

19

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 667 798**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 333/36</b>	(2006.01)	<b>C07D 409/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/381</b>	(2006.01)	<b>C07D 409/14</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/427</b>	(2006.01)	<b>C07D 417/12</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/443</b>	(2006.01)		
<b>A61P 13/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 29/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 37/02</b>	(2006.01)		
<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.12.2013 PCT/JP2013/085277**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.07.2014 WO14104372**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2013 E 13868493 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 2940013**

54 Título: **Compuesto heterocíclico sustituido con halógeno**

30 Prioridad:

**28.12.2012 JP 2012286425**  
**02.05.2013 JP 2013097171**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**14.05.2018**

73 Titular/es:

**UBE INDUSTRIES, LTD. (100.0%)**  
**1978-96 Oaza Kogushi, Ube-shi**  
**Yamaguchi 755-8633, JP**

72 Inventor/es:

**IWASE, NORIAKI;**  
**NISHIDA, HIROSHI;**  
**OKUDO, MAKOTO;**  
**ITO, MASA AKI;**  
**KONO, SHIGEYUKI;**  
**MATUYAMA, MASA AKI;**  
**USHIYAMA, SHIGERU;**  
**OKANARI, EIJI;**  
**MATSUNAGA, HIROFUMI;**  
**NISHIKAWA, KENJI y**  
**KIMURA, TOMIO**

74 Agente/Representante:

**MARTÍN BADAJOZ, Irene****Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 667 798 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**

Compuesto heterocíclico sustituido con halógeno

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto tiofeno sustituido con  $\alpha$ -halógeno novedoso o una sal farmacológicamente aceptable del mismo. Puesto que el compuesto tiofeno sustituido con  $\alpha$ -halógeno de la presente invención tiene una actividad antagonista en un receptor de ácido lisofosfatídico (LPA), sería útil para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades causadas por LPA.

**Antecedentes de la invención**

El ácido lisofosfatídico (LPA) es un fosfolípido fisiológicamente activo que está presente en un cuerpo vivo. LPA transmite una señal en una célula y modula la proliferación, diferenciación, supervivencia, migración, adhesión, infiltración, morfogénesis de la célula al unirse a un receptor específico acoplado a la proteína-G (LPA1, LPA2, LPA3, LPA4, LPA5, LPA6). Además, se ha sabido que LPA está implicado con una enfermedad acompañada de fibrosis en varios órganos.

Con respecto al hígado, se ha descrito que LPA acelera la proliferación o la contracción de la célula estrellada, que desempeña un papel importante en el procedimiento de fibrosis hepática, o la migración de los miofibroblastos (véase los documentos no de patente 1, 2 y 3).

Con respecto al riñón, se ha reportado que la producción de LPA o la expresión de LPA1 es facilitada en un ratón con la ligadura ureteral unilateral, que es un modelo animal de fibrosis renal, y que la fibrosis renal es suprimida por la deficiencia de LPA1 o la administración de un antagonista del receptor del LPA (véase documentos de no patente 4 y 5).

Con respecto al pulmón, se ha informado que la concentración de LPA en el fluido de lavado broncoalveolar de un paciente con fibrosis pulmonar idiopática es elevada; y que LPA1 se expresa mayormente en fibroblastos que tienen un papel importante en el procedimiento de fibrosis pulmonar y LPA hace que los fibroblastos migren. Además, se ha reportado que la fibrosis es suprimida por la deficiencia de LPA1 o la administración de un antagonista del receptor de LPA en un ratón al que se administró por vía intratecal bleomicina, que es un modelo animal de fibrosis pulmonar (véase los documentos no de patente 6 y 7).

Con respecto a la piel, se ha reportado que la fibrosis de la piel es suprimida por deficiencia de LPA1 o la administración de un antagonista del receptor de LPA en un ratón al que se administró por vía subcutánea bleomicina, que es un modelo animal de esclerodermia (consulte el documento no de patente 8).

También se sabe que LPA está implicado con enfermedades inflamatorias o inmunológicas. Se ha reportado que el LPA facilita la migración de monocitos humanos; y que LPA está implicado con la proliferación o infiltración de células T. Además, se ha reportado que las células sinoviales del paciente con artritis reumatoide expresan receptores de LPA y migran o producen IL-6 e IL-8 por la estimulación del LPA; y que estas acciones son inhibidas por un antagonista de los receptores de LPA (véase los documentos no de patente 9, 10 y 11).

Además, se ha reportado que el LPA y LPA1 están involucrados con el desarrollo del dolor neuropático (véase el documento de patente 12); donde LPA está implicado con enfermedades urológicas por contracción de una muestra extraída de la uretra y una muestra prostática para aumentar la presión intrauretral (véase el documento de patente 1); y donde LPA está implicado con enfermedades relacionadas con el cáncer mediante la aceleración de la infiltración de las células cancerosas, mediante la aceleración de la proliferación de las células de cáncer de ovario o acelerando la proliferación de células de cáncer de próstata (véase los documentos no de patente 13, 14 y 15).

Basándose en estos hallazgos, un medicamento que antagoniza los receptores de LPA (particularmente, el receptor de LPA1) se considera útil para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad que acompaña la fibrosis, una enfermedad inmunológica o inflamatoria, una enfermedad del sistema nervioso central o periférico, una enfermedad urológica, una enfermedad relacionada con el cáncer, etc.

Por otro lado, como un compuesto con acción antagonizante de receptores de LPA, derivados de ácido ([1,1'-bifenil]-4-il)acético son descritos en los documentos de patente 2 a 19 y documentos no de patente 7, 8, 16 y 17; derivados del ácido (2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)acético se describen en el documento de patente 17; y derivados de 3-cloroisotiazol se describen en el documento de patente 19, pero no hay ninguna descripción en los compuestos de la presente invención.

**Documentos de la técnica antecedente****Documentos de patente**

- Documento de Patente 1: WO 2002/062389
- Documento de patente 2: WO 2010/077882
- 5 Documento de patente 3: WO 2010/077883
- Documento de patente 4: WO 2010/141761
- 10 Documento de patente 5: WO 2010/141768
- Documento de patente 6: WO 2011/017350
- Documento de patente 7: WO 2011/041461
- 15 Documento de patente 8: WO 2011/041462
- Documento de patente 9: WO 2011/041694
- 20 Documento de patente 10: WO 2011/041729
- Documento de patente 11: WO 2011/091167
- Documento de patente 12: WO 2011/159632
- 25 Documento de patente 13: WO 2011/159633
- Documento de patente 14: WO 2011/159635
- 30 Documento de patente 15: WO 2012/078593
- Documento de patente 16: WO 2012/078805
- Documento de patente 17: WO 2012/138648
- 35 Documento de patente 18: WO 2012/138797
- Documento de patente 19: WO 2013/025733
- 40 **Documentos no de patente**
- Documento no de patente 1: Biochemical and Biophysical Research Communications, 248 (1998) 436-440
- Documento no de patente 2: Biochemical and Biophysical Research Communications, 277 (2000) 72-78
- 45 Documento no de patente 3: Journal of Biomedical Science, 10 (2003) 352-358
- Documento no de patente 4: Journal of the American Society of Nephrology, 18 (2007) 3110-3118
- 50 Documento no de patente 5: The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 336 (2011) 693-700
- Documento no de patente 6: Nature Medicine, 14 (2008) 45-54
- Documento no de patente 7: British Journal of Pharmacology, 160 (2010) 1699-1713
- 55 Documento no de patente 8: Arthritis & Rheumatism, 63 (2011) 1405-1415
- Documento no de patente 9: Journal of Biological Chemistry, 270 (1995) 25549-25556
- 60 Documento no de patente 10: Biochimica et Biophysica Acta, 1582 (2002) 168-174
- Documento no de patente 11: Molecular Pharmacology, 73 (2008) 587-600
- Documento no de patente 12: Nature Medicine, 10 (2004) 712-718
- 65 Documento no de patente 13: Biochemical and Biophysical Research Communications, 193 (1993) 497-503

Documento no de patente 14: Biochemical Journal, 309 (1995) 933-940

Documento no de patente 15: The Journal of Urology, 163 (2000) 1027-1032

Documento no de patente 16: The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 336 (2011) 693-700

Documento no de patente 17: Journal of Medicinal Chemistry, 55 (2012) 7920-7939

10 **Breve descripción de la invención**

**Problemas a resolverse por medio de la invención**

15 Los inventores actuales llevaron a cabo una investigación sobre varios compuestos heterocíclicos sustituidos con halógeno para desarrollar un excelente medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad que acompaña la fibrosis, una enfermedad inmunológica o inflamatoria, una enfermedad del sistema nervioso periférico o central, una enfermedad urológica, una enfermedad relacionada con el cáncer, etc. y descubrieron que un compuesto de tiofeno sustituido con halógeno novedoso que tiene una estructura específica tiene una excelente acción de antagonista del receptor de LPA y es útil como un medicamento (especialmente para la prevención y/o

20 tratamiento de una enfermedad que acompaña la fibrosis, una enfermedad inmunológica o inflamatoria, una enfermedad del sistema nervioso central o periférico, una enfermedad urológica, una enfermedad relacionada con el cáncer) para llevar a cabo la presente invención.

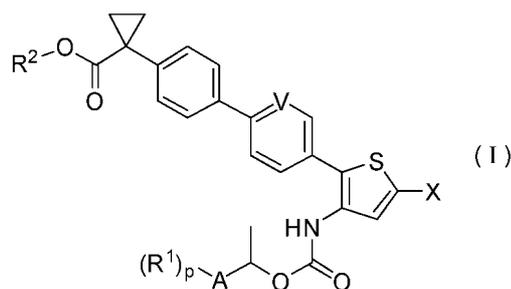
25 La presente invención proporciona un compuesto de tiofeno sustituido con halógeno- $\alpha$  novedoso o una sal farmacológicamente aceptable del mismo que tiene una potente acción de antagonista del receptor de LPA y es útil como un medicamento para el tratamiento y/o prevención (preferiblemente, un medicamento para el tratamiento) de, en particular, una enfermedad que acompaña la fibrosis, una enfermedad inmunológica o inflamatoria, una enfermedad del sistema nervioso periférico o central, una enfermedad urológica o una enfermedad relacionada con el cáncer.

30 **Medios para resolver los problemas**

La presente invención proporciona:

35 (1) Un compuesto representado por la fórmula general (I):

[Fórmula química 1]



40 en donde

A representa, un anillo de fenilo, un anillo de tiofeno o un anillo de isotiazol;

45 R<sup>1</sup> es el mismo o diferente, y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

p representa un entero de 0 a 5;

50 V representa CR<sup>3</sup> en donde R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino, un grupo nitro o un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o V representa un átomo de nitrógeno;

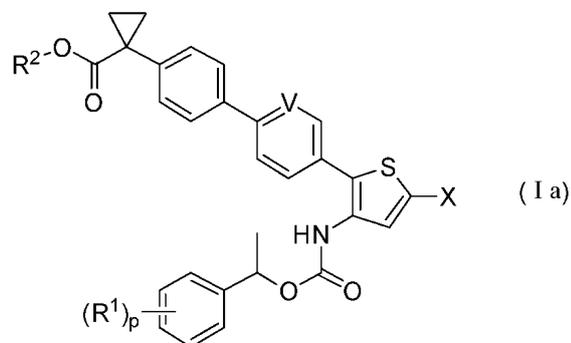
X representa un átomo de halógeno,

55 o, una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

(2) El compuesto de acuerdo con (1) que está representado por la fórmula general (Ia):

[Fórmula química 2]

5



en donde

10  $R^1$  es el mismo o diferente, y representa un átomo de halógeno, o un grupo alquilo de  $C_1-C_3$ ,

$R^2$  representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de  $C_1-C_6$ ;

15

$p$  representa un entero de 0 a 5;

$V$  representa CH o un átomo de nitrógeno;

$X$  representa un átomo de halógeno,

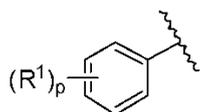
20

o, una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

(3) El compuesto de acuerdo con (2) en donde, en la fórmula general (Ia), el grupo:

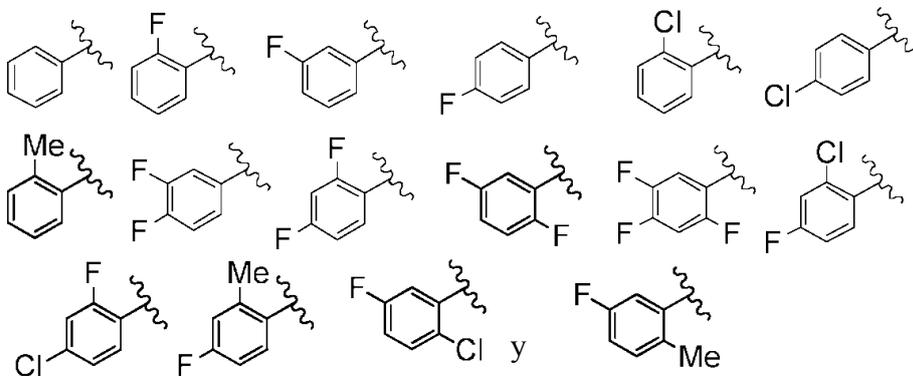
[Fórmula química 3]

25



se selecciona de un grupo que consiste en los grupos:

30 [Fórmula química 4]

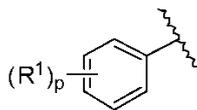


35

o, una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

(4) El compuesto de acuerdo con (2) en donde, en la fórmula general (Ia), el grupo:

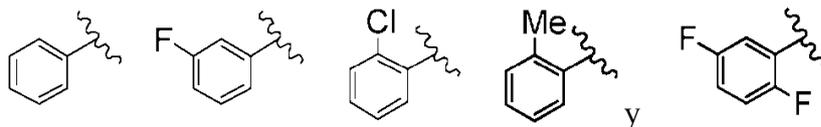
[Fórmula química 5]



se selecciona de un grupo que consiste en los grupos:

5

[Fórmula química 6]



10

o, una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

(5) El compuesto de acuerdo con (2) que se seleccionó de un grupo que consiste en:

15

ácido (RS)-1-{4'-[5-bromo-3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

20

ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(feniletoksi)carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

25

ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(3-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

30

ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(o-tolil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2,4-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

35

ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2,5-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(3,4-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

40

ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-cloro-4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

45

ácido (R)-1-{4-[5-(5-cloro-3-({[1-(feniletoksi)carbonil}amino)tiofen-2-il]piridin-2-il}fenil}ciclopropanocarboxílico,

ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(feniletoksi)carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(2-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

50

ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

55

ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(4-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(o-tolil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(3,4-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

il)ciclopropanocarboxílico,

ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(2,4-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

5 ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(2-cloro-4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

10 ácido (RS)-1-{4'-[3-({[1-(4-cloro-2-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

ácido (RS)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(2,4,5-trifluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

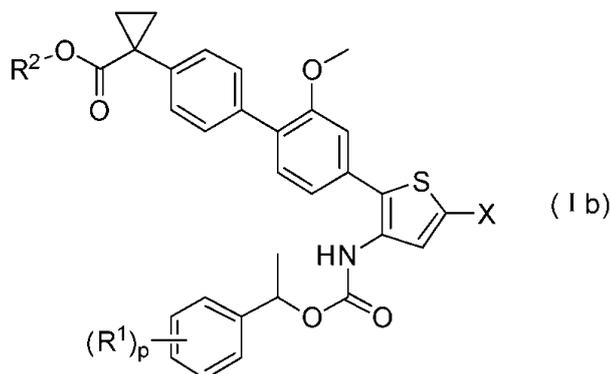
15 o, una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

(6) el compuesto de acuerdo a (1) en donde en la fórmula general (I), V representa CR<sup>3</sup> en donde R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino, un grupo nitro o un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o V representa un átomo de nitrógeno con la condición de que en un caso donde A representa un anillo fenilo, V no sea CH o un átomo de nitrógeno,

o, una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

(7) el compuesto de acuerdo a (6) que está representado por la fórmula general (Ib):

25 [Fórmula química 7]



30 en donde

R<sup>1</sup> es el mismo o diferente, y representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

35 R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>;

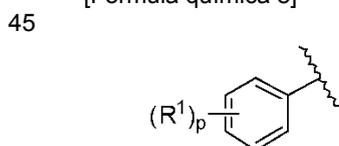
p representa un entero de 0 a 5;

X representa un átomo de halógeno,

40 o, una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

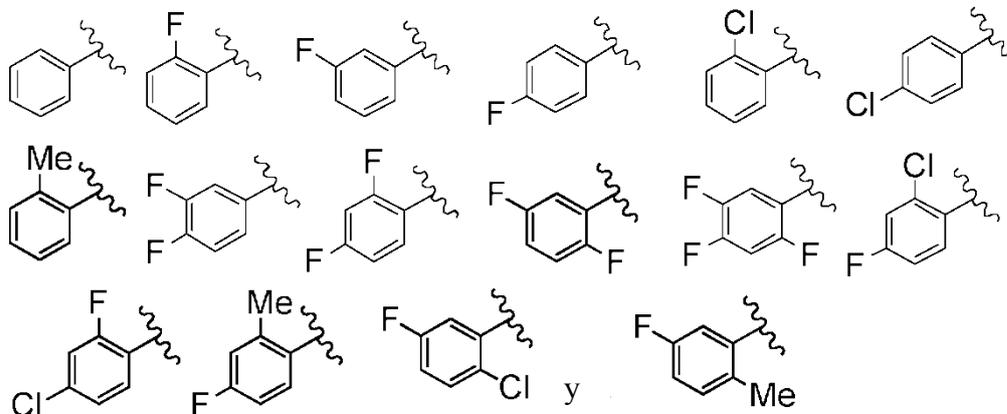
(8) El compuesto de acuerdo con (7) en donde, en la fórmula general (Ib), el grupo:

[Fórmula química 8]



se selecciona de un grupo que consiste en los grupos:

[Fórmula química 9]

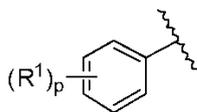


5 o, una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

(9) El compuesto de acuerdo con (7) en donde, en la fórmula general (Ib), el grupo:

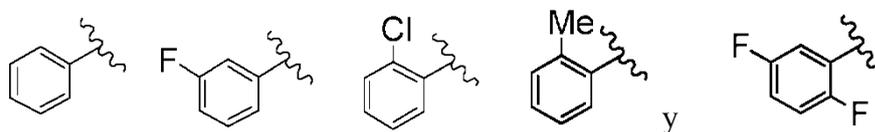
[Fórmula química 10]

10



se selecciona de un grupo que consiste en los grupos:

15 [Fórmula química 11]



20 o, una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

(10) El compuesto de acuerdo con (7) que se seleccionó de un grupo que consiste en:

ácido (R)-1-[4'-(5-cloro-3-((1-feniletoksi)carbonil)amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico,

25 ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({1-(2-fluorofenil)etoxi}carbonil)amino)tiofen2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

30 ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({1-(3-fluorofenil)etoxi}carbonil)amino)tiofen2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

35 ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({1-(4-fluorofenil)etoxi}carbonil)amino)tiofen2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

40 ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({1-(2-clorofenil)etoxi}carbonil)amino)tiofen2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({1-(4-clorofenil)etoxi}carbonil)amino)tiofen2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

40 ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({1-(o-tolil)etoxi}carbonil)amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({1-(3,4-difluorofenil)etoxi}carbonil)amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

il)ciclopropanocarboxílico,

ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2,5-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

5 ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2,4-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

10 ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-cloro-5-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-cloro-4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

15 ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(5-fluoro-2-metilfenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-fluoro-2-metilfenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

20 ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-feniletoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(2-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

25 ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(3-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

30 ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

35 ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(4-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(o-tolil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

40 ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(3,4-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

45 ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(2,5-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(2,4-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

50 ácido (RS)-1-{4'-[3-({[1-(2-cloro-5-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(2-cloro-4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

55 ácido (RS)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(5-fluoro-2-metilfenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, y

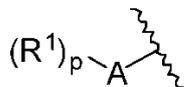
60 ácido (RS)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(4-fluoro-2-metilfenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

o, una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

65 (11) El compuesto de acuerdo con (6) en donde, en la fórmula general (I), V representa CR<sup>3</sup> en donde R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi, o V representa un átomo de nitrógeno; y

el grupo:

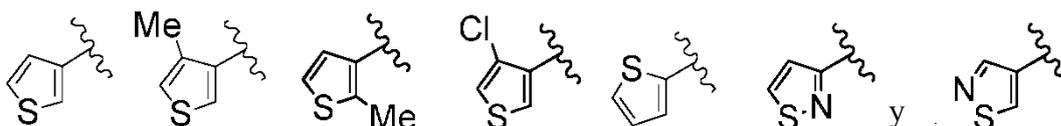
[Fórmula química 12]



se selecciona de un grupo que consiste en los grupos:

[Fórmula química 13]

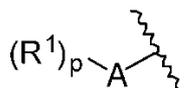
10



o, una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

15 (12) El compuesto de acuerdo con (6) en donde, en la fórmula general (I), el grupo:

[Fórmula química 14]

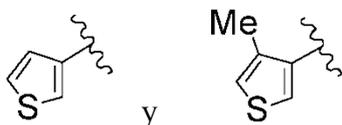


20

se selecciona de un grupo que consiste en los grupos:

[Fórmula química 15]

25



o, una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

30 (13) El compuesto de acuerdo con (11) que se seleccionó de un grupo que consiste en:

ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(tiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(tiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

35 ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(tiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

40 ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(tiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

45 ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

50 ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-clorotiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,

- ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(isotiazol-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,
- ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(isotiazol-4-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,
- 5 ácido (RS)-1-(4-[5-[5-cloro-3-({[1-(tiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]piridin-2-il]fenil)ciclopropanocarboxílico,
- ácido (RS)-1-(4-[5-[5-cloro-3-({[1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]piridin-2-il]fenil)ciclopropanocarboxílico,
- 10 ácido (RS)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(tiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,
- ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(tiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,
- 15 ácido (RS)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(tiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,
- ácido (RS)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,
- 20 ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,
- ácido (RS)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(2-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,
- 25 ácido (RS)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,
- 30 ácido (RS)-1-{4'-[3-({[1-(4-clorotiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,
- ácido (RS)-1-{4'-[3-({[1-(4-clorotiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,
- 35 ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(tiofen-2-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,
- ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(tiofen-2-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,
- 40 ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(tiofen-2-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, y
- ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(tiofen-2-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico,
- 45 o, una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.
- (14) ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, o, una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
- 50 (15) ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(3-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, o, una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
- (16) ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5fluorotiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, o, una sal farmacológicamente aceptable del mismo
- 55 (17) ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(o-tolil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]- [1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, o, una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
- (18) ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(feniletexi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, o, una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
- 60 (19) ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2,5-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, o, una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
- 65 (20) ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, o, una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

(21) ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(tiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, o, una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

5 (22) ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(tiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, o, una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

(23) ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, o, una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

10 (24) ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(tiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, o, una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

15 (25) ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, o, una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

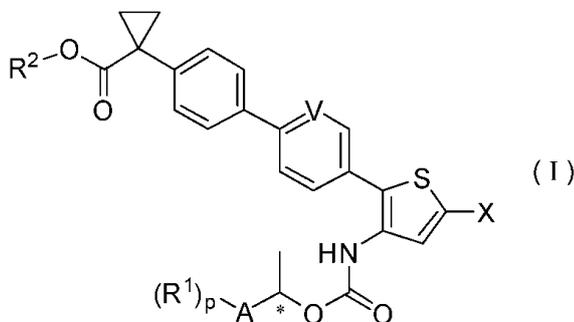
(26) Un antagonista del receptor de LPA que comprende el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de (1) a (25) como un ingrediente activo.

20 (27) Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de (1) a (25) como un ingrediente activo.

(28) La composición farmacéutica de acuerdo a (27) para el tratamiento o prevención de una enfermedad que acompaña a la fibrosis, una enfermedad inmunológica o inflamatoria, una enfermedad del sistema nervioso periférico o central, una enfermedad urológica o una enfermedad relacionada con el cáncer.

25 Ejemplos concretos del compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención pueden incluir, por ejemplo, los compuestos tal como se muestra en los siguientes cuadros 1 a 3. Además, en los siguientes cuadros 1 a 3, Me representa un grupo metilo; Et representa un grupo etilo; n-Pr representa a un grupo n-propilo, iso-Pr representa un grupo isopropilo; "racémico" y "(R)-" representan la configuración del átomo de carbono marcado con "\*" en la fórmula general (I) como se muestra a continuación.

[Fórmula química 16]



35

CUADRO 1

No. de compuesto	V	X	(R <sup>1</sup> ) <sub>p</sub> -A-	R <sup>2</sup>	Configuración
I-1	CH	Br	fenilo	Et	racémico
I-2	CH	Br	fenilo	Et	(R)-
I-3	CH	Br	fenilo	H	racémico
I-4	CH	Br	fenilo	H	(R)-
I-5	CH	Br	3-fluorofenilo	Et	racémico
I-6	CH	Br	3-fluorofenilo	Et	(R)-
I-7	CH	Br	3-fluorofenilo	H	racémico
I-8	CH	Br	3-fluorofenilo	H	(R)-
I-9	CH	Br	2-clorofenilo	Et	racémico
I-10	CH	Br	2-clorofenilo	Et	(R)-
I-11	CH	Br	2-clorofenilo	H	racémico

## ES 2 667 798 T3

I-12	CH	Br	2-clorofenilo	H	(R)-
I-13	CH	Br	o-tolilo	Et	racémico
I-14	CH	Br	o-tolilo	Et	(R)-
I-15	CH	Br	o-tolilo	H	racémico
I-16	CH	Br	o-tolilo	H	(R)-
I-17	CH	Br	2,5-difluorofenilo	Et	racémico
I-18	CH	Br	2,5-difluorofenilo	Et	(R)-
I-19	CH	Br	2,5-difluorofenilo	H	racémico
I-20	CH	Br	2,5-difluorofenilo	H	(R)-
I-21	CH	Cl	fenilo	Et	racémico
I-22	CH	Cl	fenilo	Et	(R)-
I-23	CH	Cl	fenilo	H	racémico
I-24	CH	Cl	fenilo	H	(R)-
I-25	CH	Cl	2-fluorofenilo	Et	racémico
I-26	CH	Cl	2-fluorofenilo	Et	(R)-
I-27	CH	Cl	2-fluorofenilo	H	racémico
I-28	CH	Cl	2-fluorofenilo	H	(R)-
I-29	CH	Cl	3-fluorofenilo	iso-Pr	racémico
I-30	CH	Cl	3-fluorofenilo	iso-Pr	(R)-
I-31	CH	Cl	3-fluorofenilo	n-Pr	racémico
I-32	CH	Cl	3-fluorofenilo	n-Pr	(R)-
I-33	CH	Cl	3-fluorofenilo	Et	racémico
I-34	CH	Cl	3-fluorofenilo	Et	(R)-
I-35	CH	Cl	3-fluorofenilo	Me	racémico
I-36	CH	Cl	3-fluorofenilo	Me	(R)-
I-37	CH	Cl	3-fluorofenilo	H	racémico
I-38	CH	Cl	3-fluorofenilo	H	(R)-
I-39	CH	Cl	4-fluorofenilo	Et	racémico
I-40	CH	Cl	4-fluorofenilo	Et	(R)-
I-41	CH	Cl	4-fluorofenilo	H	racémico
I-42	CH	Cl	4-fluorofenilo	H	(R)-
I-43	CH	Cl	2-clorofenilo	iso-Pr	racémico
I-44	CH	Cl	2-clorofenilo	iso-Pr	(R)-
I-45	CH	Cl	2-clorofenilo	n-Pr	racémico
I-46	CH	Cl	2-clorofenilo	n-Pr	(R)-
I-47	CH	Cl	2-clorofenilo	Et	racémico
I-48	CH	Cl	2-clorofenilo	Et	(R)-
I-49	CH	Cl	2-clorofenilo	Me	racémico
I-50	CH	Cl	2-clorofenilo	Me	(R)-
I-51	CH	Cl	2-clorofenilo	H	racémico
I-52	CH	Cl	2-clorofenilo	H	(R)-
I-53	CH	Cl	4-clorofenilo	Et	racémico
I-54	CH	Cl	4-clorofenilo	Et	(R)-
I-55	CH	Cl	4-clorofenilo	H	racémico
I-56	CH	Cl	4-clorofenilo	H	(R)-
I-57	CH	Cl	o-tolilo	Et	racémico
I-58	CH	Cl	o-tolilo	Et	(R)-
I-59	CH	Cl	o-tolilo	H	racémico

## ES 2 667 798 T3

I-60	CH	Cl	o-tolilo	H	(R)-
I-61	CH	Cl	2,4-difluorofenilo	Et	racémico
I-62	CH	Cl	2,4-difluorofenilo	Et	(R)-
I-63	CH	Cl	2,4-difluorofenilo	H	racémico
I-64	CH	Cl	2,4-difluorofenilo	H	(R)-
I-65	CH	Cl	2,5-difluorofenilo	Et	racémico
I-66	CH	Cl	2,5-difluorofenilo	Et	(R)-
I-67	CH	Cl	2,5-difluorofenilo	H	racémico
I-68	CH	Cl	2,5-difluorofenilo	H	(R)-
I-69	CH	Cl	3,4-difluorofenilo	Et	racémico
I-70	CH	Cl	3,4-difluorofenilo	Et	(R)-
I-71	CH	Cl	3,4-difluorofenilo	H	racémico
I-72	CH	Cl	3,4-difluorofenilo	H	(R)-
I-73	CH	Cl	2-cloro-4-fluorofenilo	Et	racémico
I-74	CH	Cl	2-cloro-4-fluorofenilo	Et	(R)-
I-75	CH	Cl	2-cloro-4-fluorofenilo	H	racémico
I-76	CH	Cl	2-cloro-4-fluorofenilo	H	(R)-
I-77	CH	Cl	2-cloro-5-fluorofenilo	Et	racémico
I-78	CH	Cl	2-cloro-5-fluorofenilo	Et	(R)-
I-79	CH	Cl	2-cloro-5-fluorofenilo	H	racémico
I-80	CH	Cl	2-cloro-5-fluorofenilo	H	(R)-
I-81	CH	Cl	4-cloro-2-fluorofenilo	Et	racémico
I-82	CH	Cl	4-cloro-2-fluorofenilo	Et	(R)-
I-83	CH	Cl	4-cloro-2-fluorofenilo	H	racémico
I-84	CH	Cl	4-cloro-2-fluorofenilo	H	(R)-
I-85	CH	Cl	4-fluoro-2-metilfenilo	Et	racémico
I-86	CH	Cl	4-fluoro-2-metilfenilo	Et	(R)-
I-87	CH	Cl	4-fluoro-2-metilfenilo	H	racémico
I-88	CH	Cl	4-fluoro-2-metilfenilo	H	(R)-
I-89	CH	Cl	5-fluoro-2-metilfenilo	Et	racémico
I-90	CH	Cl	5-fluoro-2-metilfenilo	Et	(R)-
I-91	CH	Cl	5-fluoro-2-metilfenilo	H	racémico
I-92	CH	Cl	5-fluoro-2-metilfenilo	H	(R)-
I-93	CH	Cl	2,4,5-trifluorofenilo	Et	racémico
I-94	CH	Cl	2,4,5-trifluorofenilo	Et	(R)-
I-95	CH	Cl	2,4,5-trifluorofenilo	H	racémico
I-96	CH	Cl	2,4,5-trifluorofenilo	H	(R)-
I-97	CH	F	fenilo	Et	racémico
I-98	CH	F	fenilo	Et	(R)-
I-99	CH	F	fenilo	H	racémico
I-100	CH	F	fenilo	H	(R)-
I-101	CH	F	2-fluorofenilo	Et	racémico
I-102	CH	F	2-fluorofenilo	Et	(R)-
I-103	CH	F	2-fluorofenilo	H	racémico
I-104	CH	F	2-fluorofenilo	H	(R)-
I-105	CH	F	3-fluorofenilo	Et	racémico
I-106	CH	F	3-fluorofenilo	Et	(R)-
I-107	CH	F	3-fluorofenilo	H	racémico

## ES 2 667 798 T3

I-108	CH	F	3-fluorofenilo	H	(R)-
I-109	CH	F	4-fluorofenilo	Et	racémico
I-110	CH	F	4-fluorofenilo	Et	(R)-
I-111	CH	F	4-fluorofenilo	H	racémico
I-112	CH	F	4-fluorofenilo	H	(R)-
I-113	CH	F	2-clorofenilo	iso-Pr	racémico
I-114	CH	F	2-clorofenilo	iso-Pr	(R)-
I-115	CH	F	2-clorofenilo	n-Pr	racémico
I-116	CH	F	2-clorofenilo	n-Pr	(R)-
I-117	CH	F	2-clorofenilo	Et	racémico
I-118	CH	F	2-clorofenilo	Et	(R)-
I-119	CH	F	2-clorofenilo	Me	racémico
I-120	CH	F	2-clorofenilo	Me	(R)-
I-121	CH	F	2-clorofenilo	H	racémico
I-122	CH	F	2-clorofenilo	H	(R)-
I-123	CH	F	4-clorofenilo	Et	racémico
I-124	CH	F	4-clorofenilo	Et	(R)-
I-125	CH	F	4-clorofenilo	H	racémico
I-126	CH	F	4-clorofenilo	H	(R)-
I-127	CH	F	o-tolilo	iso-Pr	racémico
I-128	CH	F	o-tolilo	iso-Pr	(R)-
I-129	CH	F	o-tolilo	n-Pr	racémico
I-130	CH	F	o-tolilo	n-Pr	(R)-
I-131	CH	F	o-tolilo	Et	racémico
I-132	CH	F	o-tolilo	Et	(R)-
I-133	CH	F	o-tolilo	Me	racémico
I-134	CH	F	o-tolilo	Me	(R)-
I-135	CH	F	o-tolilo	H	racémico
I-136	CH	F	o-tolilo	H	(R)-
I-137	CH	F	2,4-difluorofenilo	Et	racémico
I-138	CH	F	2,4-difluorofenilo	Et	(R)-
I-139	CH	F	2,4-difluorofenilo	H	racémico
I-140	CH	F	2,4-difluorofenilo	H	(R)-
I-141	CH	F	2,5-difluorofenilo	Et	racémico
I-142	CH	F	2,5-difluorofenilo	Et	(R)-
I-143	CH	F	2,5-difluorofenilo	H	racémico
I-144	CH	F	2,5-difluorofenilo	H	(R)-
I-145	CH	F	3,4-difluorofenilo	Et	racémico
I-146	CH	F	3,4-difluorofenilo	Et	(R)-
I-147	CH	F	3,4-difluorofenilo	H	racémico
I-148	CH	F	3,4-difluorofenilo	H	(R)-
I-149	CH	F	2-cloro-4-fluorofenilo	Et	racémico
I-150	CH	F	2-cloro-4-fluorofenilo	Et	(R)-
I-151	CH	F	2-cloro-4-fluorofenilo	H	racémico
I-152	CH	F	2-cloro-4-fluorofenilo	H	(R)-
I-153	CH	F	2-cloro-5-fluorofenilo	Et	racémico
I-154	CH	F	2-cloro-5-fluorofenilo	Et	(R)-
I-155	CH	F	2-cloro-5-fluorofenilo	H	racémico

## ES 2 667 798 T3

I-156	CH	F	2-cloro-5-fluorofenilo	H	(R)-
I-157	CH	F	4-cloro-2-fluorofenilo	Et	racémico
I-158	CH	F	4-cloro-2-fluorofenilo	Et	(R)-
I-159	CH	F	4-cloro-2-fluorofenilo	H	racémico
I-160	CH	F	4-cloro-2-fluorofenilo	H	(R)-
I-161	CH	F	4-fluoro-2-metilfenilo	Et	racémico
I-162	CH	F	4-fluoro-2-metilfenilo	Et	(R)-
I-163	CH	F	4-fluoro-2-metilfenilo	H	racémico
I-164	CH	F	4-fluoro-2-metilfenilo	H	(R)-
I-165	CH	F	5-fluoro-2-metilfenilo	Et	racémico
I-166	CH	F	5-fluoro-2-metilfenilo	Et	(R)-
I-167	CH	F	5-fluoro-2-metilfenilo	H	racémico
I-168	CH	F	5-fluoro-2-metilfenilo	H	(R)-
I-169	CH	F	2,4,5-trifluorofenilo	Et	racémico
I-170	CH	F	2,4,5-trifluorofenilo	Et	(R)-
I-171	CH	F	2,4,5-trifluorofenilo	H	racémico
I-172	CH	F	2,4,5-trifluorofenilo	H	(R)-
I-173	N	Br	fenilo	Et	racémico
I-174	N	Br	fenilo	Et	(R)-
I-175	N	Br	fenilo	H	racémico
I-176	N	Br	fenilo	H	(R)-
I-177	N	Br	3-fluorofenilo	Et	racémico
I-178	N	Br	3-fluorofenilo	Et	(R)-
I-179	N	Br	3-fluorofenilo	H	racémico
I-180	N	Br	3-fluorofenilo	H	(R)-
I-181	N	Br	2-clorofenilo	Et	racémico
I-182	N	Br	2-clorofenilo	Et	(R)-
I-183	N	Br	2-clorofenilo	H	racémico
I-184	N	Br	2-clorofenilo	H	(R)-
I-185	N	Br	o-tolilo	Et	racémico
I-186	N	Br	o-tolilo	Et	(R)-
I-187	N	Br	o-tolilo	H	racémico
I-188	N	Br	o-tolilo	H	(R)-
I-189	N	Br	2,5-difluorofenilo	Et	racémico
I-190	N	Br	2,5-difluorofenilo	Et	(R)-
I-191	N	Br	2,5-difluorofenilo	H	racémico
I-192	N	Br	2,5-difluorofenilo	H	(R)-
I-193	N	Cl	fenilo	Et	racémico
I-194	N	Cl	fenilo	Et	(R)-
I-195	N	Cl	fenilo	H	racémico
I-196	N	Cl	fenilo	H	(R)-
I-197	N	Cl	2-fluorofenilo	Et	racémico
I-198	N	Cl	2-fluorofenilo	Et	(R)-
I-199	N	Cl	2-fluorofenilo	H	racémico
I-200	N	Cl	2-fluorofenilo	H	(R)-
I-201	N	Cl	3-fluorofenilo	Et	racémico
I-202	N	Cl	3-fluorofenilo	Et	(R)-
I-203	N	Cl	3-fluorofenilo	H	racémico

## ES 2 667 798 T3

I-204	N	Cl	3-fluorofenilo	H	(R)-
I-205	N	Cl	4-fluorofenilo	Et	racémico
I-206	N	Cl	4-fluorofenilo	Et	(R)-
I-207	N	Cl	4-fluorofenilo	H	racémico
I-208	N	Cl	4-fluorofenilo	H	(R)-
I-209	N	Cl	2-clorofenilo	Et	racémico
I-210	N	Cl	2-clorofenilo	Et	(R)-
I-211	N	Cl	2-clorofenilo	H	racémico
I-212	N	Cl	2-clorofenilo	H	(R)-
I-213	N	Cl	4-clorofenilo	Et	racémico
I-214	N	Cl	4-clorofenilo	Et	(R)-
I-215	N	Cl	4-clorofenilo	H	racémico
I-216	N	Cl	4-clorofenilo	H	(R)-
I-217	N	Cl	o-tolilo	Et	racémico
I-218	N	Cl	o-tolilo	Et	(R)-
I-219	N	Cl	o-tolilo	H	racémico
I-220	N	Cl	o-tolilo	H	(R)-
I-221	N	Cl	2,4-difluorofenilo	Et	racémico
I-222	N	Cl	2,4-difluorofenilo	Et	(R)-
I-223	N	Cl	2,4-difluorofenilo	H	racémico
I-224	N	Cl	2,4-difluorofenilo	H	(R)-
I-225	N	Cl	2,5-difluorofenilo	Et	racémico
I-226	N	Cl	2,5-difluorofenilo	Et	(R)-
I-227	N	Cl	2,5-difluorofenilo	H	racémico
I-228	N	Cl	2,5-difluorofenilo	H	(R)-
I-229	N	Cl	3,4-difluorofenilo	Et	racémico
I-230	N	Cl	3,4-difluorofenilo	Et	(R)-
I-231	N	Cl	3,4-difluorofenilo	H	racémico
I-232	N	Cl	3,4-difluorofenilo	H	(R)-
I-233	N	Cl	2-cloro-4-fluorofenilo	Et	racémico
I-234	N	Cl	2-cloro-4-fluorofenilo	Et	(R)-
I-235	N	Cl	2-cloro-4-fluorofenilo	H	racémico
I-236	N	Cl	2-cloro-4-fluorofenilo	H	(R)-
I-237	N	Cl	2-cloro-5-fluorofenilo	Et	racémico
I-238	N	Cl	2-cloro-5-fluorofenilo	Et	(R)-
I-239	N	Cl	2-cloro-5-fluorofenilo	H	racémico
I-240	N	Cl	2-cloro-5-fluorofenilo	H	(R)-
I-241	N	Cl	4-cloro-2-fluorofenilo	Et	racémico
I-242	N	Cl	4-cloro-2-fluorofenilo	Et	(R)-
I-243	N	Cl	4-cloro-2-fluorofenilo	H	racémico
I-244	N	Cl	4-cloro-2-fluorofenilo	H	(R)-
I-245	N	Cl	4-fluoro-2-metilfenilo	Et	racémico
I-246	N	Cl	4-fluoro-2-metilfenilo	Et	(R)-
I-247	N	Cl	4-fluoro-2-metilfenilo	H	racémico
I-248	N	Cl	4-fluoro-2-metilfenilo	H	(R)-
I-249	N	Cl	5-fluoro-2-metilfenilo	Et	racémico
I-250	N	Cl	5-fluoro-2-metilfenilo	Et	(R)-
I-251	N	Cl	5-fluoro-2-metilfenilo	H	racémico

## ES 2 667 798 T3

I-252	N	Cl	5-fluoro-2-metilfenilo	H	(R)-
I-253	N	Cl	2,4,5-trifluorofenilo	Et	racémico
I-254	N	Cl	2,4,5-trifluorofenilo	Et	(R)-
I-255	N	Cl	2,4,5-trifluorofenilo	H	racémico
I-256	N	Cl	2,4,5-trifluorofenilo	H	(R)-
I-257	N	F	fenilo	Et	racémico
I-258	N	F	fenilo	Et	(R)-
I-259	N	F	fenilo	H	racémico
I-260	N	F	fenilo	H	(R)-
I-261	N	F	2-fluorofenilo	Et	racémico
I-262	N	F	2-fluorofenilo	Et	(R)-
I-263	N	F	2-fluorofenilo	H	racémico
I-264	N	F	2-fluorofenilo	H	(R)-
I-265	N	F	3-fluorofenilo	Et	racémico
I-266	N	F	3-fluorofenilo	Et	(R)-
I-267	N	F	3-fluorofenilo	H	racémico
I-268	N	F	3-fluorofenilo	H	(R)-
I-269	N	F	4-fluorofenilo	Et	racémico
I-270	N	F	4-fluorofenilo	Et	(R)-
I-271	N	F	4-fluorofenilo	H	racémico
I-272	N	F	4-fluorofenilo	H	(R)-
I-273	N	F	2-clorofenilo	Et	racémico
I-274	N	F	2-clorofenilo	Et	(R)-
I-275	N	F	2-clorofenilo	H	racémico
I-276	N	F	2-clorofenilo	H	(R)-
I-277	N	F	4-clorofenilo	Et	racémico
I-278	N	F	4-clorofenilo	Et	(R)-
I-279	N	F	4-clorofenilo	H	racémico
I-280	N	F	4-clorofenilo	H	(R)-
I-281	N	F	o-tolilo	Et	racémico
I-282	N	F	o-tolilo	Et	(R)-
I-283	N	F	o-tolilo	H	racémico
I-284	N	F	o-tolilo	H	(R)-
I-285	N	F	3,4-difluorofenilo	Et	racémico
I-286	N	F	3,4-difluorofenilo	Et	(R)-
I-287	N	F	3,4-difluorofenilo	H	racémico
I-288	N	F	3,4-difluorofenilo	H	(R)-
I-289	N	F	2,4-difluorofenilo	Et	racémico
I-290	N	F	2,4-difluorofenilo	Et	(R)-
I-291	N	F	2,4-difluorofenilo	H	racémico
I-292	N	F	2,4-difluorofenilo	H	(R)-
I-293	N	F	2,5-difluorofenilo	Et	racémico
I-294	N	F	2,5-difluorofenilo	Et	(R)-
I-295	N	F	2,5-difluorofenilo	H	racémico
I-296	N	F	2,5-difluorofenilo	H	(R)-
I-297	N	F	2-cloro-4-fluorofenilo	Et	racémico
I-298	N	F	2-cloro-4-fluorofenilo	Et	(R)-
I-299	N	F	2-cloro-4-fluorofenilo	H	racémico

I-300	N	F	2-cloro-4-fluorofenilo	H	(R)-
I-301	N	F	2-cloro-5-fluorofenilo	Et	racémico
I-302	N	F	2-cloro-5-fluorofenilo	Et	(R)-
I-303	N	F	2-cloro-5-fluorofenilo	H	racémico
I-304	N	F	2-cloro-5-fluorofenilo	H	(R)-
I-305	N	F	4-cloro-2-fluorofenilo	Et	racémico
I-306	N	F	4-cloro-2-fluorofenilo	Et	(R)-
I-307	N	F	4-cloro-2-fluorofenilo	H	racémico
I-308	N	F	4-cloro-2-fluorofenilo	H	(R)-
I-309	N	F	4-fluoro-2-metilfenilo	Et	racémico
I-310	N	F	4-fluoro-2-metilfenilo	Et	(R)-
I-311	N	F	4-fluoro-2-metilfenilo	H	racémico
I-312	N	F	4-fluoro-2-metilfenilo	H	(R)-
I-313	N	F	5-fluoro-2-metilfenilo	Et	racémico
I-314	N	F	5-fluoro-2-metilfenilo	Et	(R)-
I-315	N	F	5-fluoro-2-metilfenilo	H	racémico
I-316	N	F	5-fluoro-2-metilfenilo	H	(R)-
I-317	N	F	2,4,5-trifluorofenilo	Et	racémico
I-318	N	F	2,4,5-trifluorofenilo	Et	(R)-
I-319	N	F	2,4,5-trifluorofenilo	H	racémico
I-320	N	F	2,4,5-trifluorofenilo	H	(R)-

CUADRO 2

No. de compuesto	V	X	(R <sup>1</sup> )p-A-	R <sup>2</sup>	Configuración
I-321	C-OMe	Br	fenilo	Et	racémico
I-322	C-OMe	Br	fenilo	Et	(R)-
I-323	C-OMe	Br	fenilo	H	racémico
I-324	C-OMe	Br	fenilo	H	(R)-
I-325	C-OMe	Br	3-fluorofenilo	Et	racémico
I-326	C-OMe	Br	3-fluorofenilo	Et	(R)-
I-327	C-OMe	Br	3-fluorofenilo	H	racémico
I-328	C-OMe	Br	3-fluorofenilo	H	(R)-
I-329	C-OMe	Br	2-clorofenilo	Et	racémico
I-330	C-OMe	Br	2-clorofenilo	Et	(R)-
I-331	C-OMe	Br	2-clorofenilo	H	racémico
I-332	C-OMe	Br	2-clorofenilo	H	(R)-
I-333	C-OMe	Br	o-tolilo	Et	racémico
I-334	C-OMe	Br	o-tolilo	Et	(R)-
I-335	C-OMe	Br	o-tolilo	H	racémico
I-336	C-OMe	Br	o-tolilo	H	(R)-
I-337	C-OMe	Br	2,5-difluorofenilo	Et	racémico
I-338	C-OMe	Br	2,5-difluorofenilo	Et	(R)-
I-339	C-OMe	Br	2,5-difluorofenilo	H	racémico
I-340	C-OMe	Br	2,5-difluorofenilo	H	(R)-
I-341	C-OMe	Cl	fenilo	iso-Pr	racémico
I-342	C-OMe	Cl	fenilo	iso-Pr	(R)-
I-343	C-OMe	Cl	fenilo	n-Pr	racémico
I-344	C-OMe	Cl	fenilo	n-Pr	(R)-

## ES 2 667 798 T3

I-345	C-OMe	Cl	fenilo	Et	racémico
I-346	C-OMe	Cl	fenilo	Et	(R)-
I-347	C-OMe	Cl	fenilo	Me	racémico
I-348	C-OMe	Cl	fenilo	Me	(R)-
I-349	C-OMe	Cl	fenilo	H	racémico
I-350	C-OMe	Cl	fenilo	H	(R)-
I-351	C-OMe	Cl	2-fluorofenilo	Et	racémico
I-352	C-OMe	Cl	2-fluorofenilo	Et	(R)-
I-353	C-OMe	Cl	2-fluorofenilo	H	racémico
I-354	C-OMe	Cl	2-fluorofenilo	H	(R)-
I-355	C-OMe	Cl	3-fluorofenilo	Et	racémico
I-356	C-OMe	Cl	3-fluorofenilo	Et	(R)-
I-357	C-OMe	Cl	3-fluorofenilo	H	racémico
I-358	C-OMe	Cl	3-fluorofenilo	H	(R)-
I-359	C-OMe	Cl	4-fluorofenilo	Et	racémico
I-360	C-OMe	Cl	4-fluorofenilo	Et	(R)-
I-361	C-OMe	Cl	4-fluorofenilo	H	racémico
I-362	C-OMe	Cl	4-fluorofenilo	H	(R)-
I-363	C-OMe	Cl	2-clorofenilo	Et	racémico
I-364	C-OMe	Cl	2-clorofenilo	Et	(R)-
I-365	C-OMe	Cl	2-clorofenilo	H	racémico
I-366	C-OMe	Cl	2-clorofenilo	H	(R)-
I-367	C-OMe	Cl	4-clorofenilo	Et	racémico
I-368	C-OMe	Cl	4-clorofenilo	Et	(R)-
I-369	C-OMe	Cl	4-clorofenilo	H	racémico
I-370	C-OMe	Cl	4-clorofenilo	H	(R)-
I-371	C-OMe	Cl	o-tolilo	Et	racémico
I-372	C-OMe	Cl	o-tolilo	Et	(R)-
I-373	C-OMe	Cl	o-tolilo	H	racémico
I-374	C-OMe	Cl	o-tolilo	H	(R)-
I-375	C-OMe	Cl	2,4-difluorofenilo	Et	racémico
I-376	C-OMe	Cl	2,4-difluorofenilo	Et	(R)-
I-377	C-OMe	Cl	2,4-difluorofenilo	H	racémico
I-378	C-OMe	Cl	2,4-difluorofenilo	H	(R)-
I-379	C-OMe	Cl	2,5-difluorofenilo	iso-Pr	racémico
I-380	C-OMe	Cl	2,5-difluorofenilo	iso-Pr	(R)-
I-381	C-OMe	Cl	2,5-difluorofenilo	n-Pr	racémico
I-382	C-OMe	Cl	2,5-difluorofenilo	n-Pr	(R)-
I-383	C-OMe	Cl	2,5-difluorofenilo	Et	racémico
I-384	C-OMe	Cl	2,5-difluorofenilo	Et	(R)-
I-385	C-OMe	Cl	2,5-difluorofenilo	Me	racémico
I-386	C-OMe	Cl	2,5-difluorofenilo	Me	(R)-
I-387	C-OMe	Cl	2,5-difluorofenilo	H	racémico
I-388	C-OMe	Cl	2,5-difluorofenilo	H	(R)-
I-389	C-OMe	Cl	3,4-difluorofenilo	Et	racémico
I-390	C-OMe	Cl	3,4-difluorofenilo	Et	(R)-
I-391	C-OMe	Cl	3,4-difluorofenilo	H	racémico
I-392	C-OMe	Cl	3,4-difluorofenilo	H	(R)-

## ES 2 667 798 T3

I-393	C-OMe	Cl	2-cloro-4-fluorofenilo	Et	racémico
I-394	C-OMe	Cl	2-cloro-4-fluorofenilo	Et	(R)-
I-395	C-OMe	Cl	2-cloro-4-fluorofenilo	H	racémico
I-396	C-OMe	Cl	2-cloro-4-fluorofenilo	H	(R)-
I-397	C-OMe	Cl	2-cloro-5-fluorofenilo	Et	racémico
I-398	C-OMe	Cl	2-cloro-5-fluorofenilo	Et	(R)-
I-399	C-OMe	Cl	2-cloro-5-fluorofenilo	H	racémico
I-400	C-OMe	Cl	2-cloro-5-fluorofenilo	H	(R)-
I-401	C-OMe	Cl	4-cloro-2-fluorofenilo	Et	racémico
I-402	C-OMe	Cl	4-cloro-2-fluoro fenilo	Et	(R)-
I-403	C-OMe	Cl	4-cloro-2-fluorofenilo	H	racémico
I-404	C-OMe	Cl	4-cloro-2-fluorofenilo	H	(R)-
I-405	C-OMe	Cl	4-fluoro-2-metilfenilo	Et	racémico
I-406	C-OMe	Cl	4-fluoro-2-metilfenilo	Et	(R)-
I-407	C-OMe	Cl	4-fluoro-2-metilfenilo	H	racémico
I-408	C-OMe	Cl	4-fluoro-2-metilfenilo	H	(R)-
I-409	C-OMe	Cl	5-fluoro-2-metilfenilo	Et	racémico
I-410	C-OMe	Cl	5-fluoro-2-metilfenilo	Et	(R)-
I-411	C-OMe	Cl	5-fluoro-2-metilfenilo	H	racémico
I-412	C-OMe	Cl	5-fluoro-2-metilfenilo	H	(R)-
I-413	C-OMe	Cl	2,4,5-trifluorofenilo	Et	racémico
I-414	C-OMe	Cl	2,4,5-trifluorofenilo	Et	(R)-
I-415	C-OMe	Cl	2,4,5-trifluorofenilo	H	racémico
I-416	C-OMe	Cl	2,4,5-trifluorofenilo	H	(R)-
I-417	C-OMe	F	fenilo	Et	racémico
I-418	C-OMe	F	fenilo	Et	(R)-
I-419	C-OMe	F	fenilo	H	racémico
I-420	C-OMe	F	fenilo	H	(R)-
I-421	C-OMe	F	2-fluorofenilo	Et	racémico
I-422	C-OMe	F	2-fluorofenilo	Et	(R)-
I-423	C-OMe	F	2-fluorofenilo	H	racémico
I-424	C-OMe	F	2-fluorofenilo	H	(R)-
I-425	C-OMe	F	3-fluorofenilo	Et	racémico
I-426	C-OMe	F	3-fluorofenilo	Et	(R)-
I-427	C-OMe	F	3-fluorofenilo	H	racémico
I-428	C-OMe	F	3-fluorofenilo	H	(R)-
I-429	C-OMe	F	4-fluorofenilo	Et	racémico
I-430	C-OMe	F	4-fluorofenilo	Et	(R)-
I-431	C-OMe	F	4-fluorofenilo	H	racémico
I-432	C-OMe	F	4-fluorofenilo	H	(R)-
I-433	C-OMe	F	2-clorofenilo	iso-Pr	racémico
I-434	C-OMe	F	2-clorofenilo	iso-Pr	(R)-
I-435	C-OMe	F	2-clorofenilo	n-Pr	racémico
I-436	C-OMe	F	2-clorofenilo	n-Pr	(R)-
I-437	C-OMe	F	2-clorofenilo	Et	racémico
I-438	C-OMe	F	2-clorofenilo	Et	(R)-
I-439	C-OMe	F	2-clorofenilo	Me	racémico
I-440	C-OMe	F	2-clorofenilo	Me	(R)-

## ES 2 667 798 T3

I-441	C-OMe	F	2-clorofenilo	H	racémico
I-442	C-OMe	F	2-clorofenilo	H	(R)-
I-443	C-OMe	F	4-clorofenilo	Et	racémico
I-444	C-OMe	F	4-clorofenilo	Et	(R)-
I-445	C-OMe	F	4-clorofenilo	H	racémico
I-446	C-OMe	F	4-clorofenilo	H	(R)-
I-447	C-OMe	F	o-tolilo	Et	racémico
I-448	C-OMe	F	o-tolilo	Et	(R)-
I-449	C-OMe	F	o-tolilo	H	racémico
I-450	C-OMe	F	o-tolilo	H	(R)-
I-451	C-OMe	F	2,4-difluorofenilo	Et	racémico
I-452	C-OMe	F	2,4-difluorofenilo	Et	(R)-
I-453	C-OMe	F	2,4-difluorofenilo	H	racémico
I-454	C-OMe	F	2,4-difluorofenilo	H	(R)-
I-455	C-OMe	F	2,5-difluorofenilo	Et	racémico
I-456	C-OMe	F	2,5-difluorofenilo	Et	(R)-
I-457	C-OMe	F	2,5-difluorofenilo	H	racémico
I-458	C-OMe	F	2,5-difluorofenilo	H	(R)-
I-459	C-OMe	F	3,4-difluorofenilo	Et	racémico
I-460	C-OMe	F	3,4-difluorofenilo	Et	(R)-
I-461	C-OMe	F	3,4-difluorofenilo	H	racémico
I-462	C-OMe	F	3,4-difluorofenilo	H	(R)-
I-463	C-OMe	F	2-cloro-4-fluorofenilo	Et	racémico
I-464	C-OMe	F	2-cloro-4-fluorofenilo	Et	(R)-
I-465	C-OMe	F	2-cloro-4-fluorofenilo	H	racémico
I-466	C-OMe	F	2-cloro-4-fluorofenilo	H	(R)-
I-467	C-OMe	F	2-cloro-5-fluorofenilo	Et	racémico
I-468	C-OMe	F	2-cloro-5-fluorofenilo	Et	(R)-
I-469	C-OMe	F	2-cloro-5-fluorofenilo	H	racémico
I-470	C-OMe	F	2-cloro-5-fluorofenilo	H	(R)-
I-471	C-OMe	F	4-cloro-2-fluorofenilo	Et	racémico
I-472	C-OMe	F	4-cloro-2-fluorofenilo	Et	(R)-
I-473	C-OMe	F	4-cloro-2-fluorofenilo	H	racémico
I-474	C-OMe	F	4-cloro-2-fluorofenilo	H	(R)-
I-475	C-OMe	F	4-fluoro-2-metilfenilo	Et	racémico
I-476	C-OMe	F	4-fluoro-2-metilfenilo	Et	(R)-
I-477	C-OMe	F	4-fluoro-2-metilfenilo	H	racémico
I-478	C-OMe	F	4-fluoro-2-metilfenilo	H	(R)-
I-479	C-OMe	F	5-fluoro-2-metilfenilo	Et	racémico
I-480	C-OMe	F	5-fluoro-2-metilfenilo	Et	(R)-
I-481	C-OMe	F	5-fluoro-2-metilfenilo	H	racémico
I-482	C-OMe	F	5-fluoro-2-metilfenilo	H	(R)-
I-483	C-OMe	F	2,4,5-trifluorofenilo	Et	racémico
I-484	C-OMe	F	2,4,5-trifluorofenilo	Et	(R)-
I-485	C-OMe	F	2,4,5-trifluorofenilo	H	racémico
I-486	C-OMe	F	2,4,5-trifluorofenilo	H	(R)-
I-487	C-NO <sub>2</sub>	Cl	fenilo	Et	racémico
I-488	C-NO <sub>2</sub>	Cl	fenilo	Et	(R)-

## ES 2 667 798 T3

I-489	C-NO <sub>2</sub>	Cl	fenilo	H	racémico
I-490	C-NO <sub>2</sub>	Cl	fenilo	H	(R)-
I-491	C-NO <sub>2</sub>	Cl	3-fluorofenilo	Et	racémico
I-492	C-NO <sub>2</sub>	Cl	3-fluorofenilo	Et	(R)-
I-493	C-NO <sub>2</sub>	Cl	3-fluorofenilo	H	racémico
I-494	C-NO <sub>2</sub>	Cl	3-fluorofenilo	H	(R)-
I-495	C-NO <sub>2</sub>	Cl	4-fluorofenilo	Et	racémico
I-496	C-NO <sub>2</sub>	Cl	4-fluorofenilo	Et	(R)-
I-497	C-NO <sub>2</sub>	Cl	4-fluorofenilo	H	racémico
I-498	C-NO <sub>2</sub>	Cl	4-fluorofenilo	H	(R)-
I-499	C-NO <sub>2</sub>	Cl	2-clorofenilo	Et	racémico
I-500	C-NO <sub>2</sub>	Cl	2-clorofenilo	Et	(R)-
I-501	C-NO <sub>2</sub>	Cl	2-clorofenilo	H	racémico
I-502	C-NO <sub>2</sub>	Cl	2-clorofenilo	H	(R)-
I-503	C-NO <sub>2</sub>	Cl	o-tolilo	Et	racémico
I-504	C-NO <sub>2</sub>	Cl	o-tolilo	Et	(R)-
I-505	C-NO <sub>2</sub>	Cl	o-tolilo	H	racémico
I-506	C-NO <sub>2</sub>	Cl	o-tolilo	H	(R)-
I-507	C-NO <sub>2</sub>	Cl	2,5-difluorofenilo	Et	racémico
I-508	C-NO <sub>2</sub>	Cl	2,5-difluorofenilo	Et	(R)-
I-509	C-NO <sub>2</sub>	Cl	2,5-difluorofenilo	H	racémico
I-510	C-NO <sub>2</sub>	Cl	2,5-difluorofenilo	H	(R)-
I-511	C-NO <sub>2</sub>	F	fenilo	Et	racémico
I-512	C-NO <sub>2</sub>	F	fenilo	Et	(R)-
I-513	C-NO <sub>2</sub>	F	fenilo	H	racémico
I-514	C-NO <sub>2</sub>	F	fenilo	H	(R)-
I-515	C-NO <sub>2</sub>	F	3-fluorofenilo	Et	racémico
I-516	C-NO <sub>2</sub>	F	3-fluorofenilo	Et	(R)-
I-517	C-NO <sub>2</sub>	F	3-fluorofenilo	H	racémico
I-518	C-NO <sub>2</sub>	F	3-fluorofenilo	H	(R)-
I-519	C-NO <sub>2</sub>	F	2-clorofenilo	Et	racémico
I-520	C-NO <sub>2</sub>	F	2-clorofenilo	Et	(R)-
I-521	C-NO <sub>2</sub>	F	2-clorofenilo	H	racémico
I-522	C-NO <sub>2</sub>	F	2-clorofenilo	H	(R)-
I-523	C-NO <sub>2</sub>	F	o-tolilo	Et	racémico
I-524	C-NO <sub>2</sub>	F	o-tolilo	Et	(R)-
I-525	C-NO <sub>2</sub>	F	o-tolilo	H	racémico
I-526	C-NO <sub>2</sub>	F	o-tolilo	H	(R)-
I-527	C-NO <sub>2</sub>	F	2,5-difluorofenilo	Et	racémico
I-528	C-NO <sub>2</sub>	F	2,5-difluorofenilo	Et	(R)-

## ES 2 667 798 T3

I-529	C-NO <sub>2</sub>	F	2,5-difluorofenilo	H	racémico
I-530	C-NO <sub>2</sub>	F	2,5-difluorofenilo	H	(R)-
I-531	C-NH <sub>2</sub>	Cl	fenilo	Et	racémico
I-532	C-NH <sub>2</sub>	Cl	fenilo	Et	(R)-
I-533	C-NH <sub>2</sub>	Cl	fenilo	H	racémico
I-534	C-NH <sub>2</sub>	Cl	fenilo	H	(R)-
I-535	C-NH <sub>2</sub>	Cl	3-fluorofenilo	Et	racémico
I-536	C-NH <sub>2</sub>	Cl	3-fluorofenilo	Et	(R)-
I-537	C-NH <sub>2</sub>	Cl	3-fluorofenilo	H	racémico
I-538	C-NH <sub>2</sub>	Cl	3-fluorofenilo	H	(R)-
I-539	C-NH <sub>2</sub>	Cl	2-clorofenilo	Et	racémico
I-540	C-NH <sub>2</sub>	Cl	2-clorofenilo	Et	(R)-
I-541	C-NH <sub>2</sub>	Cl	2-clorofenilo	H	racémico
I-542	C-NH <sub>2</sub>	Cl	2-clorofenilo	H	(R)-
I-543	C-NH <sub>2</sub>	Cl	o-tolilo	Et	racémico
I-544	C-NH <sub>2</sub>	Cl	o-tolilo	Et	(R)-
I-545	C-NH <sub>2</sub>	Cl	o-tolilo	H	racémico
I-546	C-NH <sub>2</sub>	Cl	o-tolilo	H	(R)-
I-547	C-NH <sub>2</sub>	Cl	2,5-difluorofenilo	Et	racémico
I-548	C-NH <sub>2</sub>	Cl	2,5-difluorofenilo	Et	(R)-
I-549	C-NH <sub>2</sub>	Cl	2,5-difluorofenilo	H	racémico
I-550	C-NH <sub>2</sub>	Cl	2,5-difluorofenilo	H	(R)-
I-551	C-NH <sub>2</sub>	F	fenilo	Et	racémico
I-552	C-NH <sub>2</sub>	F	fenilo	Et	(R)-
I-553	C-NH <sub>2</sub>	F	fenilo	H	racémico
I-554	C-NH <sub>2</sub>	F	fenilo	H	(R)-
I-555	C-NH <sub>2</sub>	F	3-fluorofenilo	Et	racémico
I-556	C-NH <sub>2</sub>	F	3-fluorofenilo	Et	(R)-
I-557	C-NH <sub>2</sub>	F	3-fluorofenilo	H	racémico
I-558	C-NH <sub>2</sub>	F	3-fluorofenilo	H	(R)-
I-559	C-NH <sub>2</sub>	F	2-clorofenilo	Et	racémico
I-560	C-NH <sub>2</sub>	F	2-clorofenilo	Et	(R)-
I-561	C-NH <sub>2</sub>	F	2-clorofenilo	H	racémico
I-562	C-NH <sub>2</sub>	F	2-clorofenilo	H	(R)-
I-563	C-NH <sub>2</sub>	F	o-tolilo	Et	racémico
I-564	C-NH <sub>2</sub>	F	o-tolilo	Et	(R)-
I-565	C-NH <sub>2</sub>	F	o-tolilo	H	racémico
I-566	C-NH <sub>2</sub>	F	o-tolilo	H	(R)-
I-567	C-NH <sub>2</sub>	F	2,5-difluorofenilo	Et	racémico
I-568	C-NH <sub>2</sub>	F	2,5-difluorofenilo	Et	(R)-

ES 2 667 798 T3

I-569	C-NH <sub>2</sub>	F	2,5-difluorofenilo	H	racémico
I-570	C-NH <sub>2</sub>	F	2,5-difluorofenilo	H	(R)-

CUADRO 3

No. de compuesto	V	X	(R <sup>1</sup> )p-A-	R <sup>2</sup>	Configuración
I-571	CH	Br	tiofen-3-ilo	Et	racémico
I-572	CH	Br	tiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-573	CH	Br	tiofen-3-ilo	H	racémico
I-574	CH	Br	tiofen-3-ilo	H	(R)-
I-575	CH	Br	4-metiltiofen-3-ilo	Et	racémico
I-576	CH	Br	4-metiltiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-577	CH	Br	4-metiltiofen-3-ilo	H	racémico
I-578	CH	Br	4-metiltiofen-3-ilo	H	(R)-
I-579	CH	Br	4-fluorotiofen-3-ilo	Et	racémico
I-580	CH	Br	4-fluorotiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-581	CH	Br	4-fluorotiofen-3-ilo	H	racémico
I-582	CH	Br	4-fluorotiofen-3-ilo	H	(R)-
I-583	CH	Br	tiofen-2-ilo	Et	racémico
I-584	CH	Br	tiofen-2-ilo	Et	(R)-
I-585	CH	Br	tiofen-2-ilo	H	racémico
I-586	CH	Br	tiofen-2-ilo	H	(R)-
I-587	CH	Cl	tiofen-3-ilo	iso-Pr	racémico
I-588	CH	Cl	tiofen-3-ilo	iso-Pr	(R)-
I-589	CH	Cl	tiofen-3-ilo	n-Pr	racémico
I-590	CH	Cl	tiofen-3-ilo	n-Pr	(R)-
I-591	CH	Cl	tiofen-3-ilo	Et	racémico
I-592	CH	Cl	tiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-593	CH	Cl	tiofen-3-ilo	Me	racémico
I-594	CH	Cl	tiofen-3-ilo	Me	(R)-
I-595	CH	Cl	tiofen-3-ilo	H	racémico
I-596	CH	Cl	tiofen-3-ilo	H	(R)-
I-597	CH	Cl	4-metiltiofen-3-ilo	iso-Pr	racémico
I-598	CH	Cl	4-metiltiofen-3-ilo	iso-Pr	(R)-
I-599	CH	Cl	4-metiltiofen-3-ilo	n-Pr	racémico
I-600	CH	Cl	4-metiltiofen-3-ilo	n-Pr	(R)-
I-601	CH	Cl	4-metiltiofen-3-ilo	Et	racémico
I-602	CH	Cl	4-metiltiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-603	CH	Cl	4-metiltiofen-3-ilo	Me	racémico
I-604	CH	Cl	4-metiltiofen-3-ilo	Me	(R)-
I-605	CH	Cl	4-metiltiofen-3-ilo	H	racémico
I-606	CH	Cl	4-metiltiofen-3-ilo	H	(R)-
I-607	CH	Cl	4-fluorotiofen-3-ilo	Et	racémico
I-608	CH	Cl	4-fluorotiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-609	CH	Cl	4-fluorotiofen-3-ilo	H	racémico
I-610	CH	Cl	4-fluorotiofen-3-ilo	H	(R)-
I-611	CH	Cl	4-clorotiofen-3-ilo	Et	racémico
I-612	CH	Cl	4-clorotiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-613	CH	Cl	4-clorotiofen-3-ilo	H	racémico

No. de compuesto	V	X	(R <sup>1</sup> )p-A-	R <sup>2</sup>	Configuración
I-614	CH	Cl	4-clorotiofen-3-ilo	H	(R)-
I-615	CH	Cl	2-metiltiofen-3-ilo	Et	racémico
I-616	CH	Cl	2-metiltiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-617	CH	Cl	2-metiltiofen-3-ilo	H	racémico
I-618	CH	Cl	2-metiltiofen-3-ilo	H	(R)-
I-619	CH	Cl	isotiazol-3-ilo	Et	racémico
I-620	CH	Cl	isotiazol-3-ilo	Et	(R)-
I-621	CH	Cl	isotiazol-3-ilo	H	racémico
I-622	CH	Cl	isotiazol-3-ilo	H	(R)-
I-623	CH	Cl	isotiazol-4-ilo	Et	racémico
I-624	CH	Cl	isotiazol-4-ilo	Et	(R)-
I-625	CH	Cl	isotiazol-4-ilo	H	racémico
I-626	CH	Cl	isotiazol-4-ilo	H	(R)-
I-627	CH	Cl	tiofen-2-ilo	Et	racémico
I-628	CH	Cl	tiofen-2-ilo	Et	(R)-
I-629	CH	Cl	tiofen-2-ilo	H	racémico
I-630	CH	Cl	tiofen-2-ilo	H	(R)-
I-631	CH	F	tiofen-3-ilo	iso-Pr	racémico
I-632	CH	F	tiofen-3-ilo	iso-Pr	(R)-
I-633	CH	F	tiofen-3-ilo	n-Pr	racémico
I-634	CH	F	tiofen-3-ilo	n-Pr	(R)-
I-635	CH	F	tiofen-3-ilo	Et	racémico
I-636	CH	F	tiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-637	CH	F	tiofen-3-ilo	Me	racémico
I-638	CH	F	tiofen-3-ilo	Me	(R)-
I-639	CH	F	tiofen-3-ilo	H	racémico
I-640	CH	F	tiofen-3-ilo	H	(R)-
I-641	CH	F	4-metiltiofen-3-ilo	iso-Pr	racémico
I-642	CH	F	4-metiltiofen-3-ilo	iso-Pr	(R)-
I-643	CH	F	4-metiltiofen-3-ilo	n-Pr	racémico
I-644	CH	F	4-metiltiofen-3-ilo	n-Pr	(R)-
I-645	CH	F	4-metiltiofen-3-ilo	Et	racémico
I-646	CH	F	4-metiltiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-647	CH	F	4-metiltiofen-3-ilo	Me	racémico
I-648	CH	F	4-metiltiofen-3-ilo	Me	(R)-
I-649	CH	F	4-metiltiofen-3-ilo	H	racémico
I-650	CH	F	4-metiltiofen-3-ilo	H	(R)-
I-651	CH	F	4-fluorotiofen-3-ilo	Et	racémico
I-652	CH	F	4-fluorotiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-653	CH	F	4-fluorotiofen-3-ilo	H	racémico
I-654	CH	F	4-fluorotiofen-3-ilo	H	(R)-
I-655	CH	F	4-clorotiofen-3-ilo	Et	racémico
I-656	CH	F	4-clorotiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-657	CH	F	4-clorotiofen-3-ilo	H	racémico
I-658	CH	F	4-clorotiofen-3-ilo	H	(R)-
I-659	CH	F	2-metiltiofen-3-ilo	Et	racémico
I-660	CH	F	2-metiltiofen-3-ilo	Et	(R)-

No. de compuesto	V	X	(R <sup>1</sup> )p-A-	R <sup>2</sup>	Configuración
I-661	CH	F	2-metiltiofen-3-ilo	H	racémico
I-662	CH	F	2-metiltiofen-3-ilo	H	(R)-
I-663	CH	F	isotiazol-3-ilo	Et	racémico
I-664	CH	F	isotiazol-3-ilo	Et	(R)-
I-665	CH	F	isotiazol-3-ilo	H	racémico
I-666	CH	F	isotiazol-3-ilo	H	(R)-
I-667	CH	F	isotiazol-4-ilo	Et	racémico
I-668	CH	F	isotiazol-4-ilo	Et	(R)-
I-669	CH	F	isotiazol-4-ilo	H	racémico
I-670	CH	F	isotiazol-4-ilo	H	(R)-
I-671	CH	F	tiofen-2-ilo	Et	racémico
I-672	CH	F	tiofen-2-ilo	Et	(R)-
I-673	CH	F	tiofen-2-ilo	H	racémico
I-674	CH	F	tiofen-2-ilo	H	(R)-
I-675	N	Br	tiofen-3-ilo	Et	racémico
I-676	N	Br	tiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-677	N	Br	tiofen-3-ilo	H	racémico
I-678	N	Br	tiofen-3-ilo	H	(R)-
I-679	N	Br	4-metiltiofen-3-ilo	Et	racémico
I-680	N	Br	4-metiltiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-681	N	Br	4-metiltiofen-3-ilo	H	racémico
I-682	N	Br	4-metiltiofen-3-ilo	H	(R)-
I-683	N	Br	4-fluorotiofen-3-ilo	Et	racémico
I-684	N	Br	4-fluorotiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-685	N	Br	4-fluorotiofen-3-ilo	H	racémico
I-686	N	Br	4-fluorotiofen-3-ilo	H	(R)-
I-687	N	Br	tiofen-2-ilo	Et	racémico
I-688	N	Br	tiofen-2-ilo	Et	(R)-
I-689	N	Br	tiofen-2-ilo	H	racémico
I-690	N	Br	tiofen-2-ilo	H	(R)-
I-691	N	Cl	tiofen-3-ilo	Et	racémico
I-692	N	Cl	tiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-693	N	Cl	tiofen-3-ilo	H	racémico
I-694	N	Cl	tiofen-3-ilo	H	(R)-
I-695	N	Cl	4-metiltiofen-3-ilo	Et	racémico
I-696	N	Cl	4-metiltiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-697	N	Cl	4-metiltiofen-3-ilo	H	racémico
I-698	N	Cl	4-metiltiofen-3-ilo	H	(R)-
I-699	N	Cl	4-fluorotiofen-3-ilo	Et	racémico
I-700	N	Cl	4-fluorotiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-701	N	Cl	4-fluorotiofen-3-ilo	H	racémico
I-702	N	Cl	4-fluorotiofen-3-ilo	H	(R)-
I-703	N	Cl	4-clorotiofen-3-ilo	Et	racémico
I-704	N	Cl	4-clorotiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-705	N	Cl	4-clorotiofen-3-ilo	H	racémico
I-706	N	Cl	4-clorotiofen-3-ilo	H	(R)-
I-707	N	Cl	2-metiltiofen-3-ilo	Et	racémico

No. de compuesto	V	X	(R <sup>1</sup> )p-A-	R <sup>2</sup>	Configuración
I-708	N	Cl	2-metiltiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-709	N	Cl	2-metiltiofen-3-ilo	H	racémico
I-710	N	Cl	2-metiltiofen-3-ilo	H	(R)-
I-711	N	Cl	isotiazol-3-ilo	Et	racémico
I-712	N	Cl	isotiazol-3-ilo	Et	(R)-
I-713	N	Cl	isotiazol-3-ilo	H	racémico
I-714	N	Cl	isotiazol-3-ilo	H	(R)-
I-715	N	Cl	isotiazol-4-ilo	Et	racémico
I-716	N	Cl	isotiazol-4-ilo	Et	(R)-
I-717	N	Cl	isotiazol-4-ilo	H	racémico
I-718	N	Cl	isotiazol-4-ilo	H	(R)-
I-719	N	Cl	tiofen-2-ilo	Et	racémico
I-720	N	Cl	tiofen-2-ilo	Et	(R)-
I-721	N	Cl	tiofen-2-ilo	H	racémico
I-722	N	Cl	tiofen-2-ilo	H	(R)-
I-723	N	F	tiofen-3-ilo	Et	racémico
I-724	N	F	tiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-725	N	F	tiofen-3-ilo	H	racémico
I-726	N	F	tiofen-3-ilo	H	(R)-
I-727	N	F	4-metiltiofen-3-ilo	Et	racémico
I-728	N	F	4-metiltiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-729	N	F	4-metiltiofen-3-ilo	H	racémico
I-730	N	F	4-metiltiofen-3-ilo	H	(R)-
I-731	N	F	4-fluorotiofen-3-ilo	Et	racémico
I-732	N	F	4-fluorotiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-733	N	F	4-fluorotiofen-3-ilo	H	racémico
I-734	N	F	4-fluorotiofen-3-ilo	H	(R)-
I-735	N	F	4-clorotiofen-3-ilo	Et	racémico
I-736	N	F	4-clorotiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-737	N	F	4-clorotiofen-3-ilo	H	racémico
I-738	N	F	4-clorotiofen-3-ilo	H	(R)-
I-739	N	F	2-metiltiofen-3-ilo	Et	racémico
I-740	N	F	2-metiltiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-741	N	F	2-metiltiofen-3-ilo	H	racémico
I-742	N	F	2-metiltiofen-3-ilo	H	(R)-
I-743	N	F	isotiazol-3-ilo	Et	racémico
I-744	N	F	isotiazol-3-ilo	Et	(R)-
I-745	N	F	isotiazol-3-ilo	H	racémico
I-746	N	F	isotiazol-3-ilo	H	(R)-
I-747	N	F	isotiazol-4-ilo	Et	racémico
I-748	N	F	isotiazol-4-ilo	Et	(R)-
I-749	N	F	isotiazol-4-ilo	H	racémico
I-750	N	F	isotiazol-4-ilo	H	(R)-
I-751	N	F	tiofen-2-ilo	Et	racémico
I-752	N	F	tiofen-2-ilo	Et	(R)-
I-753	N	F	tiofen-2-ilo	H	racémico
I-754	N	F	tiofen-2-ilo	H	(R)-

No. de compuesto	V	X	(R <sup>1</sup> )p-A-	R <sup>2</sup>	Configuración
I-755	C-OMe	Br	tiofen-3-ilo	Et	racémico
I-756	C-OMe	Br	tiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-757	C-OMe	Br	tiofen-3-ilo	H	racémico
I-758	C-OMe	Br	tiofen-3-ilo	H	(R)-
I-759	C-OMe	Br	4-metiltiofen-3-ilo	Et	racémico
I-760	C-OMe	Br	4-metiltiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-761	C-OMe	Br	4-metiltiofen-3-ilo	H	racémico
I-762	C-OMe	Br	4-metiltiofen-3-ilo	H	(R)-
I-763	C-OMe	Br	4-fluorotiofen-3-ilo	Et	racémico
I-764	C-OMe	Br	4-fluorotiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-765	C-OMe	Br	4-fluorotiofen-3-ilo	H	racémico
I-766	C-OMe	Br	4-fluorotiofen-3-ilo	H	(R)-
I-767	C-OMe	Br	tiofen-2-ilo	Et	racémico
I-768	C-OMe	Br	tiofen-2-ilo	Et	(R)-
I-769	C-OMe	Br	tiofen-2-ilo	H	racémico
I-770	C-OMe	Br	tiofen-2-ilo	H	(R)-
I-771	C-OMe	Cl	tiofen-3-ilo	iso-Pr	racémico
I-772	C-OMe	Cl	tiofen-3-ilo	iso-Pr	(R)-
I-773	C-OMe	Cl	tiofen-3-ilo	n-Pr	racémico
I-774	C-OMe	Cl	tiofen-3-ilo	n-Pr	(R)-
I-775	C-OMe	Cl	tiofen-3-ilo	Et	racémico
I-776	C-OMe	Cl	tiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-777	C-OMe	Cl	tiofen-3-ilo	Me	racémico
I-778	C-OMe	Cl	tiofen-3-ilo	Me	(R)-
I-779	C-OMe	Cl	tiofen-3-ilo	H	racémico
I-780	C-OMe	Cl	tiofen-3-ilo	H	(R)-
I-781	C-OMe	Cl	4-metiltiofen-3-ilo	Et	racémico
I-782	C-OMe	Cl	4-metiltiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-783	C-OMe	Cl	4-metiltiofen-3-ilo	H	racémico
I-784	C-OMe	Cl	4-metiltiofen-3-ilo	H	(R)-
I-785	C-OMe	Cl	4-fluorotiofen-3-ilo	Et	racémico
I-786	C-OMe	Cl	4-fluorotiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-787	C-OMe	Cl	4-fluorotiofen-3-ilo	H	racémico
I-788	C-OMe	Cl	4-fluorotiofen-3-ilo	H	(R)-
I-789	C-OMe	Cl	4-clorotiofen-3-ilo	Et	racémico
I-790	C-OMe	Cl	4-clorotiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-791	C-OMe	Cl	4-clorotiofen-3-ilo	H	racémico
I-792	C-OMe	Cl	4-clorotiofen-3-ilo	H	(R)-
I-793	C-OMe	Cl	2-metiltiofen-3-ilo	Et	racémico
I-794	C-OMe	Cl	2-metiltiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-795	C-OMe	Cl	2-metiltiofen-3-ilo	H	racémico
I-796	C-OMe	Cl	2-metiltiofen-3-ilo	H	(R)-
I-797	C-OMe	Cl	isotiazol-3-ilo	Et	racémico
I-798	C-OMe	Cl	isotiazol-3-ilo	Et	(R)-
I-799	C-OMe	Cl	isotiazol-3-ilo	H	racémico
I-800	C-OMe	Cl	isotiazol-3-ilo	H	(R)-
I-801	C-OMe	Cl	isotiazol-4-ilo	Et	racémico

No. de compuesto	V	X	(R <sup>1</sup> )p-A-	R <sup>2</sup>	Configuración
I-802	C-OMe	Cl	isotiazol-4-ilo	Et	(R)-
I-803	C-OMe	Cl	isotiazol-4-ilo	H	racémico
I-804	C-OMe	Cl	isotiazol-4-ilo	H	(R)-
I-805	C-OMe	Cl	tiofen-2-ilo	Et	racémico
I-806	C-OMe	Cl	tiofen-2-ilo	Et	(R)-
I-807	C-OMe	Cl	tiofen-2-ilo	H	racémico
I-808	C-OMe	Cl	tiofen-2-ilo	H	(R)-
I-809	C-OMe	F	tiofen-3-ilo	Et	racémico
I-810	C-OMe	F	tiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-811	C-OMe	F	tiofen-3-ilo	H	racémico
I-812	C-OMe	F	tiofen-3-ilo	H	(R)-
I-813	C-OMe	F	4-metiltiofen-3-ilo	Et	racémico
I-814	C-OMe	F	4-metiltiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-815	C-OMe	F	4-metiltiofen-3-ilo	H	racémico
I-816	C-OMe	F	4-metiltiofen-3-ilo	H	(R)-
I-817	C-OMe	F	4-fluorotiofen-3-ilo	Et	racémico
I-818	C-OMe	F	4-fluorotiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-819	C-OMe	F	4-fluorotiofen-3-ilo	H	racémico
I-820	C-OMe	F	4-fluorotiofen-3-ilo	H	(R)-
I-821	C-OMe	F	4-clorotiofen-3-ilo	Et	racémico
I-822	C-OMe	F	4-clorotiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-823	C-OMe	F	4-clorotiofen-3-ilo	H	racémico
I-824	C-OMe	F	4-clorotiofen-3-ilo	H	(R)-
I-825	C-OMe	F	2-metiltiofen-3-ilo	Et	racémico
I-826	C-OMe	F	2-metiltiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-827	C-OMe	F	2-metiltiofen-3-ilo	H	racémico
I-828	C-OMe	F	2-metiltiofen-3-ilo	H	(R)-
I-829	C-OMe	F	isotiazol-3-ilo	Et	racémico
I-830	C-OMe	F	isotiazol-3-ilo	Et	(R)-
I-831	C-OMe	F	isotiazol-3-ilo	H	racémico
I-832	C-OMe	F	isotiazol-3-ilo	H	(R)-
I-833	C-OMe	F	isotiazol-4-ilo	Et	racémico
I-834	C-OMe	F	isotiazol-4-ilo	Et	(R)-
I-835	C-OMe	F	isotiazol-4-ilo	H	racémico
I-836	C-OMe	F	isotiazol-4-ilo	H	(R)-
I-837	C-OMe	F	tiofen-2-ilo	Et	racémico
I-838	C-OMe	F	tiofen-2-ilo	Et	(R)-
I-839	C-OMe	F	tiofen-2-ilo	H	racémico
I-840	C-OMe	F	tiofen-2-ilo	H	(R)-
I-841	C-NO <sub>2</sub>	Cl	tiofen-3-ilo	Et	racémico
I-842	C-NO <sub>2</sub>	Cl	tiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-843	C-NO <sub>2</sub>	Cl	tiofen-3-ilo	H	racémico
I-844	C-NO <sub>2</sub>	Cl	tiofen-3-ilo	H	(R)-
I-845	C-NO <sub>2</sub>	Cl	4-metiltiofen-3-ilo	Et	racémico
I-846	C-NO <sub>2</sub>	Cl	4-metiltiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-847	C-NO <sub>2</sub>	Cl	4-metiltiofen-3-ilo	H	racémico

## ES 2 667 798 T3

No. de compuesto	V	X	(R <sup>1</sup> )p-A-	R <sup>2</sup>	Configuración
I-848	C-NO <sub>2</sub>	Cl	4-metiltiofen-3-ilo	H	(R)-
I-849	C-NO <sub>2</sub>	Cl	4-fluorotiofen-3-ilo	Et	racémico
I-850	C-NO <sub>2</sub>	Cl	4-fluorotiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-851	C-NO <sub>2</sub>	Cl	4-fluorotiofen-3-ilo	H	racémico
I-852	C-NO <sub>2</sub>	Cl	4-fluorotiofen-3-ilo	H	(R)-
I-853	C-NO <sub>2</sub>	Cl	tiofen-2-ilo	Et	racémico
I-854	C-NO <sub>2</sub>	Cl	tiofen-2-ilo	Et	(R)-
I-855	C-NO <sub>2</sub>	Cl	tiofen-2-ilo	H	racémico
I-856	C-NO <sub>2</sub>	Cl	tiofen-2-ilo	H	(R)-
I-857	C-NO <sub>2</sub>	F	tiofen-3-ilo	Et	racémico
I-858	C-NO <sub>2</sub>	F	tiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-859	C-NO <sub>2</sub>	F	tiofen-3-ilo	H	racémico
I-860	C-NO <sub>2</sub>	F	tiofen-3-ilo	H	(R)-
I-861	C-NO <sub>2</sub>	F	4-metiltiofen-3-ilo	Et	racémico
I-862	C-NO <sub>2</sub>	F	4-metiltiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-863	C-NO <sub>2</sub>	F	4-metiltiofen-3-ilo	H	racémico
I-864	C-NO <sub>2</sub>	F	4-metiltiofen-3-ilo	H	(R)-
I-865	C-NO <sub>2</sub>	F	4-fluorotiofen-3-ilo	Et	racémico
I-866	C-NO <sub>2</sub>	F	4-fluorotiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-867	C-NO <sub>2</sub>	F	4-fluorotiofen-3-ilo	H	racémico
I-868	C-NO <sub>2</sub>	F	4-fluorotiofen-3-ilo	H	(R)-
I-869	C-NO <sub>2</sub>	F	tiofen-2-ilo	Et	racémico
I-870	C-NO <sub>2</sub>	F	tiofen-2-ilo	Et	(R)-
I-871	C-NO <sub>2</sub>	F	tiofen-2-ilo	H	racémico
I-872	C-NO <sub>2</sub>	F	tiofen-2-ilo	H	(R)-
I-873	C-NH <sub>2</sub>	Cl	tiofen-3-ilo	Et	racémico
I-874	C-NH <sub>2</sub>	Cl	tiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-875	C-NH <sub>2</sub>	Cl	tiofen-3-ilo	H	racémico
I-876	C-NH <sub>2</sub>	Cl	tiofen-3-ilo	H	(R)-
I-877	C-NH <sub>2</sub>	Cl	4-metiltiofen-3-ilo	Et	racémico
I-878	C-NH <sub>2</sub>	Cl	4-metiltiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-879	C-NH <sub>2</sub>	Cl	4-metiltiofen-3-ilo	H	racémico
I-880	C-NH <sub>2</sub>	Cl	4-metiltiofen-3-ilo	H	(R)-
I-881	C-NH <sub>2</sub>	Cl	4-fluorotiofen-3-ilo	Et	racémico
I-882	C-NH <sub>2</sub>	Cl	4-fluorotiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-883	C-NH <sub>2</sub>	Cl	4-fluorotiofen-3-ilo	H	racémico
I-884	C-NH <sub>2</sub>	Cl	4-fluorotiofen-3-ilo	H	(R)-
I-885	C-NH <sub>2</sub>	Cl	tiofen-2-ilo	Et	racémico
I-886	C-NH <sub>2</sub>	Cl	tiofen-2-ilo	Et	(R)-

No. de compuesto	V	X	(R <sup>1</sup> )p-A-	R <sup>2</sup>	Configuración
I-887	C-NH <sub>2</sub>	Cl	tiofen-2-ilo	H	racémico
I-888	C-NH <sub>2</sub>	Cl	tiofen-2-ilo	H	(R)-
I-889	C-NH <sub>2</sub>	F	tiofen-3-ilo	Et	racémico
I-890	C-NH <sub>2</sub>	F	tiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-891	C-NH <sub>2</sub>	F	tiofen-3-ilo	H	racémico
I-892	C-NH <sub>2</sub>	F	tiofen-3-ilo	H	(R)-
I-893	C-NH <sub>2</sub>	F	4-metiltiofen-3-ilo	Et	racémico
I-894	C-NH <sub>2</sub>	F	4-metiltiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-895	C-NH <sub>2</sub>	F	4-metiltiofen-3-ilo	H	racémico
I-896	C-NH <sub>2</sub>	F	4-metiltiofen-3-ilo	H	(R)-
I-897	C-NH <sub>2</sub>	F	4-fluorotiofen-3-ilo	Et	racémico
I-898	C-NH <sub>2</sub>	F	4-fluorotiofen-3-ilo	Et	(R)-
I-899	C-NH <sub>2</sub>	F	4-fluorotiofen-3-ilo	H	racémico
I-900	C-NH <sub>2</sub>	F	4-fluorotiofen-3-ilo	H	(R)-
I-901	C-NH <sub>2</sub>	F	tiofen-2-ilo	Et	racémico
I-902	C-NH <sub>2</sub>	F	tiofen-2-ilo	Et	(R)-
I-903	C-NH <sub>2</sub>	F	tiofen-2-ilo	H	racémico
I-904	C-NH <sub>2</sub>	F	tiofen-2-ilo	H	(R)-

### Efectos de la invención

5 El compuesto de tiofeno sustituido con halógeno- $\alpha$  representado por la fórmula general (I) de la presente invención, y, una sal farmacológicamente aceptable del mismo con una potente actividad antagonista del receptor de LPA y es así útil como un medicamento, como un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad que acompaña a la fibrosis, una enfermedad inmunológica o inflamatoria, una enfermedad del sistema nervioso periférico o central, una enfermedad urológica o una enfermedad relacionada con el cáncer.

### 10 Descripción detallada de la invención

En los compuestos representados por la anterior fórmula general (I), (Ia), y (Ib), a continuación se muestra una modalidad preferida de cada grupo sustituyente.

15 “Átomo del halógeno” representado por R<sup>1</sup> y “átomo del halógeno” representado por X cada uno tiene el mismo significado, siendo, por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo.

20 “Átomo de halógeno” representado por X es preferentemente un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo y más preferiblemente es un átomo de flúor o un átomo de cloro.

“Átomo de halógeno” representado por R<sup>1</sup> es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro.

25 “Grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>” representado por R<sup>1</sup> incluye, por ejemplo, un grupo de alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, recto o ramificado, como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo isopropilo.

“Grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>” representado por R<sup>1</sup> es preferentemente un grupo metilo o un grupo etilo y más preferiblemente un grupo metilo.

30 R<sup>1</sup> es preferentemente un átomo de flúor, un átomo de cloro o un grupo metilo.

35 “Grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” representado por R<sup>2</sup> incluye, por ejemplo, un grupo alquilo de C<sup>1</sup>-C<sub>6</sub>, recto o ramificado, como un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo pentilo, un grupo de isopentilo, un grupo de neopentilo, un grupo terc-pentilo, un grupo 1-metilbutilo, un grupo 2-metilbutilo, un grupo 1-etilpropilo, un grupo 1,2-dimetilpropilo, un grupo hexilo, un grupo 1-metilpentilo, un grupo 2-metilpentilo, un grupo 3-metilpentilo, un grupo 4-metilpentilo, un

grupo 1-etilbutilo, un grupo 2-etilbutilo, un grupo 1,1-dimetilbutilo, un grupo 1,2-dimetilbutilo, un grupo 1,3-dimetilbutilo, un grupo 2,2-dimetilbutilo, un grupo 2, 3-dimetilbutilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 1-etil-1-metilpropilo, un grupo 1-etil-2-metilpropilo, un grupo 1,1,2-trimetilpropilo, o un grupo 1,2,2-trimetilpropilo, etc.

- 5 “Grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>” representado por R<sup>2</sup> es preferentemente un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y más preferiblemente un grupo etilo.

R<sup>2</sup> es preferentemente un átomo de hidrógeno o un grupo etilo y más preferiblemente un átomo de hidrógeno.

- 10 “Grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>” representado por R<sup>3</sup> incluye, por ejemplo, un grupo de alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> recto o ramificado como un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo propoxi o un grupo isopropoxi.

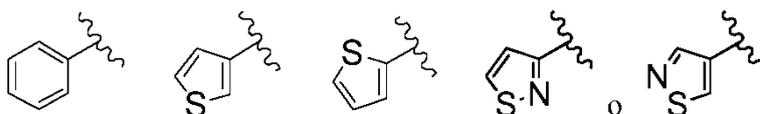
“Grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>” representado por R<sup>3</sup> es preferentemente un grupo metoxi, o un grupo etoxi y más preferiblemente un grupo metoxi.

- 15 V es preferentemente CR<sup>3</sup> (en donde R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino, un grupo nitro o un grupo metoxi), o un átomo de nitrógeno, más preferiblemente CR<sup>3</sup> (en donde R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi), o un átomo de nitrógeno y particularmente preferiblemente CR<sup>3</sup> (en donde R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi).

- 20 p es preferentemente de 0 a 3 y más preferentemente de 0 a 2.

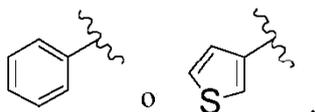
A se selecciona preferentemente de los grupos:

- 25 [Fórmula química 17]



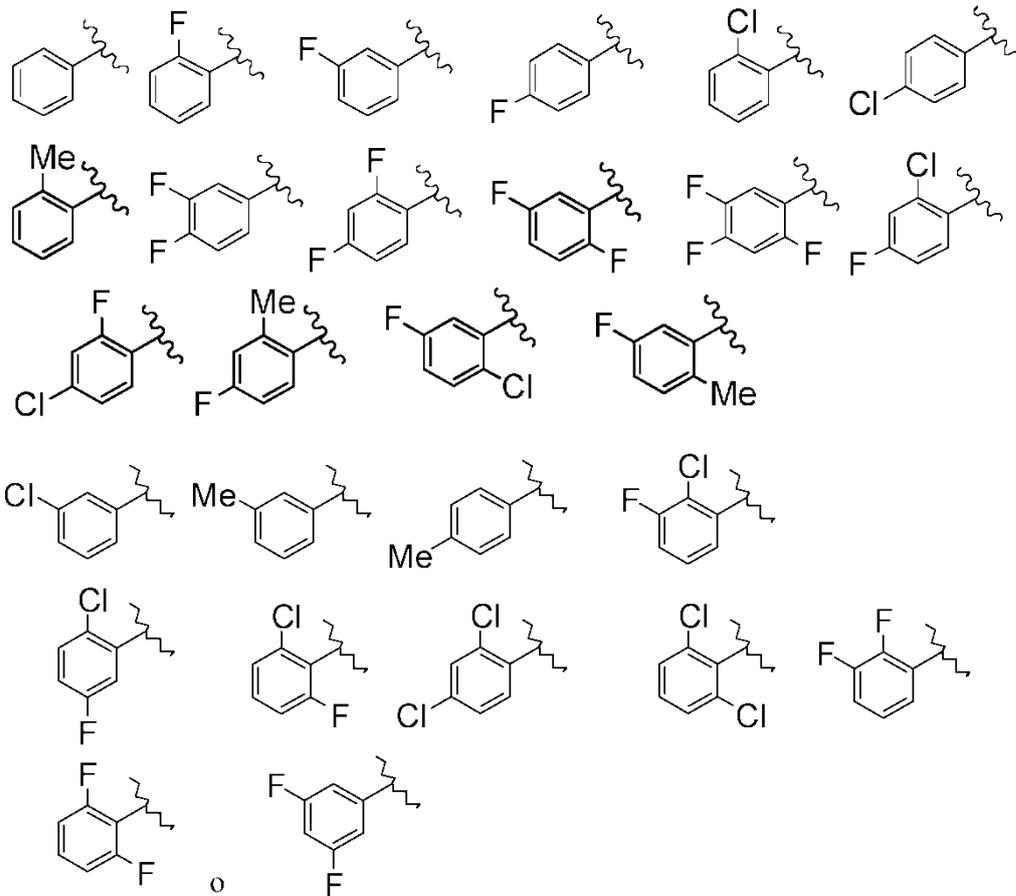
y más preferiblemente se selecciona de los grupos:

- 30 [Fórmula química 18]



- 35 “Anillo fenilo” representado por A en combinación con p y el grupo sustituyente R<sup>1</sup> incluye, por ejemplo, los grupos:

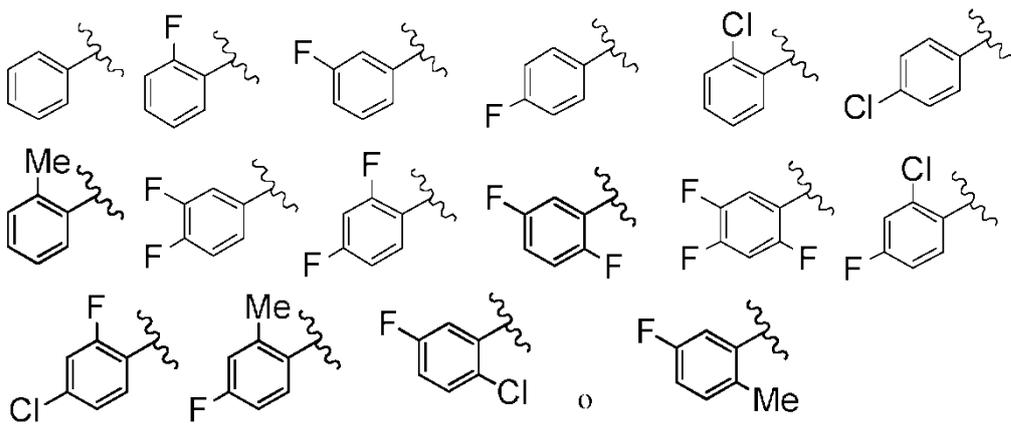
[Fórmula química 19]



en donde Me representa un grupo metilo,

5 preferiblemente incluye los grupos:

[Fórmula química 20]



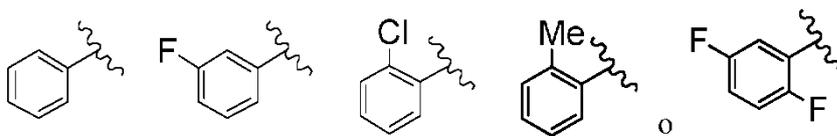
10

en donde Me representa un grupo metilo,

y más preferiblemente incluye los grupos:

15

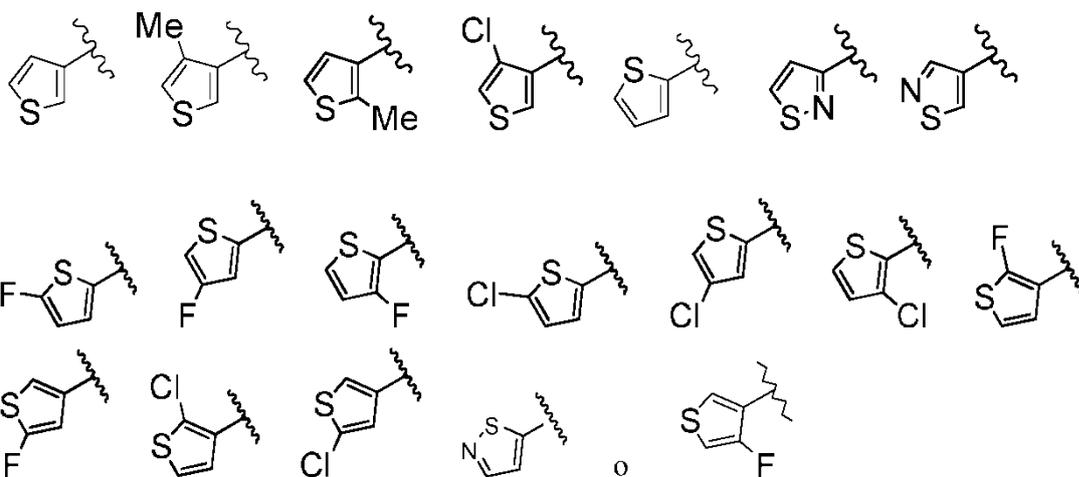
[Fórmula química 21]



en donde Me representa un grupo metilo.

- 5 “Anillo tiofeno” o “anillo isotiazol” representado por A en combinación con p y el grupo sustituyente R<sup>1</sup> incluye, por ejemplo, los grupos:

[Fórmula química 22]



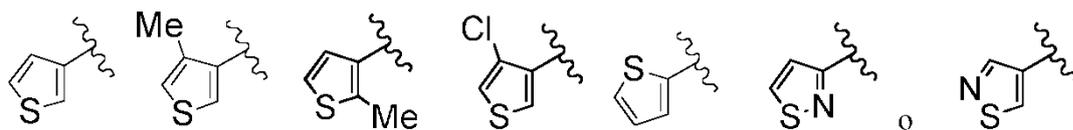
10

en donde Me representa un grupo metilo,

preferiblemente incluye los grupos:

15

[Fórmula química 23]



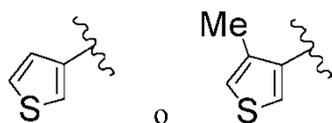
20

en donde Me representa un grupo metilo,

y más preferiblemente incluye los grupos:

25

[Fórmula química 24]



en donde Me representa un grupo metilo.

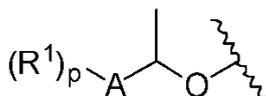
30

En un caso donde los compuestos representados por las fórmulas generales (I), (Ia), y (Ib) tienen un isómero óptico, un isómero geométrico o un isómero rotacional, estos isómeros son incluidos en el alcance de la presente invención, y en un caso donde esté presente el tautomerismo de protones, estos tautómeros también están incluidos en el alcance de la presente invención.

35

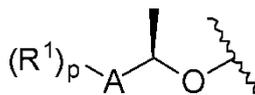
En la fórmula general (I), el grupo:

[Fórmula química 25]



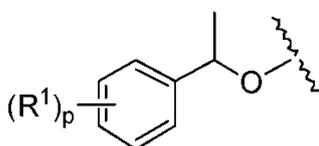
5 es preferiblemente el grupo:

[Fórmula química 26]



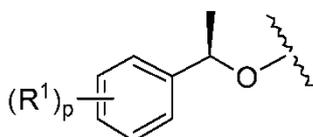
10 En las fórmulas generales (Ia) y (Ib), el grupo:

[Fórmula química 27]



15 es preferiblemente el grupo:

[Fórmula química 28]



25 Los compuestos representados por las fórmulas (I), (Ia) y (Ib) de la presente invención, en un caso donde cada R<sup>2</sup> es un átomo de hidrógeno, pueden ser tratados con una base para convertirlos a una sal básica farmacológicamente aceptable. Dicha sal incluye, por ejemplo, una sal de metal como una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de calcio o una sal de magnesio; una sal inorgánica tal como una sal de amonio; o una sal de amina orgánica como una sal trietilamina o una sal guanidina, etc.

30 Además, en un caso donde R<sup>3</sup> es un grupo amino, o V es un átomo de nitrógeno, se pueden tratar con un ácido para convertirlos a una sal ácida farmacológicamente aceptable. Dicha sal incluye, por ejemplo, una sal de ácido inorgánico como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato o fosfato; o una sal de ácido orgánico como acetato, trifluoroacetato, benzoato, oxalato, malonato, succinato, maleato, fumarato, tartrato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, trifluorometanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, glutamato, o aspartato, etc.

35 Además, los compuestos representados por las fórmulas generales (I), (Ia) e (Ib) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos puede estar presente como un hidrato o un solvato, y están incluidos dentro de la presente invención.

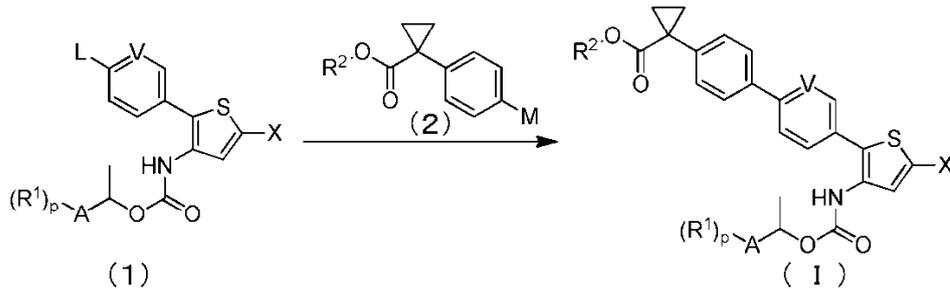
40 El compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención puede abarcar una relación no natural del isótopo en uno o más átomos constituyentes. El isótopo incluye, por ejemplo, el deuterio (<sup>2</sup>H), tritio (<sup>3</sup>H), carbono-14 (<sup>14</sup>C), flúor-18 (<sup>18</sup>F), azufre-35 (<sup>35</sup>S), o yodo-125 (<sup>125</sup>I) etc. Estos compuestos son útiles como un medicamento para el tratamiento o prevención, un reactivo para la investigación, por ejemplo, un reactivo de ensayo y un agente de diagnóstico, por ejemplo, un agente de diagnóstico de imagen in vivo. Cada variante isotópica del compuesto representado por la fórmula (I) de la presente invención está incluida dentro de la presente invención o no es radiactiva.

50 Un procedimiento general para la preparación de los compuestos de la presente invención se muestra a continuación. En un caso donde hay una estructura parcial que inhibe una reacción deseada o se somete a una reacción lateral en el procedimiento de preparación como se muestra a continuación (por ejemplo, un grupo

hidroxilo, un grupo amino, un grupo carbonilo, grupo carboxilo, un grupo amida, o un grupo tiol, etc.), el compuesto deseado puede obtenerse mediante la introducción de un grupo de protección a la estructura parcial, llevando a cabo la reacción deseada y luego la separación de dicho grupo protector. Tal reacción para introducir y quitar el grupo de protección puede llevarse a cabo según un método que se utiliza generalmente en la química orgánica sintética (por ejemplo, un método según se describe en Protective Groups in Organic Synthesis, la 4a edición, T.W.Greene, P.G.M.Wuts, John Wiley & Sons Inc., 2006, etc.) Además, cada procedimiento específico para la preparación de los compuestos de la presente invención se explicará en detalle en los siguientes ejemplos.

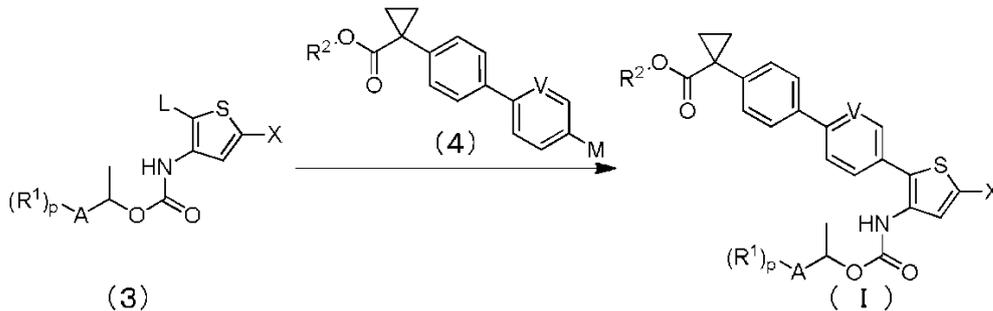
[Fórmula química 29]

Paso 1



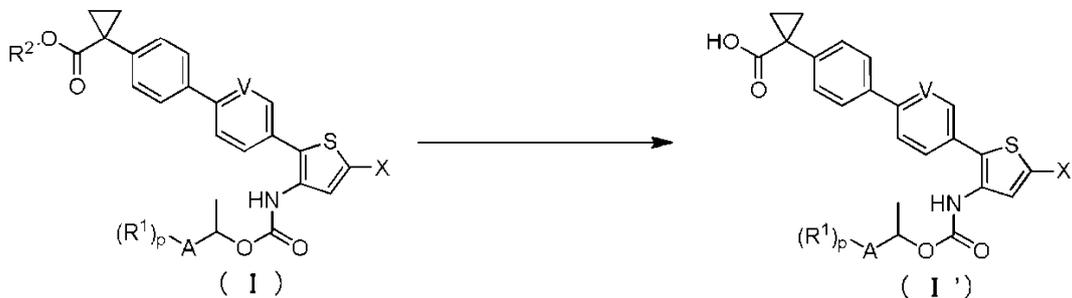
[Fórmula química 30]

Paso 2



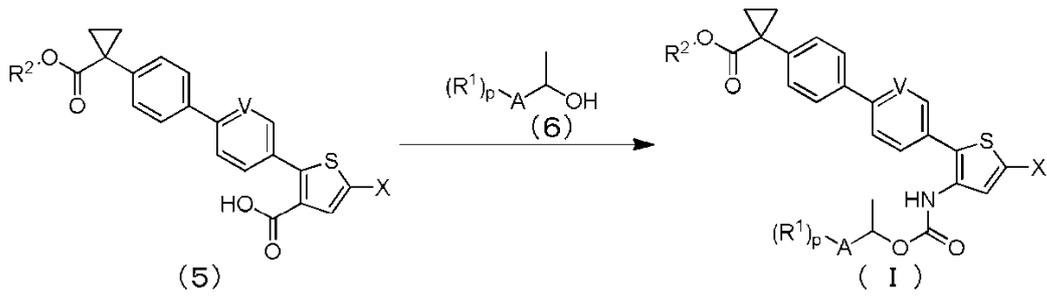
[Fórmula química 31]

Paso 3



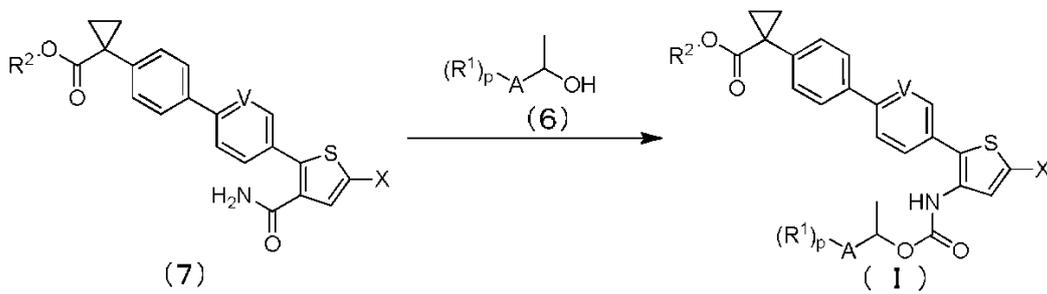
[Fórmula química 32]

Paso 4



[Fórmula química 33]

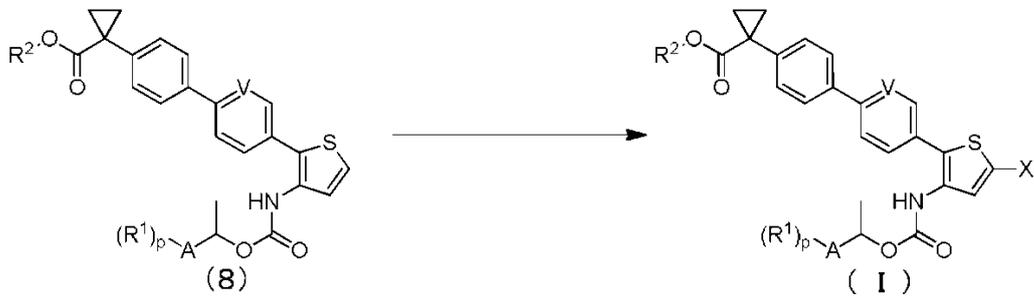
5 Paso 5



[Fórmula química 34]

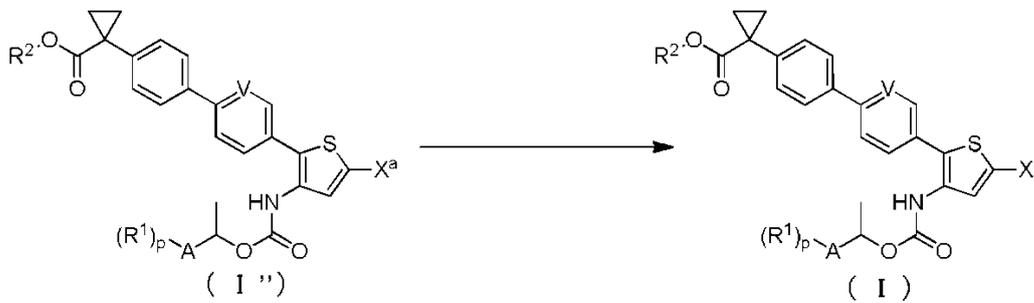
10

Paso 6



15 [Fórmula química 35]

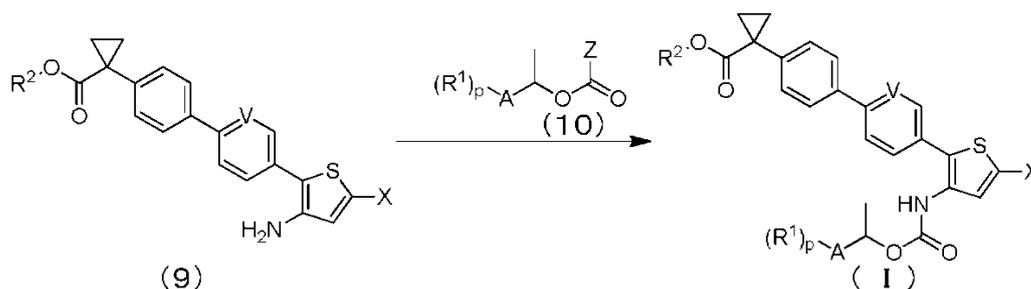
Paso 7



20

[Fórmula química 36]

Paso 8



en donde A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, V, X y p tienen los mismos significados a los dados antes. X<sup>a</sup> representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, o un átomo de yodo. L y M representan un grupo sustituyente necesario para una reacción de acoplamiento, y por ejemplo, en un caso donde L representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, o un grupo trifluorometanosulfonyloxi, etc., M representa un ácido borónico, un éster del ácido borónico, un trialkylestaño, etc. y en un caso donde L representa un ácido borónico, un éster de ácido borónico, un trialkylestaño, etc., M representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, o un grupo trifluorometanosulfonyloxi, etc. Z representa un grupo saliente como un grupo halógeno o un grupo 4-nitrofenoxi.

Aunque la elección de la ruta sintética es limitada dependiendo del tipo de X, el compuesto de la fórmula general (I) de la presente invención generalmente puede ser sintetizado a través de cualquiera de los anteriores pasos 1 a 8.

Paso 1 y paso 2: El compuesto (1) y compuesto (2), o compuesto (3) y compuesto (4) cada uno reaccionó en un solvente de la reacción en presencia de un catalizador de acoplamiento, un ligando y/o una base, por ejemplo, según un método como se describe en Tetrahedron, 58 (2002), páginas 9633-9695, etc., para sintetizar el compuesto de la fórmula general (I).

A menos que se inhiba la reacción, el solvente de la reacción no es particularmente limitado e incluye, por ejemplo, éteres como 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o tetrahydrofurano; alcoholes como el metanol o etanol; amidas como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos aromáticos como tolueno o xileno; sulfóxidos como dimetilsulfóxido; agua; o un solvente mezclado de los mismos. El solvente es preferentemente un solvente mezclado de 1,4-dioxano/agua.

El catalizador de acoplamiento incluyen un catalizador de paladio como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (O), aducto de cloruro de metileno dicloruro de [1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), dicloruro de bis (trifenilfosfina)paladio (II), (dibencilidenoacetona)dipaladio (O) o acetato de paladio (II); o un catalizador de níquel como dicloruro de bis(trifenilfosfina) níquel (II).

El ligando incluye trifenilfosfina, [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno], dibencilidenoacetona, trifenilarsina, tri(o-tolil) fosfina, tri-terc-butilfosfina o triciclohexilfosfina, etc., aunque puede estar contenido en el propio catalizador de acoplamiento.

La base incluye una sal de fluoruro como fluoruro de potasio o fluoruro de cesio; un carbonato como hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio o carbonato de talio; un hidróxido de metal tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de bario o hidróxido de talio; un fosfato como fosfato de potasio; o una amina orgánica como la trietilamina o diisopropiletilamina. La base es preferiblemente carbonato de sodio.

Paso 3: En un caso donde un compuesto donde R<sup>2</sup> en la fórmula general (I) es un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, el compuesto de la fórmula general (I) puede ser sometido a una reacción de hidrólisis en un solvente de reacción en presencia de un ácido o una base para sintetizar el compuesto de la fórmula general (I').

A menos que se inhiba la reacción, el solvente de reacción no es particularmente limitado e incluye, por ejemplo, alcoholes tales como metanol, etanol o isopropilalcohol; éteres como tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano; agua; o un solvente mezclado de los mismos. El solvente preferiblemente es un solvente mezclado de isopropilalcohol/agua o isopropilalcohol/tetrahydrofurano/agua.

El ácido o la base incluye un ácido inorgánico como el ácido clorhídrico o ácido sulfúrico; un ácido orgánico como el ácido acético o ácido trifluoroacético; un ácido sulfónico como el ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, o ácido p-toluenosulfónico; un hidróxido de metal alcalino como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; o un carbonato de metal alcalino como carbonato de potasio o carbonato de sodio y preferiblemente es una base y más preferiblemente hidróxido de litio o hidróxido de sodio.

Paso 4: El compuesto (5) puede ser sometido a una reacción de reordenamiento de Curtius en un solvente de reacción o sin solvente mediante el compuesto (6), difenilfosforil azida y una base para sintetizar el compuesto de la

fórmula general (I), por ejemplo, según un método según se describe en Journal of the American Chemical Society, 94 (1972), páginas 6203-6205, etc.

5 A menos que se inhiba la reacción, el solvente de la reacción no es particularmente limitado e incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos como el tolueno o xileno; o amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidona. Preferentemente es tolueno.

La base incluye aminas orgánicas como la trietilamina o diisopropiletilamina y preferentemente es trietilamina.

10 Paso 5: El compuesto (7) puede ser sometido a una reacción de reordenamiento de Hofmann en un solvente de reacción o sin solvente, en la presencia o ausencia de una base, mediante el uso del compuesto (6) y/o un agente oxidante para sintetizar el compuesto de la fórmula general (I), por ejemplo, según un método tal como se describe en Organic Synthesis, 66 (1988), páginas 132-137, etc.

15 A menos que se inhiba la reacción, el solvente de la reacción no es particularmente limitada e incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos como el tolueno o el xileno; amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, o 1-metil-2-pirrolidona; haluros de alquilo como cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano; haluros de hidrocarburos aromáticos como el clorobenceno o 1,2-diclorobenceno; o nitrilos como acetonitrilo o propionitrilo. Preferentemente es tolueno.

20 La base incluye aminas orgánicas como la trietilamina o diisopropiletilamina; o piridinas como piridina, 2,6-lutidina o 4-picolina. Es preferentemente piridina.

25 El agente oxidante incluye un compuesto de yodo de alta valencia tal como [bis(acetoxi)yodo]benceno, [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno o yodosilbenceno, y es preferiblemente [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno.

30 Paso 6: El compuesto (8) puede ser halogenado en un solvente de reacción, utilizando un agente de halogenación para sintetizar el compuesto de la fórmula general (I), por ejemplo, según un método según se describe en Tetrahedron, 64 (2008), páginas 9733-9737, o Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 21 (2011), páginas 528-530, etc.

35 A menos que se inhiba la reacción, el solvente de la reacción no es particularmente limitado e incluye, por ejemplo, haluros de alquilo como cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano; éteres como 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o tetrahidrofurano; alcoholes como el metanol o etanol; nitrilos como acetonitrilo o propionitrilo; amidas como N,N-dimetilformamida, N, N-dimetilacetamida, o 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos aromáticos como el tolueno o el xileno; hidrocarburos tales como hexano, ciclohexano o heptano; ácidos orgánicos como el ácido acético o ácido trifluoroacético; agua; o un solvente mezclado de los mismos. Preferiblemente es N,N-dimetilformamida.

40 El agente de halogenación incluye yodo, N-yodosuccinimida, bromo, N-bromosuccinimida, 1,2-dibromoetano, 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetrafluoroetano, cloro, N-bromosuccinimida, difluoruro de xenón, N-fluorodibencenosulfonamida o N-fluoro-N'-(clorometil) trietildiamina bis(tetrafluoroborato), etc.

45 El compuesto (8) se puede convertir en un anión en un solvente de reacción mediante el uso de una base y posteriormente tratarse con un agente de halogenación para sintetizar el compuesto de la fórmula general (I), por ejemplo, según un método según se describe en Tetrahedron Letters, 51 (2010), páginas 4526-4529, o Journal of Medicinal Chemistry, 54 (2011), páginas 2687-2700, etc.

50 A menos que se inhiba la reacción, el solvente de la reacción no es particularmente limitado e incluye, por ejemplo, éteres como el tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dietiléter o 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos tales como hexano, ciclohexano o heptano; o un solvente mezclado de los mismos.

55 La base incluye alquil litio como n-butil litio, sec-butil litio o terc-butil litio; amidas de litio como la amida de litio diisopropilo o 2,2,6,6-tetrametilpiperidida del litio; reactivos de Grignard como bromuro de etilmagnesio, cloruro de etilmagnesio, cloruro de isopropilmagnesio o cloruro de fenilmagnesio; amidas de magnesio como el cloruro de magnesio diisopropil amida o 2,2,6,6-tetrametilpiperidina cloruro de magnesio; o bases de disilazano como 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano de litio, o 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazano de potasio.

60 El agente de halogenación incluye yodo, N-yodosuccinimida, bromo, N-bromosuccinimida, tetrabromuro de carbono, 1,2-dibromoetano, 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetrafluoroetano, cloro, N-clorosuccinimida, tetracloruro de carbono, difluoruro de xenón, N-fluorodibencenosulfonamida o N-fluoro-N'-(clorometil) trietilenodiaminabis(tetrafluoroborato), etc.

65 Paso 7: En el compuesto de la fórmula general (I''), el grupo halógeno X<sup>a</sup> puede sometido a un intercambio de halógeno de metal en un solvente de reacción y posteriormente tratado con un agente de halogenación para sintetizar el compuesto de la fórmula general (I), por ejemplo, según un método según se describe en Angewandte Chemie - Edición internacional, 49 (2010), páginas 2215-2218.

A menos que se inhiba la reacción, el solvente de reacción no es particularmente limitado e incluye, por ejemplo, éteres como el tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dietiléter o 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos como n-hexano ciclohexano; haluros de alquilo como el cloruro de metileno; o un solvente mezclado de los mismos.

5 La base incluye alquil litios como n-butil litio, sec-butil litio o terc-butil litio; o reactivos de Grignard como bromuro de etilmagnesio, cloruro de etilmagnesio, cloruro de isopropilmagnesio o cloruro de fenilmagnesio.

10 El agente de halogenación incluye yodo, N-yodo-succinimida, bromo, N-bromo succinimida, tetrabromuro de carbono, 1,2-dibromoetano, 1,2-dibromo-1,1,2,2-tetrafluoroetano, cloro, N-clorosuccinimida, tetracloruro de carbono, difluoruro de xenón, N-fluorodibencenosulfonamida o N-fluoro-N'-(clorometil)trietilendiamina bis(tetrafluoroborato), etc.

15 Paso 8: El compuesto (9) y el compuesto (10) puede reaccionar con un solvente de reacción en presencia o ausencia de una base para sintetizar el compuesto de la fórmula general (I), por ejemplo, según el método descrito en *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 11 (2001), páginas 9-12, etc.

20 A menos que se inhiba la reacción, el solvente de reacción no es particularmente limitado e incluye, por ejemplo, ésteres de acetato tales como acetato de etilo o acetato de isopropilo; hidrocarburos halogenados como cloruro de metileno, 1,2-dicloroetano; éteres como 1,4-dioxano o 1,2-dimetoxietano; cetonas como la acetona, metiletilcetona o metilisobutilcetona; hidrocarburos aromáticos como el tolueno o el xileno; nitrilos como acetonitrilo o propionitrilo; amidas como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, o 1-metil-2-pirrolidona; alcoholes como el metanol, etanol o alcohol isopropílico; agua; o un solvente mezclado de los mismos.

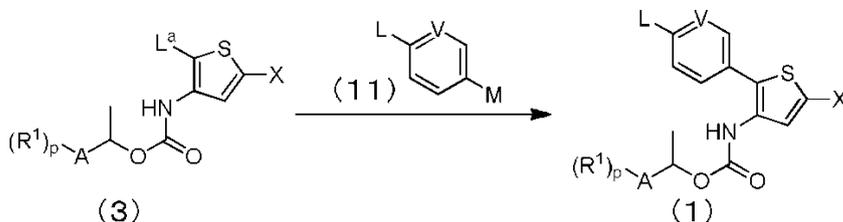
25 La base incluye bases orgánicas como la trietilamina o diisopropiletilamina; piridinas como piridina, 4-picolina o 2,6-lutidina; hidróxidos de metal alcalinos como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio; o sales de carbonato de metal alcalino como hidrógenocarbonato de sodio, carbonato de sodio o carbonato de potasio.

30 Un procedimiento general para la preparación de un intermedio sintético de los compuestos de la presente invención se explica a continuación. En un caso donde hay una estructura parcial en el compuesto que inhibe una reacción deseada o se somete a una reacción lateral en el procedimiento de preparación como se muestra a continuación (por ejemplo, un grupo hidroxilo, un grupo amino, un grupo carbonilo, grupo carboxilo, un grupo amida, o un grupo tiol, etc.), el compuesto deseado puede obtenerse mediante la introducción de un grupo de protección a la estructura parcial, llevando a cabo la reacción deseada y luego la separación de dicho grupo protector. Tal reacción para introducir y quitar el grupo de protección puede llevarse a cabo según un método que se utiliza generalmente en la química orgánica sintética (por ejemplo, un método según se describe en *Protective Groups in Organic Synthesis*, la 4a edición, T.W.Greene, P.G.M.Wuts, John Wiley & Sons Inc., 2006, etc.). Además, cada procedimiento específico para la preparación del intermedio sintético de los compuestos de la presente invención se explicará en detalle en los siguientes ejemplos.

40 Además, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, V, X, X<sup>a</sup>, p, L, M, y Z en la siguiente ruta sintética representan los mismos significados como se mencionó antes. L<sup>a</sup> representa el mismo significado como L.

[Fórmula química 37]

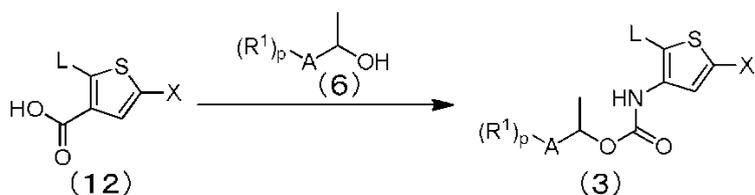
45 Paso 9



50 Paso 9: El compuesto (3) y el compuesto (11) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 1 para sintetizar el compuesto (1).

[Fórmula química 38]

55 Paso 10

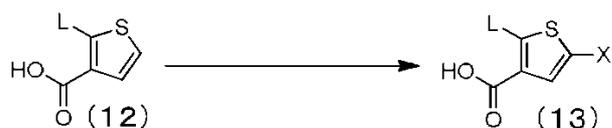


Paso 10: El compuesto (12) y el compuesto (6) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 4 para sintetizar el compuesto (3).

5

[Fórmula química 39]

Paso 11



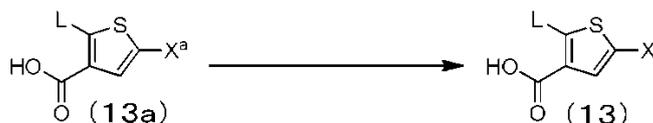
10

Paso 11: El compuesto (12) se puede tratar de la misma manera que en el paso 6 para sintetizar el compuesto (13).

[Fórmula química 40]

15

Paso 12

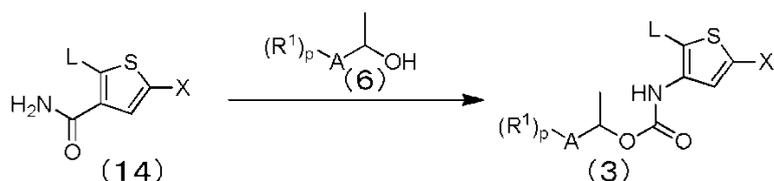


20

Paso 12: El compuesto (13a) se puede tratar de la misma manera que en el paso 7 para sintetizar el compuesto (13).

[Fórmula química 41]

25 Paso 13



30

Paso 13: El compuesto (14) y el compuesto (6) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 5 para sintetizar el compuesto (3).

[Fórmula química 42]

Paso 14

35

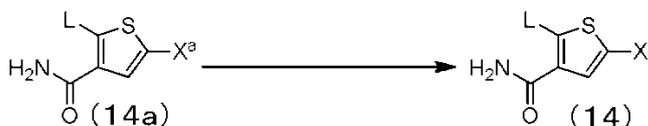


40

Paso 14: El compuesto (15) se puede tratar de la misma manera que en el paso 6 para sintetizar el compuesto (14).

[Fórmula química 43]

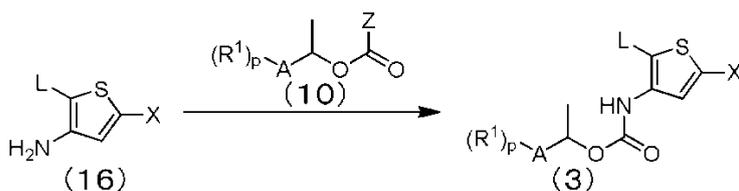
Paso 15



5 Paso 15: El compuesto (14a) se puede tratar de la misma manera que en el paso 7 para sintetizar el compuesto (14).

[Fórmula química 44]

10 Paso 16



15 Paso 16: El compuesto (16) y el compuesto (10) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 8 para sintetizar el compuesto (3).

[Fórmula química 45]

20 Paso 17



Paso 17: El compuesto (17) se puede tratar de la misma manera que en el paso 6 para sintetizar el compuesto (16).

25 [Fórmula química 46]

Paso 18



30 Paso 18: El compuesto (16a) se puede tratar de la misma manera que en el paso 7 para sintetizar el compuesto (16).

[Fórmula química 47]

35 Paso 19



40 Paso 19: El compuesto (18) se puede tratar de la misma manera que en el paso 6 para sintetizar el compuesto (3).

[Fórmula química 48]

Paso 20



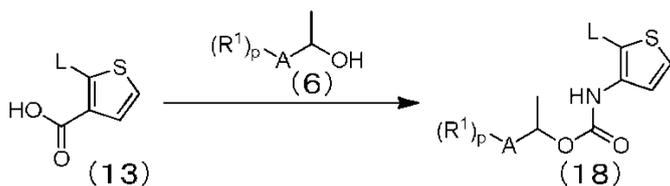
5

Paso 20: El compuesto (3a) se puede tratar de la misma manera que en el paso 7 para sintetizar el compuesto (3).

[Fórmula química 49]

10

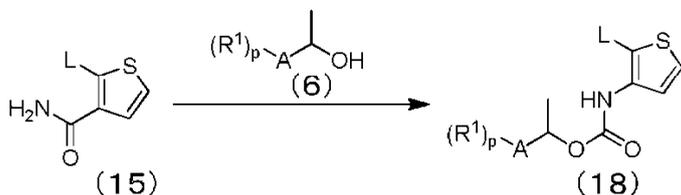
Paso 21



15 Paso 21: El compuesto (13) y el compuesto (6) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 4 para sintetizar el compuesto (18).

[Fórmula química 50]

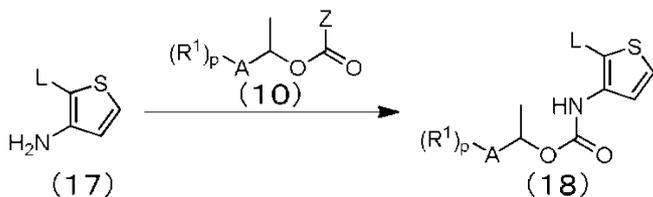
20 Paso 22



25 Paso 22: El compuesto (15) y el compuesto (6) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 5 para sintetizar el compuesto (18).

[Fórmula química 51]

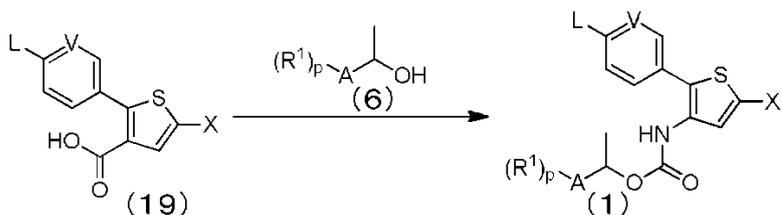
30 Paso 23



35 Paso 23: El compuesto (17) y el compuesto (10) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 8 para sintetizar el compuesto (18).

[Fórmula química 52]

Paso 24

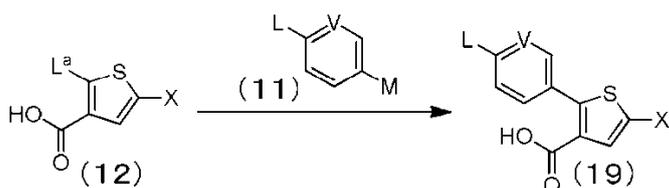


Paso 24: El compuesto (19) y el compuesto (6) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 4 para sintetizar el compuesto (1).

5

[Fórmula química 53]

Paso 25

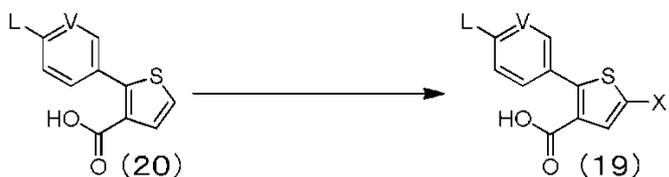


10

Paso 25: El compuesto (12) y el compuesto (11) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 1 para sintetizar el compuesto (19).

15 [Fórmula química 54]

Paso 26



20

Paso 26: El compuesto (20) se puede tratar de la misma manera que en el paso 6 para sintetizar el compuesto (19).

[Fórmula química 55]

25 Paso 27

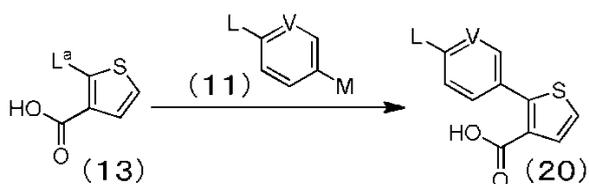


30 Paso 27: El compuesto (19a) se puede tratar de la misma manera que en el paso 7 para sintetizar el compuesto (19).

[Fórmula química 56]

Paso 28

35

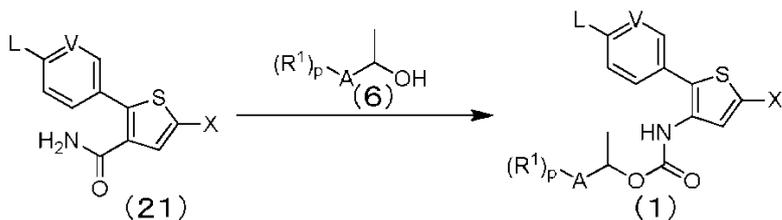


Paso 28: El compuesto (13) y el compuesto (11) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 1 para sintetizar el compuesto (20).

5

[Fórmula química 57]

Paso 29

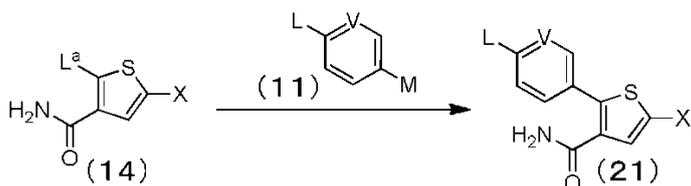


10

Paso 29: El compuesto (21) y el compuesto (6) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 5 para sintetizar el compuesto (1).

15 [Fórmula química 58]

Paso 30



20

Paso 30: El compuesto (14) y el compuesto (11) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 1 para sintetizar el compuesto (21).

[Fórmula química 59]

25

Paso 31



30 Paso 31: El compuesto (22) se puede tratar de la misma manera que en el paso 6 para sintetizar el compuesto (21).

[Fórmula química 60]

Paso 32

35

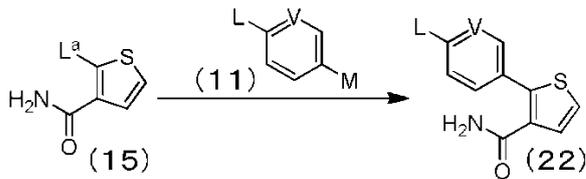


Paso 32: El compuesto (21a) se puede tratar de la misma manera que en el paso 7 para sintetizar el compuesto (21).

5

[Fórmula química 61]

Paso 33



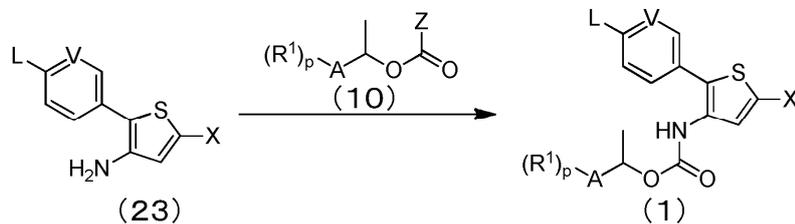
10

Paso 33: El compuesto (15) y el compuesto (11) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 1 para sintetizar el compuesto (22).

15

[Fórmula química 62]

Paso 34



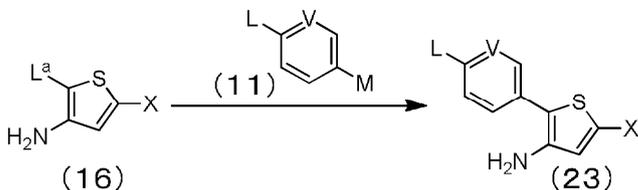
20

Paso 34: El compuesto (23) y el compuesto (10) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 8 para sintetizar el compuesto (1).

[Fórmula química 63]

25

Paso 35



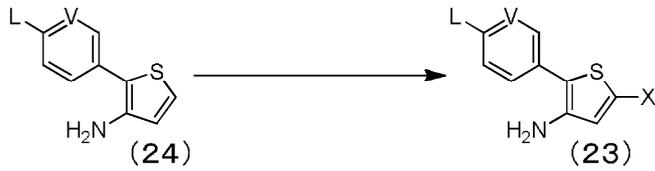
30

Paso 35: El compuesto (16) y el compuesto (11) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 1 para sintetizar el compuesto (23).

[Fórmula química 64]

35

Paso 36



Paso 36: El compuesto (24) se puede tratar de la misma manera que en el paso 6 para sintetizar el compuesto (23).

5 [Fórmula química 65]

Paso 37

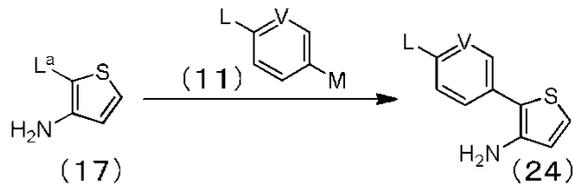


10 Paso 37: El compuesto (23a) se puede tratar de la misma manera que en el paso 7 para sintetizar el compuesto (23).

[Fórmula química 66]

15

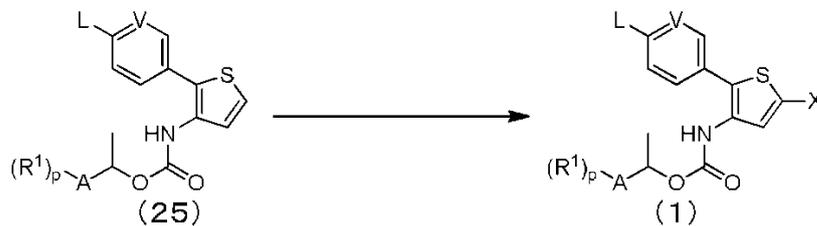
Paso 38



20 Paso 38: El compuesto (17) y el compuesto (11) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 1 para sintetizar el compuesto (24).

[Fórmula química 67]

25 Paso 39



Paso 39: El compuesto (25) se puede tratar de la misma manera que en el paso 6 para sintetizar el compuesto (1).

30 [Fórmula química 68]

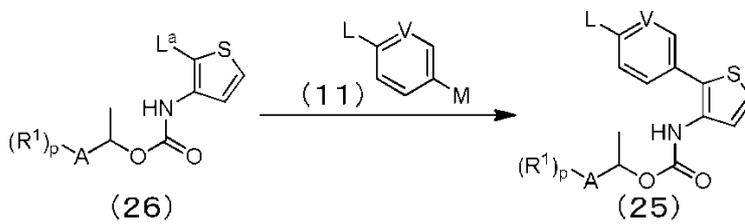
Paso 40



Paso 40: El compuesto (1a) se puede tratar de la misma manera que en el paso 7 para sintetizar el compuesto (1).

5 [Fórmula química 69]

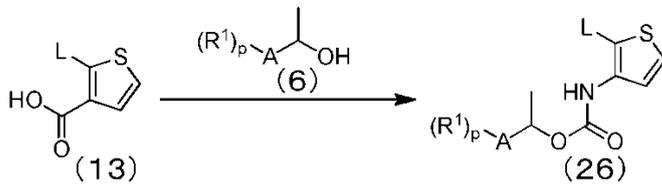
Paso 41



10 Paso 41: El compuesto (26) y el compuesto (11) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 1 para sintetizar el compuesto (25).

[Fórmula química 70]

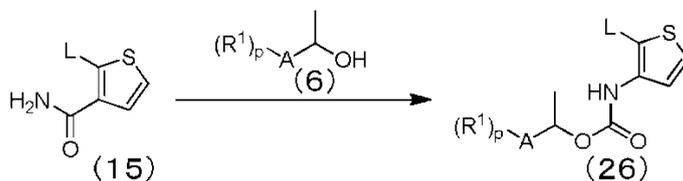
15 Paso 42



20 Paso 42: El compuesto (13) y el compuesto (6) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 4 para sintetizar el compuesto (26).

[Fórmula química 71]

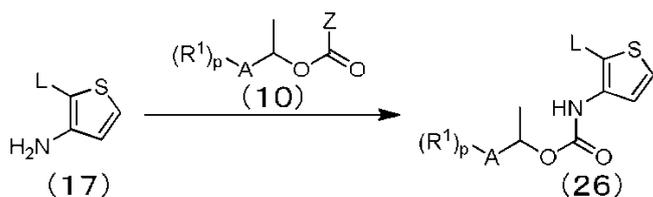
25 Paso 43



30 Paso 43: El compuesto (15) y el compuesto (6) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 5 para sintetizar el compuesto (26).

[Fórmula química 72]

35 Paso 44

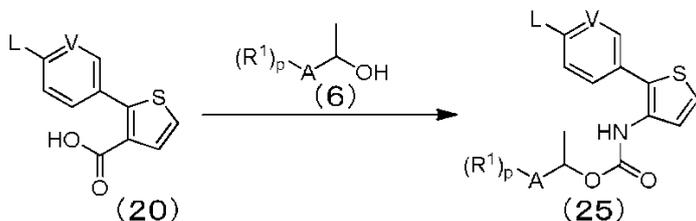


Paso 44: El compuesto (17) y el compuesto (10) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 8 para sintetizar el compuesto (26).

5

[Fórmula química 73]

Paso 45

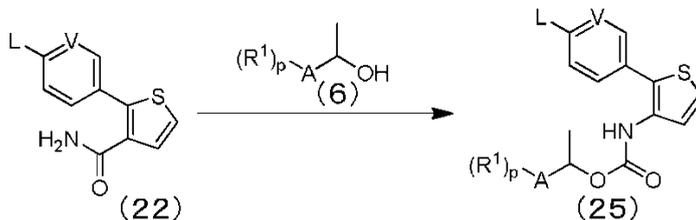


10

Paso 45: El compuesto (20) y el compuesto (6) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 4 para sintetizar el compuesto (25).

15 [Fórmula química 74]

Paso 46



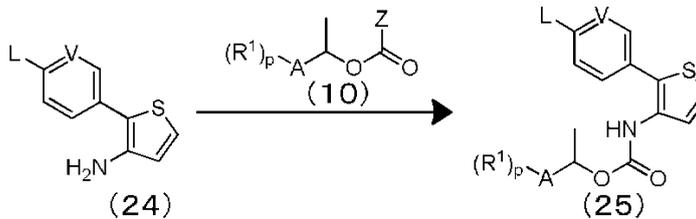
20

Paso 46: El compuesto (22) y el compuesto (6) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 5 para sintetizar el compuesto (25).

[Fórmula química 75]

25

Paso 47



30

Paso 47: El compuesto (24) y el compuesto (10) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 8 para sintetizar el compuesto (25).

[Fórmula química 76]

35 Paso 48



Paso 48: El compuesto (28) puede reaccionar con un solvente de reacción en presencia de un catalizador de paladio, un ligando, un reactivo de ácido borónico y/o una base para sintetizar el compuesto (4), por ejemplo, según un método según se describe en Journal of the American Chemical Society, 129 (2007), páginas 4595-4605, etc.  $L^b$  representa un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, o un grupo trifluorometanosulfonilo, etc., y  $M^a$  representa un ácido borónico, o un éster del ácido borónico, etc.

A menos que se inhiba la reacción, el solvente de reacción no es particularmente limitado e incluye, por ejemplo, éteres como 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano o tetrahydrofurano; amidas tal como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1-metil-2-pirrolidona; hidrocarburos aromáticos como el tolueno o xileno; sulfóxidos como dimetilsulfóxido; agua; o un solvente mezclado de los mismos. Es preferiblemente 1,4-dioxano.

El catalizador de paladio incluye tetrakis(trifenilfosfina)paladio (OH), aducto de cloruro de metileno dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (O), o acetato de paladio (II), etc. Preferiblemente es aducto de cloruro de metileno dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno] paladio (II).

El ligando incluye trifenilfosfina, [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno], dibencilidenoacetona, trifenilarsina, tri(o-tolil) fosfina, tri-terc-butilfosfina o triciclohexilfosfina, etc., aunque puede estar contenido en el propio catalizador de acoplamiento.

El reactivo ácido borónico incluye 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'bi(1,3,2-dioxaborolano), 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, etc.

La base incluye acetato de potasio, acetato de sodio, etc.

Además, en el compuesto (28) en donde  $L^b$  representa un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo, el grupo halógeno  $L^b$  puede ser sometido a un intercambio de halógeno de metal en un solvente de reacción, mediante el uso de una base y luego se trató con un agente de ácido borónico para sintetizar el compuesto (4), por ejemplo, según un método según se describe en Angewandte Chemie - Edición internacional, 45 (2006), páginas 1404-1408, etc.

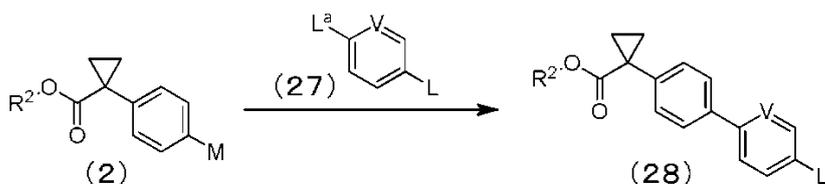
A menos que se inhiba la reacción, el solvente de la reacción no es particularmente limitado e incluye, por ejemplo, éteres como el tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, dietiléter o 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos tales como hexano, ciclohexano o heptano; o un solvente mezclado de los mismos.

La base incluye alquil litios como n-butil litio, sec-butil litio o terc-butil litio; o reactivos de Grignard como bromuro de etilmagnesio, cloruro de etilmagnesio, cloruro de isopropilmagnesio o cloruro de fenilmagnesio.

El reactivo ácido borónico incluye trimetil borato, trisopropil borato, borato de trihexadecilo, o 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, etc.

[Fórmula química 77]

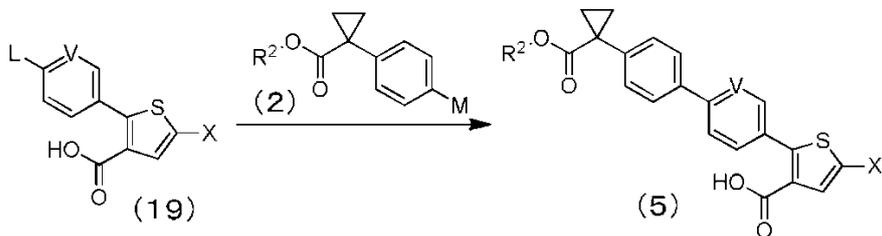
#### Paso 49



Paso 49: El compuesto (2) y el compuesto (27) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 1 para sintetizar el compuesto (28).

[Fórmula química 78]

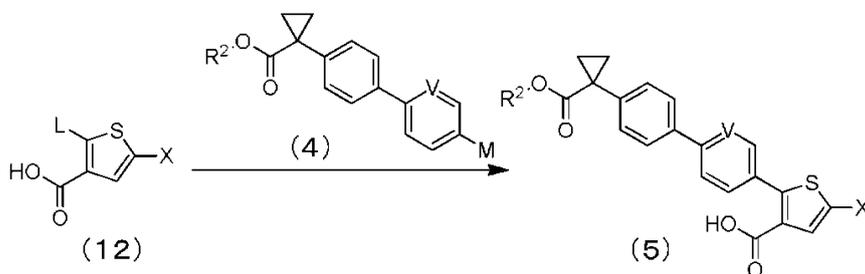
Paso 50



5 Paso 50: El compuesto (19) y el compuesto (2) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 1 para sintetizar el compuesto (5).

[Fórmula química 79]

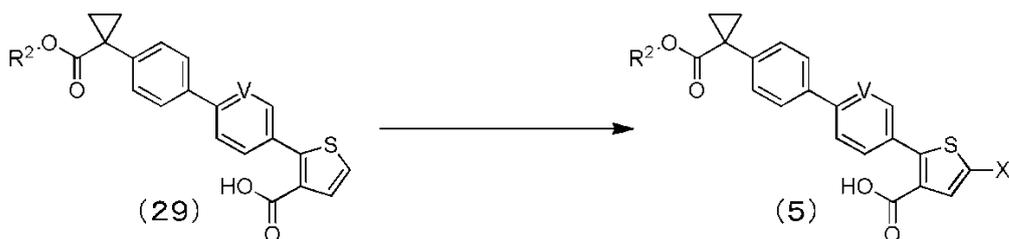
10 Paso 51



15 Paso 51: El compuesto (12) y el compuesto (4) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 1 para sintetizar el compuesto (5).

[Fórmula química 80]

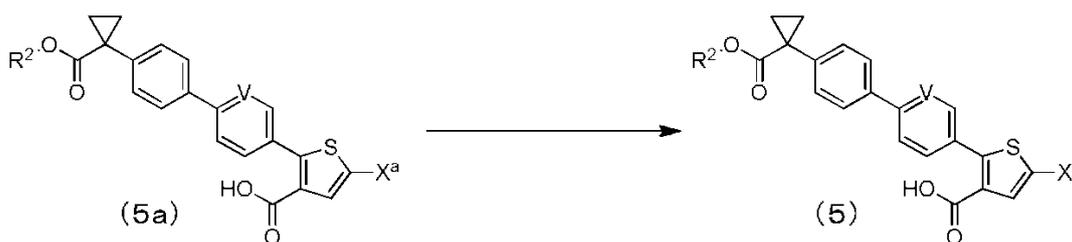
20 Paso 52



Paso 52: El compuesto (29) se puede tratar de la misma manera que en el paso 6 para sintetizar el compuesto (5).

25 [Fórmula química 81]

Paso 53

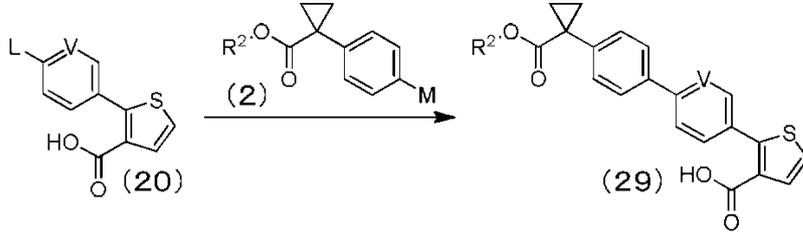


30 Paso 53: El compuesto (5a) se puede tratar de la misma manera que en el paso 7 para sintetizar el compuesto (5).

[Fórmula química 82]

Paso 54

5

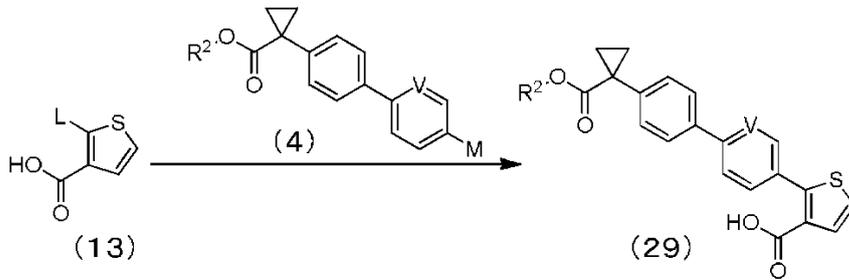


Paso 54: El compuesto (20) y el compuesto (2) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 1 para sintetizar el compuesto (29).

10

[Fórmula química 83]

Paso 55



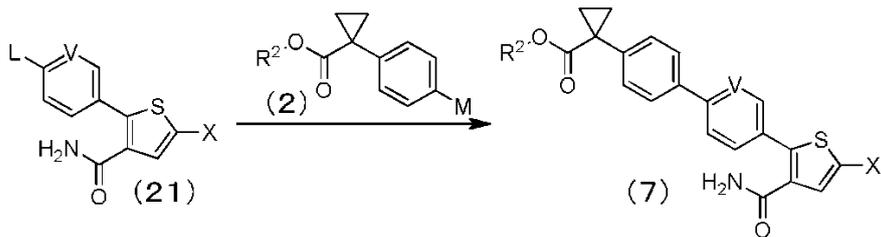
15

Paso 55: El compuesto (13) y el compuesto (4) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 1 para sintetizar el compuesto (29).

20

[Fórmula química 84]

Paso 56



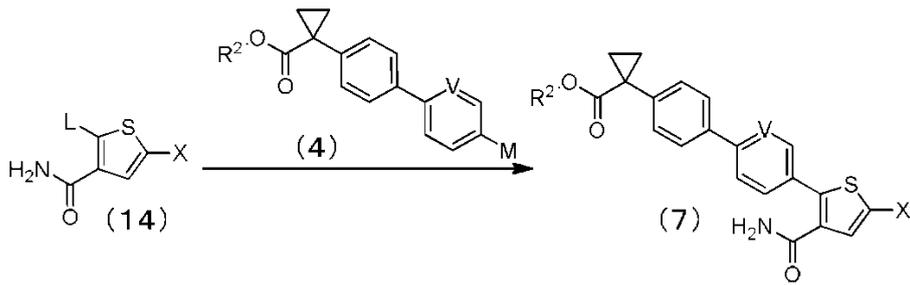
25

Paso 56: El compuesto (21) y el compuesto (2) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 1 para sintetizar el compuesto (7).

30

[Fórmula química 85]

Paso 57

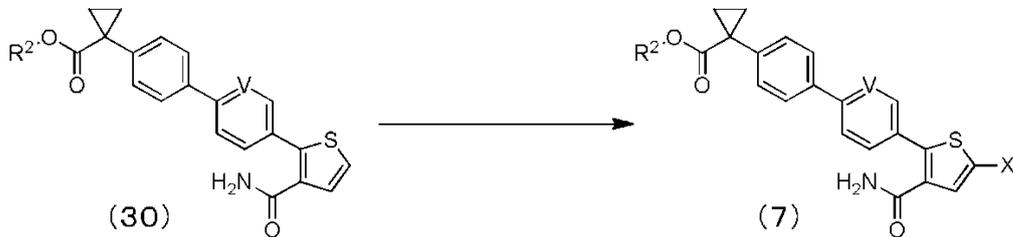


Paso 57: El compuesto (14) y el compuesto (4) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 1 para sintetizar el compuesto (7).

5

[Fórmula química 86]

Paso 58



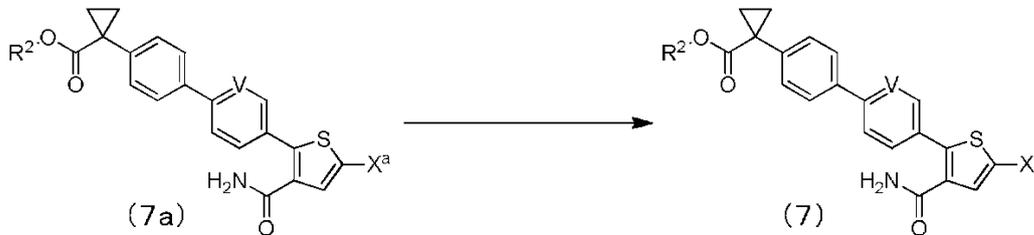
10

Paso 58: El compuesto (30) se puede tratar de la misma manera que en el paso 6 para sintetizar el compuesto (7).

[Fórmula química 87]

15

Paso 59



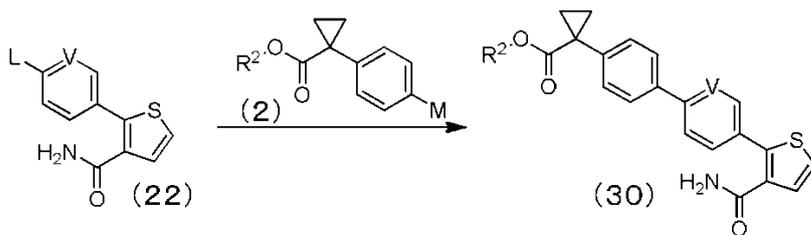
20

Paso 59: El compuesto (7a) se puede tratar de la misma manera que en el paso 7 para sintetizar el compuesto (7).

[Fórmula química 88]

Paso 60

25

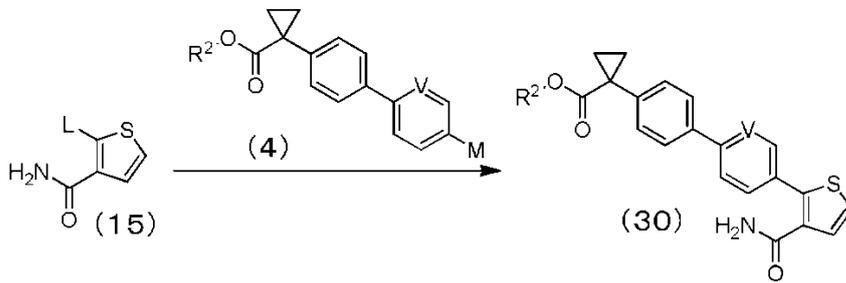


Paso 60: El compuesto (22) y el compuesto (2) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 1 para sintetizar el compuesto (30).

30

[Fórmula química 89]

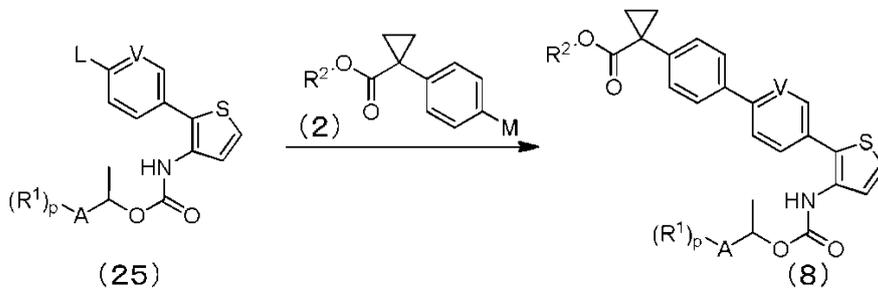
Paso 61



- 5 Paso 61: El compuesto (15) y el compuesto (4) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 1 para sintetizar el compuesto (30).

[Fórmula química 90]

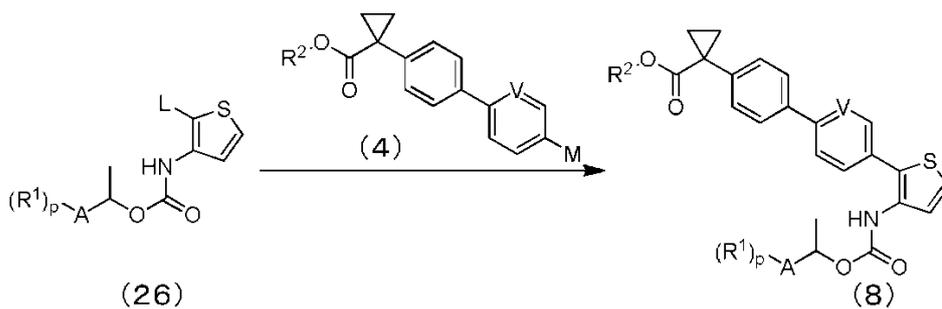
10 Paso 62



- 15 Paso 62: El compuesto (25) y el compuesto (2) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 1 para sintetizar el compuesto (8).

[Fórmula química 91]

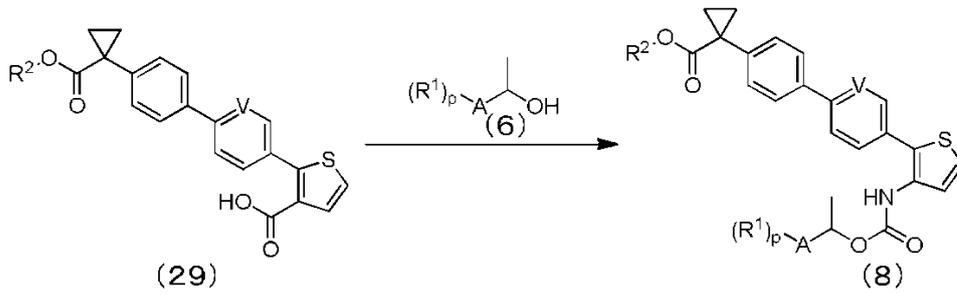
20 Paso 63



- 25 Paso 63: El compuesto (26) y el compuesto (4) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 1 para sintetizar el compuesto (8).

[Fórmula química 92]

Paso 64

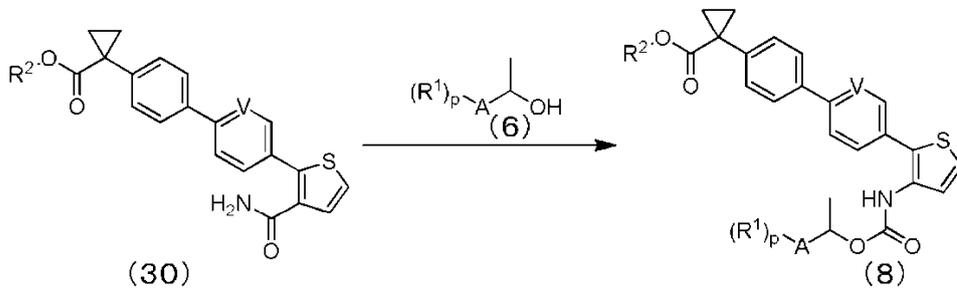


Paso 64: El compuesto (29) y el compuesto (6) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 4 para sintetizar el compuesto (8).

5

[Fórmula química 93]

Paso 65

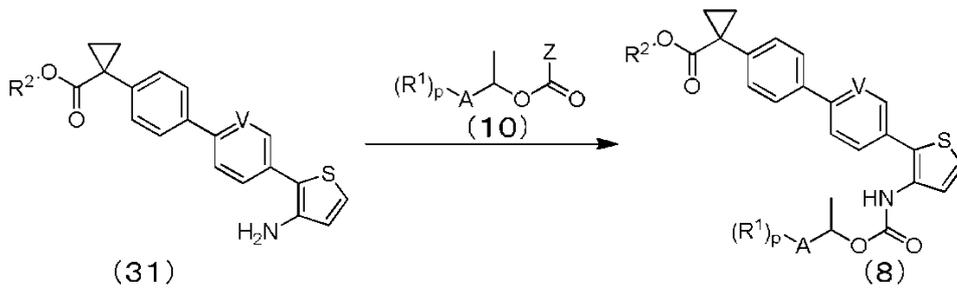


10

Paso 65: El compuesto (30) y el compuesto (6) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 5 para sintetizar el compuesto (8).

15 [Fórmula química 94]

Paso 66



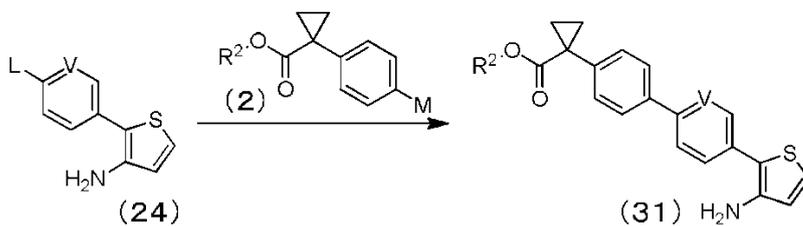
20

Paso 66: El compuesto (31) y el compuesto (10) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 8 para sintetizar el compuesto (8).

[Fórmula química 95]

25

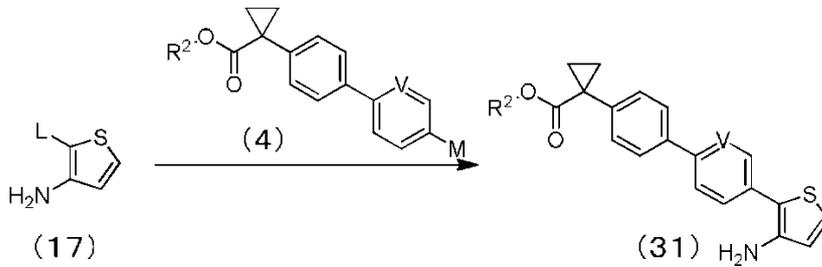
Paso 67



Paso 67: El compuesto (24) y el compuesto (2) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 1 para sintetizar el compuesto (31).

5 [Fórmula química 96]

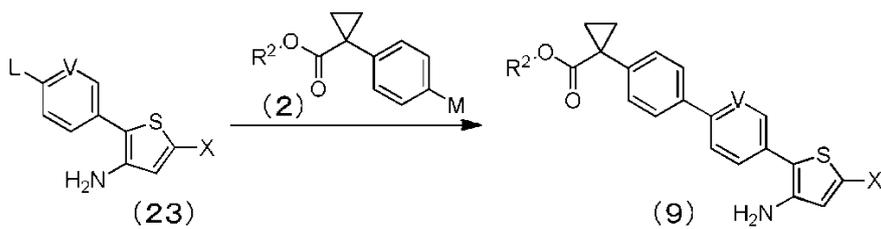
Paso 68



10 Paso 68: El compuesto (17) y el compuesto (4) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 1 para sintetizar el compuesto (31).

15 [Fórmula química 97]

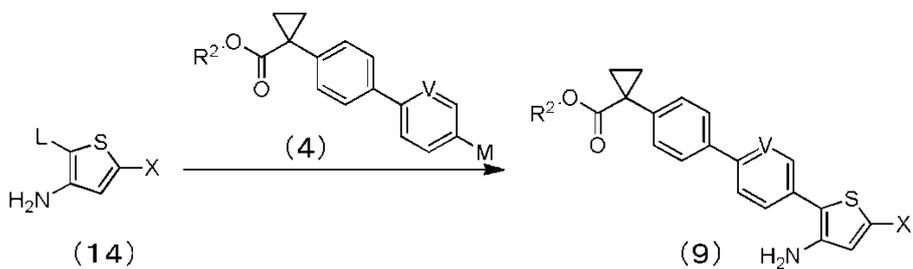
Paso 69



20 Paso 69: El compuesto (23) y el compuesto (2) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 1 para sintetizar el compuesto (9).

[Fórmula química 98]

25 Paso 70

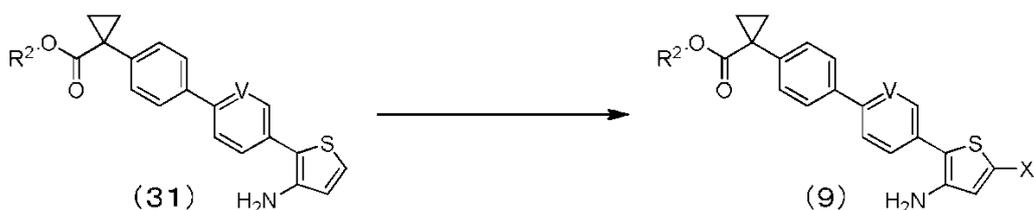


30 Paso 70: El compuesto (14) y el compuesto (4) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 1 para sintetizar el compuesto (9).

[Fórmula química 99]

Paso 71

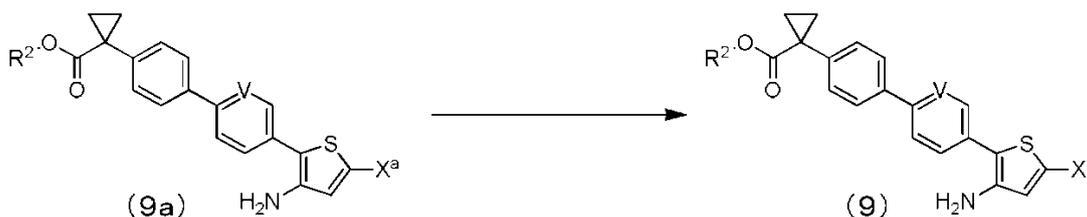
35



Paso 71: El compuesto (31) se puede tratar de la misma manera que en el paso 6 para sintetizar el compuesto (9).

5 [Fórmula química 100]

Paso 72



10 Paso 72: El compuesto (9a) se puede tratar de la misma manera que en el paso 7 para sintetizar el compuesto (9).

[Fórmula química 101]

15 Paso 73



20 Paso 73: El compuesto (6) puede reaccionar con un compuesto carbonilo en un solvente de reacción en presencia o ausencia de una base para sintetizar el compuesto (10), por ejemplo, según un método que se describe en Journal of Medicinal Chemistry, 42 (1999), páginas 941-946, o Journal de Organic Chemistry, 60 (1995), páginas 730-734, etc.

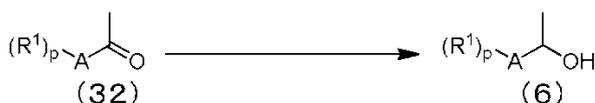
25 A menos que se inhiba la reacción, el solvente de reacción no es particularmente limitado e incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos como el tolueno o el xileno; hidrocarburos halogenados como el cloruro de metileno o 1,2-dicloroetano; éteres como el tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, dietiléter o 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos como n-hexano o ciclohexano; o nitrilos como acetonitrilo o propionitrilo.

30 La base incluye aminas orgánicas como la trietilamina o diisopropiletilamina; piridinas como piridina, 2,6-lutidina o 4-picolina.

El compuesto carbonilo incluye fosgeno difosgeno trifosgeno, bromuro de bromoformilo, carbonildiimidazol, o 4-nitrofenil cloroformiato, etc.

35 [Fórmula química 102]

Paso 74



40 Paso 74: El compuesto (32) puede reducirse con un agente reductor en un solvente de reacción para sintetizar el compuesto (6), por ejemplo, según un método según se describe en Tetrahedron Letters, 47 (2006), páginas 5261-5264, etc.

45 A menos que se inhiba la reacción, el solvente de la reacción no es particularmente limitado e incluye, por ejemplo,

hidrocarburos aromáticos como el tolueno o el xileno; éteres como el tetrahidrofurano, 1, 4-dioxano, dietiléter o 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos como n-hexano ciclohexano; alcoholes como el metanol, etanol o isopropilalcohol; agua; o un solvente mezclado de los mismos.

- 5 El agente de reducción incluye borohidruros como borohidruro de litio, borohidruro de sodio, borohidruro de potasio o trimetoxi borohidruro de sodio; o hidruros de aluminio tales como hidruro del aluminio del litio, hidruro del aluminio de sodio, hidruro de diisobutilaluminio o trimetoxi hidruro de aluminio litio.

Además, un compuesto ópticamente activo (6) puede ser sintetizado usando (R)- o (S)-5,5-difenil-2-metil-3,4-propano-1,3,2-oxazaborolidina etc., por ejemplo, según un método tal como se describe en el Journal of Organic Chemistry, 56 (1991), páginas 763-769, etc.

[Fórmula química 103]

15 Paso 75



20 Paso 75: El compuesto (33) puede ser metilado con un agente de metilación en un solvente de reacción para sintetizar el compuesto (6), por ejemplo, según un método que se describe en el Journal of Medicinal Chemistry, 51 (2008), páginas 282-297, etc.

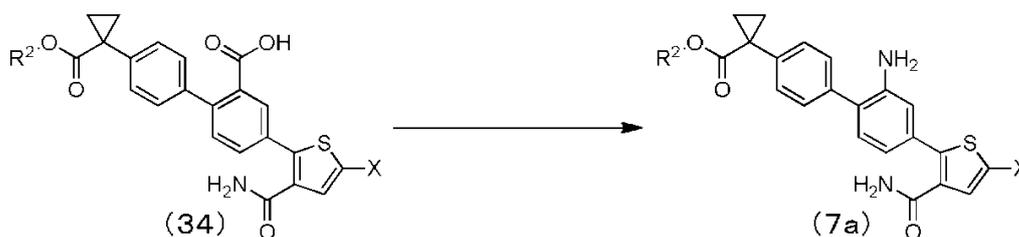
A menos que se inhíba la reacción, el solvente de la reacción no es particularmente limitado e incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos como el tolueno o el xileno; éteres como el tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dietiléter o 1,2-dimetoxietano; hidrocarburos como n-hexano o ciclohexano; o un solvente mezclado de los mismos.

El agente de metilación incluye reactivos de metilo Grignard, tales como cloruro de metilmagnesio, bromuro de metilmagnesio o yoduro de metilmagnesio; metil litio, dimetil zinc, o trimetilaluminio, etc.

30 Además, un compuesto ópticamente activo (6) puede ser sintetizado usando un complejo de (2R)- o (2S)-3-exo-(dimetilamino)isonorbornenol, o (R, R)- o (S,S)-6,6'-{(1E,1'E)-[ciclohexano-1,2-diilbis(azanililideno)]bis(metanililideno)}bis(2,4-di-terc-butilfenol) con cloruro de cromo (I), etc., por ejemplo, según un método según se describe en Tetrahedron, 55 (1999), páginas 3605-3614, o Journal of the American Chemical Society, 128 (2006), páginas 4940-4941, etc.

35 [Fórmula química 104]

Paso 76



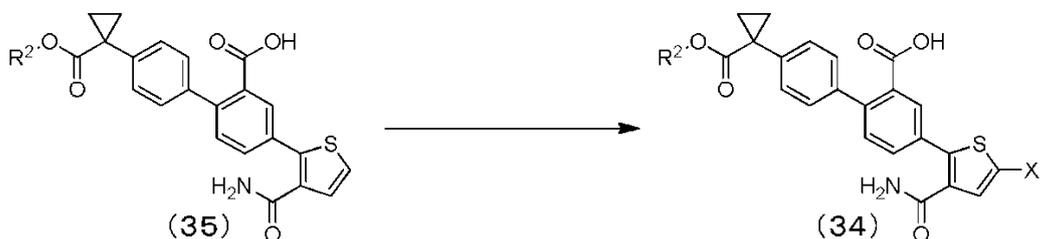
40 Paso 76: El compuesto (34) puede ser sometido a una reacción de reordenamiento de Curtius en un solvente de reacción usando difenilfosforilazida y una base para sintetizar el compuesto (7a), por ejemplo, según el método descrito en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 17 (2007), páginas 4363-4368, etc.

45 A menos que se inhíba la reacción, el solvente de la reacción no es particularmente limitado e incluye, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos como el tolueno o xileno; o amidas tales como N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o 1-metil-2-pirrolidona. De otra forma, los alcoholes tales como metanol, etanol, terc-butanol, alcohol alílico, alcohol bencílico o 2-trimetilsililetanol pueden utilizarse como un solvente o como una mezcla con un solvente para sintetizar el compuesto (7a) con un grupo amino protegido.

La base incluye aminas orgánicas como la trietilamina o diisopropiletilamina y preferentemente es trietilamina.

[Fórmula química 105]

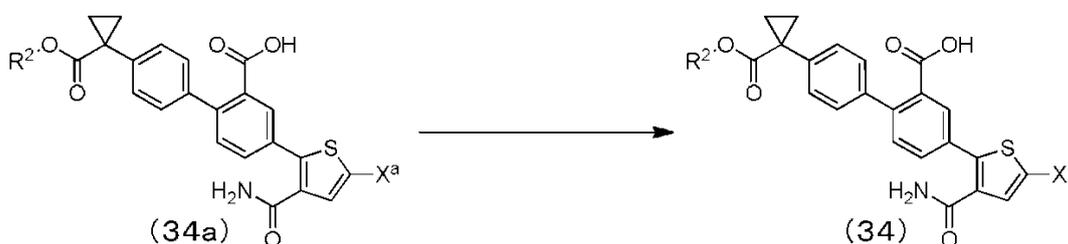
Paso 77



5 Paso 77: El compuesto (35) se puede tratar de la misma manera que en el paso 6 para sintetizar el compuesto (34).

[Fórmula química 106]

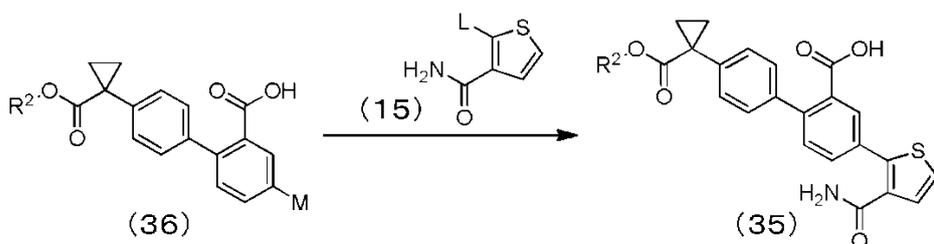
10 Paso 78



15 Paso 78: El compuesto (34a) se puede tratar de la misma manera que en el paso 7 para sintetizar el compuesto (34).

[Fórmula química 107]

20 Paso 79



25 Paso 79: El compuesto (36) y el compuesto (15) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 1 para sintetizar el compuesto (35).

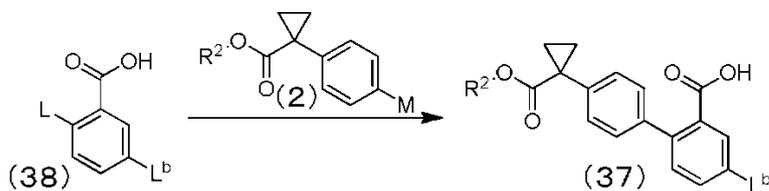
[Fórmula química 108]

Paso 80



30 Paso 80: El compuesto (36) se puede tratar de la misma manera que en el paso 48 para sintetizar el compuesto (35).

35 [Fórmula química 109]

Paso 81

5 Paso 81: El compuesto (38) y el compuesto (2) pueden reaccionar de la manera similar que en el paso 1 para sintetizar el compuesto (37).

10 El compuesto objetivo producido en cada reacción puede obtenerse de una mezcla de reacción según un método ordinario. Por ejemplo, puede obtenerse mediante la neutralización adecuada de la mezcla de reacción, eliminando las sustancias insolubles por filtración si están presentes, agregando un solvente orgánico tal como acetato de etilo, que es no miscible con agua, lavando con agua para separar una capa orgánica que contiene el compuesto objetivo, secando con un agente desecante como sulfato de magnesio anhidro o sulfato de sodio anhidro y eliminando el solvente por evaporación.

15 Si es necesario, de este modo el compuesto objetivo obtenida puede ser separado y purificado combinando adecuadamente un método ordinario, por ejemplo, recristalización; reprecipitación; o un método comúnmente utilizado para la separación y purificación de compuestos orgánicos (por ejemplo, un método de cromatografía de columna de adsorción usando un portador como gel de sílice o alúmina, un método de cromatografía de intercambio iónico; o un método de cromatografía en columna de fase normal o fase inversa utilizando gel de sílice o gel de sílice alquilado (preferiblemente, cromatografía líquida de alto rendimiento); o un método de cromatografía en columna de fase normal o fase inversa usando un relleno, en donde una molécula ópticamente activa es fija en el relleno o recubierta en gel de sílice (preferiblemente, cromatografía líquida de alto rendimiento)).

20 Cuando el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo se utiliza como un medicamento, puede ser administrada como tal (como un ingrediente), o puede ser administrada por vía oral o parenteral (como la administración intravenosa, administración intramuscular, administración intraperitoneal, administración percutánea, administración intratraqueal, administración intracutánea o subcutánea) en forma de tableta, cápsula, polvo, jarabe, gránulo, gránulo fino, píldora, suspensión, emulsión, preparación de absorción percutánea, supositorio, ungüento, loción, inhalación, o inyección, etc., que se fabrica mediante la mezcla con un excipiente farmacológicamente aceptable apropiado diluyente, etc.

25 Estas preparaciones se fabrican, utilizando aditivos como excipiente, lubricante, aglutinante, disgregante, emulsionante, estabilizador, agente saborizante o diluyente por un método conocido.

30 El excipiente incluye, por ejemplo, un excipiente orgánico o excipiente inorgánico. El excipiente orgánico incluye, por ejemplo, un derivado de azúcar tales como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol o sorbitol; un derivado de almidón como almidón de maíz, fécula de papa, almidón- $\alpha$  o dextrina; un derivado de la celulosa tales como celulosa cristalina; goma arábiga; dextrano; o el pululano, etc. El excipiente inorgánico incluye, por ejemplo, ácido silícico anhidro ligero; una sal de sulfato como sulfato de calcio, etc.

35 El lubricante incluye, por ejemplo, ácido esteárico; una sal de metal del ácido esteárico como estearato de calcio o estearato de magnesio; talco; sílice coloidal; ceras como la cera de abejas o cera espermaceti; ácido bórico; ácido adipínico; sal de sulfato como sulfato de sodio; glicol; ácido fumárico; benzoato de sodio; D,L-leucina; lauril sulfato de sodio; ácido silícico como anhídrido silícico o hidrato de ácido silícico; o un derivado de almidón como se enumeran en el excipiente anterior, etc.

40 El aglutinante incluye, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, macrogol o un compuesto que se enumera en el excipiente anterior, etc.

45 El disgregante incluye, por ejemplo, derivado de celulosa como la hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carboxi metilcelulosa, carboxi metilcelulosa de calcio o carboxi metilcelulosa de calcio entrelazada de manera interna; polivinilpirrolidona entrelazada; o almidón químicamente modificado o derivado de la celulosa tal como carboximetil almidón o carboximetil almidón de sodio.

50 El emulsor incluye, por ejemplo, arcilla coloidal tal como bentonita como goma de abeja; agente tensoactivo aniónico como lauril sulfato de sodio; agentes tensoactivos catiónicos como el cloruro de benzalconio; o agente tensoactivo no iónico como éter alquil polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitán, o ésteres de ácidos grasos de sacarosa, etc.

El estabilizador incluye, por ejemplo, ésteres del ácido p-hidroxibenzoico como metilparabeno o propilparabeno; alcoholes como el clorobutanol, alcohol bencílico o alcohol de feniletilo; cloruro de benzalconio; fenoles como el fenol o cresol; timerosal; anhídrido acético; o ácido sórbico.

5 El agente saborizante incluye, por ejemplo, edulcorante como sacarina sódica o aspartamo; acidulante como ácido cítrico, ácido málico y ácido tartárico; o agente saborizante como mentol, extracto de limón o extracto de naranja, etc.

10 El diluyente es un compuesto que se utiliza generalmente como un diluyente e incluye, por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, sacarosa, sulfato de calcio, hidroxipropil celulosa, celulosa microcristalina, agua, etanol, polietilenglicol, metileno, glicerol, almidón, polivinilpirrolidona, o mezcla de los mismos, etc.

15 La dosis del compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o una sal farmacológicamente aceptable del mismo puede variar dependiendo de la condición del paciente como el síntoma, la edad o el peso del cuerpo y si se administra por vía oral, 0.001 mg/kg (preferiblemente 0.01 mg/kg) por la administración en el mínimo, o 20 mg/kg (preferentemente 10 mg/kg) por la administración en el máximo, o si se administra por vía parenteral, 0.0001 mg/kg (preferentemente 0.0005 mg/kg) por la administración como mínimo, o 10 mg/kg (preferentemente 5 mg/kg) por la administración al máximo puede ser administrada a un adulto 1 a 6 veces por día, dependiendo de los síntomas.

### Ejemplos

25 La presente invención se explica en detalle más adelante, por ejemplos representantes (ejemplos 1 a 154), ejemplos de referencia (ejemplos de referencia 1 a 56) y ejemplos de prueba (ejemplos de prueba 1 a 7), y estos ejemplos son para la comprensión mejor de la presente invención, pero lo hacen para no limitar el alcance de la presente invención.

30 El valor R<sub>f</sub> en las propiedades físicas en los ejemplos y los ejemplos de referencia fue medido usando una cromatografía en capa fina (Merck Co., placa de TLC gel de sílice 60 F<sub>254</sub> (nombre comercial)), y la nota en paréntesis denota un solvente de desarrollo (relación de volumen).

35 Columna COOH de la cromatografía de columna de gel de sílice denotan la columna preenvasada del gel de sílice de Chromatorex (marca registrada) Q-PACK COOH por Fuji Silysia Chemical Ltd.

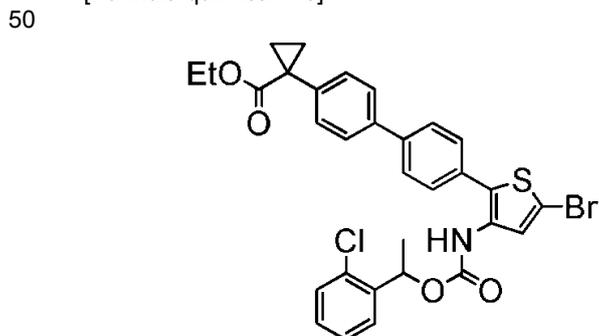
En un caso donde se observaron valores plurales de espectro de masa debido a la presencia del isótopo, el valor de la m/z más pequeña sólo fue descrito. DUIS en el modo de ionización del espectro de masas es un modo mixto de ESI y APCI.

40 Además, a menos que se describa específicamente, Me representa un grupo metilo, Et representa un grupo etilo, tBu representa un grupo terc-butilo, Bn representa un grupo bencilo y Boc representa un grupo terc-butoxicarbonilo en la estructura química.

### EJEMPLO 1

45 Éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[5-bromo-3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-9)

[Fórmula química 110]



55 A una solución de 0.50 g (0.91 mmol) del éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 14 en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió en porciones 0.59 g (3.3 mmol) de N-bromosuccinimida

bajo una atmósfera de argón a 80°C, y la mezcla se calentó y se agitó a la misma temperatura durante 6 horas. Después de la terminación de la reacción, se agregó tolueno, y la solución mezclada se vertió en una solución de hidrógenocarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con tolueno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, posteriormente el residuo obtenido por la concentración a presión reducida se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 90:10 a 70:30 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida y se secaron bajo presión reducida para obtener 0.31 g (0.49 mmol, 54% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido (parcialmente solidificado).

Espectro de masa (CI, m/z): 623 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C) δ : 9.18 (1H, brs), 7.71-7.67 (2H, m), 7.64-7.60 (2H, m), 7.56-7.52 (2H, m), 7.50-7.39 (4H, m), 7.38-7.34 (1H, m), 7.30 (1H, td, J = 7.6, 1.8 Hz), 7.22 (1H, s), 5.99 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.06 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.52 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.46 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.22 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz).

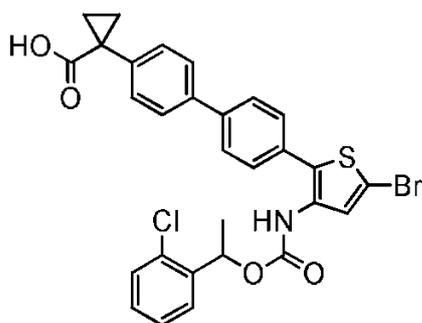
El compuesto del título también se sintetizó como sigue.

A una solución de 6.5 mg (0.014 mmol) de ácido 5-bromo-2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il}tiofeno-3carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 31 en tolueno deshidratado (1 ml) se agregaron 0.0030 ml (0.022 mmol) de trietilamina y 0.0035 ml (0.016 mmol) de difenilfosforil azida bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Entonces, 0.090 ml (0.73 mmol) de (RS)-1-(2-clorofenil)etanol (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) fue agregado, y la mezcla se agita bajo la condición de reflujo de calor durante 1.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió, y se agregaron agua y acetato de etilo para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 98:2 a 69:31 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 10.2 mg (0.095 mmol (pureza del 57% en peso), rendimiento del 69%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

## EJEMPLO 2

Ácido (RS)-1-{4'-[5-Bromo-3-({1-(2-clorofenil)etoxi}carbonil)amino]tiofen-2-il}[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-11)

[Fórmula química 111]



A una solución de 22.5 mg (0.036 mmol) del éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[5-bromo-3-({1-(2-clorofenil)etoxi}carbonil)amino]tiofen-2-il}[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 1 en alcohol isopropílico (1.8 ml) se añadió 0.030 ml (0.18 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 6N, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 22 horas. Después de la terminación de la reacción, se añadieron 0.18 ml (0.18 mmol) de ácido clorhídrico 1N, y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa usando una columna de Xbridge Prep C18 OBD (nombre comercial, Nihon Waters K.K.), 5.0 μm 19 x 150 mm (solvente de elución; 0.1% en volumen de solución acuosa de ácido fórmico (solución A), 0.1% en volumen de ácido fórmico acetonitrilo (solución B), gradiente (% en volumen de solución B): 80% (0.00 min.)–80% (0.80 min.)–95% (7.00 min.)–95% (12.00 min.)). A las fracciones que contienen el compuesto deseado se agregó agua, y la mezcla se liofilizó para obtener 7.1 mg (0.012 mmol, 33% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

Espectro de masa (CI, m/z): 595 [M]<sup>+</sup>.

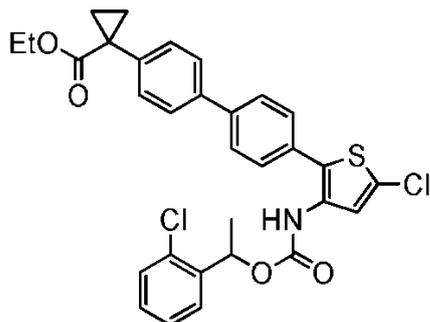
Espectro <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C) δ : 12.54 (1H, brs), 9.19 (1H, brs), 7.70-7.65 (2H, m), 7.60-7.56 (2H,

m), 7.55-7.52 (2H, m), 7.51-7.44 (1H, m), 7.43-7.39 (3H, m), 7.39-7.34 (1H, m), 7.31 (1H, td, J = 7.6, 1.7 Hz), 7.22 (1H, s), 5.99 (1H, q, J = 6.5 Hz), 1.46 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.44 (2H, dd, J = 6.6, 3.6 Hz), 1.08 (2H, dd, J = 6.5, 3.6 Hz).

### 5 EJEMPLO 3

Éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-47)

10 [Fórmula química 112]



15 A una solución de 0.11 g (0.20 mmol) del éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 14 en N,N-dimetilformamida (1.5 ml) se añadió en porciones 0.030 g (0.25 mmol) de N-clorosuccinimida bajo una atmósfera de argón a 80°C, y la mezcla se calentó y se agitó a la misma temperatura durante una hora. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregaron agua y tolueno, y la mezcla se extrajo con tolueno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, posteriormente el residuo obtenido por la concentración a presión reducida se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 88:12 a 61:39 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida y se secaron bajo presión reducida para obtener 0.11 g (0.18 mmol, 93% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

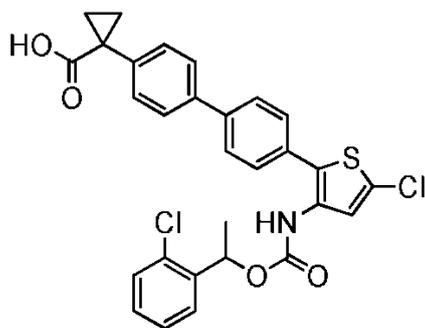
25 Espectro de masa (CI, m/z): 579 [M]<sup>+</sup>.

30 Espectro <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C) δ : 9.19 (1H, brs), 7.71-7.67 (2H, m), 7.64-7.60 (2H, m), 7.57-7.53 (2H, m), 7.50-7.40 (4H, m), 7.38-7.34 (1H, m), 7.30 (1H, td, J = 7.6, 1.7 Hz), 7.13 (1H, s), 5.99 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.06 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.52 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.46 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.22 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.1 Hz).

### EJEMPLO 4

35 Ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-51)

[Fórmula química 113]



40 A una solución de 105.1 mg (0.181 mmol) del éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 3 en alcohol isopropílico (4 ml) se añadió 0.15 ml (0.90 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 6N, y la

mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 17 horas. Después de la terminación de la reacción, se añadieron 0.90 ml (0.90 mmol) de ácido clorhídrico 1N, y la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se agregó agua, el sólido resultante se lavó con agua tres veces, acetonitrilo fue agregado y la mezcla fue sonicada. Posteriormente, el sólido fue recogido por filtración y se secó bajo presión reducida para obtener 60.3 mg (0.11 mmol, rendimiento del 60%) del compuesto del título como un sólido blanco.

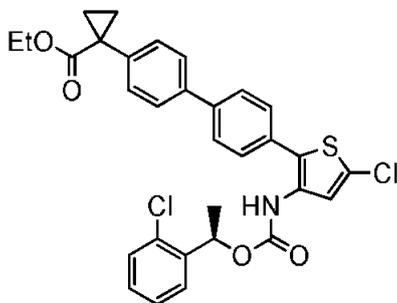
Espectro de masa (EI, m/z): 551 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C) δ : 12.08 (1H, brs), 9.22 (1H, brs), 7.73-7.68 (2H, m), 7.65-7.60 (2H, m), 7.59-7.54 (2H, m), 7.53-7.42 (4H, m), 7.42-7.36 (1H, m), 7.33 (1H, td, J = 7.6, 1.7 Hz), 7.15 (1H, s), 6.02 (1H, q, J = 6.5 Hz), 1.56-1.44 (5H, m), 1.18 (2H, dd, J = 6.9, 4.0 Hz).

#### EJEMPLO 5

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-48)

[Fórmula química 114]



A una solución de 65.5 mg (0.153 mmol) del ácido 5-cloro-2-[4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il]tiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 32 en tolueno deshidratado (1 ml) se añadió 0.0030 ml (0.022 mmol) de trietilamina bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Entonces, 0.039 ml (0.18 mmol) de difenilfosforil azida y 0.030 ml (0.21 mmol) de (R)-1-(2-clorofenil)etanol (Shanghai AoBo Bio-pharm) se agregaron, y la mezcla se calentó y se agitó a 80°C durante una hora. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió, y se agregaron agua y acetato de etilo para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 100:0 a 69:31 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 88.3 mg de un aceite incoloro que contiene el compuesto del título. Esto se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice nuevamente (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 93:7 a 72:28 (V/V)) para obtener 870 mg (0.10 mmol (pureza del 87% en peso), rendimiento del 68%) del compuesto del título como una espuma incolora.

Espectro de masa (CI, m/z): 579 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C) δ : 9.19 (1H, brs), 7.71-7.67 (2H, m), 7.64-7.59 (2H, m), 7.58-7.53 (2H, m), 7.51-7.40 (4H, m), 7.39-7.34 (1H, m), 7.30 (1H, td, J = 7.6, 1.7 Hz), 7.14 (1H, s), 5.99 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.06 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.52 (2H, dd, J = 6.9, 4.1 Hz), 1.46 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.22 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz).

El compuesto del título también se sintetizó como sigue.

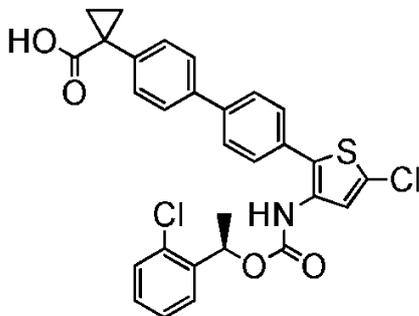
A una solución de 81 mg (0.19 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 24, 60 mg (0.38 mmol) de (R)-1-(2-clorofenil)etanol (Shanghai AoBo Bio-pharm) y 0.050 ml (0.62 mmol) de piridina en tolueno (3 ml) se añadió 104 mg (0.24 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y se agitó a 80°C durante una hora. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía de columna de gel de sílice y la fracción con R<sub>f</sub> = 0.2 (solvente de desarrollo, hexano:acetato de etilo = 90:10 (V/V)) se concentró a presión reducida para obtener 0.13 g (0.16 mmol (pureza del 69% en peso), rendimiento del 84%) del compuesto del título como un aceite color naranja pálido.

## EJEMPLO 6

Ácido (R)-1-[4'-[5-cloro-3-{{1-(2-clorofenil)etoxi}carbonil}amino]tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-52)

5

[Fórmula química 115]



10 A una solución de 0.13 g (0.16 mmol (pureza del 69% en peso)) del éster etílico del ácido (R)-1-[4'-[5-cloro-3-{{1-(2-clorofenil)etoxi}carbonil}amino]tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en el ejemplo 5 en alcohol isopropílico (2 ml) se añadió 0.20 ml (0.80 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 75:25 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 48 mg (0.088 mmol, rendimiento del 55%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

15

20 Espectro de masa (EI, m/z): 551 [M]<sup>+</sup>.

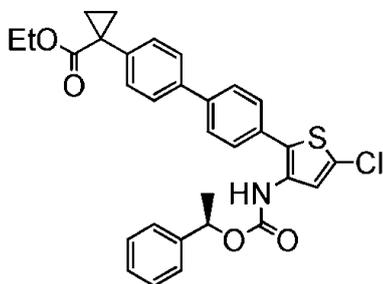
Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.38 (1H, brs), 9.53 (1H, brs), 7.74-7.69 (2H, m), 7.65-7.60 (2H, m), 7.58-7.53 (2H, m), 7.49-7.29 (6H, m), 7.17 (1H, s), 5.97 (1H, q, J = 6.4 Hz), 1.54-1.42 (5H, m), 1.18 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz).

25

## EJEMPLO 7

30 Éster etílico del ácido (R)-1-[4'-(5-cloro-3-{{1-(feniletoksi)carbonil}amino}tiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-22)

[Fórmula química 116]



35

A una solución de 200 mg (0.47 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 24, 0.090 ml (0.75 mmol) de (R)-1-feniletanol (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) y 0.10 ml (1.2 mmol) de piridina en tolueno (5 ml) se añadieron 230 mg (0.54 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y se agitó a 80°C durante una hora. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 87:13 a 66:34 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 0.20 g (0.36 mmol, rendimiento del 78%) del compuesto del título como una espuma amarillo pálido.

40

45

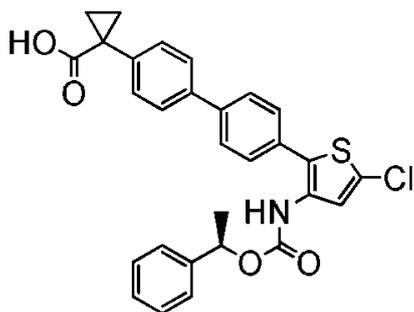
Espectro de masa (EI, m/z): 545 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.40 (1H, brs), 7.74-7.68 (2H, m), 7.66-7.62 (2H, m), 7.57-7.52 (2H, m), 7.46-7.41 (2H, m), 7.41-7.25 (5H, m), 7.17 (1H, s), 5.73 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.56-1.39 (5H, m), 1.24 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 8

Ácido (R)-1-[4'-(5-cloro-3-[[1-feniletoksi]carbonil]amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-24)

[Fórmula química 117]



A una solución de 199 mg (0.364 mmol) del éster etílico del ácido (R)-1-[4'-(5-cloro-3-[[1-feniletoksi]carbonil]amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 7 en alcohol isopropílico (5 ml) se añadió 0.50 ml (2.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 67 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 4N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 50:50 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 120 mg (0.23 mmol, rendimiento del 64%) del compuesto del título como un sólido blanco.

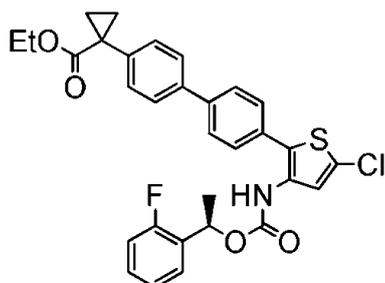
Espectro de masa (CI, m/z): 517 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.37 (1H, brs), 9.40 (1H, brs), 7.72-7.67 (2H, m), 7.64-7.60 (2H, m), 7.57-7.52 (2H, m), 7.45-7.41 (2H, m), 7.41-7.26 (5H, m), 7.17 (1H, s), 5.73 (1H, q, J = 6.4 Hz), 1.56-1.40 (5H, m), 1.18 (2H, dd, J = 7.1, 2.9 Hz).

#### EJEMPLO 9

Éster etílico del ácido (R)-1-[4'-(5-cloro-3-[[1-(2-fluorofenil)etoksi]carbonil]amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-26)

[Fórmula química 118]



A una solución de 160 mg (0.38 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 24, 72 mg (0.51 mmol) de (R)-1-(2-fluorofenil)etanol (Apollo) y 0.10 ml (1.2 mmol) de piridina en tolueno (3 ml) se añadió 199 mg (0.46 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y

se agitó a 80°C durante una hora. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 87:13 a 66:34 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 195 mg (0.30 mmol, (pureza del 87% en peso), rendimiento del 80%) del compuesto del título como un aceite marrón.

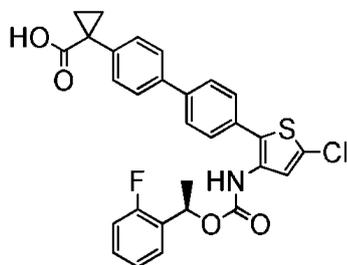
Espectro de masa (CI, m/z): 563 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.47 (1H, brs), 7.74-7.69 (2H, m), 7.66-7.62 (2H, m), 7.59-7.32 (6H, m), 7.31-7.15 (3H, m), 5.93 (1H, q, J = 6.1 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.56-1.43 (5H, m), 1.24 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 10

Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-28)

[Fórmula química 119]



A una solución de 195 mg (0.30 mmol (pureza del 87% en peso)) de (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico sintetizado en el ejemplo 9 en alcohol isopropílico (5 ml) se añadió 1.0 ml (4.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 44 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 70:30 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue disuelto en una pequeña cantidad de etanol, se agregó agua para precipitar un sólido y sólido fue recogido por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó posteriormente bajo presión reducida para obtener 101 mg (0.19 mmol, rendimiento del 63%) del compuesto del título como un sólido blanco.

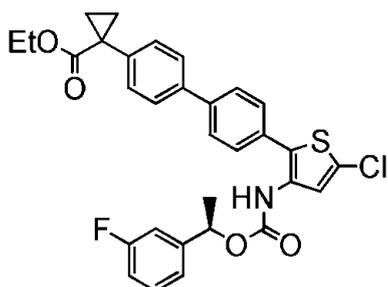
Espectro de masa (EI, m/z): 535 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.39 (1H, brs), 9.48 (1H, brs), 7.73-7.67 (2H, m), 7.64-7.59 (2H, m), 7.57-7.33 (6H, m), 7.29-7.14 (3H, m), 5.93 (1H, q, J = 6.1 Hz), 1.55-1.44 (5H, m), 1.17 (2H, dd, J = 6.5, 3.9 Hz).

#### EJEMPLO 11

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(3-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-34)

[Fórmula química 120]



5 A una solución de 160 mg (0.38 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoyl-5-clorotiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 24, 89 mg (0.64 mmol) de (R)-1-(3-fluorofenil)etanol (Apollo) y 0.10 ml (1.2 mmol) de piridina en tolueno (3 ml) se añadió 195 mg (0.45 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y se agitó a 80°C durante una hora. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 87:13 a 66:34 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 180 mg (0.32 mmol, rendimiento del 85%) del compuesto del título como una espuma marrón.

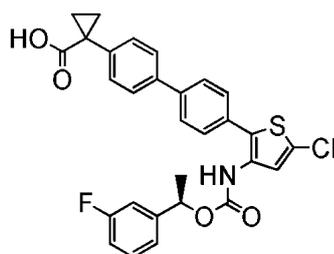
Espectro de masa (EI, m/z): 563 [M]<sup>+</sup>.

15 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.46 (1H, brs), 7.74-7.69 (2H, m), 7.66-7.61 (2H, m), 7.58-7.52 (2H, m), 7.46-7.35 (3H, m), 7.28-7.08 (4H, m), 5.74 (1H, q, J = 6.1 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.55-1.41 (5H, m), 1.24 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.0 Hz).

### EJEMPLO 12

20 Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(3-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-38)

[Fórmula química 121]



25 A una solución de 180 mg (0.32 mmol) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(3-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 11 en alcohol isopropílico (5 ml) se añadió 1.0 ml (4.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 42 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 70:30 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 115 mg (0.21 mmol, rendimiento del 67%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

Espectro de masa (EI, m/z): 535 [M]<sup>+</sup>.

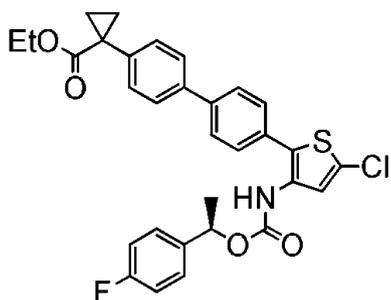
40 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.37 (1H, brs), 9.47 (1H, brs), 7.74-7.67 (2H, m), 7.65-7.59 (2H, m), 7.58-7.52 (2H, m), 7.48-7.35 (3H, m), 7.29-7.08 (4H, m), 5.74 (1H, q, J = 6.4 Hz), 1.54-1.41 (5H, m), 1.18 (2H, dd, J = 6.8, 3.9 Hz).

### EJEMPLO 13

45 Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-40)

[Fórmula química 122]

50



5 A una solución de 162 mg (0.38 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoyl-5-clorotiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 24, 68 mg (0.49 mmol) de (R)-1-(4-fluorofenil)etanol (Acros Organics) y 0.10 ml (1.2 mmol) de piridina en tolueno (3 ml) se añadió 210 mg (0.49 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y se agitó a 80°C durante una hora. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 87:13 a 66:34 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 187 mg (0.33 mmol, rendimiento del 87%) del compuesto del título como una espuma color naranja.

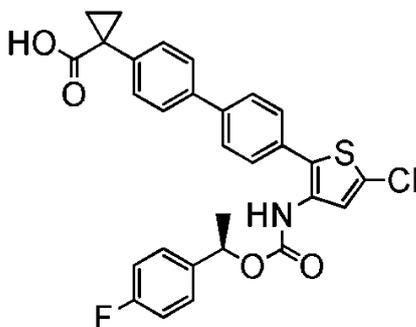
Espectro de masa (EI, m/z): 563 [M]<sup>+</sup>.

15 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.40 (1H, brs), 7.74-7.68 (2H, m), 7.66-7.62 (2H, m), 7.56-7.52 (2H, m), 7.46-7.34 (4H, m), 7.24-7.14 (3H, m), 5.73 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.55-1.40 (5H, m), 1.24 (2H, dd, J = 7.0, 4.1 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### 20 EJEMPLO 14

Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-42)

25 [Fórmula química 123]



30 A una solución del éster etílico del ácido 167 mg (0.30 mmol) de (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 13 en alcohol isopropílico (5 ml) se añadió 0.5 ml (2.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 50:50 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue disuelto en una pequeña cantidad de etanol, se agregó agua para precipitar un sólido y el sólido fue recogido por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó posteriormente bajo presión reducida para obtener 93 mg (0.17 mmol, rendimiento del 59%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

40 Espectro de masa (EI, m/z): 535 [M]<sup>+</sup>.

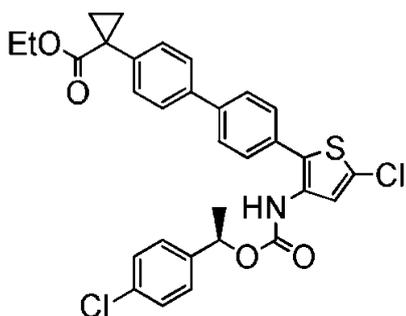
Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.38 (1H, brs), 9.41 (1H, brs), 7.72-7.68 (2H, m), 7.64-7.59 (2H, m), 7.56-7.51 (2H, m), 7.47-7.35 (4H, m), 7.25-7.14 (3H, m), 5.73 (1H, q, J = 6.4 Hz), 1.55-1.40 (5H, m), 1.17 (2H, dd, J =

6.8, 4.0 Hz).

#### EJEMPLO 15

5 Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiopen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-54)

[Fórmula química 124]



10  
 15 A una solución de 160 mg (0.38 mmol) de 1-{4'-[3-carbamoil-5-clorotiopen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 24, 76 mg (0.49 mmol) de (R)-1-(4-clorofenil)etanol (Aldrich) y 0.10 ml (1.2 mmol) de piridina en tolueno (3 ml) se añadió 200 mg (0.47 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y se agitó a 80°C durante una hora. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 90:10 a 66:34 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 178 mg (0.31 mmol, rendimiento del 82%) del compuesto del título como una espuma color naranja.

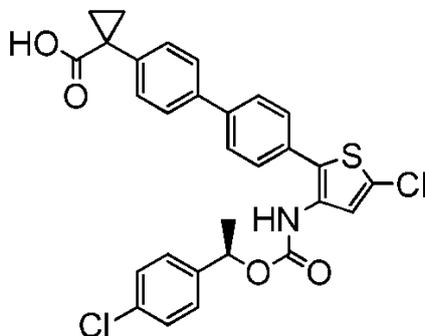
20 Espectro de masa (EI, m/z): 579 [M]<sup>+</sup>.

25 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.44 (1H, brs), 7.74-7.68 (2H, m), 7.66-7.61 (2H, m), 7.57-7.51 (2H, m), 7.50-7.30 (6H, m), 7.16 (1H, s), 5.72 (1H, q, J = 6.1 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.54-1.40 (5H, m), 1.24 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 16

30 Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiopen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-56)

[Fórmula química 125]



35  
 40 A una solución de 178 mg (0.31 mmol) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiopen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 15 en alcohol isopropílico (4 ml) se añadió 1.0 ml (4.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución,

hexano:acetato de etilo = 70:30 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue disuelto en una pequeña cantidad de etanol, se agregó agua para precipitar un sólido y el sólido fue recogido por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó posteriormente bajo presión reducida para obtener 117 mg (0.21 mmol, rendimiento del 69%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

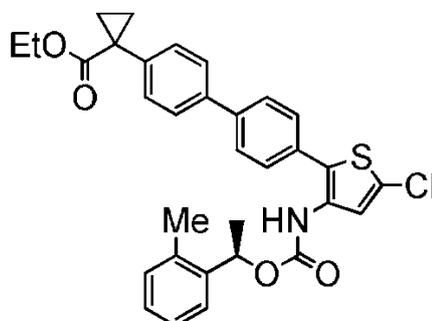
Espectro de masa (EI, m/z): 551 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.37 (1H, brs), 9.43 (1H, brs), 7.72-7.67 (2H, m), 7.64-7.60 (2H, m), 7.56-7.50 (2H, m), 7.47-7.31 (6H, m), 7.17 (1H, s), 5.72 (1H, q, J = 6.1 Hz), 1.56-1.37 (5H, m), 1.17 (2H, dd, J = 6.6, 4.0 Hz).

#### EJEMPLO 17

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(o-tolil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-58)

[Fórmula química 126]



A una solución de 160 mg (0.38 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 24, 91 mg (0.67 mmol) de (R)-1-(o-tolil)etanol (Enamine Ltd) y 0.10 ml (1.2 mmol) de piridina en tolueno (3 ml) se añadió 195 mg (0.45 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y se agitó a 80°C durante una hora. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 87:13 a 66:34 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 177 mg (0.32 mmol, rendimiento del 84%) del compuesto del título como una espuma marrón pálido.

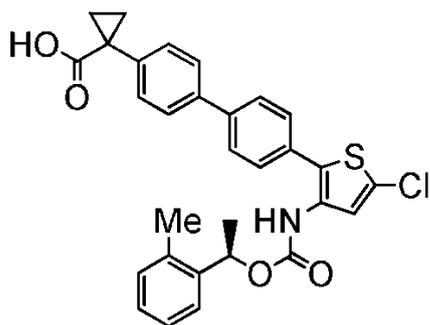
Espectro de masa (EI, m/z): 559 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.40 (1H, brs), 7.73-7.68 (2H, m), 7.67-7.61 (2H, m), 7.56-7.50 (2H, m), 7.47-7.33 (3H, m), 7.28-7.12 (4H, m), 5.87 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.31 (3H, s), 1.52 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.50-1.39 (3H, m), 1.24 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 18

Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(o-tolil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-60)

[Fórmula química 127]



A una solución de 177 mg (0.32 mmol) de (R)-1-[4'-[5-cloro-3-((1-(o-tolil)etoxi)carbonil)amino]tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 17 en alcohol isopropílico (5 ml) se añadió 1.0 ml (4.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 44 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 70:30 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue disuelto en una pequeña cantidad de etanol, se agregó agua para precipitar un sólido y el sólido fue recogido por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó posteriormente bajo presión reducida para obtener 119 mg (0.22 mmol, rendimiento del 71%) del compuesto del título como un sólido blanco.

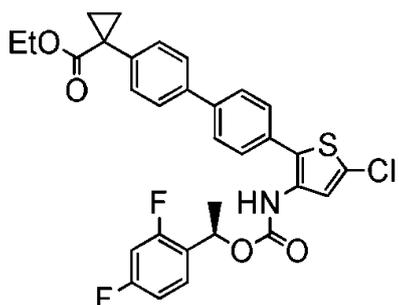
Espectro de masa (EI, m/z): 531 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.35 (1H, brs), 9.41 (1H, brs), 7.73-7.66 (2H, m), 7.65-7.59 (2H, m), 7.56-7.51 (2H, m), 7.46-7.33 (3H, m), 7.28-7.13 (4H, m), 5.87 (1H, q, J = 6.2 Hz), 2.31 (3H, s), 1.51-1.39 (5H, m), 1.18 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz).

#### EJEMPLO 19

Éster etílico del ácido (R)-1-[4'-[5-cloro-3-((1-(2,4-difluorofenil)etoxi)carbonil)amino]tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-62)

[Fórmula química 128]



A una solución de 160 mg (0.38 mmol) de 1-[4'-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 24 en tolueno (2 ml) se agregaron 0.10 ml (1.2 mmol) de piridina y 204 mg (0.47 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y se agitó a 80°C hasta su disolución. Entonces, 89 mg (0.56 mmol) de (R)-1-(2,4-difluorofenil)etanol (Enamine Ltd) se añadió a 80°C mientras se agita, y la mezcla se calentó y se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo, y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 0.5N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, posteriormente el residuo obtenido por la concentración a presión reducida se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 70:30 a 50:50 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 210 mg (0.34 mmol (pureza del 94% en peso), 90% de rendimiento) del compuesto del título como una espuma marrón.

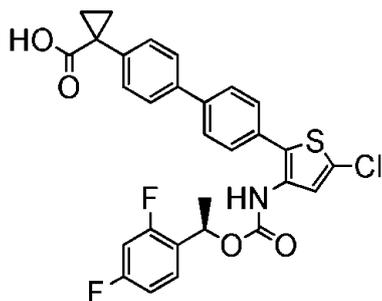
Espectro de masa (EI, m/z): 581 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.47 (1H, brs), 7.75-7.69 (2H, m), 7.67-7.61 (2H, m), 7.58-7.40 (5H, m), 7.30-7.22 (1H, m), 7.20-7.03 (2H, m), 5.89 (1H, q, J = 6.3 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.60-1.42 (5H, m), 1.24 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz).

5 EJEMPLO 20

Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2,4-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-64)

10 [Fórmula química 129]



15 A una solución de 210 mg (0.34 mmol (pureza del 94% en peso)) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2,4-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en el ejemplo 19 en alcohol isopropílico (5 ml) se añadió 0.90 ml (3.6 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo, y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 0.5N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, posteriormente el residuo obtenido por la concentración a presión reducida se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 70:30 a 50:50 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 147 mg (0.27 mmol 79% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

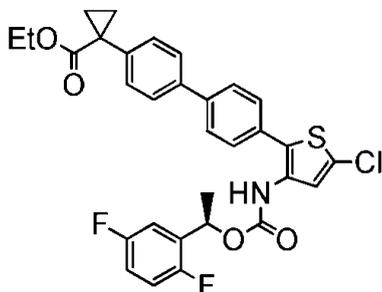
25 Espectro de masa (EI, m/z): 553 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C) δ : 11.93 (1H, brs), 9.08 (1H, s), 7.70-7.64 (2H, m), 7.62-7.57 (2H, m), 7.55-7.50 (2H, m), 7.49-7.38 (3H, m), 7.17-7.10 (2H, m), 7.08-7.02 (1H, m), 5.90 (1H, q, J = 6.6 Hz), 1.53-1.45 (5H, m), 1.16 (2H, dd, J = 7.0, 3.6 Hz).

30 EJEMPLO 21

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2,5-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-66)

35 [Fórmula química 130]



40 A una solución de 160 mg (0.38 mmol) de 1-[4'-(3-carbamoi-5-clorotiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 24 en tolueno (2 ml) se agregaron 0.10 ml (1.2 mmol) de piridina y 202 mg (0.47 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y se agitó a 80°C hasta su disolución. Entonces, 92 mg (0.58 mmol) de (R)-1-(2,5-difluorofenil)etanol (Enamine Ltd) se añadió a 80°C mientras se agita, y la mezcla se calentó y se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo, y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 0.5N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio

45

anhidro, posteriormente el residuo obtenido por la concentración a presión reducida se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 70:30 a 50:50 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 220 mg (0.31 mmol (pureza del 83% en peso), 83% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite marrón.

5

Espectro de masa (EI, m/z): 581 [M]<sup>+</sup>.

10

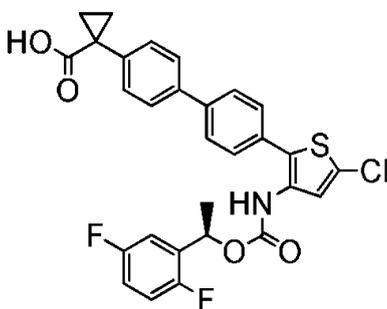
Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.51 (1H, brs), 7.74-7.68 (2H, m), 7.66-7.61 (2H, m), 7.58-7.52 (2H, m), 7.46-7.41 (2H, m), 7.36-7.06 (4H, m), 5.88 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.57-1.44 (5H, m), 1.24 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.0 Hz).

#### EJEMPLO 22

15

Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2,5-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-68)

[Fórmula química 131]



20

25

A una solución de 220 mg (0.31 mmol (pureza del 83% en peso)) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2,5-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico sintetizado en el ejemplo 21 en alcohol isopropílico (5 ml) se añadió 0.95 ml (3.8 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo, y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 0.5N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, posteriormente el residuo obtenido por la concentración a presión reducida se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 70:30 a 50:50 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 107 mg (0.19 mmol 62% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

30

Espectro de masa (EI, m/z): 553 [M]<sup>+</sup>.

35

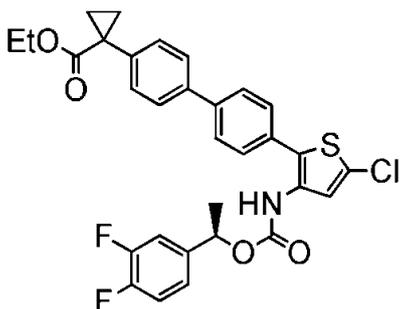
Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C) δ : 11.97 (1H, brs), 9.15 (1H, s), 7.70-7.64 (2H, m), 7.62-7.57 (2H, m), 7.56-7.50 (2H, m), 7.45-7.39 (2H, m), 7.26-7.11 (4H, m), 5.89 (1H, q, J = 6.6 Hz), 1.52-1.45 (5H, m), 1.17 (2H, dd, J = 6.8, 4.0 Hz).

#### EJEMPLO 23

40

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(3,4-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-70)

[Fórmula química 132]



5 A una solución de 160 mg (0.38 mmol) de 1-[4'-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 24 en tolueno (2 ml) se agregaron 0.10 ml (1.2 mmol) de piridina y 198 mg (0.46 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y se agitó a 80°C hasta su disolución. Entonces, 89 mg (0.56 mmol) de (R)-1-(3,4-difluorofenil)etanol (Enamine Ltd) se añadió a 80°C mientras se agita, y la mezcla se calentó y se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo, y la solución mezclada se lavó con ácido clorhídrico 0.5N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, posteriormente el residuo obtenido por la concentración a presión reducida se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 70:30 a 50:50 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 168 mg (0.29 mmol 77% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite marrón.

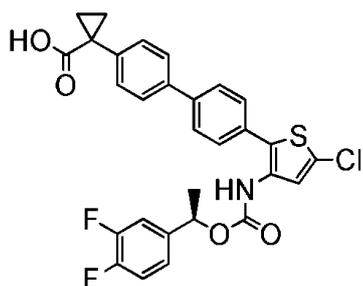
15 Espectro de masa (EI, m/z): 581 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.45 (1H, brs), 7.74-7.69 (2H, m), 7.66-7.61 (2H, m), 7.57-7.52 (2H, m), 7.51-7.37 (4H, m), 7.30-7.15 (2H, m), 5.72 (1H, q, J = 6.3 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.55-1.40 (5H, m), 1.24 (2H, dd, J = 7.0, 4.1 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz).

## 20 EJEMPLO 24

Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(3,4-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-72)

25 [Fórmula química 133]



30 A una solución de 168 mg (0.29 mmol) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(3,4-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 23 en alcohol isopropílico (4 ml) se añadió 0.725 ml (2.9 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregó acetato de etilo, y la mezcla se lavó con ácido clorhídrico 0.5N. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida, el residuo resultante se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 70:30 a 50:50 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 113 mg (0.20 mmol 71% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

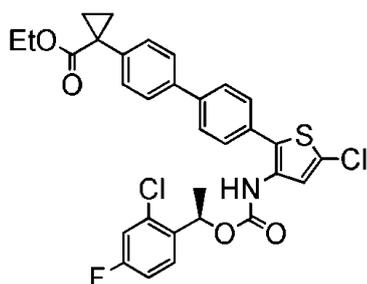
40 Espectro de masa (EI, m/z): 553 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C) δ : 11.98 (1H, brs), 9.08 (1H, s), 7.70-7.65 (2H, m), 7.62-7.57 (2H, m), 7.55-7.51 (2H, m), 7.44-7.40 (2H, m), 7.40-7.31 (2H, m), 7.21-7.16 (1H, m), 7.14 (1H, s), 5.72 (1H, q, J = 6.6 Hz), 1.49 (2H, dd, J = 6.8, 3.9 Hz), 1.45 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.17 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz).

## 45 EJEMPLO 25

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-cloro-4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-74)

50 [Fórmula química 134]



5 A una solución de 160 mg (0.38 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoyl-5-clorotiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 24, 103 mg (0.59 mmol) de (R)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)etanol (Enamine Ltd), 0.10 ml (1.2 mmol) de piridina en tolueno (3 ml) se añadió 195 mg (0.45 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y se agitó a 80°C durante una hora. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 90:10 a 69:31 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 206 mg (0.34 mmol, rendimiento del 92%) del compuesto del título como una espuma marrón.

Espectro de masa (EI, m/z): 597 [M]<sup>+</sup>.

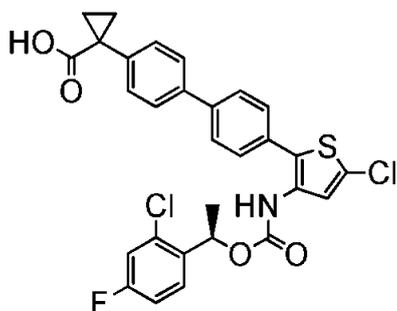
15 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.53 (1H, brs), 7.76-7.70 (2H, m), 7.67-7.62 (2H, m), 7.61-7.52 (3H, m), 7.49-7.40 (3H, m), 7.38-7.26 (1H, m), 7.17 (1H, s), 5.94 (1H, q, J = 6.8 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.52 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.50-1.43 (3H, m), 1.24 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### 20 EJEMPLO 26

Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-cloro-4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-76)

[Fórmula química 135]

25



30 A una solución de 206 mg (0.34 mmol) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-cloro-4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 25 en alcohol isopropílico (5 ml) se añadió 1.0 ml (4.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 64 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 70:30 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue disuelto en una pequeña cantidad de etanol, se agregó agua para precipitar un sólido y sólido fue recogido por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó posteriormente bajo presión reducida para obtener 129 mg (0.23 mmol, rendimiento del 66%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

40

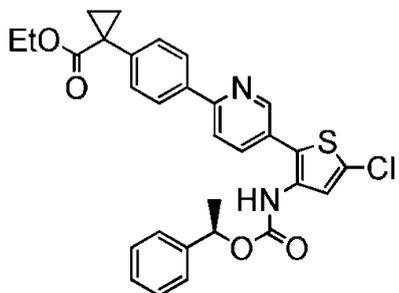
Espectro de masa (EI, m/z): 569 [M]<sup>+</sup>.

45 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.37 (1H, brs), 9.53 (1H, brs), 7.75-7.68 (2H, m), 7.66-7.51 (5H, m), 7.50-7.40 (3H, m), 7.37-7.25 (1H, m), 7.17 (1H, s), 5.94 (1H, q, J = 6.8 Hz), 1.53-1.43 (5H, m), 1.18 (2H, dd, J = 6.8, 4.0 Hz).

## EJEMPLO 27

Éster etílico del ácido (R)-1-{4-[5-(5-cloro-3-[(1-feniletoksi)carbonil]amino)tiofen-2-il]piridina-2il]fenil}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-194)

[Fórmula química 136]



A 202.5 mg (0.474 mmol) de 1-{4-[5-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)piridina-2-il]fenil}ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 29 se añadió tolueno deshidratado (2 ml). La mezcla fue sometida a tratamiento de deshidratación azeotrópica, y posteriormente la atmósfera fue reemplazada con argón. Luego, 4 ml de tolueno deshidratado, 0.80 ml (9.9 mmol) de piridina deshidratada y 249.0 mg (0.579 mmol) de [bis (trifluoroacetoxi)yodo]benceno fueron agregados secuencialmente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente, 0.086 ml (0.71 mmol) de (R)-1-feniletanol (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70 °C durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió, y se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 96:4 a 75:25 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 252.0 mg (0.368 mmol (pureza del 80% en peso), rendimiento del 78%) del compuesto del título como un aceite naranja.

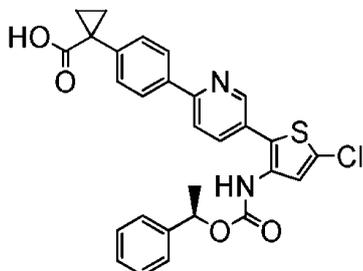
Espectro de masa (EI, m/z): 546 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.56 (1H, brs), 8.75 (1H, dd, J = 2.4, 0.6 Hz), 8.08-8.04 (2H, m), 8.00 (1H, dd, J = 8.3, 0.6 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.49-7.44 (2H, m), 7.40-7.17 (6H, m), 5.73 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.53-1.42 (3H, m), 1.53 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.26 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz).

## EJEMPLO 28

Ácido (R)-1-{4-[5-(5-cloro-3-[(1-feniletoksi)carbonil]amino)tiofen-2-il]piridina-2il]fenil}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-196)

[Fórmula química 137]



A una solución de 121.4 mg (0.177 mmol (pureza del 80% en peso)) del éster etílico del ácido (R)-1-{4-[5-(5-cloro-3-[(1-feniletoksi)carbonil]amino)tiofen-2-il]piridina-2il]fenil}ciclopropanocarboxílico sintetizado en el ejemplo 27 en etanol (2.5 ml) se añadió 1.0 ml (2.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción fue neutralizada añadiendo 2.0 ml de ácido clorhídrico 1N a esto, y posteriormente acetato de etilo y agua fueron añadidos para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC preparativa usando una columna de

Xbridge Prep C18 OBD (nombre comercial, Nihon Waters K.K.) 5.0  $\mu$ m 19 x 150 mm (solvente de elución; 0.1% en volumen de solución acuosa de ácido fórmico (solución A), gradiente 0.1% en volumen de solución de ácido fórmico acetonitrilo (solución B) (% en volumen de solución B): 70% (0.00 min.)-70% (0.80 min.)-90% (7.00 min.)-90% (12.00 min.)). A las fracciones que contienen el compuesto deseado se agregó agua, y la mezcla se liofilizó para obtener 70.7 mg (0.136 mmol, 77% de rendimiento) del compuesto del título como una espuma amarilla pálida.

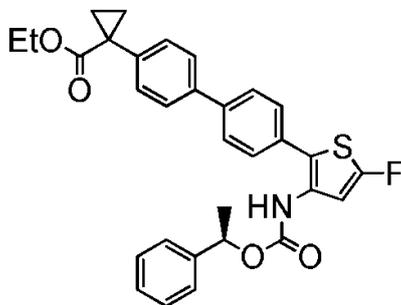
Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>, m/z): 519 [M+1]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 12.38 (1H, brs), 9.56 (1H, brs), 8.74 (1H, dd, J = 2.4, 0.6 Hz), 8.06-8.02 (2H, m), 7.99 (1H, dd, J = 8.3, 0.6 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.48-7.43 (2H, m), 7.41-7.27 (5H, m), 7.25 (1H, s), 5.73 (1H, q, J = 6.5 Hz), 1.51-1.43 (3H, m), 1.48 (2H, dd, J = 6.7, 3.8 Hz), 1.19 (2H, dd, J = 6.8, 4.0 Hz).

#### EJEMPLO 29

Éster etílico del ácido (R)-1-[4'-(5-Fluoro-3-[(1-feniletoksi)carbonil]amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-98)

[Fórmula química 138]



200.3 mg (0.488 mmol) de ácido 2-[4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il]-5-fluorotiofeno-3carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 33 se añadió, y tolueno deshidratado (2 ml) se añadió. La mezcla fue sometida a tratamiento de deshidratación azeotrópica, y posteriormente la atmósfera fue reemplazada con argón. Entonces, 4 ml de tolueno deshidratado, 0.082 (0.59 mmol) de trietilamina y 0.127 ml (0.590 mmol) de difenilfosforil azida fueron agregados, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Entonces, 0.090 ml (0.73 mmol) de (R)-1-feniletanol (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió, se agregaron agua y acetato de etilo para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 100:0 a 80:20 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 228.5 mg (0.431 mmol, rendimiento del 88%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

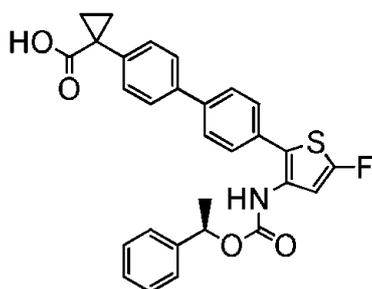
Espectro de masa (EI, m/z): 529 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C)  $\delta$  : 8.99 (1H, brs), 7.68-7.64 (2H, m), 7.63-7.59 (2H, m), 7.55-7.50 (2H, m), 7.43-7.39 (2H, m), 7.36-7.31 (4H, m), 7.31-7.24 (1H, m), 6.76 (1H, d, J = 2.8 Hz), 5.74 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.06 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.52 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.47 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.21 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 30

Ácido (R)-1-[4'-(5-Fluoro-3-[(1-feniletoksi)carbonil]amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-100)

[Fórmula química 139]



5 A una solución de 225.0 mg (0.425 mmol) de (R)-1-[4'-(5-fluoro-3-((1-phenyletoxi)carbonil)amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 29 en alcohol isopropílico (6 ml) se añadió 2.2 ml (8.8 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N mientras se agita, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos días y luego se calienta y se agita a 40°C durante 8 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla fue neutralizada añadiendo 4.4 ml de ácido clorhídrico 2N bajo enfriamiento con hielo, y posteriormente fue recogido el sólido precipitado por filtración. Al sólido resultante se añadieron acetato de etilo y cloruro de metileno, materia insoluble se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 53:47 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al residuo se agregó etanol-agua, la mezcla fue sonicada y posteriormente el sólido precipitado se recoge por filtración y se secó para obtener 83.7 mg (0.167 mmol, 39% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

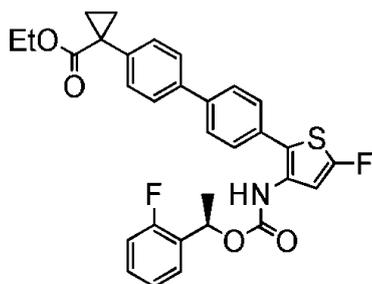
15 Espectro de masa (EI, m/z): 501 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C) δ : 12.05 (1H, brs), 9.00 (1H, brs), 7.68-7.63(2H, m), 7.61-7.57 (2H, m), 7.54-7.50 (2H, m), 7.44-7.39 (2H, m), 7.36-7.32 (4H, m), 7.31-7.24 (1H, m), 6.76 (1H, d, J = 2.8 Hz), 5.74 (1H, q, J = 6.6 Hz), 1.48 (2H, dd, J = 6.8, 3.7 Hz), 1.47 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.16 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz).

### 20 EJEMPLO 31

Éster etílico del ácido (R)-1-[4'-(5-Fluoro-3-((1-(2-fluorofenil)etoxi)carbonil)amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-102)

25 [Fórmula química 140]



30 201.9 mg (0.492 mmol) de ácido 2-[4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il]-5-fluorotiofeno-3carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 33 se añadió, y tolueno deshidratado (2 ml) se añadió. La mezcla fue sometida a tratamiento de deshidratación azeotrópica, y posteriormente la atmósfera fue reemplazada con argón. Entonces, 4 ml de tolueno deshidratado, 0.083 ml de trietilamina (0.60 mmol) y 0.127 ml (0.590 mmol) de difenilfosforil azida fueron agregados, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Entonces, 35 103.5 mg (0.738 mmol) de (R)-1-(2-fluorofenil)etanol (Apollo) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió, y se agregaron agua y acetato de etilo para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 100:0 a 76:24 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 271.7 mg (0.413 mmol (pureza del 83% en peso), rendimiento del 84%) del compuesto del título como una espuma incolora.

Espectro de masa (EI, m/z): 547 [M]<sup>+</sup>.

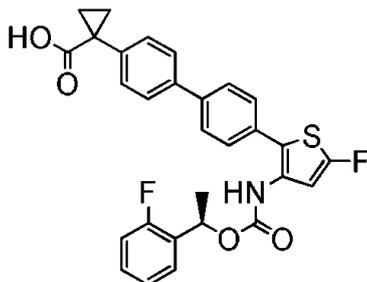
45 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C) δ : 9.06 (1H, brs), 7.69-7.64 (2H, m), 7.63-7.59 (2H, m), 7.55-7.51 (2H,

m), 7.45-7.39 (3H, m), 7.37-7.30 (1H, m), 7.23-7.11 (2H, m), 6.75 (1H, d, J = 2.8 Hz), 5.94 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.06 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.52 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.49 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.22 (2H, dd, J = 7.0, 4.1 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz).

### 5 EJEMPLO 32

Ácido (R)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(2-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-104)

10 [Fórmula química 141]



15 A una solución de 253.9 mg (0.386 mmol (pureza del 83% en peso)) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(2-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en el ejemplo 31 en alcohol isopropílico (4 ml) se añadió 2.0 ml (8.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N mientras se agita, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 37 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción fue neutralizada añadiendo 4.0 ml de ácido clorhídrico 2N bajo enfriamiento con hielo, y posteriormente acetato de etilo se añadió para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 60:40 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al residuo se agregó etanol-agua, la mezcla fue sonicada y posteriormente el sólido precipitado se recoge por filtración y se secó para obtener 102.1 mg (0.197 mmol, 51% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

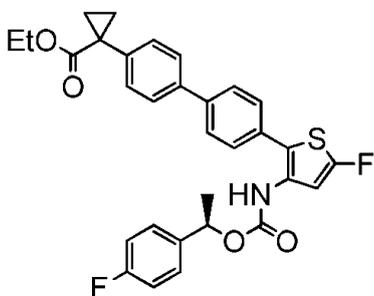
25 Espectro de masa (EI, m/z): 519 [M]<sup>+</sup>.

30 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C) δ : 11.99 (1H, brs), 9.06 (1H, brs), 7.68-7.63 (2H, m), 7.62-7.57 (2H, m), 7.54-7.49 (2H, m), 7.46-7.39 (3H, m), 7.37-7.30 (1H, m), 7.23-7.11 (2H, m), 6.75 (1H, d, J = 2.6 Hz), 5.94 (1H, q, J = 6.6 Hz), 1.49 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.49 (2H, dd, J = 6.9, 3.8 Hz), 1.16 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz).

### EJEMPLO 33

35 Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-110)

[Fórmula química 142]



40 A 197.9 mg (0.482 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il]-5-fluorotiofeno-3carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 33 se añadió tolueno deshidratado (2 ml). La mezcla fue sometida a tratamiento de deshidratación azeotrópica, y posteriormente la atmósfera fue reemplazada con argón. Entonces, 4 ml de tolueno deshidratado, 0.082 (0.59 mmol) de trietilamina y 0.126 ml (0.585 mmol) de difenilfosforil azida fueron agregados consecutivamente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Entonces, 104.5 mg (0.708 mmol (pureza del 95% en peso)) de (R)-1-(4-fluorofenil)etanol (Acros Organics) se añadió, y la mezcla se

calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió, y se agregaron agua y acetato de etilo para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 100:0 a 84:16 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 199.3 mg (0.364 mmol, rendimiento del 75%) del compuesto del título como una espuma incolora.

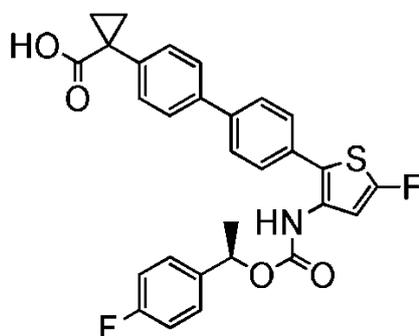
Espectro de masa (EI, m/z): 547 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C) δ : 9.00 (1H, brs), 7.69-7.65 (2H, m), 7.63-7.58 (2H, m), 7.54-7.49 (2H, m), 7.44-7.34 (4H, m), 7.17-7.09 (2H, m), 6.76 (1H, d, J = 2.6 Hz), 5.73 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.06 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.52 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.46 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.21 (2H, dd, J = 7.0, 4.1 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 34

Ácido (R)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-112)

[Fórmula química 143]



A una solución de 195.7 mg (0.357 mmol) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 33 en alcohol isopropílico (4 ml) se agregaron 2.0 ml (8.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N y 2 ml de alcohol isopropílico mientras se agita, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Entonces, se agregó 0.5 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 32 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción fue neutralizada añadiendo 4.0 ml de ácido clorhídrico 2N bajo enfriamiento con hielo, y posteriormente agua y acetato de etilo se añadieron para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 50:50 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al residuo se agregó etanol-agua, la mezcla fue sonicada y posteriormente el sólido precipitado se recoge por filtración y se secó para obtener 138 mg (0.27 mmol, 76% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

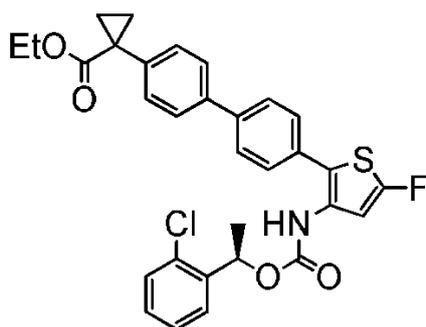
Espectro de masa (EI, m/z): 519 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.36 (1H, brs), 9.39 (1H, brs), 7.73-7.67 (2H, m), 7.64-7.59 (2H, m), 7.55-7.50 (2H, m), 7.49-7.31 (4H, m), 7.24-7.15 (2H, m), 6.81 (1H, d, J = 1.9 Hz), 5.73 (1H, q, J = 6.3 Hz), 1.54-1.39 (3H, m), 1.48 (2H, dd, J = 6.7, 3.8 Hz), 1.18 (2H, dd, J = 6.8, 3.9 Hz).

#### EJEMPLO 35

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-118)

[Fórmula química 144]



5 A 480.5 mg (1.171 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il}-5-fluorotiofeno-3carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 33 se añadió tolueno deshidratado (4 ml). La mezcla fue sometida a  
 10 tratamiento de deshidratación azeotrópica, y posteriormente la atmósfera fue reemplazada con argón. Entonces, 8 ml de tolueno deshidratado, 0.196 (1.41 mmol) de trietilamina y 0.126 ml (1.40 mmol) de difenilfosforil azida fueron agregados, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Entonces, 0.233 ml (1.75 mmol) de (R)-1-(2-clorofenil)etanol (Shanghai AoBo Bio-pharm) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió, y se agregaron agua y acetato de etilo para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 99:1 a 74:26 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 584 mg (0.873 mmol (pureza del 84% en peso), rendimiento del 75%) del compuesto del título como una espuma incolora.

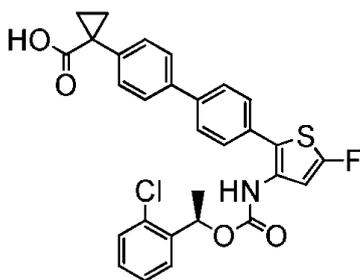
15 Espectro de masa (EI, m/z): 563 [M]<sup>+</sup>.

20 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C) δ : 9.10 (1H, brs), 7.70-7.27 (12H, m), 6.76 (1H, d, J = 2.6 Hz), 6.00 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.06 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.52 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.47 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.22 (2H, dd, J = 7.0, 4.1 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.1 Hz).

### EJEMPLO 36

25 Ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-122)

[Fórmula química 145]



30 A una solución de 580.0 mg (0.867 mmol (pureza del 84% en peso)) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en el ejemplo  
 35 35 en alcohol isopropílico (6 ml) se añadió 3.0 ml (12 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N mientras se agita, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Ya que la mezcla se cambió a una suspensión, alcohol isopropílico adicional (4 ml) y 2.0 ml (8.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N se agregaron, y la mezcla se calentó y se agitó a 40°C durante 9 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción fue neutralizada con ácido clorhídrico 2N (10.0 ml) bajo enfriamiento con hielo, y posteriormente fue recogido el sólido precipitado por filtración. Al sólido resultante se añadieron acetato de etilo y cloruro de metileno, materia insoluble se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 53:47 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al residuo se agregó etanol-agua, la mezcla fue sonicada y posteriormente el sólido precipitado se recoge por filtración y se secó para obtener 365 mg (0.682 mmol, 79% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

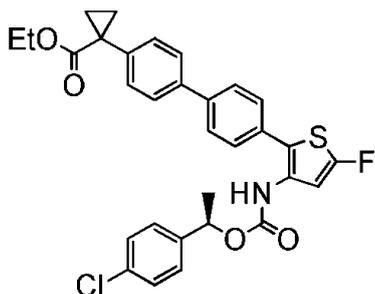
45 Espectro de masa (EI, m/z): 535 [M]<sup>+</sup>.

Espectro  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 75°C)  $\delta$  : 12.35 (1H, brs), 9.50 (1H, brs), 7.74-7.30 (12H, m), 6.82 (1H, d, J = 2.5 Hz), 5.98 (1H, q, J = 6.7 Hz), 1.58-1.38 (5H, m), 1.17 (2H, dd, J = 6.6, 3.8 Hz).

### 5 EJEMPLO 37

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(4-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-124)

10 [Fórmula química 146]



15 A 202.5 mg (0.493 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il}-5-fluorotiofeno-3carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 33 se añadió tolueno deshidratado. La mezcla fue sometida a tratamiento de deshidratación azeotrópica, y posteriormente la atmósfera fue reemplazada con argón. A continuación, se añadieron 4 ml de tolueno deshidratado y 0.10 ml (0.72 mmol) de trietilamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Luego, se agregó 0.12 ml (0.56 mmol) de difenilfosforil azida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Entonces, 0.080 ml (0.59 mmol) de (R)-1-(4-clorofenil)etanol (Aldrich) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante una hora. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se enfrió, vertió en una solución de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 86:14 a 59:41 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 584 mg (0.873 mmol (pureza del 84% en peso), rendimiento del 75%) del compuesto del título como una espuma incolora.

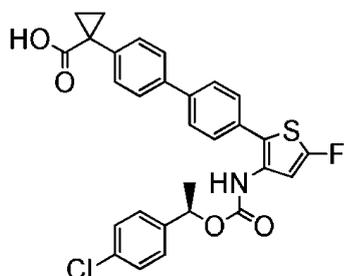
Espectro de masa (EI, m/z): 563  $[\text{M}]^+$ .

30 Espectro  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 9.42 (1H, brs), 7.71-7.68 (2H, m), 7.65-7.62 (2H, m), 7.53-7.50 (2H, m), 7.49-7.26 (6H, m), 6.81 (1H, d, J = 2.3 Hz), 5.71 (1H, m), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.56-1.35 (5H, m), 1.24 (2H, dd, J = 7.0, 4.1 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz).

### 35 EJEMPLO 38

Ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(4-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-126)

40 [Fórmula química 147]



45 A una solución mezclada de 215.4 mg (0.322 mmol (pureza del 84% en peso)) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(4-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en el ejemplo 37 en alcohol isopropílico (4 ml)-tetrahidrofurano (0.9 ml) se añadió 2.0 ml (8.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N mientras se agita, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14.5 horas.

Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó al agregar 8.0 ml de ácido clorhídrico 1N, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 60:40 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al residuo se agregó etanol-agua, la mezcla fue sonicada y posteriormente el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener 133 mg (0.25 mmol, 78% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido rojo pálido.

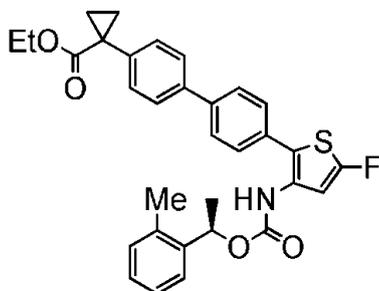
Espectro de masa (CI, m/z): 535 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C) δ : 12.01 (1H, brs), 9.03 (1H, brs), 7.68-7.63 (2H, m), 7.61-7.57 (2H, m), 7.53-7.49 (2H, m), 7.44-7.32 (6H, m), 6.76 (1H, d, J = 2.6 Hz), 5.72 (1H, q, J = 6.6 Hz), 1.48 (2H, dd, J = 6.8, 3.8 Hz), 1.45 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.15 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz).

#### EJEMPLO 39

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(o-tolil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-132)

[Fórmula química 148]



A una solución de 204 mg (0.50 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il}-5-fluorotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 33 en tolueno (4 ml) se agregaron 0.10 ml (0.72 mmol) de trietilamina y 0.13 ml (0.62 mmol) de difenilfosforil azida consecutivamente bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 80 mg (0.59 mmol) de (R)-1-(o-tolil)etanol (Enamine Ltd) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se adicionó una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 100:0 a 80:20 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 194 mg (0.36 mmol, rendimiento del 72%) del compuesto del título como una espuma blanca.

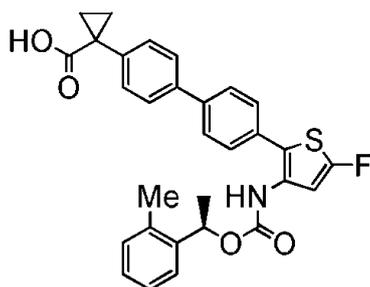
Espectro de masa (EI, m/z): 543 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C) δ : 9.38 (1H, brs), 7.73-7.67 (2H, m), 7.66-7.61 (2H, m), 7.55-7.50 (2H, m), 7.47-7.30 (3H, m), 7.28-7.13 (3H, m), 6.80 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.87 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.31 (3H, s), 1.52 (2H, dd, J = 6.8, 4.1 Hz), 1.50-1.40 (3H, m), 1.24 (2H, dd, J = 6.9, 4.1 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 40

Ácido (R)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(o-tolil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-136)

[Fórmula química 149]



5 A una solución de 194 mg (0.36 mmol) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(o-  
 10 tolil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 39 en alcohol isopropílico (4 ml) se añadió 1.5 ml (3.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 70:30 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue disuelto en una pequeña cantidad de etanol, se agregó agua para precipitar un sólido y sólido fue recogido por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó posteriormente bajo presión reducida para obtener 146 mg (0.28 mmol, rendimiento del 79%) del compuesto del título como un sólido blanco.

15 Espectro de masa (EI, m/z): 515 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.36 (1H, brs), 9.38 (1H, brs), 7.72-7.66 (2H, m), 7.65-7.59 (2H, m), 7.56-7.49 (2H, m), 7.46-7.32 (3H, m), 7.29-7.13 (3H, m), 6.80 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.87 (1H, q, J = 6.6 Hz), 2.31 (3H, s), 1.50-1.40 (5H, m), 1.18 (2H, dd, J = 6.8, 4.0 Hz).

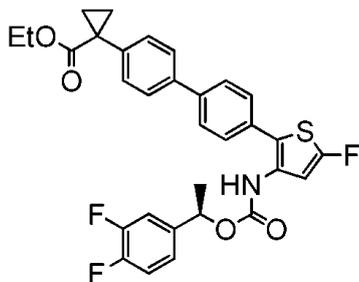
20

#### EJEMPLO 41

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(3,4-Difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-146)

25

[Fórmula química 150]



30 A 203.7 mg (0.496 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il}-5-fluorotiofeno-3carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 33 se añadió tolueno deshidratado. La mezcla fue sometida a tratamiento de deshidratación azeotrópica, y posteriormente la atmósfera fue reemplazada con argón. A continuación, se añadieron 4 ml de tolueno deshidratado y 0.110 ml (0.79 mmol) de trietilamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Luego, se agregó 0.13 ml (0.61 mmol) de difenilfosforil azida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Entonces, 99.3 mg (0.628 mmol) de (R)-1-(3,4-difluorofenil)etanol (Enamine Ltd) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante una hora. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió, se vertió en una solución de cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 95:5 a 61:39 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 202 mg (0.36 mmol, rendimiento del 72%) del compuesto del título como una espuma blanca.

40

Espectro de masa (EI, m/z): 565 [M]<sup>+</sup>.

45

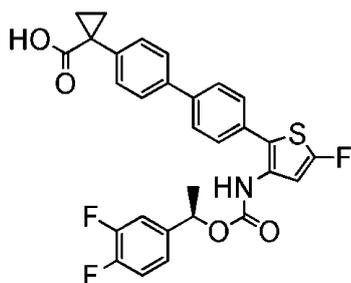
Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C) δ : 9.06 (1H, brs), 7.69-7.64 (2H, m), 7.62-7.58 (2H, m), 7.55-7.50 (2H,

m), 7.44-7.31 (4H, m), 7.21-7.15 (1H, m), 6.77 (1H, d, J = 2.8 Hz), 5.72 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.06 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.52 (2H, dd, J = 6.8, 4.0 Hz), 1.46 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.21 (2H, dd, J = 7.0, 4.1 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 42

Ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(3,4-Difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-148)

[Fórmula química 151]



A una solución de 198.5 mg (0.351 mmol) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(3,4-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 41 en alcohol isopropílico (3 ml) se añadió 1.8 ml (7.2 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó al agregar 7.2 ml de ácido clorhídrico 1N a esto, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 60:40 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue disuelto en una pequeña cantidad de etanol, se agregó agua para precipitar un sólido y el sólido fue recogido por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó posteriormente bajo presión reducida para obtener 122.5 mg (0.23 mmol, rendimiento del 65%) del compuesto del título como un sólido blanco.

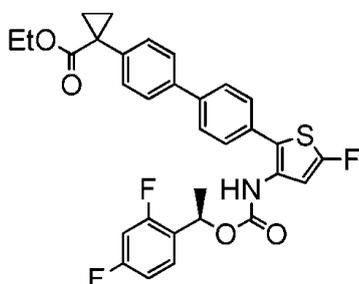
Espectro de masa (EI, m/z): 537 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C) δ : 9.06 (1H, brs), 7.68-7.63 (2H, m), 7.61-7.56 (2H, m), 7.54-7.49 (2H, m), 7.44-7.31 (4H, m), 7.22-7.15 (1H, m), 6.77 (1H, d, J = 2.8 Hz), 5.72 (1H, q, J = 6.5 Hz), 1.51-1.42 (5H, m), 1.15 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz).

#### EJEMPLO 43

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(2,4-Difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-138)

[Fórmula química 152]



A 203.1 mg (0.496 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il]-5-fluorotiofeno-3carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 33 se añadió tolueno deshidratado. La mezcla fue sometida a tratamiento de deshidratación azeotrópica, y posteriormente la atmósfera fue reemplazada con argón. A continuación, se añadieron 4 ml de tolueno deshidratado y 0.11 ml (0.79 mmol) de trietilamina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Luego, se agregó 0.13 ml (0.61 mmol) de difenilfosforil azida, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Entonces, 98.7 mg (0.624 mmol) de (R)-1-(2,4-difluorofenil)etanol (Enamine Ltd) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante una hora. Después de la terminación de la

reacción, la mezcla de reacción fue enfriada y se vertió en una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 84:16 a 63:37 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 271 mg (0.41 mmol (pureza del 86% en peso), rendimiento del 83%) del compuesto del título como una espuma blanca.

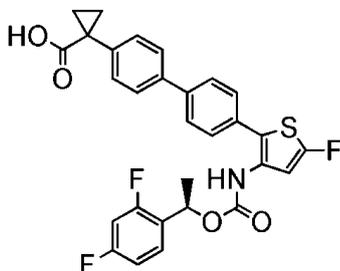
Espectro de masa (EI, m/z): 565 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.45 (1H, brs), 7.74-7.68 (2H, m), 7.66-7.61 (2H, m), 7.57-7.40 (4H, m), 7.37-7.31 (1H, m), 7.30-7.22 (1H, m), 7.18-7.10 (1H, m), 6.81 (1H, d, J = 2.3 Hz), 5.89 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.58-1.43 (5H, m), 1.24 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 44

Ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(2,4-Difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-140)

[Fórmula química 153]



A una solución de 268.2 mg (0.405 mmol (pureza del 86% en peso)) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(2,4-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en el ejemplo 43 en alcohol isopropílico (3 ml) se añadió 2.37 ml (9.48 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 68 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó al agregar a esto ácido clorhídrico 1N (9.5 ml), y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 60:40 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue disuelto en una pequeña cantidad de etanol, se agregó agua para precipitar un sólido y el sólido fue recogido por la filtración y secado bajo presión reducida para obtener 148 mg (0.28 mmol, 69% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

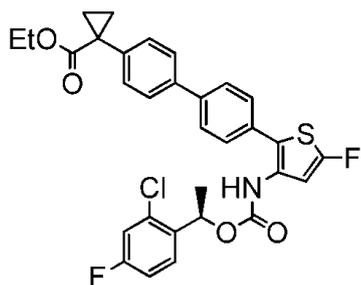
Espectro de masa (EI, m/z): 537 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C) δ : 11.91 (1H, brs), 9.08 (1H, brs), 7.70-7.64 (2H, m), 7.62-7.57 (2H, m), 7.57-7.52 (2H, m), 7.45-7.40 (2H, m), 7.36-7.23 (4H, m), 5.73 (1H, q, J = 6.6 Hz), 1.52-1.43 (5H, m), 1.16 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz).

#### EJEMPLO 45

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(2-Cloro-4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-150)

[Fórmula química 154]



5 A 201.9 mg (0.492 mmol) de ácido 2-[4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il]-5-fluorotiofeno-3carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 33 se añadió tolueno deshidratado (2 ml). La mezcla fue sometida a tratamiento de deshidratación azeotrópica, y posteriormente la atmósfera fue reemplazada con argón. Entonces, 4 ml de tolueno deshidratado, 0.082 (0.59 mmol) de trietilamina y 0.127 ml (0.590 mmol) de difenilfosforil azida fueron agregados, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Entonces, 137.3 mg (0.747 mmol) de (R)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)etanol (Enamine Ltd) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió, y se agregaron agua y acetato de etilo para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 100:0 a 76:24 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 234 mg (0.402 mmol, rendimiento del 82%) del compuesto del título como una espuma incolora.

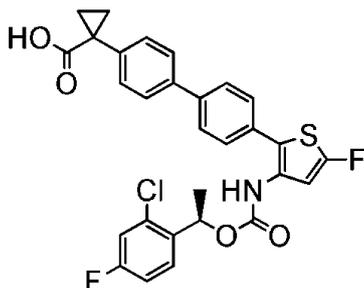
15 Espectro de masa (EI, m/z): 581 [M]<sup>+</sup>.

20 Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C) δ : 9.10 (1H, brs), 7.70-7.66 (2H, m), 7.63-7.59 (2H, m), 7.55-7.48 (3H, m), 7.44-7.39 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J = 8.8, 2.6 Hz), 7.22 (1H, td, J = 8.6, 2.6 Hz), 6.76 (1H, d, J = 2.6 Hz), 5.96 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.06 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.52 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.46 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.21 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 46

25 Ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(2-cloro-4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-152)

[Fórmula química 155]



30 A una solución de 230.4 mg (0.396 mmol) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(2-cloro-4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 45 en alcohol isopropílico (4 ml) se añadió 2.0 ml (8.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N mientras se agita, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después de la terminación de la reacción, la mezcla resultante fue neutralizada añadiendo 4.0 ml de ácido clorhídrico 2N bajo enfriamiento con hielo. Además, luego se agregó agua para precipitar un sólido y el sólido fue recogido por filtración. El sólido se secó bajo presión reducida y disuelto en acetato de etilo, y la mezcla se concentró nuevamente bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 68:32 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al residuo se agregó etanol-agua, y la mezcla fue sonicada y posteriormente el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó para obtener 131 mg (0.236 mmol, 60% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

45 Espectro de masa (EI, m/z): 553 [M]<sup>+</sup>.

Espectro  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ,  $75^\circ\text{C}$ )  $\delta$  : 11.98 (1H, brs), 9.11 (1H, brs), 7.69-7.64 (2H, m), 7.62-7.57 (2H, m), 7.55-7.48 (3H, m), 7.44-7.39 (2H, m), 7.35 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.6$  Hz), 7.22 (1H, td,  $J = 8.5, 2.6$  Hz), 6.76 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 5.96 (1H, q,  $J = 6.5$  Hz), 1.49 (2H, dd,  $J = 6.8, 3.9$  Hz), 1.46 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz), 1.16 (2H, dd,  $J = 6.9, 4.0$  Hz).

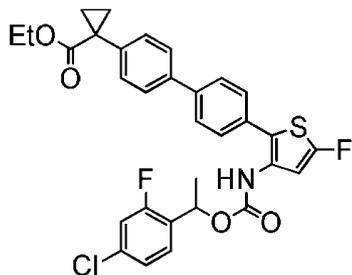
5

EJEMPLO 47

Éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[3-({[1-(4-cloro-2-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-157)

10

[Fórmula química 156]



15 A una solución de 200 mg (0.49 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il}-5-fluorotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 33 en tolueno (4 ml) se agregaron 0.10 ml (0.72 mmol) de trietilamina y 0.13 ml (0.61 mmol) de difenilfosforil azida consecutivamente bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 100 mg (0.57 mmol) de (RS)-1-(4-cloro-2-fluorofenil)etanol se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a  $70^\circ\text{C}$  durante 3 horas.

20 Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se adicionó una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 100:0 a 80:20 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para

25 obtener 206 mg (0.35 mmol, rendimiento del 72%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

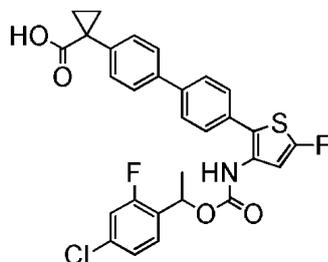
Espectro de masa (CI,  $m/z$ ): 581  $[\text{M}]^+$ .

30 Espectro  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.69-7.64 (2H, m), 7.58-7.54 (2H, m), 7.47-7.42 (4H, m), 7.42-7.07 (4H, m), 6.80 (1H, brs), 6.06 (1H, q,  $J = 6.7$  Hz), 4.13 (2H, q,  $J = 7.1$  Hz), 1.65 (2H, dd,  $J = 7.0, 4.0$  Hz), 1.57 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.23 (2H, dd,  $J = 7.0, 4.0$  Hz), 1.20 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz).

EJEMPLO 48

35 Ácido (RS)-1-{4'-[3-({[1-(4-cloro-2-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-159)

[Fórmula química 157]



40

45 A una solución de 206 mg (0.35 mmol) del éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[3-({[1-(4-cloro-2-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 47 en alcohol isopropílico (4 ml) se añadió 2.0 ml (4.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 26 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró

5 bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue disuelto en una pequeña cantidad de etanol, se agregó agua para precipitar un sólido y sólido fue recogido por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó posteriormente bajo presión reducida para obtener 109 mg (0.20 mmol, rendimiento del 56%) del compuesto del título como un sólido blanco.

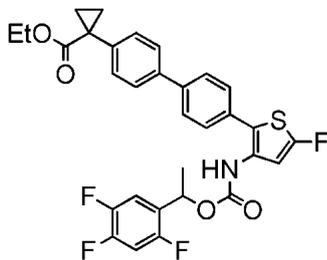
Espectro de masa (CI, m/z): 553 [M]<sup>+</sup>.

10 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.40 (1H, brs), 9.50 (1H, brs), 7.72-7.66 (2H, m), 7.64-7.59 (2H, m), 7.55-7.30 (7H, m), 6.81 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.88 (1H, q, J = 6.5 Hz), 1.53-1.44 (5H, m), 1.16 (2H, dd, J = 6.6, 3.8 Hz).

#### EJEMPLO 49

15 Éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(2,4,5-trifluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-169)

[Fórmula química 158]



20 A una solución de 208 mg (0.51 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il}-5-fluorotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 33 en tolueno (4 ml) se agregaron 0.11 ml (0.75 mmol) de trietilamina y 0.13 ml (0.61 mmol) de difenilfosforil azida consecutivamente bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 110 mg (0.63 mmol) de (RS)-1-(2,4,5-trifluorofenil)etanol sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 47 se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se adició una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 93:7 a 72:28 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 277 mg (0.39 mmol (pureza del 83% en peso), rendimiento del 77%) del compuesto del título como un aceite incolora.

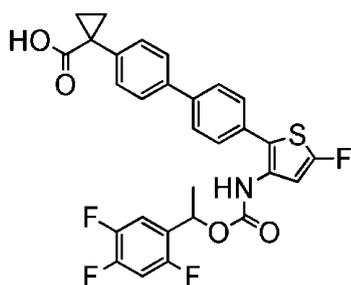
35 Espectro de masa (EI, m/z): 583 [M]<sup>+</sup>.

40 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.71-7.65 (2H, m), 7.59-7.54 (2H, m), 7.49-7.42 (4H, m), 7.23-7.08 (2H, m), 6.93 (1H, td, J = 9.9, 6.7 Hz), 6.81 (1H, brs), 6.04 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.65 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.55 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.23 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 50

45 Ácido (RS)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(2,4,5-trifluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-171)

[Fórmula química 159]



5 A una solución de 277 mg (0.39 mmol (pureza del 83% en peso)) del éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[5-fluoro-3-((1-(2,4,5-trifluorofenil)etoxi)carbonil)amino]tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico sintetizado en el ejemplo 49 en alcohol isopropílico (4 ml) se añadió 2.0 ml (4.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 67 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue disuelto en una pequeña cantidad de etanol, se agregó agua para precipitar un sólido y sólido fue recogido por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó posteriormente bajo presión reducida para obtener 43 mg (0.077 mmol, rendimiento del 20%) del compuesto del título como un sólido blanco.

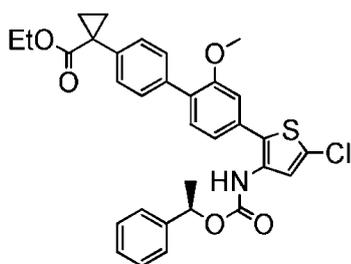
15 Espectro de masa (EI, m/z): 555 [M]<sup>+</sup>.

20 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.41 (1H, brs), 9.47 (1H, brs), 7.72-7.66 (2H, m), 7.64-7.50 (6H, m), 7.45-7.39 (2H, m), 6.84 (1H, d, J = 2.3 Hz), 5.87 (1H, q, J = 6.2 Hz), 1.56-1.40 (5H, m), 1.16-1.10 (2H, m).

#### EJEMPLO 51

25 Éster etílico del ácido (R)-1-[4'-(5-cloro-3-((1-feniletoksi)carbonil)amino]tiofen-2-il)-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-346)

[Fórmula química 160]



30 A una solución de 2.0 g (4.4 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 30, 0.80 g (6.6 mmol) de (R)-1-feniletanol (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) y 1.2 ml (15 mmol) de piridina en tolueno (20 ml) se añadió 2.4 g (5.6 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y se agitó a 60°C durante 1.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 99:1 a 80:20 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 1.46 g (4.0 mmol, (pureza del 72% en peso), rendimiento del 42%) del compuesto del título como un aceite naranja.

40 Espectro de masa (CI, m/z): 575 [M]<sup>+</sup>.

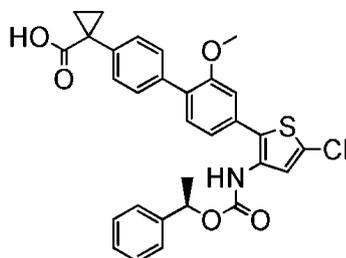
45 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.39 (1H, brs), 7.40-7.26 (10H, m), 7.23-7.16 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 5.75 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.06 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.73 (3H, s), 1.56-1.41 (5H, m), 1.23 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz).

#### EJEMPLO 52

Ácido (R)-1-[4'-(5-cloro-3-[[1-(feniletotoxi)carbonil]amino]tiofen-2-il)-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-350)

[Fórmula química 161]

5



A una solución de 1.46 g (4.0 mmol (pureza del 72% en peso)) del éster etílico del ácido (R)-1-[4'-(5-cloro-3-[[1-(feniletotoxi)carbonil]amino]tiofen-2-il)-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en el ejemplo 51 en alcohol isopropílico (30 ml) se añadió 8.0 ml (16.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 110 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue disuelto en una pequeña cantidad de etanol, se agregó agua para precipitar un sólido y sólido fue recogido por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó posteriormente bajo presión reducida para obtener 588 mg (1.07 mmol, rendimiento del 58%) del compuesto del título como un sólido rojo pálido.

15

20

Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 546 [M-1].

25

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.34 (1H, brs), 9.40 (1H, brs), 7.45-7.25 (10H, m), 7.21-7.16 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 5.75 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.73 (3H, s), 1.54-1.41 (5H, m), 1.18-1.12 (2H, m).

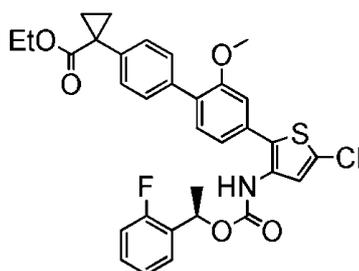
30

EJEMPLO 53

Éster etílico del ácido (R)-1-[4'-(5-cloro-3-[[1-(2-fluorofenil)etoxi]carbonil]amino]tiofen-2-il)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-352)

35

[Fórmula química 162]



A una solución de 103 mg (0.23 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 30, 41 mg (0.29 mmol) de (R)-1-(2-fluorofenil)etanol (Apollo) y 0.080 ml (0.99 mmol) de piridina en tolueno (4 ml) se añadió 120 mg (0.28 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y se agitó a 80°C durante 1.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 99:1 a 80:20 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 98 mg (0.16 mmol, rendimiento del 73%) del compuesto del título como una espuma color naranja.

40

45

Espectro de masa (EI, m/z): 593 [M]<sup>+</sup>.

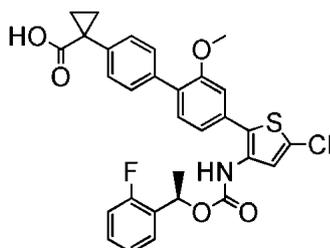
Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.47 (1H, brs), 7.48-7.31 (7H, m), 7.24-7.16 (4H, m), 7.13-7.07 (1H, m), 5.95 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.06 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.75 (3H, s), 1.54-1.43 (5H, m), 1.23 (2H, dd, J = 7.0, 4.1 Hz), 1.13

(3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 54

5 Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-354)

[Fórmula química 163]



10 A una solución de 98 mg (0.16 mmol) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 53 en alcohol isopropílico (4 ml) se añadió 0.80 ml (1.6 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue disuelto en una pequeña cantidad de etanol, se agregó agua para precipitar un sólido y sólido fue recogido por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó posteriormente bajo presión reducida para obtener 53 mg (0.093 mmol, rendimiento del 57%) del compuesto del título como un sólido blanco.

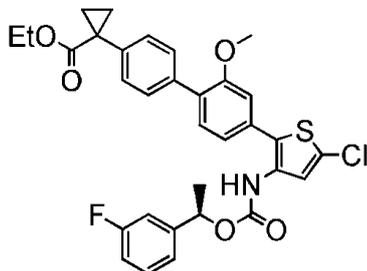
25 Espectro de masa (EI, m/z): 565 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.38 (1H, brs), 9.47 (1H, brs), 7.52-7.30 (7H, m), 7.25-7.15 (4H, m), 7.09 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 5.95 (1H, q, J = 6.5 Hz), 3.75 (3H, s), 1.58-1.41 (5H, m), 1.17-1.09 (2H, m).

#### 30 EJEMPLO 55

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(3-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-356)

35 [Fórmula química 164]



40 A una solución de 100 mg (0.22 mmol) del éster etílico del ácido 1-{4'-[3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 30 y 0.18 ml (2.2 mmol) de piridina en tolueno (2 ml) se añadió 113 mg (0.26 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 37 mg (0.26 mmol) de (R)-1-(3-fluorofenil)etanol (Enamine Ltd) se añadió bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 3 horas. Después de la terminación a la reacción, a la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 30:70 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para

obtener 91 mg (0.15 mmol, rendimiento del 70%) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

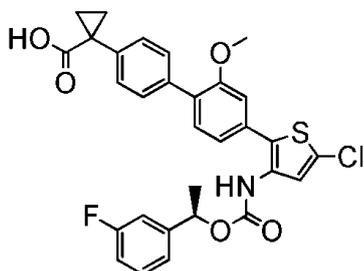
Espectro de masa (EI, m/z): 593 [M]<sup>+</sup>.

5 Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.57-7.46 (3H, m), 7.44-7.38 (3H, m), 7.31 (1H, td, J = 8.0, 5.9 Hz), 7.16-7.10 (1H, m), 7.09-6.93 (4H, m), 6.81 (1H, brs), 5.86 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.80 (3H, s), 1.63 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.56 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 56

10 Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(3-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-358)

15 [Fórmula química 165]



20 A una solución mezclada de 86 mg (0.15 mmol) de (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(3-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 55 en alcohol isopropílico (2 ml)-tetrahidrofurano (0.3 ml) se añadió 1.0 ml (2.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Además, se agregó 1.0 ml (2.0 mmol) de una solución de hidróxido de sodio acuoso 2N y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 20:80 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 52 mg (0.092 mmol, rendimiento del 64%) del compuesto del título como un sólido blanco.

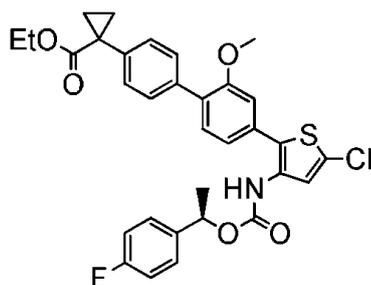
30 Espectro de masa (DUIS<sup>-</sup>, m/z): 564 [M-1].

35 Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.33 (1H, brs), 9.47 (1H, brs), 7.59-7.44 (1H, m), 7.44-7.39 (1H, m), 7.39-7.31 (5H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.30-7.21 (1H, m), 7.20-7.15 (1H, m), 7.15-7.06 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 5.91 (1H, q, J = 6.6 Hz), 3.75 (3H, s), 1.55-1.42 (3H, m), 1.47 (2H, dd, J = 6.7, 3.8 Hz), 1.21-1.13 (2H, m).

#### EJEMPLO 57

40 Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-360)

[Fórmula química 166]



45 A una solución de 150 mg (0.33 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 30 y 0.30 ml (3.7 mmol) de

piridina en tolueno (2 ml) se añadió 187 mg (0.44 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 55 mg (0.39 mmol) de (R)-1-(4-fluorofenil)etanol (Acros Organics) se añadió bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación a la reacción, a la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 30:70 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 74 mg (0.12 mmol, rendimiento del 38%) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

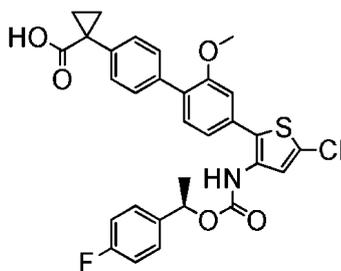
Espectro de masa (EI, m/z): 593 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.56-7.46 (3H, m), 7.43-7.38 (3H, m), 7.37-7.31 (2H, m), 7.08-6.98 (3H, m), 6.94 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.77 (1H, s), 5.86 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.79 (3H, s), 1.63 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.57 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 58

Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-362)

[Fórmula química 167]



A una solución de 70 mg (0.12 mmol) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 57 en alcohol isopropílico (2.0 ml) se añadió 0.60 ml (1.2 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Además, se agregaron 2 ml de tetrahidrofurano y 1.0 ml (2.0 mmol) de una solución de hidróxido de sodio acuoso 2N y la mezcla se agitó además a temperatura ambiente durante 47 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 20:80 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 34 mg (0.060 mmol, rendimiento del 51%) del compuesto del título como un sólido blanco.

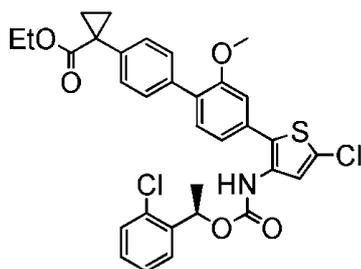
Espectro de masa (DUIS<sup>-</sup>, m/z): 564 [M-1]<sup>-</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.33 (1H, brs), 9.41 (1H, brs), 7.45-7.30 (7H, m), 7.23-7.14 (4H, m), 7.09 (1H, dd, J = 7.8, 1.5 Hz), 5.75 (1H, q, J = 6.5 Hz), 3.74 (3H, s), 1.50-1.41 (5H, m), 1.20-1.12 (2H, m).

#### EJEMPLO 59

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-364)

[Fórmula química 168]



5 A una solución de 50 mg (0.11 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 30, 26 mg (0.17 mmol) de (R)-1-(2-clorofenil)etanol (Shanghai AoBo Bio-pharm) y 0.050 ml (0.62 mmol) de piridina en tolueno (2 ml) se añadió 70 mg (0.16 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y se agitó a 80°C durante una hora. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 99:1 a 80:20 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 43 mg (0.046 mmol, (pureza del 66% en peso), rendimiento del 42%) del compuesto del título como un aceite naranja.

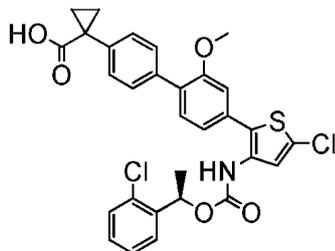
Espectro de masa (EI, m/z): 609 [M]<sup>+</sup>.

15 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.53 (1H, brs), 7.57-7.29 (9H, m), 7.21-7.18 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.00 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.06 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.77 (3H, s), 1.54-1.42 (5H, m), 1.23 (2H, dd, J = 7.0, 4.1 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### 20 EJEMPLO 60

Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-366)

25 [Fórmula química 169]



30 A una solución de 43 mg (0.043 mmol (pureza del 66% en peso)) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en el ejemplo 59 en alcohol isopropílico (2 ml) se añadió 0.30 ml (0.60 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 8.5 mg (0.015 mmol, rendimiento del 35%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

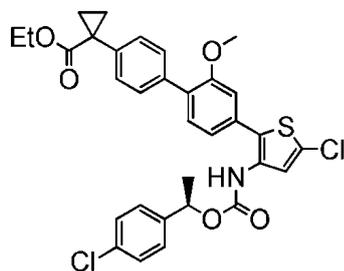
40 Espectro de masa (EI, m/z): 581 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.35 (1H, brs), 9.53 (1H, brs), 7.56-7.30 (9H, m), 7.20-7.17 (2H, m), 7.11 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 6.00 (1H, q, J = 6.2 Hz), 3.77 (3H, s), 1.57-1.41 (5H, m), 1.20-1.12 (2H, m).

#### 45 EJEMPLO 61

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-368)

[Fórmula química 170]



5 A una solución de 50 mg (0.11 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 30, 25 mg (0.16 mmol) de (R)-1-(4-clorofenil)etanol (Aldrich) y 0.050 ml (0.62 mmol) de piridina en tolueno (2 ml) se añadió 70 mg (0.16 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y se agitó a 80°C durante una hora. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 99:1 a 80:20 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 52 mg (0.084 mmol, rendimiento del 77%) del compuesto del título como un aceite color naranja.

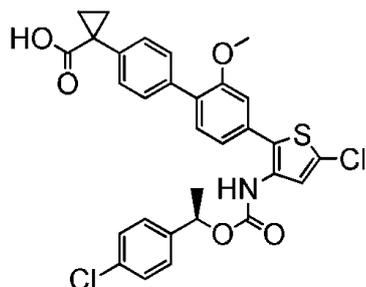
15 Espectro de masa (EI, m/z): 609 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.43 (1H, brs), 7.46-7.31 (9H, m), 7.20-7.16 (2H, m), 7.10 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 5.74 (1H, q, J = 6.3 Hz), 4.06 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.74 (3H, s), 1.51 (2H, dd, J = 6.8, 4.0 Hz), 1.49-1.39 (3H, m), 1.23 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz).

#### 20 EJEMPLO 62

Ácido (R)-1-[4'-[5-cloro-3-({[1-(4-clorofenil)etoxi]carbonil]amino]tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-370)

25 [Fórmula química 171]



30 A una solución de 51 mg (0.084 mmol) del éster etílico del ácido (R)-1-[4'-[5-cloro-3-({[1-(4-clorofenil)etoxi]carbonil]amino]tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 61 en alcohol isopropílico (2 ml) se añadió 0.30 ml (0.60 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, además, 1 ml de tetrahidrofurano se añadió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 9.6 mg (0.016 mmol, rendimiento del 20%) del compuesto del título como un sólido rojo pálido.

40 Espectro de masa (EI, m/z): 581 [M]<sup>+</sup>.

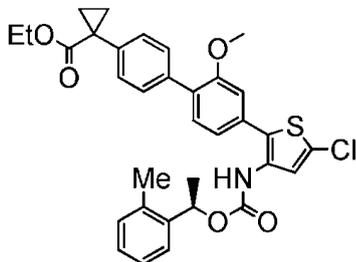
Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.35 (1H, brs), 9.43 (1H, brs), 7.45-7.30 (9H, m), 7.20-7.15 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 5.74 (1H, q, J = 6.3 Hz), 3.74 (3H, s), 1.53-1.36 (5H, m), 1.17-1.00 (2H, m).

#### 45 EJEMPLO 63

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(o-tolil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-372)

[Fórmula química 172]

5



10 A una solución de 100 mg (0.22 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-[3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 30, 40 mg (0.29 mmol) de (R)-1-(o-tolil)etanol (Enamine Ltd) y 0.080 ml (0.99 mmol) de piridina en tolueno (4 ml) se añadió 120 mg (0.28 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y se agitó a 80°C durante 1.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 99:1 a 80:20 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 73 mg (0.12 mmol, rendimiento del 56%) del compuesto del título como una espuma color naranja.

15

Espectro de masa (EI, m/z): 589 [M]<sup>+</sup>.

20

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.40 (1H, brs), 7.46-7.42 (2H, m), 7.41-7.30 (4H, m), 7.23-7.13 (5H, m), 7.09 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 5.89 (1H, q, J = 6.3 Hz), 4.06 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.74 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.51 (2H, dd, J = 6.9, 4.0 Hz), 1.44 (3H, m), 1.23 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.1 Hz).

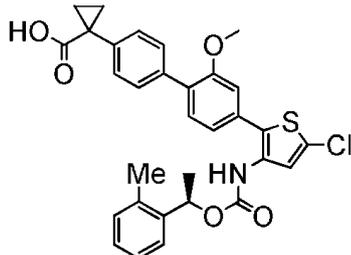
EJEMPLO 64

25

Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(o-tolil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-374)

[Fórmula química 173]

30



35 A una solución de 73 mg (0.12 mmol) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(o-tolil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 63 en alcohol isopropílico (4 ml) se añadió 0.60 ml (1.2 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue disuelto en una pequeña cantidad de etanol, se agregó agua para precipitar un sólido y sólido fue recogido por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó posteriormente bajo presión reducida para obtener 51 mg (0.091 mmol, rendimiento del 74%) del compuesto del título como un sólido blanco.

40

45

Espectro de masa (EI, m/z): 561 [M]<sup>+</sup>.

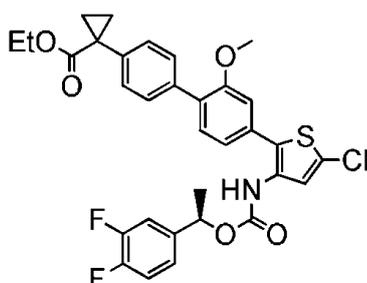
Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.33 (1H, brs), 9.41 (1H, brs), 7.44-7.29 (6H, m), 7.23-7.13 (5H, m), 7.08

(1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 5.89 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.74 (3H, s), 2.31 (3H, s), 1.51-1.37 (5H, m), 1.16-1.06 (2H, m).

#### EJEMPLO 65

- 5 Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(3,4-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-390)

[Fórmula química 174]



- 10
- A una solución de 100 mg (0.22 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-[3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 30, 67 mg (0.42 mmol) de (R)-1-(3,4-difluorofenil)etanol (Enamine Ltd) y 0.10 ml (1.2 mmol) de piridina en tolueno (4 ml) se añadió 120 mg (0.28 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y se agitó a 80°C durante 1.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 99:1 a 80:20 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 69 mg (0.11 mmol, rendimiento del 51%) del compuesto del título como una espuma marrón.
- 15
- 20

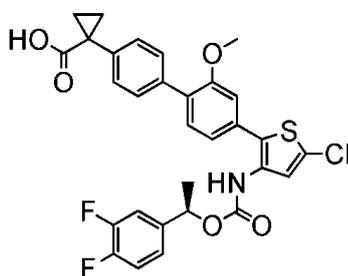
Espectro de masa (Cl, m/z): 611 [M]<sup>+</sup>.

- 25
- Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.45 (1H, brs), 7.50-7.31 (7H, m), 7.27-7.16 (3H, m), 7.10 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 5.74 (1H, q, J = 6.3 Hz), 4.06 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.75 (3H, s), 1.54-1.41 (5H, m), 1.23 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 66

- 30 Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(3,4-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-392)

[Fórmula química 175]



- 35
- A una solución de 69 mg (0.11 mmol) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(3,4-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 65 en alcohol isopropílico (4 ml) se añadió 0.60 ml (1.2 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue disuelto en una pequeña cantidad de etanol, se agregó agua para precipitar un sólido y sólido fue recogido por filtración. El sólido se lavó con agua y
- 40
- 45

se secó posteriormente bajo presión reducida para obtener 22 mg (0.037 mmol, rendimiento del 33%) del compuesto del título como un sólido blanco.

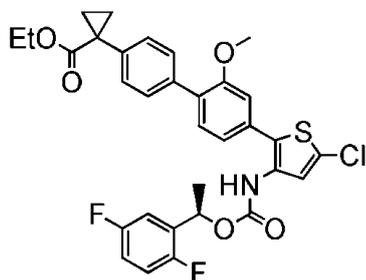
Espectro de masa (EI, m/z): 583 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.31 (1H, brs), 9.45 (1H, brs), 7.50-7.30 (7H, m), 7.27-7.16 (3H, m), 7.09 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 5.74 (1H, q, J = 6.3 Hz), 3.75 (3H, s), 1.56-1.36 (5H, m), 1.15-1.04 (2H, m).

#### EJEMPLO 67

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2,5-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-384)

[Fórmula química 176]



A una solución de 100 mg (0.219 mmol) del éster etílico del ácido 1-{4'-[3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 30 y 0.18 ml (2.2 mmol) de piridina en tolueno (2 ml) se añadió 113 mg (0.263 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 42 mg (0.27 mmol) de (R)-1-(2,5-difluorofenil)etanol (Enamine Ltd) se añadió bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 3 horas. Después de la terminación a la reacción, a la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 30:70 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 84 mg (0.14 mmol (pureza del 65% en peso), rendimiento del 63%) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

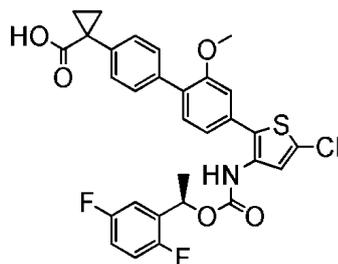
Espectro de masa (EI, m/z): 611 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.54-7.47 (3H, m), 7.45-7.37 (3H, m), 7.07-6.88 (6H, m), 6.09 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.83 (3H, s), 1.63 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.57 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.2 Hz).

#### EJEMPLO 68

Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2,5-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-388)

[Fórmula química 177]



A una solución mezclada de 82 mg (0.13 mmol (pureza del 65% en peso)) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2,5-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico

5 sintetizado en el ejemplo 67 en alcohol isopropílico (2 ml)-tetrahidrofurano (0.3 ml) se añadió 1.0 ml (2.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16.5 horas. Además, se agregó 1.0 ml (2.0 mmol) de una solución de hidróxido de sodio acuoso 2N y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 20:80 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 18 mg (0.031 mmol, rendimiento del 24%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

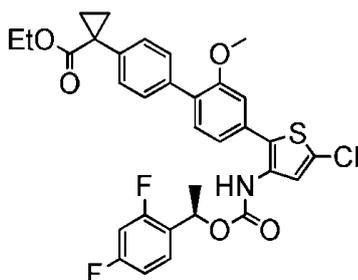
Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 582 [M-1]<sup>+</sup>.

15 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.34 (1H, brs), 9.54 (1H, brs), 7.44-7.39 (2H, m), 7.39-7.34 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.32-7.21 (3H, m), 7.21 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 5.91 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.76 (3H, s), 1.54-1.45 (3H, m), 1.47 (2H, dd, J = 6.5, 3.8 Hz), 1.17 (2H, dd, J = 6.8, 3.9 Hz).

#### EJEMPLO 69

20 Éster etílico del ácido (R)-1-[4'-[5-cloro-3-({[1-(2,4-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-376)

[Fórmula química 178]



25 A una solución de 124 mg (0.272 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-[3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 30 y 0.25 ml (3.1 mmol) de piridina en tolueno (2 ml) se añadió 145 mg (0.337 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 52 mg (0.33 mmol) de (R)-1-(2,4-difluorofenil)etanol (Enamine Ltd) se añadió bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación a la reacción, a la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 30:70 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 103 mg (0.17 mmol, rendimiento del 62%) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

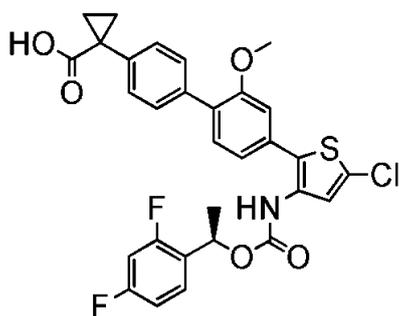
Espectro de masa (EI, m/z): 611 [M]<sup>+</sup>.

30 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.60-7.47 (3H, m), 7.44-7.38 (3H, m), 7.37-7.30 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.90-6.74 (3H, m), 6.07 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.81 (3H, s), 1.63 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.58 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 70

45 Ácido (R)-1-[4'-[5-cloro-3-({[1-(2,4-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-378)

50 [Fórmula química 179]



5 A una solución de 100 mg (0.163 mmol) del éster etílico del ácido (R)-1-[4'-[5-cloro-3-({[1-(2,4-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 69 en alcohol isopropílico (2 ml) se añadió 1.0 ml (2.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó 0.5 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 43 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 20:80 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice nuevamente (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 90:10 a 10:60 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 16 mg (0.027 mmol, rendimiento del 16%) del compuesto del título como un sólido blanco.

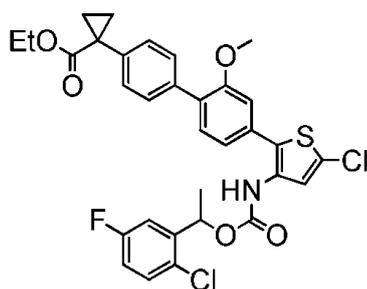
15 Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 582 [M-1].

20 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.35 (1H, brs), 9.47 (1H, brs), 7.60-7.44 (1H, m), 7.44-7.39 (2H, m), 7.38-7.34 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.30-7.21 (1H, m), 7.18 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.15-7.06 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 5.91 (1H, q, J = 6.5 Hz), 3.75 (3H, s), 1.54-1.43 (3H, m), 1.46 (2H, dd, J = 6.6, 3.8 Hz), 1.21-1.13 (2H, m).

### 25 EJEMPLO 71

Éster etílico del ácido (RS)-1-[4'-[5-cloro-3-({[1-(2-cloro-5-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-397)

30 [Fórmula química 180]



35 A una solución de 150 mg (0.329 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-[3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 30 y 0.27 ml (3.3 mmol) de piridina en tolueno (2 ml) se añadió 170 mg (0.395 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 70 mg (0.40 mmol) de (RS)-1-(2-cloro-5-fluorofenil)etanol (sintetizado de acuerdo a un procedimiento descrito en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 23 (2013), pp. 4381-4387) se añadió bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación a la reacción, a la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 95:5 a 70:30 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 182 mg (0.30 mmol, rendimiento del 88%) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

45

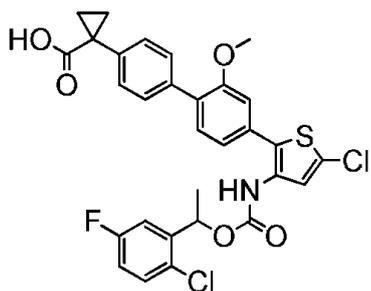
Espectro de masa (EI, m/z): 627 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.58-7.48 (3H, m), 7.45-7.38 (3H, m), 7.36-7.27 (1H, m), 7.14-7.04 (2H, m), 6.99-6.83 (3H, m), 6.16 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.83 (3H, s), 1.63 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.54 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.2 Hz).

#### EJEMPLO 72

Ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-cloro-5-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-399)

[Fórmula química 181]



A una solución de 180 mg (0.286 mmol) del éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-cloro-5-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 71 en alcohol isopropílico (3 ml) se añadió 2.0 ml (4.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 89 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Al residuo resultante se agregaron 3 ml de alcohol isopropílico y 2.0 ml (4.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, tetrahydrofurano fue agregado hasta que la solución se convirtió homogénea, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 67 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (una columna de COOH, solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 50:50 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Hexano fue agregado, y la mezcla se concentró a presión reducida para obtener 35 mg (0.058 mmol, rendimiento 20%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

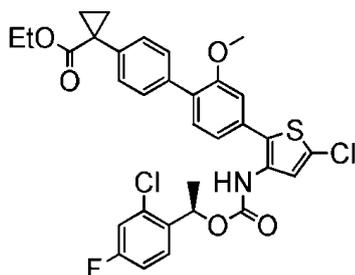
Espectro de masa (DUIS<sup>-</sup>, m/z): 598 [M-1].

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.36 (1H, brs), 9.60 (1H, brs), 7.53 (1H, dd, J = 8.7, 5.3 Hz), 7.45-7.29 (6H, m), 7.27-7.15 (3H, m), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 5.99-5.91 (1H, m), 3.77 (3H, s), 1.54-1.37 (5H, m), 1.22-1.05 (2H, m).

#### EJEMPLO 73

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-cloro-4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-394)

[Fórmula química 182]



A una solución de 150 mg (0.329 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 30 y 0.30 ml (3.7 mmol) de piridina en tolueno (2 ml) se añadió 170 mg (0.395 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 69 mg (0.344 mmol) de (R)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)etanol (Enamine Ltd) se añadió bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación a la reacción, a la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 95:5 a 30:70 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 178 mg (0.22 mmol (pureza del 76% en peso), rendimiento del 86%) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

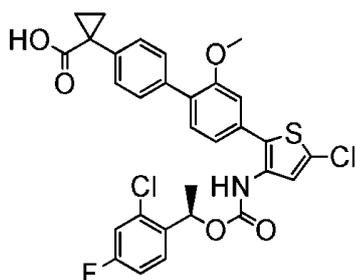
Espectro de masa (CI, m/z): 627 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.62-7.47 (3H, m), 7.45-7.35 (4H, m), 7.15-6.93 (4H, m), 6.84 (1H, brs), 6.18 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.82 (3H, s), 1.63 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.55 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 74

Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-cloro-4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-396)

[Fórmula química 183]



A una solución de 177 mg (0.215 mmol (pureza del 76% en peso)) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-cloro-4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en el ejemplo 73 en alcohol isopropílico (3.0 ml) se añadió 2.0 ml (4.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 41 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 20:80 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Hexano fue agregado, y la mezcla se concentró a presión reducida para obtener 40 mg (0.067 mmol, rendimiento del 26%) del compuesto del título como un sólido blanco.

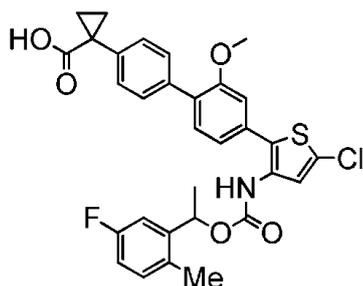
Espectro de masa (DUIS, m/z): 598 [M-1].

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.36 (1H, brs), 9.54 (1H, brs), 7.63-7.50 (1H, m), 7.46 (1H, dd, J = 8.8, 2.1 Hz), 7.44-7.39 (2H, m), 7.38-7.34 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.32-7.23 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.18 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 5.97 (1H, q, J = 6.3 Hz), 3.77 (3H, s), 1.51-1.43 (5H, m), 1.20-1.12 (2H, m).

#### EJEMPLO 75

Ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(5-fluoro-2-metilfenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-411)

[Fórmula química 184]



A una solución de 120 mg (0.26 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 30, 70 mg (0.45 mmol) de (RS)-1-(5-fluoro-2-metilfenil)etanol sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 48 y 0.10 ml (1.2 mmol) de piridina en tolueno (5 ml) se añadió 140 mg (0.33 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y se agitó a 80°C durante una hora. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante fue sometido a cromatografía de columna de gel de sílice y la fracción que tiene cerca de  $R_f = 0.2$  (solvente de desarrollo, acetato de etilo: hexano = 80:20 (V/V)) se concentró a presión reducida para obtener 57 mg de un aceite de color marrón. Esto fue disuelto en alcohol isopropílico (3 ml), 0.50 ml (1.0 mmol) de una solución de hidróxido de sodio acuoso 2N fue agregado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 44 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 32 mg (0.055 mmol, rendimiento del 21%) del compuesto del título como un sólido rojo pálido.

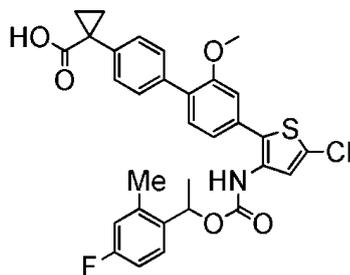
Espectro de masa (EI, m/z): 579 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.32 (1H, brs), 9.49 (1H, brs), 7.43-7.39 (2H, m), 7.38-7.34 (2H, m), 7.34-7.30 (1H, m), 7.24-7.11 (4H, m), 7.09 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 7.02 (1H, td, J = 8.5, 2.7 Hz), 5.85 (1H, q, J = 6.1 Hz), 3.75 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.52-1.38 (5H, m), 1.20-1.13 (2H, m).

#### EJEMPLO 76

Ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-fluoro-2-metilfenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-407)

[Fórmula química 185]



A una solución de 120 mg (0.26 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 30, 70 mg (0.45 mmol) de (RS)-1-(4-fluoro-2-metilfenil)etanol sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 49 y 0.10 ml (1.2 mmol) de piridina en tolueno (5 ml) se añadió 140 mg (0.33 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y se agitó a 80°C durante una hora. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante fue sometido a cromatografía de columna de gel de sílice y la fracción que tiene cerca de  $R_f = 0.2$  (solvente de desarrollo, acetato de etilo: hexano = 80:20 (V/V)) se concentró a presión reducida para obtener 56 mg de un aceite de color marrón. Esto fue disuelto en alcohol isopropílico (3 ml), 0.5 ml (1.0 mmol) de una solución de hidróxido de sodio acuoso 2N fue agregado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 44 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución,

hexano:acetato de etilo = 80:20 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 26 mg (0.044 mmol, rendimiento del 17%) del compuesto del título como un sólido rojo pálido.

5 Espectro de masa (EI, m/z): 579 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.34 (1H, brs), 9.42 (1H, brs), 7.44-7.30 (6H, m), 7.20-7.14 (2H, m), 7.08 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 7.06-6.98 (2H, m), 5.86 (1H, q, J = 6.3 Hz), 3.75 (3H, s), 2.32 (3H, s), 1.52-1.38 (5H, m), 1.20-1.12 (2H, m).

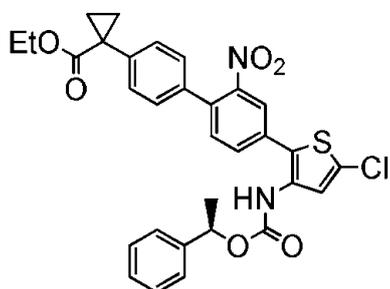
10

#### EJEMPLO 77

Éster etílico del ácido (R)-1-[4'-(5-cloro-3-((1-feniletoksi)carbonil)amino)tiofen-2-il]-2'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-488)

15

[Fórmula química 186]



20 A 155 mg (0.329 mmol) de 1-[4'-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-2'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 25 se añadió tolueno (3 ml), y la mezcla se sometió a tratamiento de deshidratación azeotrópica. Después que la mezcla se secó a presión reducida, 3 ml de tolueno, 0.080 ml (0.99 mmol) de piridina y 178 mg (0.414 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno fueron agregados consecutivamente bajo una atmósfera de argón. Entonces, 82 mg (0.67 mmol) de (R)-1-feniletanol (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 80°C durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 88:12 a 45:55 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 146 mg (0.247 mmol, rendimiento del 75%) del compuesto del título como una espuma amarilla.

30

Espectro de masa (CI, m/z): 590 [M]<sup>+</sup>.

Espectro 1H-RMN (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ : 7.88 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.0, 1.9 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.48-7.23 (10H, m), 6.72 (1H, brs), 5.84 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.62 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.57 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz).

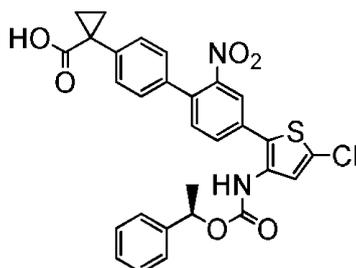
35

#### EJEMPLO 78

Ácido (R)-1-[4'-(5-cloro-3-((1-feniletoksi)carbonil)amino)tiofen-2-il]-2'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-490)

40

[Fórmula química 187]



45

A una solución de 140 mg (0.238 mmol) del éster etílico del ácido (R)-1-[4'-(5-cloro-3-((1-

feniletoksi)carbonil]amino}tiofen-2-il)-2'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 77 en alcohol isopropílico (4 ml) se añadió 2 ml (8 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 93 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 1N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante fue sometido a

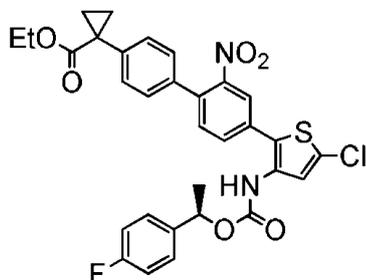
5 cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 72:28 a 25:75 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 67.6 mg (0.120 mmol, rendimiento del 51%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

10 Espectro 1H-RMN (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ : 7.88 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.0, 1.9 Hz), 7.52 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.49-7.27 (10H, m), 6.76 (1H, brs), 5.84 (1H, q, J = 6.6 Hz), 1.71 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.56 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.35 (2H, dd, J = 7.3, 4.1 Hz).

#### EJEMPLO 79

15 Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-496)

20 [Fórmula química 188]



25 A 100 mg (0.212 mmol) de 1-[4'-(3-carbamoi-5-clorotiofen-2-il)-2'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 25 se añadió tolueno (2 ml), y la mezcla se sometió a tratamiento de deshidratación azeotrópica. Después que la mezcla se secó a presión reducida, 2 ml de tolueno, 0.055 ml (0,68 mmol) de piridina y 124 mg (0.288 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno fueron agregados bajo una atmósfera de argón. Entonces, 59 mg (0.42 mmol) de (R)-1-(4-fluorofenil)etanol (Acros Organics) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 80°C durante 3.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo =

30 88:12 a 45:55 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 71.3 mg (0.064 mmol (pureza del 55% en peso), rendimiento del 30%) del compuesto del título como una espuma amarilla.

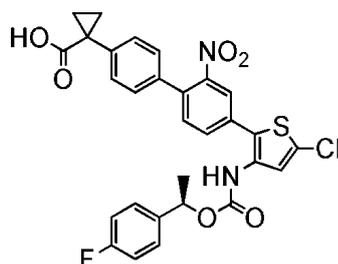
35 Espectro de masa (Cl, m/z): 608 [M]<sup>+</sup>.

Espectro 1H-RMN (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ : 7.88 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.0, 1.9 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.46-7.27 (7H, m), 7.09-7.00 (2H, m), 6.71 (1H, brs), 5.83 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.62 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.56 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.19 (3H, t, J = 7.2 Hz).

#### EJEMPLO 80

45 Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-498)

[Fórmula química 189]



5 A una solución de 70 mg (0.063 mmol (pureza del 55% en peso)) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en el ejemplo 79 en alcohol isopropílico (2 ml), 1 ml (4 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N se añadió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 94 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 1N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, y se concentró a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC preparativa usando una columna de Xbridge Prep C18 OBD (nombre comercial, Nihon Waters K.K.) 5.0 µm 19 x 150 mm (solvente de elución; 0.1% en volumen de solución acuosa de ácido fórmico (solución A), gradiente 0.1% en volumen de solución de ácido fórmico acetonitrilo (solución B) (% en volumen de solución B): 70% (0.00 min.)–90% (6.00 min.)). A las fracciones que contienen el compuesto deseado se agregó agua, y la mezcla se liofilizó para obtener 37 mg (0.063 mmol, rendimiento: cuantitativo) del compuesto del título como un sólido amarillo.

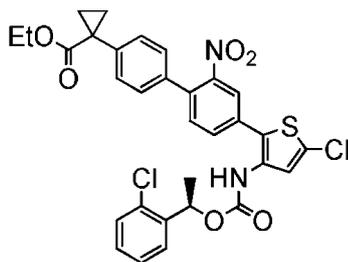
15 Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 579 [M-1].

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.48 (1H, brs), 9.63 (1H, brs), 8.01 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.0, 1.9 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.47-7.37 (4H, m), 7.30-7.23 (3H, m), 7.22-7.14 (2H, m), 5.74 (1H, q, J = 6.5 Hz), 1.55-1.42 (5H, m), 1.19-1.12 (2H, m).

## 20 EJEMPLO 81

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-500)

25 [Fórmula química 190]



30 A 100 mg (0.212 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-2'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 25 se añadió tolueno (2 ml), y la mezcla se sometió a tratamiento de deshidratación azeotrópica. Después de que la mezcla se secó a presión reducida, tolueno (2 ml), 0.055 ml de piridina (0.68 mmol) y 124 mg (0.288 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno se añadieron bajo atmósfera de argón. Entonces, 66 mg (0.42 mmol) de (R)-1-(2-clorofenil)etanol (Shanghai AoBo Bio-pharm) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 80°C durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 88:12 a 45:55 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 65.4 mg (0.100 mmol (pureza del 95% en peso), rendimiento del 47%) del compuesto del título como un aceite amarillo.

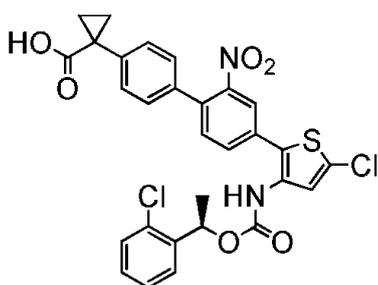
40 Espectro de masa (CI, m/z): 624 [M]<sup>+</sup>.

45 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ : 7.90 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.51-7.41 (4H, m), 7.38 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.35-7.23 (4H, m), 6.78 (1H, brs), 6.17 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.63 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.56 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz).

## EJEMPLO 82

50 Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-502)

[Fórmula química 191]



5 A una solución de 62.2 mg (0.0947 mmol (pureza del 95% en peso)) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-  
 10 {{{1-(2-clorofenil)etoxi}carbonil}amino}tiofen-2-il]-2'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico sintetizado en el  
 ejemplo 81 en alcohol isopropílico (2 ml) se añadió 1 ml (4 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N,  
 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 95 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla  
 de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 1N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se  
 lavó con salmuera saturada, y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante fue purificado por  
 HPLC preparativa usando una columna de Xbridge Prep C18 OBD (nombre comercial, Nihon Waters K.K.) 5.0  $\mu$ m  
 19 x 150 mm (solvente de elución; 0.1% en volumen de solución acuosa de ácido fórmico (solución A), gradiente  
 0.1% en volumen de solución de ácido fórmico acetonitrilo (solución B) (% en volumen de solución B): 70% (0.00  
 min.)–90% (6.00 min.)). A las fracciones que contienen el compuesto deseado se agregó agua, y la mezcla se  
 liofilizó para obtener 28.6 mg (0.048 mmol, rendimiento del 51%) del compuesto del título como un sólido amarillo.

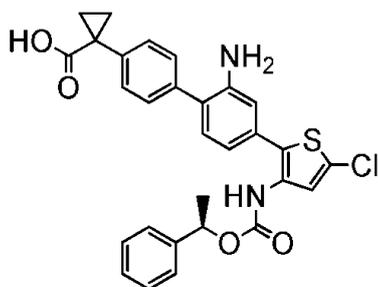
15 Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 595 [M-1]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 12.49 (1H, brs), 9.75 (1H, brs), 8.03 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.78 (1H, dd, J =  
 8.1, 1.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.57-7.24 (9H, m), 5.98 (1H, q, J = 6.6 Hz), 1.56-1.40 (5H, m), 1.19-1.13 (2H,  
 m).

### 20 EJEMPLO 83

Ácido (R)-1-{2'-Amino-4'-[5-cloro-3-{{(1-feniletotoxi)carbonil}amino}tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico  
 (No. de compuesto I-534)

25 [Fórmula química 192]



30 A una solución de 39.8 mg (0.0629 mmol) de ácido (R)-1-{2'-[{{(terc-butoxicarbonil)amino}amino]-4'-[5-cloro-3-{{(1-  
 feniletotoxi)carbonil}amino}tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de  
 referencia 56 en alcohol isopropílico (2 ml) se añadió 0.40 ml (1.6 mmol) de una solución 4N de cloruro de  
 hidrógeno/1,4-dioxano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16.5 horas. Después de la terminación  
 35 de la reacción, la reacción de mezcla se le adicionó 1 ml de agua y la mezcla se concentró a presión reducida. El  
 residuo resultante fue purificado por HPLC preparativa usando una columna de Xbridge Prep C18 OBD (nombre  
 comercial, Nihon Waters K.K.) 5.0  $\mu$ m 19 x 150 mm (solvente de elución; 0.1% en volumen de solución acuosa de  
 ácido fórmico (solución A), gradiente 0.1% en volumen de solución de ácido fórmico acetonitrilo (solución B) (% en  
 volumen de solución B): 70% (0.00-4.50 min.)–90% (4.50-5.00 min.)). Las fracciones que contienen el compuesto  
 deseado fue liofilizado para obtener 17.8 mg (0.033 mmol, 53% de rendimiento) del compuesto del título como un  
 40 sólido blanco.

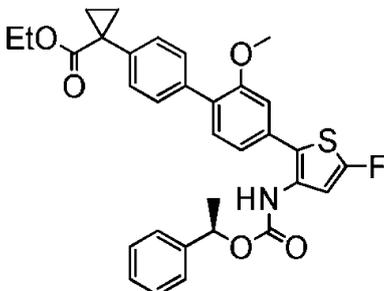
Espectro de masa (CI, m/z): 533 [M+1]<sup>+</sup>.

45 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C)  $\delta$  : 11.86 (1H, brs), 8.92 (1H, s), 7.44-7.24 (9H, m), 7.11 (1H, s), 7.02  
 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.86 (1H, d, J = 1.7 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 5.75 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.75 (2H, br s),  
 1.50-1.45 (5H, m), 1.15-1.12 (2H, m).

## EJEMPLO 84

5 Éster etílico del ácido (R)-1-[4'-(5-Fluoro-3-[(1-feniletoksi)carbonil]amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-418)

[Fórmula química 193]



10 A una solución de 105 mg (0.238 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]-5-fluorotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 34 en tolueno (4 ml) se agregaron 0.050 ml (0.36 mmol) de trietilamina y 0.060 ml (0.28 mmol) de difenilfosforil azida bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 33 mg (0.27 mmol) de (R)-1-feniletanol (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación a la reacción, a la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 93:7 a 72:28 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 98 mg (0.18 mmol, rendimiento del 73%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

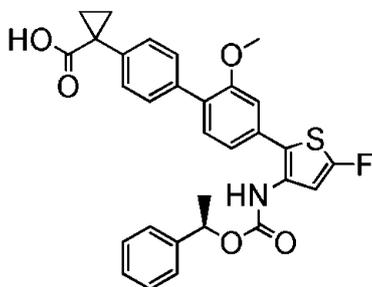
Espectro de masa (EI, m/z): 559 [M]<sup>+</sup>.

25 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.53-7.45 (2H, m), 7.43-7.24 (8H, m), 7.15 (1H, brs), 7.04 (1H, dd, J = 7.8, 1.8 Hz), 6.95 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.81 (1H, brs), 5.88 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.79 (3H, s), 1.62 (2H, dd, J = 6.9, 4.0 Hz), 1.58 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz).

## EJEMPLO 85

30 Ácido (R)-1-[4'-(5-Fluoro-3-[(1-feniletoksi)carbonil]amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-420)

[Fórmula química 194]



35 A una solución mezclada de de 98 mg (0.17 mmol) del éster etílico del ácido (R)-1-[4'-(5-fluoro-3-[(1-feniletoksi)carbonil]amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 84 en alcohol isopropílico (3.0 ml)-tetrahydrofurano (0.5 ml) se añadió 1.5 ml (3.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 42.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (una columna COOH, solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20

a 20:80 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 69 mg (0.13 mmol, rendimiento del 75%) del compuesto del título como un sólido blanco.

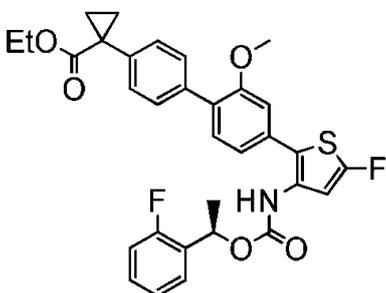
Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 530 [M-1].

5 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.37 (1H, brs), 9.39 (1H, brs), 7.45-7.24 (10H, m), 7.18 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 6.83 (1H, d, J = 2.1 Hz), 5.75 (1H, q, J = 6.5 Hz), 3.73 (3H, s), 1.50-1.44 (5H, m), 1.17 (2H, dd, J = 6.5, 3.8 Hz).

#### 10 EJEMPLO 86

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(2-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-422)

15 [Fórmula química 195]



20 A una solución de 72 mg (0.16 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]-5-fluorotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 34 en tolueno (4 ml) se añadió 0.045 ml (0.32 mmol) de trietilamina y 0.045 ml (0.21 mmol) de difenilfosforil azida bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 35 mg (0.25 mmol) de (R)-1-(2-fluorofenil)etanol (Apollo) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación a la  
25 reacción, a la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 93:7 a 72:28 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 67 mg (0.081 mmol (pureza del 73% en peso), rendimiento del 52%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

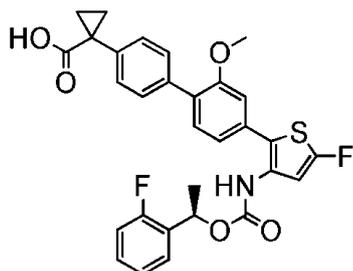
30 Espectro de masa (EI, m/z): 577 [M]<sup>+</sup>.

35 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.53-7.46 (2H, m), 7.43-7.33 (4H, m), 7.31-7.26 (1H, m), 7.18-7.10 (2H, m), 7.08-6.98 (2H, m), 6.97 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.84 (1H, brs), 6.13 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.81 (3H, s), 1.62 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.60 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.2 Hz).

#### EJEMPLO 87

40 Ácido (R)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(2-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-424)

[Fórmula química 196]



45 A una solución de 64 mg (0.081 mmol (pureza del 73% en peso)) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-

(2-fluorofenil)etoxi]carbonil]amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en el ejemplo 86 en alcohol isopropílico (3 ml) se añadió 1.5 ml (3.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (una columna COOH, solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 20:80 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 28 mg (0.051 mmol, rendimiento del 62%) del compuesto del título como un sólido blanco.

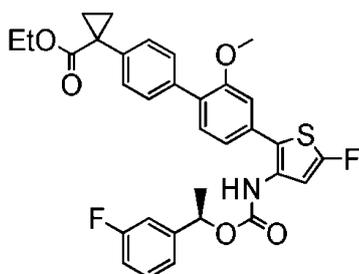
Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 548 [M-1].

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.38 (1H, brs), 9.47 (1H, brs), 7.53-7.28 (7H, m), 7.26-7.14 (3H, m), 7.07 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.83 (1H, d, J = 2.3 Hz), 5.95 (1H, q, J = 6.5 Hz), 3.75 (3H, s), 1.55-1.44 (3H, m), 1.47 (2H, dd, J = 6.7, 3.8 Hz), 1.17 (2H, dd, J = 6.7, 3.8 Hz).

#### EJEMPLO 88

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-Fluoro-3-([1-(3-fluorofenil)etoxi]carbonil]amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-426)

[Fórmula química 197]



A una solución de 72 mg (0.16 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]-5-fluorotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 34 en tolueno (4 ml) se agregaron 0.040 ml (0.29 mmol) de trietilamina y 0.045 ml (0.21 mmol) de difenilfosforil azida bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 35 mg (0.25 mmol) de (R)-1-(3-fluorofenil)etanol (Apollo) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación a la reacción, a la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 93:7 a 72:28 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 59 mg (0.10 mmol, rendimiento del 62%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

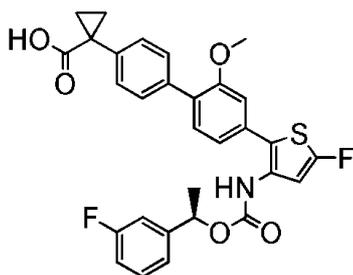
Espectro de masa (EI, m/z): 577 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.53-7.47 (2H, m), 7.43-7.37 (3H, m), 7.35-7.27 (1H, m), 7.16-6.94 (6H, m), 6.83 (1H, brs), 5.86 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.81 (3H, s), 1.62 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.56 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 89

Ácido (R)-1-{4'-[5-Fluoro-3-([1-(3-fluorofenil)etoxi]carbonil]amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-428)

[Fórmula química 198]



A una solución de 56 mg (0.097 mmol) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(3-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiufen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 88 en alcohol isopropílico (3 ml) se añadió 1.5 ml (3.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (una columna COOH, solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 20:80 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 29 mg (0.053 mmol, rendimiento del 54%) del compuesto del título como un sólido blanco.

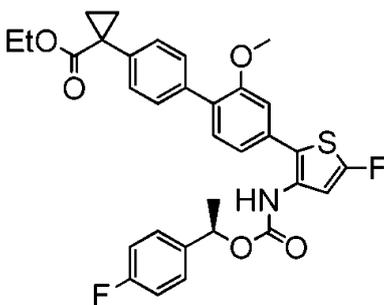
Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 548 [M-1]<sup>-</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.38 (1H, brs), 9.46 (1H, brs), 7.45-7.34 (5H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.24-7.16 (2H, m), 7.18 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.15-7.08 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 6.85 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.76 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.75 (3H, s), 1.52-1.41 (3H, m), 1.47 (2H, dd, J = 6.5, 3.6 Hz), 1.17 (2H, dd, J = 6.8, 3.9 Hz).

#### EJEMPLO 90

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiufen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-430)

[Fórmula química 199]



A una solución de 72 mg (0.16 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]-5-fluorotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 34 en tolueno (4.0 ml) se agregaron 0.040 ml (0.29 mmol) de trietilamina y 0.045 ml (0.21 mmol) de difenilfosforil azida bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 35 mg (0.25 mmol) de (R)-1-(4-fluorofenil)etanol (Acros Organics) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación a la reacción, a la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 93:7 a 72:28 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 58 mg (0.10 mmol, rendimiento del 71%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

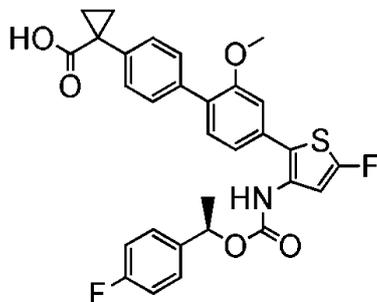
Espectro de masa (CI, m/z): 577 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.52-7.47 (2H, m), 7.43-7.37 (3H, m), 7.37-7.31 (2H, m), 7.14 (1H, brs), 7.06-7.00 (3H, m), 6.94 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.79 (1H, brs), 5.86 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.79 (3H, s), 1.62 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.56 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.2 Hz).

## EJEMPLO 91

5 Ácido (R)-1-{4'-[5-Fluoro-3-([1-(4-fluorofenil)etoxi]carbonil)amino]tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-432)

[Fórmula química 200]



10 A una solución de 56 mg (0.097 mmol) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-([1-(4-fluorofenil)etoxi]carbonil)amino]tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 90 en alcohol isopropílico (3.0 ml) se añadió 1.5 ml (3.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20.5 horas. Después de la terminación de la  
15 reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (una columna COOH, solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 20:80 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para  
20 obtener 34 mg (0.062 mmol, rendimiento del 63%) del compuesto del título como un sólido blanco.

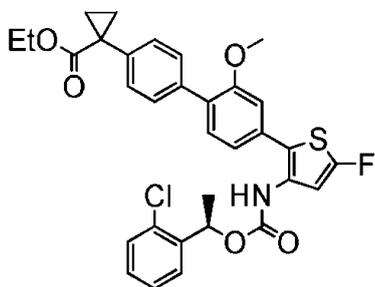
Espectro de masa (DUIS<sup>-</sup>, m/z): 548 [M-1].

25 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.37 (1H, brs), 9.39 (1H, brs), 7.46-7.33 (6H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.23-7.14 (3H, m), 7.07 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 6.83 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.75 (1H, q, J = 6.3 Hz), 3.73 (3H, s), 1.55-1.37 (5H, m), 1.21-1.13 (2H, m).

## EJEMPLO 92

30 Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[3-([1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil)amino]-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-438)

[Fórmula química 201]



35 A una solución de 72 mg (0.16 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}-5-fluorotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 34 en tolueno (4.0 ml) se agregaron 0.040 ml (0.29 mmol) de trietilamina y 0.045 ml (0.21 mmol) de difenilfosforil azida bajo una atmósfera de argón, y la  
40 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 35 mg (0.22 mmol) de (R)-1-(2-clorofenil)etanol (Shanghai AoBo Bio-pharm) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación a la reacción, a la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel  
45 de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 93:7 a 72:28 (V/V)), y las fracciones que contienen el

compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 84 mg (0.061 mmol (pureza del 43% en peso), rendimiento del 37%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

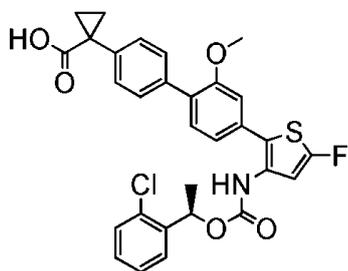
Espectro de masa (EI, m/z): 593 [M]<sup>+</sup>.

5 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.52-7.48 (2H, m), 7.43-7.17 (9H, m), 7.06 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 6.97 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.23 (1H, q, J = 6.7 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.82 (3H, s), 1.63 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.57 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.2 Hz).

10 EJEMPLO 93

Ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-442)

15 [Fórmula química 202]



20 A una solución de 80 mg (0.058 mmol (pureza del 43% en peso)) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en el ejemplo 92 en alcohol isopropílico (3.0 ml) se añadió 1.5 ml (3.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica resultante se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (una columna COOH, solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 20:80 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 13 mg (0.023 mmol, rendimiento del 40%) del compuesto del título como un sólido blanco.

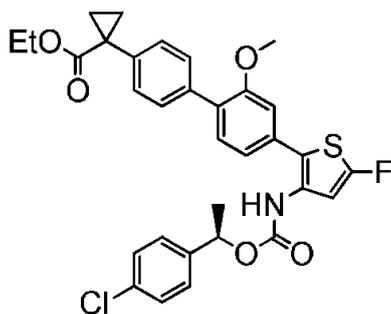
30 Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 564 [M-1]<sup>+</sup>.

35 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.35 (1H, brs), 9.55 (1H, brs), 7.60-7.28 (9H, m), 7.18 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 6.84 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.00 (1H, q, J = 6.1 Hz), 3.77 (3H, s), 1.55-1.39 (5H, m), 1.21-1.10 (2H, m).

EJEMPLO 94

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(4-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-444)

40 [Fórmula química 203]



45 A una solución de 106 mg (0.241 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]-5-fluorotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 34 en tolueno (3.0 ml) se agregaron

0.050 ml (0.36 mmol) de trietilamina y 0.060 ml (0.28 mmol) de difenilfosforil azida bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 55 mg (0.35 mmol) de (R)-1-(4-clorofenil)etanol (Aldrich) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación a la reacción, a la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 93:7 a 70:30 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 116 mg (0.20 mmol, rendimiento del 81%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

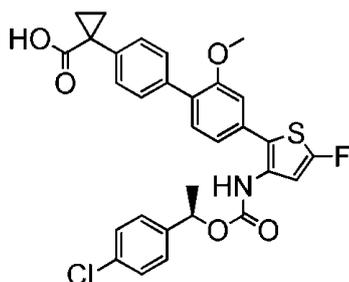
Espectro de masa (DUIS, m/z): 592 [M-1].

Espectro H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.51-7.47 (2H, m), 7.42-7.38 (3H, m), 7.36-7.27 (4H, m), 7.13 (1H, brs), 7.04 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 6.94 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.80 (1H, brs), 5.84 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.79 (3H, s), 1.63 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.56 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 7.0, 4.2 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 95

Ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(4-clorofenil)etoxi]carbonil]amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-446)

[Fórmula química 204]



A una solución de 114 mg (0.192 mmol) del éster etílico del ácido 1-{4'-[3-({[1-(4-clorofenil)etoxi]carbonil]amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 94 en alcohol isopropílico (2.0 ml) se añadió 1.0 ml (2.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 30:70 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se agregó hexano, y la mezcla fue lavada mediante ultrasonido y posteriormente se concentró a presión reducida para obtener 62 mg (0.11 mmol, 57% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

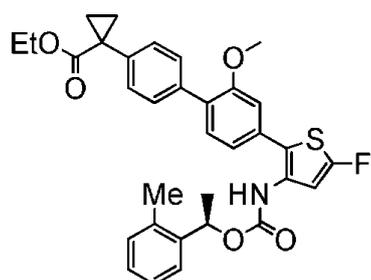
Espectro de masa (DUIS, m/z): 564 [M-1].

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.35 (1H, brs), 9.43 (1H, brs), 7.46-7.29 (9H, m), 7.16 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.83 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.74 (1H, q, J = 6.6 Hz), 3.74 (3H, s), 1.52-1.39 (5H, m), 1.19-1.12 (2H, m).

#### EJEMPLO 96

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(o-tolil)etoxi]carbonil]amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-448)

[Fórmula química 205]



5 A una solución de 80 mg (0.18 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}-5-fluorotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 34 en tolueno (4.0 ml) se agregaron  
 0.040 ml (0.29 mmol) de trietilamina y 0.050 ml (0.23 mmol) de difenilfosforil azida bajo una atmósfera de argón, y la  
 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 30 mg (0.22 mmol) de (R)-1-(o-tolil)etanol  
 (Enamine Ltd) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación a la  
 reacción, a la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica resultante se  
 lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión  
 reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución,  
 10 hexano:acetato de etilo = 93:7 a 72:28 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron  
 a presión reducida para obtener 81 mg (0.13 mmol (pureza del 92% en peso), rendimiento del 71%) del compuesto  
 del título como un aceite incoloro.

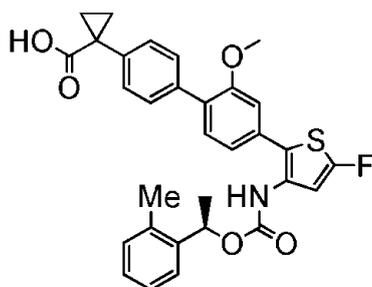
15 Espectro de masa (EI, m/z): 573 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.54-7.46 (2H, m), 7.43-7.33 (5H, m), 7.29-7.11 (3H, m), 7.04 (1H, dd, J =  
 7.8, 1.6 Hz), 6.95 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.82 (1H, brs), 6.09 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.80 (3H, s),  
 2.40 (3H, s), 1.62 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.55-1.54 (3H, m), 1.24 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### 20 EJEMPLO 97

Ácido (R)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(o-tolil)etoxi]carbonil]amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-450)

25 [Fórmula química 206]



30 A una solución de 79 mg (0.13 mmol (pureza del 92% en peso)) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(o-  
 toliil)etoxi]carbonil]amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en el ejemplo 96 en  
 alcohol isopropílico (3 ml)-tetrahidrofurano (0.5 ml) se añadió 1.5 ml (3.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido  
 de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas. Después de la terminación de la  
 reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de  
 metileno. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre  
 sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a  
 cromatografía en columna de gel de sílice (una columna de COOH, solvente de elución, hexano:acetato de etilo =  
 80:20 a 30:70 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al  
 residuo resultante se agregó hexano, y la mezcla se concentró a presión reducida para obtener 41 mg (0.075 mmol,  
 60% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

Espectro de masa (DUIS<sup>-</sup>, m/z): 544 [M-1]<sup>-</sup>.

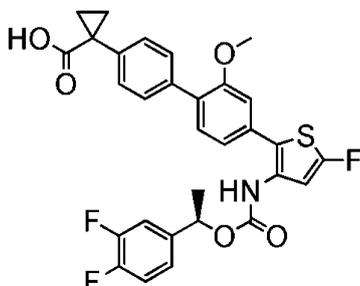
45 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.33 (1H, brs), 9.40 (1H, brs), 7.44-7.34 (5H, m), 7.31 (1H, d, J = 7.9  
 Hz), 7.22-7.13 (4H, m), 7.07 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 6.82 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.90 (1H, q, J = 6.5 Hz), 3.74 (3H, s),  
 2.31 (3H, s), 1.50-1.40 (3H, m), 1.47 (2H, dd, J = 6.8, 3.8 Hz), 1.17 (2H, dd, J = 6.8, 3.9 Hz).

## EJEMPLO 98

Ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(3,4-Difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-462)

5

[Fórmula química 207]



10 A una solución de 73 mg (0.17 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]-5-fluorotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 34 en tolueno (4.0 ml) se agregaron 0.040 ml (0.29 mmol) de trietilamina y 0.045 ml (0.21 mmol) de difenilfosforil azida bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 35 mg (0.22 mmol) de (R)-1-(3,4-difluorofenil)etanol (Enamine Ltd) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación a la reacción, a la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 93:7 a 72:28 (V/V)), y la fracción que tiene alrededor de R<sub>f</sub> = 0.3 (solvente de desarrollo, hexano:acetato de etilo = 80:20 (V/V)) se concentró a presión reducida para obtener 66 mg de un aceite incoloro. Esto fue disuelto en alcohol isopropílico (3.0 ml), 1.5 ml (3.0 mmol) de una solución de hidróxido de sodio acuoso 2N fue agregado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (una columna de COOH, solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 30:70 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se agregó hexano, y la mezcla se concentró a presión reducida para obtener 32 mg (0.056 mmol, 52% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

30 Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 566 [M-1].

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.35 (1H, brs), 9.46 (1H, brs), 7.50-7.30 (7H, m), 7.27-7.15 (2H, m), 7.08 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 6.85 (1H, d, J = 2.3 Hz), 5.74 (1H, q, J = 6.3 Hz), 3.75 (3H, s), 1.52-1.40 (5H, m), 1.20-1.11 (2H, m).

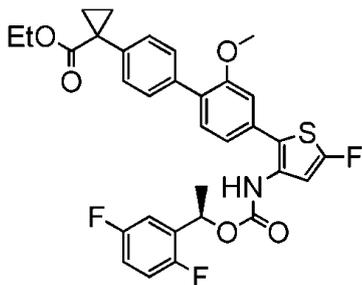
35

## EJEMPLO 99

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(2,5-Difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-456)

40

[Fórmula química 208]



45 A una solución de 100 mg (0.227 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]-5-fluorotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 34 en tolueno (4 ml) se agregaron 0.050

ml (0.36 mmol) de trietilamina y 0.060 ml (0.28 mmol) de difenilfosforil azida bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 43 mg (0.27 mmol) de (R)-1-(2,5-difluorofenil)etanol (Enamine Ltd) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación a la reacción, a la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 93:7 a 72:28 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 101 mg (0.12 mmol (pureza del 71% en peso), rendimiento del 53%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

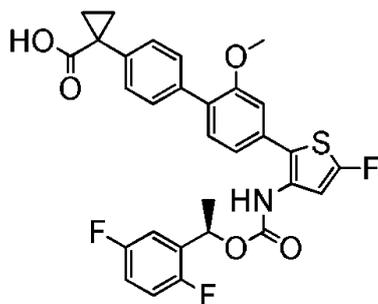
Espectro de masa (EI, m/z): 595 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.52-7.47 (2H, m), 7.43-7.35 (3H, m), 7.25-6.76 (7H, m), 6.09 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.83 (3H, s), 1.62 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.57 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 100

Ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(2,5-Difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-458)

[Fórmula química 209]



A una solución de 99 mg (0.12 mmol (pureza del 71% en peso)) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(2,5-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en el ejemplo 99 en alcohol isopropílico (3.0 ml) se añadió 1.5 ml (3.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (una columna de COOH, solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 60:40 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice nuevamente (una columna de COOH, solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 30:70 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante fueron agregados hexano y acetato de etilo, y el sólido precipitado se filtró para obtener 15 mg (0.026 mmol, 22% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

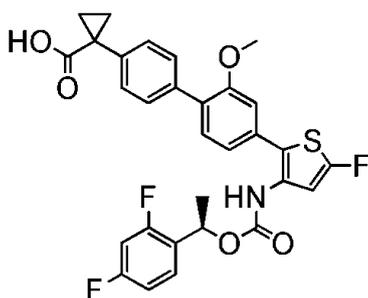
Espectro de masa (DUIS<sup>-</sup>, m/z): 566 [M-1]<sup>-</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.35 (1H, brs), 9.51 (1H, brs), 7.44-7.38 (2H, m), 7.38-7.34 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.30-7.18 (3H, m), 7.18 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 6.85 (1H, d, J = 2.3 Hz), 5.91 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.76 (3H, s), 1.55-1.40 (5H, m), 1.20-1.08 (2H, m).

#### EJEMPLO 101

Ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(2,4-Difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-454)

[Fórmula química 210]



5 A una solución de 100 mg (0.227 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]-5-fluorotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 34 en tolueno (3.0 ml) se agregaron 0.050 ml (0.36 mmol) de trietilamina y 0.060 ml (0.28 mmol) de difenilfosforil azida bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 55 mg (0.34 mmol) de (R)-1-(2,4-difluorofenil)etanol (Enamine Ltd) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación a la reacción, a la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 93:7 a 72:28 (V/V)), y la fracción que tiene alrededor de  $R_f = 0.3$  (solvente de desarrollo, hexano:acetato de etilo = 80:20 (V/V)) se concentró a presión reducida para obtener 148 mg de un aceite incoloro. Esto fue disuelto en alcohol isopropílico (2.0 ml), 1.0 ml (2.0 mmol) de una solución de hidróxido de sodio acuoso 2N fue agregado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (una columna de COOH, solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 30:70 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se agregó hexano, y la mezcla se concentró a presión reducida para obtener 59 mg (0.11 mmol, 44% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

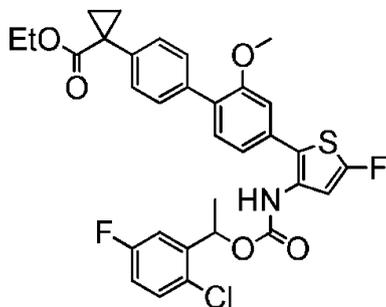
Espectro de masa (DUIS, m/z): 566 [M-1].

25 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.37 (1H, brs), 9.47 (1H, brs), 7.51 (1H, brs), 7.43-7.37 (2H, m), 7.37-7.33 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.29-7.21 (1H, m), 7.16 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.15-7.08 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.83 (1H, d, J = 2.3 Hz), 5.91 (1H, d, J = 6.3 Hz), 3.75 (3H, s), 1.57-1.38 (5H, m), 1.20-1.03 (2H, m).

#### 30 EJEMPLO 102

Éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[3-({[1-(2-cloro-5-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-467)

[Fórmula química 211]



40 A una solución de 100 mg (0.227 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]-5-fluorotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 34 en tolueno (2.0 ml) se agregaron 0.050 ml (0.36 mmol) de trietilamina y 0.073 ml (0.34 mmol) de difenilfosforil azida bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, una solución de 50 mg (0.29 mmol) de (RS)-1-(2-cloro-5-fluorofenil)etanol (sintetizado según un procedimiento que se describe en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 23 (2013) pp. 4381-4387) en tolueno (1.0 ml) secado sobre el tamiz molecular 4A (polvo) (nombre comercial NACALAI TESQUE, INC.) (0.1 g) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 3 horas. Después de la terminación a la reacción, a la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas.

La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 93:5 a 70:30 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 106 mg (0.14 mmol (pureza del 75% en peso), rendimiento del 60%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

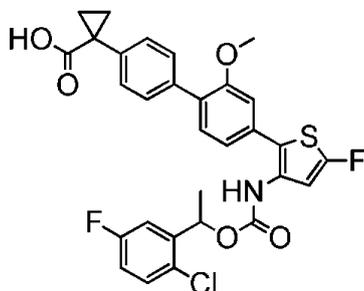
Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 610 [M-1].

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.54-7.48 (2H, m), 7.45-7.36 (4H, m), 7.36-7.28 (1H, m), 7.19-7.04 (2H, m), 7.00-6.85 (3H, m), 6.16 (1H, q, J = 6.8 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.84 (3H, s), 1.63 (2H, dd, J = 6.9, 4.0 Hz), 1.54 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.2 Hz).

#### EJEMPLO 103

Ácido (RS)-1-{4'-[3-({[1-(2-cloro-5-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-469)

[Fórmula química 212]



A una solución de 104 mg (0.127 mmol (pureza del 75% en peso)) del éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[3-({[1-(2-cloro-5-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en el ejemplo 102 en alcohol isopropílico (3.0 ml) se añadió 2.0 ml (4.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N. Luego, tetrahidrofurano fue agregado hasta que la mezcla de reacción se hizo homogénea, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 15.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 30:70 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se agregó hexano, y la mezcla se concentró a presión reducida para obtener 13 mg (0.022 mmol, 17% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

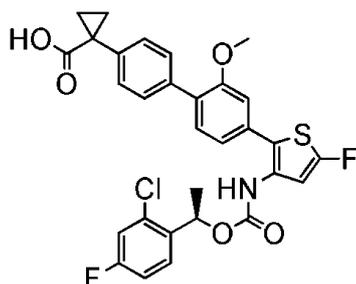
Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 582 [M-1].

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.41 (1H, brs), 9.59 (1H, brs), 7.52 (1H, dd, J = 8.8, 5.1 Hz), 7.45-7.38 (2H, m), 7.38-7.30 (4H, m), 7.23 (1H, td, J = 8.5, 3.1 Hz), 7.18 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 6.87 (1H, d, J = 2.6 Hz), 5.95 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.77 (3H, s), 1.52-1.42 (5H, m), 1.20-1.12 (2H, m).

#### EJEMPLO 104

Ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(2-cloro-4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-466)

[Fórmula química 213]



5 A una solución de 100 mg (0.227 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}-5-fluorotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 34 en tolueno (2.0 ml) se agregaron 0.050 ml (0.36 mmol) de trietilamina y 0.073 ml (0.34 mmol) de difenilfosforil azida bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, una solución de 50 mg (0.29 mmol) de (R)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)etanol (Enamine Ltd) en tolueno (1.0 ml) secada sobre tamices moleculares 4A (polvo) (nombre comercial, NACALAI TESQUE, INC.) (0.1 g) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 3 horas. Después de la terminación a la reacción, a la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 95:5 a 72:30 (V/V)), y la fracción que tiene alrededor de R<sub>f</sub> = 0.3 (solvente de desarrollo, hexano:acetato de etilo = 80:20 (V/V)) se concentró a presión reducida para obtener 178 mg de un aceite incoloro. Esto fue disuelto en alcohol isopropílico (2.0 ml), 2.0 ml (4.0 mmol) de una solución de hidróxido de sodio acuoso 2N fue agregado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 41 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 30:70 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se agregó hexano, y la mezcla se concentró a presión reducida para obtener 40 mg (0.068 mmol, 31% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

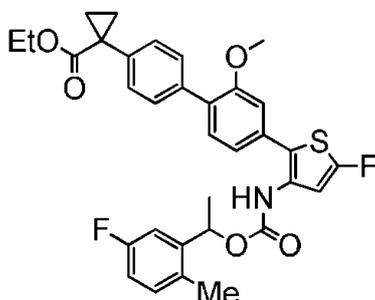
25 Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 582 [M-1].

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.41 (1H, brs), 9.54 (1H, brs), 7.55 (1H, brs), 7.47 (1H, dd, J = 8.8, 2.4 Hz), 7.44-7.39 (2H, m), 7.38-7.34 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31-7.23 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 6.84 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.97 (1H, q, J = 6.2 Hz), 3.77 (3H, s), 1.54-1.41 (5H, m), 1.20-1.11 (2H, m).

### 30 EJEMPLO 105

Éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[5-Fluoro-3-([1-(5-fluoro-2-metilfenil)etoxi]carbonil)amino]tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-479)

35 [Fórmula química 214]



40 A una solución de 100 mg (0.227 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}-5-fluorotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 34 en tolueno (3.0 ml) se agregaron 0.050 ml (0.36 mmol) de trietilamina y 0.060 ml (0.28 mmol) de difenilfosforil azida bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 55 mg (0.36 mmol) de (RS)-1-(5-fluoro-2-metilfenil)etanol sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 48 se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 4 horas. Después de la terminación a la reacción, a la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua

para separar las capas. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 95:5 a 70:30 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 134 mg (0.20 mmol (pureza del 90% en peso), rendimiento del 90%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

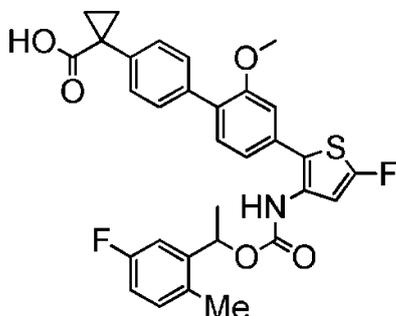
Espectro de masa (CI, m/z): 591 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.53-7.48 (2H, m), 7.44-7.37 (3H, m), 7.14-7.02 (4H, m), 6.96 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.92-6.79 (2H, m), 6.06-5.97 (1H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.82 (3H, s), 2.35 (3H, s), 1.62 (2H, dd, J = 6.9, 4.0 Hz), 1.51 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 106

Ácido (RS)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(5-fluoro-2-metilfenil)etoxi]carbonil]amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-481)

[Fórmula química 215]



A una solución de 114 mg (0.173 mmol (pureza del 90% en peso)) del éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(5-fluoro-2-metilfenil)etoxi]carbonil]amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en el ejemplo 105 en alcohol isopropílico (2.0 ml) se añadió 1.1 ml (2.2 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 41.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (una columna de COOH, solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 30:70 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se agregó hexano, y la mezcla se concentró a presión reducida para obtener 46 mg (0.082 mmol, 47% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

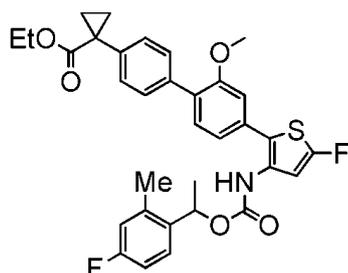
Espectro de masa (DUIS<sup>-</sup>, m/z): 562 [M-1]<sup>-</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.35 (1H, brs), 9.49 (1H, brs), 7.43-7.38 (2H, m), 7.38-7.33 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.24-7.11 (3H, m), 7.07 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 7.02 (1H, td, J = 8.5, 2.8 Hz), 6.84 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.85 (1H, q, J = 6.5 Hz), 3.75 (3H, s), 2.28 (3H, s), 1.50-1.38 (5H, m), 1.18-1.09 (2H, m).

#### EJEMPLO 107

Éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(4-fluoro-2-metilfenil)etoxi]carbonil]amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-475)

[Fórmula química 216]



A una solución de 100 mg (0.227 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}-5-fluorotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 34 en tolueno (3.0 ml) se agregaron 0.050 ml (0.36 mmol) de trietilamina y 0.060 ml (0.28 mmol) de difenilfosforil azida bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 55 mg (0.36 mmol) de (RS)-1-(4-fluoro-2-metilfenil)etanol sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 49 se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 3 horas. Después de la terminación a la reacción, a la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 95:5 a 70:30 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 124 mg (0.21 mmol, rendimiento del 92%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

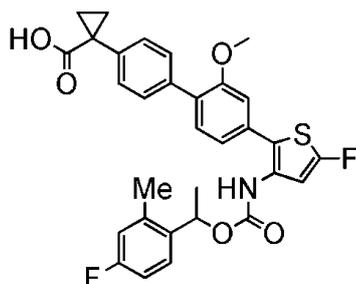
Espectro de masa (CI, m/z): 591 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.52-7.47 (2H, m), 7.42-7.37 (3H, m), 7.32 (1H, dd, J = 8.4, 5.9 Hz), 7.13 (1H, brs), 7.04 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 6.95 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.92-6.71 (3H, m), 6.03 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.80 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.63 (2H, dd, J = 6.9, 4.0 Hz), 1.53 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 108

Ácido (RS)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(4-fluoro-2-metilfenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-477)

[Fórmula química 217]



A una solución de 114 mg (0.193 mmol) del éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(4-fluoro-2-metilfenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 107 en alcohol isopropílico (2.0 ml) se añadió 1.0 ml (2.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 42.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 30:70 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se agregó hexano, y la mezcla fue lavada mediante ultrasonido y posteriormente se concentró a presión reducida para obtener 58 mg (0.10 mmol, 53% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

Espectro de masa (DUIS<sup>-</sup>, m/z): 562 [M-1].

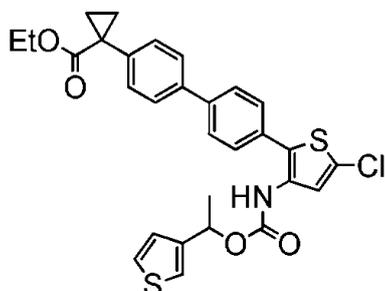
Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.39 (1H, brs), 9.40 (1H, brs), 7.43-7.34 (5H, m), 7.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.16 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.09-6.98 (3H, m), 6.82 (1H, d, J = 2.3 Hz), 5.86 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.75 (3H, s), 2.32

(3H, s), 1.49-1.39 (5H, m), 1.18-1.12 (2H, m).

#### EJEMPLO 109

5 Éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(tiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]}[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-591)

[Fórmula química 218]



10  
15  
20  
25  
A 198.7 mg (0.467 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 24 se añadió tolueno deshidratado (2 ml). La mezcla fue sometida a tratamiento de deshidratación azeotrópica, y posteriormente la atmósfera fue reemplazada con argón. Luego, 3 ml de tolueno deshidratado, 0.115 ml (1.43 mmol) de piridina deshidratada y 245.0 mg (0.570 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno fueron agregados consecutivamente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Entonces, una solución de 94.1 mg (0.734 mmol) de (RS) -1-(tiofen-3-il)etanol sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 50 en tolueno deshidratado (1 ml), secado sobre el tamiz molecular 4A (polvo) (nombre comercial NACALAI TESQUE, INC.) (50 mg) se añadió, y la mezcla se lavó con tolueno deshidratado (1 ml), y posteriormente se calentó y se agitó a 70°C durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió, se filtró la materia insoluble y posteriormente se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 99:1 a 88:12 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 216.1 mg (0.391 mmol, rendimiento del 84%) del compuesto del título como una espuma marrón.

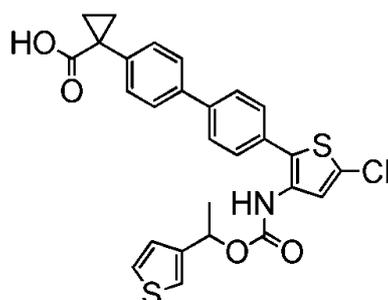
Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>, m/z): 550 [M-1].

30 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.33 (1H, brs), 7.76-7.70 (2H, m), 7.67-7.62 (2H, m), 7.59-7.50 (3H, m), 7.48-7.40 (3H, m), 7.19 (1H, s), 7.12 (1H, brs), 5.82 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.59-1.42 (3H, m), 1.51 (2H, dd, J = 6.8, 4.0 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 110

35 Ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(tiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]}[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-595)

[Fórmula química 219]



45 A una solución mezclada de 214.1 mg (0.388 mmol) del éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(tiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]}[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 109 en tetrahidrofurano (2 ml)-alcohol isopropílico (2 ml) se añadió 2.0 ml (4.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido

de sodio 2N a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Después de la terminación de la reacción, la mezcla fue neutralizada añadiendo ácido clorhídrico 1N (4 ml), y posteriormente acetato de etilo y agua fueron añadidos para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (una columna de COOH, solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 62:38 a 10:90 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se agregó hexano, y la mezcla se sonicó y concentró a sequedad para obtener 145.6 mg (0.278 mmol, 72% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

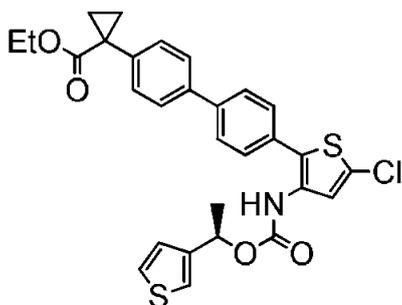
Espectro de masa (ESI<sup>-</sup>, m/z): 522 [M-1].

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.40 (1H, brs), 9.33 (1H, brs), 7.75-7.68 (2H, m), 7.65-7.60 (2H, m), 7.58-7.51 (3H, m), 7.48-7.39 (3H, m), 7.19 (1H, s), 7.12 (1H, brs), 5.82 (1H, q, J = 6.5 Hz), 1.57-1.43 (3H, m), 1.47 (2H, dd, J = 6.8, 3.8 Hz), 1.17 (2H, dd, J = 6.8, 3.9 Hz).

#### EJEMPLO 111

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({1-(tiofen-3-il)etoxi}carbonil)amino]tiofen-2-il}[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-592)

[Fórmula química 220]



A una solución de 300 mg (0.704 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 24 y 0.53 ml (6.6 mmol) de piridina en tolueno (6 ml) se añadió 340 mg (0.791 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 105 mg (0.819 mmol) de (R)-1-(tiofen-3-il)etanol sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 53 se añadió bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación a la reacción, a la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 ~ 30:70 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 306 mg (0.55 mmol, rendimiento del 79%) del compuesto del título como un aceite marrón.

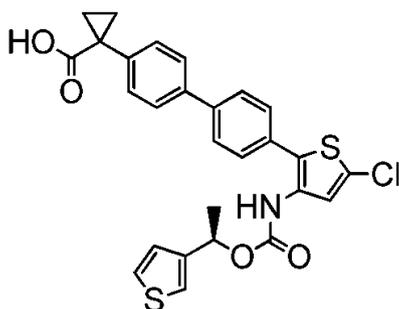
Espectro de masa (DUIS<sup>-</sup>, m/z): 550 [M-1].

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.69-7.63 (2H, m), 7.63-7.51 (3H, m), 7.48-7.40 (4H, m), 7.31 (1H, dd, J = 5.0, 2.9 Hz), 7.28-7.26 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J = 5.0, 1.3 Hz), 6.72 (1H, s), 5.99 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.64 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.62 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.23 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 112

Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({1-(tiofen-3-il)etoxi}carbonil)amino]tiofen-2-il}[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-596)

[Fórmula química 221]



5 A una solución de 304 mg (0.551 mmol) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(tiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 111 en alcohol isopropílico (4 ml) se añadió 2.0 ml (4.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 42.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (una columna de COOH, solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 70:30 a 10:90 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se agregaron hexano (10 ml) y acetato de etilo (3 ml) y el sólido precipitado blanco fue filtrado y lavado con una solución mixta de acetato de etilo-hexano (3:1 (V/V)). El líquido madre y los lavados se concentraron bajo presión reducida para obtener 65 mg (0.55 mmol, 23% de rendimiento, pureza óptica 92% ee) del compuesto del título como un sólido blanco.

15 Condiciones de análisis de pureza óptica

Columna: CHIRALCEL OJ-H (nombre comercial, Daicel Corporation)

20 Tamaño: 0.46 cm.I.D. x 25 cm.L.

Fase móvil: metanol/acetonitrilo/ácido acético = 90/10/0.1 (V/V/V)

25 Velocidad de flujo: 1.0 ml/min.

Temperatura: 40°C

Longitud de onda: 254 nm

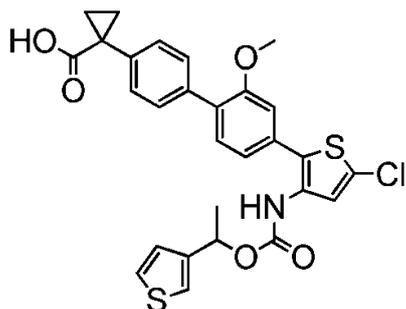
30 Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 522 [M-1].

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.37 (1H, brs), 9.33 (1H, brs), 7.74-7.68 (2H, m), 7.65-7.60 (2H, m), 7.58-7.50 (3H, m), 7.48-7.37 (3H, m), 7.25-7.07 (2H, m), 5.82 (1H, q, J = 6.4 Hz), 1.56-1.44 (3H, m), 1.48 (2H, dd, J = 6.7, 3.8 Hz), 1.19-1.16 (2H, m).

### 35 EJEMPLO 113

40 Ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(tiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-779)

[Fórmula química 222]



45 A una solución de 300 mg (0.658 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-2'-metoxi-[1,1'-

bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 30 y 0.532 ml (6.58 mmol) de piridina en tolueno (6.0 ml) se añadió 340 mg (0.791 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 105 mg (0.819 mmol) de (RS)-1-(tiofen-3-il)etanol sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 50 se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 3 horas. Después de la terminación a la reacción, a la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 30:70 (V/V)), y la fracción que tiene alrededor de R<sub>f</sub> = 0.3 (solvente de desarrollo, hexano:acetato de etilo = 80:20 (V/V)) se concentró a presión reducida para obtener 199 mg de un aceite amarillo pálido. A esto fue agregado alcohol isopropílico (4.0 ml) y 1.0 ml (2.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, además, tetrahidrofurano fue agregado hasta que la mezcla de reacción se convirtió en homogénea, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 47 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (una columna de COOH, solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 20:80 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se agregó hexano, y la mezcla se concentró a presión reducida para obtener 66 mg (0.12 mmol, 35% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

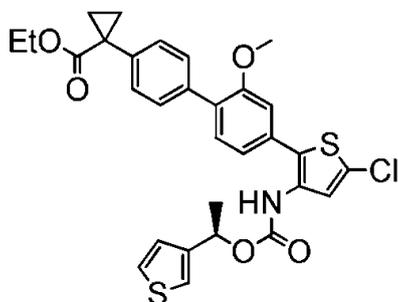
Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 552 [M-1].

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.41 (1H, brs), 9.35 (1H, brs), 7.52 (1H, dd, J = 4.8, 2.9 Hz), 7.45-7.39 (3H, m), 7.38-7.34 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.20 (1H, brs), 7.18 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.14-7.10 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 5.83 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.74 (3H, s), 1.55-1.46 (3H, m), 1.46 (2H, dd, J = 6.7, 3.8 Hz), 1.17 (2H, dd, J = 6.7, 3.9 Hz).

#### EJEMPLO 114

Éster etílico del ácido (R)-1-[4'-[5-cloro-3-([1-(tiofen-3-il)etoxi]carbonil)amino]tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-776)

[Fórmula química 223]



A 499.7 mg (1.096 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 30 se añadió tolueno deshidratado (5 ml), la mezcla se sometió a tratamiento de deshidratación azeotrópica, y posteriormente la atmósfera se reemplazó con argón. Luego, 10 ml de tolueno deshidratado, 0.442 ml (5.49 mmol) de piridina deshidratada y 577.0 mg (1.342 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno fueron agregados secuencialmente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Posteriormente, 222.0 mg (1.732 mmol) de (R)-1-(tiofen-3-il)etanol sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 53 se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió, y se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 98:2 a 78:22 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 438.9 mg (0.754 mmol, rendimiento del 69%) del compuesto del título como una espuma amarilla pálido.

Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 580 [M-1].

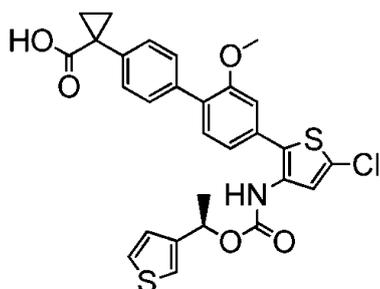
Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.36 (1H, brs), 7.52 (1H, dd, J = 4.8, 2.9 Hz), 7.47-7.42 (3H, m), 7.39-7.35 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.20 (1H, brs), 7.18 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.14-7.09 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 5.83 (1H, q, J = 6.3 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.74 (3H, s), 1.55-1.45 (3H, m), 1.51 (2H, dd, J = 6.8, 3.9 Hz),

1.23 (2H, dd, J = 7.0, 4.1 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.0 Hz).

#### EJEMPLO 115

5 Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(tiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-780)

[Fórmula química 224]



10

A una solución mezclada de 435.9 mg (0.749 mmol) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(tiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 114 en tetrahidrofurano (4 ml)-alcohol isopropílico (5 ml) se añadió 4.0 ml (8.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Posteriormente, se agregó entonces tetrahidrofurano (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Además, 2.0 ml (4.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N y alcohol isopropílico (2 ml) se agregaron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y luego se calentó y se agitó a 40°C durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla fue neutralizada añadiendo 12 ml de ácido clorhídrico 1N bajo enfriamiento con hielo, y posteriormente agua y acetato de etilo se añadieron para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 72:28 a 10:90 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante fue añadido hexano, y la mezcla fue sonicada. Un sólido precipitado fue recogido por filtración, lavado con hexano y fue secado para obtener 280.9 mg (0.507 mmol, rendimiento del 68%, pureza óptica 85.2% ee) del compuesto del título como un sólido blanco.

15

20

25

Condiciones de análisis de pureza óptica

30 Columna: CHIRALCEL OJ-H (nombre comercial, Daicel Corporation)

Tamaño: 0.46 cm.I.D. x 25 cmL.

35

Fase móvil: metanol/acetonitrilo/ácido acético = 90/10/0.1 (V/V/V)

Velocidad de flujo: 1.0 ml/min.

Temperatura: 40°C

40

Longitud de onda: 254 nm

Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 552 [M-1].

45

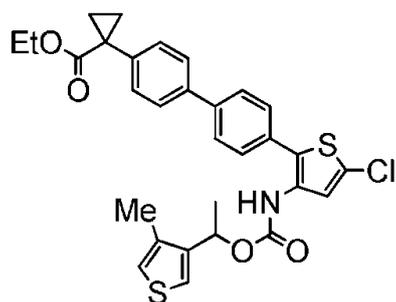
Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.35 (1H, brs), 9.35 (1H, brs), 7.52 (1H, dd, J = 4.8, 2.9 Hz), 7.47-7.40 (3H, m), 7.38-7.34 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.20 (1H, brs), 7.18 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.14-7.08 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 5.83 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.74 (3H, s), 1.56-1.44 (3H, m), 1.47 (2H, dd, J = 6.7, 3.8 Hz), 1.17 (2H, dd, J = 6.8, 4.0 Hz).

#### EJEMPLO 116

50 Éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-601)

[Fórmula química 225]

55



5 A 200.0 mg (0.470 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 24 se añadió tolueno deshidratado (2 ml). La mezcla fue sometida a tratamiento de deshidratación azeotrópica, y posteriormente la atmósfera fue reemplazada con argón. Luego, 3 ml de tolueno deshidratado, 0.115 ml (1.43 mmol) de piridina deshidratada y 242.0 mg (0.563 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno fueron agregados consecutivamente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Posteriormente, una solución de 100.4 mg (0.706 mmol) de (RS)-1-(tiofen-3-il)etanol sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 39 en tolueno deshidratado (1 ml), secado sobre el tamiz molecular 10 4A (polvo) (nombre comercial NACALAI TESQUE, INC.) (100 mg) se agregó. La mezcla se lavó con tolueno deshidratado (1 ml), y se calentó y agitó a 70°C durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se enfrió, se filtró la materia insoluble y posteriormente se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 15 99:1 a 88:12 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 229.7 mg (0.406 mmol, rendimiento del 86%) del compuesto del título como una espuma marrón.

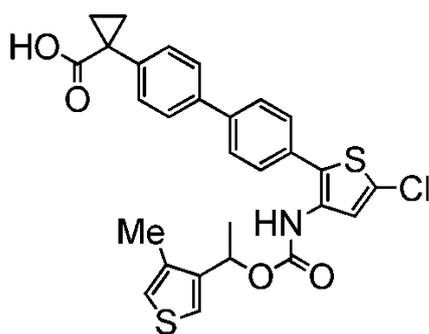
Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>, m/z): 564 [M-1].

20 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.34 (1H, brs), 7.75-7.69 (2H, m), 7.67-7.61 (2H, m), 7.58-7.52 (2H, m), 7.49-7.39 (3H, m), 7.18 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 1.8 Hz), 5.74 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.17 (3H, s), 1.58-1.46 (3H, m), 1.52 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 7.0, 4.1 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### 25 EJEMPLO 117

Ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-metilthiophen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-605)

30 [Fórmula química 226]



35 A una solución mezclada de 226.7 mg (0.400 mmol) del éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-metilthiophen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 116 en tetrahidrofurano (2 ml)-alcohol isopropílico (2 ml) se añadieron 2.0 ml (4.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción fue neutralizada añadiendo 4 ml de ácido clorhídrico 1N, y posteriormente acetato de etilo y agua fueron añadidos para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (una columna COOH, solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 40 62:38 a 10:90 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 154.1 mg (0.286 mmol, rendimiento del 72%) del compuesto del título como un sólido rojo pálido.

Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>, m/z): 536 [M-1].

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.44 (1H, brs), 9.34 (1H, brs), 7.74-7.68 (2H, m), 7.65-7.60 (2H, m), 7.57-7.52 (2H, m), 7.48-7.39 (3H, m), 7.18 (1H, brs), 7.17-7.14 (1H, m), 5.74 (1H, q, J = 6.5 Hz), 2.17 (3H, s), 1.58-1.45 (3H, m), 1.48 (2H, dd, J = 6.7, 3.8 Hz), 1.17 (2H, dd, J = 6.8, 4.0 Hz).

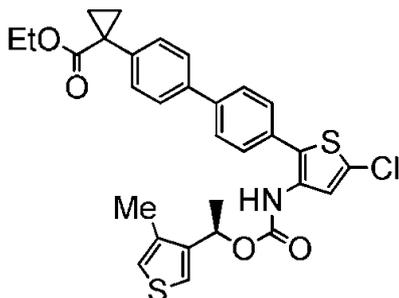
5

## EJEMPLO 118

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-602)

10

[Fórmula química 227]



15 A una solución de 550 mg (1.29 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 24 y 0.55 ml (6.8 mmol) de piridina en tolueno (10 ml) se añadió 670 mg (1.56 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, una solución de tolueno (1 ml) 220 mg (1.55 mmol) de (RS)-1-(tiofen-3-il)etanol sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 54 secado sobre el tamiz molecular 4A (polvo) (nombre comercial NACALAI TESQUE, INC.) (0.3 g) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2.5 horas. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregaron acetato de etilo y ácido clorhídrico 2N para separar la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 644 mg (1.14 mmol, rendimiento del 88%) del compuesto del título como una espuma naranja.

20

25

Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 564 [M-1].

30 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.34 (1H, brs), 7.75-7.69 (2H, m), 7.67-7.62 (2H, m), 7.58-7.52 (2H, m), 7.49-7.40 (3H, m), 7.21-7.12 (2H, m), 5.74 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.17 (3H, s), 1.61-1.42 (3H, m), 1.52 (2H, dd, J = 6.8, 4.0 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz).

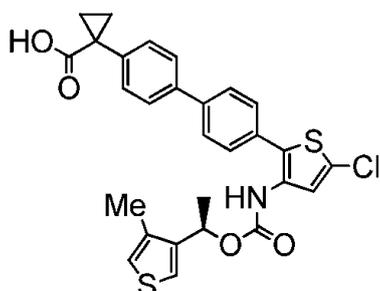
35

## EJEMPLO 119

Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-606)

40

[Fórmula química 228]



45 A una solución de 644 mg (1.14 mmol) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 118 en alcohol isopropílico (10 ml) se añadió 5.0 ml (10 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Entonces, la mezcla se agitó a 40°C durante 8 horas y

además a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (una columna de COOH, solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 50:50 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante fueron añadidos 10 ml de hexano y 6 ml de acetato de etilo, y el sólido precipitado se filtró y lavó con una solución mixta de acetato de etilo-hexano (5:3 (V/V)). El líquido madre y los lavados se concentraron bajo presión reducida, al residuo resultante fueron añadidos 8 ml de acetonitrilo, 4 ml de agua y 3 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se liofilizó para obtener 125 mg (0.23 mmol, rendimiento del 20%, 87% de pureza óptica ee) del compuesto del título como una espuma blanca.

Condiciones de análisis de pureza óptica

Columna: CHIRALCEL OJ-H (nombre comercial, Daicel Corporation)

Tamaño: 0.46 cm.I.D. x 25 cm.L.

Fase móvil: metanol/acetonitrilo/ácido acético = 90/10/0.1 (V/V/V)

Velocidad de flujo: 1.0 ml/min.

Temperatura: 40°C

Longitud de onda: 254 nm

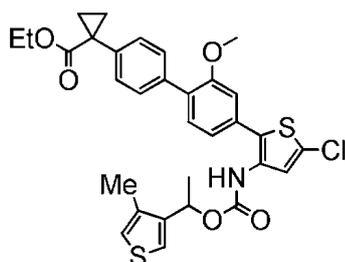
Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 536 [M-1].

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.37 (1H, brs), 9.34 (1H, brs), 7.74-7.68 (2H, m), 7.66-7.60 (2H, m), 7.58-7.51 (2H, m), 7.48-7.38 (3H, m), 7.22-7.11 (2H, m), 5.74 (1H, q, J = 6.5 Hz), 2.17 (3H, s), 1.61-1.46 (3H, m), 1.48 (2H, dd, J = 6.7, 3.8 Hz), 1.18 (2H, dd, J = 6.8, 3.9 Hz).

#### EJEMPLO 120

Éster etílico del ácido (RS)-1-[4'-[5-cloro-3-([1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil)amino]tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-781)

[Fórmula química 229]



A 101.8 mg (0.223 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-[3-carbamoyl-5-clorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 30 se añadió tolueno deshidratado (1 ml). La mezcla fue sometida a tratamiento de deshidratación azeotrópica, y posteriormente la atmósfera fue reemplazada con argón. Luego, 1 ml de tolueno deshidratado, 0.090 ml (1.1 mmol) de piridina deshidratada y 117.0 mg (0.272 mmol) de [bis (trifluoroacetoxi)iodo]benceno fueron agregados secuencialmente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Posteriormente, una solución de 49.0 mg (0.35 mmol) de (RS)-1-(tiofen-3-il)etanol sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 39 en tolueno deshidratado (1 ml), secado sobre el tamiz molecular 4A (polvo) (nombre comercial NACALAI TESQUE, INC.) (50 mg) se añadió, y la mezcla se lavó con tolueno deshidratado (1 ml) y se calentó y se agitó a 70°C durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió, se filtró la materia insoluble y posteriormente se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 99:1 a 84:16 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 57.2 mg (0.096 mmol, rendimiento del 43%) del compuesto del título como una espuma amarilla pálida.

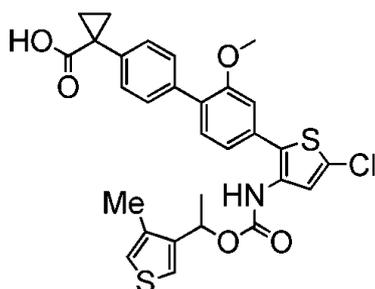
Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>, m/z): 594 [M-1].

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.35 (1H, brs), 7.47-7.41 (3H, m), 7.39-7.35 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.19 (1H, brs), 7.18 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.14 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 5.76 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.75 (3H, s), 2.16 (3H, brs), 1.62-1.40 (3H, m), 1.51 (2H, dd, J = 6.8, 4.0 Hz), 1.23 (2H, dd, J = 7.0, 4.1 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 121

Ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil)amino]tíofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-783)

[Fórmula química 230]



A una solución mezclada de 55.8 mg (0.400 mmol) del éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil)amino]tíofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 120 en tetrahidrofurano (2 ml)-alcohol isopropílico (2 ml) se añadió 1.0 ml (2.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción fue neutralizada añadiendo 2 ml de ácido clorhídrico 1N, y posteriormente acetato de etilo y agua fueron añadidos para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC preparativa usando una columna de Xbridge Prep C18 OBD (nombre comercial, Nihon Waters K.K.) 5.0 μm 19 x 150 mm (solvente de elución; 0.1% en volumen de solución acuosa de ácido fórmico (solución A), gradiente 0.1% en volumen de solución de ácido fórmico acetonitrilo (solución B) (% en volumen de solución B): 80% (0.00 min.)–80% (0.80 min.)–90% (7.00 min.)–90% (12.00 min.)). A las fracciones que contienen el compuesto deseado se agregó agua, y la mezcla se liofilizó para obtener 36.9 mg (0.065 mmol, 69% de rendimiento) del compuesto del título como una espuma blanca.

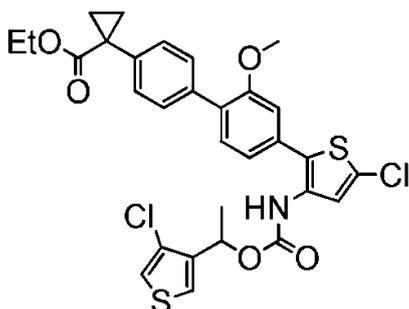
Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>, m/z): 566 [M-1].

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.44 (1H, brs), 9.36 (1H, brs), 7.47-7.39 (3H, m), 7.38-7.34 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.19 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.15 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.10 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 5.76 (1H, q, J = 6.5 Hz), 3.75 (3H, s), 2.16 (3H, brs), 1.57-1.43 (3H, m), 1.45 (2H, dd, J = 6.5, 3.8 Hz), 1.15 (2H, dd, J = 6.0, 3.8 Hz).

#### EJEMPLO 122

Éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-clorotiofen-3-il)etoxi]carbonil)amino]tíofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-789)

[Fórmula química 231]



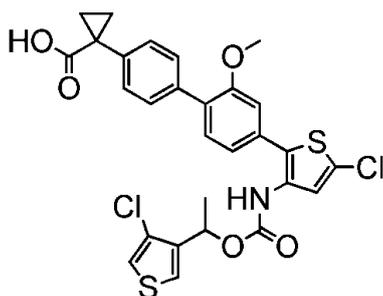
A una solución de 150 mg (0.22 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 30 y 0.27 ml (3.34 mmol) de piridina en tolueno (2 ml) se añadió 170 mg (0.40 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, una solución de tolueno (1 ml) de 54 mg (0.33 mmol) de (RS)-1-(4-clorotiofen-3-il)etanol sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 40, secado sobre tamices moleculares 4A (polvo) (nombre comercial, NACALAI TESQUE, INC.) (0.1 g) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación a la reacción, a la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 95:5 a 70:30 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 186 mg (0.26 mmol (pureza del 86% en peso), rendimiento del 79%) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

Espectro  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.58 (1H, brs), 7.52-7.46 (2H, m), 7.42-7.37 (3H, m), 7.28-7.25 (1H, m), 7.17-7.14 (1H, m), 7.05 (1H, dd, J = 7.7, 1.7 Hz), 6.96 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.80 (1H, brs), 5.98 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.81 (3H, s), 1.66-1.60 (5H, m), 1.23 (2H, dd, J = 6.8, 3.8 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 123

Ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-clorotiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-791)

[Fórmula química 232]



A una solución de 182 mg (0.25 mmol (pureza del 86% en peso)) del éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(4-clorotiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en el ejemplo 122 en alcohol isopropílico (3 ml) se añadió 2.0 ml (4.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, además tetrahidrofurano se añadió hasta que la mezcla de reacción se hizo homogénea, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 67 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (una columna de COOH, solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 20:80 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se agregó hexano, y la mezcla se concentró a presión reducida para obtener 22 mg (0.037 mmol, 15% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

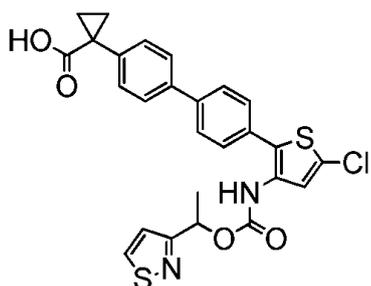
Espectro de masa ( $\text{DUIS}^+$ , m/z): 586 [M-1].

Espectro  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 12.42 (1H, brs), 9.41 (1H, brs), 7.75-7.56 (2H, m), 7.46-7.39 (2H, m), 7.38-7.33 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.24-7.15 (1H, m), 7.18 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 5.76 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.77 (3H, s), 1.62-1.38 (5H, m), 1.20-1.07 (2H, m).

#### EJEMPLO 124

Ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(isotiazol-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-621)

[Fórmula química 233]



5 A una solución de 89 mg (0.22 mmol) de ácido 1-[4'-(3-carbamoyl-5-clorotiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 37 y 0.18 ml (2.2 mmol) de piridina en tolueno (2 ml) se añadió 115 mg (0.267 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 29 mg (0.22 mmol) de (RS)-1-(isotiazol-3-il)etanol sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 51 se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2.0 horas. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregaron acetato de etilo y ácido clorhídrico 2N para separar la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 30:70 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol, posteriormente se agregó agua y el sólido precipitado se recogió por filtración, lavó con agua y posteriormente se secó bajo presión reducida para obtener 6.7 mg (0.013 mmol, 5.7% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

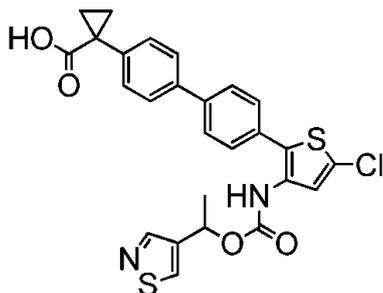
Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 523 [M-1].

20 Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.33 (1H, brs), 9.45 (1H, brs), 9.06 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.75-7.69 (2H, m), 7.67-7.60 (2H, m), 7.60-7.54 (2H, m), 7.47-7.40 (2H, m), 7.35 (1H, brs), 7.20 (1H, s), 5.88 (1H, q, J = 6.6 Hz), 1.62-1.51 (3H, m), 1.48 (2H, dd, J = 6.7, 3.8 Hz), 1.18 (2H, dd, J = 6.7, 4.0 Hz).

#### EJEMPLO 125

25 Ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(isotiazol-4-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]}[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-625)

[Fórmula química 234]



30 105 mg (0.27 mmol) de ácido 1-[4'-(3-carbamoyl-5-clorotiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 37 se sometió a tratamiento de deshidratación azeotrópica con tolueno deshidratado, y la atmósfera se reemplazó con argón. Luego, 0.22 ml (2.7 mmol) de piridina y 5 ml de tolueno se añadieron, posteriormente 137.5 mg (0.32 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno fueron agregados, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 45.1 mg (0.35 mmol) de (RS)-1-(isotiazol-4-il)etanol sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 41 se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 90:10 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 75:25 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue disuelto en tetrahidrofurano, la materia insoluble se filtró, posteriormente se agregó el éter dietílico y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó bajo presión reducida para obtener 40 mg (0.076 mmol, 29% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

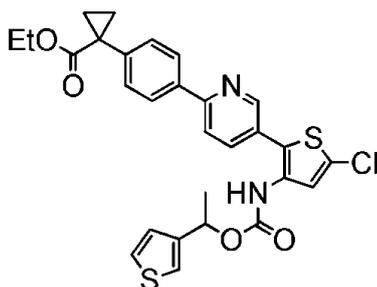
Espectro de masa (CI, m/z): 525 [M+1]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.38 (1H, brs), 9.41 (1H, brs), 8.97 (1H, brs), 8.60 (1H, brs), 7.73-7.68 (2H, m), 7.65-7.60 (2H, m), 7.56-7.51 (2H, m), 7.45-7.39 (2H, m), 7.20 (1H, s), 5.94 (1H, q, J = 5.9 Hz), 1.66-1.50 (3H, m), 1.47 (2H, dd, J = 6.6, 3.8 Hz), 1.17 (2H, dd, J = 6.6, 3.8 Hz).

#### EJEMPLO 126

Éster etílico del ácido (RS)-1-(4-{5-[5-cloro-3-({[1-(tiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]piridina-2-il}fenil)ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-691)

[Fórmula química 235]



A 202.5 mg (0.474 mmol) de 1-(4-[5-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)]piridina-2-il]fenil)ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 29 se añadió tolueno deshidratado (2 ml). La mezcla fue sometida a tratamiento de deshidratación azeotrópica, y posteriormente la atmósfera fue reemplazada con argón. Luego, 3 ml de tolueno deshidratado, 0.38 ml (4.7 mmol) de piridina deshidratada y 255.0 mg (0.593 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno fueron agregados secuencialmente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Posteriormente, una solución de 91.0 mg (0.71 mmol) de (RS)-1-(tiofen-3-il)etanol sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 50 en tolueno deshidratado (1 ml), secado sobre el tamiz molecular 4A (polvo) (nombre comercial NACALAI TESQUE, INC.) (100 mg) se añadió, y la mezcla se lavó con tolueno deshidratado (1 ml) y luego se calentó y se agitó a 70°C durante 4 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió, y se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 99:1 a 80:20 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 223.4 mg (0.366 mmol (pureza del 91% en peso), rendimiento del 77%) del compuesto del título como un aceite naranja.

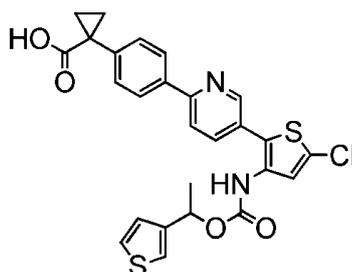
Espectro de masa (ESI<sup>-</sup>, m/z): 551 [M-1].

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.52 (1H, brs), 8.75 (1H, dd, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.09-8.04 (2H, m), 8.02 (1H, dd, J = 8.4, 0.6 Hz), 7.92 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 4.8, 3.0 Hz), 7.49-7.43 (3H, m), 7.27 (1H, brs), 7.16-7.08 (1H, m), 5.82 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.57-1.46 (3H, m), 1.52 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.25 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 127

Ácido (RS)-1-(4-{5-[5-cloro-3-({[1-(tiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]piridina-2-il}fenil)ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-693)

[Fórmula química 236]



A una solución mezclada de 218.8 mg (0.359 mmol (pureza del 91% en peso)) de (RS)-1-(4-{5-[5-cloro-3-({[1-(tiofen-

3-il)etoxi]carbonil]amino)tiofen-2-il]piridina-2-il]fenil)ciclopropanocarboxílico sintetizado en el ejemplo 126 en alcohol isopropílico (4.0 ml)-tetrahidrofurano (4.0 ml) se añadió 2.0 ml (4.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y luego se calentó y se agitó a 35°C durante 6 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla fue neutralizada añadiendo ácido clorhídrico 1N (4.0 ml), y posteriormente acetato de etilo y agua fueron añadidos para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC preparativa usando una columna de Xbridge Prep C18 OBD (nombre comercial, Nihon Waters K.K.) 5.0 µm 19 x 150 mm (solvente de elución; 0.1% en volumen de solución acuosa de ácido fórmico (solución A), gradiente 0.1% en volumen de solución de ácido fórmico acetonitrilo (solución B) (% en volumen de solución B): 70% (0.00 min.)-70% (0.80 min.)-90% (7.00 min.)-90% (12.00 min.)). A las fracciones que contienen el compuesto deseado se agregó agua, y la mezcla se liofilizó para obtener 132.4 mg (0.252 mmol, 70% de rendimiento) del compuesto del título como una espuma blanca.

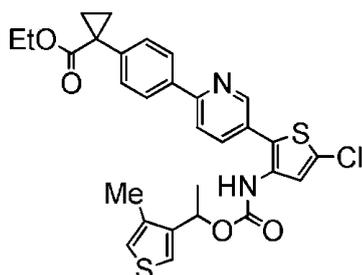
Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>, m/z): 525 [M+1]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.44 (1H, brs), 9.50 (1H, brs), 8.75 (1H, dd, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.06-8.02 (2H, m), 8.00 (1H, dd, J = 8.4, 0.8 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 4.9, 3.0 Hz), 7.48-7.41 (3H, m), 7.27 (1H, brs), 7.12 (1H, d, J = 3.1 Hz), 5.82 (1H, q, J = 6.5 Hz), 1.59-1.44 (3H, m), 1.47 (2H, dd, J = 6.7, 3.8 Hz), 1.17 (2H, dd, J = 6.5, 3.9 Hz).

#### EJEMPLO 128

Éster etílico del ácido (RS)-1-(4-{5-[5-cloro-3-({[1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil]amino)tiofen-2-il]piridina-2-il}fenil)ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-695)

[Fórmula química 237]



A 200.8 mg (0.470 mmol) de 1-{4-[5-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)piridina-2-il]fenil)ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 29 se añadió tolueno deshidratado (2 ml). La mezcla fue sometida a tratamiento de deshidratación azeotrópica, y posteriormente la atmósfera fue reemplazada con argón. Luego, 6 ml de tolueno deshidratado, 0.38 ml (4.7 mmol) de piridina deshidratada y 265.0 mg (0.616 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno fueron agregados, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente, una solución de 100.0 mg (0.703 mmol) de (RS)-1-(tiofen-3-il)etanol sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 39 en tolueno deshidratado (1 ml), secado sobre el tamiz molecular 4A (polvo) (nombre comercial NACALAI TESQUE, INC.) (100 mg) se añadió, y la mezcla se lavó con tolueno deshidratado (1 ml) y luego se calentó y se agitó a 70°C durante 4 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió, y se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 99:1 a 80:20 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 234.9 mg (0.358 mmol (pureza del 86% en peso), rendimiento del 76%) del compuesto del título como un aceite naranja.

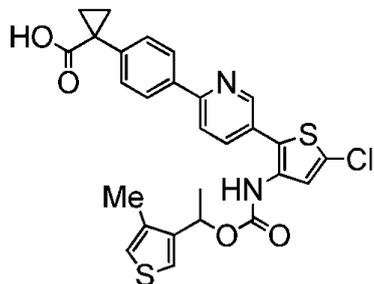
Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>, m/z): 565 [M-1]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.52 (1H, brs), 8.74 (1H, dd, J = 2.4, 0.8 Hz), 8.08-8.04 (2H, m), 8.02 (1H, dd, J = 8.4, 0.6 Hz), 7.91 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.50-7.41 (3H, m), 7.27 (1H, brs), 7.15 (1H, d, J = 2.1 Hz), 5.74 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.18-2.13 (3H, m), 1.59-1.44 (3H, m), 1.52 (2H, dd, J = 6.8, 4.0 Hz), 1.25 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 129

Ácido (RS)-1-(4-{5-[5-cloro-3-({[1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil]amino)tiofen-2-il]piridina-2-il}fenil)ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-697)

[Fórmula química 238]



5 A una solución de 230.3 mg (0.351 mmol (pureza del 86% en peso)) del éster etílico del ácido (RS)-1-(4-{5-[5-cloro-3-({[1-(4-metilthiopen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiopen-2-il]piridina-2-il}fenil)ciclopropanocarboxílico sintetizado en el ejemplo 128 en tetrahidrofurano (2.0 ml) se agregaron 2.0 ml (4.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N y alcohol isopropílico (4.0 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción fue neutralizada añadiendo 4.0 ml de ácido clorhídrico 1N, y posteriormente acetato de etilo y agua fueron añadidos para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue purificado por HPLC preparativa usando una columna de Xbridge Prep C18 OBD (nombre comercial, Nihon Waters K.K.) 5.0  $\mu$ m 19 x 150 mm (solvente de elución; 0.1% en volumen de solución acuosa de ácido fórmico (solución A), gradiente 0.1% en volumen de solución de ácido fórmico acetonitrilo (solución B) (% en volumen de solución B): 70% (0.00 min.)-70% (0.80 min.)-90% (7.00 min.)-90% (12.00 min.)). A las fracciones que contienen el compuesto deseado se agregó agua, y la mezcla se liofilizó para obtener 151.5 mg (0.281 mmol, 80% de rendimiento) del compuesto del título como una espuma blanca.

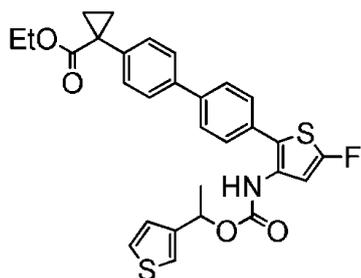
Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>, m/z): 539 [M+1]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 12.42 (1H, brs), 9.51 (1H, brs), 8.74 (1H, dd, J = 2.4, 0.6 Hz), 8.06-8.02 (2H, m), 8.00 (1H, dd, J = 8.4, 0.6 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz), 7.48-7.42 (3H, m), 7.26 (1H, s), 7.15 (1H, d, J = 2.1 Hz), 5.74 (1H, q, J = 6.4 Hz), 2.16 (3H, s), 1.57-1.45 (3H, m), 1.48 (2H, dd, J = 6.7, 3.8 Hz), 1.18 (2H, dd, J = 6.7, 3.8 Hz).

#### EJEMPLO 130

Éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(tiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiopen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-635)

[Fórmula química 239]



35 A 201.9 mg (0.492 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il}-5-fluorotiopeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 33 se añadió tolueno deshidratado (2 ml), la mezcla se sometió a tratamiento de deshidratación azeotrópica, y posteriormente la atmósfera se reemplazó con argón. Entonces, 4 ml de tolueno deshidratado, 0.081 (0.58 mmol) de trietilamina y 0.126 ml (0.590 mmol) de difenilfosforil azida fueron agregados consecutivamente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Entonces, 94.0 mg (0.73 mmol) de (RS)-1-(tiofen-3-il)etanol sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 50 se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 1.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió, y se agregaron agua y acetato de etilo para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 95:5 a 74:26 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 155.7 mg (0.291 mmol, rendimiento del 59%) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

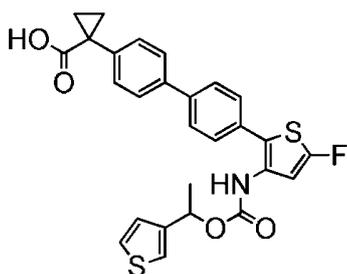
Espectro de masa (ESI<sup>-</sup>, m/z): 534 [M-1].

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.29 (1H, brs), 7.73-7.69 (2H, m), 7.66-7.62 (2H, m), 7.57-7.51 (3H, m), 7.45-7.40 (3H, m), 7.15-7.09 (1H, m), 6.83 (1H, brs), 5.82 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.53-1.47 (3H, m), 1.51 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.23 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 131

Ácido (RS)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(tiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-639)

[Fórmula química 240]



A una solución de 153.9 mg (0.287 mmol) del éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(tiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 130 en alcohol isopropílico (5.0 ml) se añadió 2.0 ml (4.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N mientras se agita, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 27 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción fue neutralizada añadiendo 4.0 ml de ácido clorhídrico 1N, y posteriormente acetato de etilo y agua fueron añadidos para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 72:28 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadió una pequeña cantidad de etanol y agua, y la mezcla fue sonicada. El sólido precipitado se recogió por filtración, lavó con agua y posteriormente se secó a presión reducida para obtener 102.7 mg (0.202 mmol, rendimiento del 70%) del compuesto del título como un sólido blanco.

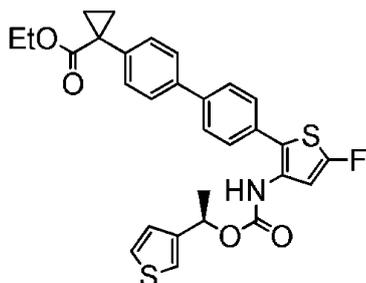
Espectro de masa (ESI<sup>-</sup>, m/z): 506 [M-1].

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.36 (1H, brs), 9.30 (1H, brs), 7.74-7.67 (2H, m), 7.65-7.59 (2H, m), 7.56-7.51 (3H, m), 7.48-7.38 (3H, m), 7.17-7.07 (1H, m), 6.83 (1H, brs), 5.82 (1H, q, J = 6.5 Hz), 1.60-1.41 (5H, m), 1.17 (2H, dd, J = 7.0, 3.8 Hz).

#### EJEMPLO 132

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(tiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-636)

[Fórmula química 241]



A 513.9 mg (1.252 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il}-5-fluorotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 33 se añadió tolueno deshidratado (5 ml), la mezcla se sometió a tratamiento de deshidratación azeotrópica, y posteriormente la atmósfera se reemplazó con argón. Entonces, 8 ml de tolueno deshidratado, 0.203 (1.46 mmol) de trietilamina y 0.315 ml (1.46 mmol) de difenilfosforil azida fueron

agregados consecutivamente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. Entonces, una solución de 249.5 mg (1.946 mmol) de (R)-1-(tiofen-3-il)etanol sintetizado en analogía con el ejemplo de referencia 53 en tolueno deshidratado (1 ml), secado sobre el tamiz molecular 4A (polvo) (nombre comercial NACALAI TESQUE, INC.) (250 mg) se añadió, y la mezcla se lavó con tolueno deshidratado (1 ml) y luego se calentó y se agitó a 70°C durante 2.2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió, materia insoluble se filtró y se agregaron agua, acetato de etilo y una pequeña cantidad de salmuera saturada para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 95:5 a 74:26 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 648.3 mg (1.210 mmol, rendimiento del 97%) del compuesto del título como un aceite blanco.

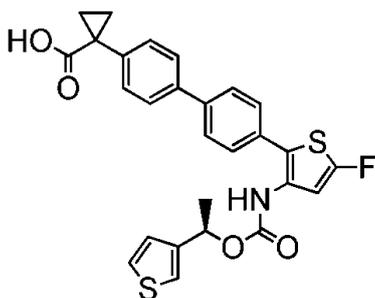
Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 534 [M-1].

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.31 (1H, brs), 7.73-7.69 (2H, m), 7.66-7.62 (2H, m), 7.57-7.51 (3H, m), 7.46-7.40 (3H, m), 7.16-7.09 (1H, m), 6.84 (1H, brs), 5.82 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.58-1.45 (3H, m), 1.51 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.23 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz).

### EJEMPLO 133

Ácido (R)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(tiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-640)

[Fórmula química 242]



A una solución de 645.3 mg (1.205 mmol) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(tiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 132 en tetrahidrofurano (2.0 ml) se añadió 5.0 ml de alcohol isopropílico mientras se agita, entonces 6.0 ml (12 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N se añadió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 27 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción fue neutralizada añadiendo 12 ml de ácido clorhídrico 1N, y posteriormente acetato de etilo y agua fueron añadidos para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 72:28 a 10:90 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante fue añadido hexano, y la mezcla fue sonicada. El sólido precipitado fue recogido por filtración, lavado con hexano y fue secado para obtener 455.0 mg (0.896 mmol, rendimiento del 74%, pureza óptica 86.0% ee) del compuesto del título como un sólido blanco.

Condiciones de análisis de pureza óptica

Columna: CHIRALCEL OJ-H (nombre comercial, Daicel Corporation)

Tamaño: 0.46 cm.I.D. x 25 cmL.

Fase móvil: metanol/acetonitrilo/ácido acético = 90/10/0.1 (V/V/V)

Velocidad de flujo: 1.0 ml/min.

Temperatura: 40°C

Longitud de onda: 254 nm

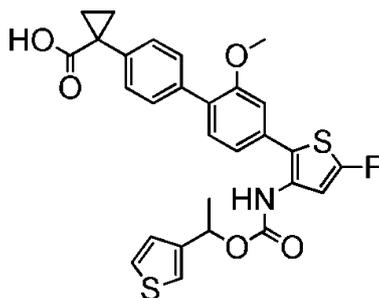
Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 506 [M-1].

Espectro  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 12.37 (1H, brs), 9.32 (1H, brs), 7.72-7.68 (2H, m), 7.64-7.60 (2H, m), 7.56-7.51 (3H, m), 7.47-7.40 (3H, m), 7.17-7.08 (1H, m), 6.84 (1H, brs), 5.82 (1H, q,  $J = 6.5$  Hz), 1.54-1.46 (3H, m), 1.48 (2H, dd,  $J = 6.8, 3.8$  Hz), 1.18 (2H, dd,  $J = 6.8, 3.9$  Hz).

5 EJEMPLO 134

Ácido (RS)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(tiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-811)

10 [Fórmula química 243]



15 A una solución de 74 mg (0.17 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]-5-fluorotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 34 en tolueno (4 ml) se agregaron 0.040 ml (0.29 mmol) de trietilamina y 0.050 ml (0.28 mmol) de difenilfosforil azida bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 40 mg (0.28 mmol) de (RS)-1-(tiofen-3-il)etanol sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 50 se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregaron acetato de etilo y agua para separar la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 93:7 a 72:28 (V/V)), y la fracción que tiene alrededor de  $R_f = 0.3$  (solvente de desarrollo, hexano:acetato de etilo = 80:20 (V/V)) se concentró a presión reducida para obtener 97 mg de un aceite incoloro. Esto fue disuelto en alcohol isopropílico (3 ml), 1.0 ml (2.0 mmol) de una solución de hidróxido de sodio acuoso 2N fue agregado y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (una columna de COOH, solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 20:80 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se agregó hexano, el sólido precipitado se filtró y se lavó con hexano para obtener 26 mg (0.048 mmol, 27% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

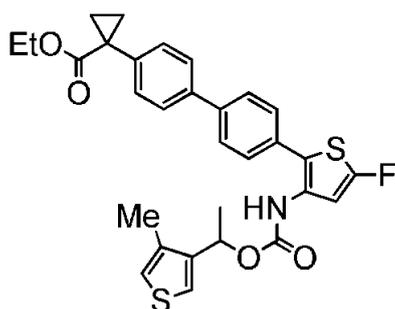
35 Espectro de masa ( $\text{DUIS}^+$ ,  $m/z$ ): 538  $[\text{M}+1]^+$ .

40 Espectro  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 12.38 (1H, brs), 9.31 (1H, brs), 7.52 (1H, dd,  $J = 5.0, 2.9$  Hz), 7.46-7.39 (3H, m), 7.38-7.34 (2H, m), 7.32 (1H, d,  $J = 7.8$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 7.14-7.10 (1H, m), 7.08 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.7$  Hz), 6.84 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz), 5.84 (1H, q,  $J = 6.4$  Hz), 3.74 (3H, s), 1.54-1.44 (3H, m), 1.46 (2H, dd,  $J = 6.7, 3.8$  Hz), 1.17 (2H, dd,  $J = 6.7, 3.8$  Hz).

EJEMPLO 135

45 Éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-645)

[Fórmula química 244]



5 A una solución de 208 mg (0.507 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il}-5-fluorotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 33 en tolueno (4 ml) se agregaron 0.105 ml (0.753 mmol) de trietilamina y 0.13 ml (0.61 mmol) de difenilfosforil azida bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 86 mg (0.61 mmol) de (RS)-1-(4-metiltiofen-3-il)etanol sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 39 se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación a la reacción, a la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 93:7 a 72:28 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 212 mg (0.39 mmol, rendimiento del 76%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

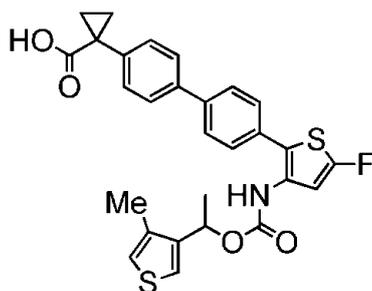
15 Espectro de masa (EI, m/z): 549 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.68-7.61 (2H, m), 7.59-7.52 (2H, m), 7.47-7.40 (4H, m), 7.29-7.11 (2H, m), 6.94 (1H, dq, J = 3.3, 0.9 Hz), 6.75 (1H, brs), 5.93 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.1 Hz), 2.25 (3H, d, J = 0.9 Hz), 1.64 (2H, dd, J = 7.2, 4.1 Hz), 1.62 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.23 (2H, dd, J = 7.2, 4.2 Hz), 1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### 20 EJEMPLO 136

25 Ácido (RS)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-649)

[Fórmula química 245]



30 A una solución de 210 mg (0.382 mmol) del éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 135 en alcohol isopropílico (5 ml) se añadió 2.0 ml (4.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 62 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 1N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 90:10 a 30:70 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue suspendido en etanol, y el sólido obtenido por verter la suspensión en el agua fue filtrado, lavado con agua y posteriormente secado bajo presión reducida para obtener 121 mg (0.23 mmol, rendimiento 60%) del compuesto del título como un sólido blanco.

40 Espectro de masa (DUIS<sup>-</sup>, m/z): 520 [M-1]<sup>-</sup>.

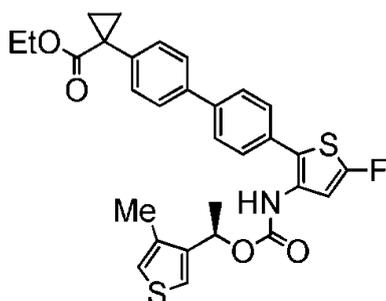
45 Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.37 (1H, brs), 9.33 (1H, s), 7.73-7.66 (2H, m), 7.65-7.58 (2H, m), 7.57-7.50 (2H, m), 7.49-7.37 (3H, m), 7.17-7.13 (1H, m), 6.83 (1H, brs), 5.74 (1H, q, J = 6.5 Hz), 2.17 (3H, brs), 1.57-1.43

(3H, m), 1.48 (2H, dd, J = 6.7, 3.8 Hz), 1.17 (2H, dd, J = 6.7, 3.9 Hz).

#### EJEMPLO 137

5 Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-646)

[Fórmula química 246]



10 A una solución de 456 mg (1.11 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il}-5-fluorotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 33 en tolueno (10 ml) se agregaron 0.24 ml (1.7 mmol) de trietilamina y 0.29 ml (1.4 mmol) de difenilfosforil azida bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a  
15 temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego, una solución de 190 mg (1.34 mmol) de (RS)-1-(tiofen-3-il)etanol sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 54 en tolueno (1 ml), secado sobre el tamiz molecular 4A (polvo) (nombre comercial NACALAI TESQUE, INC.) (0.3 g) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregaron acetato de etilo y una  
20 solución de cloruro de amonio acuoso saturado para separar la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 570 mg (1.04 mmol, rendimiento del 93%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

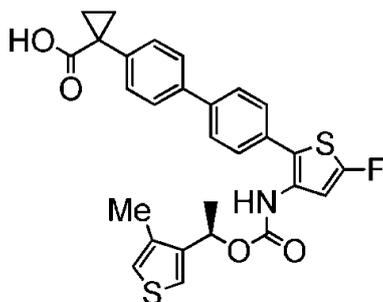
25 Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 548 [M-1].

30 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.31 (1H, brs), 7.74-7.68 (2H, m), 7.66-7.61 (2H, m), 7.57-7.40 (5H, m), 7.17-7.13 (1H, m), 6.83 (1H, brs), 5.74 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.17 (3H, brs), 1.60-1.43 (3H, m), 1.51 (2H, dd, J = 6.8, 4.0 Hz), 1.23 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 138

35 Ácido (R)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-650)

[Fórmula química 247]



40 A una solución de 565 mg (1.03 mmol) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 137 en alcohol isopropílico (12 ml) se añadió 4.0 ml (8.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 91 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de  
45 reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 1N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se

lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 50:50 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Entonces, 6 ml de hexano y 12 ml de acetato de etilo se agregaron, y la mezcla se calentó a 50°C. Posteriormente, un sólido que precipita por enfriamiento fue filtrado y lavado con una solución mixta de acetato de etilo-hexano (50: 50 (V/V)). El líquido madre y los lavados se concentraron bajo presión reducida, al residuo resultante fueron añadidos 8 ml de acetonitrilo, 4 ml de agua y 3 ml de tetrahidrofurano y la mezcla se liofilizó para obtener 193 mg (0.37 mmol, rendimiento del 36%, 87% de pureza óptica ee) del compuesto del título como un sólido blanco.

Condiciones de análisis de pureza óptica

Columna: CHIRALCEL OJ-H (nombre comercial, Daicel Corporation)

Tamaño: 0.46 cm.I.D. x 25 cm.L.

Fase móvil: metanol/acetonitrilo/ácido acético = 90/10/0.1 (V/V/V)

Velocidad de flujo: 1.0 ml/min.

Temperatura: 40°C

Longitud de onda: 254 nm

Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 520 [M-1].

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.38 (1H, brs), 9.33 (1H, brs), 7.73-7.67 (2H, m), 7.65-7.59 (2H, m), 7.57-7.50 (2H, m), 7.49-7.38 (3H, m), 7.19-7.12 (1H, m), 6.83 (1H, brs), 5.74 (1H, q, J = 6.4 Hz), 2.17 (3H, brs), 1.59-1.44 (3H, m), 1.48 (2H, dd, J = 6.7, 3.8 Hz), 1.18 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz).

El compuesto del título también se sintetizó como sigue.

Usando 94.0 mg (0.180 mmol) de ácido (RS)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil)amino]tiofen2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 136, la fracción que tiene 7.39 minutos el tiempo de retención en las siguientes condiciones de separación se concentró a presión reducida, agua (5 ml) y acetonitrilo (5 ml) fueron agregados y la mezcla fue liofilizada para obtener 38.0 mg de una espuma blanca (0.0729 mmol recuperación del 81%, pureza óptica 100% ee). De manera similar, 39.1 mg de una espuma blanca (0.0750 mmol, recuperación del 83%, 99.7% de pureza óptica ee) se obtuvieron de la fracción de 11.1 minutos del tiempo de retención.

En comparación con la auténtica preparación de ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil)amino]tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, la fracción de 7.39 minutos del tiempo de retención fue identificado como la forma R y la fracción que tiene 11.1 minutos fue identificada como la forma S.

Condiciones de análisis de pureza óptica

Columna: CHIRALCEL OJ-H (nombre comercial, Daicel Corporation)

Tamaño: 0.46 cm.I.D. x 25 cm.L.

Fase móvil: metanol/acetonitrilo/ácido acético = 90/10/0.1 (V/V/V)

Velocidad de flujo: 1.0 ml/min.

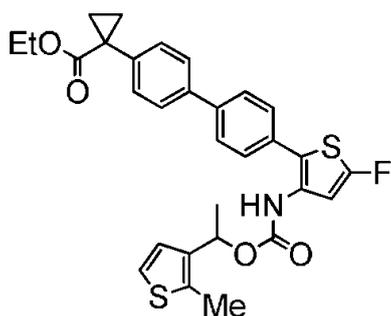
Temperatura: 40°C

Longitud de onda: 305 nm

#### EJEMPLO 139

Éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(2-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil)amino]tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-659)

[Fórmula química 248]



5 A una solución de 208 mg (0.507 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il}-5-fluorotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 33 en tolueno (4 ml) se agregaron 0.105 ml (0.753 mmol) de trietilamina y 0.130 ml (0.61 mmol) de difenilfosforil azida bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 86 mg (0.61 mmol) de (RS)-1-(2-metilthiopen-3-il)etanol sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 52 se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación a la reacción, a la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 93:7 a 72:28 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 146 mg (0.27 mmol, rendimiento del 52%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

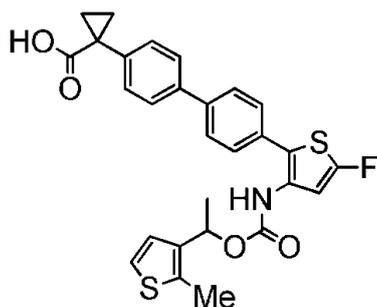
15 Espectro de masa (EI, m/z): 549 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.69-7.61 (2H, m), 7.59-7.50 (2H, m), 7.49-7.40 (4H, m), 7.16 (1H, brs), 7.05 (1H, d, J = 5.3 Hz), 6.99 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.70 (1H, brs), 5.97 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.64 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.56 (3H, d, J = 5.8 Hz), 1.23 (2H, dd, J = 6.7, 3.8 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 140

Ácido (RS)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(2-metilthiopen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-661)

[Fórmula química 249]



30 A una solución de 142 mg (0.258 mmol) del éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(2-metilthiopen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 139 en alcohol isopropílico (5 ml) se añadió 1.5 ml (3.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 1N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 90:10 a 30:70 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante fueron agregados cloruro de metileno y metanol, y el sólido precipitado se filtró para obtener 76 mg (0.15 mmol, 56% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

Espectro de masa (DUIS<sup>-</sup>, m/z): 520 [M-1]<sup>-</sup>.

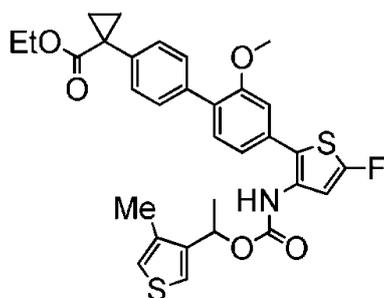
Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.36 (1H, brs), 9.27 (1H, brs), 7.71-7.65 (2H, m), 7.65-7.59 (2H, m), 7.53-7.47 (2H, m), 7.46-7.39 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.08-6.96 (1H, m), 6.84-6.76 (1H, m), 5.80 (1H, q, J =

6.6 Hz), 2.39 (3H, s), 1.53-1.39 (3H, m), 1.47 (2H, dd, J = 6.7, 3.8 Hz), 1.17 (2H, dd, J = 6.8, 3.9 Hz).

#### EJEMPLO 141

5 Éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-813)

[Fórmula química 250]



10 A una solución de 74 mg (0.17 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}-5-fluorotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 34 en tolueno (4 ml) se agregaron 0.040 ml (0.29 mmol) de trietilamina y 0.050 ml (0.28 mmol) de difenilfosforil azida bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 40 mg (0.28 mmol) de (RS)-1-(4-metiltiofen-3-il)etanol sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 39 se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación a la reacción, a la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 93:7 a 72:28 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 97 mg (0.17 mmol, rendimiento: cuantitativo) del compuesto del título como un aceite incoloro.

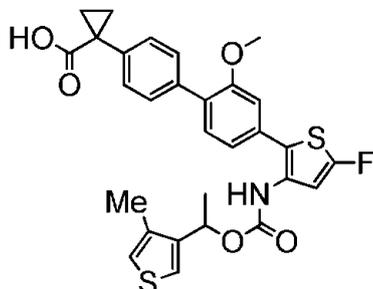
25 Espectro de masa (EI, m/z): 579 [M]<sup>+</sup>.

30 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.50-7.46 (2H, m), 7.42-7.35 (3H, m), 7.25-7.12 (2H, m), 7.04 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 6.96-6.90 (2H, m), 6.79 (1H, brs), 5.93 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.80 (3H, s), 2.25 (3H, d, J = 0.9 Hz), 1.65-1.59 (5H, m), 1.28-1.21 (2H, m), 1.20 (3H, t, J = 7.2 Hz).

#### EJEMPLO 142

35 Ácido (RS)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-815)

[Fórmula química 251]



40 A una solución de 95 mg (0.16 mmol) del éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 141 en alcohol isopropílico (3 ml) se añadió 1.5 ml (3.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Luego, tetrahidrofurano fue agregado hasta que la mezcla de reacción se hizo homogénea, y la mezcla se agitó además a temperatura ambiente por 72 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo

resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (una columna COOH, solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 20:80 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 49 mg (0.089 mmol, rendimiento del 54%) del compuesto del título como un sólido blanco.

5

Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 550 [M-1].

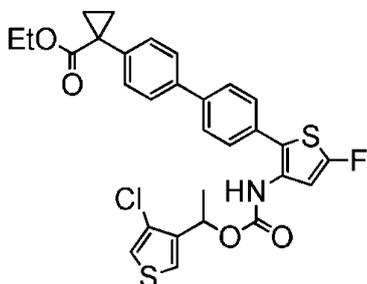
Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.35 (1H, brs), 9.33 (1H, brs), 7.44-7.39 (3H, m), 7.38-7.34 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.16 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.16-7.13 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 6.84 (1H, brs), 5.76 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.75 (3H, s), 2.16 (3H, brs), 1.54-1.43 (3H, m), 1.46 (2H, dd, J = 6.5, 3.7 Hz), 1.18-1.11 (2H, m).

10

#### EJEMPLO 143

15 Éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[3-({1-(4-clorotiofen-3-il)etoxi}carbonil)amino]-5-fluorotiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-655)

[Fórmula química 252]



20

A una solución de 208 mg (0.51 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il}-5-fluorotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 33 en tolueno (4 ml) se agregaron 0.11 ml (0.75 mmol) de trietilamina y 0.13 ml (0.61 mmol) de difenilfosforil azida bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 86 mg (0.53 mmol) de (RS)-1-(4-clorotiofen-3-il)etanol sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 40 se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 3 horas. Después de la terminación a la reacción, a la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 90:10 a 60:40 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 159 mg (0.18 mmol, rendimiento del 55%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

25

30

Espectro de masa (EI, m/z): 569 [M]<sup>+</sup>.

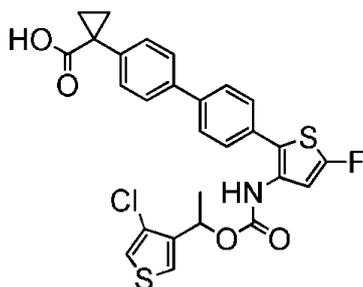
35 Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.69-7.61 (2H, m), 7.58-7.51 (2H, m), 7.49-7.41 (4H, m), 7.29-7.26 (1H, m), 7.22-7.12 (2H, m), 6.76 (1H, brs), 5.97 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.64 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.62 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.23 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 144

40 Ácido (RS)-1-{4'-[3-({1-(4-clorotiofen-3-il)etoxi}carbonil)amino]-5-fluorotiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-657)

[Fórmula química 253]

45



A una solución de 159 mg (0.28 mmol) del éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[3-({[1-(4-clorotiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 143 en alcohol isopropílico (5 ml) se añadió 1.5 ml (3.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 67 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 1N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 90:10 a 30:70 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadió etanol, la solución suspendida fue agregada al agua y el sólido precipitado se filtró y lavó con agua. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 90:10 a 30:70 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue disuelto en una solución de hidróxido de sodio acuoso 2N, y la mezcla fue lavada con acetato de etilo. La capa acuosa fue acidificada con ácido clorhídrico 2N y extraída con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Al residuo resultante se agregaron hexano y cloruro de metileno, y la mezcla fue sonicada y posteriormente se concentró a presión reducida para obtener 8 mg (0.02 mmol, rendimiento del 6%) del compuesto del título como un sólido blanco.

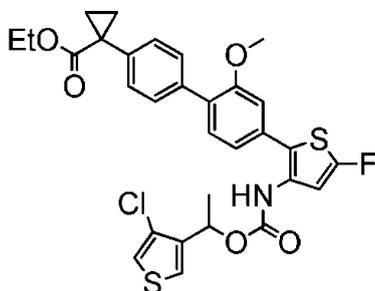
Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 540 [M-1].

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.33 (1H, brs), 9.36 (1H, brs), 7.73-7.68 (2H, m), 7.66-7.61 (4H, m), 7.57-7.52 (2H, m), 7.47-7.37 (2H, m), 6.82 (1H, brs), 5.75 (1H, q, J = 6.5 Hz), 1.60-1.46 (3H, m), 1.48 (2H, dd, J = 6.7, 3.8 Hz), 1.18 (2H, dd, J = 6.8, 4.0 Hz).

#### EJEMPLO 145

Éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[3-({[1-(4-clorotiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-821)

[Fórmula química 254]



A una solución de 140 mg (0.32 mmol) de ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]-5-fluorotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 34 en tolueno (3 ml) se agregaron 0.070 ml (0.50 mmol) de trietilamina y 0.090 ml (0.42 mmol) de difenilfosforil azida bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, 51 mg (0.31 mmol) de (RS)-1-(4-clorotiofen-3-il)etanol sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 40 se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 3 horas. Después de la terminación a la reacción, a la mezcla se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 95:5 a 70:30 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 181 mg (0.28 mmol (pureza del 93% en peso), rendimiento del 87%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

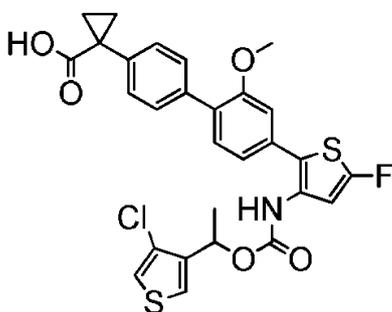
Espectro de masa (CI, m/z): 599 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.52-7.47 (2H, m), 7.42-7.35 (3H, m), 7.29-7.24 (1H, m), 7.23-7.13 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.82 (1H, brs), 5.98 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.81 (3H, s), 1.66-1.60 (5H, m), 1.23 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.2 Hz).

#### EJEMPLO 146

Ácido (RS)-1-{4'-[3-({[1-(4-clorotiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-823)

[Fórmula química 255]



5 A una solución de 179 mg (0.28 mmol (pureza del 93% en peso)) del éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[3-({[1-(4-clorotiofen-3-il)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en el ejemplo 145 en alcohol isopropílico (3 ml) se añadió 2.0 ml (4.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 51 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 30:70 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se agregó hexano, y la mezcla se concentró a presión reducida para obtener 70 mg (0.12 mmol, 44% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido blanco.

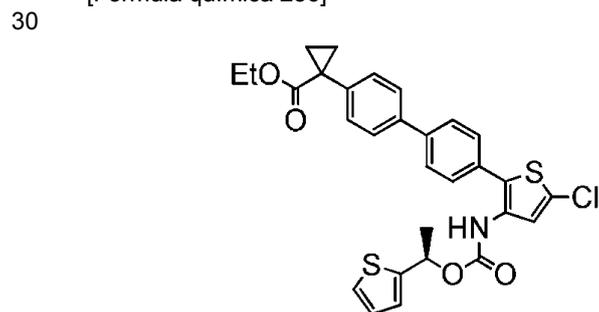
Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 570 [M-1].

20 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.38 (1H, brs), 9.40 (1H, brs), 7.74-7.57 (2H, m), 7.45-7.39 (2H, m), 7.39-7.34 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.17 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 7.8, 1.7 Hz), 6.84 (1H, brs), 5.77 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.77 (3H, s), 1.61-1.44 (3H, m), 1.47 (2H, dd, J = 6.8, 3.8 Hz), 1.19-1.16 (2H, m).

EJEMPLO 147

25 Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(tiofen-2-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-628)

[Fórmula química 256]



35 A una solución de 100 mg (0.24 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 24, 50 mg (0.39 mmol) de (R)-1-(tiofen-2-il)etanol (Alfa Aeser) y 0.060 ml (0.74 mmol) de piridina en tolueno (2 ml) se agregaron 130 mg (0.30 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante una hora. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 99:1 a 80:20 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 106 mg (0.177 mmol, (pureza del 92% en peso), rendimiento del 75%) del compuesto del título como un aceite marrón.

Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 550 [M-1].

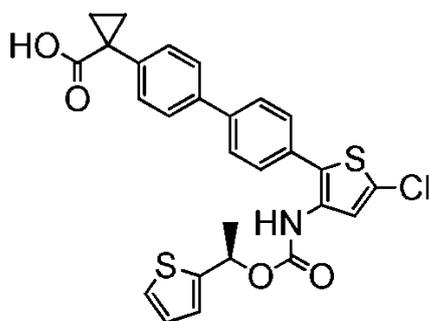
45 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.38 (1H, brs), 7.74-7.68 (2H, m), 7.66-7.61 (2H, m), 7.57-7.49 (3H, m), 7.46-7.40 (2H, m), 7.22-7.07 (2H, m), 7.04-6.98 (1H, m), 6.00 (1H, q, J = 6.3 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.66-1.53

(3H, m), 1.51 (2H, dd, J = 6.8, 4.0 Hz), 1.23 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO 148

5 Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(tiofen-2-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-630)

[Fórmula química 257]



10 A una solución mezclada de 106 mg (0.177 mmol (pureza del 92% en peso)) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(tiofen-2-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en el  
15 ejemplo 147 en alcohol isopropílico (1.5 ml)-tetrahidrofurano (0.5 ml) se añadió 1.0 ml (2.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas y luego se calentó y se agitó a 40°C durante 8 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al  
20 agregar a esto ácido clorhídrico 1N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (una columna de COOH, solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 66:20 a 34:80 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se  
25 concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue disuelto mediante la adición de 2 ml de acetonitrilo, 1 ml de agua y 1 ml de tetrahidrofurano y la mezcla fue liofilizado para obtener 38 mg (0.073 mmol, 41% de rendimiento) del compuesto del título como una espuma blanca.

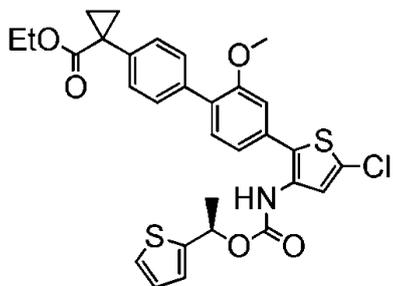
25 Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 522 [M-1].

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.40 (1H, brs), 9.38 (1H, brs), 7.74-7.66 (2H, m), 7.66-7.58 (2H, m),  
30 7.58-7.48 (3H, m), 7.46-7.39 (2H, m), 7.22-7.07 (2H, m), 7.05-6.97 (1H, m), 6.00 (1H, q, J = 6.5 Hz), 1.71-1.52 (3H, m), 1.47 (2H, dd, J = 6.7, 3.8 Hz), 1.17 (2H, dd, J = 6.6, 3.8 Hz).

#### EJEMPLO 149

35 Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(tiofen-2-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-806)

[Fórmula química 258]



40 A una solución de 100 mg (0.22 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoi-5-clorotiofen-2-il)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 30, 50 mg (0.39 mmol) de (R)-1-(tiofen-2-il)etanol (Alfa Aeser) y 0.060 ml (0.74 mmol) de piridina en tolueno (2 ml) se añadió 120 mg (0.28 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante una hora. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a

presión reducida, el residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 99:1 a 80:20 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 137 mg (0.15 mmol, (pureza del 65% en peso), rendimiento del 69%) del compuesto del título como un aceite marrón.

5

Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 580 [M-1].

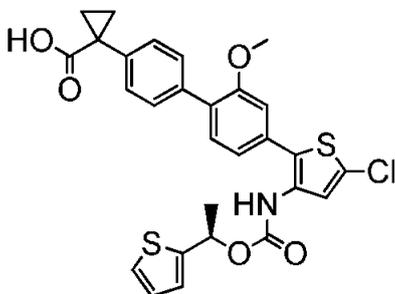
Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.41 (1H, brs), 7.50 (1H, dd, J = 5.0, 0.9 Hz), 7.46-7.41 (2H, m), 7.39-7.31 (3H, m), 7.20-7.15 (2H, m), 7.13-7.07 (2H, m), 7.00 (1H, dd, J = 4.9, 3.6 Hz), 6.02 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.72 (3H, s), 1.64-1.53 (3H, m), 1.51 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.23 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz).

10

#### EJEMPLO 150

15 Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(tiofen-2-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-808)

[Fórmula química 259]



20

A una solución mezclada de 137 mg (0.15 mmol (pureza del 65% en peso)) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(tiofen-2-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-2'metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en el ejemplo 149 en alcohol isopropílico (1.5 ml)-tetrahidrofurano (0.5 ml) se añadió 1.00 ml (2.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas y luego se calentó y se agitó a 40°C durante 8 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 1N, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (una columna de COOH, solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 66:34 a 17:83 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue disuelto mediante la adición de 2 ml de acetonitrilo, 1 ml de agua y 1 ml de tetrahidrofurano y la mezcla fue liofilizado para obtener 38 mg (0.069 mmol, 46% de rendimiento) del compuesto del título como una espuma blanca.

25

30

35 Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 552 [M-1].

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.38 (1H, brs), 9.41 (1H, brs), 7.50 (1H, dd, J = 5.1, 0.9 Hz), 7.45-7.39 (2H, m), 7.38-7.34 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.22-7.14 (2H, m), 7.13-7.07 (2H, m), 7.00 (1H, dd, J = 5.0, 3.7 Hz), 6.02 (1H, q, J = 6.3 Hz), 3.72 (3H, s), 1.63-1.52 (3H, m), 1.46 (2H, dd, J = 6.5, 3.8 Hz), 1.21-1.12 (2H, m).

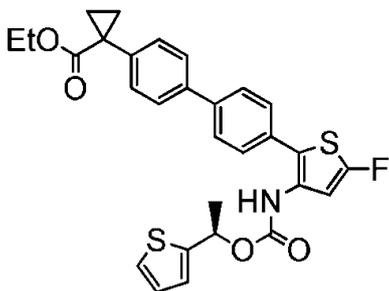
40

#### EJEMPLO 151

45 Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(tiofen-2-il)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il][1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-672)

45

[Fórmula química 260]



5 A 100 mg (0.24 mmol) del ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il}-5-fluorotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 33 se añadió tolueno deshidratado (10 ml). La mezcla fue sometida a tratamiento de deshidratación azeotrópica, y posteriormente la atmósfera fue reemplazada con argón. Entonces, 3 ml de tolueno deshidratado, 0.050 ml (0.36 mmol) de trietilamina y 0.060 ml (0.29 mmol) de difenilfosforil azida fueron agregados consecutivamente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, una solución de 50 mg (0.39 mmol) de (R)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)etanol (Alfa Aesar) en tolueno (1 ml) secada sobre tamices moleculares 4A (polvo) (nombre comercial, NACALAI TESQUE, INC.) (0.1 g) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregaron acetato de etilo y una solución de cloruro de amonio acuoso saturado para separar las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 87:13 a 66:34 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 141 mg (0.24 mmol (pureza del 92%), rendimiento: cuantitativo) del compuesto del título como un aceite incoloro.

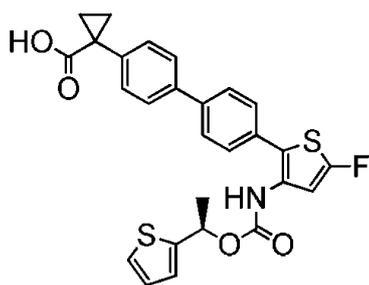
Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 534 [M-1].

20 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.37 (1H, brs), 7.73-7.67 (2H, m), 7.66-7.61 (2H, m), 7.56-7.50 (3H, m), 7.46-7.40 (2H, m), 7.15-7.09 (1H, m), 7.04-6.99 (1H, m), 6.81 (1H, brs), 6.01 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.2 Hz), 1.66-1.54 (3H, m), 1.51 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.23 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### 25 EJEMPLO 152

Ácido (R)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({[1-(tiufen-2-il)etoxi]carbonil}amino)tiufen-2-il]}[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-674)

[Fórmula química 261]



35 A una solución de 135 mg (0.23 mmol (pureza del 92%)) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(tiufen-2-il)etoxi]carbonil}amino)tiufen-2-il]}[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico sintetizado en el ejemplo 151 en alcohol isopropílico (3 ml) se añadió 1.0 ml (2.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 41 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (una columna de COOH, solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 67:33 a 17:83 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue disuelto mediante la adición de 2 ml de acetonitrilo, 1 ml de agua y 0.5 ml de tetrahidrofurano y la mezcla fue liofilizada para obtener 71 mg (0.14 mmol, 60% de rendimiento) del compuesto del título como una espuma blanca.

45 Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 506 [M-1].

Espectro  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 12.40 (1H, brs), 9.37 (1H, brs), 7.73-7.65 (2H, m), 7.64-7.59 (2H, m), 7.57-7.49 (3H, m), 7.46-7.37 (2H, m), 7.16-7.09 (1H, m), 7.05-6.99 (1H, m), 6.81 (1H, brs), 6.01 (1H, q, J = 6.4 Hz), 1.65-1.52 (3H, m), 1.48 (2H, dd, J = 6.7, 3.8 Hz), 1.17 (2H, dd, J = 6.8, 3.9 Hz).

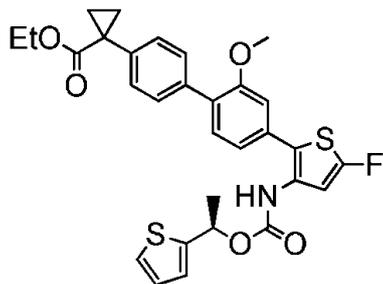
5

## EJEMPLO 153

Éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({1-(tiofen-2-il)etoxi}carbonil)amino]tiofen-2-il}-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-838)

10

[Fórmula química 262]



15 A 102 mg (0.23 mmol) del ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}-5-fluorotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 34 se añadió tolueno deshidratado (10 ml). La mezcla fue sometida a tratamiento de deshidratación azeotrópica, y posteriormente la atmósfera fue reemplazada con argón. Entonces, 3 ml de tolueno deshidratado, 0.050 ml (0.36 mmol) de trietilamina y 0.060 ml (0.28 mmol) de difenilfosforil azida fueron agregados consecutivamente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Entonces, una solución de 45 mg (0.35 mmol) de (R)-1-(2-cloro-4-fluorofenil)etanol (Alfa Aesar) en tolueno (1 ml) secada sobre tamices moleculares 4A (polvo) (nombre comercial, NACALAI TESQUE, INC.) (0.1 g) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 70°C durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregaron acetato de etilo y una solución de cloruro de amonio acuoso saturado para separar las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 95:5 a 75:25 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 107 mg (0.19 mmol, rendimiento del 82%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

30 Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 564 [M-1].

Espectro  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 9.40 (1H, brs), 7.50 (1H, dd, J = 5.0, 1.0 Hz), 7.46-7.41 (2H, m), 7.39-7.34 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.16 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.14-7.09 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J = 7.9, 1.6 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 5.0, 3.6 Hz), 6.82 (1H, brs), 6.02 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.72 (3H, s), 1.65-1.53 (3H, m), 1.51 (2H, dd, J = 6.8, 4.0 Hz), 1.23 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.0 Hz).

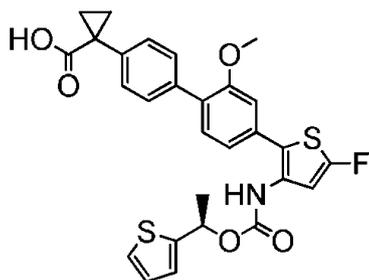
35

## EJEMPLO 154

Ácido (R)-1-{4'-[5-Fluoro-3-({1-(tiofen-2-il)etoxi}carbonil)amino]tiofen-2-il}-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico (No. de compuesto I-840)

40

[Fórmula química 263]



45

A una solución de 105 mg (0.19 mmol) del éster etílico del ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({1-(tiofen-2-

il)etoxi]carbonil]amino)tiofen-2-il]-2'metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo 153 en alcohol isopropílico (3 ml) se añadió 1.0 ml (2.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 2N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 2N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (una columna de COOH, solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 67:33 a 17:83 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue disuelto mediante la adición de 3 ml de acetonitrilo, 1.5 ml de agua y 1 ml de tetrahidrofurano y la mezcla fue liofilizada para obtener 15 mg (0.028 mmol, 15% de rendimiento) del compuesto del título como una espuma blanca.

Espectro de masa (DUIS<sup>-</sup>, m/z): 536 [M-1].

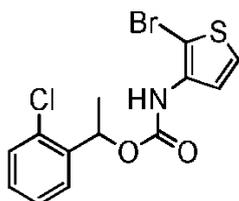
Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.31 (1H, brs), 9.40 (1H, brs), 7.50 (1H, dd, J = 5.1, 1.1 Hz), 7.45-7.39 (2H, m), 7.39-7.33 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.16 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.14-7.09 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 5.0, 3.6 Hz), 6.82 (1H, brs), 6.02 (1H, q, J = 6.5 Hz), 3.72 (3H, s), 1.66-1.53 (3H, m), 1.47 (2H, dd, J = 6.8, 3.8 Hz), 1.17 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz).

## EJEMPLOS DE REFERENCIA

### EJEMPLO DE REFERENCIA 1

#### (2-bromotiofen-3-il)carbamato de (RS)-1-(2-clorofenil)etilo

[Fórmula química 264]



A una solución de 4.44 g (21.4 mmol) de ácido 2-bromotiofeno-3-carboxílico (Aldrich) en tolueno (5 ml) fue añadido gota a gota 4.61 ml (33.1 mmol) de trietilamina bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente mientras se agita y se agita la mezcla a la misma temperatura durante 5 minutos. Luego, 3.4 ml (24 mmol) de (RS)-1-(2-clorofenil)etanol (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) y 5.30 ml (24.7 mmol) de difenilfosforil azida fueron agregados, y la mezcla se agitó durante una hora bajo las condiciones de reflujo con calor. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregaron agua, y la mezcla se extrajo con tolueno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 100:0 a 75:25 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 6.80 g (18.9 mmol, rendimiento del 88%) del compuesto del título como un sólido blanco.

Espectro de masa (CI, m/z): 359 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C) δ : 8.97 (1H, brs), 7.55 (1H, dd, J = 7.7, 1.6 Hz), 7.50 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 7.8, 1.4 Hz), 7.38 (1H, td, J = 7.5, 1.4 Hz), 7.32 (1H, td, J = 7.6, 1.8 Hz), 7.10 (1H, d, J = 5.9 Hz), 6.05 (1H, q, J = 6.5 Hz), 1.52 (3H, d, J = 6.5 Hz).

### EJEMPLO DE REFERENCIA 2

#### Éster bencílico del ácido 2-bromotiofeno-3-carboxílico

[Fórmula química 265]



A una solución de 5.80 g (28.0 mmol) de ácido 2-bromotiofeno-3-carboxílico (Aldrich) y 0.86 g (7.0 mmol) de N,N-

dimetilaminopiridina-4-amina en cloruro de metileno (112 ml) se agregaron 4.4 ml (42 mmol) de alcohol bencílico y 4.7 ml (34 mmol) de trietilamina bajo enfriamiento con hielo, luego 6.45 g (33.6 mmol) de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida se añadió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Después de la terminación a la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua para separar la capa orgánica. La capa orgánica resultante se lavó con una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida, posteriormente se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 99:1 a 78:22 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 7.44 g (25.0 mmol 89% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite incoloro.

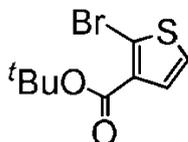
Espectro de masa (CI, m/z): 296 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.68 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.49-7.44 (2H, m), 7.43-7.32 (4H, m), 5.32 (2H, s).

### EJEMPLO DE REFERENCIA 3

#### Éster terc-butílico del ácido 2-bromotiofeno-3-carboxílico

[Fórmula química 266]



A una solución de 15 g (72 mmol) de ácido 2-bromotiofeno-3-carboxílico (Aldrich) y 0.60 ml (7.8 mmol) de N,N-dimetilformamida en cloruro de metileno (70 ml) se añadió a gotas 7.6 ml (87 mmol) de cloruro de oxalilo bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente mientras se agitó, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, al residuo resultante se agregaron consecutivamente terc-butanol (70 ml), 65 ml (372 mmol) de N,N-diisopropiletilamina y 0.90 g (7.4 mmol) de N,N-dimetilaminopiridina-4-amina, y la mezcla se calentó y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, al residuo se agregó agua y la mezcla se extrajo con tolueno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 100:0 a 90:10 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 12 g (32 mmol (pureza del 71% en peso), rendimiento del 45%) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

Espectro de masa (EI, m/z): 262 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.32 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.18 (1H, d, J = 5.8 Hz), 1.59 (9H, s).

El compuesto del título también se sintetizó como sigue.

A una solución de 1.005 g (4.85 mmol) de ácido 2-bromotiofeno-3-carboxílico (Aldrich) en piridina (9.6 ml) fue añadido en porciones 1.80 g (9.70 mmol) de cloruro de p-toluenosulfonilo bajo una atmósfera de argón bajo enfriamiento con hielo mientras se agita, 0.46 ml (4.8 mmol) de terc-butanol entonces fue agregado y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 2 horas. Después que la mezcla se agitó más a temperatura ambiente por una hora, 0.47 ml (5.0 mmol) de terc-butanol fue agregado, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 27 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y acetato de etilo y una solución de hidrógenocarbonato de sodio acuoso saturado fueron añadidos para separar las capas. La capa orgánica se lavó con una solución de hidrógenocarbonato de sodio acuoso saturado y posteriormente se lavó con salmuera saturada. Además, la capa orgánica fue lavada con un 5% en peso de solución de hidrógenosulfato de potasio acuoso y fue lavada con salmuera saturada nuevamente. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 99:1 a 94:6 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 1.22 g (4.64 mmol, rendimiento del 96%) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.63 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.28 (1H, d, J = 5.8 Hz), 1.53 (9H, s).

### EJEMPLO DE REFERENCIA 4

2-(4-Cloro-3-nitrofenil)tiofeno-3-carboxamida

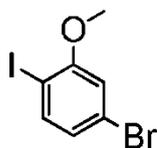
[Fórmula química 267]



Una solución de 493 mg (2.39 mmol) de 2-bromotiofeno-3-carboxamida (sintetizado de acuerdo a WO 10/036497) y 645 mg (3.20 mmol) de ácido 4-cloro-3-nitrofenil borónico en 1,4-dioxano (7 ml) se desgasificó, una suspensión de 1.26 g (11.9 mmol) de carbonato de sodio en 2 ml de agua se añadió, entonces 0.196 g (0.240 mmol) de aducto de cloruro de metileno dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) se añadió, y la mezcla se calentó y agitó bajo una atmósfera de argón a 95°C durante 1.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 63:37 a 42:58 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 382 mg (1.35 mmol, rendimiento del 57%) del compuesto del título como un sólido blanco.

Espectro de masa (CI, m/z): 283 [M+1]<sup>+</sup>.Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ : 8.08 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.3, 2.2 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.43 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.34 (1H, d, J = 5.3 Hz), 5.63 (2H, brs).EJEMPLO DE REFERENCIA 54-Bromo-1-yodo-2-metoxibenceno

[Fórmula química 268]

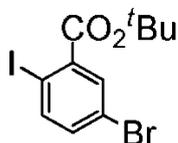


A una solución mezclada de 2.0 g (9.0 mmol) de 4-bromo-2-metoxi anilina (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) en ácido acético (15 ml)-ácido clorhídrico concentrado (1 ml) se añadió 0.75 g (11 mmol) de nitrito de sodio bajo enfriamiento con hielo mientras se agita de modo que la temperatura interna no exceda los 10°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, la mezcla de reacción se agregó gota a gota una solución de 1.0 g (30 mmol) de yoduro de potasio en un 48% en peso de solución de ácido bromhídrico acuoso (30 ml) a temperatura ambiente mientras se agita y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante una hora. Después de la terminación de la reacción, a una mezcla de una solución de carbonato de sodio acuoso y cloruro de metileno se añadió la mezcla de reacción en porciones, se confirmó la basicidad de la capa acuosa, y posteriormente se realizó una extracción con cloruro de metileno de la solución mezclada. La capa orgánica se lavó consecutivamente con un 10% en peso de solución de sulfito hidrógeno de sodio acuoso, una solución de hidrógenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 100:0 a 91:9 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 2.2 g (7.2 mmol, rendimiento del 73%) del compuesto del título como un sólido color naranja.

Espectro de masa (EI, m/z): 312 [M]<sup>+</sup>.Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.61 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.87 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 3.88 (3H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 6Éster terc-butílico de ácido 5-bromo-2-yodobenzoico

5 [Fórmula química 269]

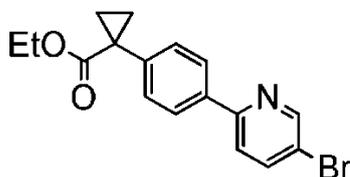


10 A una solución de 2.0 g (6.1 mmol) de ácido 5-bromo-2-yodobenzoico (Aldrich) y 0.10 g (0.82 mmol) de N,N-dimetilaminopiridina-4-amina en tetrahidrofurano (20 ml) se añadieron 2.8 ml (12 mmol) de dicarbonato de di-terc-butilo bajo atmósfera de nitrógeno mientras se agitó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregó una solución de hidrógenocarbonato de sodio acuoso saturado, y se llevó a cabo una extracción con acetato de etilo de la solución mezclada. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 a 50:50 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 1.5 g (2.9 mmol (pureza del 74% en peso), rendimiento del 35%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

20 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.80-7.77 (2H, m), 7.23 (1H, dd, J = 8.4, 2.4 Hz), 1.62 (9H, s).

EJEMPLO DE REFERENCIA 7Éster etílico del ácido 1-[4-(5-Bromopiridina-2-il)fenil]ciclopropanocarboxílico

25 [Fórmula química 270]



30 Una solución de 2.17 g (20.5 mmol) de carbonato de sodio en tolueno (20 ml)-agua (20 ml)-etanol (5 ml) se desgasificó con gas de argón, y luego 4.28 g (15.1 mmol) de 5-bromo-2-yodopiridina (Aldrich), 4.33 g (13.7 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)fenil]ciclopropanocarboxílico (sintetizado de acuerdo a un procedimiento descrito en WO 12/078593) y 0.56 g (0.69 mmol) de aducto de cloruro de metileno dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) se agregaron. La presión se redujo una vez, la atmósfera se sustituyó con argón, y la mezcla se calentó y se agitó a 100°C durante 11.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió, y se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 99:1 a 90:10 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 2.58 g (7.45 mmol, rendimiento del 54%) del compuesto del título como un sólido blanco.

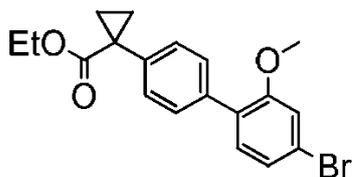
Espectro de masa (EI, m/z): 345 [M]<sup>+</sup>.

45 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.78 (1H, dd, J = 2.4, 0.5 Hz), 8.12 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.04-7.98 (2H, m), 7.95 (1H, dd, J = 8.6, 0.6 Hz), 7.47-7.42 (2H, m), 4.04 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.52 (2H, dd, J = 6.9, 4.0 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.10 (3H, t, J = 7.1 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 8

50 Éster etílico del ácido 1-(4'-Bromo-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanocarboxílico

[Fórmula química 271]



Una solución de 1.2 g (3.8 mmol) de 4-bromo-1-yodo-2-metoxibenceno sintetizada en analogía al ejemplo de referencia 5, 1.1 g (3.5 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)fenil]ciclopropanocarboxílico (sintetizado según un procedimiento que se describe en WO 12/078593) y 1.1 g (10 mmol) de carbonato de sodio en 1,4-dioxano (15 ml)-agua (10 ml) fue desgasificado y sujeto a nitrógeno. Entonces, 0.10 g (0.12 mmol) de aducto de cloruro de metileno dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 1.5 horas. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 94:6 a 75:25 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 0.72 g (1.9 mmol, rendimiento del 55%) del compuesto del título como un sólido blanco.

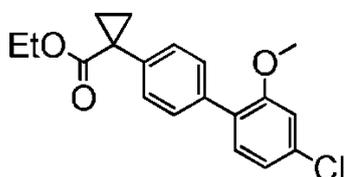
Espectro de masa (EI, m/z): 374 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.45-7.41 (2H, m), 7.39-7.35 (2H, m), 7.19 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.10 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.81 (3H, s), 1.61 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.22 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 9

Éster etílico del ácido 1-(4'-cloro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanocarboxílico

[Fórmula química 272]



Una solución de 2.0 g (9.0 mmol) de 1-bromo-4-cloro-2-metoxibenceno (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.), 2.6 g (8.2 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)fenil]ciclopropanocarboxílico (sintetizado de acuerdo a un procedimiento descrito en WO 12/078593) y 2.7 g (25 mmol) de carbonato de sodio en 1,4-dioxano (20 ml)-agua (20 ml) se desgasificó y se sometió a reemplazo de nitrógeno. Entonces, 0.21 g (0.25 mmol) de aducto de cloruro de metileno dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía de columna de gel de sílice y la fracción con R<sub>f</sub> = 0.5 (solvente de desarrollo, hexano:acetato de etilo = 90:10 (V/V)) se concentró a presión reducida para obtener 2.46 g, rendimiento del 90% del compuesto del título como un sólido blanco.

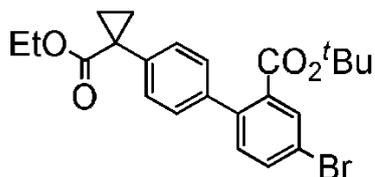
Espectro de masa (EI, m/z): 330 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.45-7.41 (2H, m), 7.39-7.35 (2H, m), 7.25 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.00 (1H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.0 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.81 (3H, s), 1.61 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.22 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 10

Éster etílico del ácido 4-Bromo-4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico

[Fórmula química 273]



Una solución de 1.5 g (2.9 mmol (74% de pureza en peso)) del éster etílico del ácido 5-bromo-2-yodobenzoico sintetizado en el ejemplo de referencia 6, 0.85 g (2.7 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)fenil]ciclopropanocarboxílico (sintetizado según un procedimiento que se describe en WO 12/078593) y carbonato de sodio (0.85 g, 8.0 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml)-agua (5 ml) fue desgasificado y sometido a reemplazo de nitrógeno. Entonces, 0.050 g (0.061 mmol) de aducto de cloruro de metileno dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 94:6 a 75:25 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 0.89 g (2.0 mmol, rendimiento del 69%) del compuesto del título como un sólido blanco.

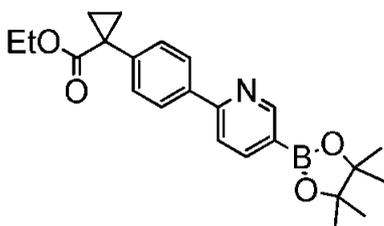
Espectro de masa (EI, m/z): 444 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.89 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 8.3, 2.1 Hz), 7.38-7.34 (2H, m), 7.24-7.18 (3H, m), 4.11 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.63 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.24 (9H, s), 1.19 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 11

Éster etílico del ácido 1-[4-[5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)piridina-2-il]fenil]ciclopropanocarboxílico

[Fórmula química 274]



A 2.50 g (7.22 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4-(5-bromopiridina-2-il)fenil]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 7, 2.2 g (8.7 mmol) de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) y 1.5 g (15 mmol) de acetato de potasio se añadió 20 ml de 1,4-dioxano. La mezcla se congeló y desgasificó por un baño de hielo seco-acetona, y posteriormente la atmósfera fue reemplazada con argón. Luego, 466 mg (0.571 mmol) de aducto de cloruro de metileno dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) se agregaron, y la mezcla fue desgasificada bajo presión reducida. Después que la atmósfera se reemplazó con argón, la mezcla se calentó y se agitó a 90°C durante 7 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió, se agregaron acetato de etilo y agua, y se filtró la materia insoluble con Celite 545 (nombre comercial) para separar las capas. La capa orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Al residuo resultante se agregó hexano, el sólido precipitado se recolectó por filtración para obtener 2.14 g (7.22 mmol, 75% de rendimiento) del compuesto del título como un sólido marrón.

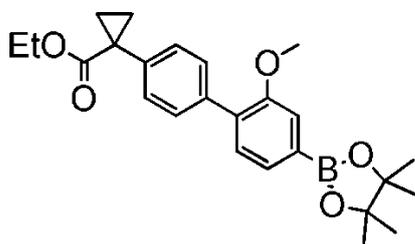
Espectro de masa (EI, m/z): 393 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.85 (1H, dd, J = 1.8, 0.9 Hz), 8.07-8.04 (2H, m), 8.07 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.97 (1H, dd, J = 8.0, 0.9 Hz), 7.48-7.43 (2H, m), 4.04 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.52 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.33 (12H, s), 1.24 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.10 (3H, t, J = 7.0 Hz).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 12

Éster etílico del ácido 1-[2'-metoxi-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico

[Fórmula química 275]



5 Una solución de 0.72 g (1.9 mmol) del éster etílico del ácido 1-(4'-bromo-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 8, 0.60 g (2.4 mmol) de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) y 0.30 g (3.1 mmol) de acetato de potasio en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó y se sometió a reemplazo de nitrógeno. Entonces, 0.10 g (0.12 mmol) de aducto de cloruro de metileno dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) se añadió, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno bajo una condición de reflujo con calor durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregaron agua, y la mezcla se extrajo con tolueno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 92:8 a 79:21 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 0.81 g (1.9 mmol, rendimiento: cuantitativo) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

Espectro de masa (EI, m/z): 422 [M]<sup>+</sup>.

20 Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.52-7.46 (3H, m), 7.40-7.33 (4H, m), 4.12 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.86 (3H, s), 1.60 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.36 (12H, s), 1.22 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz).

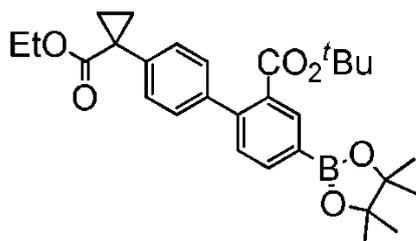
El compuesto del título también se sintetizó como sigue.

25 Una solución de 2.46 g (7.43 mmol) del éster etílico del ácido 1-(4'-cloro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 9, 2.43 g (9.57 mmol) de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) y 1.1 g (11 mmol) de acetato de potasio en 1,4-dioxano (30 ml) se desgasificó y se sometió a reemplazo de nitrógeno. Entonces, 0.30 g (0.37 mmol) de aducto de cloruro de metileno dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y 0.30g (1.1mmol) de triciclohexilfosfina se añadieron, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno bajo una condición de reflujo con calor durante 24 horas. Además, 0.15 g (0.18 mmol) de aducto de cloruro de metileno dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) y 0.15 g (0.54 mmol) de triciclohexilfosfina se añadieron, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno bajo una condición de reflujo con calor durante 5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió tolueno, y la materia insoluble se filtró. El filtrado se lavó consecutivamente con una solución de hidrógenocarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y entonces se concentró a presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 92:8 a 79:21 (V/V)), las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida, y al residuo se añadió hexano. El sólido fue recogido por filtración y se lavó con hexano para obtener 1.89 g (4.5 mmol, rendimiento del 60%) del compuesto del título como un sólido blanco.

### EJEMPLO DE REFERENCIA 13

45 Éster terc-butílico del ácido 4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)[1,1'-bifenil]-2-carboxílico

[Fórmula química 276]



Una solución de 0.88 g (2.0 mmol) del éster terc-butílico del ácido 4-bromo-4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 10, 0.60 g (2.4 mmol) de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) y 0.30 g (3.1 mmol) de acetato de potasio en 1,4-dioxano (10 ml) se desgasificó y se sometió a reemplazo de nitrógeno. Entonces, 0.080 g (0.098 mmol) de aducto de cloruro de metileno dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) se añadió, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno bajo una condición de reflujo con calor durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregaron agua, y la mezcla se extrajo con tolueno. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 92:8 a 79:21 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 0.94 g (1.9 mmol, rendimiento del 81%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

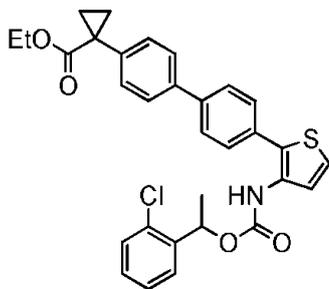
Espectro de masa (EI, m/z): 492 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.19 (1H, d, J = 0.9 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 7.6, 1.3 Hz), 7.39-7.32 (3H, m), 7.28-7.24 (2H, m), 4.11 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.62 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.36 (12H, s), 1.23 (9H, s), 1.21-1.15 (5H, m).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 14

Éster etílico del ácido (RS)-1-{4'-[3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico

[Fórmula química 277]



A una solución de 2.5 g (7.0 mmol) de (2-bromotiofen-3-il)carbamato de (RS)-1-(2-clorofenil)etilo sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 1 y 3.1 g (8.4 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborano-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (sintetizado de acuerdo a un procedimiento descrito en WO 12/078593) en 1,2-dimetoxietano (70 ml) se agregaron 2.90 g (21.0 mmol) de carbonato de potasio y 0.23 g (0.28 mmol) de aducto de cloruro de metileno dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) a temperatura ambiente mientras se desgasificó por burbujeo con gas nitrógeno, y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de argón con una condición de reflujo con calor durante una hora. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró posteriormente bajo presión reducida, el residuo resultante se sometió a cromatografía de columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 96:4 a 71:29 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 2.0 g (3.7 mmol 52% de rendimiento) del compuesto del título.

Espectro de masa (EI, m/z): 545 [M]<sup>+</sup>.

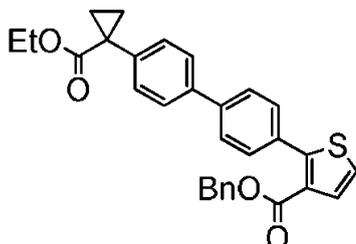
Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C) δ : 8.94 (1H, brs), 7.70-7.65 (2H, m), 7.64-7.56 (4H, m), 7.50-7.39 (5H, m), 7.35 (1H, td, J = 7.5, 1.4 Hz), 7.29 (1H, td, J = 7.6, 1.8 Hz), 7.10 (1H, d, J=5.4 Hz), 6.00 (1H, q, J=6.5 Hz), 4.06 (2H, q, J=7.1 Hz), 1.52 (2H, dd, J=7.0, 4.1 Hz), 1.46 (3H, d, J=6.5 Hz), 1.22 (2H, dd, J=7.0, 4.0 Hz), 1.13 (3H, t, J=7.1

Hz).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 15

##### 5 Éster bencílico del ácido 2-[4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il]tiofeno-3-carboxílico

[Fórmula química 278]



10 Una solución de 5.01 g (12.8 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborano-2-il)-[1,1'-  
bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (sintetizado de acuerdo a un procedimiento descrito en WO 12/078593), 3.2 g (11  
15 mmol) del éster bencílico del ácido 2-bromotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 2 y  
3.7 g (27 mmol) de carbonato de potasio en 1,4-dioxano (177 ml)-agua (35 ml) se desgasificó por burbujeo con  
argón, y luego 1.8 g (1.6 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) se añadió, y la mezcla se calentó y agitó bajo una  
atmósfera de argón a 80°C durante una hora y luego a 100°C durante 20 minutos. Después de la terminación de la  
20 reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar, y se añadieron 150 ml de tolueno y 50 ml de agua para separar las  
capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo  
resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo =  
100:0 a 71:29 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. El  
sólido resultante se disolvió mediante la adición de cloruro de metileno, se añadió hexano, y la mezcla se concentró  
bajo presión reducida gradualmente. El sólido precipitado se recogió por filtración para obtener 3.25 g (6,7 mmol,  
rendimiento del 63%) del compuesto del título como un sólido blanco.

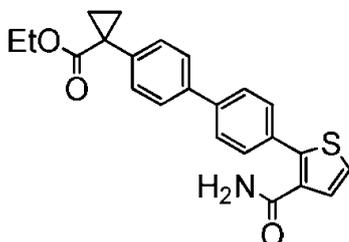
25 Espectro de masa (CI, m/z): 483 [M+1]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.70-7.62 (5H, m), 7.57-7.53 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.47-7.43  
(2H, m), 7.33-7.21 (5H, m), 5.20 (2H, s), 4.06 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.52 (2H, dd, J = 7.0, 4.1 Hz), 1.25 (2H, dd, J = 7.0,  
4.1 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 16

##### 35 Éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoyltiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico

[Fórmula química 279]



40 Una solución de 8.0 g (20 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborano-2-il)-[1,1'-  
bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (sintetizado de acuerdo a un procedimiento descrito en WO 12/078593), 3.5 g (17  
mmol) de 2-bromotiofeno-3-carboxamida (sintetizado de acuerdo a WO 10/036497) y 5.4 g (51 mmol) de carbonato  
de sodio en 1,4-dioxano (75 ml)-agua (25 ml) se desgasificó, luego 1.0 g (0.87 mmol) de  
45 tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) se añadió, y la mezcla se calentó y agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 90°C  
durante 14.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se agregó agua,  
y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó  
sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a  
cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 50:50 a 0:100 (V/V)), y las  
fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al sólido resultante se añadió  
una pequeña cantidad de acetato de etilo para formar una suspensión que se filtró. El sólido se lavó con una

pequeña cantidad de acetato de etilo para obtener 4.8 g (12 mmol, rendimiento del 72%) del compuesto del título como un sólido blanco.

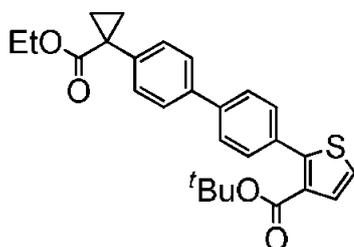
Espectro de masa (EI, m/z): 391 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.69-7.65 (2H, m), 7.62-7.54 (4H, m), 7.51 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.46-7.42 (2H, m), 7.29 (1H, d, J = 5.3 Hz), 5.51 (2H, brs), 4.12 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.65 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.23 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 17

Éster terc-butílico del ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il}tiofeno-3-carboxílico

[Fórmula química 280]



Una solución de 0.80 g (2.0 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico (sintetizado de acuerdo a un procedimiento descrito en WO 12/078593), 0.50 g (1.9 mmol) del éster terc-butílico del ácido 2-bromotiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 3 y 0.61 g (5.8 mmol) de carbonato de sodio en 1,4-dioxano (15 ml)-agua (5 ml) se desgasificó, luego 0.10 g (0.089 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) se añadió, y la mezcla se calentó y agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 14.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía de columna de gel de sílice y la fracción con R<sub>f</sub> = 0.41 (solvente de desarrollo, hexano:acetato de etilo = 90:10 (V/V)) se concentró a presión reducida para obtener 0.58 g (1.3 mmol, rendimiento del 68%) del compuesto del título como un sólido blanco.

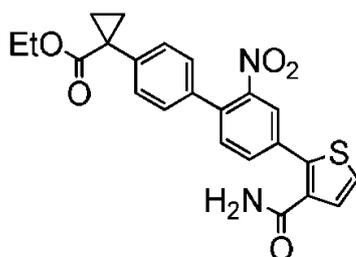
Espectro de masa (EI, m/z): 448 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.64-7.60 (2H, m), 7.59-7.55 (2H, m), 7.55-7.51 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.45-7.41 (2H, m), 7.23 (1H, d, J = 5.3 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.64 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.38 (9H, s), 1.23 (2H, dd, J = 7.2, 4.1 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.2 Hz).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 18

Éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoyltiofen-2-il)-2'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico

[Fórmula química 281]



Una solución de 376 mg (1.33 mmol) de 2-(4-cloro-3-nitrofenil)tiofeno-3-carboxamida sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 4 y 632 mg (2.00 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)fenil]ciclopropanocarboxílico (sintetizado de acuerdo a un procedimiento descrito en WO 12/078593) en 1,4-dioxano (6 ml) se desgasificó, luego 16.0 mg (0.150 mmol) de acetato de paladio, 164 mg (0.585 mmol) de triclorohexilfosfina, 705 mg (6.65 mmol) de carbonato de sodio y 2 ml de agua se agregaron, y la mezcla se calentó y

agitó bajo una atmósfera de argón a 95°C durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 63:37 a 42:58 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 508 mg (1.16 mmol, rendimiento del 88%) del compuesto del título como una espuma amarilla.

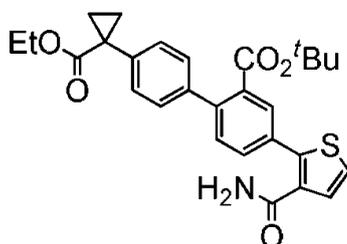
Espectro de masa (CI, m/z): 437 [M+1]<sup>+</sup>.

Espectro 1H-RMN (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ : 8.03 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.0, 1.9 Hz), 7.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.45-7.41 (3H, m), 7.38 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.33-7.29 (2H, m), 5.63 (2H, br s), 4.10 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.62 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.19 (3H, t, J = 7.2 Hz).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 19

##### Éster terc-butílico del ácido 4-(3-carbamoyltiofen-2-il)-4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico

[Fórmula química 282]



Una solución de 0.94 g (1.9 mmol) del éster terc-butílico del ácido 4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)[1,1'-bifenil]-2-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 13, 0.41 g (2.0 mmol) de 2-bromotiofeno-3-carboxamida (sintetizado de acuerdo a WO 10/036497) y 0.63 g (5.9 mmol) de carbonato de sodio en 1,4-dioxano (10 ml)-agua (5 ml) se congeló y desgasificó, luego 0.114 g (0.099 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) se añadió, y la mezcla se calentó y agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 16.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 20:80 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 0.90 g (1.8 mmol, rendimiento del 95%) del compuesto del título como una espuma color gris.

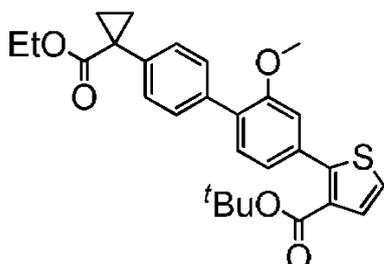
Espectro de masa (EI, m/z): 491 [M]<sup>+</sup>.

Espectro 1H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.92 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 7.9, 2.0 Hz), 7.48 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.43-7.37 (3H, m), 7.32 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.30-7.26 (2H, m), 5.51 (2H, brs), 4.12 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.64 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.24 (9H, s), 1.23-1.16 (5H, m).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 20

##### Éster terc-butílico del ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}tiofeno-3-carboxílico

[Fórmula química 283]



A 3.81 g (9.02 mmol) del éster etílico del ácido etil 1-[2'-metoxi-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 12 y 2.7 g (7.3 mmol (pureza del 71% en peso)) del éster terc-butílico del ácido 2-bromotiofeno-3-carboxílico sintetizado en el ejemplo de referencia 3 en 1,4-dioxano (23 ml)-agua (23 ml) se añadió 2.96 g (27.9 mmol) de carbonato de sodio, y la mezcla se desgasificó. Entonces, 540 mg (0.467 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 90°C durante 7 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Al residuo resultante se añadió acetato de etilo, la materia insoluble resultante se separó por filtración, y se lavó con una solución mezclada de hexano-acetato de etilo (1:2 (V/V)). Posteriormente, el líquido madre y los lavados se combinaron y se concentraron a presión reducida. Después, la mezcla se disolvió en acetato de etilo, se añadió hexano hasta que la solución se volvió turbia, y el sólido precipitado se filtró y se lavó con hexano para obtener 3.09 g (5.55 mmol (pureza del 86% en peso), rendimiento del 61%) del compuesto del título como un sólido blanco.

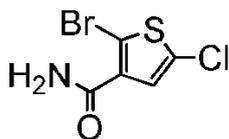
Espectro de masa (EI, m/z): 478 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.53-7.48 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.41-7.36 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.23 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 7.7, 1.6 Hz), 7.07 (1H, d, J = 1.6 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.83 (3H, s), 1.62 (2H, dd, J = 6.8, 4.0 Hz), 1.40 (9H, s), 1.23 (2H, dd, J = 6.8, 3.8 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 21

##### 2-Bromo-5-clorotiofeno-3-carboxamida

[Fórmula química 284]



A una solución de 4.48 g (21.7 mmol) de 2-bromotiofeno-3-carboxamida (sintetizado de acuerdo a WO 10/036497) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió 8.70 g (65.2 mmol) de N-clorosuccinimida bajo una atmósfera de argón mientras se agita, y la mezcla se calentó y se agitó a 60°C durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, se añadieron 50 ml de agua y 100 ml de acetato de etilo bajo un baño de hielo, y se añadieron posteriormente 6.80 g (65.3 mmol) de sulfito de hidrógeno de sodio mientras se agita. Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadió agua para separar las capas. La capa orgánica se lavó dos veces con 50 ml de una solución de hidrógenocarbonato de sodio acuoso saturado y se lavó con salmuera saturada y posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se concentró hasta aproximadamente la mitad del volumen a presión reducida. A la suspensión resultante se añadió hexano, la mezcla se sonicó. Posteriormente, el sólido se recogió por filtración, se lavó con hexano y se secó para obtener 3.64 g (15.1 mmol, rendimiento del 70%) del compuesto del título como un sólido blanco.

Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 240 [M+1]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.75 (1H, brs), 7.58 (1H, brs), 7.33 (1H, s).

El compuesto del título también se sintetizó como sigue.

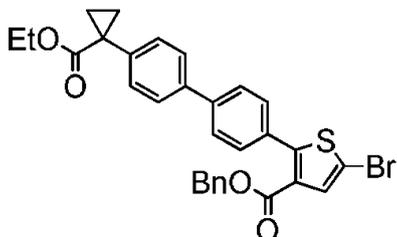
A una solución de 1.0 g (4.8 mmol) de ácido 2-bromotiofeno-3-carboxílico (Aldrich) en N,N-dimetilformamida (16 ml) se añadió 0.90 g (6.7 mmol) de N-clorosuccinimida bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente mientras se agita, y la mezcla se calentó y se agitó a 80°C durante una hora. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se añadió agua, se acidificó por adición de ácido clorhídrico 2N a la misma, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con una solución de sulfito de hidrógeno de sodio acuoso y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. A una solución del residuo resultante en cloruro de metileno (15 ml) se añadió a gotas 0.80 ml (9.1 mmol) de cloruro de oxalilo bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C mientras se agita, la temperatura se elevó a la temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después, se añadieron 3.7 ml (48 mmol) de 28% en peso de amoníaco acuoso gota a gota a temperatura ambiente mientras se agitaba, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 69:31 a 48:52 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión

reducida para obtener 0.62 g (2.6 mmol, rendimiento del 53%) del compuesto del título como un sólido blanco.

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 22

#### 5 Éster bencílico del ácido 5-Bromo-2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il}tiofeno-3-carboxílico

[Fórmula química 285]



10 A una solución de 1.01 g (2.09 mmol) del éster bencílico del ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il}tiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 15 en N,N-dimetilformamida (10 ml) se  
añadieron 613 mg (3.44 mmol) de N-bromosuccinimida bajo una atmósfera de argón a 80°C mientras se calienta y  
15 agita, y la mezcla se calentó y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después de la terminación de la  
reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se vertió en agua y se extrajo con tolueno dos veces. Las capas  
orgánicas se combinaron, se lavaron consecutivamente con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato  
de sodio y una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se  
concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadieron tolueno y hexano consecutivamente, y la mezcla  
se lavó con ultrasonido. El precipitado fue recogido por filtración y se secó bajo presión reducida para obtener 1.04 g  
20 (1.86 mmol, rendimiento del 89%) del compuesto del título como un sólido blanco.

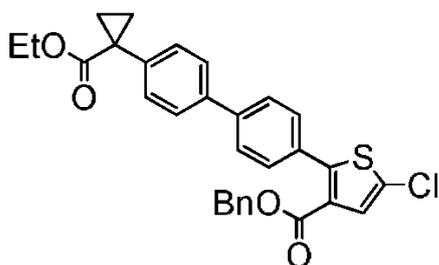
Espectro de masa (CI, m/z): 561 [M+1]<sup>+</sup>.

25 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.70-7.62 (4H, m), 7.61 (1H, s), 7.57-7.53 (2H, m), 7.47-7.43 (2H, m),  
7.33-7.22 (5H, m), 5.19 (2H, s), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.52 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.25 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz),  
1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 23

#### 30 Éster bencílico del ácido 5-cloro-2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il}tiofeno-3-carboxílico

[Fórmula química 286]



35 A una solución de 160 mg (0.33 mmol) del éster bencílico del ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il}tiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 15 en N,N-dimetilformamida (2 ml) se  
añadieron 100 mg (0.76 mmol) de N-clorosuccinimida bajo una atmósfera de argón a 80°C mientras se calienta y  
40 agita, y la mezcla se calentó y se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Después de la terminación de la  
reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se vertió en agua y se extrajo con tolueno dos veces. Las capas  
orgánicas se combinaron, se lavaron consecutivamente con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato  
de sodio y una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y  
posteriormente se concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna  
de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 91:9 a 64:36 (V/V)), y las fracciones que contienen el  
45 compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 150 mg (0.29 mmol, rendimiento del 87%) del  
compuesto del título como un sólido blanco.

Espectro de masa (CI, m/z): 517 [M+1]<sup>+</sup>.

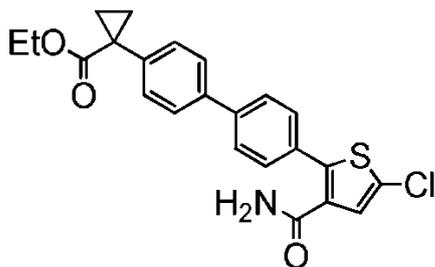
Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.70-7.66 (2H, m), 7.66-7.61 (2H, m), 7.58-7.53 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.47-7.43 (2H, m), 7.33-7.22 (5H, m), 5.19 (2H, s), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.52 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.25 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz).

5

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 24

Éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico

10 [Fórmula química 287]



15 A una solución de 2.8 g (7.3 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoiltiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 16 en 30 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 1.2 g (9.0 mmol) de N-clorosuccinimida bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente mientras se agita, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas y luego se calentó y se agitó a 80°C durante una hora. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregaron agua, y la mezcla se extrajo con tolueno. La capa orgánica se lavó consecutivamente con una solución al 10% en peso de sulfito de hidrógeno de sodio acuoso y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. Al residuo se añadió acetato de etilo, y el sólido se recogió por filtración para obtener 2.4 g (5.6 mmol, rendimiento del 77%) del compuesto del título como un sólido blanco.

20

25 Espectro de masa (EI, m/z): 425 [M]<sup>+</sup>.

25

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.69-7.65 (2H, m), 7.58-7.53 (4H, m), 7.46-7.42 (2H, m), 7.33 (1H, s), 5.44 (2H, brs), 4.12 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.65 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.23 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz).

30 El compuesto del título también se sintetizó como sigue.

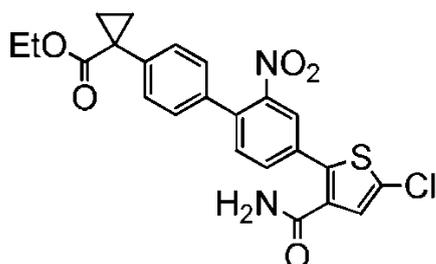
Una solución de 485.6 mg (2.02 mmol) de 2-bromo-5-clorotiofeno-3-carboxamida sintetizada en analogía con el ejemplo de referencia 21, 876.5 mg (2.234 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(4,4, 5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il] ciclopropanocarboxílico (sintetizado de acuerdo con un procedimiento descrito en el documento WO 12/078593) y 657.7 mg (6.21 mmol) de carbonato de sodio en 1,4-dioxano (15 ml)-agua (5 ml) se congeló y se desgasificó en un baño de hielo seco-acetona para reemplazar la atmósfera con argón. Además, 230 mg (0.199 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 90°C durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió, y se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 64:36 a 43:57 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadió una solución de hexano-acetato de etilo (2:1 (V/V)), y el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó bajo presión reducida para obtener 705.0 mg (1.655 mmol, rendimiento 82%) del compuesto del título como un sólido blanco.

45

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 25

Éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-2'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropilcarboxílico

50 [Fórmula química 288]



A una solución de 195 mg (0.447 mmol) del éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoyltiofen-2-il)-2'-nitro-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 18 en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadieron 56.0 mg (0.419 mmol) de N-clorosuccinimida bajo una atmósfera de argón a 80°C mientras se calienta y agita, y la mezcla se calentó y se agitó a la misma temperatura durante una hora. Además, se añadieron 29.4 mg (0.220 mmol) de N-clorosuccinimida, y la mezcla se calentó y agitó durante una hora y 20 minutos. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se vertió en agua y se extrajo con éter metil terci-butilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con una solución de carbonato de sodio acuoso saturado, una solución saturada de hidrógeno sulfito de sodio acuoso y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 65:35 a 44:56 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 166 mg (0.352 mmol, rendimiento del 79%) del compuesto del título como una espuma amarilla.

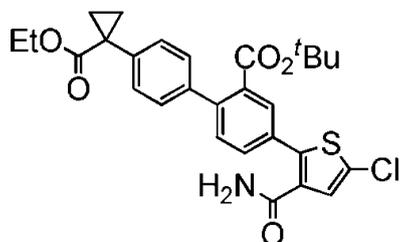
Espectro de masa (CI, m/z): 470 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ : 7.98 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 8.0, 1.9 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.46-7.41 (2H, m), 7.32-7.28 (2H, m), 7.23 (1H, s), 5.58 (2H, brs), 4.09 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.62 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.23 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.18 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 26

Éster terc-butílico del ácido 4-(3-carbamoyl-5-clorotiofen-2-il)-4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico

[Fórmula química 289]



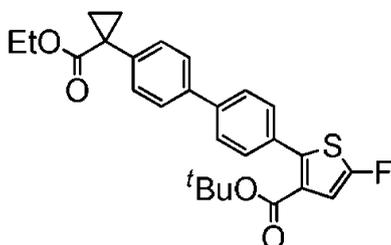
A una solución de 0.88 g (1.8 mmol) del éster terc-butílico del ácido 4-(3-carbamoyltiofen-2-il)-4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-2carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 19 en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió 160 mg (1.20 mmol) de N-clorosuccinimida bajo una atmósfera de argón a 80°C mientras se calienta y agita, y la mezcla se calentó y se agitó a la misma temperatura durante 40 minutos. Además, se añadieron 142 mg (1.06 mmol) de N-clorosuccinimida, y la mezcla se calentó y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se vertió en agua y se extrajo con éter metil terci-butilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 75:25 a 37:63 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 0.66 g (1.3 mmol, rendimiento del 70%) del compuesto del título como una espuma amarilla.

Espectro de masa (CI, m/z): 525 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C) δ : 7.77 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.41-7.22 (8H, m), 4.06 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.52 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.22 (9H, s), 1.19 (2H, dd, J = 7.0, 4.1 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 27Éster terc-butílico del ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il}-5-fluorotiofeno-3-carboxílico

5 [Fórmula química 290]



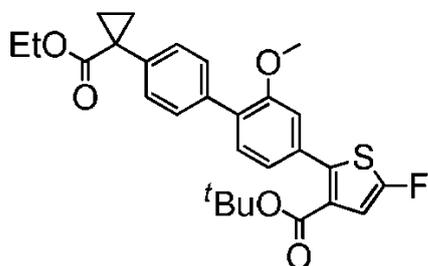
10 A una solución de 4.50 g (10.0 mmol) del éster terc-butílico del ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il}tíofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 17 en tetrahidrofurano deshidratado (60 ml) se añadió a gotas 11 ml (12.0 mmol) de una solución de tetrahidrofurano-hexano diisopropilamida 1.09 M (Kanto Chemical Co., Inc.) bajo una atmósfera de argón por 5 minutos mientras se enfría a -70°C o más baja en un baño de hielo seco-acetona, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Entonces, mientras se enfría a -65°C o más baja, una solución de 4.75 g (15.1 mmol) de N-fluorodibencenosulfonamida en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió a gotas por 5 minutos, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Entonces, la temperatura se elevó gradualmente, 40 ml de la solución saturada acuosa de cloruro de amonio se añadió a -45°C para interrumpir la reacción, la temperatura se elevó a la temperatura ambiente, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadió cloruro de metileno, y la materia insoluble se filtró. Posteriormente, el residuo obtenido por la concentración a presión reducida se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; hexano: acetato de etilo = 100: 0 a 79:21 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida para obtener 2.23 g (4.78 mmol, rendimiento del 48%) del compuesto del título como un sólido blanco.

25 Espectro de masa (CI, m/z): 467 [M+1]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.78-7.72 (2H, m), 7.68-7.63 (2H, m), 7.56-7.50 (2H, m), 7.46-7.41 (2H, m), 7.03 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.52 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.31 (9H, s), 1.24 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz).

30 EJEMPLO DE REFERENCIA 28Éster terc-butílico del ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}-5-fluorotiofeno-3-carboxílico

35 [Fórmula química 291]



40 A una solución de 2.88 g (5.17 mmol (pureza del 86% en peso)) del éster terc-butílico del ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}tíofeno-3carboxílico sintetizado en el ejemplo de referencia 20 en tetrahidrofurano (37 ml) se añadió a gotas 6.56 ml (7.22 mmol) de una solución de diisopropilamida/tetrahidrofurano de litio 1.1 M bajo una atmósfera de argón a -78°C mientras se agita, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después, se añadió una solución de 2.85 g (9.04 mmol) de N-fluorobencenosulfonimida en tetrahidrofurano (9.5 ml) gota a gota, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo para separar la capa orgánica. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:dicloroetano =

100:0 a 30:70 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió mediante la adición de hexano y calentamiento, y después la mezcla se sometió a ultrasonido. El precipitado sólido fue recogido por filtración y se lavó con hexano para obtener 496 mg (1.00 mmol, rendimiento del 20%) del compuesto del título como un sólido blanco.

5

Espectro de masa (DUIS<sup>+</sup>, m/z): 497 [M+1]<sup>+</sup>.

10

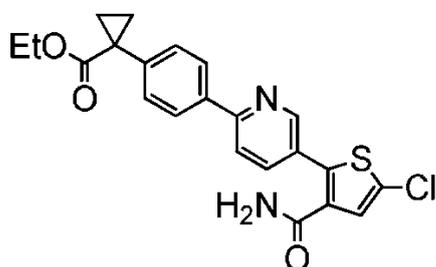
Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.52-7.46 (2H, m), 7.41-7.36 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 1.5 Hz), 6.84 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.82 (3H, s), 1.62 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.37 (9H, s), 1.23 (2H, dd, J = 6.5, 3.5 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.2 Hz).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 29

15

Éster etílico del ácido 1-{4-[5-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)]piridina-2-il}fenil}ciclopropanocarboxílico

[Fórmula química 292]



20 Una solución de 481.9 mg (2,004 mmol) de 2-bromo-5-clorotiofeno-3-carboxamida sintetizado en analogía con el ejemplo de referencia 21, 866.6 mg (2.203 mmol) del éster etílico del ácido 1-{4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)]piridina-2-il}fenil}ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía con el ejemplo de referencia 11 y 656 mg (6.19 mmol) de carbonato de sodio en 1,4-dioxano (15 ml)-agua (5 ml) se congeló y se desgasificó en un baño de hielo seco-acetona para reemplazar la atmósfera con argón. Entonces, 230 mg (0.199 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 90°C durante 6 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se enfrió, y se agregaron acetato de etilo y agua para separar las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; hexano: acetato de etilo = 65:35 a 0: 100 (V/V)), las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida, y el sólido resultante se lavó con una solución mixta de hexano-acetato de etilo (2:1 (V/V)) y se secó bajo presión reducida para obtener 633.8 mg (1.485 mmol, rendimiento 74%) del compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

25

30

35

Espectro de masa (EI, m/z): 426 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.73 (1H, dd, J = 2.3, 0.8 Hz), 8.09-8.04 (2H, m), 8.02 (1H, dd, J = 8.4, 0.8 Hz), 7.95 (1H, dd, J = 8.3, 2.3 Hz), 7.82 (1H, brs), 7.51 (1H, brs), 7.48-7.45 (2H, m), 7.44 (1H, s), 4.05 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.52 (2H, dd, J = 6.9, 4.0 Hz), 1.26 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz).

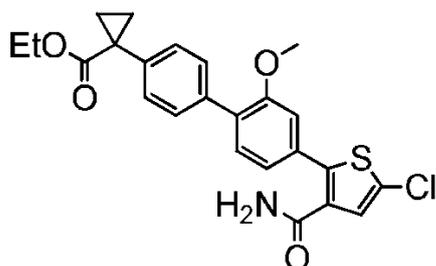
40

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 30

Éster etílico del ácido 1-[4'-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico

45

[Fórmula química 293]



Una solución de 2.0 g (4.7 mmol) del éster etílico del ácido 1-[2'-metoxi-4'-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 12, 1.25 g (5.2 mmol) de 2-bromo-5-clorotiofeno-3-carboxamida sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 21 y 1.5 g (14 mmol) de carbonato de sodio en 1,4-dioxano (30 ml)-agua (10 ml) se desgasificó, luego 0.30 g (0.26 mmol) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) se añadió, y la mezcla se calentó y agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a 90°C durante 4.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar, se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Al residuo resultante se añadió acetato de etilo, y el sólido se recogió por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de acetato de etilo para obtener 1.53 g (3.4 mmol, rendimiento 71%) del compuesto del título como un sólido blanco.

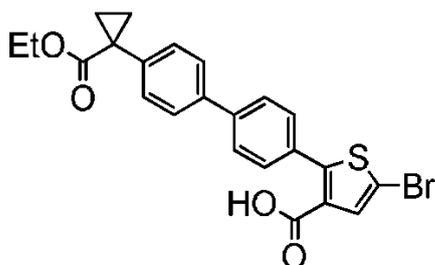
Espectro de masa (EI, m/z): 455 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.73 (1H, brs), 7.50 (1H, brs), 7.48-7.43 (2H, m), 7.39-7.33 (3H, m), 7.32 (1H, s), 7.25 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 7.8, 1.6 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.79 (3H, s), 1.51 (2H, dd, J = 6.8, 4.0 Hz), 1.23 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.12 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 31

20 Ácido 5-Bromo-2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il}tiofeno-3-carboxílico

[Fórmula química 294]



25 A una solución de 29.5 mg (0.053 mmol) del éster bencílico del ácido 5-bromo-2-{4'-[1-(etoxicarbonil) ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il}tiofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía con el ejemplo de referencia 22 en 20 ml de cloruro de metileno se añadió gota a gota 0.0060 ml (0.060 mmol) de una solución de tribromuro de boro 1M /cloruro de metileno bajo una atmósfera de argón con enfriamiento con un baño de acetona-hielo seco. Después de la adición  
30 gota a gota, se retiró el baño de acetona. Mientras que la temperatura se elevó gradualmente a la temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 2 horas. Entonces, se llevó a cabo un enfriamiento nuevamente con un baño de hielo seco-acetona, 0.025 ml (0.25 mmol) de un solución de tribromuro de boro 1 M/cloruro de metileno se añadió a gotas, y la mezcla de reacción se almacenó en el refrigerador (4°C) durante 2 días. Entonces, el enfriamiento se  
35 llevó a cabo bajo una atmósfera de argón por un baño de agua con hielo, se añadió 0.025 ml (0.25 mmol) de una solución de tribromuro de boro/ cloruro de metileno gota a gota, y se retiró el baño de agua helada. Mientras que la temperatura se elevó gradualmente, la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de desarrollo, hexano:acetato de etilo = 67:33 a 0:100 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se  
40 concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice nuevamente (solvente de desarrollo, acetato de etilo: metanol = 100:0 a 50:50 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 0.018 g (0.038 mmol, rendimiento del 73%) del compuesto del título como un sólido blanco.

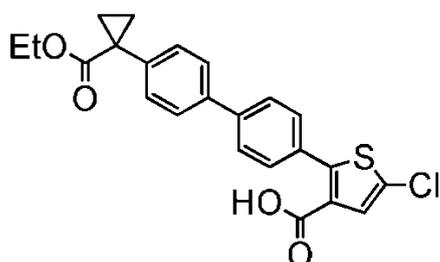
45 Espectro de masa (ESI<sup>+</sup>, m/z): 471 [M+1]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.29 (1H, brs), 7.75-7.69 (2H, m), 7.68-7.63 (2H, m), 7.61-7.55 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.46-7.41 (2H, m), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.51 (2H, dd, J = 6.9, 4.0 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 32

55 Ácido 5-cloro-2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il}tiofeno-3-carboxílico

[Fórmula química 295]



Una solución de 145 mg (0.28 mmol) del éster bencílico del ácido 5-cloro-2-{4'-[1-(etoxicarbonil) ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il}tirofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía con el ejemplo de referencia 23 en cloruro de metileno (1 ml) se enfrió bajo una atmósfera de argón mediante un baño de hielo seco-acetona, se añadieron 0.38 ml (0.38 mmol) de una solución de tribromuro de boro 1M/ cloruro de metileno gota a gota, y la mezcla se agitó durante una hora. Posteriormente, el baño se cambió a un baño de agua con hielo, y la mezcla se agitó durante 1.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua con hielo, y se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Al residuo resultante se añadió hexano, y el sólido se recogió por filtración y se secó bajo presión reducida para obtener 0.072 g (0.28 mmol, rendimiento 60%) del compuesto del título como un sólido blanco.

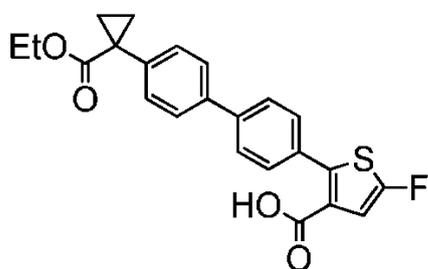
Espectro de masa (Cl, m/z): 427 [M+1]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.97 (1H, brs), 7.75-7.70 (2H, m), 7.68-7.64 (2H, m), 7.60-7.56 (2H, m), 7.46-7.41 (3H, m), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.52 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 33

##### Ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il}-5-fluorotirofeno-3-carboxílico

[Fórmula química 296]



A una solución de 2.18 g (4.67 mmol) del éster terc-butílico del ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-4-il}-5-fluorotirofeno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 27 en 20 ml de cloruro de metileno se añadió 5.0 ml (65 mmol) de ácido trifluoroacético mientras se agitó bajo enfriamiento con hielo bajo una atmósfera de argón. Después la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora, se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida, y posteriormente el residuo se lavó consecutivamente con éter dietílico y hexano para obtener 1.87 g (4.56 mmol, rendimiento del 98%) del compuesto del título como un sólido blanco.

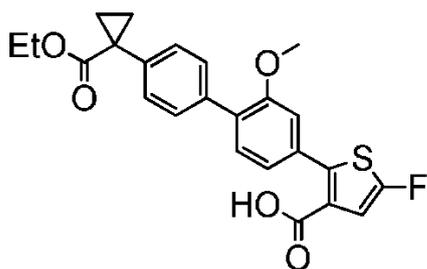
Espectro de masa (Cl, m/z): 411 [M+1]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.92 (1H, s), 7.74-7.70 (2H, m), 7.68-7.64 (2H, m), 7.60-7.55 (2H, m), 7.46-7.41 (2H, m), 7.05 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.05 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.52 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.24 (2H, dd, J = 7.0, 4.1 Hz), 1.11 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 34

##### Ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}-5-fluorotirofeno-3-carboxílico

[Fórmula química 297]



A una solución de 491 mg (0.989 mmol) del éster terc-butílico del ácido 2-{4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}-5-fluorotieno-3-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 28 en cloruro de metileno (4.4 ml) se añadió 1.1 ml (14 mmol) de ácido trifluoroacético bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió cloruro de metileno, y la mezcla se concentró a presión reducida. Posteriormente, se añadió hexano, y la mezcla se concentró a presión reducida para obtener 436 mg (0.99 mmol, rendimiento: cuantitativo) del compuesto del título como un sólido blanco.

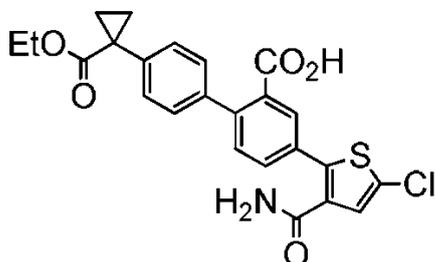
Espectro de masa (EI, m/z): 440 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.53-7.48 (2H, m), 7.40-7.37 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.14 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.13-7.10 (1H, m), 6.94 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.82 (3H, s), 1.62 (2H, dd, J = 6.9, 3.9 Hz), 1.23 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 35

Ácido 4-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico

[Fórmula química 298]



A una solución de 180 mg (0.342 mmol) del éster terc-butílico del ácido 4-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 26 en cloruro de metileno (4 ml) se añadió 0.5 ml (6.5 mmol) de ácido trifluoroacético, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3.25 horas. Además, se añadieron 0.5 ml (6.5 mmol) de ácido trifluoroacético, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.25 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadió hexano, y el sólido resultante se recogió por filtración, se lavó con hexano y posteriormente se secó a presión reducida para obtener 155 mg (0.330 mmol, rendimiento 96%) del compuesto del título como un sólido blanco.

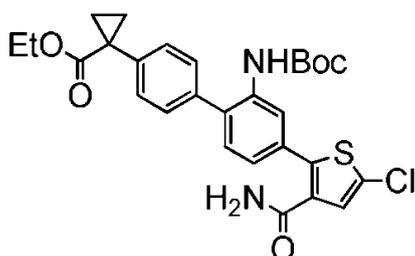
Espectro de masa (CI, m/z): 469 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C) δ : 7.80 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.0, 2.1 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.38-7.28 (5H, m), 4.06 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.52 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.21 (2H, dd, J = 7.0, 4.0 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 36

Éster etílico del ácido 1-{2'-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-4'-(3-carbamoil-5-clorotiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico

[Fórmula química 299]



150 mg (0.319 mmol) de ácido 4-(3-carbamoi-5-clorotiofen-2-il)-4'-[1-(etoxicarbonil)ciclopropil]-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico sintetizado en analogía con el ejemplo de referencia 35 se sometió a tratamiento de deshidratación azeotrópica con tolueno (2 ml), y la mezcla se secó bajo presión reducida. Posteriormente, 2 ml de terc-butanol, 0.050 ml (0.36 mmol) de trietilamina y 0.090 ml (0.42 mmol) de difenilfosforil azida se agregaron bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se calentó y se agitó a 80°C durante 3.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 67:33 a 46:54 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 113 mg (0.209 mmol, rendimiento del 65%) del compuesto del título como una espuma blanca.

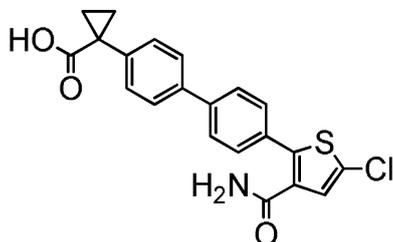
Espectro de masa (CI, m/z): 540 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C) δ : 7.99 (1H, brs), 7.58 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.41-7.24 (9H, m), 4.06 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.51 (2H, dd, J = 6.9, 4.0 Hz), 1.29 (9H, s), 1.19 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 37

Ácido 1-[4'-(3-carbamoi-5-clorotiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico

[Fórmula química 300]



A una solución de 150 mg (0.35 mmol) del éster etílico del ácido 1-(4'-(3-carbamoi-5-clorotiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 24 en etanol (4 ml) se añadió 1.0 ml (4.0 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N, y la mezcla se calentó y se agitó a 50°C durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar y se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N, y el sólido se recogió por filtración para obtener 140 mg (0.35 mmol, rendimiento: cuantitativo) del compuesto del título como un sólido blanco.

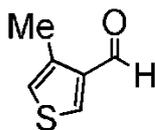
Espectro de masa (EI, m/z): 397 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 12.28 (1H, brs), 7.75 (1H, brs), 7.73-7.68 (2H, m), 7.65-7.60 (2H, m), 7.59-7.54 (2H, m), 7.47 (1H, brs), 7.45-7.40 (2H, m), 7.32 (1H, s), 1.48 (2H, dd, J = 6.8, 3.9 Hz), 1.18 (2H, dd, J = 6.8, 4.0 Hz).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 38

4-Metiltiofeno-3-carbaldehído

[Fórmula química 301]



5 A una solución de 2.65 g (15.0 mmol) de 3-bromo-4-metiltiofeno (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) en dietil éter (50 ml) se añadió a gotas 11 ml (18 mmol) de una solución de n-butilitio 1.6 M/hexano bajo una atmósfera de argón a -78°C, y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Entonces, después que la mezcla se agitó a -30°C a -20°C durante 30 minutos, 2.4 ml (31 mmol) de N,N-dimetilformamida se añadió a gotas a -30°C a -20°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se añadió una solución saturada acuosa de cloruro de amonio, y la mezcla se extrajo con dietil éter. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 100:0 a 95:5 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 270 mg (1.39 mmol (pureza del 65% en peso) del compuesto del título, rendimiento del 9%) como un aceite amarillo pálido. Además, las fracciones purificadas se concentraron a presión reducida, el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución; hexano: acetato de etilo = 100: 10 a 90:10 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 675 mg (5.35 mmol, rendimiento del 36%) del compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido.

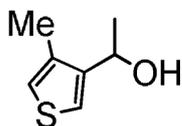
20 Espectro de masa (EI, m/z): 126 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 9.99 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.97-6.96 (1H, m), 2.49 (3H, d, J = 1.0 Hz).

25 EJEMPLO DE REFERENCIA 39

(RS)-1-(4-Metiltiofen-3-il)etanol

[Fórmula química 302]



30 A una solución de 270 mg (1.39 mmol (pureza del 65% en peso)) de 4-metiltiofeno-3-carbaldehído sintetizado en el ejemplo de referencia 38 en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió a gotas 2.4 ml (2.4 mmol) de una solución de bromuro de metilmagnesio 0.99 M/tetrahidrofurano bajo una atmósfera de argón a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se adicionó una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La reacción similar se realizó por separado. A una solución de 672 mg (5.33 mmol) de 4-metiltiofeno-3-carbaldehído sintetizada en el ejemplo de referencia 38 en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió a gotas 8.0 ml (7.9 mmol) de una solución de bromuro de metilmagnesio 0.99M/tetrahidrofurano bajo una atmósfera de argón a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se adicionó una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas obtenidas a partir de estas dos reacciones se combinaron, se lavaron consecutivamente con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y posteriormente se concentraron a presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 90:10 a 70:30 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 688 mg (4.84 mmol, rendimiento del 72%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

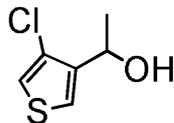
45 Espectro de masa (EI, m/z): 142 [M]<sup>+</sup>.

50 Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.22-7.20 (1H, m), 6.92 (1H, dq, J = 3.3, 0.9 Hz), 4.92 (1H, qdd, J = 6.4, 4.6, 0.9 Hz), 2.27 (3H, d, J = 0.9 Hz), 1.67 (1H, d, J = 4.6 Hz), 1.53 (3H, d, J = 6.4 Hz).

55 EJEMPLO DE REFERENCIA 40

(RS)-1-(4-Clorotiofen-3-il)etanol

[Fórmula química 303]



5 A una solución de 400 mg (2.73 mmol) de 4-clorotiofeno-3-carbaldehído (Enamine Ltd) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió gota a gota 3.0 ml (3.0 mmol) de una solución de bromuro de metilmagnesio 0.99M/tetrahidrofurano bajo una atmósfera de argón a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se adicionó una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La capa orgánica se concentró a presión reducida, el residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 90:10 a 70:30 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 340 mg (2.09 mmol, rendimiento del 77%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

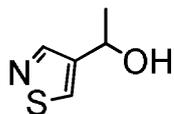
15 Espectro de masa (EI, m/z): 162 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.30 (1H, dd, J = 3.5, 0.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 3.6 Hz), 5.00 (1H, qdd, J= 6.5, 4.1, 0.8 Hz), 2.00 (1H, d, J = 4.1 Hz), 1.54 (3H, d, J = 6.5 Hz).

20 EJEMPLO DE REFERENCIA 41

(RS)-1-(Isotiazol-4-il)etanol

[Fórmula química 304]



25 A una solución de 977 mg (8.64 mmol) de isotiazol-4-carbaldehído en tetrahidrofurano (25 ml) se añadió gota a gota 9.6 ml (9.5 mmol) de solución de bromuro de metilmagnesio 0.99M/tetrahidrofurano a -78°C bajo una atmósfera de argón mientras se agita. La temperatura se elevó a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 2.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se vertió en una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, a la solución mixta se añadió cloruro de sodio, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 63:37 a 37:63 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 1.0 g (8.0 mmol, rendimiento del 93%) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

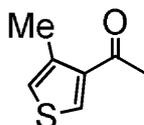
35 Espectro de masa (EI, m/z): 129 [M]<sup>+</sup>.

40 Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.76 (1H, d, J = 0.6 Hz), 8.53 (1H, s), 5.35 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.94-4.86 (1H, m), 1.40 (3H, d, J = 6.5 Hz).

45 EJEMPLO DE REFERENCIA 42

1-(4-metiltiofen-3-il)etanona

[Fórmula química 305]



50 A una solución de 850 mg (5.98 mmol) de (RS)-1-(4-metiltiofen-3-il)etanol sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 39 en cloruro de metileno (30 ml) se añadieron 2.53 g (11.7 mmol) de clorocromato de piridinio bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró

usando gel de sílice, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 100:0 a 80:20 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 739 mg (5.27 mmol, rendimiento del 88%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

Espectro de masa (CI, m/z): 141 [M+1]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.99 (1H, d, J = 3.1 Hz), 6.91 (1H, dq, J = 3.1, 1.0 Hz), 2.53 (3H, s), 2.46 (3H, d, J = 1.0 Hz).

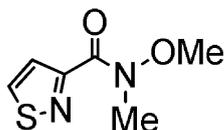
El compuesto del título también se sintetizó como sigue.

A una solución de 1.0 g (5.3 mmol) de 3-bromo-4-metilfeno (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) en dietil éter (23 ml) se añadieron gota a gota 4.0 ml (6.4 mmol) de una solución de n-butil litio de hexano 1.6M a -78°C bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos. Entonces, Una solución de 0.70 ml (6.9 mmol) de N-metoxi-N-metil acetamida en dietil éter (1 ml) se añadió gota a gota a -78°C, y la mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos y luego a temperatura ambiente durante 23 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se adicionó una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con agua, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 80:20 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 552 mg (3.94 mmol, rendimiento del 75%) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 43

##### N-metoxi-N-metilisotiazol-3-carboxamida

[Fórmula química 306]



A una solución de 500 mg (3.87 mmol) de ácido isotiazol-3-carboxílico (Apolo Scientific), 415 mg (4.25 mmol) de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina y 30 mg (0.196 mmol) de monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol en cloruro de metileno (20 ml) se añadieron 2.7 ml (15.46 mmol) de diisopropilamina y 1.49 g (7.77 mmol) de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 90:10 a 60:40 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 598 mg (3.47 mmol, rendimiento del 90%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

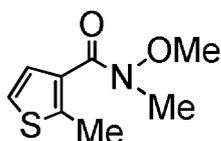
Espectro de masa (EI, m/z): 172 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.68 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.69 (1H, d, J = 4.0 Hz), 3.81 (3H, s), 3.47 (3H, brs).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 44

##### N-metoxi-N,2-dimetiltiofeno-3-carboxamida

[Fórmula química 307]



A una solución de 1.67 g (11.8 mmol) de ácido 2-metilfeno-3-carboxílico (sintetizado según un procedimiento que se describe en Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 21 (2011), pp. 5417-5422) en cloruro de metileno (20 ml)

se agregaron 1.26 g (12.9 mmol) de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina, 90 mg (0.59 mmol) de monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol, 8.2 ml (47 mmol) de diisopropilamina y 4.50 g (23.5 mmol) de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregó agua, y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno. La capa orgánica resultante se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 90:10 a 60:40 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 1.85 g (9.99 mmol, rendimiento del 85%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

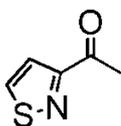
Espectro de masa (EI, m/z): 185 [M]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.12 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.02 (1H, d, J = 5.4 Hz), 3.56 (3H, s), 3.32 (3H, s), 2.57 (3H, s).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 45

##### 1-(Isotiazol-3-il)etanona

[Fórmula química 308]



A una solución de 598 mg (3.47 mmol) de N-metoxi-N-metilisotiazol-3-carboxamida sintetizada en analogía al ejemplo de referencia 43 en tetrahidrofurano (30 ml) se añadió gota a gota 11.5 ml (34.5 mmol) de solución de cloruro de metilmagnesio 3.0M/tetrahidrofurano a 0°C bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se adicionó una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 100:0 a 70:30 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 86 mg (0.68 mmol, rendimiento del 19%) del compuesto del título como un aceite amarillo.

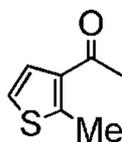
Espectro de masa (CI, m/z): 128 [M+1]<sup>+</sup>.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.66 (1H, d, J = 4.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 4.6 Hz), 2.71 (3H, s).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 46

##### 1-(2-metiltiofen-3-il)etanona

[Fórmula química 309]



A una solución de 1.85 g (9.99 mmol) de N-metoxi-N,2-dimetiltiofeno-3-carboxamida sintetizada en analogía al ejemplo de referencia 44 en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió gota a gota 5.1 ml (15 mmol) de solución de cloruro de metilmagnesio 3.0M/tetrahidrofurano a 0°C bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22.5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se adicionó una solución de cloruro de amonio acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 90:10 a 60:40 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 744 mg (5.31 mmol, rendimiento del 53%) del compuesto del título como un aceite amarillo.

Espectro de masa (EI, m/z): 140 [M]<sup>+</sup>.

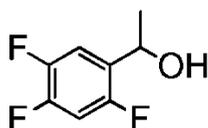
Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.35 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.01 (1H, d, J = 5.4 Hz), 2.74 (3H, s), 2.51 (3H, s).

5 EJEMPLO DE REFERENCIA 47

(RS)-1-(2,4,5-Trifluorofenil)etanol

[Fórmula química 310]

10



15 A una solución de 1.0 g (5.7 mmol) de 1-(2,4,5-trifluorofenil)etanol (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) en etanol (25 ml) se agregaron 0.25 g (6.6 mmol) de borohidruro de sodio mientras se agitó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añade agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 97:3 a 76:24 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 1.0 g (5.7 mmol, rendimiento: cuantitativo) del compuesto del título como un aceite incoloro.

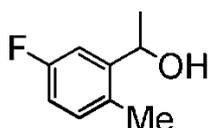
20 Espectro de masa (EI, m/z): 176 [M]<sup>+</sup>.

25 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.39-7.31 (1H, m), 6.89 (1H, td, J = 9.8, 6.4 Hz), 5.19-5.12 (1H, m), 1.87 (1H, d, J = 4.1 Hz), 1.48 (3H, d, J = 6.4 Hz).

EJEMPLO DE REFERENCIA 48

30 (RS)-1-(5-Fluoro-2-metilfenil)etanol

[Fórmula química 311]



35 A una solución de 1.0 g (6.6 mmol) de 1-(5-fluoro-2-metilfenil)etanol (Alfa Aeser) en etanol (25 ml) se añadió 0.30 g (7.9 mmol) de borohidruro de sodio mientras se agitó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se agregó agua, y la solución mezclada se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía de columna de gel de sílice y la fracción con R<sub>f</sub> = 0.41 (solvente de desarrollo, hexano:acetato de etilo = 80:20 (V/V)) se concentró a presión reducida para obtener 1.0 g (6.6 mmol, rendimiento: cuantitativo) del compuesto del título como un aceite incoloro.

45 Espectro de masa (EI, m/z): 154 [M]<sup>+</sup>.

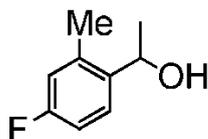
Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.24 (1H, dd, J = 10.2, 2.8 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 8.3, 5.8 Hz), 6.85 (1H, td, J = 8.3, 2.8 Hz), 5.13-5.05 (1H, m), 2.28 (3H, s), 1.74 (1H, d, J = 3.4 Hz), 1.44 (3H, d, J = 6.4 Hz).

50 EJEMPLO DE REFERENCIA 49

(RS)-1-(4-Fluoro-2-metilfenil)etanol

[Fórmula química 312]

55



5 A una solución de 1.0 g (6.6 mmol) de 1-(4-fluoro-2-metilfenil)etanona (Matrix Scientific) en etanol (25 ml) se añadió 0.30 g (7.9 mmol) de borohidruro de sodio mientras se agitó, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añade agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 90:10 a 69:31 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 0.96 g (6.2 mmol, rendimiento del 95%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

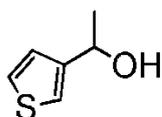
Espectro de masa (EI, m/z): 154 [M]<sup>+</sup>.

15 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.47 (1H, dd, J = 8.5, 6.0 Hz), 6.91 (1H, td, J = 8.5, 2.7 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 9.7, 2.7 Hz), 5.10 (1H, qd, J = 6.4, 3.5 Hz), 2.34 (3H, s), 1.68 (1H, d, J = 3.5 Hz), 1.45 (3H, d, J = 6.4 Hz).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 50

20 (RS)-1-(tiofen-3-il)etanol

[Fórmula química 313]



25 A una solución de 1.014 g (8.04 mmol) de 1-(tiofen-3-il) etanona (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) en etanol (80 ml) se añadieron 353.0 mg (8.58 mmol) de borohidruro de sodio bajo una atmósfera de argón mientras se agitó y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Además, 175.0 mg (4.63 mmol) de borohidruro de sodio fue añadido posteriormente, y la mezcla se agitó además a temperatura ambiente durante 3.5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, a este residuo se añadieron agua y acetato de etilo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 95:5 a 50:50 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 1.025 g (8.00 mmol, rendimiento del 99.5%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

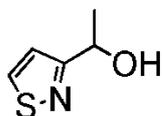
35 Espectro de masa (EI, m/z): 128 [M]<sup>+</sup>.

40 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.43 (1H, dd, J = 5.0, 2.9 Hz), 7.25 (1H, ddd, J = 2.9, 1.2, 1.1 Hz), 7.08 (1H, dd, J = 5.0, 1.2 Hz), 5.11 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.79-4.72 (1H, m), 1.34 (3H, d, J = 6.4 Hz).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 51

45 (RS)-1-(isotiazol-3-il)etanol

[Fórmula química 314]



50 A una solución de 86 mg (0.68 mmol) de 1-(isotiazol-3-il)etanona sintetizada en analogía al ejemplo de referencia 45 en etanol (2 ml) se añadieron 52 mg (1.4 mmol) de borohidruro de sodio bajo una atmósfera de argón a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se

concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 90:10 a 60:40 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 30 mg (0.23 mmol, rendimiento del 35%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

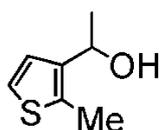
5 Espectro de masa (CI, m/z): 130 [M+1]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 8.65 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.22 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.06 (1H, q, J = 6.2 Hz), 2.85 (1H, s), 1.58 (3H, d, J = 6.7 Hz).

10 EJEMPLO DE REFERENCIA 52

(RS)-1-(2-Metiltiofen-3-il)etanol

15 [Fórmula química 315]



20 A una solución de 740 mg (5.28 mmol) de 1-(2-metiltiofen-3-il)etanol sintetizada en analogía al ejemplo de referencia 46 en etanol (10 ml) se añadieron 200 mg (5.29 mmol) de borohidruro de sodio bajo una atmósfera de argón a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Además, 200 mg (5.29 mmol) de borohidruro de sodio se añadió a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregó agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó consecutivamente con agua y salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 90:10 a 60:40 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 613 mg (4.31 mmol, rendimiento del 82%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

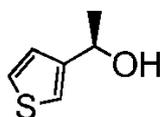
30 Espectro de masa (EI, m/z): 142 [M]<sup>+</sup>.

Espectro <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.05-7.04 (2H, m), 5.00 (1H, qd, J = 6.4, 3.5 Hz), 2.44 (3H, s), 1.64 (1H, d, J = 3.5 Hz), 1.48 (3H, d, J = 6.4 Hz).

35 EJEMPLO DE REFERENCIA 53

(R)-1-(tiofen-3-il)etanol

40 [Fórmula química 316]



45 Según un procedimiento que se describe en el Journal of Organic Chemistry, 72 (2007) pp. 1639-1644, a una solución de 2.023 g (16.03 mmol) de 1-(tiofen-3-il) etanona (Aldrich) en tetrahidrofurano (100 ml), secado sobre el tamiz Molecular 4A 1/16 (nombre comercial, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) se agregó 0.446 g (1.61 mmol) de (S)-5,5-difenil-2-metil-3,4-propano-1,3,2-oxazaborolidina (Aldrich) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente mientras se agitaba. Entonces, la temperatura se ajustó a alrededor de -30°C con un baño de hielo seco-etanol, y 19.0 ml (17.1 mmol) de complejo de borano-0.9M-tetrahidrofurano (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) se añadió gota a gota por una hora mientras se agitó, y la mezcla se agitó a alrededor de -30°C durante una hora. Después de la terminación de la reacción, se agregaron 50 ml de agua, y luego se añadieron 100 ml de acetato de etilo y 5 ml de ácido clorhídrico 1N para separar las capas. La capa orgánica resultante se lavó con 50 ml de salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 95:5 a 74:26 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 1.81 g (14.1 mmol, rendimiento del 88%, pureza óptica del 82.9%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

Condiciones de análisis de pureza óptica

Columna: CHIRALCEL OJ-RH (nombre comercial, Daicel Corporation)

Tamaño: 0.46 cm.I.D. x 25 cm.L.

5

Fase móvil: 0.03% en volumen de solución acuosa de ácido trifluoroacético/acetonitrilo = 75/25 (V/V)

Velocidad de flujo: 1.0 ml/min.

10 Temperatura: 40°C

Longitud de onda: 254 nm

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.44 (1H, dd, J = 5.0, 3.0 Hz), 7.25 (1H, ddd, J = 3.0, 1.2, 0.9 Hz), 7.07 (1H, dd, J = 5.0, 1.2 Hz), 5.11 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.80-4.71 (1H, m), 1.34 (3H, d, J = 6.4 Hz).

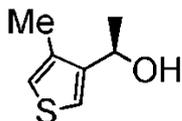
15

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 54

(R)-1-(4-metiltiofen-3-il)etanol

20

[Fórmula química 317]



25 A una solución de 78 mg (0.28 mmol) de (S)-5,5-difenil-2-metil-3,4-propano-1,3,2-oxazaborolidina (Aldrich) en tetrahidrofurano (1.0 ml) se añadió gota a gota 3.4 ml (3.1 mmol) de complejo de borano 0.9M-tetrahidrofurano bajo una atmósfera de argón a -30°C a -27°C, y la mezcla se agitó a -30°C a -27°C durante 30 minutos. Entonces, una solución de 406 mg (2.90 mmol) de 1-(4-metiltiofen-3-il)etanona sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 42 en tetrahidrofurano (20 ml) se añadió gota a gota a -30°C a -27°C, y la mezcla se agitó a -30°C a -27°C durante una hora. Después de la terminación de la reacción, a la mezcla de reacción se agregaron agua y 1N ácido clorhídrico, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica resultante se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 95:5 a 70:30 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 387 mg (2.72 mmol, rendimiento del 94%) del compuesto del título como un aceite incoloro.

30

35

Espectro de masa (EI, m/z): 142 [M]<sup>+</sup>.

40 Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.23-7.21 (1H, m), 6.92 (1H, dq, J = 3.1, 0.9 Hz), 4.92 (1H, qdd, J = 6.4, 4.8, 0.8 Hz), 2.27 (3H, d, J = 0.9 Hz), 1.63 (1H, d, J = 4.6 Hz), 1.53 (3H, d, J = 6.4 Hz).

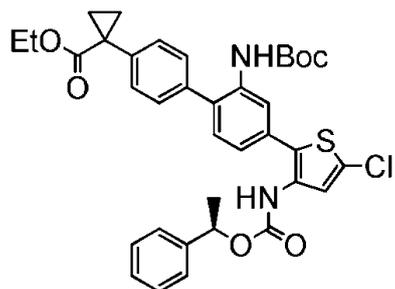
40

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 55

45 Éster etílico del ácido (R)-1-{2'-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4'-(5-cloro-3-[(1-feniletoksi)carbonil]amino)tiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico

45

[Fórmula química 318]



50

109 mg (0.201 mmol) del éster etílico del ácido 1-{2'-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4'-(3-carbamoiil-5-clorotiofen-2-il)-

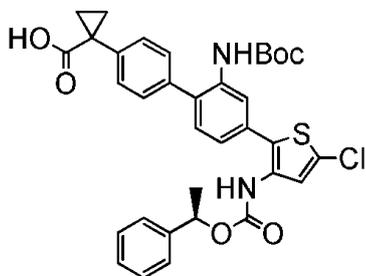
[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanocarboxílico sintetizado en analogía al ejemplo de referencia 36 se sometió a tratamiento de deshidratación azeotrópica con 2 ml de tolueno, y la mezcla se secó bajo presión reducida. Bajo una atmósfera de argón, 2 ml de tolueno, 0.050 ml (0.62 mmol) de piridina y 46 mg (0.38 mmol) de (R)-1-feniletanol (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) se agregaron, entonces 110 mg (0.258 mmol) de [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno se añadió, y la mezcla se calentó y se agitó a 80°C durante 5 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se dejó enfriar y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 67:33 a 55:45 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 136 mg (0.173 mmol (pureza del 84% en peso), rendimiento del 86%) del compuesto del título como un aceite amarillo.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C) δ : 8.95 (1H, brs), 7.94 (1H, brs), 7.60 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.43-7.22 (11H, m), 7.12 (1H, s), 5.74 (1H, q, J = 6.5 Hz), 4.06 (2H, q, J = 7.1 Hz), 1.52 (2H, dd, J = 6.9, 4.0 Hz), 1.48 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.30 (9H, s), 1.19 (2H, dd, J = 7.1, 4.1 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.1 Hz).

#### EJEMPLO DE REFERENCIA 56

Ácido (R)-1-{2'-[(terc-Butoxicarbonil)amino]-4'-(5-cloro-3-[(1-feniletoksi)carbonil]amino)tiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanocarboxílico

[Fórmula química 319]



A una solución de 129 mg (0.164 mmol (pureza del 84% en peso)) del éster etílico del ácido (R)-1-{2'-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4'-(5-cloro-3-[(1-feniletoksi)carbonil]amino)tiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)ciclopropanocarboxílico sintetizado en el ejemplo de referencia 55 en alcohol isopropílico (2 ml) se añadió 1 ml (4 mmol) de una solución acuosa de hidróxido de sodio 4N, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 68 horas. Después de la terminación de la reacción, la mezcla de reacción se acidificó al agregar a esto ácido clorhídrico 1N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante fue sometido a cromatografía en columna de gel de sílice (solvente de elución, hexano:acetato de etilo = 60:40 a 39:61 (V/V)), y las fracciones que contienen el compuesto deseado se concentraron a presión reducida para obtener 70.2 mg (0.111 mmol, rendimiento del 68%) del compuesto del título como un sólido blanco.

Espectro<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 75°C) δ : 11.99 (1H, brs), 8.96 (1H, brs), 7.93 (1H, brs), 7.61 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.42-7.37 (2H, m), 7.36-7.23 (9H, m), 7.12 (1H, s), 5.74 (1H, q, J = 6.6 Hz), 1.50-1.47 (2H, m), 1.48 (3H, d, J = 6.5 Hz), 1.30 (9H, s), 1.13 (2H, dd, J = 6.8, 4.0 Hz).

#### EJEMPLO DE PRUEBA 1

Prueba de unión de GTP<sub>γ</sub>S al receptor de LPA1

5 µg de la fracción de membrana de las células RH 7777 expresado con receptor LPA1 humano (A324, ChanTest) fue suspendido en un regulador de pH de reacción (20 mM HEPES, 100 mM NaCl, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 µM PIB, 5 µg de saponina, BSA 0.2%, 0.1 nM [<sup>35</sup>S] GTP<sub>γ</sub>S (NEG030X, Perkin Elmer), pH 7.4), y se añadió el compuesto de prueba disuelto en DMSO en diferentes concentraciones. Después de la preincubación a 30°C durante 15 minutos, LPA (L7260, Sigma, la concentración final de 100nM) fue agregado, y la suspensión se incubó a 30°C durante 30 minutos. La fracción de membrana se recolectó en un filtro de fibra de vidrio (GF/B, Whatman) mediante el uso de una cosechadora de células (M30, Brandel) y lavado con un 10 mM de regulador de pH fosfato (pH 7.4). La radioactividad de la fracción de membrana fue medida usando un analizador de centelleo líquido (2900TR, Packard) y la concentración del compuesto de prueba que inhibe la unión del receptor de LPA1 y [<sup>35</sup>S]GTP<sub>γ</sub>S en 50% (IC<sub>50</sub>) se determinó por análisis de regresión no lineal utilizando EXSAS (versión 7.6.0, Arm System).

El compuesto de la presente invención demostró la actividad excelente en esta prueba y, por ejemplo, los valores de IC<sub>50</sub> de los números de compuesto I-11, I-24, I-28, I-38, I-42, I-51, I-52, I-56, I-60, I-76, I-100, I-104, I-112, I-122, I-126, I-140, y I-152 fueron de 200 nM o menos.

EJEMPLO DE PRUEBA 2Prueba de migración de células

5 La prueba de migración celular se llevó a cabo mediante Chemo-Tx (marca registrada) (116-8, Neuro Probe). Células de melanoma humano A2058 (obtenidas de la colección Europea del cultivo de células) fueron cultivadas en un medio libre de suero de EMEM durante 24 horas y luego re-suspendidas en un medio DMEM que contiene BSA 0.1% para obtener una suspensión celular. El compuesto de prueba disuelto en DMSO en las diversas  
10 concentraciones cada uno fue agregado a la suspensión de células, y la suspensión fue cultivada a 37°C durante 15 minutos (la concentración final de DMSO de 0.5%). LPA disuelto en medio DMEM que contiene BSA 0.1% (la concentración final de 100 nM) fue agregado a la placa de 96 pozos Chemo-Tx y un filtro Chemo-Tx que se había recubierto con 0.001% de Fibronectina en ambas superficies fue puesto en la placa. La suspensión de células cultivadas (25,000 células) fue agregada sobre la superficie superior del filtro y además se cultivó a 37°C durante 3  
15 horas, y las células en la superficie superior del filtro se eliminaron. Después que el filtro se quitó y se secó, las células que habían migrado a la superficie inferior del filtro se tiñeron utilizando tinción de Diff-Quik (16920, Sysmex). La absorbancia del filtro (570 nm) fue medida y la concentración del compuesto de prueba que inhibe la actividad de migración celular de LPA en un 50% (IC<sub>50</sub>) se determinó por análisis de regresión no lineal utilizando EXSAS (versión 7.6.0, Arm Systex).

20 El compuesto de la presente invención demostró la actividad excelente en esta prueba y, por ejemplo, los valores de IC<sub>50</sub> de los números de compuesto I-24, I-28, I-38, I-42, I-51, I-52, I-56, I-60, I-64, I-68, I-72, I-76, I-100, I-104, I-112, I-122, I-126, I-136, I-140, I-148, I-152, I-171, I-196, I-350, I-354, I-358, I-362, I-366, I-370, I-374, I-378, I-388, I-396, I-420, I-424, I-428, I-432, I-442, I-446, I-450, I-454, I-458, I-466, I-469, I-477, I-481, I-490, I-498, I-502, I-534, I-595, I-596, I-605, I-606, I-621, I-625, I-630, I-639, I-640, I-649, I-650, I-657, I-674, I-779, I-780, I-783, I-791, I-808, I-811, I-815, I-823, y I-840 fueron 200 nM o menos.

EJEMPLO DE PRUEBA 3Prueba de liberación de histamina inducida por LPA en ratón

30 Prueba de liberación de histamina inducida por LPA en ratón se llevó a cabo según un método por Swaney et al. (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 336 (2011), páginas 693-700). El compuesto de prueba fue suspendido en solución de metilcelulosa al 0.5% (133-14255, Wako) y administrado por vía oral a ratones macho CD1 (peso corporal: 30 a 40 g, suministrado por Charles River Laboratories Japón) en una dosis de 10 ml/kg. 4 horas después de la administración, LPA (857130P, Avanti) disuelto en un 0.1% de PBS que contiene BSA fue administrado vía la vena de la cola (300 µg/ratón). Inmediatamente, el ratón fue anestesiado con isoflurano, y se extrajo sangre a través de una vena 2 minutos tras la administración de LPA. La sangre fue puesta en un tubo de ensayo que contiene EDTA y se centrifugó a 4°C, 2,000 xg, durante 10 minutos para obtener el plasma.

40 La concentración de histamina en el plasma se midió por el kit EIA (62HTMPEB, Cisbio Bioassays).

45 Se calculó la tasa de inhibición (%) en el grupo de administración de solución de metilcelulosa al 0.5% en cada individuo basada en la concentración plasmática de histamina en el ratón que había sido administrado con el compuesto de prueba, y la tasa de las personas que mostró la tasa de inhibición del 80% o más se expresó como la tasa de eficacia (%).

50 El compuesto de la presente invención demostró excelente actividad en esta prueba y la tasa de eficacia en la dosis de 10 mg/kg fue del 50% o más, por ejemplo, en los ejemplos I-24, I-28, I-38, I-42, I-52, I-56, I-60, I-64, I-68, I-100, I-104, I-112, I-122, I-126, I-136, I-152, I-196, I-350, I-354, I-358, I-362, I-366, I-370, I-374, I-378, I-388, I-420, I-424, I-428, I-432, I-442, I-450, I-458, I-596, I-606, I-639, I-640, I-649, I-650, I-657, I-780, y I-811.

EJEMPLO DE PRUEBA 4Modelo de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina

55 Clorhidrato de bleomicina (Nippon Kayaku) fue administrado a un ratón para preparar un modelo de fibrosis pulmonar. El compuesto de prueba se administra por vía oral cada día desde el día cuando se inició la administración de bleomicina. El día 3 hasta el día 42 después del tratamiento con bleomicina, fluido de lavado broncoalveolar (BALF) o pulmón fue recogido bajo anestesia con isoflurano. BALF se centrifugó a 800xg durante 10 minutos para obtener un sobrenadante. La concentración de proteínas del sobrenadante se midió utilizando el kit de ensayo de proteína DC (500-0114, Biorad), y la concentración de colágeno se midió usando un kit de ensayo de colágeno soluble Sircol (S111, Biocolor). Además, un biomarcador relacionado con inflamación o fibrosis en el sobrenadante se midió utilizando un método de ELISA. Después se midió el peso húmedo del pulmón, se midió la cantidad de hidroxiprolina en el tejido modificando el método Woessner (Archives of Biochemistry and Biophysics, 93 (1961), páginas 440-447). Una parte del pulmón se fijó con solución amortiguadora neutra de formalina 10%, y se

observaron los cambios histopatológicos. Los resultados se analizaron estadísticamente utilizando EXSAS (versión 7.6.0, Arm Systemx).

#### EJEMPLO DE PRUEBA 5

5

##### Modelo de fibrosis renal de ligadura ureteral unilateral (UUO)

Después que un ratón fue anestesiado con isoflurano, el abdomen fue cortado. El uréter izquierdo fue ligado con un hilo de seda para preparar un modelo UUO. El compuesto de prueba fue administrado por vía oral todos los días desde el día cuando se preparó el UUO. En el día 8, 14 o 21 después de la preparación de UUO, se recolectó el riñón y se midió el peso húmedo. ARN fue extraído de una parte del riñón y el nivel de expresión del gen marcador de fibrosis fue medido por un método cuantitativo de PCR. Además, se midió la cantidad de hidroxiprolina o la cantidad de colágeno en el tejido renal. Los resultados se analizaron estadísticamente utilizando EXSAS.

#### EJEMPLO DE PRUEBA 6

##### Modelo de fibrosis hepática inducida por tetracloruro de carbono (CCl<sub>4</sub>)

CCl<sub>4</sub> diluido (035-01273, Wako Pure Chemical) fue administrado a un ratón dos veces a la semana para preparar un modelo de fibrosis pulmonar. El compuesto de prueba se administró por vía oral cada día desde el día cuando se inició la administración de CCl<sub>4</sub>. En el día 3 al día 28 después de que inició la administración de CCl<sub>4</sub>, el hígado fue recogido bajo anestesia con isoflurano, y se midió el peso húmedo. Se extrajo ARN de una parte del hígado, y el nivel de expresión del gen marcador de fibrosis fue medido por un método cuantitativo de PCR. Además, se midió la cantidad de hidroxiprolina o la cantidad de colágeno en el tejido hepático. Una parte del hígado se fijó con solución amortiguadora neutra de formalina 10%, y se observaron los cambios histopatológicos. Los resultados se analizaron estadísticamente utilizando EXSAS.

#### EJEMPLO DE PRUEBA 7

##### Modelo de esteatohepatitis no alcohólica (NASH)

Una rata se alimentó con una dieta de metionina/deficiente de colina (MCD) para preparar un modelo de NASH. La rata se le permitió tomar libremente una dieta normal o la dieta MCD durante 20 semanas. El compuesto de prueba se administró por vía oral cada día desde el día cuando se inició la alimentación con la dieta MCD. Después de la cría durante 20 semanas, el hígado se obtuvo bajo anestesia con isoflurano, y se midió el peso húmedo. Se extrajo ARN de una parte del hígado, y la expresión del gen marcador de fibrosis fue medida por un método cuantitativo de PCR. Además, se midió la cantidad de hidroxiprolina o la cantidad de colágeno en el tejido hepático. Una parte del hígado se fijó con solución amortiguadora neutra de formalina 10%, y se observaron los cambios histopatológicos. Los resultados se analizaron estadísticamente utilizando EXSAS.

Basado en los resultados de los ejemplos de prueba 1 a 3 anteriores, el compuesto de tiofeno sustituido con halógeno- $\alpha$  de la presente invención tiene una actividad antagonista del receptor de LPA y es particularmente útil como un medicamento para el tratamiento y/o prevención (preferiblemente, un medicamento para el tratamiento) de una enfermedad que acompaña a la fibrosis, una enfermedad inmunológica o inflamatoria, una enfermedad del sistema nervioso central o periférico, una enfermedad urológica o una enfermedad relacionada con el cáncer.

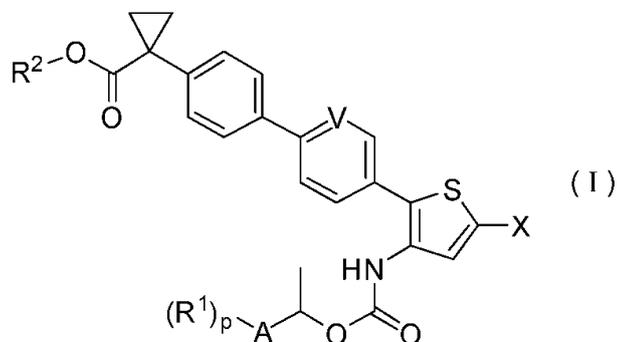
#### **Aplicabilidad industrial**

El compuesto de tiofeno sustituido con halógeno- $\alpha$  representado por la fórmula general (I) de la presente invención, y una sal farmacológicamente aceptable del mismo con una potente actividad antagonista del receptor de LPA y es así útil como un medicamento (un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad que acompaña a la fibrosis, una enfermedad inmunológica o inflamatoria, una enfermedad del sistema nervioso periférico o central, una enfermedad urológica o una enfermedad relacionada con el cáncer).

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I):

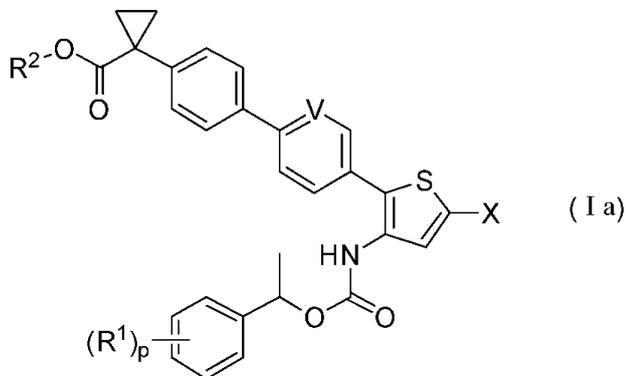
5 [Fórmula química 320]



10 en donde A representa, un anillo de fenilo, un anillo de tiofeno o un anillo de isotiazol;  $R^1$  es el mismo o diferente, y representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo de  $C_1-C_3$ ;  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de  $C_1-C_6$ ; p representa un entero de 0 a 5; V representa  $CR^3$  en donde  $R^3$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino, un grupo nitro o un grupo alcoxi de  $C_1-C_3$ , o V representa un átomo de nitrógeno; X representa un átomo de halógeno, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

- 15 2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque está representado por la fórmula general (Ia):

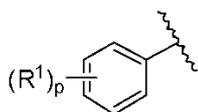
20 [Fórmula química 321]



25 en donde  $R^1$  es el mismo o diferente, y representa un átomo de halógeno, o un grupo alquilo de  $C_1-C_3$ ,  $R^2$  representa un átomo de hidrógeno, o un grupo alquilo de  $C_1-C_6$ ; p representa un entero de 0 a 5; V representa CH o un átomo de nitrógeno; X representa un átomo de halógeno, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

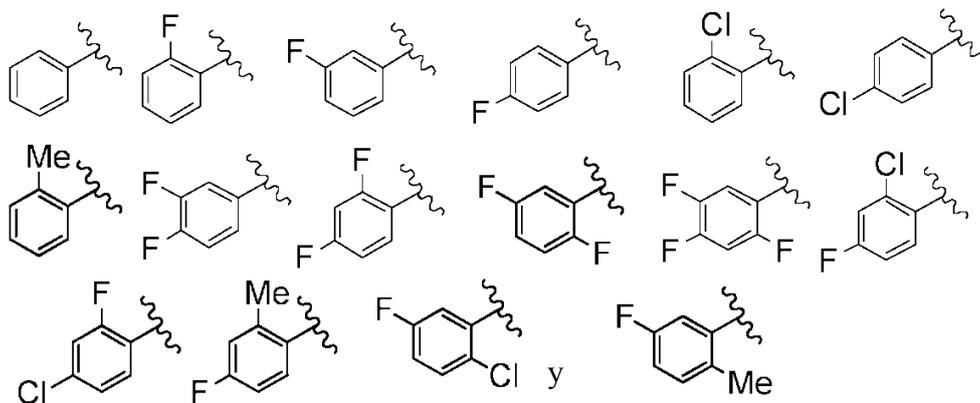
- 30 3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque en la fórmula general (Ia), el grupo:

[Fórmula química 322]



35 se selecciona de un grupo que consiste en los grupos:

[Fórmula química 323]

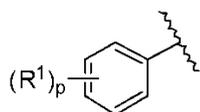


o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

- 5  
4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque en la fórmula general (Ia), el grupo:

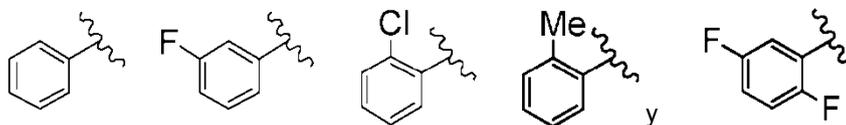
[Fórmula química 324]

10



se selecciona de un grupo que consiste en los grupos:

15 [Fórmula química 325]



o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

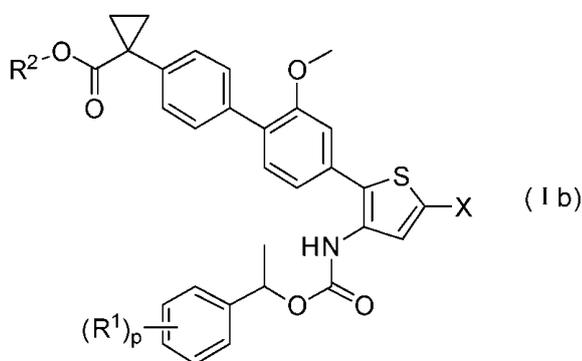
- 20  
5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2 que se selecciona de un grupo que consiste en: ácido (RS)-1-{4'-[5-bromo-3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, ácido (RS)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2,4-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2,5-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(3,4-difluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({[1-(2-cloro-4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-{4'-[5-(5-cloro-3-({[1-feniletoksi]carbonil}amino)tiofen-2-il)-piridin-2-il]fenil}ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-feniletoksi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(2-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(4-fluorofenil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(2-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(4-clorofenil)etoxi]carbonil}amino)-5-fluorotiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(o-tolil)etoxi]carbonil}amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(3,4-
- 25  
30  
35  
40

difluorofenil)etoxi]carbonil]amino)-5-fluorotio-fen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(2,4-difluorofenil)etoxi]carbonil]amino)-5-fluorotio-fen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-{4'-[3-({[1-(2-cloro-4-fluorofenil)etoxi]carbonil]amino)-5-fluoro-tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (RS)-1-{4'-[3-({[1-(4-cloro-2-fluorofenil)etoxi]carbonil]amino)-5-fluorotiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (RS)-1-{4'-[5-fluoro-3-({[1-(2,4,5-trifluorofenil)etoxi]carbonil]amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque en la fórmula general (I), V representa CR<sup>3</sup> en donde R<sup>3</sup> representa un átomo de hidrógeno, un grupo amino, un grupo nitro o un grupo alcoxi de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o V representa un átomo de nitrógeno con la condición de que en un caso donde A representa un anillo fenilo, V no sea CH o un átomo de nitrógeno, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque está representado por la fórmula general (Ib):

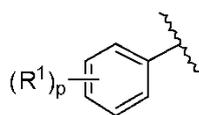
[Fórmula química 326]



en donde R<sup>1</sup> es el mismo o diferente, y representa un átomo de halógeno o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; p representa un entero de 0 a 5; X representa un átomo de halógeno, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

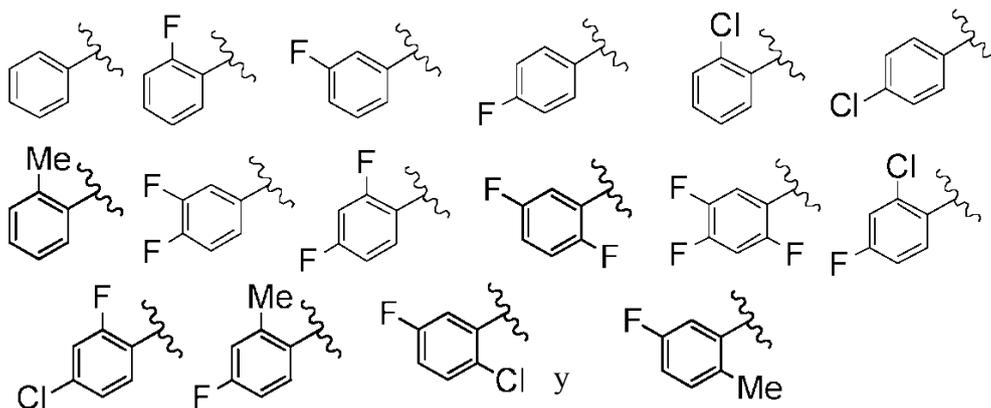
8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque en la fórmula general (Ib), el grupo:

[Fórmula química 327]



se selecciona de un grupo que consiste en los grupos:

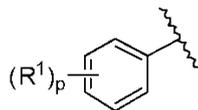
[Fórmula química 328]



o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

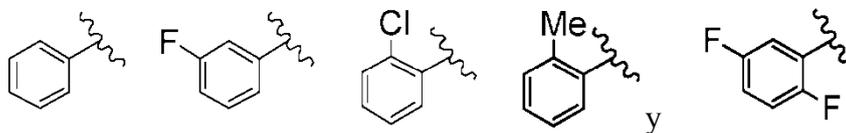
9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque en la fórmula general (Ib), el grupo:

[Fórmula química 329]



se selecciona de un grupo que consiste en los grupos:

[Fórmula química 330]



o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque se selecciona de un grupo que consiste en: ácido (R)-1-[4'-(5-cloro-3-((1-feniletoksi)carbonil)amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[4'-(5-cloro-3-((1-(2-fluorofenil)etoksi)carbonil)amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[4'-(5-cloro-3-((1-(3-fluorofenil)etoksi)carbonil)amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[4'-(5-cloro-3-((1-(4-fluorofenil)etoksi)carbonil)amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[4'-(5-cloro-3-((1-(2-clorofenil)etoksi)carbonil)amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[4'-(5-cloro-3-((1-(4-clorofenil)etoksi)carbonil)amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[4'-(5-cloro-3-((1-(o-tolil)etoksi)carbonil)amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[4'-(5-cloro-3-((1-(3,4-difluorofenil)etoksi)carbonil)amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[4'-(5-cloro-3-((1-(2,5-difluorofenil)etoksi)carbonil)amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[4'-(5-cloro-3-((1-(2,4-difluorofenil)etoksi)carbonil)amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (RS)-1-[4'-(5-cloro-3-((1-(2-cloro-5-fluorofenil)etoksi)carbonil)amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[4'-(5-cloro-3-((1-(2-cloro-4-fluorofenil)etoksi)carbonil)amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (RS)-1-[4'-(5-cloro-3-((1-(5-fluoro-2-metilfenil)etoksi)carbonil)-amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (RS)-1-[4'-(5-cloro-3-((1-(4-fluoro-2-metilfenil)etoksi)carbonil)-amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[4'-(5-fluoro-3-((1-feniletoksi)carbonil)amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[4'-(5-fluoro-3-((1-(2-fluorofenil)etoksi)carbonil)amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[4'-(5-fluoro-3-((1-(3-fluorofenil)etoksi)carbonil)amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[4'-(5-fluoro-3-((1-(2-fluorofenil)etoksi)carbonil)amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[4'-(5-fluoro-3-((1-(3-fluorofenil)etoksi)carbonil)amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[4'-(5-fluoro-3-((1-(2-clorofenil)etoksi)carbonil)amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[4'-(5-fluoro-3-((1-(4-clorofenil)etoksi)carbonil)amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[4'-(5-fluoro-3-((1-(o-tolil)etoksi)carbonil)amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[4'-(5-fluoro-3-((1-(3,4-difluorofenil)etoksi)carbonil)amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[4'-(5-fluoro-3-((1-(2,5-difluorofenil)etoksi)carbonil)amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[4'-(5-fluoro-3-((1-(2,4-difluorofenil)etoksi)carbonil)amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (RS)-1-[4'-(5-fluoro-3-((1-(2-cloro-5-fluorofenil)etoksi)carbonil)amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-[4'-(5-fluoro-3-((1-(2-cloro-4-fluorofenil)etoksi)carbonil)amino)-5-fluoro-tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, ácido (RS)-1-[4'-(5-fluoro-3-((1-(5-fluoro-2-metilfenil)etoksi)carbonil)amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, y ácido (RS)-1-[4'-(5-fluoro-3-((1-(4-fluoro-2-metilfenil)etoksi)carbonil)-amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il]ciclopropanocarboxílico, o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado además porque, en la fórmula general



- fluoro-3-({1-(2-metiltiofen-3-il)etoxi}carbonil)amino)-tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, ácido (RS)-1-{4'-[5-fluoro-3-({1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi}carbonil)amino)-tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, ácido (RS)-1-{4'-[3-({1-(4-clorotiofen-3-il)etoxi}carbonil)amino)-5-fluoro-tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, ácido (RS)-1-{4'-[3-({1-(4-clorotiofen-3-il)etoxi}carbonil)amino)-5-fluoro-tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({1-(tiofen-2-il)etoxi}carbonil)amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({1-(tiofen-2-il)etoxi}carbonil)amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({1-(tiofen-2-il)etoxi}carbonil)amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({1-(tiofen-2-il)etoxi}carbonil)amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
14. Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({1-(2-clorofenil)etoxi}carbonil)amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
15. Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({1-(3-fluorofenil)etoxi}carbonil)amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
16. Ácido (R)-1-{4'-[3-({1-(2-clorofenil)etoxi}carbonil)amino)-5-fluorotiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
17. Ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({1-(o-tolil)etoxi}carbonil)amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
18. Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({1-(feniletoxi)carbonil)amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
19. Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({1-(2,5-difluorofenil)etoxi}carbonil)-amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
20. Ácido (R)-1-{4'-[3-({1-(2-clorofenil)etoxi}carbonil)amino)-5-fluorotiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
21. Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({1-(tiofen-3-il)etoxi}carbonil)amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
22. Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({1-(tiofen-3-il)etoxi}carbonil)amino)tiofen-2-il]-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
23. Ácido (R)-1-{4'-[5-cloro-3-({1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi}carbonil)-amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
24. Ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({1-(tiofen-3-il)etoxi}carbonil)amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
25. Ácido (R)-1-{4'-[5-fluoro-3-({1-(4-metiltiofen-3-il)etoxi}carbonil)-amino)tiofen-2-il]-[1,1'-bifenil]-4-il}ciclopropanocarboxílico, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.
26. Un antagonista del receptor de LPA que comprende el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 como un ingrediente activo.
27. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal farmacológicamente aceptable del mismo de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 como un ingrediente activo.
28. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 27, para el tratamiento o prevención de una enfermedad que acompaña a la fibrosis, una enfermedad inmunológica o inflamatoria, una enfermedad del sistema nervioso central o periférico, una enfermedad urológica o una enfermedad relacionada con el cáncer.