y se mezcló gota a gota con una solución de 6,68 g (55,4 mmol) de cloroformiato de alilo en 10 ml de THF abs.. La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C, antes de que se añadieran en tres porciones en total 9,2 g (aprox. 46 mmol) de (3*R*)-4,4,4-trifluorovalinato de etilo (mezcla de diastereómeros, producto bruto). La mezcla de reacción se calentó durante la noche hasta TA, entonces se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 4:1). Se obtuvieron 6,50 g del producto objetivo (aprox. 50 % d. t., proporción de diastereómeros aprox. 2:1).

CG-EM (procedimiento 1): $R_t = 3,96$ min y 4,06 min; en cada caso $m/z = 210$ (M-C₃H₅O₂)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): ambos diastereómeros δ [ppm] = 1,07-1,13 (m, 3H), 1,17-1,23 (m, 3H), 2,82-3,05 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 2H), 4,36/4,60 (en cada caso dd, juntos 1H), 4,48-4,54 (m, 2H), 5,19 (d, 1H), 5,30 (d, 1H), 5,82-5,98 (m, 1H), 7,84-7,96 (m, 1H).

Ejemplo 31A

(3*R*)-*N*-[(Aliloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalina (mezcla de diastereómeros)



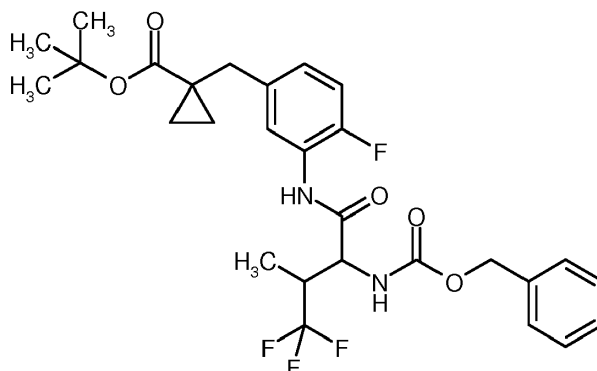
Se disolvieron 6,50 g (22,9 mmol) de (3*R*)-*N*-[(aliloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalinato de etilo (mezcla de diastereómeros) en una mezcla de en cada caso 28 ml de THF, etanol y agua y se mezclaron a 0 °C con 13,77 g (344 mmol) de hidróxido de sodio. Se retiró el enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. La mezcla de reacción se añadió después a agua, se ajustó de manera ácida con ácido clorhídrico semiconcentrado y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se obtuvieron 4,39 g del producto objetivo, que no se purificó posteriormente (75 % d. t., proporción de diastereómeros de aprox. 2,5:1).

EM (DCI): $m/z = 186$ (M-CF₃)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): ambos diastereómeros δ [ppm] = 1,07-1,11 (m, 3H), 2,83-3,03 (m, 1H), 4,28/4,57 (en cada caso dd, juntos 1H), 4,47-4,53 (m, 2H), 5,19 (d, 1H), 5,30 (d, 1H), 5,83-5,98 (m, 1H), 7,70/7,78 (en cada caso d, juntos 1H).

Ejemplo 32A

1-[3-({N-[(benciloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalil}amino)-4-fluorobencil]ciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo (mezcla racémica de diastereómeros)



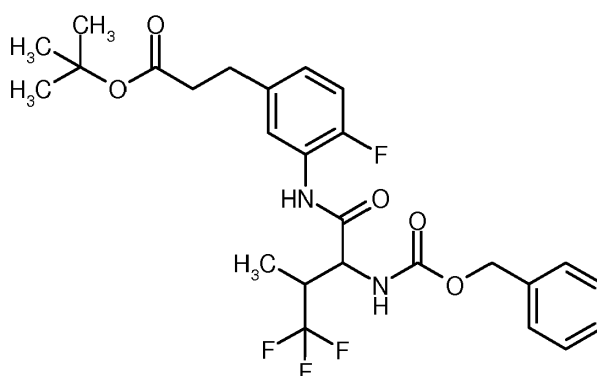
- 5 Se disolvieron 4,80 g (15,7 mmol) de *N*-[(benciloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalina (mezcla racémica de diastereómeros) y 5,01 g (18,9 mmol) de 1-(3-amino-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo en una mezcla de 40 ml de DMF y 10 ml de piridina y se mezclaron a TA con 6,58 g (17,3 mmol) de HATU. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA y entonces se añadió a agua. Se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, ácido clorhídrico 1 N y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 20:1 → 10:1). Se obtuvieron 5,34 g del producto objetivo (61,5 % d. t., proporción de diastereómeros de aprox. 2,5:1).

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 2,84$ min; $m/z = 497$ ($M-C_4H_7$)⁺.

- 15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): ambos diastereómeros δ [ppm] = 0,80-0,86 (m, 2H), 1,03-1,09 (m, 2H), 1,12 (d, 3H), 1,28/1,29 (en cada caso s, juntos 9H), 2,78-2,83 (m, 2H), 2,97-3,07 (m, 1H), 4,67/4,84 (t y dd, juntos 1H), 5,07/5,08 (en cada caso s, juntos 2H), 7,02-7,10 (m, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,28-7,40 (m, 5H), 7,62/ 7,67 (en cada caso dd, juntos 1H), 7,80-7,89 (m, 1H), 9,98/10,12 (en cada caso s, juntos 1H).

Ejemplo 33A

- 20 3-[3-({N-[(benciloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalil}amino)-4-fluorofenil]propanoato de *tert*-butilo (mezcla racémica de diastereómeros)



- 25 Se disolvieron 10,30 g (33,7 mmol) de *N*-[(benciloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalina (mezcla racémica de diastereómeros) y 9,69 g (40,5 mmol) de 3-(3-amino-4-fluorofenil)propanoato de *tert*-butilo en una mezcla de 40 ml de DMF y 10 ml de piridina y se mezclaron a TA con 16,68 g (43,9 mmol) de HATU. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA y entonces se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó sucesivamente con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, ácido clorhídrico 1 N y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó previamente mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 10:1). Las fracciones que contenían producto se concentraron a vacío y el residuo se mezcló mediante agitación con ciclohexano/dietiléter 5:1. El sólido obtenido se separó por filtración con succión y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 12,29 g del producto objetivo (69 % d. t., proporción de diastereómeros de aprox. 2,5:1).

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,29$ min; $m/z = 471$ ($M-C_4H_7$)⁺.

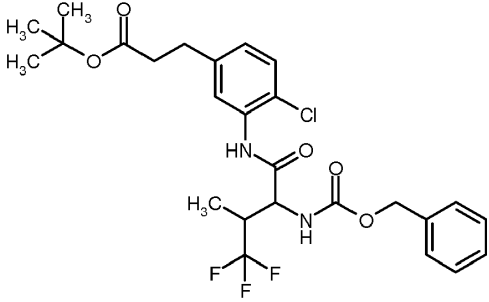
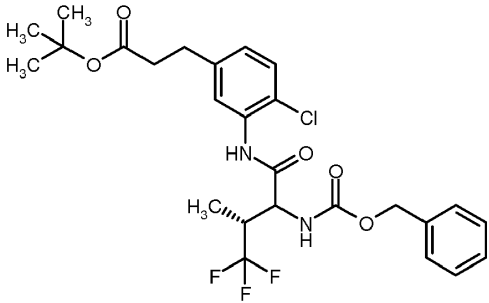
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): ambos diastereómeros δ [ppm] = 1,12 (d, 3H), 1,30-1,37 (m, 9H), 2,48 (t, aprox. 2H), 2,78 (t, 2H), 2,95-3,08 (m, 1H), 4,67/4,84 (t y dd, juntos 1H), 5,07/5,08 (en cada caso s, juntos 2H), 7,00-7,08 (m, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,26-7,44 (m, 5H), 7,55-7,63 (m, 1H), 7,77-7,88 (m, 1H), 9,96/10,10 (en cada caso s, juntos 1H).

5 Instrucciones generales 1: acoplamiento de amida mediada por HATU de derivados de 4,4,4-trifluorovalina *N*-protegidos con anilinas

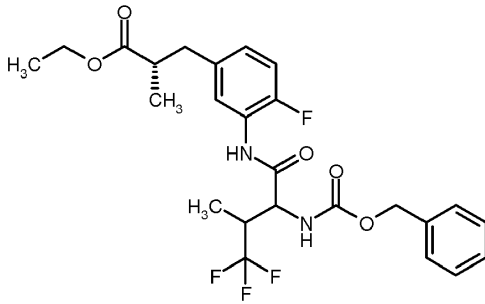
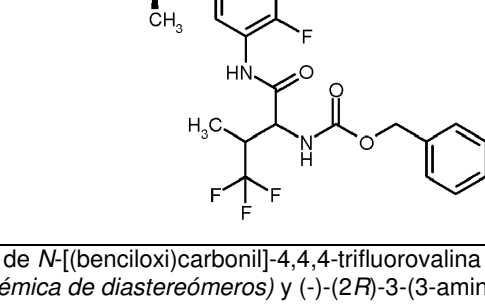
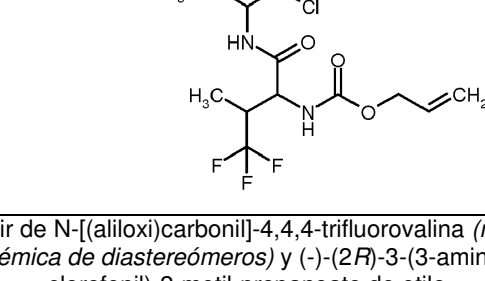
10 A una solución del respectivo derivado de 4,4,4-trifluorovalina *N*-protegido (aprox. de 0,8 a 1,5 eq., de 0,15 a 1,5 mol/l) y de una anilina (aprox. de 0,8 a 1,5 eq., de 0,15 a 1,5 mol/l) en una mezcla de DMF y piridina (proporción de mezcla de aprox. 3:1 a 1.5:1) se añade a TA HATU (de 1,0 a 2,0 eq.). Como alternativa puede usarse en lugar de piridina también *N,N*-diisopropiletilamina (de 2,0 a 5,0 eq.). La mezcla resultante se agita durante de 4 h a 48 h a una temperatura de TA a 60 °C. Eventualmente se añade tras 24 h una proporción adicional de componente de anilina o de derivado de trifluorovalina y HATU. Tras finalizar la reacción puede purificarse el producto bruto tras separar el disolvente a vacío mediante RP-HPLC preparativa (eluyente: acetonitrilo/agua-gradiente) o como alternativa, tras el procesamiento acuoso de la mezcla de reacción, mediante cromatografía en gel de sílice (eluyentes: mezclas de ciclohexano/dietiléter, de éter de petróleo/acetato de etilo, de ciclohexano/acetato de etilo o de diclorometano/metanol).

15

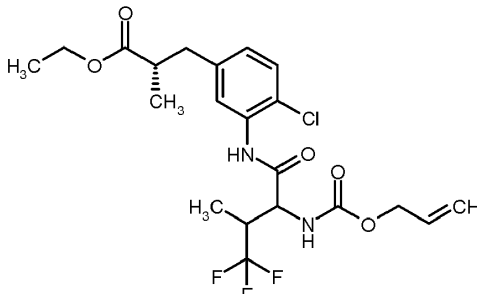
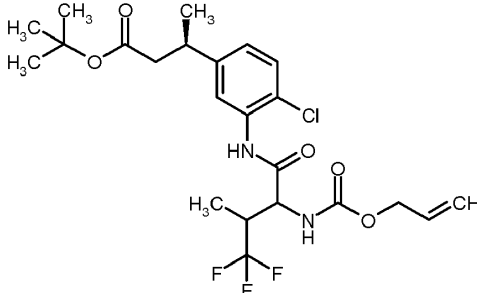
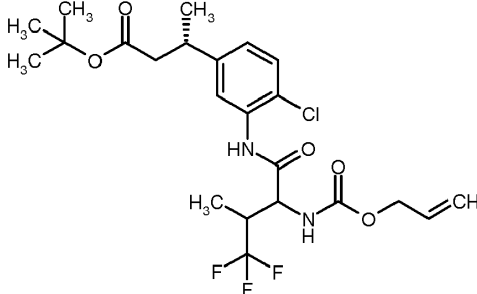
Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con las instrucciones generales 1:

| Ejemplo | Nombre / estructura / productos de partida | Datos analíticos |
|---------|---|---|
| 34A | 3-[3-({N-[(Benciloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalil}amino)-4-clorofenil]propanoato de <i>tert</i> -butilo (mezcla racémica de diastereómeros) | CL-EM (procedimiento 3): R _t = 1,52 min; m/z = 487 (M-C ₄ H ₇) ⁺ . |
| |  | RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): ambos diastereómeros δ [ppm] = 1,15 (d, 3H), 1,35 (s, 9H), 2,79 (t, 2H), 3,02-3,18 (m, 1H), 4,65/4,85 (t y dd, juntos 1H), 5,03-5,16 (m, 2H), 7,10 (dd, 1H), 7,27-7,43 (m, 6H), 7,49 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 9,75/9,89 (en cada caso s, juntos 1H). Proporción de diastereómeros aprox. 7:1 |
| | a partir de <i>N</i> -[(benciloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalina (mezcla racémica de diastereómeros) y 3-(3-amino-4-clorofenil)propanoato de <i>tert</i> -butilo | |
| 35A | 3-[3-((3 <i>R</i>)- <i>N</i> -[(Benciloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalil)amino)-4-clorofenil]propanoato de <i>tert</i> -butilo (mezcla de diastereómeros) | CL-EM (procedimiento 2): R _t = 1,27 min; m/z = 487 (M-C ₄ H ₇) ⁺ . |
| |  | RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): diastereómero principal δ [ppm] = 1,15 (d, 3H), 1,35 (s, 9H), 2,49 (t, oculto, aprox. 2H), 2,79 (t, 2H), 4,85 (dd, 1H), 5,10 (d, 2H), 7,10 (dd, 1H), 7,27-7,44 (m, 7H), 7,49 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 9,75 (s, 1H). |
| | a partir de (3 <i>R</i>)- <i>N</i> -[(benciloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalina (mezcla de diastereómeros) y 3-(3-amino-4-clorofenil)propanoato de <i>tert</i> -butilo | |

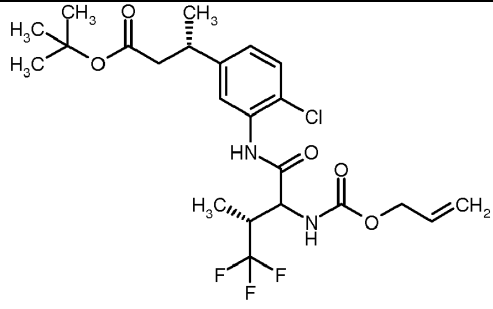
(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / productos de partida | Datos analíticos |
|------------|--|---|
| 36A | (2 <i>S</i>)-3-[3-({ <i>N</i> -[(Benciloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalil}amino)-4-fluorofenil]-2-metil-propanoato de etilo (<i>mezcla de isómeros</i>) | CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,40$ min; $m/z = 469$ ($M-C_2H_5O$) ⁺ . |
| |  | RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): ambos diastereómeros δ [ppm] = 1,00-1,16 (m, 9H), 2,61-2,72 (m, 2H), 2,75-2,87 (m, 1H), 2,97-3,08 (m, 1H), 4,00 (q, 2H), 4,67/4,84 (t y dd, juntos 1H), 5,04-5,11 (m, 2H), 6,94-7,04 (m, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,27-7,41 (m, 5H), 7,49-7,59 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 9,97/10,11 (en cada caso s, juntos 1H). Proporción de diastereómeros aprox. 3,8:1 |
| | a partir de <i>N</i> -[(benciloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalina (<i>mezcla racémica de diastereómeros</i>) y (+)-(2 <i>S</i>)-3-(3-amino-4-fluorofenil)-2-metil-propanoato de etilo | |
| 37A | (2 <i>R</i>)-3-[3-({ <i>N</i> -[(Benciloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalil}amino)-4-fluorofenil]-2-metil-propanoato de etilo (<i>mezcla de isómeros</i>) | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,24$ min; $m/z = 511$ ($M-H$) ⁻ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): ambos diastereómeros δ [ppm] = 1,03-1,15 (m, 9H), 2,61-2,72 (m, 2H), 2,78-2,87 (m, 1H), 2,97-3,08 (m, 1H), 4,00 (q, 2H), 4,67/4,84 (t y dd, juntos 1H), 5,04-5,11 (m, 2H), 6,95-7,04 (m, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,27-7,41 (m, 5H), 7,49-7,59 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 9,97/10,11 (en cada caso s, juntos 1H). Proporción de diastereómeros aprox. 4,5:1 |
| |  | |
| | a partir de <i>N</i> -[(benciloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalina (<i>mezcla racémica de diastereómeros</i>) y (-)-(2 <i>R</i>)-3-(3-amino-4-fluorofenil)-2-metil-propanoato de etilo | |
| 38A | (2 <i>R</i>)-3-[3-({ <i>N</i> -[(Aliloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalil}amino)-4-clorofenil]-2-metil-propanoato de etilo (<i>mezcla de isómeros</i>) | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,24$ min; $m/z = 479$ ($M+H$) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): ambos diastereómeros δ [ppm] = 1,05-1,17 (m, 9H), 2,63-2,74 (m, 2H), 2,78-2,90 (m, 1H), 3,03-3,12 (m, 1H), 4,01 (q, 2H), 4,51-4,56 (m, 2H), 4,63/4,83 (t y dd, juntos 1H), 5,15-5,23 (m, 1H), 5,32 (dd, 1H), 5,92 (ddd, 1H), 7,02-7,09 (m, 1H), 7,37-7,49 (m, 2H), 7,75-7,82 (m, 1H), 9,76/ 9,89 (en cada caso s, juntos 1H). Proporción de diastereómeros aprox. 8:1 |
| |  | |
| | a partir de <i>N</i> -[(aliloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalina (<i>mezcla racémica de diastereómeros</i>) y (-)-(2 <i>R</i>)-3-(3-amino-4-clorofenil)-2-metil-propanoato de etilo | |

(continuación)

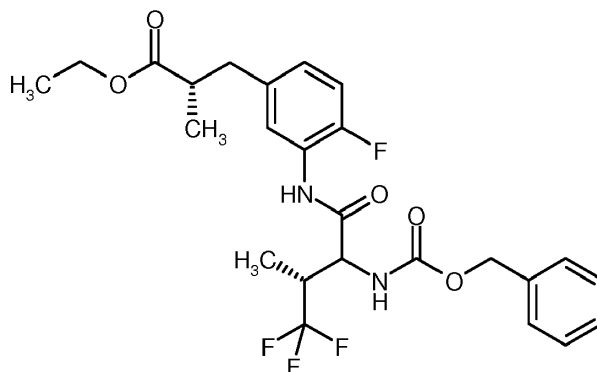
| Ejemplo | Nombre / estructura / productos de partida | Datos analíticos |
|------------|---|--|
| 39A | (2S)-3-[3-({N}-(Aliloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalil)amino)-4-clorofenil]-2-metil-propanoato de etilo (<i>mezcla de isómeros</i>) | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,23$ min; $m/z = 479$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): ambos diastereómeros δ [ppm] = 1,04-1,18 (m, 9H), 2,64-2,74 (m, 2H), 2,79-2,89 (m, 1H), 2,95-3,14 (m, 1H), 4,01 (q, 2H), 4,47-4,57 (m, 2H), 4,67/4,83 (en cada caso dd, juntos 1H), 5,15-5,39 (m, 2H), 5,84-5,99 (m, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,35-7,48 (m, 2H), 7,82/7,97 (en cada caso d, juntos 1H), 9,76 (s, 1H). Proporción de diastereómeros aprox. 4,2:1 |
| |  | |
| | a partir de N-(aliloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalina (<i>mezcla racémica de diastereómeros</i>) y (+)-(2S)-3-(3-amino-4-clorofenil)-2-metil-propanoato de etilo | |
| 40A | (3R)-3-[3-({N}-(Aliloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalil)amino)-4-clorofenil]butanoato de <i>tert</i> -butilo (<i>mezcla de isómeros</i>) | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,29$ min; $m/z = 507$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): diastereómero principal δ [ppm] = 1,15 (d, 3H), 1,19 (d, 3H), 1,30 (s, 9H), 2,39-2,47 (m, aprox. 2H), 3,03-3,15 (m, 2H), 4,54 (d, 2H), 4,84 (dd, 1H), 5,19 (d, 1H), 5,32 (d, 1H), 5,92 (ddd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 9,76 (s, 1H). |
| |  | |
| | a partir de N-(aliloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalina (<i>mezcla racémica de diastereómeros</i>) y (+)-(3R)-3-(3-amino-4-clorofenil)butanoato de <i>tert</i> -butilo | |
| 41A | (3S)-3-[3-({N}-(Aliloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalil)amino)-4-clorofenil]butanoato de <i>tert</i> -butilo (<i>mezcla de isómeros</i>) | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,33$ min; $m/z = 507$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): diastereómero principal δ [ppm] = 1,15 (d, 3H), 1,19 (d, 3H), 1,30 (s, 9H), 2,39-2,48 (m, aprox. 2H), 3,03-3,15 (m, 2H), 4,54 (d, 2H), 4,84 (dd, 1H), 5,19 (dd, 1H), 5,32 (dd, 1H), 5,85-5,99 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 9,76 (s, 1H). |
| |  | |
| | a partir de N-(aliloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalina (<i>mezcla racémica de diastereómeros</i>) y (-)-(3S)-3-(3-amino-4-clorofenil)butanoato de <i>tert</i> -butilo | |

(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / productos de partida | Datos analíticos |
|---------|---|---|
| 42A | (3S)-3-[3-((3R)-N-[(Aliloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalil)amino)-4-clorofenil]butanoato <i>terc</i> -butilo (mezcla de diastereómeros) | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,30$ min; $m/z = 505$ (M-H) ⁻ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): diastereómero principal δ [ppm] = 1,14-1,21 (m, 6H), 1,30 (s, 9H), 2,39-2,48 (m, aprox. 2H), 3,02-3,15 (m, 2H), 4,54 (d, 2H), 4,84 (dd, 1H), 5,19 (d, 1H), 5,28-5,36 (m, 1H), 5,83-5,99 (m, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 9,78 (s, 1H). |
| |  | |
| | a partir de (3R)-N-[(aliloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalina (mezcla de diastereómeros) y (-)-(3S)-3-(3-amino-4-clorofenil)butanoato de <i>terc</i> -butilo | |

Ejemplo 43A

(2S)-3-[3-((3R)-N-[(Benciloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalil)amino)-4-fluorofenil]-2-metilpropanoato de etilo (mezcla de diastereómeros)



5

Se disolvieron 0,87 g (2,85 mmol) de (3R)-N-[(benciloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalina (mezcla de diastereómeros) y 0,77 g (3,42 mmol) de (+)-(2S)-3-(3-amino-4-fluorofenil)-2-metilpropanoato de etilo en una mezcla de 5 ml de DMF y 2,5 ml de piridina y se mezclaron a TA con 1,41 g (3,71 mmol) de HATU. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA y después se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se lavó sucesivamente con ácido clorhídrico 1 N, solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 6:1). Se obtuvieron 1,27 g del producto objetivo (87,2 % d. t., proporción de diastereómeros de aprox. 4,8:1).

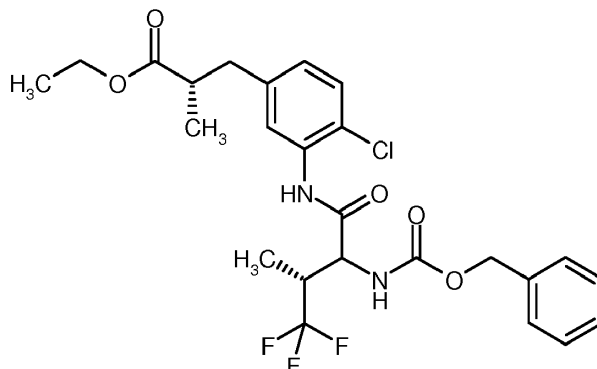
10

CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,41$ min; $m/z = 513$ (M+H)⁺.

15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): ambos diastereómeros δ [ppm] = 1,04-1,15 (m, 9H), 2,62-2,72 (m, aprox. 2H), 2,76-2,86 (m, 1H), 2,96-3,06 (m, 1H), 3,96-4,05 (m, 2H), 4,84 (dd, 1H), 5,07/5,08 (en cada caso s, juntos 2H), 7,01 (td, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,27-7,41 (m, 5H), 7,50-7,59 (m, 1H), 7,82-7,88 (m, 1H), 9,99/10,13 (en cada caso s, juntos 1H).

Ejemplo 44A

(2S)-3-[3-((3R)-N-[(Benciloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalil)amino]-4-clorofenil]-2-metilpropanoato de etilo (mezcla de diastereómeros)



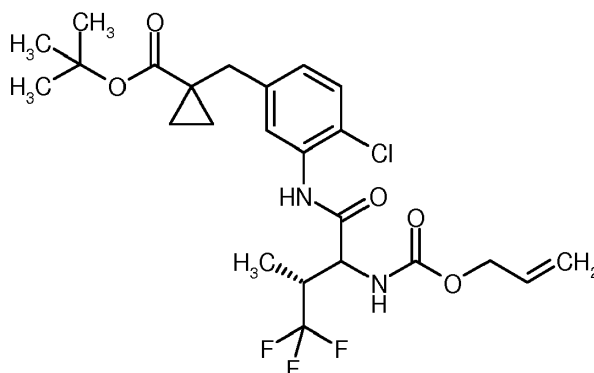
- 5 Se disolvieron 1,26 g (76 % de pureza, aprox. 3,14 mmol) de (3R)-N-[(benciloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalina (mezcla de diastereómeros) y 0,91 g (3,76 mmol) de (+)-(2S)-3-(3-amino-4-clorofenil)-2-metil-propanoato de etilo en una mezcla de 10 ml de DMF y 4 ml de piridina y se mezclaron a TA con 1,55 g (4,08 mmol) de HATU. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA y entonces se añadió a agua. Se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron sucesivamente con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, ácido clorhídrico 1 N y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El sólido producido se mezcló mediante agitación en una mezcla de ciclohexano y dietiléter (aprox. 3:1), se separó por filtración con succión y se secó a alto vacío. Se obtuvieron 0,99 g del producto objetivo (59,9 % d. t., proporción de diastereómeros de aprox. 7:1).

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,32$ min; $m/z = 529$ (M+H)⁺.

- 15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): diastereómero principal δ [ppm] = 1,03-1,18 (m, 9H), 2,62-2,75 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 1H), 3,03-3,13 (m, 1H), 4,01 (q, 2H), 4,85 (dd, 1H), 5,04-5,16 (m, 2H), 7,06 (dd, 1H), 7,25-7,49 (m, aprox. 7H), 7,89 (d, 1H), 9,75 (s, 1H).

Ejemplo 45A

- 20 1-[3-((3R)-N-[(Aliloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalil)amino)-4-clorobencil]ciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo (mezcla de diastereómeros)



- 25 Se disolvieron 398,5 mg (1,56 mmol) de (3R)-N-[(aliloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalina (mezcla de diastereómeros) y 400 mg (1,42 mmol) de 1-(3-amino-4-clorobencil)ciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo en una mezcla de 4,7 ml de DMF y 1,6 ml de piridina y se mezclaron a TA con 647,8 mg (1,70 mmol) de HATU. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Se añadieron otros 400 mg (1,42 mmol) de 1-(3-amino-4-clorobencil)ciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo así como 647,8 mg (1,70 mmol) de HATU, y la mezcla de reacción se agitó otra vez durante 4 h a 50 °C. Tras diluir con acetato de etilo se lavó la mezcla sucesivamente con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, ácido clorhídrico 1 N y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante RP-HPLC preparativa (eluyente acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 453 mg del producto objetivo (55,9 % d. t., proporción de diastereómeros >8:1).

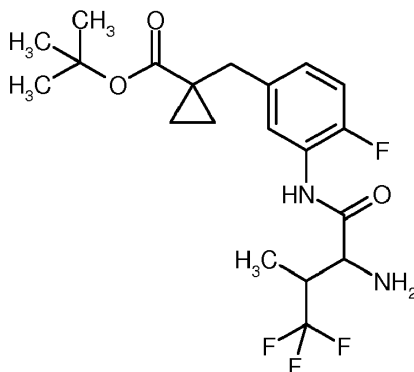
CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,31$ min; $m/z = 519$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,84 (q, 2H), 1,04-1,09 (m, 2H), 1,15 (d, 3H), 1,30 (s, 9H), 2,83 (s, 2H),

3,02-3,11 (m, 1H), 4,54 (d, 2H), 4,79-4,86 (m, 1H), 5,19 (d, 1H), 5,28-5,35 (m, 1H), 5,84-5,99 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,49-7,56 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 9,78 (s, 1H).

Ejemplo 46A y Ejemplo 47A

(+/-)-1-[4-Fluoro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)amino]bencil]ciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo (*diastereómero 1 y 2*)



5

Se disolvieron 5,31 g (9,61 mmol) de 1-[3-({N-[(benciloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalil}amino)-4-fluorobencil]ciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 32A, mezcla racémica de *diastereómeros*) en una mezcla de 100 ml de etanol y 20 ml de THF. La solución se inertizó con argón y se mezcló con 511 mg de paladio sobre carbón (al 10 %). La mezcla de reacción se agitó fuertemente durante la noche con presión normal bajo una atmósfera de hidrógeno. Tras filtrar a través de tierra de diatomeas y lavar con etanol/THF se concentró el filtrado a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 50:1 → 4:1) y se separaron los *diastereómeros*:

10

Ejemplo 46A (*diastereómero 1*):

Rendimiento: 3,03 g (75,4 % d. t.)

15 CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,05$ min; $m/z = 419$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,80-0,86 (m, 2H), 1,00-1,10 (m, 5H), 1,30 (s, 9H), 2,75-2,87 (m, 2H), 2,92-3,04 (m, 1H), 3,80 (s a, 1H), 6,95-7,07 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,99 (dd, 1H), 10,01 (s a, aprox. 1H).

Ejemplo 47A (*diastereómero 2*):

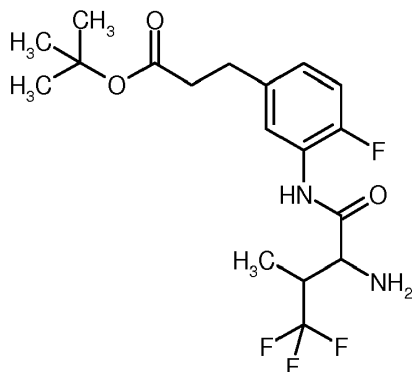
Rendimiento: 0,88 g (21,9 % d. t.)

20 CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,96$ min; $m/z = 419$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,79-0,85 (m, 2H), 1,04-1,10 (m, 2H), 1,18 (d, 3H), 1,30 (s, 9H), 2,81 (s, 2H), 2,86-2,97 (m, 1H), 3,61 (s a, 1H), 6,93-7,04 (m, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 9,89 (s a, aprox. 1H).

Ejemplo 48A y ejemplo 49A

(+/-)-3-[4-Fluoro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)amino]fenil]propanoato de *tert*-butilo (*diastereómero 1 y 2*)



25

Se disolvieron 12,29 g (23,3 mmol) de 3-[3-({N-[(benciloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalil}amino)-4-fluorofenil]propanoato de *tert*-butilo (ejemplo 33A, mezcla racémica de *diastereómeros*) en una mezcla de 80 ml de etanol y 20 ml de THF. La solución se inertizó con argón y se mezcló con 745 mg de paladio sobre carbón (al 10 %). La mezcla de reacción

se agitó fuertemente durante la noche con presión normal bajo una atmósfera de hidrógeno. Tras filtrar a través de tierra de diatomeas y lavar con etanol/THF se concentró el filtrado a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 20:1 → 4:1) y se separaron los diastereómeros:

Ejemplo 48A (diastereómero 1):

5 Rendimiento: 5,72 g (62,5 % d. t.)

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,92$ min; $m/z = 393$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,04 (d, 3H), 1,35 (s, 9H), 2,49 (t, aprox. 2H, oculto), 2,78 (t, 2H), 2,92-3,04 (m, 1H), 3,80 (s a, 1H), 6,85-7,04 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,92 (dd, 1H).

Ejemplo 49A (diastereómero 2):

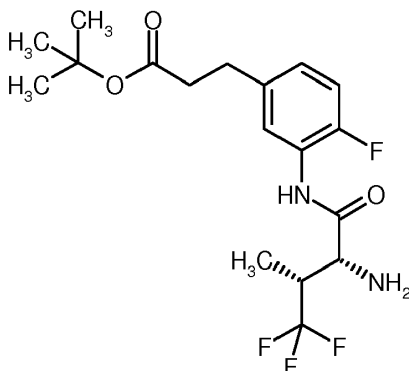
10 Rendimiento: 2,61 g (28,5 % d. t.)

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,87$ min; $m/z = 393$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,18 (d, 3H), 1,35 (s, 9H), 2,49 (t, aprox. 2H, oculto), 2,78 (t, 2H), 2,84-2,97 (m, 1H), 3,55-3,66 (m, 1H), 7,00 (td, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,86 (dd, 1H).

Ejemplo 50A

15 (+)-3-(4-Fluoro-3-[[*(3R)*-4,4,4-trifluoro-D-valil]amino]fenil)propanoato de *tert*-butilo



20 El diastereómero racémico 1 obtenido anteriormente de 3-[4-fluoro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)-amino]fenil]propanoato de *tert*-butilo (ejemplo 48A) se separó en los enantiómeros mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,25 ml; temperatura: 45 °C; eluyente: 80 % de isohexano / 20 % de etanol (+ 0,2 % de dietilamina); flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm]. Partiendo de 5,70 g de racemato se aislaron 2,59 g del compuesto del título (como enantiómero 2).

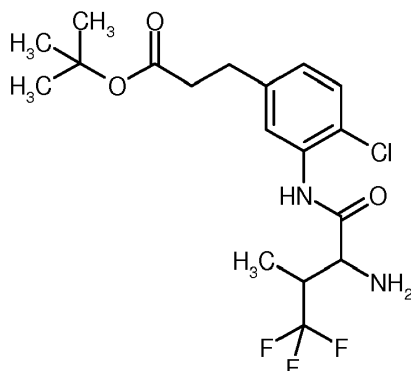
CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,93$ min; $m/z = 393$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,04 (d, 3H), 1,35 (s, 9H), 2,49 (t, aprox. 2H, oculto), 2,78 (t, 2H), 2,92-3,04 (m, 1H), 3,80 (s a, 1H), 6,95-7,03 (m, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,92 (dd, 1H).

25 $[\alpha]_D^{20} = +24,2^\circ$, $c = 0,500$, cloroformo.

Ejemplo 51A y ejemplo 52A

(+/-)-3-[4-Cloro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)amino]fenil]propanoato de *terc*-butilo (*diastereómero 1 y 2*)



5 Se disolvieron 3,19 g (5,87 mmol) de 3-[3-({*N*-[(benciloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalil)amino]-4-clorofenil]propanoato de *terc*-butilo (ejemplo 34A, mezcla racémica de *diastereómeros*) en 50 ml de acetato de etilo. La solución se inertizó con argón y se mezcló con 125 mg de paladio sobre carbón (al 5 %). La mezcla de reacción se agitó fuertemente durante 3 h con presión normal bajo una atmósfera de hidrógeno. Tras filtrar a través de tierra de diatomeas se concentró el filtrado a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 50:1 → 3:1) y se separaron los *diastereómeros*:

10 **Ejemplo 51A (*diastereómero 1*):**

Rendimiento: 1,73 g (72,1 % d. t.)

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 409$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,04 (d, 3H), 1,35 (s, 9H), 2,48-2,53 (m, aprox. 2H, oculto), 2,74-2,83 (m, 2H), 2,96-3,17 (m, 1H), 3,82 (s a, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 8,00-8,16 (m, 1H).

15 **Ejemplo 52A (*diastereómero 2*):**

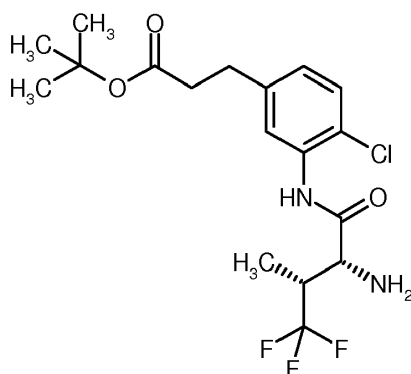
Rendimiento: 0,193 g (8,0 % d. t.)

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,99$ min; $m/z = 409$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,22 (d, 3H), 1,35 (s, 9H), 2,48-2,52 (m, aprox. 2H, oculto), 2,76-2,85 (m, 2H), 2,95-3,12 (m, 1H), 3,61 (s a, 1H), 7,01 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 8,05 (d, 1H).

20 **Ejemplo 53A**

(+)-3-(4-Cloro-3-[(3*R*)-4,4,4-trifluoro-D-valil]amino)fenil]propanoato de *terc*-butilo



25 Se disolvieron 1,17 g (2,16 mmol) de 3-[3-({(3*R*)-*N*-[(benciloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalil)amino}-4-clorofenil]propanoato de *terc*-butilo (ejemplo 35A, mezcla de *diastereómeros*) en 20 ml de acetato de etilo. La solución se inertizó con argón y se mezcló con 229 mg de paladio sobre carbón (al 5 %). La mezcla de reacción se agitó fuertemente durante 8 h con presión normal bajo una atmósfera de hidrógeno. Tras filtrar a través de tierra de diatomeas se concentró el filtrado a vacío. El residuo obtenido se disolvió de nuevo en 50 ml de acetato de etilo. Tras la inertización de la solución con argón se añadieron de nuevo 230 mg de paladio sobre carbón (al 5 %) y la mezcla de reacción se agitó fuertemente durante otras 4 h con presión normal de hidrógeno. Tras filtrar a través de

tierra de diatomeas se concentró el filtrado a vacío y se disolvió el residuo de nuevo en 20 ml de THF. Tras la inertización de la solución con argón se añadieron otra vez 230 mg de paladio sobre carbón (al 5 %), y la mezcla de reacción se agitó fuertemente durante otras 3 h con presión normal de hidrógeno. Tras filtrar a través de tierra de diatomeas se concentró el filtrado a vacío, y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 40:1 → 5:1) y se separó en los diastereómeros. Se obtuvieron así 197 mg del compuesto del título (22,4 % d. t.).

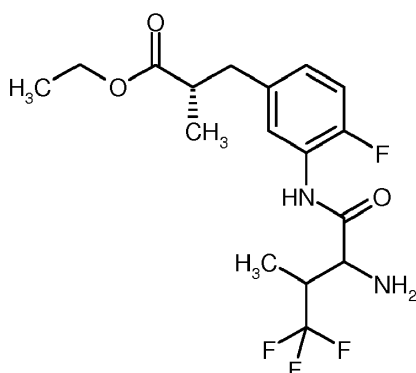
CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,08$ min; $m/z = 409$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,04 (d, 3H), 1,35 (s, 9H), 2,48-2,52 (m, aprox. 2H, oculto), 2,76-2,84 (m, 2H), 3,02-3,12 (m, 1H), 3,80-3,86 (m, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 8,10-8,14 (m, 1H).

10 $[\alpha]_D^{20} = +15,6^\circ$; $c = 0,625$, cloroformo.

Ejemplo 54A

(2S)-3-[4-Fluoro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)amino]fenil]-2-metilpropanoato de etilo (mezcla de diastereómeros 1)



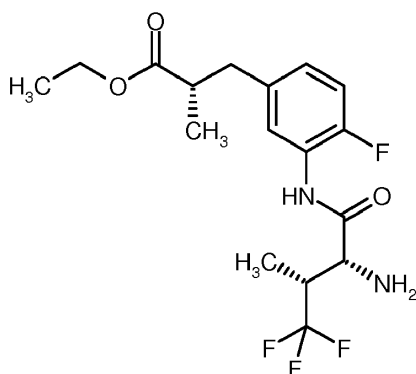
15 Se disolvieron 2,60 g (5,07 mmol) de (2S)-3-[3-((N-[(benciloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalil)amino)-4-fluoro-fenil]-2-metilpropanoato de etilo (ejemplo 36A, mezcla de 4 isómeros) en una mezcla de 10,7 ml de etanol y 10,7 ml de THF. La solución se inertizó con argón y se mezcló con 322 mg de paladio sobre carbón (al 10 %). La mezcla de reacción se agitó fuertemente durante la noche con presión normal bajo una atmósfera de hidrógeno. Tras filtrar a través de tierra de diatomeas y lavar con diclorometano/metanol se concentró el filtrado a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 4:1) y se separó. Se obtuvieron 1,39 g del compuesto del título como mezcla de diastereómeros 1 (72,4 % d. t.).

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,60$ min; $m/z = 379$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,01-1,15 (m, 9H), 2,62-2,72 (m, 2H), 2,78-2,88 (m, 1H), 2,90-3,06 (m, 1H), 3,81 (s a, 1H), 4,01 (q, 2H), 6,90-7,00 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H).

Ejemplo 55A

25 (+)-(2S)-3-(4-Fluoro-3-[(3*R*)-4,4,4-trifluoro-D-valil]amino)fenil]-2-metilpropanoato de etilo



Procedimiento A:

La mezcla de diastereómeros 1 obtenida anteriormente de (2S)-3-[4-fluoro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)-amino]fenil]-2-metilpropanoato de etilo (ejemplo 54A) se separó posteriormente mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,25 ml; temperatura: 45 °C;

eluyente: 30 % de isohexano / 70 % de etanol (+ 0,2 % de dietilamina); flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm]. Partiendo de 1,39 g de mezcla de diastereómeros se aislaron 0,626 g del compuesto del título (como enantiómero 2).

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,58$ min; $m/z = 379$ (M+H)⁺.

- 5 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,02-1,15 (m, 9H), 2,62-2,72 (m, 2H), 2,76-2,88 (m, 1H), 2,91-3,06 (m, 1H), 3,81 (s a, 1H), 3,97-4,04 (m, 2H), 6,88-7,00 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +54,1^\circ$, $c = 0,530$, cloroformo.

Procedimiento B:

- 10 Se disolvieron 1,274 g (2,49 mmol) de (2*S*)-3-[3-((3*R*)-*N*-[(benciloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalil)amino)-4-fluorofenil]-2-metilpropanoato de etilo (ejemplo 43A, mezcla de diastereómeros) en una mezcla de 10 ml de etanol y 10 ml de THF. La solución se inertizó con argón y se mezcló con 132 mg de paladio sobre carbón (al 10 %). La mezcla de reacción se agitó fuertemente durante la noche con presión normal bajo una atmósfera de hidrógeno. Tras filtrar a través de tierra de diatomeas y lavar con diclorometano/metanol se concentró el filtrado a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 5:1 → 2:1) y se separó. Se
15 obtuvieron 713 mg del compuesto del título (75,9 % d. t.).

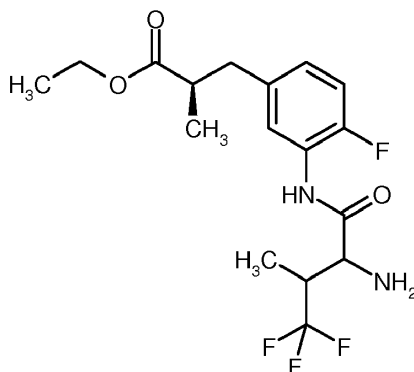
CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 0,93$ min; $m/z = 379$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,02-1,14 (m, 9H), 2,63-2,72 (m, 2H), 2,78-2,88 (m, 1H), 2,91-3,07 (m, 1H), 3,81 (s a, 1H), 3,94-4,05 (m, 2H), 6,91-6,99 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,89 (dd, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +48,1^\circ$, $c = 0,525$, cloroformo.

20 **Ejemplo 56A**

(2*R*)-3-[4-Fluoro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)amino]fenil]-2-metilpropanoato de etilo (mezcla de diastereómeros 1)



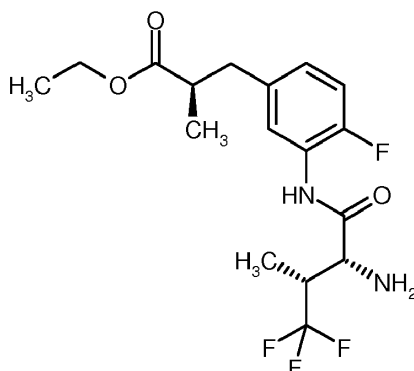
- 25 Se disolvieron 2,36 g (4,61 mmol) (2*R*)-3-[3-((*N*-[(benciloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalil)amino)-4-fluoro-fenil]-2-metilpropanoato de etilo (ejemplo 37A, mezcla de 4 isómeros) en una mezcla de 9,8 ml de etanol y 9,8 ml de THF. La solución se inertizó con argón y se mezcló con 293 mg de paladio sobre carbón (al 10 %). La mezcla de reacción se agitó fuertemente durante la noche con presión normal bajo una atmósfera de hidrógeno. Tras filtrar a través de tierra de diatomeas y lavar con diclorometano/metanol se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 4:1) y se separó. Se
30 obtuvieron 1,35 g del compuesto objetivo como mezcla de diastereómeros 1 (77,2 % d. t.).

- 30 CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,54$ min; $m/z = 379$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,05 (d, 3H), 1,07 (d, 3H), 1,11 (t, 3H), 2,61-2,72 (m, 2H), 2,77-2,88 (m, 1H), 2,91-3,06 (m, 1H), 3,81 (s a, 1H), 4,01 (q, 2H), 6,92-7,00 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H).

Ejemplo 57A

(+)-(2*R*)-3-(4-Fluoro-3-[(3*R*)-4,4,4-trifluoro-D-valil]amino)fenil)-2-metilpropanoato de etilo



La mezcla de diastereómeros 1 obtenida anteriormente de (2*R*)-3-[4-fluoro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)-amino]fenil]-2-metilpropanoato de etilo (ejemplo 56A) se separó posteriormente mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,4 ml; temperatura: 45 °C; eluyente: 80 % de isohexano / 20 % de etanol (+ 0,2 % de dietilamina); flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm]. Partiendo de 1,35 g de mezcla de diastereómeros se aislaron 0,635 g del compuesto del título (como diastereómero 2).

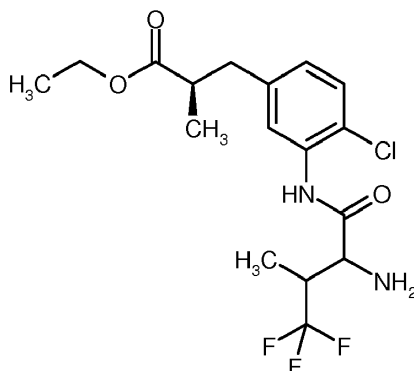
10 CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,85$ min; $m/z = 379$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,05 (d, 3H), 1,07 (d, 3H), 1,11 (t, 3H), 2,64-2,70 (m, 2H), 2,77-2,88 (m, 1H), 2,91-3,04 (m, 1H), 3,81 (s a, 1H), 4,01 (q, 2H), 6,89-6,99 (m, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,88 (dd, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +2,0^\circ$; $c = 0,640$, cloroformo.

Ejemplo 58A

15 (2*R*)-3-[4-Cloro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)amino]fenil]-2-metilpropanoato de etilo (mezcla de diastereómeros 1)



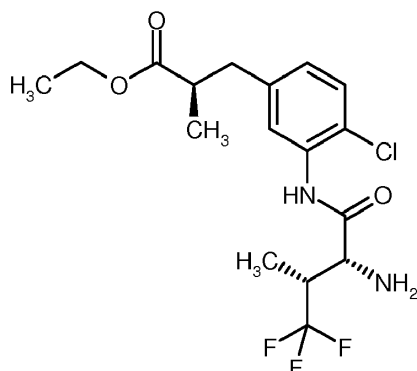
Se dispusieron 1,40 g (2,92 mmol) de (2*R*)-3-[3-((*N*-[(aliloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalil)amino)-4-cloro-fenil]-2-metilpropanoato de etilo (ejemplo 38A, mezcla de 4 isómeros) y 3,28 g (23,4 mmol) de dimedona en 10 ml de THF abs.. La solución se desoxigenó a TA mediante conducción de argón durante 30 minutos. Entonces se añadieron 67,6 mg (0,058 mmol) de tetrakis(trifenil-fosfina)paladio(0), y la mezcla se agitó durante la noche a TA. Tras diluir con acetato de etilo se lavó la mezcla dos veces con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 40:1 \rightarrow 20:1) y se separó. Se obtuvieron 844 mg del compuesto objetivo como mezcla de diastereómeros 1 (73,1 % d. t.).

25 CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,99$ min; $m/z = 395$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,00-1,15 (m, 9H), 2,62-2,75 (m, 2H), 2,79-2,90 (m, 1H), 2,99-3,13 (m, 1H), 3,83 (s a, 1H), 4,01 (q, 2H), 6,98 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 8,07 (t, 1H).

Ejemplo 59A

(2*R*)-3-(4-Cloro-3-(((3*R*)-4,4,4-trifluoro-D-valil)amino)fenil)-2-metilpropanoato de etilo



- 5 La mezcla de diastereómeros 1 obtenida anteriormente de (2*R*)-3-(4-cloro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)-amino]fenil)-2-metilpropanoato de etilo (ejemplo 58A) se separó posteriormente mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μm, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,40 ml; temperatura: 45 °C; eluyente: 80 % de isohexano / 20 % de etanol (+ 2 % de dietilamina); flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm]. Partiendo de 840 mg mezcla de diastereómeros se aislaron 382 mg del compuesto del título (como diastereómero 2).

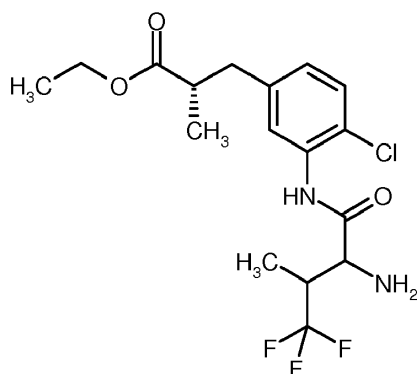
CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,05$ min; $m/z = 395$ (M+H)⁺.

- 10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,05 (d, 3H), 1,07 (d, 3H), 1,11 (t, 3H), 2,62-2,75 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 1H), 3,01-3,13 (m, 1H), 3,83 (s a, 1H), 4,01 (q, 2H), 6,98 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 8,07 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -5,9^\circ$, $c = 0,500$, cloroformo.

Ejemplo 60A

(2*S*)-3-(4-Cloro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)amino]fenil)-2-metilpropanoato de etilo (*mezcla de diastereómeros 1*)



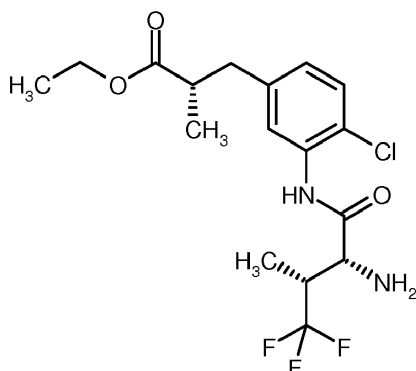
- 15 Se dispusieron 2,24 g (4,68 mmol) de (2*S*)-3-[3-({*N*-[(aliloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalil)amino]-4-clorofenil]-2-metilpropanoato de etilo (ejemplo 39A, mezcla de 4 isómeros) y 5,25 g (37,4 mmol) de dimedona en 25 ml de THF abs.. La solución se desoxigenó a TA mediante conducción de argón durante 30 minutos. Entonces se añadieron
- 20 108,1 mg (0,094 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), y la mezcla se agitó durante la noche a TA. Tras diluir con acetato de etilo se lavó la mezcla dos veces con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 40:1 → 20:1) y se purificó. Se obtuvieron 1,65 g del compuesto objetivo como mezcla de diastereómeros 1 (89,4 % d. t.).

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,99$ min; $m/z = 395$ (M+H)⁺.

- 25 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,05 (d, 3H), 1,07 (d, 3H), 1,11 (t, 3H), 2,64-2,75 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 1H), 3,02-3,12 (m, 1H), 3,83 (s a, 1H), 4,01 (q, 2H), 6,98 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 8,07 (d, 1H).

Ejemplo 61A

(+)-(2S)-3-(4-Cloro-3-1[(3R)-4,4,4-trifluoro-D-valil]amino}fenil)-2-metilpropanoato de etilo

Procedimiento A:

- 5 La mezcla de diastereómeros 1 obtenida anteriormente de (2S)-3-[4-cloro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)-amino]fenil]-2-metilpropanoato de etilo (ejemplo 60A) se separó posteriormente mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,25 ml; temperatura: 45 $^{\circ}$ C; eluyente: 80 % de isohexano / 20 % de etanol (+ 0,2 % de dietilamina); flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm]. Partiendo de 1,65 g mezcla de diastereómeros se aislaron 0,78 g del compuesto objetivo.

- 10 CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,99$ min; $m/z = 395$ (M+H) $^{+}$.

RMN- 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,04 (d, 3H), 1,08 (d, 3H), 1,10 (t, 3H), 2,64-2,74 (m, 2H), 2,80-2,88 (m, 1H), 3,01-3,12 (m, 1H), 3,83 (s a, 1H), 3,97-4,05 (m, 2H), 6,98 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 8,07 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +40,4^{\circ}$; c = 0,565, cloroformo.

Procedimiento B:

- 15 Se disolvieron 0,99 g (1,87 mmol) de (2S)-3-[3-((3R)-N-[(benciloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalil)amino]-4-clorofenil]-2-metilpropanoato de etilo (ejemplo 44A, mezcla de diastereómeros) en 50 ml de acetato de etilo. La solución se inertizó con argón y se mezcló con 40 mg de paladio sobre carbón (al 5 %). La mezcla de reacción se agitó fuertemente durante 4 h con presión normal bajo una atmósfera de hidrógeno. Tras filtrar a través de tierra de diatomeas se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 20:1 \rightarrow 5:1) y se separó. Se obtuvieron 444 mg del compuesto del título (60,1 % d. t.).

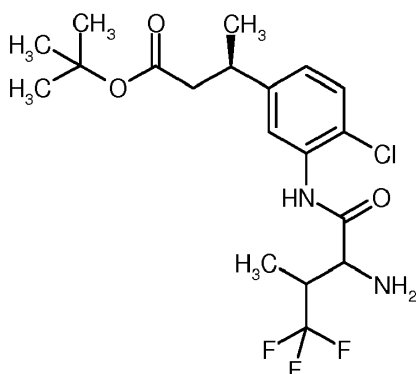
- 20 CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,95$ min; $m/z = 395$ (M+H) $^{+}$.

RMN- 1 H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,04 (d, 3H), 1,08 (d, 3H), 1,10 (t, 3H), 2,62-2,74 (m, 2H), 2,79-2,89 (m, 1H), 3,03-3,12 (m, 1H), 3,83 (s a, 1H), 3,97-4,08 (m, 2H), 6,98 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 8,08 (d, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +34,1^{\circ}$; c = 0,525, cloroformo.

Ejemplo 62A

(3R)-3-[4-Cloro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)amino]fenil]butanoato de *tert*-butilo (mezcla de diastereómeros 1)



Se dispusieron 630 mg (1,24 mmol) de (3*R*)-3-[3-({*N*-[(aliloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalil]amino)-4-clorofenil]butanoato de *tert*-butilo (ejemplo 40A, mezcla de 4 isómeros) y 1,394 g (9,94 mmol) de dimedona en 10 ml de THF abs.. La solución se desoxigenó a TA mediante conducción de argón durante 30 minutos. Entonces se añadieron 28,7 mg (0,025 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), y la mezcla se agitó durante la noche a TA.

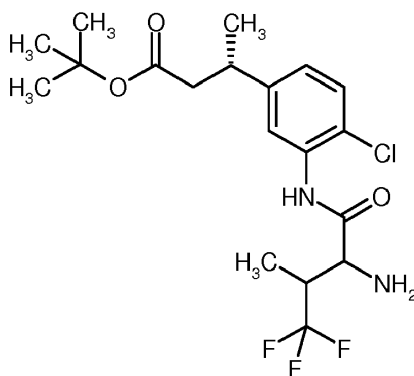
- 5 Tras diluir con acetato de etilo se lavó la mezcla dos veces con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 40:1 → 20:1) y se separó. Se obtuvieron 420 mg del compuesto objetivo como mezcla de diastereómeros 1 (79,9 % d. t.).

- 10 CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,14$ min; $m/z = 423$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): ambos diastereómeros δ [ppm] = 1,04/1,05 (en cada caso d, juntos 3H), 1,19/ 1,20 (en cada caso d, juntos 3H), 1,29 (s, 9H), 2,35-2,48 (m, 2H), 2,97-3,16 (m, 2H), 3,83 (s a, 1H), 7,06 (dt, 1H), 7,43 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H).

Ejemplo 63A

- 15 (3*S*)-3-[4-Cloro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)amino]fenil]butanoato de *tert*-butilo (mezcla de diastereómeros 1)



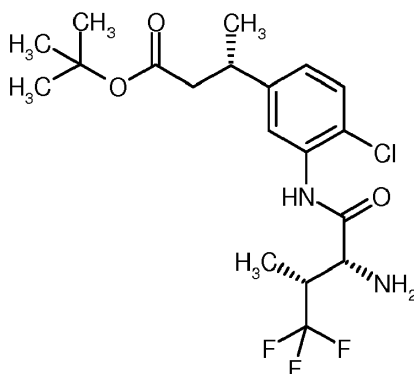
Se dispusieron 1,39 g (2,74 mmol) de (3*S*)-3-[3-({*N*-[(aliloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalil]amino)-4-clorofenil]butanoato de *tert*-butilo (ejemplo 41A, mezcla de 4 isómeros) y 3,08 g (21,9 mmol) de dimedona en 9,4 ml de THF abs.. La solución se desoxigenó a TA mediante conducción de argón durante 30 minutos. Entonces se añadieron 63,4 mg (0,055 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), y la mezcla se agitó durante la noche a TA. Tras diluir con acetato de etilo se lavó la mezcla dos veces con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 40:1 → 20:1) y se separó. Se obtuvieron 950 mg del compuesto objetivo como mezcla de diastereómeros 1 (81,9 % d. t.).

- 25 CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,15$ min; $m/z = 423$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): ambos diastereómeros δ [ppm] = 1,04/1,05 (en cada caso d, juntos 3H), 1,19/ 1,20 (en cada caso d, juntos 3H), 1,29 (s, 9H), 2,29-2,48 (m, 2H), 2,99-3,16 (m, 2H), 3,83 (s a, 1H), 7,06 (dt, 1H), 7,43 (dd, 1H), 8,16 (d, 1H).

Ejemplo 64A

- 30 (3*S*)-3-(4-Cloro-3-[(3*R*)-4,4,4-trifluoro-D-valil]amino)fenil]butanoato de *tert*-butilo



Se dispusieron 1,30 g (2,56 mmol) de (3*S*)-3-[3-((3*R*)-*N*-[(aliloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalil)amino]-4-clorofenil]butanoato de *tert*-butilo (ejemplo 42A, mezcla de diastereómeros) y 2,88 g (20,5 mmol) de dimedona en 8,7 ml de THF abs.. La solución se desoxigenó a TA mediante conducción de argón durante 30 minutos. Entonces se añadieron 59,3 mg (0,051 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), y la mezcla se agitó durante la noche a TA.

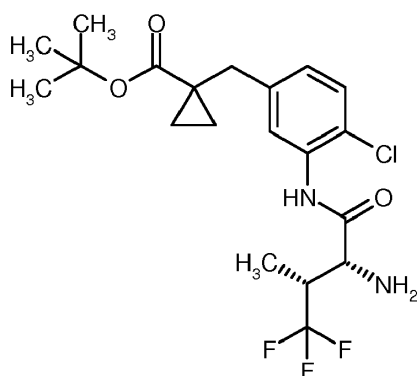
- 5 Tras diluir con acetato de etilo se lavó la mezcla dos veces con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 10:1) y se separó. Se obtuvieron 591 mg del compuesto objetivo (54,5 % d. t.).

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,14$ min; $m/z = 423$ (M+H)⁺.

- 10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,05 (d, 3H), 1,19 (d, 3H), 1,29 (s, 9H), 2,38-2,48 (m, 2H), 3,02-3,16 (m, 2H), 3,83 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 8,16 (d, 1H).

Ejemplo 65A

(+)-1-(4-Cloro-3-(((3*R*)-4,4,4-trifluoro-*D*-valil)amino)encil)ciclopropancarboxilato de *tert*-butilo



- 15 Se dispusieron 450 mg (0,867 mmol) de 1-[3-((3*R*)-*N*-[(aliloxi)carbonil]-4,4,4-trifluorovalil)amino]-4-clorobencil]ciclopropancarboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 45A, mezcla de diastereómeros) y 972,4 mg (6,94 mmol) de dimedona en 3 ml de THF abs.. La solución se desoxigenó a TA mediante conducción de argón durante 30 minutos. Entonces se añadieron 20,0 mg (0,017 mmol) de tetrakis-(trifenilfosfina)paladio(0), y la mezcla se agitó durante la noche a TA. Tras diluir con acetato de etilo se lavó la mezcla dos veces con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 20:1) y se separó. Se obtuvieron 221,4 mg del compuesto objetivo (58,7 % d. t.).

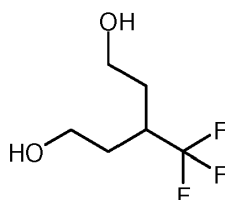
CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,15$ min; $m/z = 435$ (M+H)⁺.

- 25 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,82-0,87 (m, 2H), 1,04 (d, 3H), 1,06-1,10 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 2,77-2,90 (m, 2H), 3,02-3,12 (m, 1H), 3,83 (s a, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 8,12-8,23 (m, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +16,1^\circ$, $c = 0,425$, cloroformo.

Ejemplo 66A

3-(Trifluorometil)pentano-1,5-diol



- 30 Se disolvieron 12,0 g (59,97 mmol) de ácido 3-(trifluorometil)pentanodioico en 70 ml de THF abs. y tras enfriar hasta -10 °C se mezclaron gota a gota con 120 ml (120 mmol) de una solución 1 M de hidruro de aluminio y litio en THF. Tras finalizar la adición se calentó la mezcla de reacción durante la noche hasta TA. Tras enfriar hasta 0 °C se mezcló cuidadosamente y gota a gota en primer lugar con aprox. 10 ml de isopropanol y entonces con 20 ml de mezcla de isopropanol/agua (3:1). La suspensión resultante se ajustó de manera ácida mediante adición de ácido clorhídrico 1 N y se mezcló con Celite. Se filtró, y el filtrado obtenido se concentró a vacío. Para separar restos de agua, se mezcló el aceite obtenido con acetoniitrilo y de nuevo se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 4:1 → 1:1). Se obtuvieron 4,5 g del

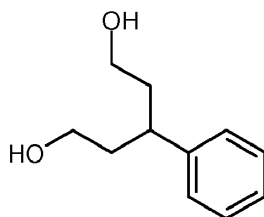
producto objetivo (43,6 % d. t.).

CG-EM (procedimiento 1): $R_t = 2,76$ min; $m/z = 153$ (M-H₃O)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,49-1,57 (m, 2H), 1,67-1,75 (m, 2H), 2,30-2,48 (m, 1H), 3,47 (q, 4H), 4,61 (t, 2H).

5 Ejemplo 67A

3-Fenilpentano-1,5-diol



Se disolvieron 3,0 g (14,4 mmol) de ácido 3-fenilglutárico en 20 ml de THF abs., se enfriaron hasta -10 °C y se mezclaron gota a gota con 31,7 ml (31,7 mmol) de una solución 1 M de hidruro de aluminio y litio en THF. Durante la adición se añadieron otros 50 ml de THF abs.. La suspensión resultante se calentó lentamente hasta TA y se agitó durante la noche a TA. Tras enfriar hasta 0 °C se mezcló cuidadosamente y gota a gota en primer lugar con isopropanol y entonces con una mezcla de isopropanol y agua (3:1). La suspensión resultante se ajustó de manera ácida mediante adición de ácido clorhídrico 1 N y se mezcló con Celite. Se filtró a través de Celite, se lavó posteriormente con isopropanol y el filtrado obtenido se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 2:1 → 1:1). Se obtuvieron 1,9 g del producto objetivo (73 % d. t.).

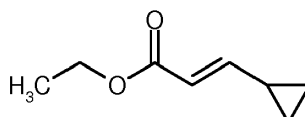
CG-EM (procedimiento 1): $R_t = 5,53$ min; $m/z = 163$ (M-OH)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,56-1,71 (m, 2H), 1,72-1,83 (m, 2H), 2,68-2,86 (m, 1H), 3,12-3,29 (m, 4H), 4,32 (t, 2H), 7,10-7,21 (m, 3H), 7,23-7,32 (m, 2H).

Otros pentano-1,5-dioles 3-sustituídos que no pueden obtenerse comercialmente pueden prepararse por ejemplo de manera análoga a la siguiente secuencia de tres etapas 68A - 69A - 70A:

Ejemplo 68A

3-Ciclopropilacrilato de etilo



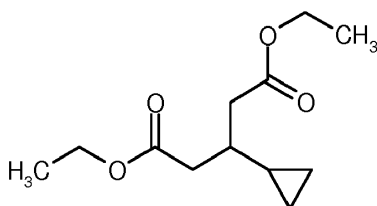
A una suspensión de 2,59 g (64,85 mmol) de hidruro de sodio (al 60 % en aceite mineral) en 110 ml de THF abs. se añadieron gota a gota a 0 °C 13,0 ml (64,85 mmol) de dietilfosfonoacetato de etilo. Tras 30 min se calentó la mezcla hasta TA y tras enfriar de nuevo hasta 0 °C se mezcló gota a gota con 5,3 ml (71,34 mmol) de ciclopropanocarboxaldehído. Tras finalizar la adición se calentó la mezcla de reacción hasta TA y se diluyó con 35 ml de DMF. La mezcla se agitó durante la noche a TA y después se añadió a agua. Se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a vacío y el producto bruto se purificó mediante filtración en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 10:1 → 6:1). Se obtuvieron 8,53 g del producto objetivo (93,8 % d. t.).

CG-EM (procedimiento 1): $R_t = 2,83$ min; $m/z = 112$ (M-C₂H₄)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,59-0,70 (m, 2H), 0,88-0,95 (m, 2H), 1,19 (t, 3H), 1,54-1,72 (m, 1H), 4,08 (q, 2H), 5,93 (d, 1H), 6,39 (dd, 1H).

Ejemplo 69A

3-Ciclopropilpentanodioato de dietilo



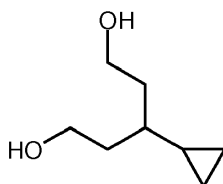
- 5 A una solución enfriada hasta $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ de 10,2 ml (72,8 mmol) de diisopropilamina en 35 ml de THF abs. se añadieron gota a gota 29,1 ml (72,8 mmol) de una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano. Tras finalizar la adición se agitó posteriormente durante 30 min a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, entonces se enfrió hasta $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se mezcló gota a gota con una solución de 7,1 ml (72,8 mmol) de acetato de etilo en 10 ml de THF abs.. La mezcla de reacción se agitó posteriormente durante 30 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, antes de que se añadiera gota a gota una solución de 8,50 g (60,54 mmol) de 3-ciclopropilacrilato de etilo en poco THF. Tras 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se calentó la mezcla lentamente hasta $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, entonces hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y finalmente se mezcló con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Tras extraer con acetato de etilo se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 N y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 30:1 \rightarrow 6:1). Se obtuvieron 3,28 g del producto objetivo (23,7 % d. t.).

CG-EM (procedimiento 1): $R_t = 4,56\text{ min}$; $m/z = 183\text{ (M-C}_2\text{H}_5\text{O)}^+$.

- 15 RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,07-0,13 (m, 2H), 0,32-0,41 (m, 2H), 0,62-0,75 (m, 1H), 1,15-1,22 (m, 6H), 1,41-1,52 (m, 1H), 2,33-2,46 (m, 4H), 4,00-4,10 (m, 4H).

Ejemplo 70A

3-Ciclopropilpentano-1,5-diol



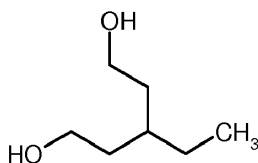
- 20 Se disolvieron 3,2 g (14,02 mmol) de 3-ciclopropilpentanodioato de dietilo en 24,7 ml de THF abs. y tras enfriar hasta $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ se mezclaron gota a gota con 25,2 ml (25,2 mmol) de una solución 1 M de hidruro de aluminio y litio en THF. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Tras enfriar hasta $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadieron gota a gota cuidadosamente 100 ml de isopropanol. La mezcla se ajustó de manera ácida mediante adición de ácido clorhídrico 1 N y se mezcló con Celite. Tras filtrar a través de Celite y lavar posteriormente con acetato de etilo y agua se saturó el filtrado con cloruro de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 10:1 \rightarrow 2:1). Se obtuvieron 1,35 g del producto objetivo (66,8 % d. t.).

CG-EM (procedimiento 1): $R_t = 3,98\text{ min}$; $m/z = 115\text{ (M-C}_2\text{H}_5\text{)}^+$.

- 30 RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,01-0,07 (m, 2H), 0,32-0,40 (m, 2H), 0,41-0,52 (m, 1H), 0,69-0,82 (m, 1H), 1,49 (q, 4H), 3,41-3,54 (m, 4H), 4,24 (t, 2H).

Ejemplo 71A

3-Etilpentano-1,5-diol

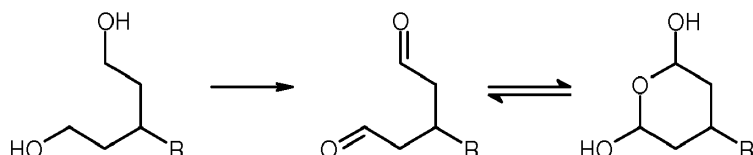


- 35 El compuesto del título puede prepararse en analogía al procedimiento de tres etapas descrito anteriormente 68A - 69A - 70A.

CG-EM (procedimiento 1): $R_t = 3,41$ min; $m/z = 114$ ($M-H_2O$)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,81 (t, 3H), 1,16-1,31 (m, 2H), 1,31-1,52 (m, 5H), 3,34-3,48 (m, 4H), 4,29 (t, 2H).

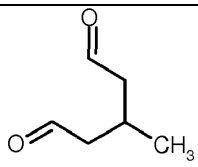
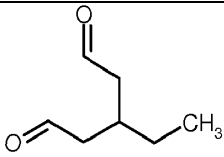
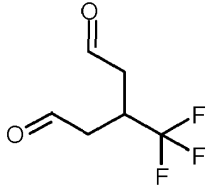
5 Instrucciones generales 2: Oxidación de pentano-1,5-dioles 3-sustituidos para dar dialdehídos (o bien sus acetales cíclicos)



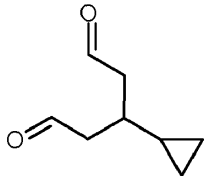
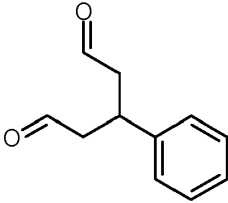
10 Se disuelven 2,6 eq. de cloruro de oxalilo en diclorometano abs. (de 1,0 a 2,5 mol/l), se enfrían hasta aprox. -50 °C y se mezclan gota a gota con una solución de 5 eq. de DMSO en diclorometano abs. (aprox. 5 mol/l). Tras 10 min a aprox. -50 °C se añade gota a gota una solución del respectivo diol (1,0 eq.) en diclorometano abs. (de 0,5 a 1,0 mol/l). Tras otros 10 min se enfría la mezcla de reacción hasta -78 °C y se añade gota a gota una mezcla de trietilamina (aprox. 10,5 eq.) y diclorometano abs. (proporción en volumen de 1:1 a 1:2). Tras finalizar la adición se agita posteriormente durante 30 min a aprox. -78 °C y entonces se calienta lentamente (hasta -20 °C, 0 °C o TA), antes de que se diluya la mezcla de reacción con diclorometano, se lava con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra a vacío. El producto bruto producido no se purifica posteriormente, sino que puede usarse directamente en reacciones posteriores.

15

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con las instrucciones generales 2 y se usaron sin purificación adicional (los dialdehídos pudieron almacenarse por regla general como producto bruto a -20 °C bajo argón):

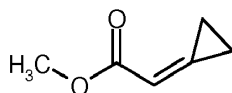
| Ejemplo | Nombre / estructura / producto de partida | Datos analíticos |
|---------|--|--|
| 72A | 3-Metilpentanodial  | CG-EM (procedimiento 1): $R_t = 2,22$ min; $m/z = 95$ ($M-H_3O$) ⁺ , 96 ($M-H_2O$) ⁺ . |
| | a partir de 3-metilpentano-1,5-diol | |
| 73A | 3-Etilpentanodial  | CG-EM (procedimiento 1): $R_t = 2,68$ min; $m/z = 110$ ($M-H_2O$) ⁺ . |
| | a partir de 3-etilpentano-1,5-diol | |
| 74A | 3-(Trifluorometil)pentanodial  | CG-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,82$ min; $m/z = 148$ ($M-HF$) ⁺ . |
| | a partir de 3-(trifluorometil)pentano-1,5-diol | |

(Continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / producto de partida | Datos analíticos |
|---------|--|---|
| 75A | 3-Ciclopropilpentanodial | CG-EM (procedimiento 1): $R_t = 3,26$ min; $m/z = 122$ ($M-H_2O$) ⁺ . |
| |  | |
| | a partir de 3-ciclopropilpentano-1,5-diol | |
| 76A | 3-Fenilpentanodial | CG-EM (procedimiento 1): $R_t = 5,04$ min; $m/z = 176$ (M) ⁺ , 158 ($M-H_2O$) ⁺ . |
| |  | |
| | a partir de 3-fenilpentano-1,5-diol | |

Ejemplo 77A

Ciclopropilidenacetato de metilo



5

Una suspensión de 240 g (1,38 mol) de [(1-etoxiciclopropil)oxi](trimetil)silano, 598 g (1,79 mol) de (metoxicarbonilmétile)trifenilfosforano y 21,9 g (0,179 mol) de ácido benzoico en 3,94 litros de tolueno se agitó durante la noche a 85 °C. Tras el enfriamiento se purificó la mezcla de reacción directamente mediante cromatografía en 4,8 kg de gel de sílice (eluyente: mezclas de éter de petróleo/diclorometano de 1:1 hasta diclorometano puro). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron en ligero vacío. Se obtuvieron 159 g del producto objetivo como aceite transparente, incoloro (producto bruto, que contiene aún restos de disolvente).

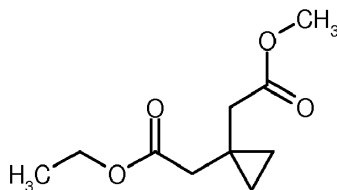
10

CG-EM (procedimiento 1): $R_t = 1,84$ min; $m/z = 112$ ($M+H$)⁺.

15

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,24-1,31 (m, 2H), 1,38-1,46 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 6,23-6,36 (m, aprox. 1H).**Ejemplo 78A**

Metil-2,2'-ciclopropano-1,1-diildiacetato de etilo

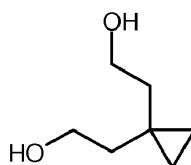


Se disolvieron 240 ml (1,70 mol) de diisopropilamina en 700 ml de THF abs., se enfriaron hasta -40 °C y se mezclaron lentamente con 681 ml (1,7 mol) de una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano. La solución se agitó posteriormente durante 30 min a -40 °C, entonces se enfrió hasta -78 °C y se mezcló con una solución de 166,6 ml (1,7 mol) de acetato de etilo p.a. en 200 ml de THF abs.. Tras finalizar la adición se agitó posteriormente durante otros 30 min a -78 °C. A continuación se añadieron gota a gota 159 g (producto bruto, aprox. 1,42 mol) de ciclopropilidenacetato de metilo, disueltos en poco THF abs.. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C, entonces se calentó lentamente de -40 °C hasta aprox. 0 °C y finalmente se mezcló con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía a través de gel de sílice (eluyente ciclohexano/acetato de etilo 9:1). Se obtuvieron 109,5 g del compuesto objetivo, impurificado por derivado de éster dietílico, que no se purificaron posteriormente.

CG-EM (procedimiento 1): $R_t = 3,82$ min; $m/z = 168$ (M-CH₄O)⁺.

Ejemplo 79A

2,2'-Ciclopropano-1,1-diildietanol



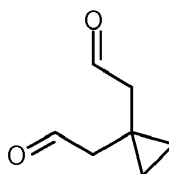
Se disolvieron 109,5 g (producto bruto, aprox. 547 mmol) de metil-2,2'-ciclopropano-1,1-diildiacetato de etilo en 750 ml de THF p.a. y se mezclaron a -20 °C gota a gota con 984 ml (984 mmol) de una solución 1 M de hidruro de aluminio y litio en THF. La mezcla de reacción se calentó durante la noche hasta TA y tras enfriar de nuevo hasta -10 °C se mezcló cuidadosamente con 500 ml de isopropanol. La mezcla se ajustó de manera ácida con ácido clorhídrico 1 N y se separó por filtración con succión a través de Celite. El residuo se lavó posteriormente con acetato de etilo y agua. El filtrado se saturó con cloruro de sodio y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. El residuo se recrystalizó en acetonitrilo. Se obtuvieron 50,4 g del producto objetivo (70,8 % d. t.).

CG-EM (procedimiento 1): $R_t = 3,48$ min; $m/z = 112$ (M-H₂O)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,21 (s, 4H), 1,37 (t, 4H), 3,46 (q, 4H), 4,28 (t, 2H).

Ejemplo 80A

2,2'-Ciclopropano-1,1-diildiacetaldehído

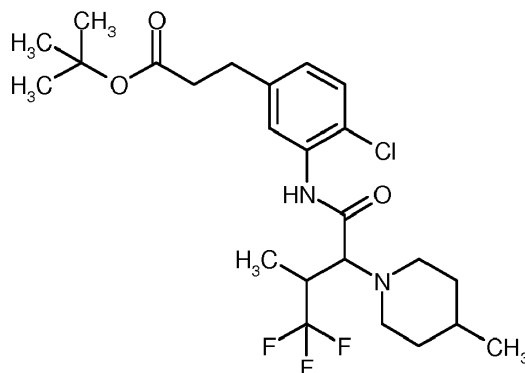


Se disolvieron 7,0 ml (79,9 mmol) de cloruro de oxalilo en 45 ml de diclorometano abs., se enfriaron hasta -50 °C y se mezclaron gota a gota con una solución de 10,9 ml (163,6 mmol) de DMSO en 45 ml de diclorometano abs.. Tras finalizar la adición se agitó aún durante 10 min a -50 °C y se añadieron lentamente 4,0 g (30,7 mmol) de 2,2'-ciclopropano-1,1-diildietanol, disueltos en 45 ml de diclorometano abs.. La suspensión resultante se agitó durante 10 min a -50 °C, después se enfrió hasta -78 °C y se mezcló gota a gota con una solución de 44,5 ml (320 mmol) de trietilamina en 75 ml de diclorometano abs.. Tras finalizar la adición se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a -78 °C, a continuación se calentó lentamente hasta TA y entonces se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenosulfato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se obtuvieron 5,10 g del producto objetivo como aceite naranja (producto bruto aprox. al 70 %, aprox. 92 % d. t.).

CG-EM (procedimiento 1): $R_t = 2,72$ min; $m/z = 108$ (M-H₂O)⁺, 107 (M-H₃O)⁺.

Ejemplo 81A

3-(4-Cloro-3-[[4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil]amino]-fenil)propanoato de *terc*-butilo (mezcla racémica de diastereómeros)

5 Etapa 1:

Se mezclaron 300 mg (1,45 mmol) de clorhidrato de (+/-)-D,L-4,4,4-trifluorovalina en 6 ml de etanol con 705 mg (2,89 mmol) de 1,5-dibromo-3-metilpentano y 7,2 ml de solución de hidróxido de sodio 1 N y se agitó durante la noche a reflujo. Tras la adición de otro 1,0 eq. de 1,5-dibromo-3-metilpentano y 5,0 eq. de hidróxido de sodio se agitó la mezcla de nuevo durante 8 h con reflujo y entonces tras enfriar se concentró a vacío. El residuo se suspendió en poca agua y se ajustó de manera neutra con ácido clorhídrico 1 N. La fase acuosa se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. Se obtuvieron como producto bruto 270 mg de ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoico (mezcla racémica de diastereómeros).

Etapa 2:

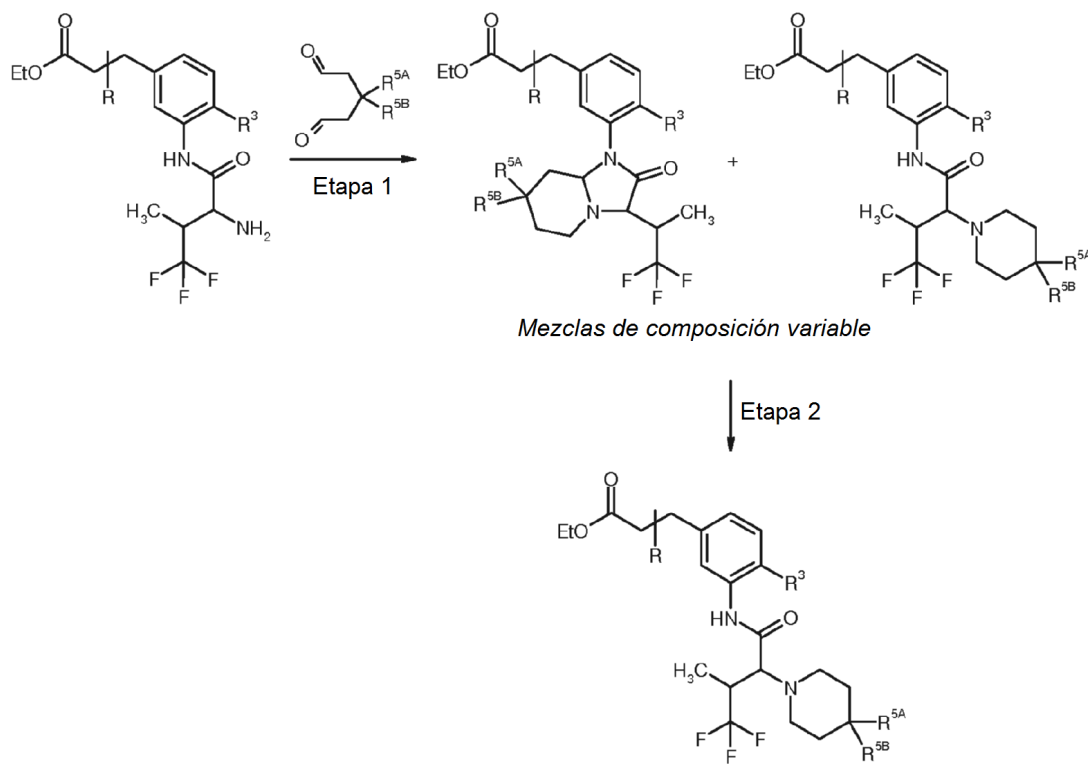
15 Se disolvieron 270 mg de ácido 4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoico (producto bruto, mezcla racémica de diastereómeros) en 2,5 ml de piridina y 4,9 ml de DMF y se mezclaron a TA con 286 mg (1,12 mmol) de 3-(3-amino-4-clorofenil)propanoato de *terc*-butilo y 527 mg (1,37 mmol) de HATU. La mezcla se agitó durante la noche a 40 °C. Se añadieron otros 0,5 eq. de HATU así como 2 ml de *N,N*-diisopropiletilamina y la mezcla de reacción se agitó de nuevo durante 5 h a 50 °C y entonces se añadió a agua. Se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con poco ácido clorhídrico 1 N, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó mediante RP-HPLC preparativa (eluyente acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 50 mg del producto objetivo (9,6 % d. t.) como mezcla de diastereómeros (aprox. 3:2).

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,53$ min y $1,57$ min; en cada caso $m/z = 491$ (M+H)⁺.

25 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): ambos diastereómeros δ [ppm] = 0,86/0,87 (en cada caso d, juntos 3H), 0,96-1,05 (m, 1H), 1,07/1,10 (en cada caso d, juntos 3H), 1,12-1,24 (m, 1H), 1,24-1,34 (m, 1H), 1,35/1,36 (en cada caso s, juntos 9H), 1,51-1,65 (m, 2H), 2,00-2,17 (m, 1H), 2,43-2,48 (m, 1H), 2,64 (d, 1H), 2,76-2,83 (m, 2H), 2,84-3,10 (m, 3H), 3,52/3,59 (en cada caso d, juntos 1H), 7,04-7,12 (m, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,47/7,55 (en cada caso d, juntos 1H), 9,58/9,68 (en cada caso s, juntos 1H).

30

Instrucciones generales 3: preparación de piperidinoacetanilidas sustituidas a partir de aminoacetanilidas de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



Etapa 1:

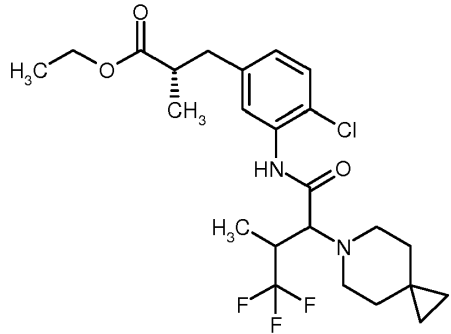
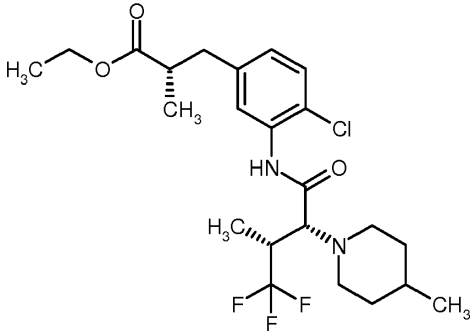
- 5 A una solución del respectivo componente de aminoacetanilida (1,0 eq.) en metanol (aprox. de 0,05 mol/l a 1 mol/l) se añaden a TA trietilamina (de 1,5 a 2,0 eq.), ácido clorhídrico 1 N (aprox. de 0,25 a 0,5 eq.), el respectivo dialdehído (o bien su forma de acetal cíclico, como mezcla bruta, aprox. de 2,0 a 4,0 eq.) y tras aprox. de 5 a 15 min cianoborohidruro de sodio (de 2,0 a 4,0 eq.). La mezcla se agita aprox. de 12 hasta 72 horas a TA, añadiéndose eventualmente mientras tanto otras cantidades de trietilamina, ácido clorhídrico 1 N, dialdehído y/o cianoborohidruro de sodio. Tras finalizar la reacción se añade la mezcla de reacción a agua. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se concentran a vacío. La mezcla de producto bruto obtenida puede usarse directamente en la siguiente etapa o (preferentemente) se purifica previamente mediante RP-HPLC preparativa (eluyente gradiente de acetonitrilo/agua).

Etapa 2:

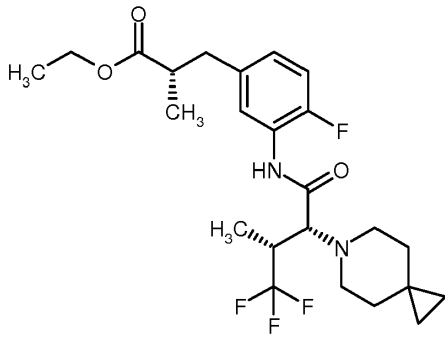
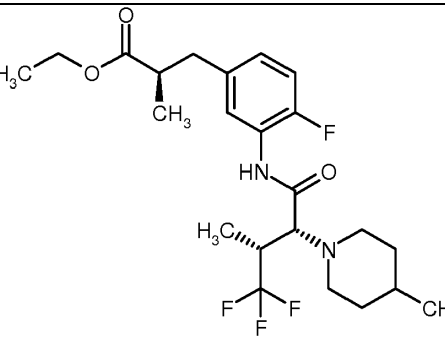
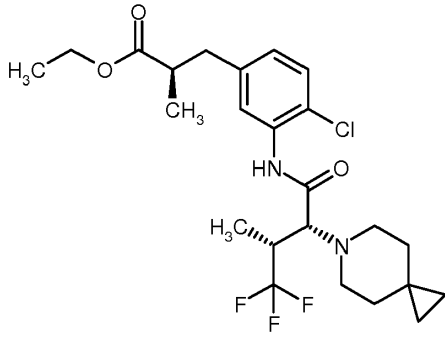
- 15 La respectiva mezcla de producto intermedio de la etapa 1 (bruta o purificada) se disuelve a 0 °C o TA en ácido trifluoroacético (concentración de aprox. 0,1 a 2,0 mol/l) y a continuación a de 0 °C a TA se mezcla gota a gota con un gran exceso de trietilsilano (de 6 a 15 eq.). La mezcla se agita de 4 a 24 h a TA; eventualmente se calienta la mezcla hasta 40 °C, hasta que se haya conseguido la conversión completa. Después se concentra la mezcla de reacción a vacío. El residuo se suspende en acetato de etilo y se lava con agua y solución de hidrogenocarbonato de sodio de manera aproximadamente neutra (pH 6-7). Tras concentrar a vacío puede purificarse el producto bruto mediante RP-HPLC preparativa (eluyente gradiente de acetonitrilo/agua o de metanol/agua), mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente mezclas de ciclohexano/acetato de etilo o de diclorometano/metanol) o mediante una combinación de estos procedimientos o directamente se hace reaccionar posteriormente sin purificación.

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con las instrucciones generales 3:

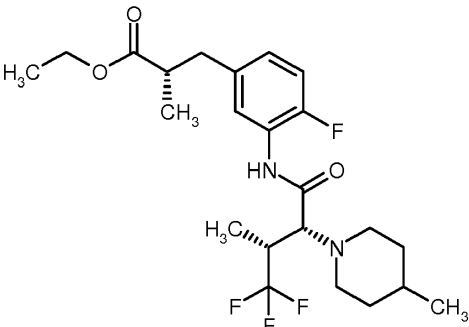
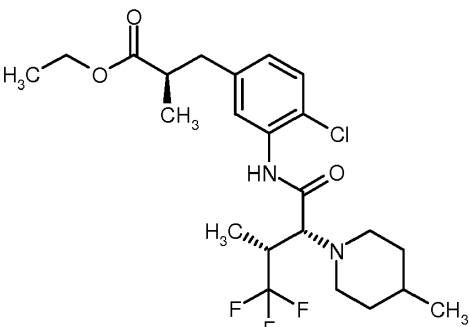
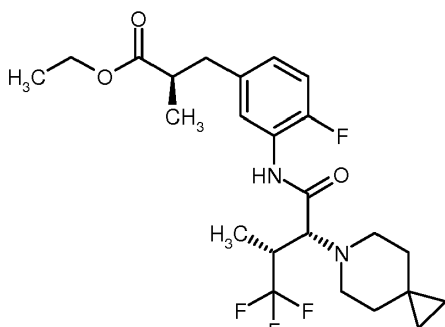
25

| Ejemplo | Nombre / estructura / productos de partida | Datos analíticos |
|---------|---|---|
| 82A | (2S)-3-(3-[[2-(6-Azaespiro[2.5]oct-6-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-clorofenil)-2-metilpropanoato de etilo (<i>mezcla de diastereómeros 1</i>) | CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 3,02$ min; $m/z = 489$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 0,21 (s, 4H), 1,06-1,15 (m, 9H), 1,32 (s a, 4H), 2,60-2,76 (m, 4H), 2,53-2,58 (m, aprox. 2H), 2,78-2,88 (m, 1H), 3,07 (dd, 1H), 3,56 (d, 1H), 4,01 (q, 2H), 7,04 (dt, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 9,60 (s, 1H). |
| |  | |
| | a partir de (2S)-3-(4-cloro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)-amino]fenil)-2-metilpropanoato de etilo (<i>mezcla de diastereómeros 1</i>) y 2,2'-ciclopropano-1,1-diilidiacetaldehído | |
| 83A | (2S)-3-(4-Cloro-3-[[[(2R,3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil]-amino]fenil]-2-metilpropanoato de etilo | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,48$ min; $m/z = 477$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 0,87-0,95 (m, aprox. 3H), 1,01-1,31 (m, aprox. 13H), 1,53-1,63 (m, 2H), 2,05 (t, 1H), 2,59-2,76 (m, 3H), 2,76-2,96 (m, 2H), 2,99-3,07 (m, 1H), 3,51 (d, 1H), 3,95-4,05 (m, 2H), 7,03 (dd, 1H), 7,37-7,44 (m, 2H), 9,60 (s, 1H). |
| |  | |
| | a partir de (+)-(2S)-3-(4-cloro-3-[[[(3R)-4,4,4-trifluoro-D-valil]amino]fenil]-2-metilpropanoato de etilo y 3-metilpentanodial | |

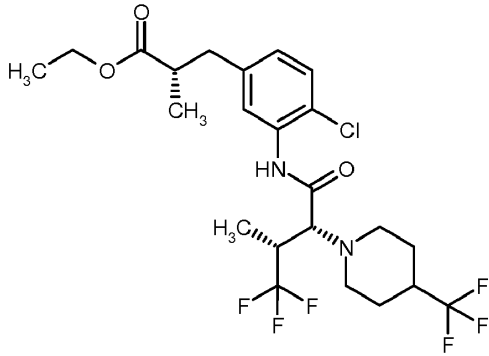
(Continuación)

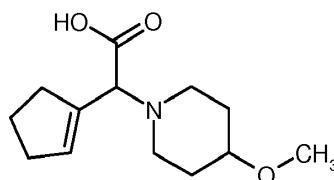
| Ejemplo | Nombre / estructura / productos de partida | Datos analíticos |
|---------|---|--|
| 84A | <p>(2S)-3-(3-(((2R,3R)-2-(6-Azaespiro[2.5]oct-6-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-4-fluorofenil)-2-metilpropanoato de etilo</p>  | <p>CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,42$ min; $m/z = 473$ (M+H)⁺. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,16-0,23 (m, 4H), 1,05-1,16 (m, 9H), 1,29 (s a, 4H), 2,52-2,61 (m, aprox. 4H), 2,61-2,74 (m, 2H), 2,75-2,86 (m, 1H), 3,05 (dd, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,95-4,04 (m, 2H), 6,94-7,02 (m, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,63 (dd, 1H), 9,73 (s, 1H).</p> |
| | <p>a partir de (+)-(2S)-3-(4-fluoro-3-(((3R)-4,4,4-trifluoro-D-valil]amino)fenil)-2-metilpropanoato de etilo y 2,2'-ciclopropan-1,1-diildiacetaldehído</p> | |
| 85A | <p>(2R)-3-(4-Fluoro-3-(((2R,3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil]-amino)fenil)-2-metilpropanoato de etilo</p>  | <p>CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 2,76$ min; $m/z = 461$ (M+H)⁺. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,86 (d, 3H), 0,96-1,05 (m, 1H), 1,05-1,13 (m, 9H), 1,13-1,36 (m, 2H), 1,57 (t, 2H), 1,96-2,07 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,59-2,73 (m, 3H), 2,76-2,83 (m, 1H), 2,89 (d, 1H), 2,97-3,08 (m, 1H), 3,49 (d, 1H), 3,96-4,04 (m, 2H), 6,88-7,03 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H), 9,71 (s, 1H).</p> |
| | <p>a partir de (+)-(2R)-3-(4-fluoro-3-(((3R)-4,4,4-trifluoro-D-valil]amino)fenil)-2-metilpropanoato de etilo y 3-metilpentanodial</p> | |
| 86A | <p>(2R)-3-(3-(((2R,3R)-2-(6-Azaespiro[2.5]oct-6-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-4-clorofenil)-2-metilpropanoato de etilo</p>  | <p>CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,47$ min; $m/z = 489$ (M+H)⁺. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,21 (s a, 4H), 1,06-1,16 (m, 9H), 1,23-1,42 (m, 4H), 2,50-2,58 (m, aprox. 2H, oculo), 2,61-2,75 (m, 4H), 2,78-2,88 (m, 1H), 3,02-3,12 (m, 1H), 3,56 (d, 1H), 4,01 (q, 2H), 7,04 (dd, 1H), 7,35-7,47 (m, 2H), 9,61 (s, 1H).</p> |
| | <p>a partir de (-)-(2R)-3-(4-cloro-3-(((3R)-4,4,4-trifluoro-D-valil]amino)fenil)-2-metilpropanoato de etilo y 2,2'-ciclopropano-1,1-diildiacetaldehído</p> | |

(Continuación)

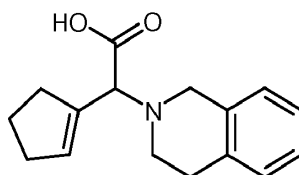
| Ejemplo | Nombre / estructura / productos de partida | Datos analíticos |
|------------|---|--|
| 87A | (2 <i>S</i>)-3-(4-Fluoro-3-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil)-amino)fenil)-2-metilpropanoato de etilo | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,39$ min; $m/z = 461$ ($M+H$) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 0,87 (d, 3H), 0,97-1,05 (m, 1H), 1,05-1,13 (m, 9H), 1,13-1,35 (m, 2H), 1,57 (t, 2H), 2,02 (t, 1H), 2,39 (t, 1H), 2,59-2,73 (m, 3H), 2,75-2,93 (m, 2H), 2,95-3,10 (m, 1H), 3,49 (d, 1H), 3,93-4,06 (m, 2H), 6,98 (td, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 9,70 (s, 1H). |
| |  | |
| | a partir de (+)-(2 <i>S</i>)-3-(4-fluoro-3-((3 <i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-D-valil)amino)fenil)-2-metilpropanoato de etilo y 3-metilpentanodial | |
| 88A | (2 <i>R</i>)-3-(4-Cloro-3-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil)amino)fenil)-2-metilpropanoato de etilo | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,48$ min; $m/z = 477$ ($M+H$) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 0,87 (d, 3H), 0,97-1,05 (m, 1H), 1,08-1,13 (m, 9H), 1,14-1,35 (m, 2H), 1,51-1,68 (m, 2H), 2,05 (t, 1H), 2,50-2,57 (m, aprox. 1H, oculto), 2,60-2,74 (m, 3H), 2,77-2,96 (m, 2H), 2,98-3,07 (m, 1H), 3,51 (d, 1H), 4,01 (q, 2H), 7,03 (dd, 1H), 7,34-7,52 (m, 2H), 9,60 (s, 1H). |
| |  | |
| | a partir de (-)-(2 <i>R</i>)-3-(4-cloro-3-((3 <i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-D-valil)amino)fenil)-2-metilpropanoato de etilo y 3-metilpentanodial | |
| 89A | (2 <i>R</i>)-3-(3-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(6-Azaespiro[2.5]oct-6-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-4-fluorofenil)-2-metilpropanoato de etilo | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,40$ min; $m/z = 473$ ($M+H$) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 0,20 (s a, 4H), 1,03-1,17 (m, 9H), 1,30 (s a, 4H), 2,52-2,62 (m, aprox. 4H, oculto), 2,63-2,74 (m, 2H), 2,77-2,87 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,54 (d, 1H), 4,01 (q, 2H), 6,99 (td, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,61 (dd, 1H), 9,72 (s, 1H). $[\alpha]_D^{20} = +5,0'$, $c = 0,450$, cloroformo. |
| |  | |
| | a partir de (+)-(2 <i>R</i>)-3-(4-fluoro-3-((3 <i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-D-valil)amino)fenil)-2-metilpropanoato de etilo y 2,2'-ciclopropano-1,1-diilacetaldehído | |

(Continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / productos de partida | Datos analíticos |
|---------|---|---|
| 90A | (2S)-3-[4-Cloro-3-(1(2R,3R)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]-butanoil)amino)fenil]-2-metilpropanoato de etilo | CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,62$ min; $m/z = 531$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 1,04-1,15 (m, 9H), 1,30-1,40 (m, 1H), 1,44-1,58 (m, 1H), 1,72-1,87 (m, 2H), 2,11 (t, 1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,55-2,64 (m, 1H), 2,65-2,74 (m, 2H), 2,75-2,89 (m, 2H), 3,06 (d, 2H), 3,57 (d, 1H), 4,01 (q, 2H), 7,04 (dd, 1H), 7,37-7,46 (m, 2H), 9,67 (s, 1H). |
| |  | |
| | a partir de (+)-(2S)-3-(4-cloro-3-[[3(R)-4,4,4-trifluoro-D-valil]amino]fenil)-2-metilpropanoato de etilo y 3-(trifluorometil)pentanodial | |

Ejemplo 91AÁcido *rac*-ciclopent-1-en-1-il(4-metoxipiperidin-1-il)acético

- 5 Se dispusieron 50 mg (0,45 mmol) de ácido ciclopent-1-en-1-ilborónico con 51 mg (0,45 mmol) de 4-metoxipiperidina y 41 mg (0,45 mmol) de ácido glioxálico monohidratado en 2 ml de diclorometano y se mezclaron con 78 μ l (57 mg, 0,45 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agitó durante 2 días a TA y entonces se concentró a vacío. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa (columna RP18; gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA, 10:90 \rightarrow 95:5; tiempo de recorrido 38 min). Se obtuvieron 31 mg (29 % d. t.) del compuesto del título.
- 10

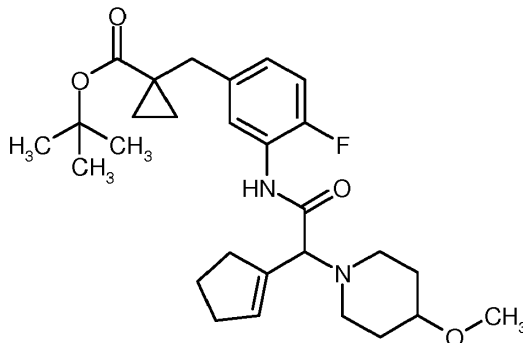
CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 0,95$ min; $m/z = 240$ (M+H)⁺.**Ejemplo 92A**Ácido *rac*-ciclopent-1-en-1-il(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acético

- 15 Se dispusieron 50 mg (0,45 mmol) de ácido ciclopent-1-en-1-ilborónico con 59,5 mg (0,45 mmol) de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y 41 mg (0,45 mmol) de ácido glioxálico monohidratado en 2 ml de diclorometano y se mezclaron con 78 μ l (57 mg, 0,45 mmol) de *N,N*-diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA y entonces se concentró a vacío. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa (columna RP18; gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA, 10:90 \rightarrow 95:5; tiempo de recorrido 38 min). Se
- 20 obtuvieron 101 mg (91 % de pureza, 80 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,22$ min; $m/z = 258$ (M+H)⁺.

Ejemplo 93A

rac-1-(3-[[Ciclopent-1-en-1-il(4-metoxipiperidin-1-il)acetil]amino]-4-fluorobencil)-ciclopropancarboxilato de *terc*-butilo

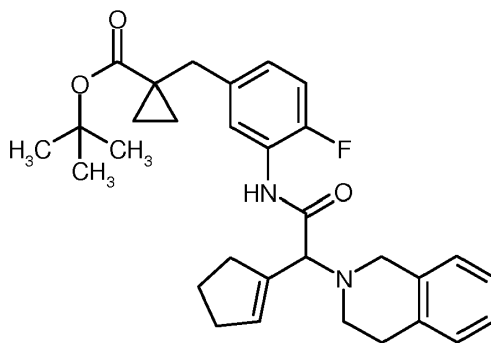


- 5 Se dispusieron 30,9 mg (0,13 mmol) de ácido *rac*-ciclopent-1-en-1-il(4-metoxipiperidin-1-il)acético en 0,87 ml de DMF/piridina (3:1), se mezclaron con 63,8 mg (0,17 mmol) de HATU y se agitaron durante 30 min a TA. A continuación se añadieron 34,3 mg (0,13 mmol) de 1-(3-amino-4-fluorobencil)ciclopropancarboxilato de *terc*-butilo, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Después se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó varias veces con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. El residuo se purificó a través de HPLC preparativa (columna RP18; gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA, 10:90 → 95:5; tiempo de recorrido 38 min). Se obtuvieron 20,7 mg (33 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,85$ min; $m/z = 487,4$ (M+H)⁺.

Ejemplo 94A

- 15 *rac*-1-(3-1[[Ciclopent-1-en-1-il(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)acetil]amino]-4-fluorobencil)ciclopropancarboxilato de *terc*-butilo

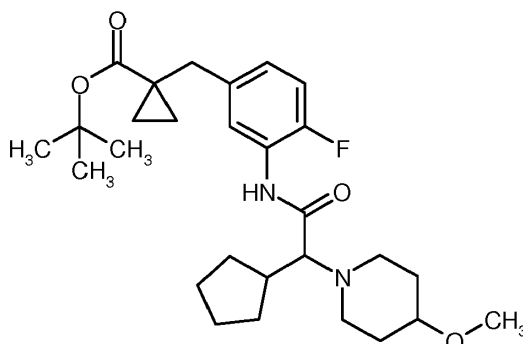


- 20 Se dispusieron 100 mg (0,39 mmol) de ácido *rac*-ciclopent-1-en-1-il(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)acético en 2,6 ml de DMF/piridina (3:1), se mezclaron con 192 mg (0,51 mmol) de HATU y se agitaron durante 30 min a TA. A continuación se añadieron 103 mg (0,39 mmol) de 1-(3-amino-4-fluorobencil)-ciclopropancarboxilato de *terc*-butilo, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA. Después se purificó la mezcla de reacción directamente a través de HPLC preparativa (columna RP18; gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA, 10:90 → 95:5; tiempo de recorrido 38 min). El producto así obtenido se suspendió en acetato de etilo y se lavó varias veces con ácido clorhídrico 1 N. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a vacío. Se obtuvieron 103 mg (72 % de pureza, 37 % d. t.) del compuesto del título que se hicieron reaccionar sin purificación adicional.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 2,26$ min; $m/z = 505,3$ (M+H)⁺.

Ejemplo 95A

rac-1-(3-[[Ciclopentil(4-metoxipiperidin-1-il)acetil]amino]-4-fluorobencil)ciclopropancarboxilato de *tert*-butilo

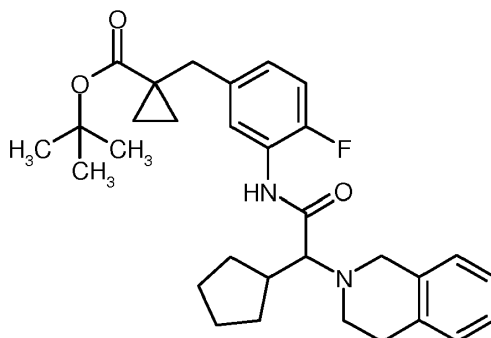


- 5 Se dispusieron 20,7 mg (0,04 mmol) de *rac*-1-(3-[[ciclopent-1-en-1-il(4-metoxipiperidin-1-il)acetil]-amino]-4-fluorobencil)ciclopropancarboxilato de *tert*-butilo en 3 ml de metanol, se mezclaron con 3 mg (0,01 mmol) de óxido de platino(IV) y se hidrogenaron durante 5 h a TA y presión normal. Después se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas, se lavó posteriormente el residuo bien con metanol y el filtrado se concentró a vacío. Se obtuvieron 19,5 mg (100 % de pureza, 94 % d. t.) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,92$ min; $m/z = 489,4$ (M+H)⁺.

10 Ejemplo 96A

rac-1-(3-[[Ciclopentil(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)acetil]amino]-4-fluorobencil)-ciclopropancarboxilato de *tert*-butilo



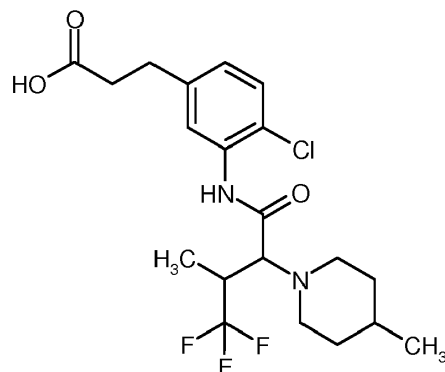
- 15 Se dispusieron 102 mg (0,2 mmol, 72 % de pureza) de *rac*-1-(3-[[ciclopent-1-en-1-il(3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)acetil]amino]-4-fluorobencil)ciclopropancarboxilato de *tert*-butilo en 14,4 ml de metanol, se mezclaron con 14,4 mg (0,06 mmol) de óxido de platino(IV) y se hidrogenaron durante 5 h a TA y presión normal. Después se filtró la mezcla de reacción a través de tierra de diatomeas, se lavó posteriormente el residuo bien con metanol y el filtrado se concentró a vacío. Se obtuvieron 102 mg (36 % de pureza) del compuesto del título que se hicieron reaccionar posteriormente sin purificación.

CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 1,34$ min; $m/z = 507,2$ (M+H)⁺.

20

Ejemplos de realización:**Ejemplo 1**

Ácido 3-(4-cloro-3-{{[4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil]amino}fenil}propanoico (mezcla racémica de diastereómeros)



5

Se disolvieron 45,0 mg (0,092 mmol) de 3-(4-cloro-3-{{[4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil]amino}fenil}propanoato de *tert*-butilo (mezcla racémica de diastereómeros) en 0,1 ml de diclorometano y se mezclaron a TA con 0,35 ml de ácido trifluoroacético. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA y entonces se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante RP-HPLC preparativa (eluyente acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 39,0 mg del producto objetivo como mezcla de diastereómeros (97,9 % d. t.).

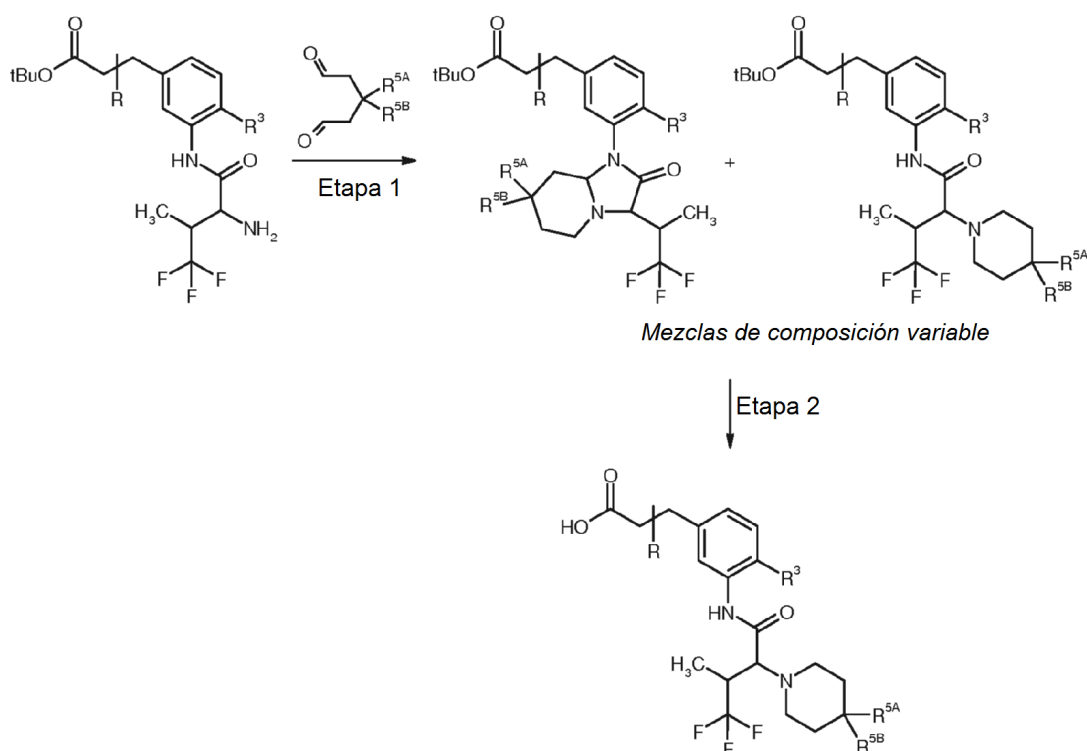
10

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,10$ min y $1,21$ min; en cada caso $m/z = 435$ (M+H)⁺.

15

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): ambos diastereómeros δ [ppm] = 0,86/0,87 (en cada caso dd, juntos 3H), 0,94-1,05 (m, 1H), 1,07/1,10 (en cada caso dd, juntos 3H), 1,13-1,35 (m, 2H), 1,49-1,65 (m, 2H), 2,00-2,16 (m, 1H), 2,56-2,68 (m, aprox. 1H), 2,77-2,99 (m, aprox. 5H), 3,51/3,59 (en cada caso d, juntos 1H), 7,05-7,15 (m, 1H), 7,40/ 7,42 (en cada caso d, juntos 1H), 7,45/7,54 (en cada caso d, juntos 1H), 9,61/9,71 (en cada caso s, juntos 1H), 12,16 (s, 1H).

Instrucciones generales 4: preparación de piperidinoacetanilidas sustituidas a partir de aminoacetanilidas de acuerdo con el siguiente esquema de reacción:



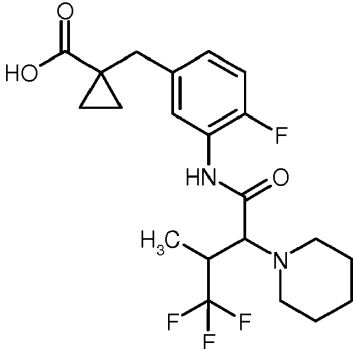
Etapa 1:

A una solución del respectivo componente de aminoacetanilida (1,0 eq.) en metanol (aprox. de 0,05 mol/l a 1 mol/l) se añaden a TA trietilamina (de 1,5 a 2,0 eq.), ácido clorhídrico 1 N (aprox. de 0,25 a 0,5 eq.), el respectivo dialdehído (o bien su forma de acetal cíclico, como mezcla bruta, aprox. de 2,0 a 4,0 eq.) y tras aprox. de 5 a 15 min cianoborohidruro de sodio (de 2,0 a 4,0 eq.). La mezcla se agita aprox. de 12 hasta 72 horas a TA, añadiéndose eventualmente mientras tanto otras cantidades de trietilamina, ácido clorhídrico 1 N, dialdehído y/o cianoborohidruro de sodio. Tras finalizar la reacción se añade la mezcla de reacción a agua. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se concentran a vacío. La mezcla de producto bruto obtenida puede usarse directamente en la siguiente etapa o (preferentemente) se purifica previamente mediante RP-HPLC preparativa (eluyente gradiente de acetonitrilo/agua).

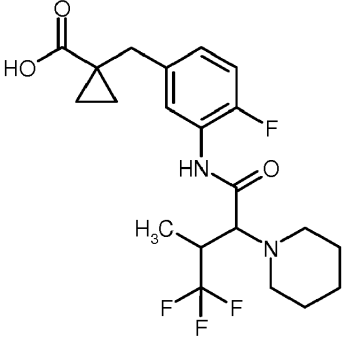
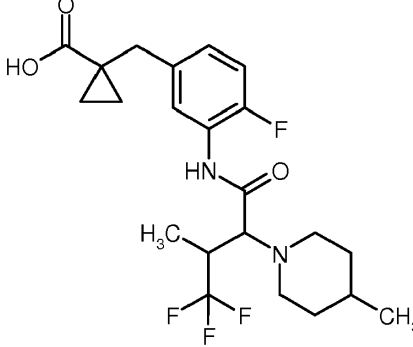
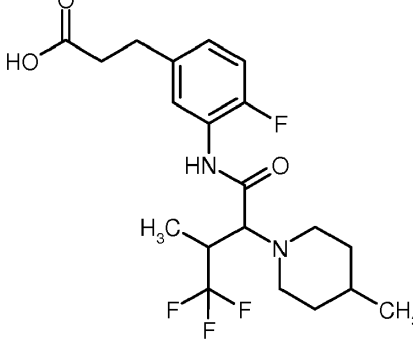
Etapa 2:

La respectiva mezcla de producto intermedio de la etapa 1 (bruta o purificada) se disuelve a 0 °C o TA en ácido trifluoroacético (concentración de aprox. 0,1 a 2,0 mol/l) y a continuación a de 0 °C a TA se mezcla gota a gota con un gran exceso de trietilsilano (de 10 a 20 eq.). La mezcla se agita de 4 a 24 h a TA; eventualmente se calienta la mezcla hasta 40 °C, hasta que se haya conseguido la conversión completa. Después se concentra la mezcla de reacción a vacío. El residuo se suspende en acetato de etilo y se lava con agua (que mediante adición de poca solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio se ha ajustado de manera aproximadamente neutra (pH 6-7)). Tras concentrar a vacío puede purificarse el producto bruto mediante RP-HPLC preparativa (eluyente gradiente de acetonitrilo/agua o de metanol/agua), mediante cristalización en acetonitrilo o mezclas de agua/acetonitrilo o mediante una combinación de estos procedimientos.

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con las instrucciones generales 4:

| Ejemplo | Nombre / estructura / productos de partida | Datos analíticos |
|---------|--|---|
| 2 | Ácido (+/-)-1-(4-fluoro-3-{{[4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(piperidin-1-il)butanoil]amino}bencil}-ciclopropanocarboxílico (<i>diastereómero 1</i>) | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,07$ min; $m/z = 431$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 0,77-0,85 (m, 2H), 1,06-1,15 (m, 5H), 1,37 (d, 2H), 1,41-1,59 (m, 4H), 2,40-2,55 (m, aprox. 4H, oculto), 2,84 (s, 2H), 2,98-3,08 (m, 1H), 3,45 (d, 1H), 7,00-7,09 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 1H), 7,63 (dd, 1H), 9,70 (s, 1H), 12,16 (s, 1H). |
| |  | |
| | a partir de (+/-)-1-{4-fluoro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)amino]bencil}ciclopropanocarboxilato de <i>terc</i> -butilo (<i>diastereómero 1</i>) y glutardialdehído (como solución al 50 % en agua) | |

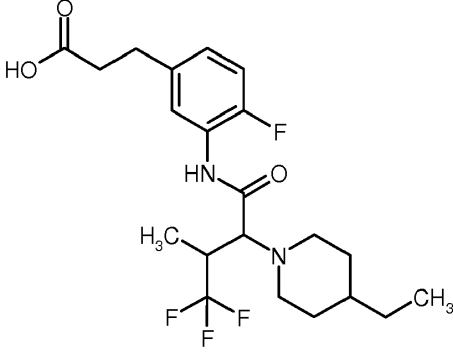
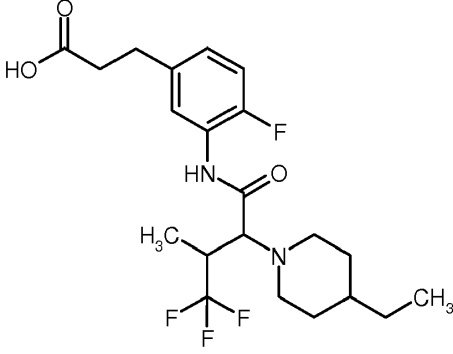
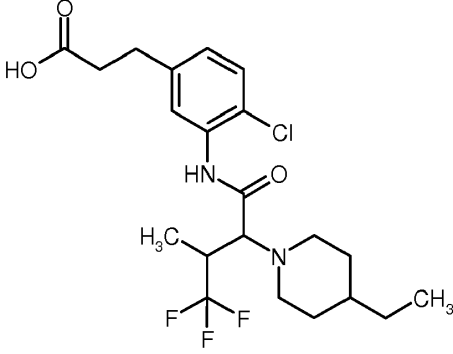
(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / productos de partida | Datos analíticos |
|---------|--|--|
| 3 | Ácido (+/-)-1-(4-fluoro-3-[[4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(piperidin-1-il)butanoil]amino]bencil)-ciclopropanocarboxílico (<i>diastereómero 2</i>) | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,95$ min; $m/z = 431$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 0,79-0,86 (m, 2H), 1,02 (d, 3H), 1,09-1,14 (m, 2H), 1,31-1,52 (m, 6H), 2,40-2,48 (m, 2H), 2,56-2,66 (m, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,95 (dd, 1H), 3,55 (d, 1H), 7,05-7,21 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 9,76 (s, 1H), 12,16 (s, 1H). |
| |  | |
| | a partir de (+/-)-1-[4-fluoro-3-[[4,4,4-trifluorovalil]amino]bencil]ciclopropanocarboxilato de <i>tert</i> -butilo (<i>diastereómero 2</i>) y glutardialdehído (como solución al 50 % en agua) | |
| 4 | Ácido (+/-)-1-(4-fluoro-3-[[4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil]amino]bencil)-ciclopropanocarboxílico (<i>diastereómero 1</i>) | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,18$ min; $m/z = 445$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 0,78-0,84 (m, 2H), 0,87 (d, 3H), 0,95-1,05 (m, 1H), 1,06-1,13 (m, 5H), 1,13-1,22 (m, 1H), 1,22-1,33 (m, 1H), 1,58 (t, 2H), 2,02 (t, 1H), 2,36-2,46 (m, 1H), 2,59-2,67 (m, 1H), 2,84 (s, 2H), 2,85-2,92 (m, 1H), 2,98-3,08 (m, 1H), 3,47 (d, 1H), 7,01-7,09 (m, 1H), 7,10-7,19 (m, 1H), 7,58-7,68 (m, 1H), 9,70 (s, 1H), 12,15 (s a, 1H). |
| |  | |
| | a partir de (+/-)-1-[4-fluoro-3-[[4,4,4-trifluorovalil]amino]bencil]ciclopropanocarboxilato de <i>tert</i> -butilo (<i>diastereómero 1</i>) y 3-metilpentanodial | |
| 5 | Ácido (+/-)-3-(4-fluoro-3-[[4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil]amino]fenil)-propanoico (<i>diastereómero 1</i>) | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,11$ min; $m/z = 419$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 0,87 (d, 3H), 0,95-1,06 (m, 1H), 1,10 (d, 3H), 1,12-1,22 (m, 1H), 1,22-1,33 (m, 1H), 1,57 (t, 2H), 2,03 (t, 1H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,49-2,53 (m, aprox. 2H, oculto), 2,63 (d, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,89 (d, 1H), 2,97-3,08 (m, 1H), 3,49 (d, 1H), 6,98-7,08 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 9,70 (s, 1H), 12,12 (s, 1H). |
| |  | |

(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / productos de partida | Datos analíticos |
|---------|---|--|
| | a partir de (+/-)-3-(4-fluoro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)amino]fenil)propanoato de <i>terc</i> -butilo (<i>diastereómero 1</i>) y 3-metilpentanodial | |
| 6 | Ácido (+/-)-3-(4-fluoro-3-[[4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil]amino]fenil)-propanoico (<i>diastereómero 2</i>) | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,97$ min; $m/z = 419$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 0,86 (d, 3H), 0,94-1,02 (m, 1H), 1,03 (d, 3H), 1,05-1,18 (m, 1H), 1,20-1,34 (m, 1H), 1,56 (t, 2H), 2,04 (t, 1H), 2,30-2,41 (m, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,87 (d, 2H), 2,89-2,99 (m, 1H), 3,58 (d, 1H), 7,01-7,09 (m, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,61 (dd, 1H), 9,77 (s, 1H), 12,14 (s, 1H). |
| | a partir de (+/-)-3-(4-fluoro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)amino]fenil)propanoato de <i>terc</i> -butilo (<i>diastereómero 2</i>) y 3-metilpentanodial | |
| 7 | Ácido (+)-3-(4-fluoro-3-[[2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>]-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil]amino]fenil)-propanoico | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,11$ min; $m/z = 419$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 0,86 (d, 3H), 0,95-1,07 (m, 1H), 1,09 (d, 3H), 1,11-1,21 (m, 1H), 1,21-1,36 (m, 1H), 1,57 (t, 2H), 1,95-2,07 (m, 1H), 2,44 (t, aprox. 2H), 2,63 (d, 1H), 2,77 (t, 2H), 2,88 (d, 1H), 2,97-3,08 (m, 2H), 3,49 (d, 2H), 6,96-7,07 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 9,70 (s, 1H). $[\alpha]_D^{20} = +27,5^\circ$, $c = 0,430$, cloroformo. |
| | a partir de (+)-3-(4-fluoro-3-[[3 <i>R</i>]-4,4,4-trifluoro-D-valil]amino]fenil)propanoato de <i>terc</i> -butilo y 3-metilpentanodial | |
| 8 | Ácido (+/-)-1-(3-[[2-(4-etilpiperidin-1-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorobencil)-ciclopropanocarboxílico (<i>diastereómero 1</i>) | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,26$ min; $m/z = 459$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 0,79-0,86 (m, 5H), 0,94-1,24 (m, 10H), 1,63 (t, 2H), 2,01 (t, 1H), 2,36-2,45 (m, 1H), 2,65 (d, 1H), 2,84 (s, 2H), 2,91 (d, 1H), 2,98-3,09 (m, 1H), 3,47 (d, 1H), 7,01-7,09 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 1H), 7,61 (dd, 1H), 9,68 (s, 1H), 12,13 (s a, 1H). |
| | | |

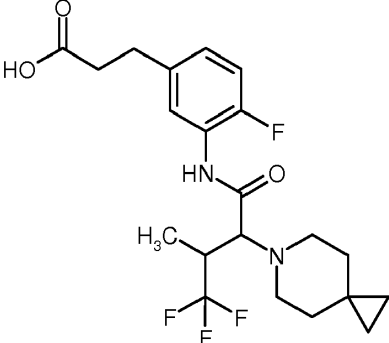
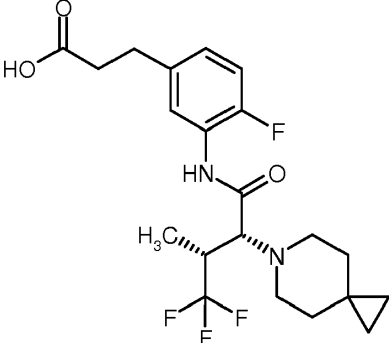
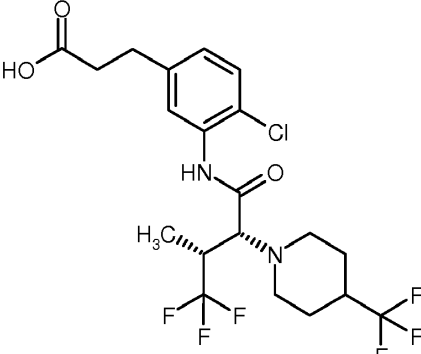
(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / productos de partida | Datos analíticos |
|-----------|--|---|
| | a partir de (+/-)-1-(4-fluoro-3-[(4,4,4-trifluoro-valil)amino]bencil)ciclopropanocarboxilato de <i>terc</i> -butilo (<i>diastereómero 1</i>) y 3-etilpentanodial | |
| 9 | Ácido (+/-)-3-(3-{[2-(4-etilpiperidin-1-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}-4-fluorofenil)-propanoico (<i>diastereómero 1</i>) | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,15$ min; $m/z = 433$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 0,83 (t, 3H), 0,94-1,24 (m, 8H), 1,63 (t, 2H), 1,96-2,06 (m, 1H), 2,35-2,46 (m, 1H), 2,52-2,56 (m, aprox. 2H, oculto), 2,65 (d, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,91 (d, 1H), 2,97-3,08 (m, 1H), 3,49 (d, 1H), 6,98-7,07 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 9,70 (s, 1H), 12,13 (s a, 1H). |
| |  | |
| | a partir de (+/-)-3-(4-fluoro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)amino]fenil)propanoato de <i>terc</i> -butilo (<i>diastereómero 1</i>) y 3-etilpentanodial | |
| 10 | Ácido (+/-)-3-(3-{[2-(4-etilpiperidin-1-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}-4-fluorofenil)-propanoico (<i>diastereómero 2</i>) | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,01$ min; $m/z = 433$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 0,83 (t, 3H), 0,94-1,23 (m, 8H), 1,53-1,69 (m, 2H), 2,04 (t, 1H), 2,36 (t, 1H), 2,80 (t, 2H), 2,84-3,04 (m, 3H), 3,58 (d, 1H), 6,99-7,10 (m, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,58-7,71 (m, 1H), 9,76 (s, 1H), 12,15 (s a, aprox. 1H). |
| |  | |
| | a partir de (+/-)-3-(4-fluoro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)amino]fenil)propanoato de <i>terc</i> -butilo (<i>diastereómero 2</i>) y 3-etilpentanodial | |
| 11 | Ácido (+/-)-3-(4-cloro-3-{[2-(4-etilpiperidin-1-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)-propanoico (<i>diastereómero 1</i>) | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,29$ min; $m/z = 449$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 0,83 (t, 3H), 0,95-1,05 (m, 1H), 1,07-1,28 (m, 7H), 1,64 (dd, 2H), 2,00-2,14 (m, 1H), 2,39 (t, 2H), 2,53-2,57 (m, aprox. 1H, oculto), 2,66 (d, 1H), 2,76 (t, 2H), 2,94 (d, 1H), 2,99-3,09 (m, 1H), 3,51 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,40-7,52 (m, 1H), 9,60 (s, 1H). |
| |  | |

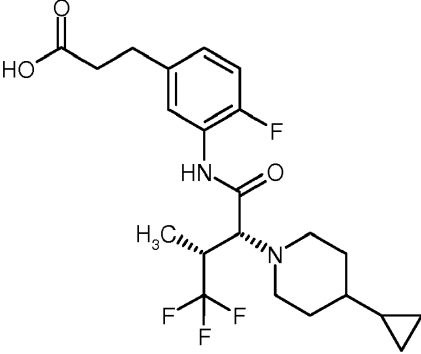
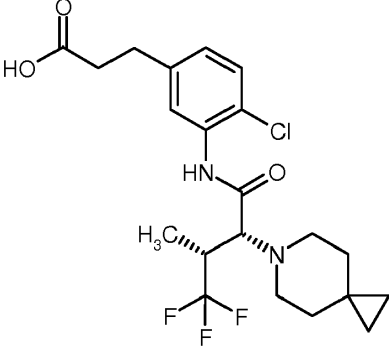
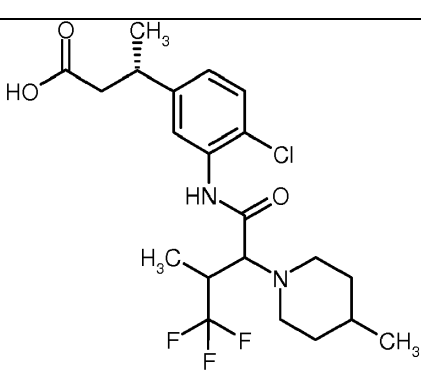
(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / productos de partida | Datos analíticos |
|-----------|---|---|
| | a partir de (+/-)-3-(4-cloro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)amino]fenil)propanoato de <i>terc</i> -butilo (<i>diastereómero 1</i>) y 3-etilpentanodial | |
| 12 | Ácido (+/-)-3-(4-cloro-3-[[2-(4-etilpiperidin-1-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]fenil)-propanoico (<i>diastereómero 2</i>) | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,20$ min; $m/z = 449$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 0,83 (t, 3H), 0,94-1,24 (m, 8H), 1,58-1,66 (m, 2H), 2,09 (t, 1H), 2,39-2,48 (m, 1H), 2,81 (t, 2H), 2,84-3,03 (m, 3H), 3,59 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,51-7,67 (m, 1H), 9,70 (s, 1H), 12,20 (s a, aprox. 1H). |
| | a partir de (+/-)-3-(4-cloro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)amino]fenil)propanoato de <i>terc</i> -butilo (<i>diastereómero 2</i>) y 3-etilpentanodial | |
| 13 | Ácido (+/-)-3-(4-cloro-3-[[4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil]amino]fenil)-propanoico (<i>diastereómero 1</i>) | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,21$ min; $m/z = 435$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 0,87 (d, 3H), 0,96-1,08 (m, 1H), 1,10 (d, 3H), 1,12-1,23 (m, 1H), 1,23-1,38 (m, 1H), 1,49-1,66 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 1H), 2,23 (t, 2H), 2,54-2,68 (m, aprox. 2H), 2,73 (t, 2H), 2,91 (d, 1H), 2,99-3,09 (m, 1H), 3,50 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,38-7,50 (m, 1H), 9,61 (s, 1H). |
| | a partir de (+/-)-3-(4-cloro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)amino]fenil)propanoato de <i>terc</i> -butilo (<i>diastereómero 1</i>) y 3-metilpentanodial | |
| 14 | Ácido (+/-)-3-[4-cloro-3-((4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]butanoil)amino)-fenil]propanoico (<i>diastereómero 1</i>) | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,23$ min; $m/z = 489$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 1,11 (d, 3H), 1,30-1,40 (m, 1H), 1,46-1,55 (m, 1H), 1,69-1,88 (m, 2H), 2,05-2,18 (m, 1H), 2,20-2,35 (m, 1H), 2,56-2,65 (m, 1H), 2,74-2,85 (m, 3H), 3,05 (d, 2H), 3,56 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 9,67 (s, 1H), 12,16 (s a, 1H). |

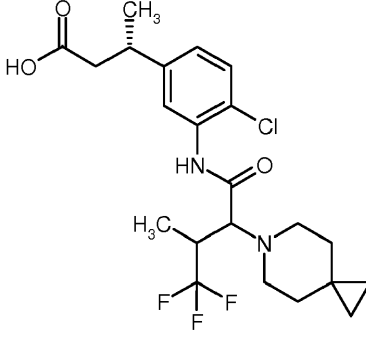
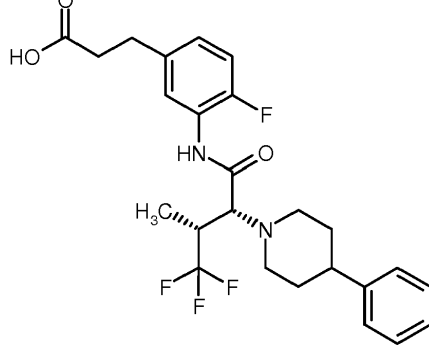
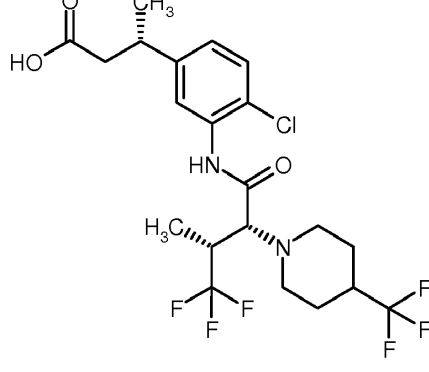
(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / productos de partida | Datos analíticos |
|---------|--|--|
| | a partir de (+/-)-3-[4-cloro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)amino]fenil]propanoato de <i>tert</i> -butilo (<i>diastereómero 1</i>) y 3-(trifluorometil)pentanodial | |
| 15 | Ácido (+/-)-3-(3-[[2-(6-azaespiro[2.5]oct-6-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil)-propanoico (<i>diastereómero 1</i>) | CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,26$ min; $m/z = 431$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 0,20 (s, 4H), 1,14 (d, 3H), 1,30 (s a, 4H), 2,50-2,63 (m, aprox. 6H, oculto), 2,78 (t, 2H), 3,02-3,13 (m, 1H), 3,55 (d, 1H), 7,02-7,08 (m, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 9,75 (s, 1H), 12,14 (s a, 1H). |
| |  | |
| | a partir de (+/-)-3-[4-fluoro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)amino]fenil]propanoato de <i>tert</i> -butilo (<i>diastereómero 1</i>) y 2,2'-ciclopropano-1,1-diildiacetaldehído | |
| 16 | Ácido (+)-3-(3-[[2-(6-azaespiro[2.5]oct-6-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil)propanoico | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,14$ min; $m/z = 431$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 0,20 (s, 4H), 1,13 (d, 3H), 1,21-1,41 (m, 4H), 2,31 (t, 2H), 2,52-2,63 (m, aprox. 4H, oculto), 2,74 (t, 2H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,53 (d, 1H), 6,95-7,05 (m, 1H), 7,07-7,16 (m, 1H), 7,59 (d, 1H), 9,72 (s, 1H). $[\alpha]_D^{20} = +23,2^\circ$, $c = 0,435$, cloroformo. |
| |  | |
| | a partir de (+)-3-(4-fluoro-3-[[3 <i>R</i>]-4,4,4-trifluoro-D-valil]amino]fenil)propanoato de <i>tert</i> -butilo y 2,2'-ciclopropano-1,1-diildiacetaldehído | |
| 17 | Ácido (-)-3-[4-cloro-3-[[2-(6-azaespiro[2.5]oct-6-il)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]butanoil]amino]-fenil]propanoico | CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,38$ min; $m/z = 489$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 1,11 (d, 3H), 1,28-1,41 (m, 1H), 1,43-1,56 (m, 1H), 1,69-1,87 (m, 2H), 2,07-2,18 (m, 1H), 2,21-2,35 (m, 1H), 2,55-2,65 (m, 1H), 2,74-2,86 (m, 3H), 3,03-3,10 (m, 2H), 3,56 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 9,67 (s, 1H), 12,16 (s a, 1H). $[\alpha]_D^{20} = -5,1^\circ$, $c = 0,370$, cloroformo. |
| |  | |

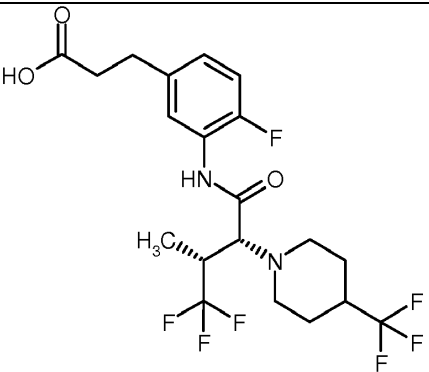
(continuación)

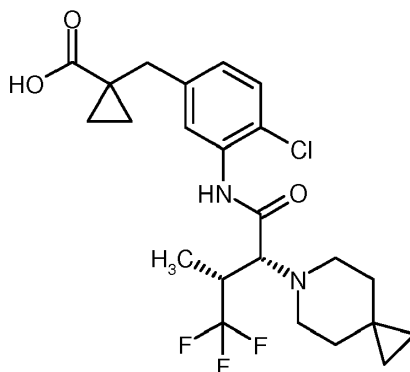
| Ejemplo | Nombre / estructura / productos de partida | Datos analíticos |
|-----------|--|---|
| | a partir de (+)-3-(4-cloro-3-[(3 <i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-D-valil]amino)fenil)propanoato de <i>tert</i> -butilo y 3-(trifluorometil)pentanodial | |
| 18 | Ácido (+)-3-(3-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(4-ciclopropilpiperidin-1-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-4-fluorofenil)propanoico | CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 2,39$ min; $m/z = 445$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 0,04 (d, 2H), 0,33 (d, 2H), 0,51 (s a, 2H), 1,13 (d, 3H), 1,15-1,42 (m, aprox. 3H), 1,68 (t a, 2H), 2,32-2,46 (m, 1H), 2,64-2,85 (m, 3H), 2,96 (s a, 1H), 3,07 (s a, 1H), 6,97-7,08 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 9,76 (s a, 1H). $[\alpha]_D^{20} = +32,9^\circ$, $c = 0,385$, metanol. |
| |  | |
| | a partir de (+)-3-(4-fluoro-3-[(3 <i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-D-valil]amino)fenil)propanoato de <i>tert</i> -butilo y 3-ciclopropilpentanodial | |
| 19 | Ácido 3-(3-[(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(6-azaespiro[2.5]oct-6-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-4-clorofenil)-propanoico | CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,36$ min; $m/z = 447$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 0,16-0,25 (m, 4H), 1,14 (d, 3H), 1,26-1,38 (m, 4H), 2,52-2,57 (m, aprox. 4H), 2,60-2,72 (m, 2H), 2,81 (t, 2H), 3,01-3,14 (m, 1H), 3,56 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 9,62 (s, 1H), 12,16 (s a, 1H). $[\alpha]_D^{20} = -7,8^\circ$, $c = 0,370$, cloroformo. |
| |  | |
| | a partir de (+)-3-(4-cloro-3-[(3 <i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-D-valil]amino)fenil)propanoato de <i>tert</i> -butilo y 2,2'-ciclopropano-1,1-diilacetaldehído | |
| 20 | Ácido (3 <i>S</i>)-3-(4-cloro-3-[4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil]amino)fenil)-butanoico (<i>mezcla de diastereómeros 1</i>) | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,25$ min; $m/z = 449$ (M+H) ⁺ . |
| |  | |

(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / productos de partida | Datos analíticos |
|---------|--|---|
| | a partir de (3S)-3-[4-cloro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)amino]fenil]butanoato de <i>tert</i> -butilo (mezcla de diastereómeros 1) y 3-metilpentanodial | |
| 21 | Ácido (3S)-3-(3-[[2-(6-azaespiro[2.5]oct-6-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-clorofenil)-butanoico (mezcla de diastereómeros 1) | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,28$ min; $m/z = 479$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 0,20 (s, 4H), 1,14 (d, 3H), 1,20 (d, 3H), 1,28-1,40 (m, 4H), 2,52-2,72 (m, 4H), 3,04-3,15 (m, 2H), 3,57 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 12,20 (s a, 1H). |
| |  | |
| | a partir de (3S)-3-[4-cloro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)amino]fenil]butanoato de <i>tert</i> -butilo (mezcla de diastereómeros 1) y 2,2'-ciclopropano-1,1-diil-diacetaldehído | |
| 22 | Ácido (+)-3-(4-fluoro-3-[[2(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-fenilpiperidin-1-il)butanoil]amino]fenil)-propanoico | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,22$ min; $m/z = 481$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 1,16 (d, 3H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,62-1,85 (m, 3H), 2,19 (t, 1H), 2,40-2,49 (m, 1H), 2,55-2,68 (m, aprox. 3H), 2,75-2,83 (m, 3H), 2,98-3,15 (m, 2H), 3,57 (d, 1H), 6,99-7,09 (m, 1H), 7,12-7,34 (m, 6H), 7,66 (dd, 1H), 9,78 (s, 1H), 12,18 (s a, aprox. 1H). $[\alpha]_D^{20} = +49,3^\circ$, $c = 0,535$, cloroformo. |
| |  | |
| | a partir de (+)-3-(4-fluoro-3-[[3 <i>R</i>]-4,4,4-trifluoro-D-valil]amino)fenil]propanoato de <i>tert</i> -butilo y 3-fenilpentanodial | |
| 23 | Ácido (-)-(3S)-3-[4-cloro-3-[[2(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]-butanoil]amino]fenil]butanoico | CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,42$ min; $m/z = 503$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 1,11 (d, 3H), 1,19 (d, 3H), 1,28-1,41 (m, 1H), 1,44-1,58 (m, 1H), 1,71-1,89 (m, 2H), 2,09-2,19 (m, 1H), 2,21-2,38 (m, 2H), 2,56-2,68 (m, 1H), 2,79 (d, 1H), 3,00-3,21 (m, 4H), 3,57 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 9,68 (s, 1H). $[\alpha]_D^{20} = -14,5^\circ$, $c = 0,370$, cloroformo. |
| |  | |

(continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / productos de partida | Datos analíticos |
|-----------|--|--|
| | a partir de (3 <i>S</i>)-3-(4-cloro-3-[(3 <i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-D-valil]amino)fenil)butanoato de <i>terc</i> -butilo y 3-(trifluorometil)pentanodial | |
| 24 | Ácido (+)-3-[4-fluoro-3-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]butanoil)-amino]fenil]propanoico | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,17$ min; $m/z = 473$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 1,10 (d, 3H), 1,34 (qd, 1H), 1,48 (qd, 1H), 1,79 (t, 2H), 2,03-2,13 (m, 1H), 2,19-2,34 (m, 1H), 2,42-2,48 (m, 1H), 2,74-2,83 (m, 3H), 2,98-3,11 (m, 2H), 3,55 (d, 1H), 6,97-7,07 (m, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,64 (dd, 1H), 9,80 (s, 1H). |
| |  | |
| | a partir de (+)-3-(4-fluoro-3-[(3 <i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-D-valil]amino)fenil]propanoato de <i>terc</i> -butilo y 3-(trifluorometil)pentanodial | $[\alpha]_D^{20} = +27,8^\circ$; $c = 0,500$, cloroformo. |

Ejemplo 25Ácido
clorobencil)ciclopropanocarboxílico1-(3-[(2*R*,3*R*)-2-(6-azaespiro[2.5]oct-6-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-4-

5

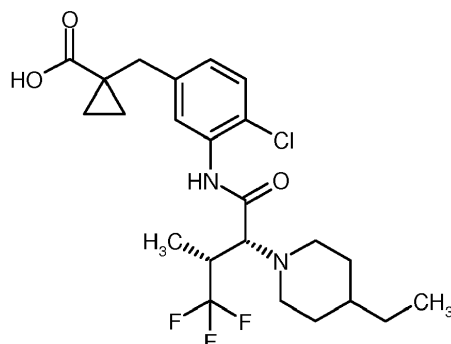
El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con las instrucciones generales 4 partiendo de (+)-1-(4-cloro-3-[(3*R*)-4,4,4-trifluoro-D-valil]amino)encil)ciclopropanocarboxilato de *terc*-butilo y 2,2'-ciclopropano-1,1-diildiacetaldehído. Rendimiento: 111,7 mg (63,8 % d. t.).

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,25$ min; $m/z = 473$ (M+H)⁺.

10 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,21 (s, 4H), 0,82 (q, 2H), 1,12-1,17 (m, 5H), 1,31 (s a, 4H), 2,52-2,59 (m, 2H), 2,61-2,70 (m, 2H), 2,80-2,94 (m, 2H), 2,98-3,15 (m, 1H), 3,53 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 9,61 (s, 1H).

Ejemplo 26

Ácido 1-(4-cloro-3-((2*R*,3*R*)-2-(4-etilpiperidin-1-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)encil)-ciclopropancarboxílico



El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con las instrucciones generales 4 partiendo de (+)-1-(4-cloro-3-((3*R*)-4,4,4-trifluoro-D-valil]amino)encil)ciclopropancarboxilato de *tert*-butilo y 3-etilpentanodial. Rendimiento: 33 mg (39,7 % d. t.).

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,31$ min; $m/z = 475$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,76-0,88 (m, 5H), 0,95-1,26 (m, aprox. 10H), 1,64 (t, 2H), 2,06 (t, 1H), 2,52-2,60 (m, aprox. 1H), 2,63-2,72 (m, 1H), 2,86 (s, 2H), 2,90-2,97 (m, 1H), 2,99-3,10 (m, 1H), 3,50 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,43-7,54 (m, 1H), 9,60 (s, 1H).

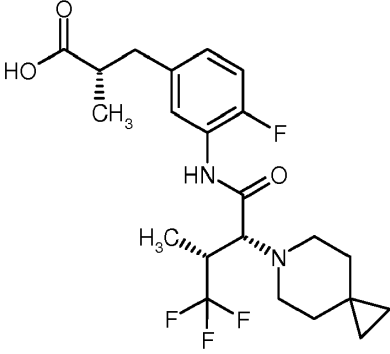
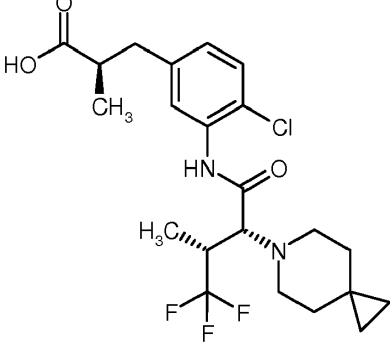
Instrucciones generales 5: separación de ésteres etílicos para dar los correspondientes ácidos carboxílicos con una mezcla de ácido clorhídrico o ácido sulfúrico con ácido acético

Una solución del respectivo éster etílico en una mezcla (aprox. de 1:1 a 3:1) de ácido acético y ácido clorhídrico concentrado o de ácido acético y ácido sulfúrico al 10 %, al 20 % o semiconcentrado se agita a temperaturas de 80 °C a 140 °C (eventualmente con reflujo) durante de 30 min hasta 12 h. Tras el enfriamiento o bien se concentra directamente la mezcla de reacción a vacío o se añade a agua. La fase acuosa se neutraliza entonces de manera aproximada con solución de hidróxido de sodio y se extrae con acetato de etilo o diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se concentran a vacío. El residuo se suspende en acetato de etilo y se lava con agua (que mediante adición de poca solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio se ha ajustado de manera aproximadamente neutra (pH 6-7,5)). Tras concentrar a vacío puede purificarse el producto bruto mediante RP-HPLC preparativa (eluyente gradiente de acetonitrilo/agua o de metanol/agua), mediante cristalización en acetonitrilo o mezclas de agua/acetonitrilo o mediante una combinación de estos procedimientos.

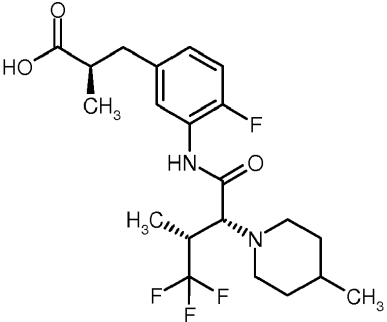
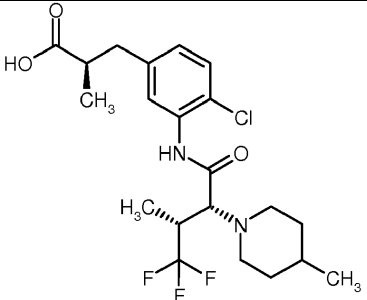
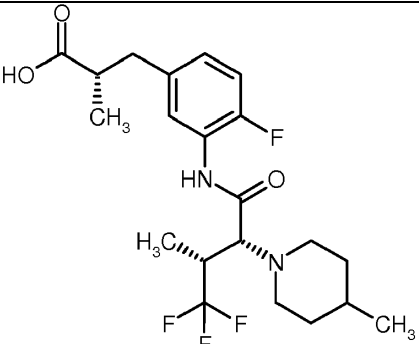
Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con las instrucciones generales 5:

| Ejemplo | Nombre / estructura / producto de partida | Datos analíticos |
|---------|--|--|
| 27 | Ácido (+)-(2 <i>S</i>)-3-(4-cloro-3-((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil]amino)-fenil)-2-metilpropanoico | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,25$ min; $m/z = 449$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 0,87 (d, 3H), 0,97-1,07 (m, 4H), 1,11 (d, 3H), 1,15-1,36 (m, 2H), 1,54-1,63 (m, 2H), 1,97-2,13 (m, 1H), 2,54-2,69 (m, 4H), 2,82-2,95 (m, 2H), 2,99-3,09 (m, 1H), 3,51 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 9,60 (s, 1H), 12,17 (s a, 1H). |
| | <p>a partir de (2<i>S</i>)-3-(4-cloro-3-((2<i>R</i>,3<i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil]amino)fenil)-2-metilpropanoato de etilo</p> | $[\alpha]_D^{20} = +11,9^\circ$, $c = 0,340$, cloroformo. |

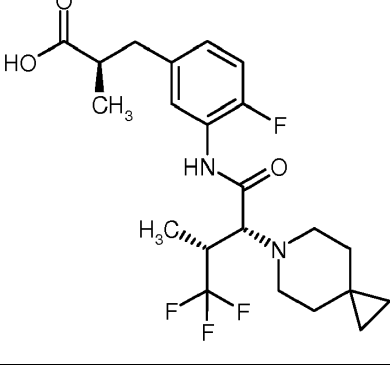
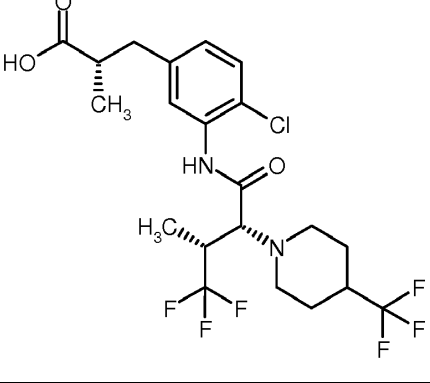
(Continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / producto de partida | Datos analíticos |
|-----------|--|---|
| 28 | Ácido (2 <i>S</i>)-3-(3-[[<i>(2R,3R)</i>]-2-(6-azaespiro[2.5]oct-6-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}-4-fluorofenil)-2-metilpropanoico | CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,32$ min; $m/z = 445$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 0,16-0,26 (m, 4H), 1,05 (d, 3H), 1,13 (d, 3H), 1,30 (s a, 4H), 2,53-2,64 (m, aprox. 6H, oculto), 2,80-2,91 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,54 (d, 1H), 7,00 (td, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,61 (dd, 1H), 9,74 (s, 1H), 12,18 (s a, 1H). |
| |  | |
| | a partir de (2 <i>S</i>)-3-(3-[[<i>(2R,3R)</i>]-2-(6-azaespiro[2.5]oct-6-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}-4-fluorofenil)-2-metilpropanoato de etilo | |
| 29 | Ácido (-)-(<i>2R</i>)-3-(3-[[<i>(2R,3R)</i>]-2-(6-azaespiro[2.5]oct-6-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}-4-cloro-fenil)-2-metilpropanoico | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,26$ min; $m/z = 461$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 0,21 (s a, 4H), 1,05 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 1,32 (s a, 4H), 2,55-2,70 (m, aprox. 6H), 2,80-2,94 (m, 1H), 3,02-3,12 (m, 1H), 3,55 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,29-7,49 (m, 2H), 9,63 (s, 1H). $[\alpha]_D^{20} = -21,6^\circ$; $c = 0,405$, cloroformo. |
| |  | |
| | a partir de (<i>2R</i>)-3-(3-[[<i>(2R,3R)</i>]-2-(6-azaespiro[2.5]oct-6-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}-4-clorofenil)-2-metilpropanoato de etilo | |

(Continuación)

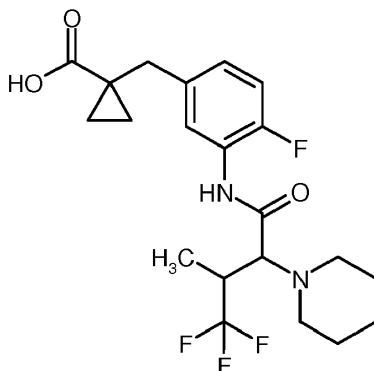
| Ejemplo | Nombre / estructura / producto de partida | Datos analíticos |
|---------|---|--|
| 30 | <p>Ácido (+)-(2<i>R</i>)-3-(4-fluoro-3-[[<i>(2R,3R)</i>-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil]amino]-fenil)-2-metilpropanoico</p>  | <p>CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,17$ min; $m/z = 433$ (M+H)⁺. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,86 (d, 3H), 0,96-1,07 (m, 4H), 1,09 (d, 3H), 1,12-1,21 (m, 1H), 1,23-1,33 (m, 1H), 1,57 (t, 2H), 2,02 (t, 1H), 2,37-2,45 (m, 1H), 2,55-2,69 (m, aprox. 3H), 2,80-2,93 (m, 2H), 2,97-3,08 (m, 1H), 3,49 (d, 1H), 6,93-7,03 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H), 9,71 (s, 1H). $[\alpha]_D^{20} = +9,2^\circ$, $c = 0,450$, cloroformo.</p> |
| | <p>a partir de (2<i>R</i>)-3-(4-fluoro-3-[[<i>(2R,3R)</i>-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil]-amino]fenil)-2-metilpropanoato de etilo</p> | |
| 31 | <p>Ácido (-)-(2<i>R</i>)-3-(4-cloro-3-[[<i>(2R,3R)</i>-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil]amino]-fenil)-2-metilpropanoico</p>  | <p>CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 2,54$ min; $m/z = 449$ (M+H)⁺. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,87 (d, 3H), 0,95-1,07 (m, 4H), 1,10 (d, 3H), 1,13-1,36 (m, 2H), 1,51-1,65 (m, 2H), 2,06 (t, 1H), 2,56-2,68 (m, 4H), 2,81-2,95 (m, 2H), 2,99-3,09 (m, 1H), 3,51 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,35-7,52 (m, 2H), 9,61 (s, 1H), 12,19 (s a, aprox. 1H). $[\alpha]_D^{20} = -23,6^\circ$, $c = 0,425$, cloroformo.</p> |
| | <p>a partir de (2<i>R</i>)-3-(4-cloro-3-[[<i>(2R,3R)</i>-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil]-amino]fenil)-2-metilpropanoato de etilo</p> | |
| 32 | <p>Ácido (+)-(2<i>S</i>)-3-(4-fluoro-3-[[<i>(2R,3R)</i>-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil]amino]-fenil)-2-metilpropanoico</p>  | <p>CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,13$ min; $m/z = 433$ (M+H)⁺. RMN-¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ [ppm] = 0,87 (d, 3H), 0,97-1,02 (m, 1H), 1,04 (d, 3H), 1,09 (d, 3H), 1,12-1,21 (m, 1H), 1,21-1,35 (m, 1H), 1,58 (t, 2H), 1,98-2,08 (m, 1H), 2,35-2,47 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 3H), 2,80-2,93 (m, 2H), 2,95-3,11 (m, 1H), 3,49 (d, 1H), 6,95-7,04 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H), 9,72 (s, 1H), 12,17 (s a, 1H). $[\alpha]_D^{20} = +42,6^\circ$, $c = 0,430$, cloroformo.</p> |
| | <p>a partir de (2<i>S</i>)-3-(4-fluoro-3-[[<i>(2R,3R)</i>-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil]-amino]fenil)-2-metilpropanoato de etilo</p> | |

(Continuación)

| Ejemplo | Nombre / estructura / producto de partida | Datos analíticos |
|---------|--|--|
| 33 | Ácido (+)-(2 <i>R</i>)-3-(3-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(6-azaespiro[2.5]oct-6-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-4-fluoro-fenil)-2-metilpropanoico | CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,20$ min; $m/z = 445$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 0,21 (s, 4H), 1,05 (d, 3H), 1,13 (d, 3H), 1,30 (s a, 4H), 2,50-2,62 (m, aprox. 6H, oculto), 2,80-2,92 (m, 1H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,54 (d, 1H), 6,94-7,06 (m, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,61 (dd, 1H), 9,74 (s, 1H), 12,17 (s a, 1H). $[\alpha]_D^{20} = +5,0^\circ$, $c = 0,450$, cloroformo. |
| |  | |
| | a partir de (2 <i>R</i>)-3-(3-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-2-(6-azaespiro[2.5]oct-6-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-4-fluorofenil)-2-metilpropanoato de etilo | |
| 34 | Ácido (+)-(2 <i>S</i>)-3-[4-cloro-3-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]-butanoil)amino)fenil]-2-metilpropanoico | CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,43$ min; $m/z = 503$ (M+H) ⁺ . RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm] = 1,04 (d, 3H), 1,11 (d, 3H), 1,24-1,41 (m, 1H), 1,42-1,61 (m, 1H), 1,70-1,86 (m, 2H), 2,05-2,18 (m, 1H), 2,22-2,35 (m, 1H), 2,52-2,74 (m, aprox. 3H), 2,75-2,92 (m, 2H), 3,00-3,11 (m, 2H), 3,56 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,36-7,53 (m, 2H), 9,68 (s, 1H), 12,26 (s a, aprox. 1H). $[\alpha]_D^{20} = +12,7^\circ$, $c = 0,350$, cloroformo. |
| |  | |
| | a partir de (2 <i>S</i>)-3-[4-cloro-3-(((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]-butanoil)amino)fenil]-2-metilpropanoato de etilo | |

Ejemplo 35

Ácido (+)-1-(4-fluoro-3-[[4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(piperidin-1-il)butanoil]amino]bencil)ciclopropanocarboxílico (enantiómero 2)



5 La mezcla racémica obtenida anteriormente del ácido 1-(4-fluoro-3-[[4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(piperidin-1-il)butanoil]amino]bencil)ciclopropanocarboxílico (ejemplo 2, diastereómero racémico 1) se separó posteriormente mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,50 ml; temperatura: 40 °C; eluyente: 75 % de isohexano / 25 % de isopropanol (+ 0,2 % de TFA + 1 % de H₂O); flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm]. Partiendo de 290 mg de mezcla se aislaron 127 mg del compuesto del título como enantiómero 2.

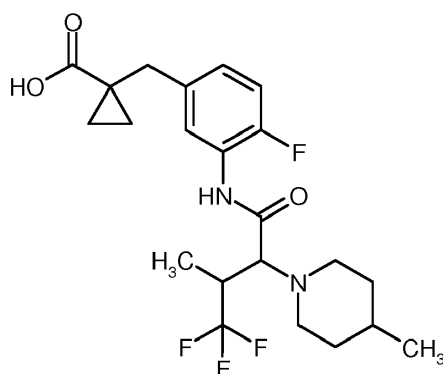
CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 431$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,76-0,85 (m, 2H), 1,07-1,14 (m, 5H), 1,33-1,56 (m, 6H), 2,38-2,48 (m, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,97-3,13 (m, 1H), 3,45 (d, 1H), 7,02-7,09 (m, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,63 (dd, 1H), 9,70 (s, 1H), 12,14 (s a, 1H).

15 $[\alpha]_D^{20} = +21,2^\circ$, $c = 0,550$, cloroformo.

Ejemplo 36

Ácido (+)-1-(4-fluoro-3-[[4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil]amino]bencil)-ciclopropanocarboxílico (enantiómero 2)



20 La mezcla racémica obtenida anteriormente del ácido 1-(4-fluoro-3-[[4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metil-piperidin-1-il)butanoil]amino]bencil)ciclopropanocarboxílico (ejemplo 4, diastereómero racémico 1) se separó posteriormente mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,30 ml; temperatura: 40 °C; eluyente: 75 % de isohexano / 25 % de isopropanol (+ 0,2 % de TFA + 1 % de H₂O); flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm]. Partiendo de 400 mg de mezcla se aislaron 271 mg del compuesto del título (enantiómero 2) como sal de ácido trifluoroacético. Esta sal se suspendió en poco agua/acetonitrilo, se neutralizó con agitación con solución de hidróxido de sodio 1 N y entonces se purificó otra vez mediante RP-HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron así 60 mg del compuesto del título.

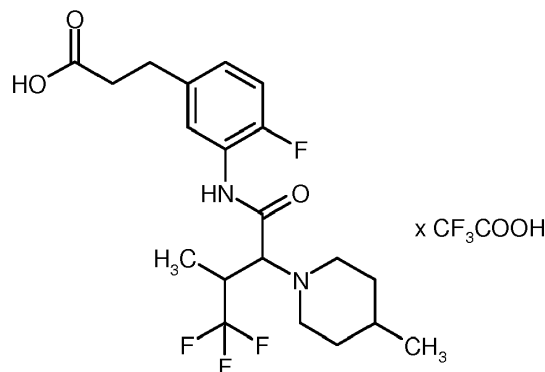
CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,18$ min; $m/z = 445$ (M+H)⁺.

30 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,74-0,83 (m, 2H), 0,87 (d, 3H), 0,96-1,36 (m, 7H), 1,57 (t, 2H), 2,02 (t, 1H), 2,35-2,47 (m, 1H), 2,63 (d, 1H), 2,84 (s, 2H), 2,99 (d, 1H), 2,98-3,08 (m, 1H), 3,47 (d, 1H), 7,01-7,09 (m, 1H), 7,09-7,19 (m, 1H), 7,61 (dd, 1H), 9,70 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +22,7^\circ$, $c = 0,460$, cloroformo.

Ejemplo 37

Trifluoroacetato de ácido (+)-3-(4-fluoro-3-[[4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil]amino]fenil)propanoico (*enantiómero 2*)



5

10

La mezcla racémica obtenida anteriormente del ácido 3-(4-fluoro-3-[[4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metil-piperidin-1-il)butanoil]amino]fenil)propanoico (ejemplo 6, diastereómero racémico 2) se separó posteriormente 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; temperatura: 25 $^\circ$ C; eluyente: 80 % de isohexano / 20 % de etanol (+ 0,2 % de TFA + 1 % de H₂O); flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm]. Partiendo de 58 mg de mezcla se aislaron 38 mg del compuesto del título como enantiómero 2.

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,95$ min; $m/z = 419$ (M+H)⁺.

$[\alpha]_D^{20} = +15,8^\circ$, $c = 0,490$, cloroformo.

Ejemplo 38 y ejemplo 39

15

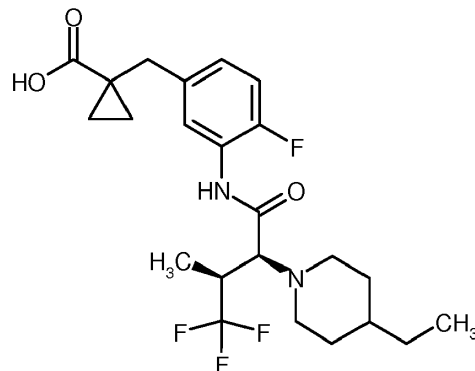
Ácido 1-(3-[[2-(4-etilpiperidin-1-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxílico (*enantiómero 1 y 2*)

20

La mezcla racémica obtenida anteriormente del ácido 1-(3-[[2-(4-etilpiperidin-1-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxílico (ejemplo 8, diastereómero racémico 1) se separó posteriormente mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 1,5 ml; temperatura: TA; eluyente: 50 % de isohexano / 50 % de isopropanol; flujo: 18 ml/min; detección: 230 nm]. Partiendo de 275 mg de mezcla se aislaron 125 mg de enantiómero 1 (*ejemplo 38*) y 122 mg de enantiómero 2 (*ejemplo 39*):

Ejemplo 38

Ácido (-)-1-(3-[[2-(4-etilpiperidin-1-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxílico (*enantiómero 1*)



25

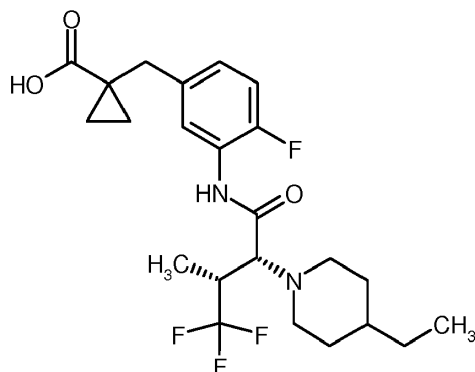
CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,25$ min; $m/z = 459$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,77-0,88 (m, aprox. 5H), 0,97-1,26 (m, aprox. 10H), 1,63 (t, 2H), 1,97-2,05 (m, 1H), 2,36-2,45 (m, 1H), 2,65 (d, 1H), 2,84 (s, 2H), 2,88-2,96 (m, 1H), 2,96-3,10 (m, 1H), 3,47 (d, 1H), 7,00-7,10 (m, 1H), 7,10-7,22 (m, 1H), 7,61 (dd, 1H), 9,68 (s, 1H), 12,12 (s a, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -19,5^\circ$, $c = 0,545$, cloroformo.

Ejemplo 39

Ácido (+)-1-(3-(((2*R*,3*R*)-2-(4-etilpiperidin-1-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxílico (*enantiómero 2*)



5

CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,25$ min; $m/z = 459$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,80-0,88 (m, aprox. 5H), 0,97-1,26 (m, aprox. 10H), 1,63 (t, 2H), 2,01 (t, 1H), 2,36-2,45 (m, 1H), 2,65 (d, 1H), 2,84 (s, 2H), 2,91 (d, 1H), 2,98-3,08 (m, 1H), 3,47 (d, 1H), 7,00-7,09 (m, 1H), 7,10-7,19 (m, 1H), 7,61 (dd, 1H), 9,68 (s, 1H), 12,12 (s a, 1H).

10 $[\alpha]_D^{20} = +20,3^\circ$, $c = 0,555$, cloroformo.

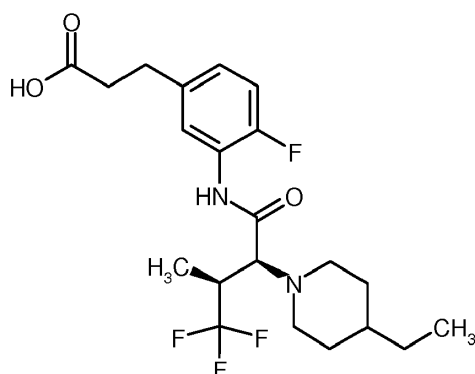
Ejemplo 40 y ejemplo 41

Ácido 3-(3-([[2-(4-etilpiperidin-1-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil)propanoico (*enantiómero 1 y 2*)

15 La mezcla racémica obtenida anteriormente del ácido 3-(3-([[2-(4-etilpiperidin-1-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil)propanoico (ejemplo 9, diastereómero racémico 1) se separó posteriormente mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 1,5 ml; temperatura: TA; eluyente: 60 % de isohexano / 40 % de isopropanol; flujo: 18 ml/min; detección: 230 nm]. Partiendo de 260 mg de mezcla se aislaron 101 mg de *enantiómero 1* (ejemplo 40) y 92 mg de *enantiómero 2* (ejemplo 41):

Ejemplo 40

20 Ácido (-)-3-(3-(((2*S*,3*S*)-2-(4-etilpiperidin-1-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino)-4-fluorofenil)propanoico (*enantiómero 1*)



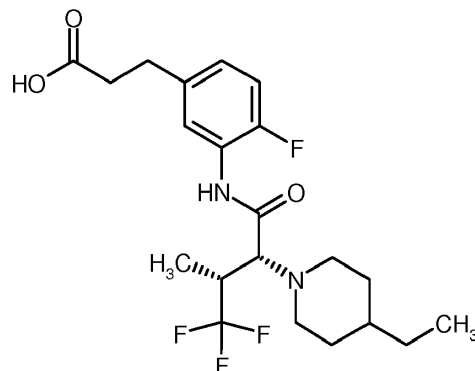
CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,18$ min; $m/z = 433$ (M+H)⁺.

25 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,83 (t, 3H), 0,96-1,25 (m, aprox. 8H), 1,63 (t, 2H), 1,96-2,09 (m, 1H), 2,35-2,46 (m, 1H), 2,65 (d, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,87-2,94 (m, 1H), 2,97-3,08 (m, 1H), 3,49 (d, 1H), 6,95-7,08 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 9,70 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -20,8^\circ$, $c = 0,460$, cloroformo.

Ejemplo 41

Ácido (+)-3-(3-[[*(2R,3R)*-2-(4-etilpiperidin-1-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-fluorofenil)propanoico (*enantiómero 2*)



5 CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,18$ min; $m/z = 433$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,83 (t, 3H), 0,96-1,26 (m, aprox. 8H), 1,63 (t, 2H), 1,97-2,06 (m, 1H), 2,36-2,45 (m, 1H), 2,65 (d, 1H), 2,75-2,83 (m, 2H), 2,88-2,95 (m, 1H), 2,97-3,08 (m, 1H), 3,49 (d, 1H), 6,98-7,07 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 9,70 (s, 1H), 12,05 (s a, aprox. 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +22,4^\circ$, $c = 0,575$, cloroformo.

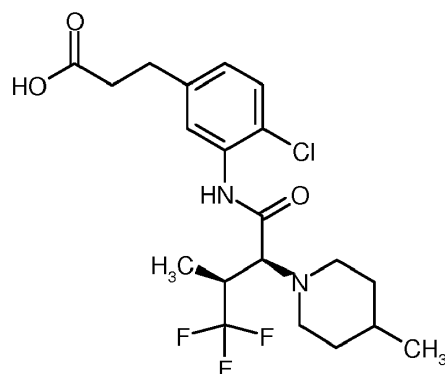
10 **Ejemplo 42 y ejemplo 43**

Ácido 3-(4-cloro-3-[[4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil]amino]fenil)propanoico (*enantiómero 1 y 2*)

La mezcla racémica obtenida anteriormente del ácido 3-(4-cloro-3-[[4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil]amino]fenil)propanoico (ejemplo 13, diastereómero racémico 1) se separó posteriormente mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 1,0 ml; temperatura: 30 °C; eluyente: 70 % de isohexano / 30 % de isopropanol; flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm].
15 Partiendo de 180 mg de mezcla se aislaron 77 mg de enantiómero 1 (*ejemplo 42*) y 85 mg de enantiómero 2 (*ejemplo 43*):

Ejemplo 42

20 Ácido 3-(4-cloro-3-[[*(2S,3S)*-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil]amino]fenil)-propanoico (*enantiómero 1*)

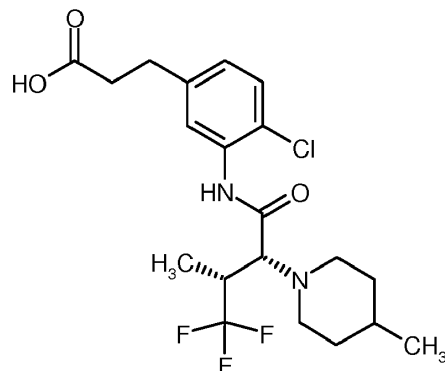


CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,33$ min; $m/z = 435$ (M+H)⁺.

25 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,87 (d, 3H), 0,96-1,08 (m, 1H), 1,10 (d, 3H), 1,12-1,23 (m, 1H), 1,23-1,37 (m, 1H), 1,51-1,68 (m, 2H), 2,07 (t, 1H), 2,26 (t, 2H), 2,55-2,60 (m, aprox. 1H), 2,64 (d, 1H), 2,73 (t, 2H), 2,90 (d, 1H), 2,97-3,12 (m, 1H), 3,50 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,38-7,44 (m, 1H), 9,62 (s, 1H).

Ejemplo 43

Ácido (+)-3-(4-cloro-3-[[2*R*,3*R*]-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil]amino}fenil)propanoico (enantiómero 2)



5 CL-EM (procedimiento 3): $R_t = 1,33$ min; $m/z = 435$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,87 (d, 3H), 0,96-1,08 (m, 1H), 1,10 (d, 3H), 1,12-1,23 (m, 1H), 1,23-1,37 (m, 1H), 1,51-1,66 (m, 2H), 2,01-2,16 (m, 1H), 2,28 (t, 2H), 2,52-2,60 (m, aprox. 1H), 2,64 (d, 1H), 2,74 (t, 2H), 2,91 (d, 1H), 2,99-3,09 (m, 1H), 3,50 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,39-7,46 (m, 1H), 9,61 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +6,5^\circ$, $c = 0,400$, cloroformo.

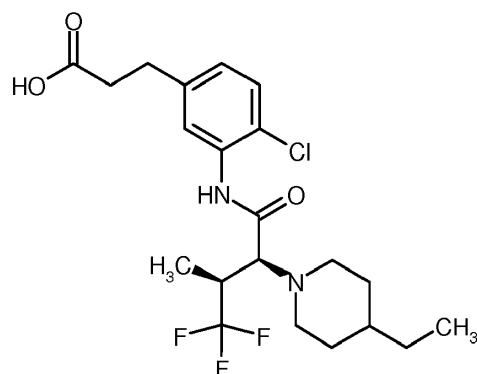
10 **Ejemplo 44 y ejemplo 45**

Ácido 3-(4-cloro-3-[[2-(4-etilpiperidin-1-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)propanoico (enantiómero 1 y 2)

La mezcla racémica obtenida anteriormente del ácido 3-(4-cloro-3-[[2-(4-etilpiperidin-1-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)propanoico (ejemplo 11, diastereómero racémico 1) se separó posteriormente mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 1,0 ml; temperatura: 30 °C; eluyente: 70 % de isohexano / 30 % de isopropanol; flujo: 15 ml/min; detección: 220 nm]. Partiendo de 151 mg de mezcla se aislaron 52,2 mg de enantiómero 1 (ejemplo 44) y 72,2 mg de enantiómero 2 (ejemplo 45):

15 **Ejemplo 44**

20 Ácido (+)-3-(4-cloro-3-[[2*S*,3*S*]-2-(4-etilpiperidin-1-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino}fenil)propanoico (enantiómero 1)



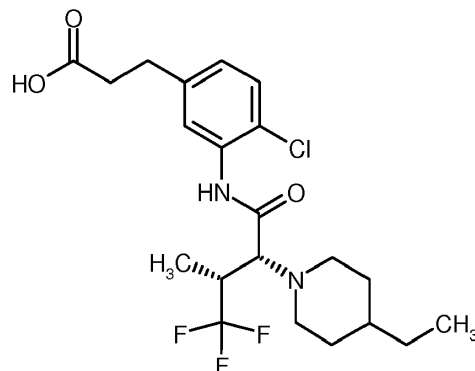
CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,26$ min; $m/z = 449$ (M+H)⁺.

25 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,84 (t, 3H), 0,94-1,26 (m, 8H), 1,56-1,71 (m, 2H), 2,05 (t, 1H), 2,39-2,48 (m, 2H), 2,52-2,58 (m, aprox. 1H), 2,66 (d, 1H), 2,78 (t, 2H), 2,94 (d, 1H), 2,98-3,10 (m, 1H), 3,51 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,41-7,49 (m, 1H), 9,61 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +1,6^\circ$, $c = 0,350$, cloroformo.

Ejemplo 45

Ácido (-)-3-(4-cloro-3-[[*(2R,3R)*-2-(4-etilpiperidin-1-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-fenil)propanoico (*enantiómero 2*)



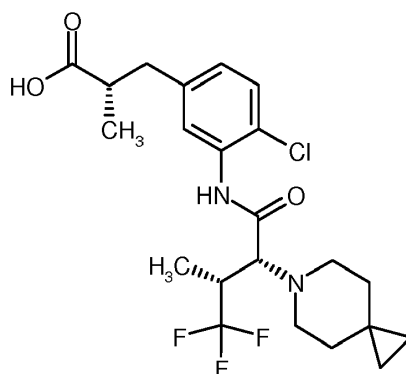
5 CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,26$ min; $m/z = 449$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,84 (t, 3H), 0,95-1,25 (m, 8H), 1,64 (dd, 2H), 2,00-2,11 (m, 1H), 2,42-2,48 (m, 2H), 2,52-2,58 (m, aprox. 1H), 2,66 (d, 1H), 2,78 (t, 2H), 2,94 (d, 1H), 2,99-3,09 (m, 1H), 3,51 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 9,61 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -0,7^\circ$, $c = 0,340$, cloroformo.

Ejemplo 46

Ácido (+)-(2*S*)-3-(3-[[*(2R,3R)*-2-(6-azaespiro[2.5]oct-6-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-clorofenil)-2-metilpropanoico (*diastereómero 2*)



15 Partiendo de *(2S)*-3-(3-[[*(2R,3R)*-2-(6-azaespiro[2.5]oct-6-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]-amino]-4-clorofenil)-2-metilpropanoato de etilo (ejemplo 82A) se preparó según las instrucciones generales 5 el correspondiente ácido carboxílico como mezcla de diastereómeros. Esta mezcla de diastereómeros se separó posteriormente entonces mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 1,0 ml; temperatura: TA; eluyente: 60 % de isohexano / 40 % de isopropanol; flujo: 18 ml/min; detección: 230 nm]. Partiendo de 348 mg de mezcla de diastereómeros se aislaron 160 mg de diastereómero 2, que se purificó posteriormente por medio de RP-HPLC preparativa (eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua). Se obtuvieron así 113 mg del compuesto del título puro.

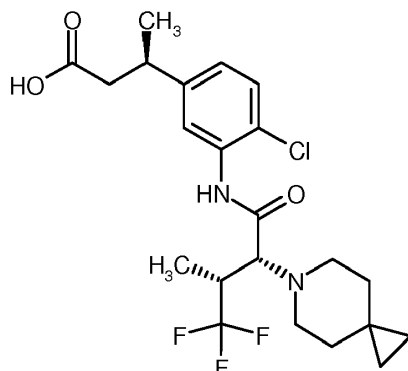
20 CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,27$ min; $m/z = 461$ (M+H)⁺.

25 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,21 (s, 4H), 1,05 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 1,32 (s a, 4H), 2,55-2,71 (m, aprox. 6H), 2,83-2,93 (m, 1H), 3,01-3,14 (m, 1H), 3,55 (d, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,36-7,48 (m, 2H), 9,62 (s, 1H), 12,19 (s a, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +14,0^\circ$, $c = 0,405$, cloroformo.

Ejemplo 47

Ácido (+)-(3*R*)-3-(3-((2*R*,3*R*)-2-(6-azaespiro[2.5]oct-6-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-4-clorofenil)butanoico (diastereómero 2)



- 5 La mezcla de diastereómeros, preparada de acuerdo con las instrucciones de trabajo generales 4 a partir de (3*R*)-3-(4-cloro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)-amino]fenil)butanoato de *tert*-butilo (ejemplo 62A) y 2,2'-ciclopropano-1,1-diilodiacetaldehído, de ácido (3*R*)-3-((2*R*,3*R*)-2-(6-azaespiro[2.5]oct-6-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-4-clorofenil)butanoico y ácido (3*R*)-3-((2*S*,3*S*)-2-(6-azaespiro[2.5]oct-6-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil)amino)-4-clorofenil)butanoico se separó mediante HPLC preparativa en fase quirál [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,75 ml; temperatura: TA; eluyente: 70 % de isohexano / 30 % de isopropanol; flujo: 18 ml/min; detección: 230 nm]. Partiendo de 209 mg de mezcla de diastereómeros se aislaron 76 mg del compuesto del título como diastereómero 2.

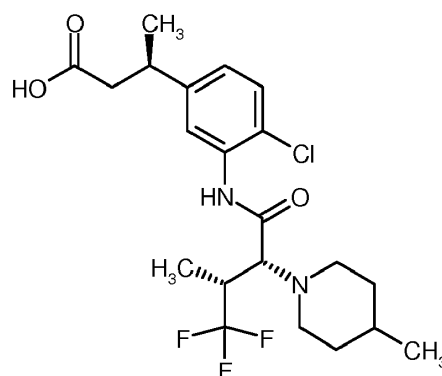
CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 1,25$ min; $m/z = 461$ (M+H)⁺.

- 15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,21 (s, 4H), 1,14 (d, 3H), 1,20 (d, 3H), 1,24-1,40 (m, 4H), 2,52-2,60 (m, aprox. 4H, oculto), 2,62-2,70 (m, 2H), 3,03-3,19 (m, 2H), 3,56 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 9,63 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +5,7^\circ$; $c = 0,363$, cloroformo.

Ejemplo 48

- 20 Ácido (+)-(3*R*)-3-(4-cloro-3-((2*R*,3*R*)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil)amino)fenil)butanoico (diastereómero 2)



- 25 La mezcla de diastereómeros, preparada de acuerdo con las instrucciones de trabajo generales 4 a partir de (3*R*)-3-(4-cloro-3-[(4,4,4-trifluorovalil)-amino]fenil)butanoato de *tert*-butilo (ejemplo 62A) y 3-metilpentanodial, de ácido (3*R*)-3-(4-cloro-3-((2*R*,3*R*)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)-butanoil)amino)fenil)butanoico y ácido (3*R*)-3-(4-cloro-3-((2*S*,3*S*)-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil)amino)fenil)butanoico se separó mediante HPLC preparativa en fase quirál [columna: Daicel Chiralpak AD-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 0,75 ml; temperatura: TA; eluyente: 70 % de isohexano / 30 % de isopropanol; flujo: 20 ml/min; detección: 230 nm]. Partiendo de 195 mg de mezcla de diastereómeros se aislaron 92 mg del compuesto del título como diastereómero 2.

- 30 CL-EM (procedimiento 5): $R_t = 2,47$ min; $m/z = 449$ (M+H)⁺.

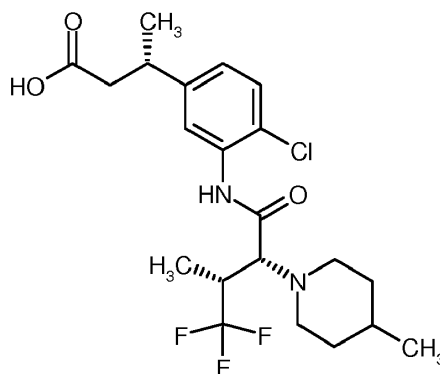
RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,87 (d, 3H), 0,96-1,08 (m, 1H), 1,11 (d, 3H), 1,15-1,25 (m, 1H), 1,19 (d,

3H), 1,25-1,38 (m, 1H), 1,59 (t, 2H), 2,00-2,13 (m, 1H), 2,53-2,60 (m, aprox. 1H), 2,65 (d, 1H), 2,87-2,95 (m, 1H), 2,99-3,18 (m, 2H), 3,52 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 9,60 (s, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = +7,8^\circ$, $c = 0,380$, cloroformo.

Ejemplo 49

- 5 Ácido (-)-(3*S*)-3-(4-cloro-3-[[*(2R,3R)*-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil]-amino]fenil)butanoico (diastereómero 1)



- 10 La mezcla obtenida anteriormente de ácido (3*S*)-3-(4-cloro-3-[[*(2R,3R)*-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metil-piperidin-1-il)butanoil]amino]fenil)butanoico y ácido (3*S*)-3-(4-cloro-3-[[*(2S,3S)*-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil]amino]fenil)butanoico (ejemplo 20, mezcla de diastereómeros 1) se separó mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 1,2 ml; temperatura: TA; eluyente: 70 % de isohexano / 30 % de isopropanol; flujo: 20 ml/min; detección: 230 nm]. Partiendo de 182 mg de mezcla de diastereómeros se aislaron 77 mg del compuesto del título como diastereómero 1.

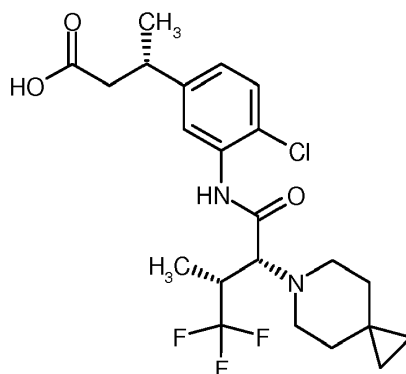
CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 2,53$ min; $m/z = 449$ (M+H)⁺.

- 15 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,87 (d, 3H), 1,03-1,24 (m, 8H), 1,24-1,35 (m, 1H), 1,58 (t, 2H), 2,01-2,11 (m, 1H), 2,54-2,60 (m, aprox. 1H), 2,65 (d, 1H), 2,86-2,96 (m, 1H), 2,98-3,18 (m, 2H), 3,52 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 9,62 (s, 1H), 12,10 (s a, 1H).

$[\alpha]_D^{20} = -22,1^\circ$, $c = 0,360$, cloroformo.

Ejemplo 50

- 20 Ácido (-)-(3*S*)-3-(3-[[*(2R,3R)*-2-(6-azaespiro[2.5]oct-6-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-clorofenil)butanoico (diastereómero 1)



- 25 La mezcla obtenida anteriormente de ácido (3*S*)-3-(3-[[*(2R,3R)*-2-(6-azaespiro[2.5]oct-6-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-clorofenil)butanoico y ácido (3*S*)-3-(3-[[*(2S,3S)*-2-(6-azaespiro[2.5]oct-6-il)-4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoil]amino]-4-clorofenil)butanoico (ejemplo 21, mezcla de diastereómeros 1) se separó mediante HPLC preparativa en fase quiral [columna: Daicel Chiralpak AS-H, 5 μ m, 250 mm x 20 mm; volumen de inyección: 1,0 ml; temperatura: TA; eluyente: 10 % de isohexano / 90 % de isopropanol; flujo: 20 ml/min; detección: 230 nm]. Partiendo de 252 mg de mezcla de diastereómeros se aislaron 104 mg del compuesto del título como diastereómero 1.

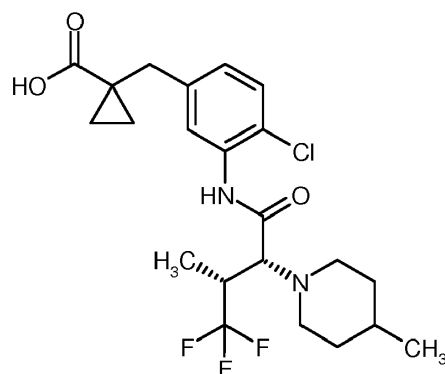
CL-EM (procedimiento 4): $R_t = 2,61$ min; $m/z = 461$ (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,21 (s, 4H), 1,14 (d, 3H), 1,20 (d, 3H), 1,22-1,40 (m, 4H), 2,50-2,58 (m, aprox. 4H, oculto), 2,61-2,72 (m, 2H), 2,99-3,19 (m, 2H), 3,56 (d, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 9,64 (s, 1H), 12,10 (s a, 1H).

[α]_D²⁰ = -17,7°, c = 0,440, cloroformo.

5 Ejemplo 51

Ácido 1-(4-cloro-3-[[*(2R,3R)*-4,4,4-trifluoro-3-metil-2-(4-metilpiperidin-1-il)butanoil]amino]bencil)ciclopropanocarboxílico



10 El compuesto del título se obtuvo de acuerdo con las instrucciones generales 4 partiendo de (+)-1-(4-cloro-3-[[*(3R)*-4,4,4-trifluoro-D-valil]amino]bencil)ciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 65A) y 3-metilpentanodial.

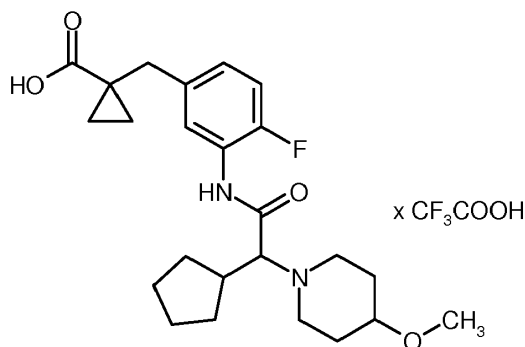
CL-EM (procedimiento 2): R_t = 1,24 min; m/z = 461 (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,77-0,83 (m, 2H), 0,87 (d, 3H), 0,96-1,34 (m, 6H), 1,10 (d, 3H), 1,59 (t, 2H), 2,06 (t, 1H), 2,60-2,68 (m, 1H), 2,85 (d, 2H), 2,87-2,94 (m, 1H), 2,98-3,11 (m, 1H), 3,49 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 9,62 (s, 1H), 11,85-12,54 (s a, 1H).

15 [α]_D²⁰ = -4,7°, c = 0,325, cloroformo.

Ejemplo 52

Trifluoroacetato de ácido *rac*-1-(3-[[ciclopentil(4-metoxipiperidin-1-il)acetil]amino]-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxílico



20 Se disolvieron 20,1 mg (0,04 mmol) de *rac*-1-(3-[[ciclopentil(4-metoxipiperidin-1-il)acetil]amino]-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 95A) en 2,4 ml de ácido trifluoroacético al 20 % en diclorometano y se agitaron durante 5 h a TA. Después se concentró la mezcla de reacción en un rotavapor y se purificó el residuo a través de HPLC preparativa (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA, 10:90 → 95:5; tiempo de recorrido 38 min). Se obtuvieron 6,8 mg (30 % d. t.) del compuesto del título.

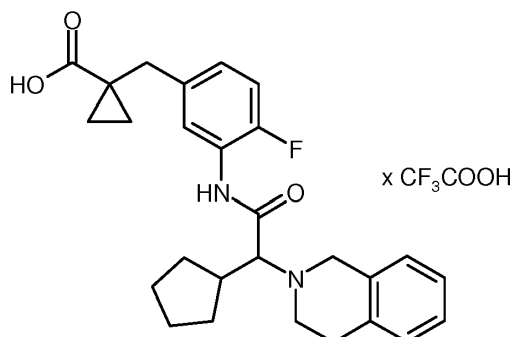
25 CL-EM (procedimiento 5): R_t = 0,86 min; m/z = 433,1 (M+H)⁺.

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,80-0,86 (m, 2H), 1,10-1,16 (m, 2H), 1,35-1,73 (m, 8H), 1,79-2,07 (m, 4H), 2,08-2,21 (m, 1H), 2,86 (s a, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,29-3,35 (m, 2H), 4,06-4,15 (m, 1H), 7,12-7,27 (m, 2H), 7,67 (t, 1H), 9,61 (s a, 1H), 10,43-10,51 (m, 1H) [otras señales ocultas entre picos de disolvente].

30

Ejemplo 53

Trifluoroacetato de ácido *rac*-1-(3-[[ciclopentil(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acetil]amino]-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxílico



- 5 Se disolvieron 101 mg (0,2 mmol) de *rac*-1-(3-[[ciclopentil(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)acetil]-amino]-4-fluorobencil)ciclopropanocarboxilato de *tert*-butilo (ejemplo 96A) en 11,5 ml de ácido trifluoroacético al 20 % en diclorometano y se agitaron durante 5 h a TA. Después se concentró la mezcla de reacción en un rotavapor y se purificó el residuo a través de HPLC (columna RP18; eluyente: gradiente de acetonitrilo/agua con adición del 0,1 % de TFA, 10:90 → 95:5; tiempo de recorrido 38 min). Se obtuvieron 14,4 mg (13 % d. t.) del compuesto del título.
- 10 CL-EM (procedimiento 2): $R_t = 0,91$ min; $m/z = 451,3$ (M+H)⁺.
 RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 0,79-0,87 (m, 2H), 1,07-1,14 (m, 2H), 1,38-1,50 (m, 1H), 1,51-1,69 (m, 5H), 1,70-1,81 (m, 1H), 1,90-2,04 (m, 1H), 2,86 (s, 2H), 3,05-3,21 (m, 2H), 4,20-4,36 (m, 1H), 4,50-4,64 (m, 1H), 7,02-7,37 (m, 6H), 7,63-7,73 (m, 1H) [otras señales ocultas entre picos de disolvente].

B. Evaluación de la actividad farmacológica

- 15 La acción farmacológica de los compuestos de acuerdo con la invención puede mostrarse en los siguientes ensayos:
 B-1. Estimulación de la guanilato ciclasa soluble (GCs) recombinante *in vitro*

Los ensayos para la estimulación de la guanilato ciclasa soluble (GCs) recombinante mediante los compuestos de acuerdo con la invención con y sin nitroprusiato de sodio así como con y sin el inhibidor de GCs dependiente del grupo hemo 1*H*-1,2,4-oxadiazol-[4,3-*a*]-quinoxalin-1-ona (ODQ) se realizan según el procedimiento descrito en detalle en la siguiente cita bibliográfica: M. Hoenicka, E.M. Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer y J.-P. Stasch, "Purified soluble 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 grupo hemo se obtiene mediante adición de Tween 20 al tampón de muestra (0,5 % en la concentración final).

- 25 La activación de la GCs mediante una sustancia de prueba se indica como estimulación de *x* veces de la actividad basal. El resultado para el ejemplo 25 está mostrado en la tabla 1:

Tabla 1: estimulación (*x* veces) de la guanilato ciclasa soluble (GCs) recombinante *in vitro* mediante el ejemplo 25

| Concentración de ejemplo 25 [μ M] | GCs que contiene grupo hemo | | | GCs libre de grupo hemo |
|---|-----------------------------|-------------------------|---------------------|-------------------------|
| | Basal (n=2) | + DEA/NO 0,1 μ M | + ODQ 10 μ M | Basal (n=2) |
| 0 | 1,0 \pm 0,0 | 11,2 \pm 5,0 | 3,6 \pm 1,2 | 1,0 \pm 0,0 |
| 0,01 | 0,9 \pm 0,2 | 11,4 \pm 3,9 | 2,3 \pm 0,1 | 1,9 \pm 0,8 |
| 0,1 | 0,9 \pm 0,0 | 11,9 \pm 4,2 | 2,7 \pm 0,2 | 2,4 \pm 0,8 |
| 1,0 | 2,8 \pm 0,4 | 12,0 \pm 3,9 | 10,5 \pm 2,4 | 7,3 \pm 3,6 |
| 10 | 8,6 \pm 0,2 | 15,1 \pm 2,9 | 32,5 \pm 5,4 | 26,6 \pm 7,3 |

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

5 A partir de la tabla 1 es evidente que se alcanza una estimulación tanto de la enzima que contiene el grupo hemo como de la enzima libre de grupo. Además, la combinación del ejemplo 25 con 2-óxido de 2-(*N,N*-dietilamino)diazenolato (DEA/NO), un donador de NO, no muestra ningún efecto sinérgico, es decir la acción de DEA/NO no se potencia, tal como se esperaría esto en caso de un activador de GCs que actúa a través de un mecanismo dependiente del grupo hemo. Además no se bloquea la acción del activador de GCs de acuerdo con la invención mediante 1*H*-1,2,4-oxadiazol-[4,3-*a*]-quinoxalin-1-ona (ODQ), un inhibidor dependiente del grupo hemo de la guanilato ciclasa soluble, sino que incluso aumenta. Por consiguiente, los resultados de la tabla 1 demuestran el mecanismo de acción de los compuestos de acuerdo con la invención como activadores de la guanilato ciclasa soluble.

10 B-2. Acción en línea celular indicadora de guanilato ciclasa recombinante

Se determina la acción celular de los compuestos de acuerdo con la invención en una línea celular indicadora de guanilato ciclasa recombinante, tal como se describe en F. Wunder *et al.*, Anal. Biochem. 339, 104-112 (2005).

En la siguiente tabla 2 están expuestos valores representativos para los compuestos de acuerdo con la invención:

Tabla 2: Acción de activación de GCs en la célula indicadora CHO *in vitro*

15

| N.º de ejemplo | MEC [nM] |
|----------------|----------|
| 1 | 20 |
| 2 | 20 |
| 3 | 60 |
| 4 | 5 |
| 5 | 30 |
| 6 | 60 |
| 7 | 60 |
| 8 | 0.3 |
| 9 | 10 |
| 10 | 30 |
| 11 | 10 |
| 12 | 30 |
| 13 | 30 |
| 14 | 30 |

| N.º de ejemplo | MEC [nM] |
|----------------|----------|
| 15 | 10 |
| 16 | 50 |
| 17 | 3 |
| 18 | 30 |
| 19 | 3 |
| 22 | 300 |
| 23 | 3 |
| 24 | 100 |
| 25 | 1 |
| 26 | 1 |
| 27 | 10 |
| 28 | 20 |
| 29 | 30 |
| 30 | 300 |

| N.º de ejemplo | MEC [nM] |
|----------------|----------|
| 31 | 100 |
| 32 | 30 |
| 33 | 300 |
| 34 | 10 |
| 35 | 30 |
| 36 | 2.3 |
| 37 | 200 |
| 38 | 300 |
| 39 | 0.3 |
| 40 | 1000 |
| 41 | 10 |
| 42 | 300 |

| N.º de ejemplo | MEC [nM] |
|----------------|----------|
| 43 | 10 |
| 44 | 1000 |
| 45 | 3 |
| 46 | 10 |
| 47 | 1 |
| 48 | 3 |
| 49 | 3 |
| 50 | 10 |
| 51 | 1 |
| 52 | 3000 |
| 53 | 100 |

MEC= concentración eficaz mínima

B-3. Estimulación de la actividad enzimática de GCs

5 La guanilato ciclasa soluble (GCs) transforma con estimulación GTP en GMPc y pirofosfato (PPi). PPi se detecta con ayuda de la siguiente prueba descrita. La señal generada en la prueba aumenta con la transformación progresiva y sirve como medida para determinar la actividad enzimática de GCs con la estimulación dada.

10 Para realizar la prueba se disponen 29 µl de solución enzimática [guanilato ciclasa soluble 0-10 nM (preparada según Hönicka *et al.*, J. Mol. Med. 77, 14-23 (1999)) en TEA 50 mM, MgCl₂ 2 mM, 0,1 % de BSA (fracción V), 0,005 % de Brij[®], pH 7,5] en una microplaca y se añade 1 µl de la sustancia que va a someterse a prueba (como solución diluida en serie en DMSO). La mezcla de reacción se incuba durante 10 min a temperatura ambiente. A continuación se añaden 20 µl de mezcla de detección [luciferasa de luciérnaga 1,2 nM (luciferasa de *Photinus pyralis*, empresa Promega), deshidro-luciferina 29 µM (preparada según Bitler & McElroy, Arch. Biochem. Biophys. 72, 358 (1957)), luciferina 122 µM (empresa Promega), ATP 153 µM (empresa Sigma) y DTT 0,4 mM (empresa Sigma) en TEA 50 mM, MgCl₂ 2 mM, 0,1 % de BSA (fracción V), 0,005 % de Brij[®], pH 7,5]. La reacción enzimática se inicia mediante la adición de 20 µl de solución de sustrato [guanosín-5'-trifosfato 1,25 mM (empresa Sigma) en TEA 50 mM, MgCl₂ 2 mM, 0,1 % de BSA (fracción V), 0,005 % de Brij[®], pH 7,5] y se mide continuamente de manera luminométrica. La medida de la estimulación mediante la sustancia que va a someterse a prueba puede determinarse con respecto a la señal de la reacción no estimulada.

20 Mediante la adición de 1H-1,2,4-oxadiazolo[4,3-a]quinoxalin-1-ona (ODQ) 25 µM a la solución enzimática e incubación posterior de 30 minutos se somete a ensayo la activación de la guanilato ciclasa libre de grupo hemo y se compara con la estimulación de la enzima nativa.

En la tabla 3 están expuestos los resultados representativos para los compuestos de acuerdo con la invención:

Tabla 3: acción de activación en la enzima GCs *in vitro*

| N.º de ejemplo | MEC [nM] | CE ₅₀ [nM] |
|----------------|----------|-----------------------|
| 8 | 1,2 | 21 |
| 11 | 17 | 390 |

(continuación)

| N.º de ejemplo | MEC [nM] | CE ₅₀ [nM] |
|----------------|----------|-----------------------|
| 18 | 6,9 | 540 |
| 25 | 2,2 | 15 |
| 26 | 0,8 | 10 |
| 27 | 10,5 | 210 |
| 34 | 10,5 | 90 |
| 36 | 3 | 25 |
| 39 | 1,1 | 7,9 |
| 46 | 17 | 210 |
| 47 | 3,9 | 81 |
| 48 | 1,1 | 33 |
| 51 | 1,2 | <i>n.d.</i> |
| 53 | 160 | 840 |

(MEC = concentración eficaz mínima; CE₅₀ = concentración en el 50 % de la actividad máxima; *n.d.*= no determinado).

B-4. Acción relajante vascular *in vitro*

5 Se anestesian o se sacrifican conejos mediante inyección intravenosa de tiopental sódico (aproximadamente 50 mg/kg) y se desangran. Se extrae la arteria safena y se divide en anillos de 3 mm de ancho. Los anillos se montan individualmente en cada caso en un par de ganchos triangulares, abiertos en el extremo compuestos de alambre especial de 0,3 mm de grosor (Remanium®). Cada anillo se llevó con tensión previa a baños de órganos de 5 ml con solución de Krebs-Henseleit gasificada con carbógeno, caliente a 37 °C de la siguiente composición: NaCl 119 mM; KCl 4,8 mM; CaCl₂ x 2 H₂O 1 mM; MgSO₄ x 7 H₂O 1,4 mM; KH₂PO₄ 1,2 mM; NaHCO₃ 25 mM; glucosa 10 mM; albúmina sérica bovina al 0,001 %. La fuerza de contracción se determina con células Statham UC2, se refuerza y se digitaliza mediante transformadores A/D (DAS-1802 HC, Keithley Instruments, Múnich) así como se registra de manera paralela en registradores de trazo continuo. Las contracciones se inducen mediante la adición de fenilefrina.

15 Tras varios ciclos de control (generalmente 4) se añade la sustancia que va a someterse a ensayo en cada paso posterior en dosificación creciente y se compara el nivel de la contracción obtenida con la influencia de la sustancia de prueba con el nivel de la contracción alcanzada en el último paso previo. A partir de esto se calcula la concentración que es necesaria para reducir la contracción alcanzada en el control previo en un 50 % (valor CI₅₀). El volumen de administración convencional asciende a 5 µl. La proporción de DMSO en la solución del baño corresponde al 0,1 %.

B-5. Medición radiotelemétrica de la tensión arterial y frecuencia cardíaca en ratas SH despiertas

20 Para las mediciones descritas a continuación en ratas SH despiertas se usa un sistema de telemetría que puede obtenerse en el comercio de la empresa Data Sciences International DSI, EE.UU.

25 El sistema está constituido por 3 componentes principales: (1) emisores implantables, (2) receptores que están unidos a través de un multiplexor con un (3) ordenador de adquisición de datos. La instalación de telemetría posibilita un registro continuo de presión sanguínea y frecuencia cardíaca en animales despiertos en su hábitat habitual.

Los ensayos se realizan en ratas hembras adultas, espontáneamente hipertensas (ratas SH) con un peso corporal de >200 g. Los animales de ensayo se mantienen tras la implantación del emisor individualmente en jaulas de makrolon tipo 3. Tienen libre acceso a pienso convencional y agua. El ritmo de día/noche en el laboratorio de ensayo se cambia por iluminación ambiente a las 6:00 horas de la mañana y a las 19:00 horas de la tarde.

30 Los emisores de telemetría usados (TAM PA-C40, DSI) se implantan quirúrgicamente en condiciones asépticas en los animales de ensayo al menos 14 días antes del primer uso de ensayo. Los animales así instrumentalizados pueden usarse de manera repetida tras la cicatrización de la herida y la incorporación del implante.

5 Para la implantación se anestesian los animales en ayunas con pentobarbital (Nembutal, Sanofi, 50 mg/kg i.p.) y se rasura de manera espaciosa y se desinfecta el lado abdominal. Tras abrir el espacio abdominal a lo largo de la línea alba se coloca el catéter de medición del sistema relleno de líquido por encima de la bifurcación postcraneal en la aorta descendente y se fija con adhesivo para tejidos (VetBonD™, 3M). La carcasa del emisor se fija intraperitonealmente a la musculatura de la pared abdominal y se cierra la herida por capas. De manera postoperatoria se administra un antibiótico para la profilaxis de infecciones (Tardomyocel COMP, Bayer AG, 1 ml/kg s.c.).

Procedimiento del ensayo:

10 Las sustancias que van a someterse a prueba se administran por vía oral respectivamente a un grupo de animales (n = 6) por alimentación forzada. De manera correspondiente a un volumen de administración de 5 ml/kg de peso corporal se disuelven las sustancias de prueba en mezclas de disolventes adecuadas o se suspenden en tilosa al 0,5 %. Un grupo de animales tratado con disolvente se usa como control.

El dispositivo de medición de telemetría está configurado para 24 animales. Cada ensayo se registra con un número de ensayo.

15 A las ratas instrumentalizadas que viven en el dispositivo se le asigna respectivamente una propia antena de recepción (1010 Receiver, DSI). Los emisores implantados pueden activarse desde el exterior mediante un interruptor magnético instalado y se conectan en caso de inicio de ensayo de emisión. Las señales emitidas pueden registrarse en línea mediante un sistema de adquisición de datos (Dataquest™ A.R.T. for Windows, DSI) y pueden procesarse de manera correspondiente. El depósito de los datos se realiza respectivamente en una carpeta abierta para ello que lleva el número de ensayo.

20 En el procedimiento convencional se miden durante cada 10 segundos de duración: (1) tensión arterial sistólica (TAS), (2) tensión arterial diastólica (TAD), (3) tensión media arterial (TAM) y (4) frecuencia cardíaca (FC).

25 El registro de los valores de medición se repite de manera controlada por ordenador en intervalos de 5 minutos. Los datos de origen recogidos como valor absoluto se corrigen en el diagrama con la presión barométrica medida actualmente y se depositan en datos individuales. Otros detalles técnicos se mencionan en la documentación de la empresa productora (DSI).

30 La administración de las sustancias de prueba se realiza en el día del ensayo a las 9:00 horas. A continuación de la administración se miden los parámetros descritos anteriormente durante 24 horas. Tras finalizar el ensayo se clasifican los datos individuales recogidos con el software de análisis (Dataquest™ A.R.T. Analysis). Como valor en blanco se acepta el momento 2 horas antes de la administración de la sustancia, de modo que el registro seleccionado comprende el espacio de tiempo desde la 7:00 horas del día de ensayo hasta las 9:00 horas del día siguiente.

35 Los datos se ajustan durante un tiempo que puede fijarse previamente mediante la determinación del valor promedio (valor promedio de 15 minutos, valor promedio de 30 minutos) y se transfieren a un soporte de datos como fichero de texto. Los valores de medición así clasificados previamente y comprimidos se transfieren en hojas de Excel y se representan en forma de tabla.

C. Ejemplos de realización para composiciones farmacéuticas

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

40 **Comprimido:**

Composición:

100 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 50 mg de lactosa (monohidratada), 50 mg de almidón de maíz (nativo), 10 mg de polivinilpirrolidona (PVP 25) (empresa BASF, Ludwigshafen, Alemania) y 2 mg de estearato de magnesio.

45 Peso del comprimido 212 mg. Diámetro 8 mm, radio de convexidad 12 mm.

Preparación:

50 La mezcla del compuesto de acuerdo con la invención, lactosa y almidón se granula con una solución al 5 % (p/p) de PVP en agua. El granulado se mezcla después del secado con el estearato de magnesio durante 5 minutos. Esta mezcla se comprime con una máquina prensadora de comprimidos habitual (véase anteriormente el formato del comprimido). Como norma para la operación de prensado se usa una fuerza de prensado de 15 kN.

Suspensión administrable por vía 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, Pennsylvania, EE.UU.) y 99 g de agua.

- 5 Una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 10 ml de suspensión oral.

Preparación:

Se suspende el Rhodigel en etanol, se añade el compuesto de acuerdo con la invención a la suspensión. Con agitación se realiza la adición de agua. Se agita durante aproximadamente 6 h hasta que termina el hinchamiento de Rhodigel.

10 **Solución administrable por vía oral:**

Composición:

500 mg del compuesto de acuerdo con la invención, 2,5 g de polisorbato y 97 g de polietilenglicol 400. Una dosis individual de 100 mg del compuesto de acuerdo con la invención corresponde a 20 g de solución oral.

Preparación:

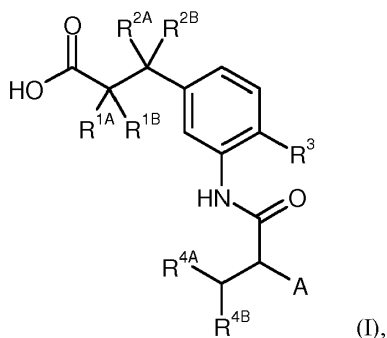
- 15 El compuesto de acuerdo con la invención se suspende en la mezcla de polietilenglicol y polisorbato con agitación. El procedimiento de agitación se continúa hasta la disolución completa del compuesto de acuerdo con la invención.

Solución i.v.:

- 20 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 de cloruro de sodio isotónica, solución de glucosa al 5 % y/o solución de PEG 400 al 30 %). La solución se esteriliza por filtración y se envasa en recipientes para inyección estériles y libres de pirógenos.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



en la que

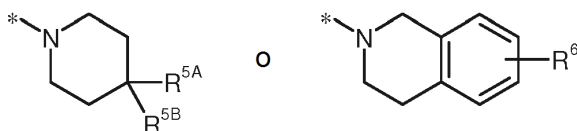
5 R^{1A} y R^{1B} independientemente entre sí representan hidrógeno, metilo, etilo o *n*-propilo
 o
 están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo o
 ciclobutilo,
 10 R^{2A} representa hidrógeno, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, ciclopropilo, metoxi, etoxi o ciclopropiloxi,
 R^{2B} representa hidrógeno o metilo

o

15 R^{2A} y R^{2B} están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de
 ciclopropilo o ciclobutilo,
 R^3 representa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo o etilo,
 R^{4A} y R^{4B} independientemente entre sí representan metilo, trifluorometilo o etilo
 o
 están enlazados entre sí y junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo,
 ciclobutilo o ciclopentilo, que puede estar sustituido hasta dos veces con flúor,

y

20 A representa un anillo de piperidina opcionalmente sustituido o condensado de fórmulas



en las que

25 * designa el sitio de unión al resto de la molécula,
 R^{5A} significa hidrógeno, alquilo (C_1 - C_4), ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi, etoxi o fenilo, pudiendo estar
 sustituido alquilo (C_1 - C_4) por su parte hasta tres veces con flúor,
 R^{5B} significa hidrógeno o metilo,

o

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

y

R^6 significa hidrógeno, flúor, cloro, metilo o trifluorometilo,

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

2. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, en la que

R^{1A} representa hidrógeno o metilo,

R^{1B} representa hidrógeno

o

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

5 R^{2A} representa hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo,

R^{2B} representa hidrógeno

o

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

10 R³ representa flúor, cloro o metilo,

R^{4A} representa metilo,

R^{4B} representa trifluorometilo

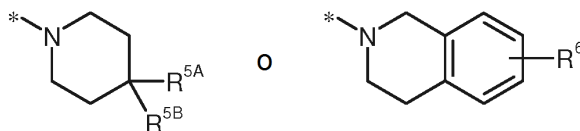
o

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

15

y

A representa un anillo de piperidina opcionalmente sustituido o condensado de fórmulas



en las que

20

* designa el sitio de unión con el resto de la molécula,

R^{5A} significa hidrógeno, metilo, trifluorometilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo,

R^{5B} significa hidrógeno,

o

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

25

y

R⁶ significa hidrógeno o flúor,

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

3. Compuesto de fórmula (I) según las reivindicaciones 1 o 2, en donde

30

R^{1A} representa hidrógeno o metilo,

R^{1B} representa hidrógeno

o

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

35

R^{2A} representa hidrógeno o metilo,

R^{2B} representa hidrógeno,

R³ representa flúor o cloro,

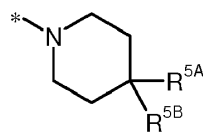
R^{4A} representa metilo,

R^{4B} representa trifluorometilo

40

y

A representa un anillo de piperidina opcionalmente sustituido de fórmula



en el que

* designa el sitio de unión con el resto de la molécula,
 R^{5A} significa hidrógeno, metilo, trifluorometilo o etilo,
 R^{5B} significa hidrógeno

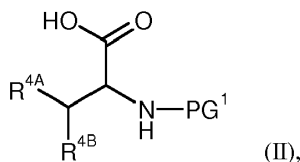
5

o

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

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

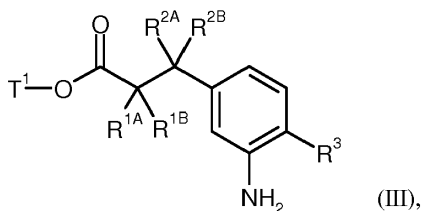
- 10 4. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), tal como se define en las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** se acopla un ácido α -aminocarboxílico protegido de fórmula (II)



en la que R^{4A} y R^{4B} tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3
y

- 15 PG^1 representa un grupo protector de amino adecuado tal como por ejemplo aliloxicarbonilo (Alloc), benciloxicarbonilo (Z), *tert*-butoxicarbonilo (Boc) o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc),

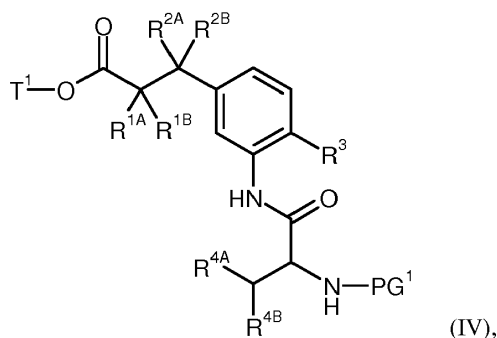
en un disolvente inerte con ayuda de un agente de condensación en presencia de una base, a una amina de fórmula (III)



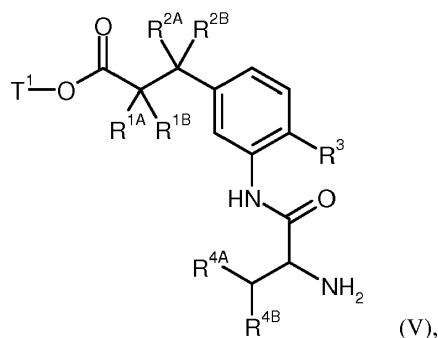
- 20 en la que R^{1A} , R^{1B} , R^{2A} , R^{2B} y R^3 tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3
y

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

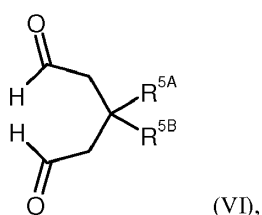
para dar una amida de ácido carboxílico de fórmula (IV)



- 25 en la que PG^1 , R^{1A} , R^{1B} , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^{4A} , R^{4B} y T^1 tienen los significados indicados anteriormente, a continuación mediante separación del grupo protector PG^1 se libera el compuesto de amina (V)

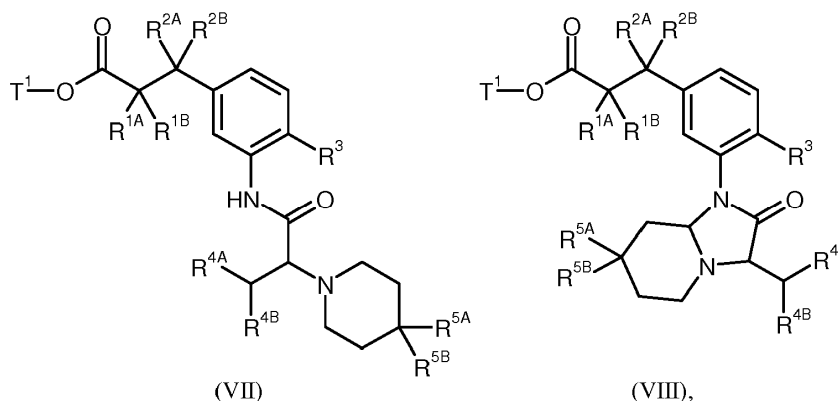


en el que R^{1A} , R^{1B} , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^{4A} , R^{4B} y T^1 tienen los significados indicados anteriormente, éste se hace reaccionar entonces en presencia de un agente de reducción adecuado con un dialdehído de fórmula (VI)

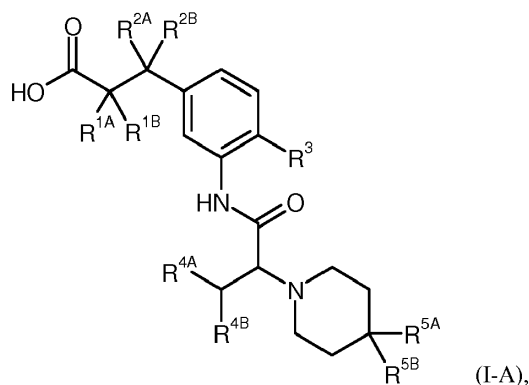


5

en la que R^{5A} y R^{5B} tienen los significados indicados en las reivindicaciones 1 a 3, para dar una mezcla (con proporciones variables) de los dos productos de ciclación (VII) y (VIII)



10 en los que R^{1A} , R^{1B} , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^{4A} , R^{4B} , R^{5A} , R^{5B} y T^1 tienen los significados indicados anteriormente, esta mezcla se trata después con un exceso de trietilsilano en ácido trifluoroacético para transformar así también el producto de ciclación "falso" (VIII) en el compuesto objetivo (VII) deseado y finalmente se separa el resto éster T^1 mediante solvólisis básica o ácida o en el caso de que T^1 represente bencilo, también mediante hidrogenólisis con obtención del ácido carboxílico de fórmula (I-A)



15 en la que R^{1A} , R^{1B} , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^{4A} , R^{4B} , R^{5A} y R^{5B} tienen los significados indicados anteriormente, y dado el caso los compuestos de fórmula (I-A) de acuerdo con la invención así preparados se separan en sus enantiómeros y/o diastereómeros y/o se transforman con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) ácidos o bases

en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

5. Compuesto, tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.
- 5 6. Uso de un compuesto, tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, para la preparación de un fármaco 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.
7. Fármaco que contiene un compuesto, tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados.
- 10 8. Fármaco que contiene un compuesto, tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, en combinación con uno o varios principios activos adicionales seleccionados del grupo que está constituido por nitratos orgánicos, donadores de NO, inhibidores de GMPc-PDE, estimuladores de la guanilato ciclasa, agentes de acción antitrombótica, agentes que reducen la tensión arterial así como agentes que modifican el metabolismo lipídico.
- 15 9. Fármaco según las reivindicaciones 7 u 8 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.