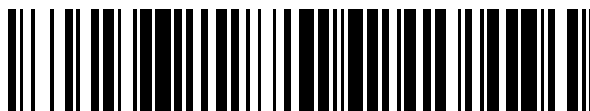


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 705 773**

51 Int. Cl.:

C07D 231/12 (2006.01)
C07D 207/323 (2006.01)
C07D 307/82 (2006.01)
C07C 62/34 (2006.01)
C07D 277/593 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.09.2015 PCT/US2015/048781**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2016 WO16040222**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2015 E 15766344 (4)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018 EP 3191454**

54 Título: **Moduladores de GPR120 de ácido ciclopropanocarboxílico**

30 Prioridad:

09.09.2014 US 201462047698 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.03.2019

73 Titular/es:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US

72 Inventor/es:

SHI, YAN;
CHENG, PETER T.W.;
WANG, YING;
JUSUF, SUTJANO;
TAO, SHIWEI;
ZHANG, HAO;
WU, SHUNG C. y
ROBL, JEFFREY A.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 705 773 T3

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

DESCRIPCIÓN

Moduladores de GPR120 de ácido ciclopropanocarboxílico

5 Campo de la invención

La presente invención proporciona nuevos compuestos de ácido ciclopropanocarboxílico y análogos de los mismos, que son moduladores del receptor GPR120 acoplado a la proteína G, composiciones que los contienen y usos de los mismos, por ejemplo, para el tratamiento y profilaxis de la diabetes y dolencias relacionadas.

10

Antecedentes de la invención

La diabetes mellitus es un trastorno progresivamente debilitante de proporciones epidémicas que produce varias complicaciones microvasculares y macrovasculares y morbilidad. El tipo más habitual de diabetes, diabetes de tipo 2, se caracteriza por una resistencia a la insulina creciente asociada con una secreción de insulina inadecuada después de un periodo de hiperinsulinemia compensatoria. Se sabe que los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), tal como ácidos grasos omega-3, mejoran la sensibilidad a la insulina. La sensibilidad a la insulina puede mejorarse ejerciendo efectos antiinflamatorios en monocitos y / o macrófagos y / o mejorando la captación de glucosa en el tejido adiposo y muscular. GPR120 es un receptor unido a la membrana que responde a los PUFA que se expresa, preferentemente, en el tejido adiposo y en los monocitos / macrófagos. Para disminuir la carga médica de la diabetes de tipo 2 a través de un control glicémico mejorado, Los compuestos moduladores de GPR120 prometen ejercer un efecto sensibilizador a la insulina, así como una posible combinación con una amplia gama de medicamentos antidiabéticos.

15

20

25

El documento WO 2009/058237 desvela compuestos que comprenden un ácido ciclopropanocarboxílico fusionado a un núcleo de indano sustituido.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de ácido fenilcicloalquilo y fenil-azacicloalquilcarboxílico que tienen la capacidad de modular GPR120. Por tanto, dichos compuestos son potencialmente útiles para el tratamiento o profilaxis de diabetes y dolencias relacionadas.

30

Sumario de la invención

La presente invención proporciona compuestos de ácido ciclopropanocarboxílico y análogos de los mismos, que son útiles como moduladores de GPR120, incluidos estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos o solvatos de los mismos.

35

La presente invención también proporciona procesos e intermedios para fabricar los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos o solvatos de los mismos

40

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos o solvatos de los mismos.

45

Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de muchas enfermedades o trastornos asociados con GPR120, tales como diabetes y dolencias relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas con la diabetes, las complicaciones macrovasculares asociadas con la diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y las dolencias que lo componen, trastornos del metabolismo de la glucosa, obesidad y otras enfermedades.

50

Los compuestos de la invención pueden usarse en terapia.

Los compuestos de la invención pueden usarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de muchas enfermedades o trastornos asociados con GPR120.

55

Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más agentes.

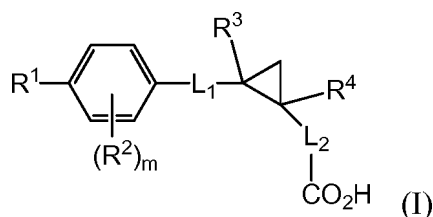
Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

60

Descripción detallada de la invención**I. COMPUESTOS DE LA INVENCION**

65

En un primer aspecto, la presente invención proporciona, *entre otras cosas*, un compuesto de Fórmula (I):



o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, en la que:

5

R¹ se selecciona independientemente entre: fenilo y un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^b, O y S(O)_p; en el que dicho fenilo y heteroarilo están sustituidos con 0-4 R⁵;

L₁ es independientemente -CH₂CH₂-, -CH₂OCH₂-, -CH₂O- u -OCH₂-;

10

L₂ es independientemente un enlace o -CH₂-;

R², en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-1 R^a, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

R³ y R⁴, en cada caso, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y haloalquilo C₁₋₄;

15

R⁵ en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -O-alqueno C₂₋₆, SO₂(alquilo C₁₋₄) y -(O)₀₋₁-(CH₂)₀₋₂-R⁶;

como alternativa, dos grupos R⁵, donde estos están unidos a dos átomos de carbono adyacentes, y junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR^b, O y S(O)_p; en el que dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^c;

20

R⁶ se selecciona independientemente entre: carbociclo C₃₋₆ y un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^b, O y S; en el que dichos carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-3 R^c;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre: alcoxi C₁₋₄ y C(=O)H;

25

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre: H, alquilo C₁₋₄ y -(CH₂)₀₋₂-fenilo;

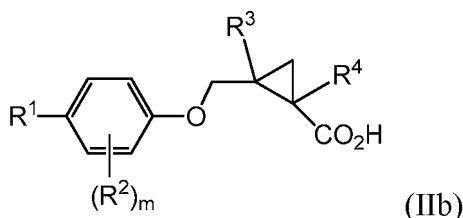
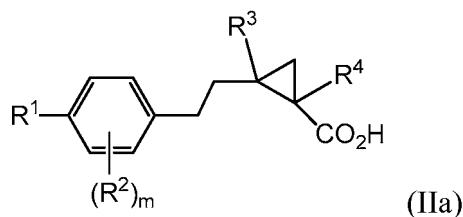
R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, alquiltio C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, CO₂(alquilo C₁₋₄) y COPh;

m es independientemente 0, 1 o 2; y

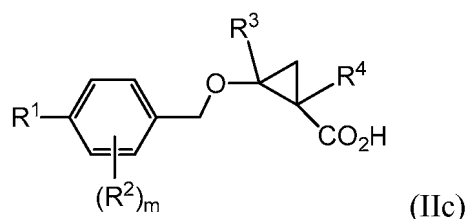
p se selecciona, independientemente en cada caso, entre 0, 1 y 2.

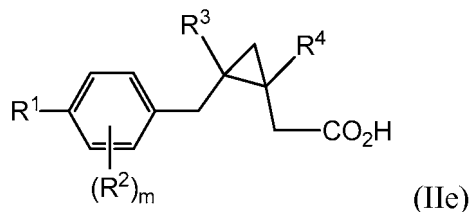
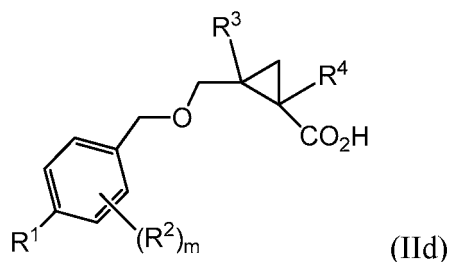
30

En un segundo aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (IIa), (IIb), (IIc), (IId) o (IIe):



35





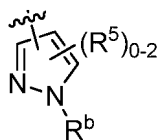
5 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, dentro del ámbito del primer aspecto.

En un tercer aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) o (IIe), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, dentro del ámbito de cualquiera de los aspectos anteriores, en la que:

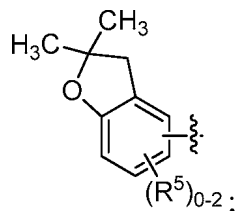
15 R^2 se selecciona independientemente entre: halógeno y alquilo C_{1-4} ;
 R^3 es independientemente H o halógeno;
 R^4 es independientemente H o alquilo C_{1-4} ; y
 m es independientemente 0 o 1.

En un cuarto aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) o (IIe), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, dentro del ámbito de cualquiera de los aspectos anteriores, en la que:

20 R^1 se selecciona independientemente entre: fenilo sustituido con 0-3 R^5 , piridilo sustituido con 0-2 R^5 , tiazolilo sustituido con 0-2 R^5 ,



25 y



30 y
 R^5 en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , -O-alqueno C_{2-6} , -O(cicloalquilo C_{3-6}), -OCH₂(cicloalquilo C_{3-6}), -(O)₀₋₁(fenilo sustituido con 0-2 R^c) y -(O)₀₋₁(piridilo sustituido con 0-2 R^c).

35 En un quinto aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (I), (IIa), (IIb), (IIc), (IIId) o (IIe), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, dentro del ámbito de cualquiera de los aspectos anteriores, en la que:

R^3 es independientemente H o F; y

R⁴ es independientemente H o Me.

En otro aspecto, la presente invención incluye un compuesto de Fórmula (IIa), (IIb), (IIc), (IId) o (IIe), o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, dentro del ámbito de cualquiera de los aspectos anteriores, en la que: R³ y R⁴ son H.

En un sexto aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre los Ejemplos 1 a 18, 20, 22 a 27, 30 a 133 ilustrados, dentro del alcance del primer aspecto o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre cualquier lista de subconjuntos de los ejemplos ilustrados o un solo ejemplo ilustrado dentro del alcance del sexto aspecto.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CE₅₀ de hGPR120 ≤ 10 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CE₅₀ de hGPR120 ≤ 5 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CE₅₀ de hGPR120 ≤ 1 μM.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de CE₅₀ de hGPR120 ≤ 0,5 μM.

En otro aspecto, dentro del ámbito de cualquiera de los aspectos anteriores, en la que: X es CH₂O.

En otro aspecto, dentro del ámbito de cualquiera de los aspectos anteriores, en la que: X es OCH₂.

En otro aspecto, dentro del ámbito de cualquiera de los aspectos anteriores, en la que: L₂ es O.

En otro aspecto, dentro del ámbito de cualquiera de los aspectos anteriores, en la que: L₂ es S.

ii. Otras realizaciones de la invención

En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un intermedio para preparar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los ejemplos de uno o más agentes terapéuticos adicionales, de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, agentes antidiabéticos, agentes antihiperoglucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antiretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes hipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antipancaeáticos, agentes hipolipemiantes, agentes anorexigénicos y supresores del apetito.

En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en la que los agentes terapéuticos adicionales son, por ejemplo, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP4) (por ejemplo, un miembro seleccionado de saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina, linagliptina y alogliptina), un inhibidor del transportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2) (por ejemplo, un miembro seleccionado de dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y remagliflozina), un agonista de GPR40 / FFAR1 (receptor de ácido graso libre 1) (por ejemplo, TAK-875) y / o un inhibidor de MGAT2 (monoacilglicerol transferasa 2) (por ejemplo, compuestos del documento WO 2012/124744, o compuesto (S) -10 de *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2013), DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.02.084>).

En el presente documento se desvela un procedimiento para el tratamiento y / o profilaxis de múltiples enfermedades

o trastornos asociados con GPR120, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento y/o una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

5 Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de GPR120 que se pueden prevenir, modular o tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, nefropatía diabética, lesión renal aguda, síndrome cardiorenal, cicatrización retardada de las heridas, aterosclerosis y sus secuelas, función cardíaca anómala, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia miocárdica, ictus, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, esteatosis hepática, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), niveles altos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), trastornos lipídicos, y enfermedades hepáticas tales como NASH (esteatohepatitis no alcohólica), NAFLD (enfermedad del hígado graso no alcohólica) y cirrosis hepática.

15 En el presente documento se desvela un procedimiento para el tratamiento y / o profilaxis de la diabetes, hiperglucemia, diabetes gestacional, obesidad, dislipidemia e hipertensión, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento y/o una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

20 En el presente documento se desvela un procedimiento para el tratamiento y / o profilaxis de la diabetes, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento y/o una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

25 En el presente documento se desvela un procedimiento para el tratamiento y / o profilaxis de la hiperglucemia, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento y/o una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

30 En el presente documento se desvela un procedimiento para el tratamiento y / o profilaxis de la obesidad, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento y/o una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

35 En el presente documento se desvela un procedimiento para el tratamiento y / o profilaxis de la dislipidemia, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento y/o una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

40 En el presente documento se desvela un procedimiento para el tratamiento y / o profilaxis de la hipertensión, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento y/o una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

45 En el presente documento se desvela un procedimiento para el tratamiento y / o profilaxis del deterioro cognitivo, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento y/o una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico.

50 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en terapia.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en terapia para el tratamiento y/o profilaxis de muchas enfermedades o trastornos asociados con GPR120.

55 En otra realización, la presente invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y / o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con GPR120.

60 En el presente documento se desvela un procedimiento para el tratamiento y / o profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con GPR120, que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer y un segundo agente terapéutico, en el que el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención. Preferentemente, el segundo agente terapéutico, por ejemplo, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa-IV (DPP4) (por ejemplo, un miembro seleccionado de saxagliptina, sitagliptina, linagliptina, vildagliptina y alogliptina).

En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y un agente o agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, por separado o secuencial en terapia.

5 En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y un agente o agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento y / o profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con GPR120.

10 En los casos en los que se desee, el compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con uno o más tipos diferentes de agentes antidiabéticos y/o uno o más tipos diferentes de agentes terapéuticos que se pueden administrar por vía oral en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada o mediante inyección. El otro tipo de agente antidiabético que se puede emplear opcionalmente junto con el modulador del receptor de GPR120 de la presente invención puede ser uno, dos, tres o más agentes antidiabéticos o agentes antihiper glucémicos que pueden administrarse por vía oral en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada o mediante inyección para producir un beneficio farmacológico adicional.

15 Los agentes antidiabéticos utilizados junto con el modulador del receptor de GPR120 de la presente invención incluyen, pero sin limitación, secretagogos de la insulina o sensibilizantes de la insulina, otros moduladores del receptor de GPR120 u otros agentes antidiabéticos. Estos agentes incluyen, pero sin limitación, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP4) (por ejemplo, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina y vildagliptina), biguanidas (por ejemplo, metformina y fenformina), sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, glimepirida y glipizida), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), agonistas de PPAP γ , tales como tiazolidindionas (por ejemplo, rosiglitazona y pioglitazona), agonistas dobles de PPAR α/γ (por ejemplo, muraglitazar, peligliptazar, tesaglitazar y aleglitazar), activadores de glucoquinasa (por ejemplo, PF-04937319 y AMG-151), moduladores del receptor GPR119 (por ejemplo, MBX-2952, PSN821 y APD597), inhibidores del transportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2) (por ejemplo, dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina y remagliflozina), Agonistas del receptor de GPR40 (por ejemplo, TAK-25 875), análogos de amilina, tales como pramlintida y/o insulina.

30 El modulador del receptor de GPR120 de la presente invención también puede usarse opcionalmente junto con agentes para tratar complicaciones de la diabetes. Estos agentes incluyen inhibidores de PKC y/o inhibidores de AGE.

35 El modulador del receptor de GPR120 de la presente divulgación también pueden emplearse opcionalmente en combinación con uno o más agentes hipofágicos y/o de pérdida de peso, tales como dietilpropión, fendimetrazina, fentermina, orlistat, sibutramina, lorcaserina, pramlintida, topiramato, antagonistas de los receptores de MCHR1, oxintomodulina, naltrexona, péptido amilina, moduladores del receptor de NPY Y5, moduladores del receptor de NPY Y2, moduladores del receptor de NPY Y4, cetilistat, moduladores de los receptores de 5HT2c, Inhibidores de MGAT2 y similares. El modulador del receptor de GPR120 de la presente invención también se puede emplear junto con un agonista del receptor del péptido 1 análogo al glucagón (GLP-1 R), tal como exenatida, liraglutida, GLP-1(1-36) amida, GLP-1(7-36) amida, GLP-1(7-37), que pueden administrarse por inyección, por vía intranasal o mediante dispositivos transdérmicos o bucales.

40 La presente invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También ha de entenderse que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, se entiende que cualquier elemento de una realización se combina con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

III. QUÍMICA

50 A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado puede abarcar todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y los racematos del mismo cuando existan dichos isómeros. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del ámbito de la presente invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C, dobles enlaces C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos, y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen isómeros geométricos *cis* y *trans* (o *E* y *Z*) de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas estereoisoméricas o por síntesis de materiales de partida ópticamente activos. Se considera que todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermedios preparados con los mismos forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma libre como las sales de estos productos finales están dentro del ámbito de la invención. Si así se desea, puede convertirse una forma de un compuesto en otra forma. Puede convertirse una base o un ácido libre en una sal; puede convertirse una sal en el compuesto libre u otra sal; puede separarse una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención en los

isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, se incluyen dentro de la invención.

5 Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquilenilo" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, "alquilo C₁ a C₆" o "alquilo C₁₋₆" representa alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con al menos un hidrógeno que está reemplazado por otro grupo químico. Los
10 ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usa "alquilo C₀" o "alquilenilo C₀", se pretende indicar un enlace directo.

"Alquenilo" o "alquilenilo" pretende incluir cadenas de hidrocarburo tanto de configuración lineal como ramificada que
15 tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferentemente de uno a dos, dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C₂ a C₆" o "alquenilo C₂₋₆" (o alquilenilo), está destinado a incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo y 4-metil-3-pentenilo.

20 El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Por ejemplo, "alcoxi C₁ a C₆" o "alcoxi C₁₋₆" (o alquiloxi), está destinado a incluir grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De manera similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicados unidos
25 a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.

"Halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Se pretende que "haloalquilo" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

35 "Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁₋₆", está destinado a incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluorotoxi. De manera similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de
40 un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, incluyendo sistemas de anillo mono, bi o policíclicos. Por ejemplo, "cicloalquilo de C₃ a C₆" o "cicloalquilo C₃₋₆" pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Se
45 incluyen en la definición de "cicloalquilo" los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo. El término "cicloalquenilo" se refiere a grupos alquenilo ciclados. cicloalquenilo C₄₋₆ pretende incluir grupos cicloalquenilo C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero sin limitación, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

50 Como se usa en el presente documento, "carbociclo", "carbocíclico" o "residuo carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12 o 13 miembros estable, cualquiera de los cuales puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3,3,0]bicyclooctano, [4,3,0]bicyclononano, [4,4,0]bicyclodecano (decalina), [2,2,2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antraceno y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos puenteados también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2,2,2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, a menos que se especifique otra cosa, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, indanilo y tetrahidronaftilo. Cuando se usa el término "carbociclo", pretende incluir "arilo". Se produce un anillo puenteados
60 cuando uno o más, preferentemente de uno a tres, átomos de carbono enlazan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

65 Como se usa en el presente documento, la expresión "carbociclo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillo carbocíclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste

en átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo benzo condensado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico son, pero sin limitación, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

Grupos "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o bicíclicos, incluyendo, por ejemplo, fenilo y naftilo. Los restos arilo son bien conocidos y se describen, por ejemplo, en Lewis, R. J., ed., *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 13ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1997). "Arilo C₆₋₁₀" se refiere a fenilo y naftilo.

El término "bencilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un grupo fenilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo", "heterocidilo" o "grupo heterocíclico" pretende indicar un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros estable que es saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en el que p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que da como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en el carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterocíclico puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda 1, entes estos heteroátomos no son adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea más de 1. Cuando se usa el término "heterociclo", este pretende incluir heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cremenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-*b*]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoílo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoílo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" signifique un sistema de anillo heterocíclico estable de 9 a 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno condensado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que

está saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

5 El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo pendiente en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo exceda 1, estos heteroátomos no se encuentren adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor de 1.

10 Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalino y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

15 Como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" signifique hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo de heteroátomos tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno está sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en el que p es 0, 1 o 2).

25 Los ejemplos de heteroarilos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo.

30 Como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" signifique hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro de anillo de heteroátomos tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirrolilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolanilo y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno está sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en el que p es 0, 1 o 2).

40 Los ejemplos de heteroarilos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo.

45 Los anillos con puentes también se incluyen en la definición de heterociclo. Se produce un anillo puenteado cuando uno o más, preferentemente de uno a tres, átomos (es decir, C, O, N o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos puenteados incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene puentes, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

50 El término "contraión" se usa para representar una especie cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato o una especie cargada positivamente tal como sodio (Na⁺), potasio (K⁺), calcio (Ca²⁺), amonio (R_nNH_m⁺ donde n = 0-4 y m = 0-4) y similares.

55 Cuando se usa un anillo puenteado dentro de una estructura de anillo, esto indica que la estructura de anillo puede estar saturada, parcialmente saturada o insaturada.

60 Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector de amina" significa cualquier grupo conocido en la técnica de síntesis orgánica para la protección de grupos amina que sea estable a un agente reductor de éster, una hidrazina disustituida, R4-M y R7-M, un nucleófilo, un agente reductor de hidrazina, un activador, una base fuerte, una base de amina impedida y un agente de ciclación. Dichos grupos protectores de amina que encajan en estos criterios incluyen los enumerados en Wuts, P. G. M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4ª Edición, Wiley (2007) y *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 3, Academic Press, Nueva York (1981). Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen, pero sin limitación, los siguientes: (1) los de tipo acilo, tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y p-toluenosulfonilo; (2) los de tipo carbamato aromático, tales como benciloxycarbonilo (Cbz) y benciloxycarbonilo sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo y 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc); (3) los de tipo

carbamato alifático, tales como *terc*-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo y aliloxicarbonilo; (4) los tipo alquil carbamato cíclicos tales como ciclopentiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo; (5) los tipo alquilo tales como trifenilmetilo y bencilo;

- 5 (6) trialquilsilano tal como trimetilsilano; (7) los tipo que contienen tiol tales como feniltiocarbonilo y ditiassuccinoilo; y (8) los de tipo alquilo, tales como trifenilmetilo, metilo y bencilo; y los de tipo alquilo sustituidos, tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2- feniletilo y *t*-butilo; y los de tipo trialquilsilano, tales como trimetilsilano.

10 Como se cita en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno está sustituido con un grupo distinto de hidrógeno, con la condición de que las valencias normales se mantengan y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Los dobles enlaces de anillo, como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos adyacentes en el anillo (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

15 En los casos donde hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos por tratamiento con un agente de oxidación (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados cubren tanto el nitrógeno mostrado como su derivado N-óxido (N→O).

20 Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente o fórmula de un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 R, entonces dicho grupo puede sustituirse opcionalmente con hasta tres grupos R y cada vez que aparece R se selecciona independientemente a partir de la definición de R.

25 Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede unirse a cualquier átomo del anillo. Cuando se enumera un sustituyente sin indicar el átomo en el que se une dicho sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede unirse a través de cualquier átomo en dicho sustituyente.

30 Solo se permiten las combinaciones de sustituyentes y/o variables en caso de que dichas combinaciones den como resultado compuestos estables.

35 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

40 Como se usa en el presente documento, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos divulgados en donde el compuesto parental se modifica preparando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico e isetiónico y similares.

50 Pueden sintetizarse las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos; en general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Allen, L. V., Jr., ed.; *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22ª edición, Pharmaceutical Press, Londres, RU (2012).

60 Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convertirá *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula I). En la técnica se conocen bien diversas formas de profármacos. Para ejemplos de tales derivados de profármaco, véase:

- 65 a) Bundgaard, H., ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985) y Widder, K. et al., ed., *Methods in Enzymology*, 112: 309-396, Academic Press (1985);
 b) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", *A Textbook of Drug Design and Development*, págs. 113-191, Krosgaard-Larsen, P. et al., ed., Harwood Academic Publishers (1991);
 c) Bundgaard, H., *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 8:1-38 (1992);

- d) Bundgaard, H. et al., *J. Pharm. Sci.*, 77:285 (1988);
 e) Kakeya, N. et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32:692 (1984);
 f) Rautio, J. et al., *Nature Rev. Drug Discovery*, 7:255-270 (2008), y
 g) Rautio, J., ed., *Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry)*, vol. 47, Wiley-VCH (2011).

5

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para producir los compuestos de fórmula I en sí mismos. Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse administración parenteral cuando el éster es activo por sí mismo o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula I incluyen alquilo C₁₋₆, alquilbencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanoiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloioximetilo o propionioximetilo), alcocarboniloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo), y otros ésteres fisiológicamente utilizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de penicilina y cefalosporina. Tales ésteres pueden prepararse por técnicas convencionales conocidas en la técnica.

10

15

La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F. D., ed., *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, R. U. (Segunda edición, reproducido en 2006); Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology*, VCHA y Wiley-VCH, Zürich, Suiza (2003); Wermuth, C. G., ed., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Tercera Edición, Academic Press, San Diego, CA (2008).

20

La presente invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los compuestos precursores, los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero números másicos diferentes. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio, los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Pueden prepararse compuestos marcados isotópicamente de la invención generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo.

30

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorpora una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en la materia o por procesos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. El solvato puede comprender una cantidad tanto estequiométrica como no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

35

40

Las abreviaturas como se usan en el presente documento, se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o min, "h" para hora o h, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "kpa, (psi)" para kilopascal (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "ac" para "acuoso", "sat." para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "EM" o "Espec. Masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para cromatografía líquida y espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "[M-H]" para masa precursora menos un protón, "HPLC FI" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía nuclear de efecto Overhauser, "¹H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para doblete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son denominaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.

50

55

60

65

Me	metilo
Et	etilo
Pr	propilo
i-Pr	isopropilo
Bu	butilo
i-Bu	isobutilo
t-Bu	terc- butilo
Ph	fenilo
Bn	bencilo
Hex	hexanos
MeOH	metanol

	EtOH	etanol
	i-PrOH o IPA	isopropanol
	AcOH o HOAc	ácido acético
	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butillitio
5	<i>s</i> -BuLi	<i>sec</i> -butillitio
	<i>t</i> -BuLi	<i>terc</i> -butillitio
	<i>n</i> -Bu ₄ NI	yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	BH ₃ ·THF	complejo borano-tetrahidrofurano
	DIBALH o DIBAL-H	hidruro de diisobutil aluminio
10	CDCl ₃	deutero-cloroforno
	CHCl ₃	cloroforno
	(COCl) ₂	cloruro de oxalilo
	ADNc	ADN complementario
	DEAD	azodicarboxilato de dietilo
15	DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	DMSO-d ₆	hexadeutero-dimetilsulfóxido
20	EDC o EDCI	clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
	EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
	EtOAc	acetato de etilo
	Et ₂ O	éter dietílico
	AgOTf	trifluorometanosulfonato de plata
25	Boc	<i>terc</i> -butiloxicarbonilo
	CH ₂ Cl ₂ o DCM	diclorometano
	CH ₃ CN o MeCN	Acetonitrilo
	Catalizador de Grubbs II	(1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2 imidazolidinilideno) dicloro(fenilmetileno)(triciclohexilfosfina) rutenio
30	HCl	ácido clorhídrico
	HOBT	hidroxibenzotriazol
	H ₂ SO ₄	ácido sulfúrico
	K ₂ CO ₃	carbonato potásico
	KCN	cianuro potásico
35	KOAc	acetato potásico
	KOH	hidróxido potásico
	KO- <i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butóxido potásico
	LiOH o LiOH·H ₂ O	hidróxido de litio o hidrato de hidróxido de litio
	LiCl	cloruro de litio
40	LiAlH ₄ o LAH	hidruro de litio y aluminio
	mCPBA o m-CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
	MgSO ₄	sulfato de magnesio
	Ms	metanosulfonato
	MsCl	cloruro de metanosulfonilo
45	MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
	NaCl	cloruro sódico
	NaCN	cianuro sódico
	NaH	hidruro sódico
	NaHCO ₃	bicarbonato sódico
50	NaI	yoduro sódico
	NaN ₃	azida sódica
	NaOH	hidróxido sódico
	NaOEt	NaOEt = etóxido sódico
	Na ₂ SO ₃	sulfito sódico
55	Na ₂ S ₂ O ₃	tiosulfato sódico
	Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
	NH ₃	amoníaco
	NH ₄ OAc	acetato amónico
	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
60	NH ₄ OH	hidróxido de amonio
	NiCl ₂ ·6H ₂ O	hexahidrato de cloruro de níquel (II)
	Pd/C	paladio sobre carbono
	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	diisopropiletilamina
	Ph ₃ P	trifenilfosfina
65	PPTS	4-toluenosulfonato de piridinio
	SiO ₂	óxido de sílice/gel de sílice

	TEA o Et ₃ N	triethylamina
	Tf	trifluorometanosulfonato
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
5	TMSCHN ₂	(diazometil)trimetilsilano
	<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
	TsCl	cloruro de 4-toluenosulfonilo
	Ts	4-toluenosulfonato
	Triton B	hidróxido de benciltrimetilamonio
10	LG	grupo saliente
	PG	grupo protector

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias formas conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética o por variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o una mezcla de disolventes adecuada para los reactivos y materiales empleados y adecuada para que las transformaciones se lleven a cabo. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la presente invención.

Los nuevos compuestos de la presente invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en la presente sección. También, en la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, se entenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de elaboración, se seleccionan para ser condiciones estándar para esa reacción, que deben ser fácilmente reconocibles por un experto en la técnica. Las restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la técnica y entonces deben usarse métodos alternativos.

SÍNTESIS

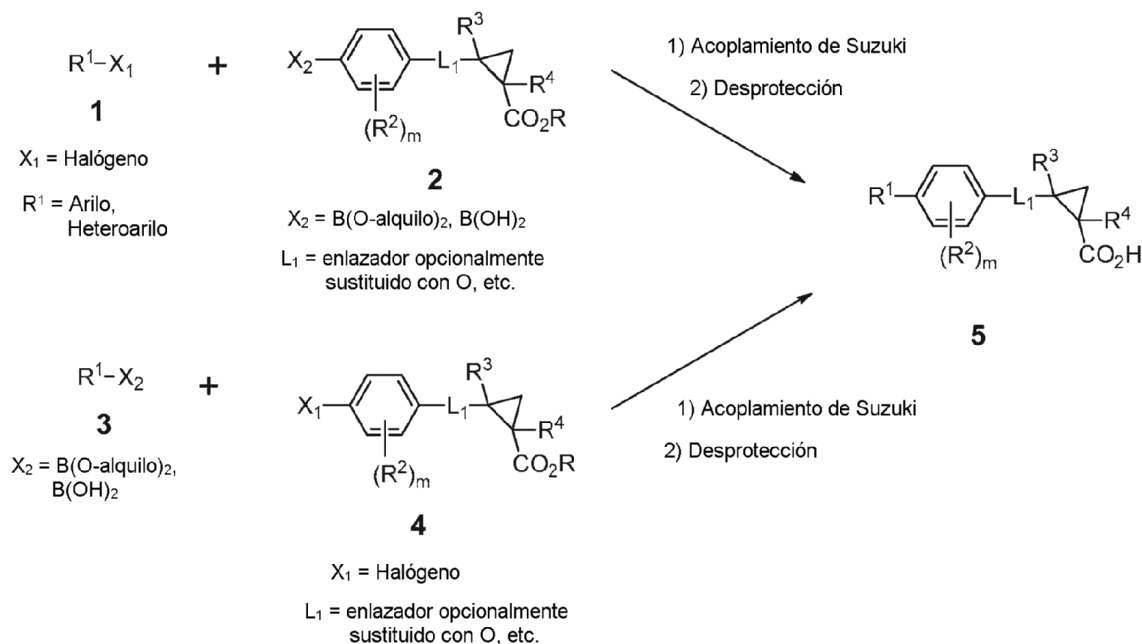
Pueden prepararse los compuestos de Fórmula (I) mediante los procesos a modo de ejemplo descritos en los siguientes esquemas y ejemplos funcionales, así como en procedimientos relevantes publicados en la literatura que son usados por un experto en la materia. Los reactivos y procedimientos a modo de ejemplo para estas reacciones aparecen a partir de ahora en el presente documento y en los ejemplos de trabajo. La protección y la desprotección en los procesos que siguen pueden llevarse a cabo por procedimientos habitualmente conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Wuts, P. G. M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4ª Edición, Wiley (2007)). Se encuentran métodos generales de síntesis orgánica y transformación de grupos funcionales en: Trost, B. M. et al., ed., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, Nueva York, NY (1991); Smith, M. B. et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6ª edición, Wiley & Sons, Nueva York, NY (2007); Katritzky, A. R. et al., ed., *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II*, segunda edición, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nueva York, NY (1999) y las referencias en los mismos.

Los compuestos representativos de esta invención pueden prepararse como se muestra en el Esquema 1. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura catalizado por paladio (por ejemplo, *Chem. Soc. Rev.*, 43:412 (2014)) de haluro de aril/heteroarilo **1** y un ácido borónico o arilo α,β -ciclopropil éster sustituido con boronato **2**, seguido de desprotección de éster, proporciona el biaril α,β -ciclopropil éster deseado **5**. Como alternativa, el acoplamiento de Suzuki-Miyaura del boronato de aril/heteroarilo correspondiente o ácido borónico **3** y un aril α,β -ciclopropil éster halo-sustituido **4**, seguido de desprotección de éster, también proporciona el ácido de biarilo α,β -ciclopropilo deseado **5**.

En casos en los que los ácidos borónicos o boronatos adecuados no están disponibles en el mercado, puede adoptarse una modificación a este enfoque en la que el haluro de arilo se somete a un acoplamiento mediado por paladio con una especie de diboro, tal como bis(pinacolato)diboro o bis(neopentilglicolato)diboro para proporcionar los intermedios de 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano o el 5,5-dimetil-[1,3,2]dioxaborolano correspondientes usando el método de Ishiyama, T. et al. (*J. Org. Chem.*, 60(23):7508-7510 (1995)). Como alternativa, este mismo intermedio puede prepararse por reacción del haluro intermedio con el dialcoxihidrobórano correspondiente como se describe por Murata et al. (*J. Org. Chem.*, 62(19):6458-6459 (1997)). Los intermedios de pinacolato de boro pueden usarse en lugar de ácidos borónicos para acoplar los haluros de arilo/heteroarilo o triflatos o el intermedio de pinacolato de boro a los ácidos borónicos. Como alternativa, los ácidos borónicos correspondientes pueden prepararse mediante intercambio de metal-halógeno del haluro de arilo/heteroarilo, inactivando con un reactivo de trioxiborato y tratamiento acuoso para proporcionar los ácidos borónicos (Miyaura, N. et al., *Chem. Rev.*, 95:2457 (1995)).

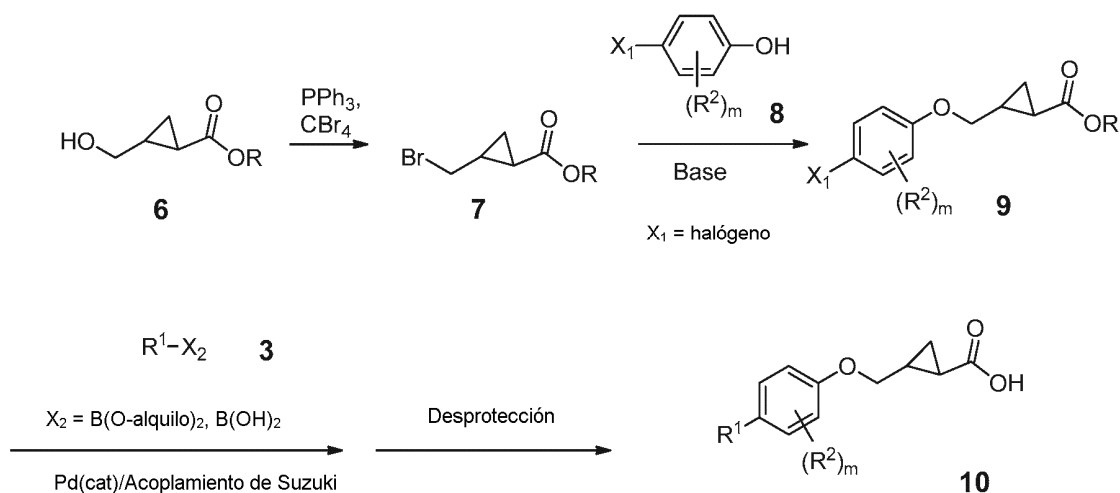
También se ha observado que el ámbito de la síntesis intermedia puede extenderse adicionalmente al uso de metodología de acoplamiento de Suzuki-Miyaura, puesto que los triflatos o haluros de arilo precursores descritos anteriormente también son precursores para metodologías de acoplamiento cruzado de tipo Stille, Negishi, Hiyama y Kumada (Tsuji, J., *Transition Metal Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons (2000); Tsuji, J., *Palladium Reagents and Catalysts: Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons (1996)).

Esquema 1



La síntesis de ácidos de fenoxi α,β -ciclopropilo **10** se indica en el Esquema 2. La bromación del alcohol **6** (por ejemplo, con PPh_3 y CBr_4) proporciona el bromuro **7**. El desplazamiento nucleófilo del bromuro **7** con fenol sustituido con halo **8** da el α,β -ciclopropil éster **9**. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura del haluro de arilo **9** con un ácido/boronato aril/heteroaril borónico **3** proporciona el biaril éster deseado, que se desprotona para dar los ácidos de fenoxi α,β -ciclopropilo **10** deseados.

Esquema 2



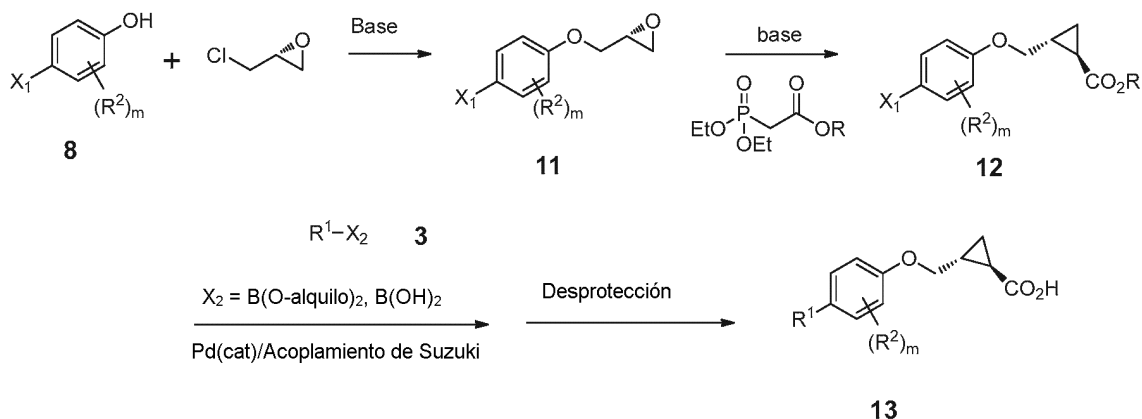
15

El Esquema 3 muestra la síntesis de ácidos de trans α,β -ciclopropilo **13**. El desplazamiento nucleófilo de epiclorohidrina con el fenol **8** proporciona el epóxido **11**. La reacción del epóxido **11** con un reactivo de fosfonato-éster (por ejemplo, 2-(dietoxifosforil) acetato de metilo) en presencia de una base (por ejemplo, *Org. Process Res. Dev.*, 6:618 (2002) y *Org. Biomol. Chem.*, 10:6987 (2012)) proporciona el trans α,β -ciclopropil éster **12**. Después, el ciclopropil éster de haloarilo **12** se somete a una reacción de Suzuki-Miyaura con un derivado de ácido aril/heteroaril

20

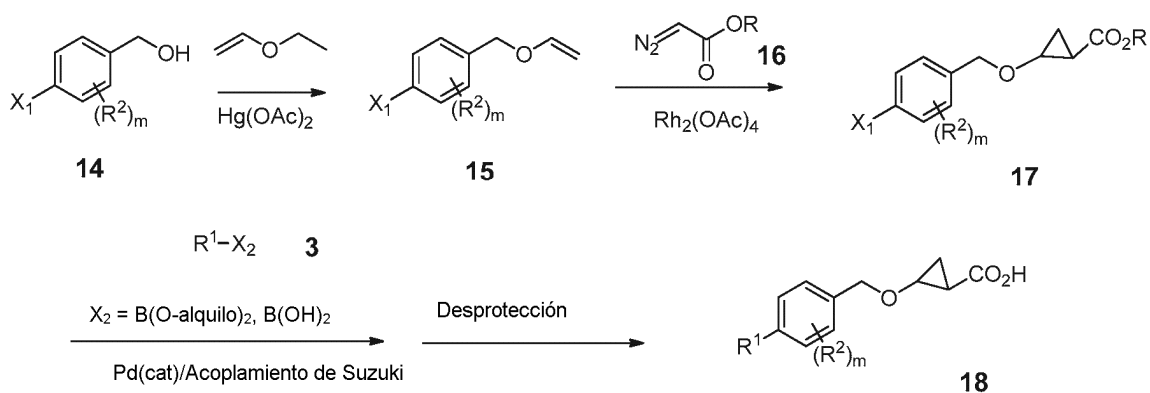
borónico **3** de acuerdo con el Esquema 1, seguido de desprotección para dar el ácido de trans α,β -ciclopropilo **13** deseado. Debe indicarse que la ruta sintética indicada en el Esquema 3 puede proporcionar ambos enantiómeros de ácido de α,β -ciclopropilo **13** a través del uso del enantiómero de epiclorohidrina adecuado.

Esquema 3



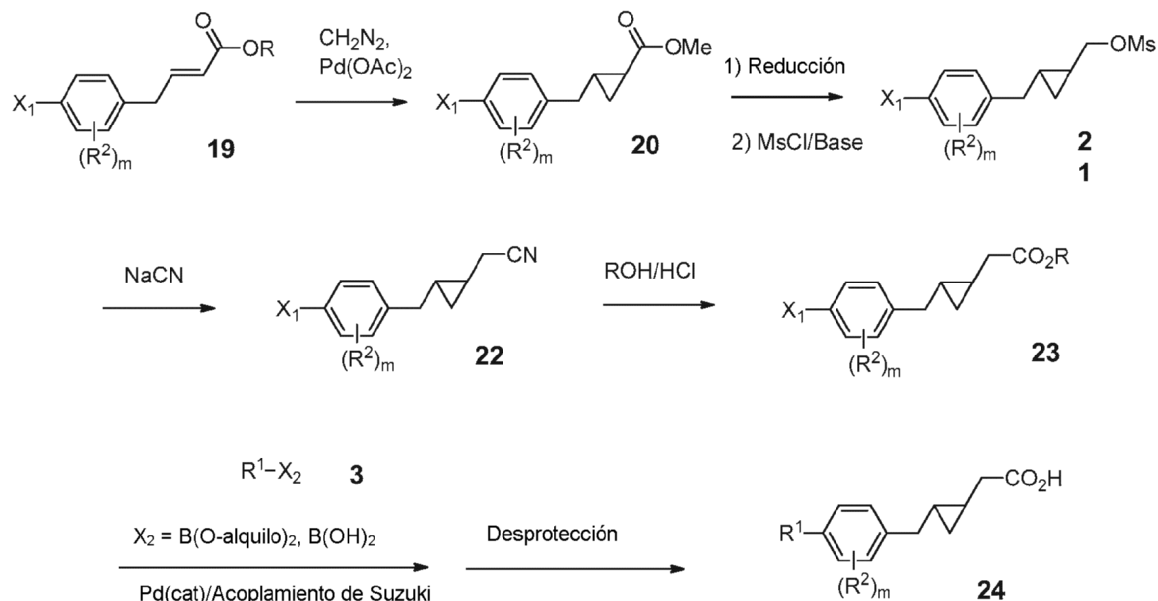
- 5 El Esquema 4 muestra la síntesis de ácidos de 2-alcóxido α,β -ciclopropilo **18**. El vinil éter **15** puede obtenerse haciendo reaccionar el 4-halo-aril alcohol **14** con etil vinil éter en presencia de $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ (*J. Am. Chem. Soc.*, 115:3909-3917 (1993)). La ciclopropanación catalizada por $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ de la olefina **15** con diazo éster **16** (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14:3103-3107 (2004)) proporciona el 2-oxi α,β -ciclopropil éster **17**. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura de **17** con un derivado de ácido aril/heteroaril borónico adecuado **3** de acuerdo con el Esquema 1, seguido de desprotección de éster proporciona los ácidos de 2-alcóxido α,β -ciclopropilo **18** deseados.

Esquema 4



- 15 El Esquema 5 muestra la síntesis de los ácidos de β,γ -ciclopropilo **24**. La ciclopropanación mediada por paladio (*Tetrahedron Lett.*, 1465-1466 (1972)) del éster α,β -insaturado **19** (obtenido a partir de la reacción de Horner-Emmons del aril acetaldehído correspondiente) proporciona el α,β -ciclopropil éster **20**. La reducción del éster **20** en el alcohol correspondiente, seguido de mesilación da el mesilato **21**. El desplazamiento del mesilato **21** con NaCN proporciona el cianuro **22**, que se somete a hidrólisis mediada por ácido con un alcohol adecuado para dar el α,β -ciclopropil éster **23**. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura de **23** con un derivado de ácido aril/heteroaril borónico adecuado **3** de acuerdo con el Esquema 1m seguido de desprotección de éster proporciona los ácidos de β,γ -ciclopropilo **24** deseados.

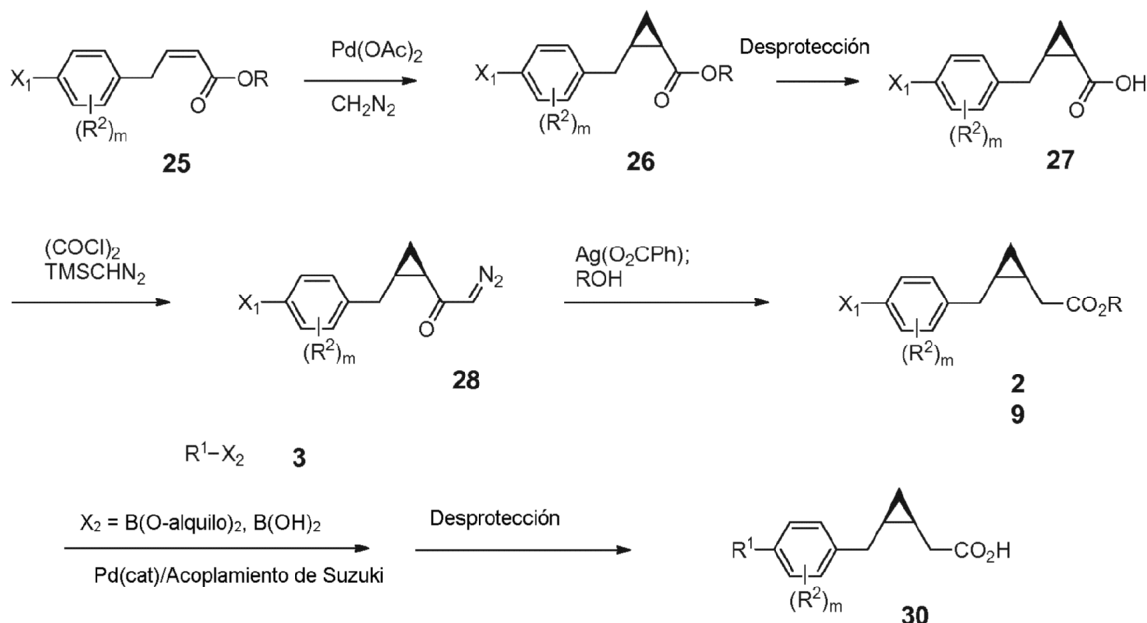
Esquema 5



El Esquema 6 muestra la síntesis de ácidos de cis-β,γ-ciclopropilo **30**. Los Z-alqueni ésteres **25** se sintetizan a partir de los 4-haloaril acetaldehídos correspondientes por reacción con $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{POCH}_2\text{CO}_2\text{R}$ (*Tetrahedron Lett.*, 24:4405 (1983)). La ciclopropanación mediada por paladio (*Tetrahedron Lett.*, 1465-1466 (1972)) del éster Z-α,β-insaturado **26** proporciona el ciclopropil éster **26**, que se desprotege para dar el ácido **27**. La homologación de Amdt-Eistert (*Chem. Ber.*, 60:1364 (1927)) del ácido **27** mediante la α-diazo-cetona **28** (a través de la reacción de cloruro de ácido de **27** con TMS-diazometano) proporciona el β,γ-ciclopropil éster **29**. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura de **29** con un derivado de ácido aril/heteroaril borónico adecuado **3** de acuerdo con el Esquema 1, seguido de desprotección de éster proporciona los ácidos de cis-β,γ-ciclopropilo adecuados **30**.

10

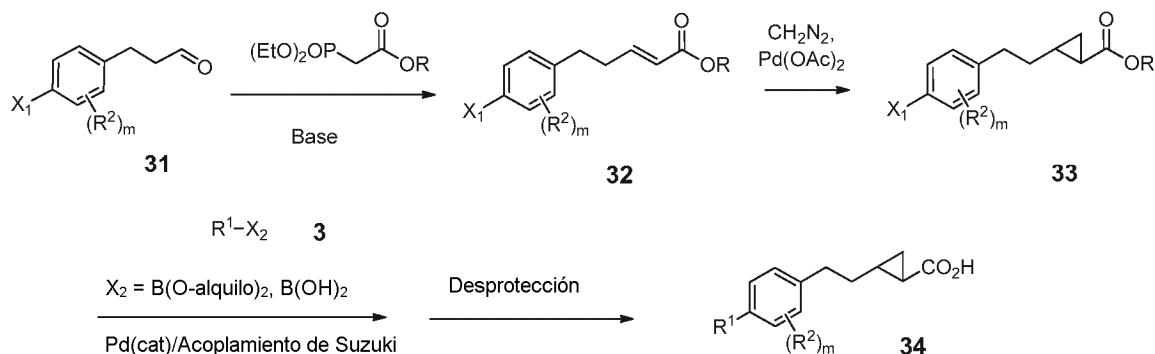
Esquema 6



El Esquema 7 muestra la síntesis de ácidos de fenilalquil α,β-ciclopropilo **34**. La reacción de Horner-Wadsworth-Emmons del 4-haloaril propionaldehído **31** proporciona el éster trans-α,β-insaturado **32**. La ciclopropanación mediada por paladio (*Tetrahedron Lett.*, 1465-1466 (1972)) de **32** da el α,β-ciclopropil éster **33**. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura de **33** con un derivado de ácido aril/heteroaril borónico adecuado de acuerdo con el Esquema 1, seguido de desprotección de éster proporciona los ácidos de α,β-ciclopropilo **34** deseados.

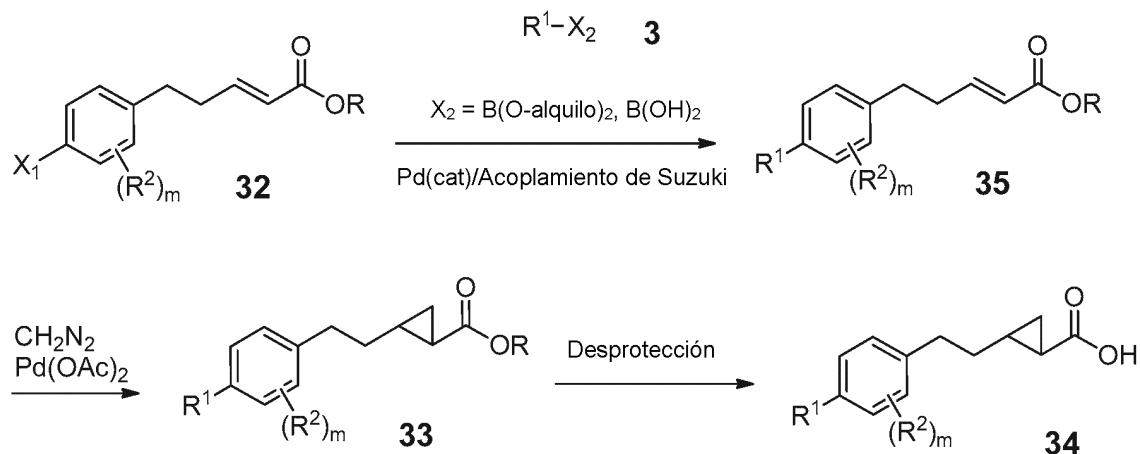
15

Esquema 7



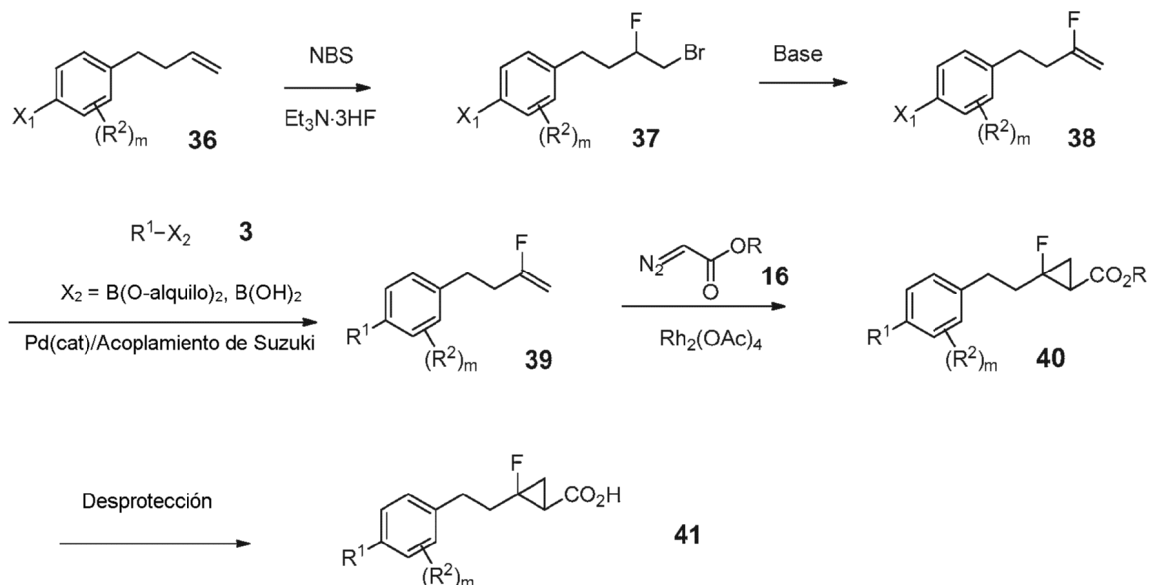
Una síntesis alternativa de ácidos de α,β -ciclopropilo **34** se indica en el Esquema 8. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura de **33** con un derivado de ácido aril/heteroaril borónico adecuado **3** de acuerdo con el Esquema 1 da el biaril éster **35**. La ciclopropanación mediada por paladio (*Tetrahedron Lett.*, 1465-1466 (1972)) de éster α,β -insaturado **35** da un α,β -ciclopropil éster **33**, seguido de desprotección de éster para proporcionar ácidos de α,β -ciclopropilo **34**.

Esquema 8



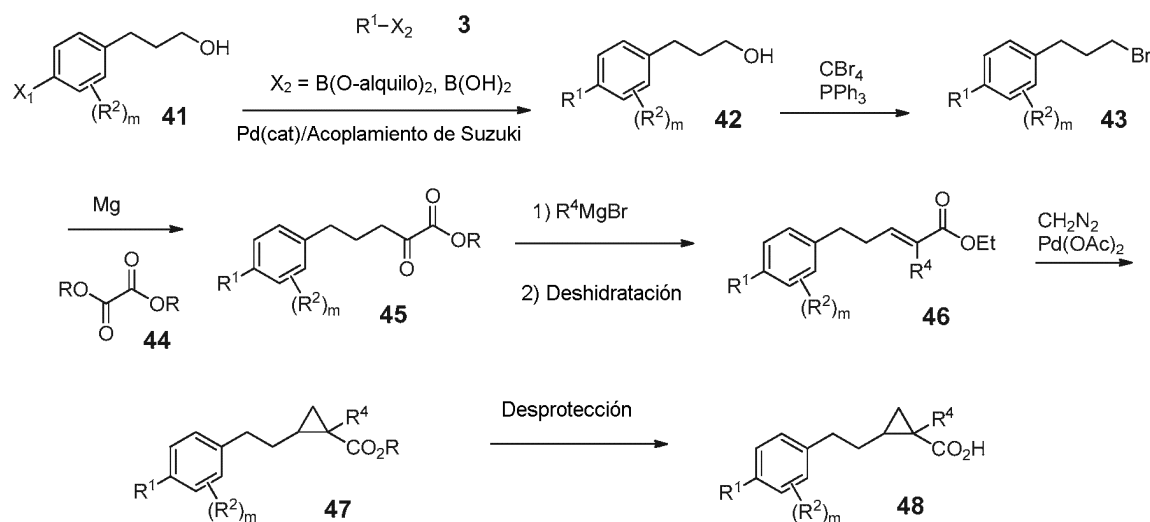
El Esquema 9 muestra la síntesis de ácidos 2-fluoro-ciclopropanocarboxílicos **41** (por ejemplo, *Synthesis*, 10:1479 (2000)). El bromuro de 4-halo-bencilo se acopla con cloruro de alil magnesio (por ejemplo, el documento WO 2008/001134, p. 73) para dar el aril buteno **36**. La bromofluoración (NBS y $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HF}$, por ejemplo, *Synthesis*, 10:1479 (2000)) del aril buteno **36** proporciona el fluoruro de bromo **37**, que se somete a eliminación para dar la fluoro-olefina **38**. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura del haluro de fluoro-olefina arilo **38** con un derivado de ácido aril/heteroaril borónico adecuado **3** de acuerdo con el Esquema 1 da la biaril fluoro-olefina **39**. La ciclopropanación mediada por rodio de **39** con el α -diazooéster **16** da el α,β -ciclopropil éster **40**. La desprotección del éster **45** proporciona los ácidos 2-fluoro-ciclopropanocarboxílicos deseados **41**.

Esquema 9



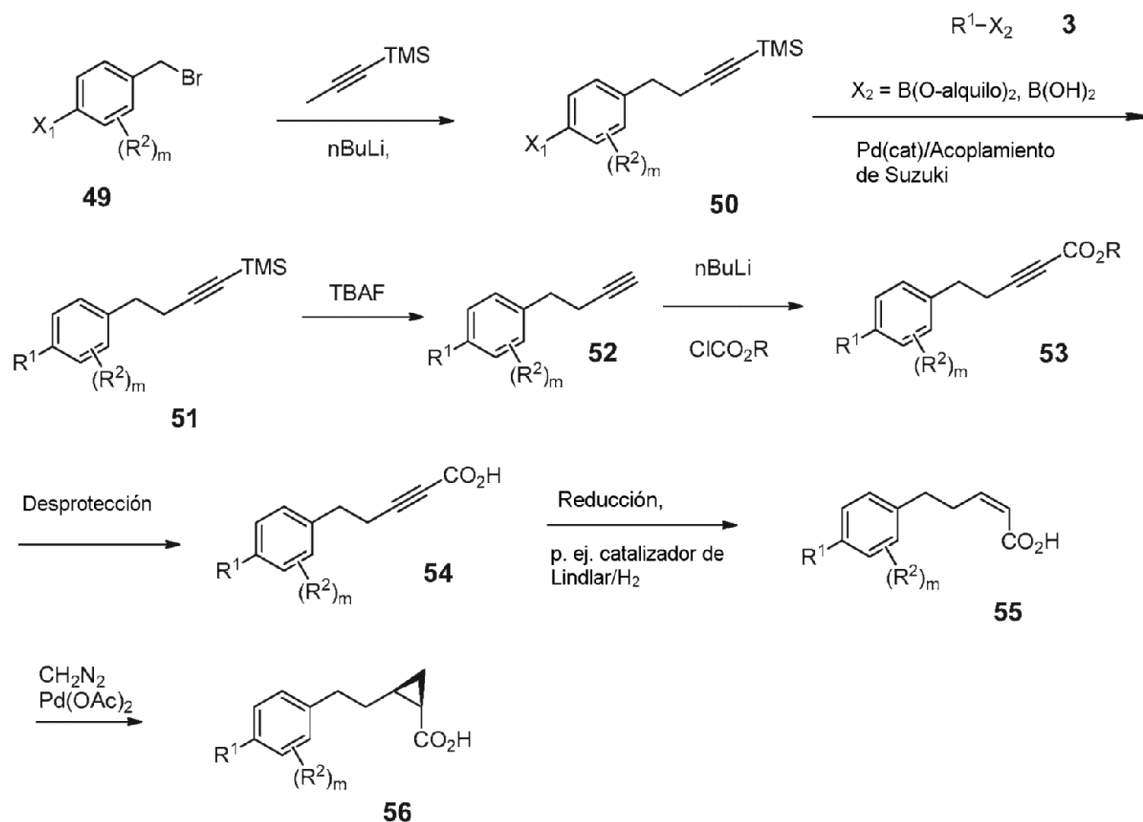
El Esquema 10 muestra la síntesis de ácidos α -metil- α,β -ciclopropanocarboxílicos **48**. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura de 4-halo-aryl propanol **41** con un derivado de ácido aril/heteroaril borónico adecuado **3** de acuerdo con el Esquema 1 da el biaril alcohol **42**, que se convierte en el bromuro **43** (por ejemplo, PPh_3 y CBr_4). La formación del reactivo de Grignard del bromuro **43** con Mg, seguido de reacción con un éster de oxalato **44** proporciona el α -ceto-éster **45**. La adición preferencial de un reactivo de Grignard a la cetona de **45**, seguido de eliminación del alcohol resultante da el éster α,β -insaturado **46**. La ciclopropanación mediada por paladio (*Tetrahedron Lett.*, 1465-1466 (1972)) de **46** da el α,β -ciclopropil éster **47** correspondiente. La desprotección del éster **54** proporciona los ácidos α -metil- α,β -ciclopropanocarboxílicos **48**.

Esquema 10



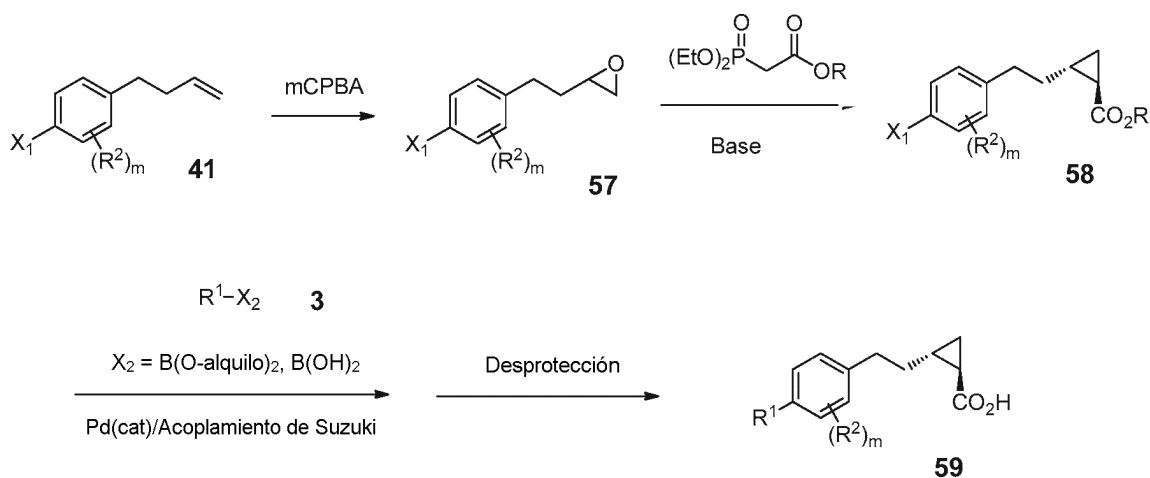
El Esquema 11 muestra la síntesis de los ácidos *cis*- α,β -ciclopropanocarboxílicos **56**. La desprotonación (por ejemplo, *n*-BuLi) de trimetil(prop-1-in-1-il)silano, seguido de alquilación con bromuro de 4-halobencilo **49** proporciona el ariletil alquino **50**. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura del 4-halo-aryl alquino **50** con un derivado de ácido aril/heteroaril borónico adecuado **3** de acuerdo con el Esquema 1 da el biaril alquino **51**. La retirada del grupo protector de sililo de **51** (por ejemplo, Bu_4NF) da el alquino **52**, que se desprotona y se hace reaccionar con un cloroformiato adecuado para dar el éster de biaril alquino **53**. La desprotección del éster **53** proporciona el ácido de alquino **54**. La reducción estereoselectiva del ácido de alquino **54** (por ejemplo, hidrogenación con catalizador de Lindlar) da el ácido *Z*- α,β -insaturado **55**. La ciclopropanación mediada por paladio (*Tetrahedron Lett.*, 1465-1466 (1972)) del ácido *Z*- α,β -insaturado **55** da los ácidos de *cis*- α,β -ciclopropilo **56** deseados.

Esquema 11



El Esquema 12 muestra una síntesis estereoselectiva de los ácidos de trans α,β -ciclopropilo **59**. La epoxidación de la olefina **41** (por ejemplo, mCPBA) da el epóxido **57**. La reacción del epóxido **57** con el éster de fosfonato adecuado, por ejemplo, 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo en presencia de base (por ejemplo, *Org. Process Res. Dev.*, 6:618 (2002) y *Org. Biomol. Chem.*, 10:6987 (2012)) proporciona el éster de ciclopropilo **58**. El acoplamiento de Suzuki-Miyaura del éster de 4-halo-arilo ciclopropilo **58** con un derivado de ácido aril/heteroaril borónico adecuado **3** de acuerdo con el Esquema 1, seguido de desprotección de éster, da los ácidos de trans biaril α,β -ciclopropilo **59**.

Esquema 12



10

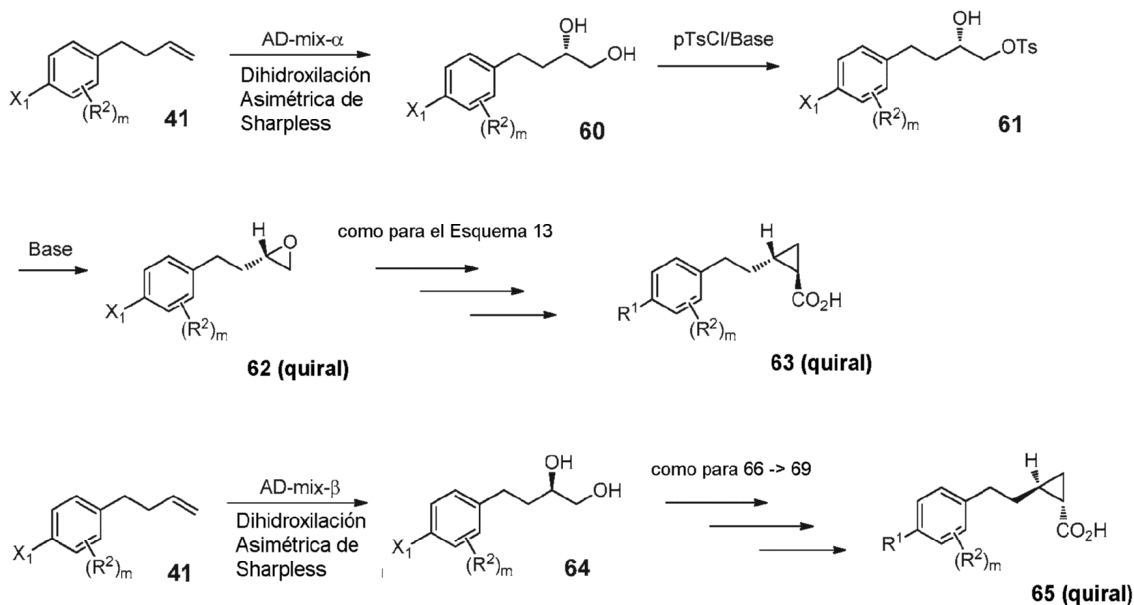
El Esquema 13 muestra la síntesis asimétrica de los ácidos de α,β -ciclopropilo **63** y **65**. La dihidroxilación asimétrica de Sharpless (por ejemplo, *Organic Reactions*, 66:109-625 (2005)) del alqueno **41** usando AD-mix- α ($(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ como ligando) proporciona preferencialmente el (S) diol **60**. La reacción preferencial del diol **60** con cloruro de p-toluenosulfonilo (1 equivalente) en el alcohol primario proporciona el mono-tosilato **61**, que se somete a

15

desplazamiento intramolecular de SN2 para dar el (S)-epóxido **62** tras tratamiento con una base adecuada. La conversión del (S)-epóxido **62** usando la misma secuencia que para la conversión del epóxido **57** en el ácido de α,β -ciclopropilo **58** (Esquema 12) proporciona los ácidos de (1*R*,2*R*)-2-(4-*aril*-fenil)ciclopropano **63**. La síntesis de los ácidos de (1*S*,2*S*)-2-(4-*aril*-fenil)ciclopropano isoméricos correspondientes **65** se consigue realizando la

5 dihidroxilación asimétrica de Sharpless (por ejemplo, *Organic Reactions*, 66:109-625 (2005)) del fenil buteno **41** con AD-mix- β [(DHQD)₂PHAL como ligando] que proporciona preferencialmente le (R)-diol **64**. Después, el diol **64** se convierte en los ácidos de (1*S*,2*S*)-2-(4-*aril*-fenil)ciclopropano **65** usando la misma secuencia que para la síntesis de los ácidos de ciclopropano **63** a partir del (S)-diol **62**.

Esquema 13



10

IV. BIOLOGÍA

La diabetes mellitus es una enfermedad grave que afecta a más de 100 millones de personas en todo el mundo. Se diagnostica como un grupo de trastornos caracterizados por anomalías en la homeostasis de la glucosa, que da como resultado una glucosa en sangre elevada. La diabetes es un síndrome con componentes metabólicos, vasculares y neuropáticos interrelacionados. La anomalía metabólica se caracteriza generalmente por hiperglucemia y alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas causadas por la secreción de insulina ausente o reducida y / o una secreción ineficaz de insulina. El síndrome vascular consiste en anomalías en los vasos sanguíneos que conducen a complicaciones cardiovasculares, retinianas y renales. Las anomalías en los sistemas nerviosos autónomo y periférico también son parte del síndrome diabético. Sorprendentemente, la diabetes es la cuarta causa principal de muerte global por enfermedad, la principal causa de insuficiencia renal en los países desarrollados, la principal causa de pérdida de visión en países industrializados, y tiene el mayor aumento de la prevalencia en los países en vías de desarrollo.

25 La diabetes de tipo 2, que representa el 90 % de los casos de diabetes, se caracteriza por una resistencia a la insulina creciente asociada con una secreción de insulina inadecuada después de un periodo de hiperinsulinemia compensatoria. Los motivos del fallo secundario de las células β no se conocen completamente. Se ha teorizado el daño adquirido o el agotamiento de los islotes pancreáticos y/o factores genéticos que producen susceptibilidad a la insuficiencia secretora de los islotes.

30 Recientemente, se ha indicado que cinco GPCR (FFAR1 (GPR40), FFAR2 (GPR43), FFAR3 (GPR41), GPR84 y GPR120) reconocen los ácidos grasos libres, FFAR1, reconoce ácidos grasos de cadena media-larga como el ácido palmítico y el ácido linoleico. FFAR2 y FFAR3 reconocen ácidos grasos de cadena corta como el acetato y butirato, mientras que GPR84 reconoce ácidos grasos de cadena media como el ácido láurico. GPR120 reconoce ácidos grasos de cadena larga, especialmente EPA y DHA (Im, *Progress in Lipid Research*, 51:232-237 (2012)). GPR120 se ha detectado en macrófagos, células dendríticas, adipocitos, células claras en el epitelio bronquiolo y células L enteroendocrinas en el colon (Miyauchi y col., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.*, 379:427-434 (2009)). Se investigó el mecanismo antiinflamatorio de los ácidos grasos omega-3 que utilizan ratones defectivos para GPR120 (Oh y col., *Cell*, 142:687-698 (2010)). Sugirieron que la activación de GPR120 por DHA interacciona con TAB1 a través de la b-arrestina-2, y que esta interacción interrumpe la activación de TAK1 por LPS o TNF-alfa, suprimiendo las respuestas inflamatorias a través de NF- κ B y JNK en macrófagos y células dendríticas (Oh y col., *Cell*, 142:687-698 (2010)). Además, se demostró que la activación de GPR120 aumenta la captación de glucosa inducida por la insulina en los tejidos adiposos a través de las proteínas Gq / 11 y la PI 3-quinasa.

40

De manera similar, los ratones deficientes en GPR120 alimentados con una dieta rica en grasas desarrollan obesidad, intolerancia a la glucosa e hígado graso con disminución de la diferenciación de adipocitos y lipogénesis y lipogénesis hepática mejorada (Ichimura y col., *Nature*, 483(7389):350-354 (2012)). Se demostró que la resistencia a la insulina en dichos ratones estaba asociada con la reducción de la señalización de la insulina y mayor inflamación en el tejido adiposo. En seres humanos, la expresión de GPR120 en el tejido adiposo demostró ser significativamente mayor en los individuos obesos que en los controles magros. La secuenciación del gen de GPR120 en sujetos obesos reveló una mutación perjudicial no sinónima (pR270H) que inhibe la actividad de señalización de GPR120. Adicionalmente, la variante p.R270H se asoció con un mayor riesgo de obesidad en poblaciones europeas.

Dado el aumento en todo el planeta de la población de pacientes afectada por diabetes de tipo 2, existe necesidad de terapias novedosas que sean eficaces con mínimos acontecimientos adversos. Para disminuir la carga médica de la diabetes de tipo 2 a través de un control glicémico mejorado, en el presente documento se han investigado los compuestos moduladores de GPR120 de la presente invención para determinar su capacidad para aumentar la tolerancia a la glucosa, así como su combinación potencial con una amplia gama de fármacos antidiabéticos.

El término "modulador" se refiere a un compuesto químico con capacidad de mejorar (por ejemplo, actividad "agonista") o mejorar parcialmente (por ejemplo, actividad "agonista parcial") o inhibir (por ejemplo, actividad "antagonista" o actividad "agonista inversa") una propiedad funcional de la actividad biológica o el proceso (por ejemplo, la actividad enzimática o la unión al receptor); dicha potenciación o inhibición puede ser contingente con la aparición de un evento específico, tal como la activación de una ruta de transducción de la señal, internalización del receptor, y/o se puede manifestar solamente en algunos tipos de células.

También es deseable y preferente hallar compuestos con características ventajosas y mejoradas en comparación con los agentes antidiabéticos conocidos, en una o más de las siguientes categorías que se proporcionan como ejemplos y no pretenden ser limitantes: (a) propiedades farmacocinéticas, incluyendo biodisponibilidad oral, semivida y eliminación; (b) propiedades farmacéuticas; (c) necesidades de dosificación; (d) factores que reducen las características de la concentración sanguínea del fármaco de pico a valle; (e) factores que aumentan la concentración de fármaco activo en el receptor; (f) factores que reducen la posibilidad de interacciones clínicas entre fármacos; (g) factores que reducen el potencial de efectos secundarios adversos, incluyendo selectividad frente a otras dianas biológicas; y (h) índice terapéutico mejorado con menos propensión a la hipoglucemia.

Como se usa en el presente documento, el término "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a cualquier organismo humano o no humano que podría beneficiarse potencialmente del tratamiento con un modulador de GPR120. Los sujetos ilustrativos incluyen seres humanos de cualquier edad con factores de riesgo de enfermedad metabólica. Los factores de riesgo habituales incluyen, pero sin limitación, edad, sexo, el peso, los antecedentes familiares o los signos de resistencia a la insulina, tales como acantosis nigricans, hipertensión, dislipidemia, o síndrome del ovario poliquístico (PCOS).

Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado de enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluyen: (a) inhibir el estado de la enfermedad, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar el estado de la enfermedad, es decir, provocar la regresión de la patología.

Como se usa en el presente documento, "profilaxis" o "prevención" cubren el tratamiento preventivo de un estado subclínico de la enfermedad en un mamífero, particularmente en un ser humano, dirigidas a la probabilidad de la aparición de una patología clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva basado en factores que se conocen que aumentan el riesgo de padecer un estado clínico de la enfermedad para la población general. Las terapias de "profilaxis" pueden dividirse en (a) prevención primaria y (b) prevención secundaria. La prevención primaria se define como el tratamiento en un sujeto que aún no ha presentado una patología clínica, mientras que la prevención secundaria se define como prevenir una segunda aparición de la misma patología clínica, o una similar.

Como se usa en el presente documento, "reducción del riesgo" abarca terapias que reducen la incidencia del desarrollo de una patología clínica. Como tal, las terapias de prevención primaria y secundaria son ejemplos de reducción del riesgo.

Se pretende que "cantidad terapéuticamente eficaz" incluya una cantidad de un compuesto de la presente invención que sea eficaz cuando se administra sola o en combinación para modular GPR120 y/o prevenir o tratar los trastornos enumerados en el presente documento. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto preventivo o terapéutico, ya se administren en combinación, en serie o de manera simultánea.

La actividad de GPC120 se controló midiendo la fosforilación de ERK (pERK), dado que se sabe que los receptores de proteína G activan la cascada de señalización de ERK directamente o mediante el reclutamiento de la arrestina que sirve de armazón para los acontecimientos de señalización aguas abajo. Las moléculas que activaron GPR120 con suficiente potencia y eficacia en el ensayo pERK que también poseían propiedades farmacocinéticas deseables

se evaluaron en ratones para determinar la disminución de la glucosa mediante el control de la disposición de una carga de glucosa oral mediante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (oGTT).

Ensayo GPR120 pERK AlphaScreen SureFire

5 Los ensayos ERK fosforilados intracelulares mediados por GPR120 humano y de ratón también se establecieron utilizando células CHO12 transfectadas de forma estable con la forma corta del receptor GPR120 humano o de ratón. Las células se cultivaron en medio de crecimiento consistente en medio F-12 (Invitrogen n.º cat. 11765) con 5 % de carbón/dextrano FBS (Invitrogen n.º cat. 12676-029), 500 µg/ml de GENETICIN® (Life Technologies n.º cat. 10131-027) y 250 µg/ml de ceocina (Invitrogen n.º cat. R250-01). Las células se conservaron criogénicamente a una
10 concentración de 2×10^7 células / ml, en FBS de carbón vegetal / dextrano al 90 % y DMSO al 10 % y se congelaron en nitrógeno líquido en un número de pase bajo.

15 Para el ensayo PERK, 2×10^7 células / ml de células humanas y de ratón criopreservadas se descongelaron rápidamente en un baño de agua a 37 °C y se añadieron a un matraz T-225 que contenía 50 ml de medio de crecimiento. Los matraces se colocaron en una incubadora de cultivo de tejidos durante la noche (37 °C, CO₂ al 5 %). Al día siguiente, las células se recogieron con tripsina (Gibco n.º cat. 25300-054), se resuspendieron en medio de crecimiento que contenía suero y se contaron con un Celómetro y el volumen se ajustó a una concentración de $0,6 \times 10^6$ células / ml. Las células se sembraron en placas de cultivo de tejidos de fondo transparente de 384 pocillos (BD n.º cat. 353962) a 50 µl/pocillo, para una densidad de 30.000 células / pocillo usando un MULTIDROP® y se incubaron durante 16-18 horas (toda la noche) a 37 °C con CO₂ al 5 %. Al día siguiente, las células se privaron de suero en 30 µl de medio F-12 sin suero ni antibióticos durante 2 horas a 37 °C.

25 Los compuestos de ensayo se diluyeron 3 veces en serie 11 puntos en DMSO en una placa de ensayo REMP (Matrix n.º cat. 4307) de Tecan y se transfirieron 5 µl a una placa de fuente ECHO (Labcyte n.º cat. LC-0200). A continuación, las células se estimularon con 50 nl de diluciones de compuestos utilizando un manipulador de líquidos ECHO durante 7 minutos a 37 °C. Los compuestos variaron desde concentraciones de ensayo finales de 33,33 µM a 0,56 nM.

30 A continuación, se vertió el medio y se lisaron las células con 20 µl de tampón de lisis 1X del kit AlphaScreen SureFire Phospho-ERK 1/2 (Perkin Elmer n.º cat. 6760617M). El tampón de lisis se diluyó 5 veces con agua antes de usar. La placa se agitó en un agitador durante 10 minutos, después de lo cual se transfirieron 2 µl a una placa blanca de 384 pocillos (Perkin Elmer n.º cat. 6008289). La mezcla de reactivos de ensayo SureFire se preparó mezclando 60 partes de tampón de reacción, 10 partes de tampón de activación, 1 parte de perlas donantes, 1 parte de perlasceptoras (Perkin Elmer n.º cat. TGRES10K). 3,5 µl / pocillo de esta mezcla de reactivos se añadieron manualmente a la placa con un pipeteador multicanal. Las placas se hicieron girar a 1000 rpm durante 2 minutos, seguido de una incubación protegida contra la luz a temperatura ambiente durante 2 horas. Las placas se leyeron en el lector de placas multilabel Envision compatible con tecnología Alpha utilizando el protocolo AlphaScreen de acuerdo con las especificaciones del fabricante. El efecto agonista de los compuestos se expresó como $100 \times$ (promedio de la muestra-promedio del blanco) / (promedio total-promedio del blanco) donde la muestra es la actividad de luminiscencia en presencia del compuesto
40 de prueba, el blanco es igual a la actividad de luminiscencia en presencia del control de DMSO y el total es la señal inducida por ácido linolénico 50 µM como compuesto de referencia. Los datos de activación para el compuesto experimental para una gama de concentraciones se representaron gráficamente en forma de porcentaje de activación del compuesto experimental (100 % = respuesta máxima). Después de corregir el fondo, se determinaron los valores de CE₅₀. La CE₅₀ se define como la concentración del compuesto experimental que produce el 50 % de la respuesta
45 máxima, y se cuantificó usando la ecuación logística de 4 parámetros para ajustar los datos.

Los ensayos ERK fosforilados intracelulares mediados por GPR120 humano y de ratón también se establecieron utilizando células CHO-K1 transfectadas de forma estable con la forma corta del receptor GPR120 humano o de ratón. Las células se cultivaron en medio de crecimiento consistente en medio F-12 (Invitrogen n.º cat. 11765) con 5 % de carbón/dextrano FBS (Invitrogen n.º cat. 12676-029) y 500 µg/ml de GENETICIN® (Life Technologies n.º cat. 10131-027). Las células se conservaron criogénicamente a una concentración de 3×10^6 células / ml, en 70 % de F-12, 20 % de FBS de carbón vegetal / dextrano y DMSO al 10 %, y se congelaron en nitrógeno líquido a un número de pases bajo.

55 Para el ensayo PERK, 3×10^6 células / ml de células humanas y de ratón criopreservadas se descongelaron rápidamente en un baño de agua a 37 °C y se añadieron a un matraz T-225 que contenía 50 ml de medio de crecimiento. Los matraces se colocaron en una incubadora de cultivo de tejidos durante la noche (37 °C, CO₂ al 5 %). Al día siguiente, las células se recogieron con tripsina (Gibco n.º cat. 25300-054), se resuspendieron en medio de crecimiento que contenía suero y se contaron con un Celómetro y el volumen se ajustó a una concentración de $0,5 \times 10^6$ células / ml. Las células se sembraron en placas de cultivo de tejidos de fondo transparente de 384 pocillos (BD n.º cat. 353962) a 50 µl/pocillo, para una densidad de 25.000 células / pocillo usando un MULTIDROP® y se incubaron durante 16-18 horas (toda la noche) a 37 °C con CO₂ al 5 %. Al día siguiente, las células se lavaron una vez con 50 µl de PBS sin Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ (Gibco n.º cat 14190-036) y se les privó de suero en 25 µl de medio F-12 sin suero ni antibióticos durante 2 horas a 37 °C.

65 Los compuestos de ensayo se diluyeron 3 veces en serie 11 puntos en DMSO en una placa de ensayo REMP (Matrix

ES 2 705 773 T3

n.º cat. 4307) de Tecan y se transfirieron 5 µl a una placa de fuente ECHO (Labcyte n.º cat. LC-0200). A continuación, las células se estimularon con 40 nl de diluciones de compuestos utilizando un manipulador de líquidos ECHO durante 7 minutos a 37 °C. Los compuestos variaron desde concentraciones de ensayo finales de 32 µM a 0,54 nM.

- 5 A continuación, se vertió el medio y se lisaron las células con 20 µl de tampón de lisis 1X del kit AlphaScreen SureFire Phospho-ERK 1/2 (Perkin Elmer n.º cat. 6760617M). El tampón de lisis se diluyó 5 veces con agua antes de usar. La placa se agitó en un agitador durante 10 minutos, después de lo cual se transfirieron 2 µl a una placa blanca de 384 pocillos (Perkin Elmer n.º cat. 6008289). La mezcla de reactivos de ensayo SureFire se preparó mezclando 60 partes de tampón de reacción, 10 partes de tampón de activación, 1 parte de perlas donantes, 1 parte de perlasceptoras
- 10 (Perkin Elmer n.º cat. TGRES10K). 3,5 µl / pocillo de esta mezcla de reactivos se añadieron manualmente a la placa con un pipeteador multicanal. Las placas se hicieron girar a 1000 rpm durante 2 minutos, seguido de una incubación protegida contra la luz a temperatura ambiente durante 2 horas. Las placas se leyeron en el lector de placas multilabel Envision compatible con tecnología Alpha utilizando el protocolo AlphaScreen de acuerdo con las especificaciones del fabricante. El efecto agonista de los compuestos se expresó como 100 x (promedio de la muestra-promedio del blanco)
- 15 / (promedio total-promedio del blanco) donde la muestra es la actividad de luminiscencia en presencia del compuesto de prueba, el blanco es igual a la actividad de luminiscencia en presencia del control de DMSO y el total es la señal inducida por ácido linoléico 50 µM como compuesto de referencia.

- 20 Los datos de activación para el compuesto experimental para una gama de concentraciones se representaron gráficamente en forma de porcentaje de activación del compuesto experimental (100 % = respuesta máxima). Después de corregir el fondo, se determinaron los valores de CE₅₀. La CE₅₀ se define como la concentración del compuesto experimental que produce el 50 % de la respuesta máxima, y se cuantificó usando la ecuación logística de 4 parámetros para ajustar los datos.

- 25 Los ejemplos representados desvelados más adelante se probaron en los ensayos de GPR120 *in vitro* descritos anteriormente y se observó que tenían actividad agonista de GPR120. La Tabla 1 a continuación enumera los valores de CE₅₀ medidos en el ensayo pERK de GPR120 humano para los siguientes Ejemplos.

Número de ejemplo	CE ₅₀ (µM)
1	0,37
2	0,25
3	0,47
4	0,47
5	2,11
6	0,41
7	2,81
8	2,86
9	0,08
10	0,08
11	0,16
12	0,31
13	0,64
14	0,83
15	1,69
16	0,42
17	0,20
18	0,21
19	No activo
20	0,99
21	No activo
22	1,25
23	0,66
24	0,44
25	0,98
26	1,72
27	1,23
30	0,32

ES 2 705 773 T3

31	0,64
32	0,99
33	0,06
34	0,43
35	0,33
36	0,06
37	2,65
38	3,24
39	2,02
40	5,09
41	0,86
42	0,18
43	0,28
44	0,27
45	0,22
46	0,31
47	2,04
48	0,76
49	1,67
50	0,26
51	0,47
52	0,62
53	0,33
54	0,50
55	1,06
56	0,45
57	0,12
58	0,11
59	2,28
60	0,57
61	2,78
62	0,31
63	0,18
64	0,29
65	0,33
66	0,32
67	0,23
68	0,66
69	10,8
70	2,40
71	1,43
72	1,55
73	1,38
74	0,61
75	0,18
76	0,47
77	2,34
78	6,09
79	1,44
80	3,26
81	1,25

ES 2 705 773 T3

82	4,96
83	3,05
84	4,31
85	3,81
86	3,62
87	1,76
88	0,18
89	3,25
90	0,93
91	0,31
92	0,30
93	0,30
94	0,14
95	0,37
96	0,18
97	0,07
98	0,20
99	1,14
100	0,26
101	0,13
102	0,27
103	0,17
104	0,09
105	0,14
106	0,27
107	0,31
108	0,36
109	0,26
110	0,43
111	0,19
112	0,21
113	0,12
114	0,14
115	0,19
116	0,09
117	1,11
118	0,46
119	0,51
120	0,62
121	1,25
122	1,35
123	0,68
124	2,44
125	6,84
126	1,70
127	0,94
128	0,70
129	1,58
130	0,80
131	0,92
132	2,44

133

1,86

Ensayos de GPR120 *in vivo*

1) Prueba de tolerancia oral aguda a la glucosa

5

Los ratones C57BL / 6 se alojaron individualmente y se alimentaron con una dieta estándar para roedores. Aproximadamente a las 11 semanas de edad, después de 5 horas de ayuno, estos ratones se trataron por vía oral con vehículo o compuestos de prueba 60 min antes de una prueba de glucosa (2 g / kg). Los niveles de glucosa en sangre se determinaron a partir de extracciones de sangre de la cola tomadas a -60, 0, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la exposición a la glucosa. El perfil de excursión de glucosa en sangre de t = 0-120 min se usó para calcular un área bajo la curva (AUC) para el tratamiento del compuesto. Esta AUC para el tratamiento compuesto se compara con el tratamiento con vehículo. Por ejemplo, el ejemplo 105 (dosificado a 30 mg / kg) redujo la AUC de glucosa en un 55 % en esta prueba oral de tolerancia a la glucosa.

10

15 2) Prueba de tolerancia a la insulina intraperitoneal aguda

Los ratones C57BL / 6 se alojaron individualmente y se alimentaron con una dieta estándar para roedores. Aproximadamente a las 11 semanas de edad, después de 5 horas de ayuno, se trató a estos ratones por vía oral con vehículo o compuestos de prueba 30 minutos antes de una prueba de insulina (0,1 μ / kg). Los niveles de glucosa en sangre se determinaron a partir de muestras de sangre de la cola tomadas a -30, 0, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos después de la inyección de insulina. El perfil de la fluctuación de la glucosa en sangre de t = 0-120 minutos se usó para calcular un área negativa bajo la curva (AUC) para el tratamiento del compuesto. Esta AUC para el tratamiento compuesto se compara con el tratamiento con vehículo.

20

25 Los compuestos de la presente invención tienen actividad como moduladores de GPR120, y, por lo tanto, pueden usarse en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de GPR120. Mediante la modulación de GPR120, los compuestos de la presente invención pueden emplearse para modular la producción/secreción de insulina y/o hormonas del intestino, tales como GLP-1, GIP, PYY, CCK y amilina.

25

30 En consecuencia, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferentemente, seres humanos, para el tratamiento de diversas dolencias y trastornos, incluyendo, pero sin limitación, tratamiento, prevención o ralentización de la progresión de la diabetes y dolencias relacionadas, complicaciones microvasculares asociadas con la diabetes, complicaciones macrovasculares asociadas con la diabetes, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y las dolencias que lo componen, enfermedades inflamatorias y otras dolencias. Por consiguiente, se cree que los compuestos de la presente invención se pueden usar para prevenir, inhibir o tratar la diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, nefropatía diabética, lesión renal aguda, síndrome cardiorenal, cicatrización retardada de las heridas, aterosclerosis y su secuelas (síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, angina de pecho, enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, isquemia miocárdica, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca), síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, esteatosis hepática, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de HDL, niveles altos de LDL, trastornos lipídicos, lipodistrofia, enfermedades hepáticas, tales como NASH (esteatohepatitis no alcohólica), NAFLD (enfermedad hepática grasa no alcohólica) y cirrosis hepática, y el tratamiento de los efectos secundarios relacionados con la diabetes.

35

40

45

El síndrome metabólico, o "síndrome X", se describe en Ford y col., *J. Am. Med. Assoc.*, 287:356-359 (2002) y Arbeen y col., *Curr. Med. Chem. - Imm., Endoc. & Metab. Agents*, 1:1-24 (2001).

V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, FORMULACIONES Y COMBINACIONES

50

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar para cualquiera de los usos descritos en el presente documento por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las que incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones (incluidas nanosuspensiones, microsuspensiones, dispersiones liofilizadas), jarabes y emulsiones; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, inyección intramuscular o intraesternal, o técnicas de infusión (por ejemplo, como soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, incluida la administración a las membranas nasales, tal como por pulverización por inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; o por vía rectal, tal como en forma de supositorios. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administrarán con un transportador seleccionado dependiendo de la ruta de administración escogida y a la práctica farmacéutica normalizada.

55

60

La frase "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención junto con al menos un vehículo adicional farmacéuticamente aceptable. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a

animales, en particular, mamíferos, incluyendo, es decir, adyuvante, excipiente o vehículo, tales como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores de flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas farmacéuticas.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con un número de factores bien dentro del alcance de los expertos en la materia. Estos incluyen, aunque sin limitación: el tipo y la naturaleza del principio activo que se vaya a formular; el sujeto al cual se vaya a administrar la composición que contiene el principio; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica considerada como objetivo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como diversas formas farmacéuticas sólidas y semisólidas. Dichos vehículos pueden incluir una serie de ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la materia. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados y de los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Allen, L. V., Jr. y col., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (2 volúmenes), 22ª edición, Pharmaceutical Press (2012).

El régimen de dosificación para los compuestos de la presente invención, por supuesto, variará dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, la edad, el sexo, la salud, el estado médico y el peso del destinatario; la naturaleza y el alcance de los síntomas; la clase de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática del paciente y el efecto deseado.

A modo de guía general, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 5000 mg al día, preferentemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1000 mg al día y, de la forma más preferente, entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 250 mg al día. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Los compuestos se administran normalmente mezclados con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente adecuados (denominados colectivamente en el presente documento vehículos farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes, y de forma consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Las formas farmacéuticas (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 2000 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el principio activo estará habitualmente presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1-95 % en peso basado en el peso total de la composición.

Una cápsula típica para administración oral contiene al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se pasa a través de un tamiz de malla 60 y se envasa en una cápsula de gelatina N.º 1.

Se produce una preparación inyectable típica colocando asépticamente al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg) en un vial, liofilizando y sellando asépticamente. Para su uso, el contenido del vial se mezcla con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

La presente invención incluye en su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo o en combinación con un vehículo farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la presente invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos, por ejemplo, un agente antidiabético u otro material farmacéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear solos o combinados con otros moduladores de GPR120 o uno o más agentes terapéuticos adicionales útiles para el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados, que incluyen: agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antiretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes hipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antireestenóticos, agentes antipancréaticos, agentes hipolipemiantes, agentes anorexigénicos, supresores del apetito, tratamientos de la insuficiencia cardíaca, tratamientos para la enfermedad arterial periférica y agentes antiinflamatorios.

En los casos en los que se desee, el compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con uno o

más tipos diferentes de agentes antidiabéticos y/o uno o más tipos diferentes de agentes terapéuticos que se pueden administrar por vía oral en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada o mediante inyección. El otro tipo de agente antidiabético que se puede emplear opcionalmente junto con el modulador del receptor de GPR120 de la presente invención puede ser uno, dos, tres o más agentes antidiabéticos o agentes antihiper glucémicos que pueden administrarse por vía oral en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada o mediante inyección para producir un beneficio farmacológico adicional.

Los agentes antidiabéticos usados en la combinación con el compuesto de la presente invención incluyen, pero sin limitación, secretagogos de la insulina o sensibilizantes de la insulina, otros moduladores del receptor de GPR120 u otros agentes antidiabéticos. Estos agentes incluyen, pero sin limitación, inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DP4) (por ejemplo, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina, vildagliptina), biguanidas (por ejemplo, metformina, fenformina), sulfonilureas (por ejemplo, gliburida, glicemiprida, glipizida), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa, miglitol), agonistas de PPAPy, tales como tiazolidindionas (por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona), agonistas dobles de PPAR α/γ (por ejemplo, muraglitazar, peliglitazar, tesaglitazar, aleglitazar), activadores de la glucoquinasa (por ejemplo, PF-04937319 y AMG-151, así como otros compuestos descritos en Fyfe, M.C.T. y col., *Drugs of the Future*, 34(8):641-653 (2009), moduladores del receptor GPR40 (por ejemplo, TAK-875), moduladores del receptor GPR119 (por ejemplo, MBX-2952, PSN821, APD597), otros moduladores del receptor GPR120 (por ejemplo, compuesto 43 de *Med. Chem.*, 55:4511-4515 (2012)), inhibidores del transportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2) (por ejemplo, dapagliflozina, canagliflozina, remagliflozina), inhibidores de 11 β -HSD-1 (por ejemplo, MK-0736, BI35585, BMS-823778 y LY2523199), análogos de amilina, tales como pramlintida y / o insulina. Se pueden encontrar revisiones de las terapias actuales y emergentes para el tratamiento de la diabetes en: Mohler, M.L. y col., *Medicinal Research Reviews*, 29(1):125-195 (2009) y Mizuno, C.S. y col., *Current Medicinal Chemistry*, 15:61-74 (2008).

El modulador del receptor de GPR120 de la presente invención también puede usarse opcionalmente junto con agentes para tratar complicaciones de la diabetes. Estos agentes incluyen inhibidores de PKC y/o inhibidores de AGE. El modulador del receptor GPR120 de la presente invención también puede emplearse opcionalmente en combinación con uno o más agentes hipofágicos, tales como dietilpropión, fendimetrazina, fentermina, orlistat, sibutramina, lorcaserina, pramlintida, topiramato, antagonistas de los receptores de MCHR1, oxintomodulina, naltrexona, péptido amilina, moduladores del receptor de NPY Y5, moduladores del receptor de NPY Y2, moduladores del receptor de NPY Y4, cetilistat, moduladores de los receptores de 5HT2c, inhibidores de MGAT2 (monoacilglicerol transferasa 2) (por ejemplo, compuestos del documento WO 2012/124744, o compuesto (S)-10 de *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2013), DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.02.084>) y similares. El compuesto de estructura I también se puede emplear en combinación con un agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1 R), tal como exenatida, liraglutida, GLP-1(1-36) amida, GLP-1(7-36) amida, GLP-1(7-37) (como se desvela en la patente de Estados Unidos n.º 5.614.492 de Habener), que pueden administrarse por inyección, por vía intranasal o mediante dispositivos transdérmicos o bucales. Se pueden encontrar revisiones de las terapias actuales y emergentes para el tratamiento de la obesidad en: Melnikova, I. y col., *Nature Reviews Drug Discovery*, 5: 369-370 (2006); Jones, D., *Nature Reviews: Drug Discovery*, 8: 833-834 (2009); Obici, S., *Endocrinology*, 150(6):2512-2517 (2009); y Elangbam, C.S., *Vet. Pathol.*, 46(1):10-24 (2009).

Los anteriores agentes terapéuticos diferentes, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en *Physicians' Desk Reference*, como en las patentes indicadas anteriormente o como se determina de otro modo por un experto en la materia.

En particular cuando se proporcionan en forma de dosis unitaria, existe el potencial de una interacción química entre los principios activos combinados. Por este motivo, cuando se combinan el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico en una sola dosis unitaria, se formulan de tal forma que aunque se combinen los principios activos en una sola dosis unitaria, se minimiza el contacto físico entre los principios activos (es decir, se reduce). Por ejemplo, un principio activo puede recubrirse entéricamente. Al recubrir entéricamente uno de los principios activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los principios activos combinados, sino que también, es posible controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de tal forma que uno de estos componentes no se libere en el estómago, sino que se libera en el intestino. También puede recubrirse uno de los principios activos con un material que efectúe una liberación sostenida por todo el tracto gastrointestinal y también sirve para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede además recubrirse entéricamente de tal forma que la liberación de este componente se produce únicamente en el intestino. Otra estrategia más podría implicar formular un producto combinado en el que el primer componente se recubre con un polímero de liberación sostenida y/o entérica y el otro componente también se recubre con un polímero, tal como una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de bajo grado de viscosidad u otros materiales adecuados, tal como se conoce en la técnica, para separar adicionalmente los componentes activos. El recubrimiento polimérico tiene como función formar una barrera adicional frente a la interacción con el otro componente.

Estas y otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, ya se administren en una sola forma de dosificación o se administren en formas separadas pero a la vez por la misma vía, serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia, una vez provistos de la presente divulgación.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por "administrado en combinación" o "terapia de combinación" se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran a la vez al mamífero a tratar. Cuando se administran en combinación, cada componente puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en puntos de tiempo diferentes. Por lo tanto, cada componente puede administrarse separadamente pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrón o de referencia, por ejemplo como un patrón de calidad o control, en ensayos o pruebas que implican el receptor GPR120. Dichos compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que implica GPR120 o actividad antidiabética. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como una referencia en una prueba para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que la prueba se estaba realizando apropiadamente y proporciona una base para la comparación, especialmente si el compuesto de ensayo era un derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevas pruebas o protocolos, podrían usarse compuestos de acuerdo con la presente invención para ensayar su eficacia.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en ensayos diagnósticos que implican GPR120.

La presente invención también abarca un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, un artículo de fabricación se entiende que incluye, pero sin limitaciones, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención comprende: (a) un primer recipiente; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente, en el que la composición comprende: un primer agente terapéutico, que comprende un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento y/o profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con GPR120 (tal como se ha definido anteriormente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como se ha definido anteriormente) con un segundo agente terapéutico para el tratamiento y/o profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con GPR120. El artículo de fabricación puede comprender además: (d) un segundo recipiente, en el que los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo recipiente y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo recipiente. Localizado dentro del primer y el segundo recipientes significa que el recipiente respectivo mantiene el artículo dentro de sus límites.

El primer recipiente es un receptáculo usado para mantener una composición farmacéutica. Este recipiente puede ser para fabricar, almacenar, transportar y/o vender individualmente/a granel. El primer recipiente se destina a cubrir una botella, tarro, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación de crema), o cualquier otro recipiente utilizado para fabricar, mantener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo recipiente es uno usado para mantener el primer recipiente y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo recipiente incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, de cartón o de plástico), cajones de embalaje, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), sobres y sacos. El prospecto puede estar físicamente unido a la parte externa del primer recipiente con celo, cola, grapas u otro medio de fijación, o puede encontrarse dentro del segundo recipiente sin ningún medio físico de fijación al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto se localiza en el exterior del segundo recipiente. Cuando se localiza en el exterior del segundo recipiente, es preferible que el prospecto esté unido físicamente con celo, cola, grapas u otro procedimiento de fijación. Como alternativa, puede estar adyacente o en contacto con el exterior del segundo recipiente sin que esté físicamente unido.

El prospecto es una pegatina, etiqueta, marcador, etc. que recita información con respecto a la composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente. La información citada se determinará habitualmente por la agencia reguladora que gobierna el área en la que ha de venderse el artículo de fabricación (por ejemplo, la Food and Drug Administration de Estados Unidos). Preferentemente, el prospecto cita específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede fabricarse con cualquier material sobre el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, folio, papel o plástico con la parte de atrás adhesiva, etc.) en el que se ha formado la información deseada (por ejemplo, impresa o aplicada).

Otras características de la invención serán evidentes en el transcurso de las siguientes descripciones de realizaciones a modo de ejemplo que se dan para ilustración de la invención y no se destinan a ser limitantes de la misma.

VI. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración, como un alcance parcial y realizaciones particulares de la invención y no pretenden limitar el ámbito de la invención. Las abreviaturas y símbolos químicos tienen sus significados habituales a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique otra cosa, los compuestos descritos en el presente documento han sido preparados, aislados y caracterizados usando los esquemas y otros métodos divulgados en el presente documento o pueden prepararse usando los mismos.

Según sea adecuado, las reacciones se realizaron en una atmósfera de nitrógeno seco (o Ar). Para reacciones anhidras, se emplearon disolventes de DRISOLV® de EM. Para otras reacciones, se utilizaron disolventes de calidad de reactivo o calidad de HPLC. A menos que se indique otra cosa, todos los reactivos obtenidos comercialmente se utilizaron según se recibieron.

5 Métodos de HPLC/EM y HPLC preparativa/analítica empleados en la caracterización o purificación de los ejemplos

Normalmente se obtuvieron espectros de RMN (resonancia magnética nuclear) en instrumentos Bruker o JEOL® a 400 MHz y 500 MHz en los disolventes indicados. Todos los desplazamientos químicos se indican en ppm a partir de tetrametilsilano con la resonancia del disolvente como patrón interno. Los datos espectrales de RMN ¹H se indican normalmente de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, s a = singlete ancho, d = doblete, dd = doblete de dobletes, t = triplete, c = cuadruplete, sep = septuplete, m = multiplete, ap = aparente), constantes de acoplamiento (Hz) e integración.

15 El término HPLC se refiere a una cromatografía líquida de alto rendimiento Shimadzu con uno de los siguientes métodos:

HPLC-1: SunFire C18 (4,6 x 150 mm) 3,5 µm, gradiente de B de 10 a 100 %:A durante 12 min, después parada de 3 min a 100 % de B.

20 Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua: CH₃CN (95:5)

Fase móvil B: TFA al 0,05 % en CH₃CN: agua (95:5)

Tampón de TFA pH = 2,5; Caudal: 1 ml/ min; Longitud de onda: 254 nm, 220 nm.

HPLC-2: XBridge Fenil (4,6 x 150 mm) 3,5 µm, gradiente de B de 10 a 100 %:A durante 12 min, después parada de 3 min a 100 % de B.

25 Fase móvil A: TFA al 0,05 % en agua: CH₃CN (95:5)

Fase móvil B: TFA al 0,05 % en CH₃CN: agua (95:5)

Tampón de TFA pH = 2,5; Caudal: 1 ml/ min; Longitud de onda: 254 nm, 220 nm.

HPLC-3: CHIRALPAK® AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 µm.

30 Fase móvil: 30 % de EtOH-heptano (1:1)/70 % de CO₂

Caudal = 40 ml/min, 100 Bar, 35 °C; Longitud de onda: 220 nm

HPLC-4: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm;

35 Fase móvil A: 5:95 de MeCN:agua con NH₄OAc 10 mM;

Fase móvil B: 95:5 de MeCN:agua con NH₄OAc 10 mM;

Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

HPLC-5: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 µm;

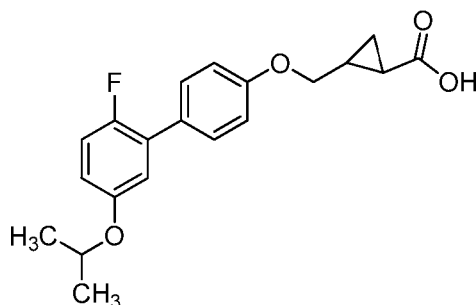
40 Fase móvil A: 5:95 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA;

Fase móvil B: 95:5 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA;

Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 min, después una parada de 0,75 min a 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

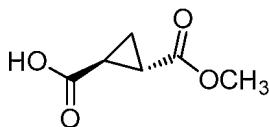
45 Ejemplo 1

Ácido trans-2-(((2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)



50

1A. Ácido trans-2-(metoxicarbonil)ciclopropanocarboxílico (racemato)



5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió ciclopropano-1,2-dicarboxilato de trans-dietilo (racemato, 21 g, 113 mmol), NaOH (4,51 g, 113 mmol), MeOH (160 ml) y agua (16,00 ml). La reacción se agitó a ta durante 27 h, después se acidificó con HCl ac. 1 N (150 ml) y los volátiles se retiraron al vacío. El residuo se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. Este producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM, [M-H]⁺ = 143,0.

10 1B. 2-(Hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo



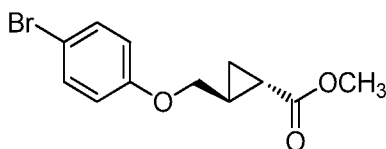
15 Se añadió gota a gota BH₃.THF (121 ml, 121 mmol) (observado desprendimiento de gas) a una solución fría (-15 °C) de ácido 2-(metoxycarbonyl)ciclopropanocarboxílico (15,85 g, 110 mmol) en THF (200 ml) y la solución resultante se agitó a -15 - 0 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó cuidadosamente (observado desprendimiento de gas) con MeOH (~10 ml). Los volátiles se retiraron al vacío. Después, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl ac. 1 N. El residuo se diluyó con NaHCO₃ ac. al 5 % y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 220 g; gradiente continuo de 0 a 40 % de Disolvente B durante 35 min, parada a 40 %) para dar el compuesto del título (9,38 g, 72,1 mmol, rendimiento de 65,5 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 3,61 (s, 3H), 3,57 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,41 (ddd, J = 11,5, 6,4, 5,2 Hz, 1H), 1,75 - 1,62 (m, 1H), 1,54 - 1,46 (m, 2H), 1,24 - 1,09 (m, 1H), 0,81 (ddd, J = 8,4, 6,2, 4,4 Hz, 1H).

25 1C. 2-(Bromometil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (racemato)



30 A una solución a 0 °C de 2-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de metilo (6 g, 46,1 mmol) y CBr₄ (16,82 g, 50,7 mmol) en DCM (150 ml) se añadió en porciones Ph₃P (13,30 g, 50,7 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a ta durante 3 h (en este punto, la TLC mostró la desaparición completa del alcohol de partida), después se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; cartucho de 330 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 40 min de 0 % de B a 20 % de B; caudal = 30 ml/min) para dar el compuesto del título (8,74 g, 45,3 mmol, rendimiento de 98 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM, [M-H]⁺ = 192,9.

35 1D. Trans-2-((4-bromofenoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de metilo (racemato)



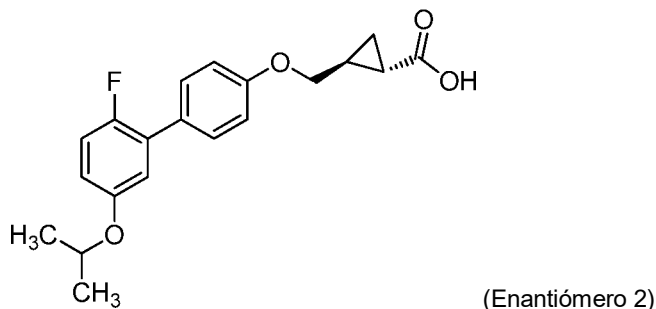
40 Una mezcla de 4-bromofenol (300 mg, 1,73 mmol), 2-(bromometil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (335 mg, 1,74 mmol) y K₂CO₃ (479 mg, 3,47 mmol) en DMF (2 ml) se agitó durante una noche a ta. La mezcla se filtró a través de un lecho de CELITE®, se lavó con CH₂Cl₂ (4 ml); los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 40 g; gradiente continuo de 0 a 40 % de Disolvente B durante 15 min, donde Disolvente A = hexanos y Disolvente B = EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (430 mg, 1,51 mmol, rendimiento de 87 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM, [M+Na]⁺ = 307. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,36 - 7,32 (m, 2H), 6,75 - 6,72 (m, 2H), 3,91 (dd, J = 5,9, 10,1 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 6,6, 10,0 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,90- 1,83 (m, 1H), 1,69 (ddd, J = 4,2, 4,8, 8,8 Hz, 1H), 1,30 - 1,26 (m, 1H), 0,97 (ddd, J = 4,5, 6,3, 8,5 Hz, 1H).

Ejemplo 1

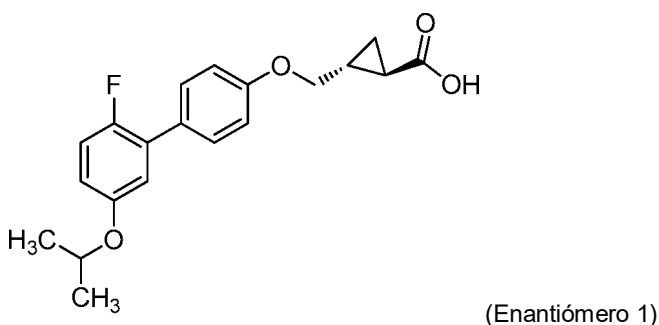
50 Una mezcla de trans-2-((4-bromofenoxi)metil) ciclopropanocarboxilato de metilo (109 mg, 0,38 mmol), ácido (2-fluoro-

5-isopropoxifenil)borónico (98 mg, 0,50 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (44 mg, 0,04 mmol) y K₂CO₃ (185 mg, 1,34 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,6 ml) se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 min en una atmósfera de Ar, después se enfrió a ta. Una solución de LiOH (183 mg, 7,6 mmol) en agua (1 ml) y se añadió MeOH (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 30 min en un reactor de microondas, después se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se acidificó con HCl ac. 1 N a pH = 2~3. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa YMC, ODS-A-5 μ, 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, Disolvente B de 0 a 100 % durante 30 min, parada a 40 min, donde Disolvente A = 90:10:0,1 de H₂O:CH₃CN:TFA y Disolvente B = 90:10:0,1 de CH₃CN:H₂O:TFA) para dar el compuesto del título (110 mg, 0,319 mmol, rendimiento de 84 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM, [M-H]⁺ = 343. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,46 - 7,43 (m, 2H), 7,0 (dd, *J* = 9,0, 10,1 Hz 1H), 6,94 - 6,91 (m, 2H), 6,89 (dd, *J* = 3,1, 6,5 Hz, 1H), 6,77 - 6,74 (m, 1H), 4,48 (sept., *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,01 (dd, *J* = 5,8, 10,1 Hz, 1H), 3,89 (dd, *J* = 6,5, 10,1 Hz, 1H), 2,01 - 1,95 (m, 1H), 1,76 - 1,72 (m, 1H), 1,37 (dt, *J* = 4,7, 9,2 Hz, 1H), 1,32 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H), 1,09 (ddd, *J* = 4,6, 6,4, 8,4 Hz, 1H). HPLC-1: TR = 11,3 min, pureza = 100 %; HPLC-2: TR = 10,0 min, pureza = 100 %.

15

Ejemplo 2 (Método A)

5 y

Ejemplo 3 (Método A)

10

Los dos enantiómeros de ácido trans-2-(((2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico racémico se separaron por cromatografía SFC quiral preparativa con un instrumento PIC 200 usando el siguiente método: visualización UV a 220 nm; Columna: CHIRALPAK® AD-H SFC, DI 250 x 30 mm, 5 µm; Caudal: 85,0 ml/min, contrapresión 150 bar (0,1 MPa), 40 °C y Fase Móvil: 30 % de IPA/70 % de CO₂. Detalles de Inyección: 1,0 ml de 16 mg/ml en IPA-MeCN.

15

Se realizó cromatografía SFC analítica quiral en un instrumento de cromatografía SFC analítica Thar usando el siguiente método: visualización UV a 220 nm; Columna: CHIRALPAK® AD-H, DI 250 x 4,6 mm, 5 µm; Caudal: 2,0 ml/min, contrapresión 100 bar (0,1 MPa), 35 °C; y Fase Móvil: 30 % de IPA/70 % de CO₂. Detalles de Inyección: 10 µl de 1 mg/ml en MeCN.

20

Ejemplo 2, último enantiómero de elusión; CLEM, [M-H]⁺ = 343. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,46 - 7,43 (m, 2H), 7,0 (dd, J = 9,0, 10,1 Hz 1H), 6,94 - 6,91 (m, 2H), 6,89 (dd, J = 3,1, 6,5 Hz, 1H), 6,77 - 6,74 (m, 1H), 4,48 (sept., J = 6,1 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 5,8, 10,1 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 6,5, 10,1 Hz, 1H), 2,01 - 1,95 (m, 1H), 1,76 - 1,72 (m, 1H), 1,37 (dt, J = 4,7, 9,2 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,09 (ddd, J = 4,6, 6,4, 8,4 Hz, 1H). HPLC-1: TR = 11,2 min, pureza = 100 %; HPLC-2: TR = 10,0 min, pureza = 100 %.

25

Ejemplo 3, primer enantiómero de elusión; CLEM, [M-H]⁺ = 343. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,46 - 7,43 (m, 2H), 7,0 (dd, J = 9,0, 10,1 Hz 1H), 6,94 - 6,91 (m, 2H), 6,89 (dd, J = 3,1, 6,5 Hz, 1H), 6,77 - 6,74 (m, 1H), 4,48 (sept., J = 6,1 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 5,8, 10,1 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 6,5, 10,1 Hz, 1H), 2,01 - 1,95 (m, 1H), 1,76 - 1,72 (m, 1H), 1,37 (dt, J = 4,7, 9,2 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,09 (ddd, J = 4,6, 6,4, 8,4 Hz, 1H). HPLC-1: HPLC-1: TR = 11,2 min, pureza = 100 %; HPLC-2: TR = 10,0 min, pureza = 100 %.

30

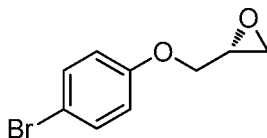
Método Alternativo para preparar el Ejemplo 2 y el Ejemplo 3

35

Ejemplo 2 (Método B)

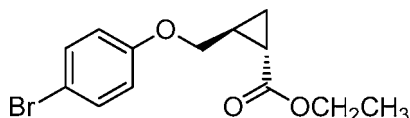
Ácido (1S,2S)-2-(((2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)-ciclopropanocarboxílico

5 2A. (R)-2-((4-Bromofenoxi)metil)oxirano



10 A una solución bifásica a 0 °C de (S)-2-(clorometil)oxirano (12,03 g, 130 mmol), cloruro de *N,N,N*-trimetil-1-fenilmetanaminio (1,610 g, 8,67 mmol) en tolueno (30 ml) y agua (30 ml) se añadió 4-bromofenol (15 g, 87 mmol), seguido de la adición gota a gota de NaOH ac. 6 N (18,79 ml, 113 mmol) durante 30 min. Después, la reacción se dejó calentar lentamente a ta y se agitó durante una noche a ta. Después, la reacción se diluyó con EtOAc (150 ml), y se lavó con KOH 1 N (3 x 75 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 120 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 30 min; de 0 % de B a 20 % de B, caudal = 80 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (12,68 g, 55,4 mmol, rendimiento 63,8 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43 - 7,32 (m, 2H), 6,86 - 6,76 (m, 2H), 4,20 (dd, *J* = 11,0, 3,1 Hz, 1H), 3,90 (dd, *J* = 11,0, 5,7 Hz, 1H), 3,40 - 3,29 (m, 1H), 2,90 (dd, *J* = 4,8, 4,2 Hz, 1H), 2,74 (dd, *J* = 4,8, 2,6 Hz, 1H). [α]_D²⁰ = -9,2° (c = 1 en MeOH).

20 2B. 2-((4-Bromofenoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de (1S,2S)-etilo



25 A una mezcla a 0 °C de NaH (3,93 g, 98 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) en tolueno (80 ml) se añadió gota a gota 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo recién destilado (26,2 ml, 131 mmol) durante 50 min, después se agitó durante 10 min a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de (R)-2-((4-bromofenoxi)metil)oxirano (7,50 g, 32,7 mmol; destilado azeotrópicamente con tolueno) en tolueno (20 ml) durante 20 min; después, la reacción se calentó a 80 °C en una atmósfera de Ar durante 18 h, después se calentó a reflujo durante 5 h. Después de enfriar a ta, la mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml) y se lavó sucesivamente con NH₄Cl ac. sat. y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 120 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 30 min, de 0 % de B a 100 % de B; caudal = 80 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (3,14 g, 10,50 mmol, rendimiento de 32,1 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40 - 7,31 (m, 2H), 6,84 - 6,65 (m, 2H), 4,20 - 4,08 (m, 2H), 3,91 (dd, *J* = 10,1, 5,9 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 10,1, 6,6 Hz, 1H), 1,95 - 1,81 (m, 1H), 1,76 - 1,62 (m, 1H), 1,34 - 1,23 (m, 4H), 0,98 (ddd, *J* = 8,5, 6,2, 4,4 Hz, 1H). [α]_D²⁰ = -63° (c = 1 en MeOH).

35

Ejemplo 2

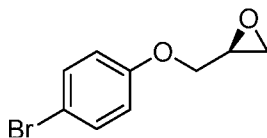
Una mezcla de 2-((4-bromofenoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de (1S,2S)-etilo (50 mg, 0,167 mmol), ácido (2-fluoro-5-isopropoxifenil)borónico (43,0 mg, 0,217 mmol) y Cs₂CO₃ (109 mg, 0,334 mmol) en agua (0,5 ml) y THF (5 ml) se lavó abundantemente con Ar, y se cargó con Pd(Ph₃P)₄ (19,3 mg, 0,017 mmol) y después se enjuagó de nuevo con Ar. Después, el vial de reacción se tapó y se calentó a 65 °C durante 18 h, después se enfrió a ta. Después, la mezcla se diluyó con una solución ac. al 10 % de ácido cítrico (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en KOH metanólico 2 N (2 ml), después se agitó durante una noche a ta. La mezcla se diluyó con una solución ac. al 10 % de ácido cítrico (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (inyección de 2 ml; Método: Sistema de Disolv. de Grad.: De 80 % de A: 20 % de B a 0 % de A: 100 % de B; (A = 10 % de MeCN/90 % de H₂O+0,1 % de TFA); (B = 90 % de MeCN/10 % de H₂O + 0,1 % de TFA); Detección a 220 nm; grad. de 10 min; PHENOMENEX® Axia, 5 μ, C18, 30 x 100 mm) para proporcionar el compuesto del título (24,8 mg, 0,070 mmol, rendimiento de 42,1 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,56 - 7,44 (m, 2H), 7,05 (dd, *J* = 10,1, 8,8 Hz, 1H), 7,00 - 6,91 (m, 3H), 6,81 (dt, *J* = 8,8, 3,5 Hz, 1H), 4,53 (dt, *J* = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 10,1, 5,7 Hz, 1H), 3,93 (dd, *J* = 10,1, 6,4 Hz, 1H), 2,10 - 1,95 (m, 1H), 1,85 - 1,71 (m, 1H), 1,47 - 1,39 (m, 1H), 1,37 (d, *J* = 5,9 Hz, 6H), 1,19 - 1,07 (m, 1H). [α]_D²⁰ = -56° (c = 1 en MeOH).

55

Ejemplo 3 (Método B)

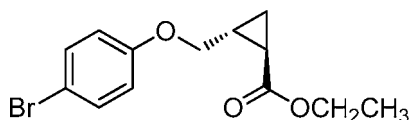
Ácido (1*R*,2*R*)-2-(((2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico

5 3A. (S)-2-((4-Bromofenoxi)metil)oxirano



10 El Ejemplo 3 A se preparó por el mismo método que el Ejemplo 1 A. El compuesto del título se obtuvo (4,21 g, 18,4 mmol, rendimiento de 68,1 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 - 7,36 (m, 2H), 6,87 - 6,78 (m, 2H), 4,23 (dd, *J* = 11,0, 3,1 Hz, 1H), 3,92 (dd, *J* = 11,2, 5,7 Hz, 1H), 3,40 - 3,31 (m, 1H), 2,92 (dd, *J* = 4,8, 4,2 Hz, 1H), 2,77 (dd, *J* = 4,8, 2,6 Hz, 1H). [α]_D²⁰ = +8,9° (c = 1 en MeOH).

15 3B. 2-((4-Bromofenoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de (1*R*,2*R*)-etilo



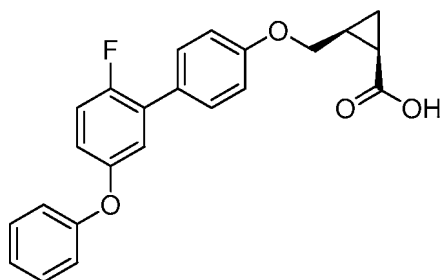
20 El Ejemplo 3B se preparó por el mismo método que el Ejemplo 2B. El compuesto del título se obtuvo (0,87 g, 2,91 mmol, rendimiento de 15,82 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42 - 7,34 (m, 2H), 6,82 - 6,73 (m, 2H), 4,17 (cd, *J* = 7,2, 0,8 Hz, 2H), 3,93 (dd, *J* = 10,0, 6,1 Hz, 1H), 3,85 (dd, *J* = 10,1, 6,4 Hz, 1H), 1,98 - 1,83 (m, 1H), 1,78 - 1,67 (m, 1H), 1,38 - 1,24 (m, 4H), 1,00 (ddd, *J* = 8,4, 6,2, 4,5 Hz, 1H). [α]_D²⁰ = +63° (c = 1 en MeOH).

Ejemplo 3

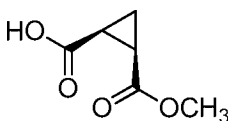
25 El Ejemplo 3 se preparó por el mismo método que el Ejemplo 2 (Método B). El compuesto del título se obtuvo (42 mg, 0,119 mmol, rendimiento de 71,3 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44 - 7,33 (m, 2H), 6,94 (dd, *J* = 10,0, 8,9 Hz, 1H), 6,90 - 6,79 (m, 3H), 6,70 (dt, *J* = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 4,42 (dt, *J* = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 3,95 (dd, *J* = 10,1, 5,7 Hz, 1H), 3,82 (dd, *J* = 10,1, 6,6 Hz, 1H), 2,00 - 1,85 (m, 1H), 1,75 - 1,58 (m, 1H), 1,37 - 1,28 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 6,2 Hz, 6H), 1,09 - 0,97 (m, 1H). [α]_D²⁰ = +63° (c = 1 en MeOH).

Ejemplo 4

35 Ácido cis-2-(((2'-fluoro-5'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)



4A. Ácido cis-2-(metoxicarbonil)ciclopropanocarboxílico



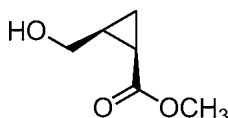
40 Una solución de cis-(1*R*,2*S*)-dimetilciclopropano-1,2-dicarboxilato (5,0 g, 31,6 mmol), NaOH (1,27 g, 31,6 mmol) en MeOH (120 ml) y agua (10 ml) se agitó durante una noche a ta. Después, la reacción se acidificó con HCl ac. 1 N (150 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. Este producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45 El compuesto del título se obtuvo (4,24 g, 29,4 mmol, rendimiento de 93 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 3,69 (s, 3H), 2,22 - 2,05 (m, 2H), 1,77 - 1,59 (m, 1H), 1,31 (td, *J* = 8,5, 5,1 Hz,

1H).

4B. 2-(Hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de cis-metilo (racemato)

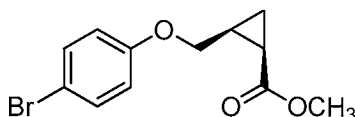
5



A una solución a 0 °C de ácido cis-2-(metoxicarbonil)ciclopropanocarboxílico (4,24 g, 29,4 mmol) y THF (75 ml) se añadió gota a gota un complejo de BH₃.THF (29,4 ml de una solución 1 N en THF, 29,4 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a ta durante una noche en una atmósfera de Ar. Después, la reacción se interrumpió con AcOH (5 ml) y se agitó durante 15 min, después se neutralizó con NaHCO₃ ac. sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 80 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 20 min; de 0 % de B a 50 % de B, caudal = 60 ml/min; KMnO₄ visualizado, TLC F_r = 0,5, 2:1 de Hex:EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (1,65 g, 12,68 mmol, rendimiento de 43,1 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,94 (dd, J = 11,8, 5,2 Hz, 1H), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,32 (s a, 1H), 1,86 - 1,73 (m, 1H), 1,61 (td, J = 7,9, 5,3 Hz, 1H), 1,21 - 1,07 (m, 2H).

4C. 2-((4-Bromofenoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de cis-metilo (racemato)

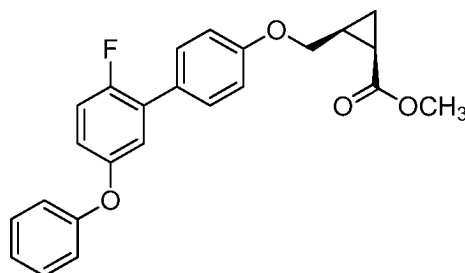
20



A una mezcla a 0 °C de 2-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de cis-metilo (1,65 g, 12,7 mmol), 4-bromofenol (4,39 g, 25,4 mmol) y Ph₃P (7,65 g, 29,2 mmol) en THF (16,9 ml) se añadió gota a gota DIAD (5,67 ml, 29,2 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a ta durante una noche en una atmósfera de Ar, después se calentó a 65 °C y se agitó durante una noche en una atmósfera de Ar. La reacción se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 120 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 30 min; de 0 % de B a 50 % de B, caudal = 80 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (2,76 g, 9,68 mmol, rendimiento de 76 %) en forma de un sólido de color rosa. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,40 - 7,34 (m, 2H), 6,82 - 6,74 (m, 2H), 4,27 (dd, J = 10,2, 6,1 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 10,0, 8,7 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,92 (td, J = 8,3, 5,8 Hz, 1H), 1,79 (ddd, J = 8,5, 7,2, 6,1 Hz, 1H), 1,25 - 1,16 (m, 2H).

4D. 2-(((2'-Fluoro-5'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxilato de cis-metilo (racemato)

35



Una mezcla de 2-((4-bromofenoxi)metil) ciclopropanocarboxilato de cis-metilo (40 mg, 0,140 mmol), ácido (2-fluoro-5-fenoxifenil)borónico (39 mg, 0,168 mmol) y Cs₂CO₃ (91 mg, 0,281 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,20 ml) se desgasificó, después se enjuagó con Ar, después se cargó con Pd(Ph₃P)₄ (8 mg, 7,0 μmol) y se desgasificó de nuevo y se cargó con Ar. La reacción se calentó a 65 °C durante 18 h, después se enfrió a ta y se repartió en salmuera (20 ml) y EtOAc (20 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 12 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 15 min; de 0 % de B a 50 % de B, caudal = 12 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (50 mg, 0,127 mmol, rendimiento de 91 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. El producto se recogió en la siguiente etapa sin purificación adicional.

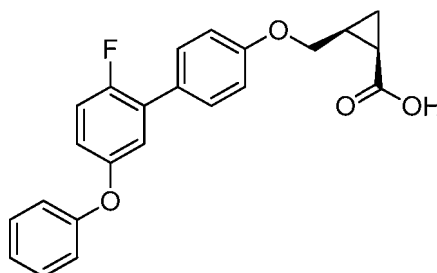
45 Ejemplo 4

Una solución de 2-(((2'-fluoro-5'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi) metil)ciclopropanocarboxilato de cis-metilo (50 mg, 0,127 mmol) y LiOH (30,5 mg, 1,274 mmol) en THF (5 ml) y agua (5 ml) se agitó a ta durante 18 h. Después, la reacción se acidificó con ácido cítrico ac. al 10 % (20 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (inyección de 2 ml; Método: Sistema de Disolv. de Grad.: De 60 % de A: 40 % de B a 0 % de A: 100 % de B; (A = 10 % de MeOH/90 % de

H₂O+0,1 % de TFA); (B = 90 % de MeOH/10 % de H₂O + 0,1 % de TFA); Detección a 220 nm; grad. de 10 min; PHENOMENEX® Axia 5 μ, C18, 30 x 100 mm) para proporcionar el compuesto del título (27,4 mg, 0,068 mmol, rendimiento de 53,4 %) en forma de un sólido de color blanco, RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,51 - 7,44 (m, 2H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 7,18 - 7,09 (m, 3H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 7,01 - 6,91 (m, 3H), 4,37 (td, *J* = 6,1, 4,1 Hz, 1H), 4,21 - 4,05 (m, 1H), 1,97 - 1,84 (m, 2H), 1,35 - 1,16 (m, 2H).

Ejemplo 5

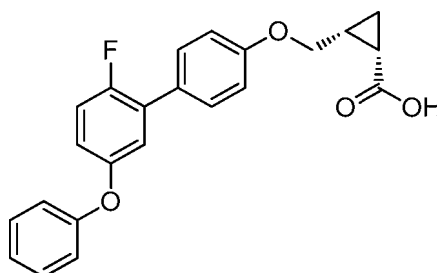
10 Ácido (1*S*,2*R*)-2-(((2'-fluoro-5'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (Enantiómero 1; estereoquímica absoluta representada de manera arbitraria)



y

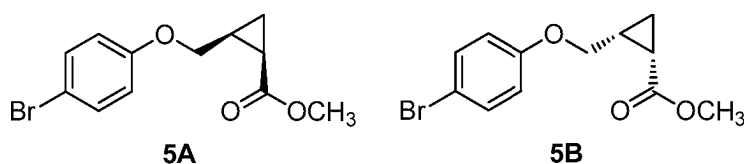
Ejemplo 6

20 2-((4-Bromofenoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de (1*R*,2*S*)-metilo (Enantiómero 2; la estereoquímica absoluta se representa de manera arbitraria)



5A. 2-((4-Bromofenoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de (1*R*,2*S*)-metilo y

25 5B. 2-((4-Bromofenoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de (1*S*,2*R*)-metilo



30 La mezcla racémica, Ejemplo 4C, se separó por HPLC preparativa quiral (Instrumento = Berger Multigram II SFC; Columna: CHIRALPAK® AD-H, 30 x 250 mm, 5 μ; Fase móvil: 5 % de MeOH/95 % de CO₂; Condiciones de flujo: 65 ml/min, 100 Bar, 40 °C; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de Inyección: 0,75 ml de 20 mg/ml en MeOH) para proporcionar los productos: Ejemplo 5A (0,77 g, 2,70 mmol, rendimiento de 29,4 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. ee > 99 %. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,42 - 7,32 (m, 2H), 6,85 - 6,69 (m, 2H), 4,28 (dd, *J* = 10,0, 5,9 Hz, 1H), 4,04 (dd, *J* = 9,9, 8,5 Hz, 1H), 3,73 - 3,60 (m, 3H), 1,92 (td, *J* = 8,1, 5,8 Hz, 1H), 1,86 - 1,73 (m, 1H), 1,28 - 1,12 (m, 2H).

40 Ejemplo 5B (0,807 g, 2,83 mmol, rendimiento de 30,8 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. ee > 99 %. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,41 - 7,32 (m, 2H), 6,83 - 6,74 (m, 2H), 4,27 (dd, *J* = 10,2, 6,1 Hz, 1H), 4,04 (dd, *J* = 10,0, 8,7 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 1,97 - 1,87 (m, 1H), 1,79 (ddd, *J* = 8,5, 7,2, 6,1 Hz, 1H), 1,25 - 1,17 (m, 2H).

Ejemplo 5

El Ejemplo 5 se sintetizó a partir del Ejemplo 5A usando la misma secuencia sintética que para la síntesis del Ejemplo 4. El compuesto del título se obtuvo (12 mg, 0,031 mmol, rendimiento de 48,9 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,50 - 7,44 (m, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,31 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 7,09 - 7,03 (m, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,00 (d, *J* = 8,5 Hz, 3H), 4,35 - 4,28 (m, 1H), 4,13 - 3,99 (m, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,13 (td, *J* = 8,1, 4,4 Hz, 1H), 1,01 - 0,91 (m, 1H). (enantiómero individual; la estereoquímica absoluta es arbitraria).

5

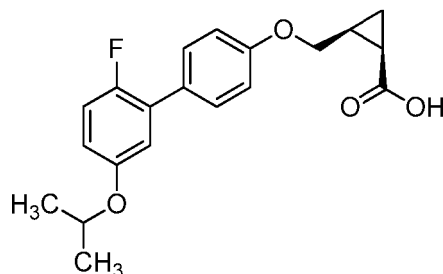
Ejemplo 6

El Ejemplo 6 se sintetizó a partir del Ejemplo 5B usando la misma secuencia sintética que para la síntesis del Ejemplo 4. El compuesto del título se obtuvo (29 mg, 0,076 mmol, rendimiento de 59,3 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 - 7,44 (m, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,40 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,32 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,18 - 7,10 (m, 2H), 7,09 - 7,03 (m, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,03 - 6,95 (m, 3H), 4,37 - 4,26 (m, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 1H), 1,83 - 1,74 (m, 2H), 1,15 (td, *J* = 8,0, 4,3 Hz, 1H), 1,03 - 0,92 (m, 1H). (enantiómero individual; la estereoquímica absoluta es arbitraria).

10

Ejemplo 7

Ácido (1*R*,2*S*)-2-(((2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico



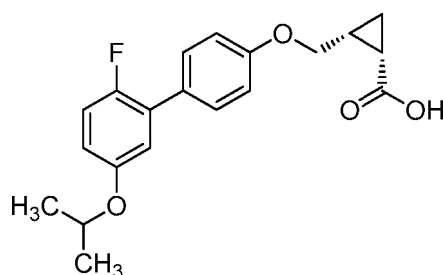
20

El Ejemplo 7 se sintetizó a partir del Ejemplo 5A usando la misma secuencia sintética que para la síntesis del Ejemplo 4, excepto porque se usó ácido (2-fluoro-5-isopropoxifenil) borónico en lugar de ácido (2-fluoro-5-fenoxifenil)borónico. El compuesto del título se obtuvo (47 mg, 0,136 mmol, 69,7 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,54 - 7,44 (m, 2H), 7,10 (dd, *J* = 10,5, 8,9 Hz, 1H), 7,02 - 6,93 (m, 3H), 6,86 (dt, *J* = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 4,59 (dt, *J* = 12,0, 6,1 Hz, 1H), 4,37 (dd, *J* = 10,1, 5,5 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 10,1, 8,8 Hz, 1H), 1,94 - 1,76 (m, 2H), 1,35 - 1,25 (m, 6H), 1,22 (dt, *J* = 8,1, 4,1 Hz, 1H), 1,14 - 1,03 (m, 1H). (enantiómero individual; la estereoquímica absoluta es arbitraria).

25

Ejemplo 8

Ácido (1*S*,2*R*)-2-(((2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico



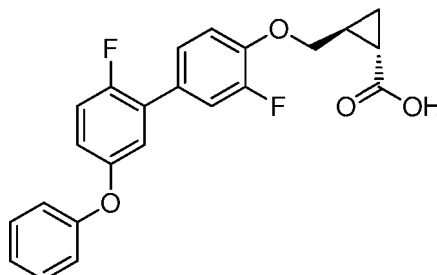
35

El Ejemplo 8 se sintetizó a partir del Ejemplo 5B usando la misma secuencia sintética que para la síntesis del Ejemplo 4, excepto porque se usó ácido (2-fluoro-5-isopropoxifenil) borónico en lugar de ácido (2-fluoro-5-fenoxifenil)borónico. El compuesto del título se obtuvo (101 mg, 0,293 mmol, rendimiento de 95 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CD₃CN) δ 7,54 - 7,42 (m, 2H), 7,10 (dd, *J* = 10,3, 9,0 Hz, 1H), 7,04 - 6,90 (m, 3H), 6,85 (dt, *J* = 8,8, 3,5 Hz, 1H), 4,59 (dt, *J* = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 4,42 - 4,30 (m, 1H), 4,13 - 3,93 (m, 1H), 1,92 - 1,77 (m, 2H), 1,31 (d, *J* = 5,9 Hz, 6H), 1,22 (td, *J* = 8,2, 4,5 Hz, 1H), 1,15 - 1,04 (m, 1H). (enantiómero individual; la estereoquímica absoluta es arbitraria).

40

Ejemplo 9

Ácido (trans)-(+/-)-2-(((2',3-difluoro-5'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico



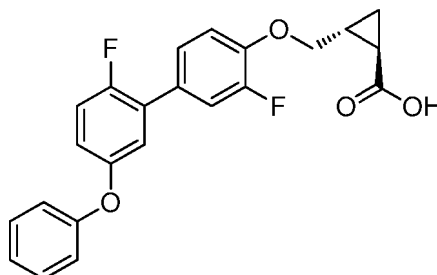
5

El Ejemplo 9 se sintetizó usando la misma secuencia sintética que para la síntesis del Ejemplo 4, excepto porque se usó 4-bromo-2-fluorofenol en lugar de 4-bromofenol. El compuesto del título se obtuvo (106 mg, 0,260 mmol, rendimiento de 75 %) en forma de un aceite de color castaño. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,9 - 9,5 (a, 1 H), 7,43 - 7,22 (m, 4H), 7,18 - 7,07 (m, 3H), 7,07 - 6,89 (m, 4H), 4,10 (dd, J = 10,5, 6,1 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 10,5, 6,3 Hz, 1H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,79 (dt, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 1,42 (dt, J = 9,1, 4,6 Hz, 1H), 1,15 (ddd, J = 8,4, 6,3, 4,5 Hz, 1H).

10

Ejemplo 10

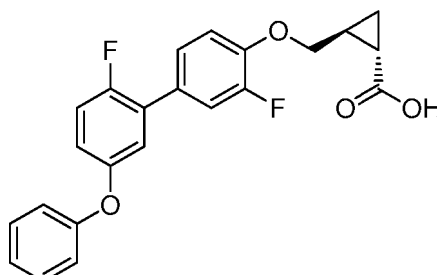
15 Ácido (1*R*,2*R*)-2-(((2',3-difluoro-5'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (Enantiómero 1; estereoquímica absoluta representada de manera arbitraria)



20 y

Ejemplo 11

25 Ácido (1*S*,2*S*)-2-(((2',3-difluoro-5'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (Enantiómero 2; estereoquímica absoluta representada de manera arbitraria)



30 Los dos enantiómeros del Ejemplo 9 se separaron por HPLC preparativa quiral (Instrumento = Berger Multigram II SFC; Columna: CHIRALPAK® AD-H, 30 x 250 mm, 5 μ; Fase móvil: 17 % de EtOH/83 % de CO₂; Condiciones de flujo: 70 ml/min, 150 Bar, 40 °C; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de Inyección: 0,5 ml de 29 mg/ml en MeCN) para proporcionar los compuestos del título:

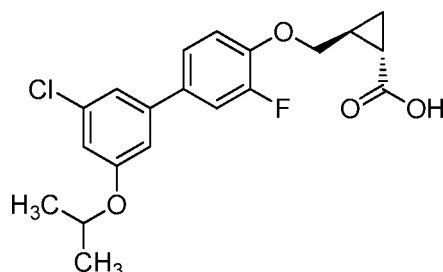
35 Ejemplo 10, el primer isómero de elusión (23 mg, 0,058 mmol, rendimiento de 39,6 %) en forma de un semisólido de color blanquecino, ee = 99 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,32 - 7,10 (m, 4H), 7,09 - 6,97 (m, 3H), 6,97 - 6,79 (m, 4H), 4,08 - 3,85 (m, 2H), 1,94 (s a, 1H), 1,71 (s a, 1H), 1,37 - 1,25 (m, 1H), 1,04 (s a, 1H).

Ejemplo 11, el segundo isómero de elusión (22 mg, 0,056 mmol, rendimiento de 38,2 %) en forma de un semisólido de color blanquecino, ee = 99 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,34 - 7,11 (m, 4H), 7,10 - 6,98 (m, 3H), 6,98 - 6,80 (m,

4H), 4,03 - 3,87 (m, 2H), 1,93 (s a, 1H), 1,68 (s a, 1H), 1,39 - 1,24 (m, 1H), 1,09 - 0,98 (m, 1H).

Ejemplo 12

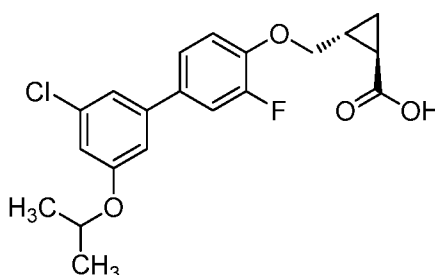
5 Ácido trans-2-(((3'-cloro-3-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)



10 El Ejemplo 12 se sintetizó usando la misma secuencia sintética que para la síntesis del Ejemplo 9, excepto porque se usó ácido (3-cloro-5-isopropoxifenil)borónico en lugar de ácido (2-fluoro-5-fenoxifenil)borónico. El compuesto del título se obtuvo (33 mg, 0,086 mmol, rendimiento de 85 %) en forma de un aceite de color castaño. RMN ¹H (500 MHz, CD₃CN) δ 7,44 (dd, J = 12,9, 2,2 Hz, 1H), 7,38 (ddd, J = 8,5, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 7,19 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,06 - 7,01 (m, 1H), 6,92 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 4,69 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 10,5, 6,3 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 10,3, 7,3 Hz, 1H), 1,92 - 1,80 (m, 1H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,24 (dt, J = 8,9, 4,6 Hz, 1H), 1,05 (ddd, J = 8,4, 6,2, 4,4 Hz, 1H).

Ejemplo 13

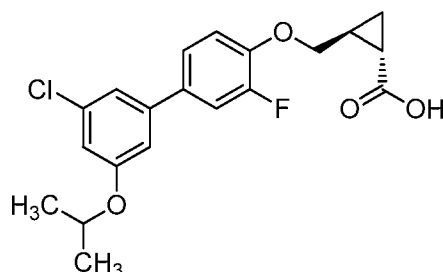
20 Ácido (1R,2R)-2-(((3'-cloro-3-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (Enantiómero 1; estereoquímica absoluta representada de manera arbitraria)



y

25 **Ejemplo 14**

30 Ácido (1S,2S)-2-(((3'-cloro-3-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (Enantiómero 2; estereoquímica absoluta representada de manera arbitraria)



35 La mezcla racémica, Ejemplo 12, se separó por HPLC preparativa quiral (Instrumento = Berger Multigram II SFC; Columna: CHIRALPAK® AD-H, 30 x 250 mm, 5 μ; Fase móvil: 7 % de EtOH/93 % de CO₂; Condiciones de flujo: 70 ml/min, 100 Bar, 35 °C; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de Inyección: 0,5 ml de 15 mg/ml en EtOH) para proporcionar los compuestos del título.

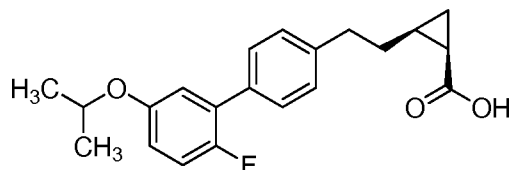
Ejemplo 13, el primer isómero de elusión (9 mg, 0,023 mmol, rendimiento de 29,0 %) en forma de un semisólido de color amarillo pálido, ee = 97 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25 - 7,11 (m, 2H), 6,99 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 6,91 (t, J =

8,5 Hz, 1H), 6,86 - 6,81 (m, 1H), 6,77 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,50 (dt, $J = 12,1, 6,1$ Hz, 1H), 4,05 - 3,87 (m, 2H), 1,92 (s a, 1H), 1,68 (s a, 1H), 1,32 - 1,26 (m, 6H), 1,08 - 0,96 (m, 1H).

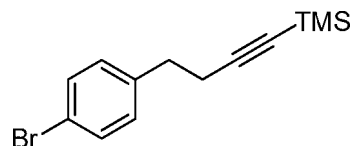
Ejemplo 14, el segundo isómero de elusión (10 mg, 0,025 mmol, rendimiento de 32,1 %) en forma de un semisólido de color amarillo pálido, ee = 97 %. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,23 - 7,11 (m, 2H), 6,99 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,91 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,86 - 6,81 (m, 1H), 6,77 (t, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,50 (dt, $J = 12,1, 6,1$ Hz, 1H), 4,07 - 3,87 (m, 2H), 1,92 (s a, 1H), 1,68 (s a, 1H), 1,32 - 1,25 (m, 6H), 1,09 - 0,94 (m, 1H).

Ejemplo 15

Ácido (cis)-(+/-)-2-(2-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil) ciclopropanocarboxílico

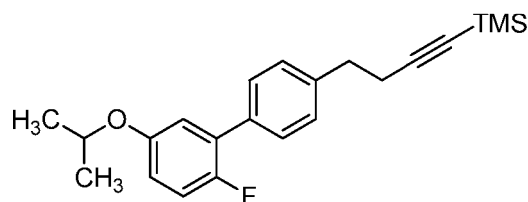


15A. (4-(4-Bromofenil)but-1-in-1-il)trimetilsilano



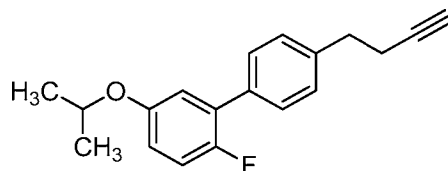
A una solución a -78 °C de trimetil(prop-1-in-1-il)silano (4,48 ml, 30,0 mmol) en THF (20 ml) se añadió gota a gota n-BuLi (12,80 ml de una solución 2,5 N en hexanos, 32,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a -78 °C, después se calentó a 0 °C y se agitó durante 30 min a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de 1-bromo-4-(bromometil)benceno (5,0 g, 20,0 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C durante un periodo de 10 min y la reacción se agitó durante 2,5 h a ta. La mezcla se inactivó con NH_4Cl ac. sat. (100 ml) y se extrajo con Et_2O (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4 durante una noche, después se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO_2 ; 80 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 30 min; de 0 % de B a 0 % de B (isocrático), caudal = 60 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (3,99 g, 11,63 mmol, rendimiento de 58,1 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ^1H (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 7,37 - 7,24 (m, 2H), 7,05 - 6,95 (m, 2H), 2,64 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,35 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 0,04 (s, 9H).

15B. (4-(2'-Fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)but-1-in-1-il)trimetilsilano



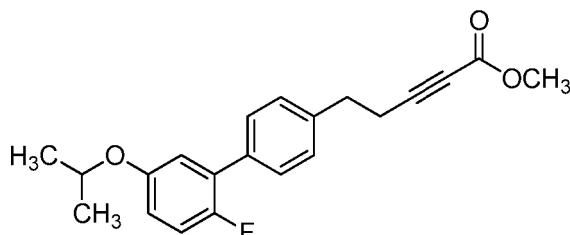
Una mezcla de (4-(4-bromofenil)but-1-in-1-il)trimetilsilano (2,90 g, 8,45 mmol), ácido (2-fluoro-5-isopropoxifenil)borónico (2,01 g, 10,2 mmol) y Cs_2CO_3 (5,51 g, 16,9 mmol) en THF (45 ml) y agua (6 ml) se lavó abundantemente con Ar y se desgasificó (2 x), después de lo cual se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,488 g, 0,423 mmol) y la mezcla se lavó abundantemente y se desgasificó de nuevo. La reacción se calentó a 65 °C en una atmósfera de Ar durante una noche, después se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (30 ml) y se lavó sucesivamente con agua (15 ml) y salmuera y después se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO_2 ; cartucho de 80 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 30 min; de 0 % de B a 10 % de B, caudal = 60 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (2,8 g, 7,90 mmol, rendimiento de 93 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. El compuesto se recogió para la siguiente etapa sin purificación adicional.

15C. 4'-(But-3-in-1-il)-2-fluoro-5-isopropoxi-1,1'-bifenilo



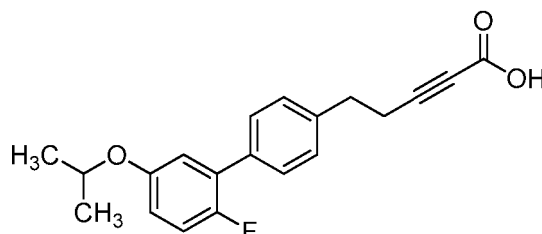
A una solución a 0 °C de (4-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)but-1-in-1-il)trimetilsilano (2,8 g, 7,90 mmol) en THF (30 ml) se añadió gota a gota TBAF (9,48 ml de una solución 1 N en THF, 9,48 mmol) durante 10 min y la reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 h. La reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 20 min; de 0 % de B a 10 % de B, caudal = 40 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (1,65 g, 5,84 mmol, rendimiento de 74,0 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,35 - 7,25 (m, 2H), 7,20 - 7,09 (m, 2H), 6,87 (dd, *J* = 10,2, 8,9 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 6,5, 3,2 Hz, 1H), 6,69 - 6,55 (m, 1H), 4,33 (dt, *J* = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 2,71 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,36 (td, *J* = 7,4, 2,6 Hz, 2H), 1,85 (t, *J* = 2,6 Hz, 1H), 1,16 - 1,11 (m, 6H).

15D. 5-(2'-Fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)pent-2-inoato de metilo



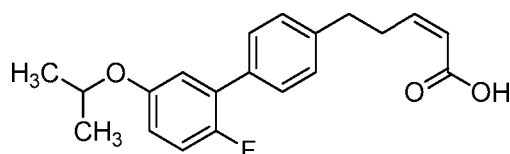
15 A una solución a -78 °C de 4'-(but-3-in-1-il)-2-fluoro-5-isopropoxi-1,1'-bifenilo (1,65 g, 5,84 mmol) en THF (30 ml) se añadió gota a gota *n*-BuLi (2,81 ml de una solución 2 N en hexanos; 7,01 mmol) y la mezcla se agitó durante 45 min a -78 °C. A esta mezcla se añadió clorofornio de metilo (1,81 ml, 23,4 mmol) y la reacción se agitó a -78 °C durante 2 h, después se calentó a ta durante 1 h. Después, una alícuota se inactivó con NaHCO₃ ac. sat., y la TLC mostró un nuevo punto de *F_r* inferior, además de material de partida aparente (*F_r* de TLC = 0,5; 4:1 de Hex:EtOAc). La reacción se interrumpió con NaHCO₃ ac. sat. (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 40 g; A = Hex, B = EtOAc; grad. de 25 min; de 0 % de B a 10 % de B, caudal = 40 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (1,79 g, 5,26 mmol, rendimiento de 90 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. El producto se recogió para etapas posteriores sin purificación adicional.

15E. Ácido 5-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)pent-2-inoico



30 Una solución de 5-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)pent-2-inoato de metilo (1,79 g, 5,26 mmol) y LiOH (0,63 g, 26 mmol) en THF (10 ml) y agua (10 ml) se agitó durante una noche a ta, después se acidificó con HCl ac. 1 N (60 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 80 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 20 min; de 0 % de B a 100 % de B, caudal = 60 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (1,7 g, 5,21 mmol, rendimiento de 99 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,42 - 7,33 (m, 2H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 6,93 (dd, *J* = 10,2, 9,1 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 6,5, 3,2 Hz, 1H), 6,75 - 6,66 (m, 1H), 4,39 (dt, *J* = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 2,84 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,59 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,25 - 1,16 (m, 6H).

15F. Ácido (Z)-5-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)pent-2-enoico



En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió catalizador de Lindlar (196 mg, 1,84 mmol), quinolina (0,22 ml, 1,84 mmol) y EtOH (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 min, después de lo cual se añadió ácido 5-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)pent-2-inoico (500 mg, 1,53 mmol) y la mezcla se desgasificó con Ar, después se puso en una atmósfera de H₂ y la reacción se agitó durante una noche. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se

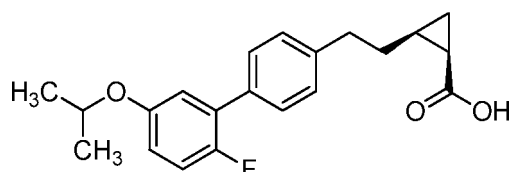
concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (inyección de 3 x 2 ml; Método: Sistema de Disolv. de Grad.: De 40 % de A: 60 % de B a 0 % de A: 100 % de B; (A = 10 % de MeOH/90 % de H₂O+0,1 % de TFA); (B = 90 % de MeOH/10 % de H₂O + 0,1 % de TFA); Detección a 220 nm; gradiente de 10 min; PHENOMENEX® Axia, 5 μ, C18, 30x 100 mm) para proporcionar el compuesto del título (290 mg, 0,883 mmol, rendimiento de 57,6 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,56 - 7,45 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,08 (dd, *J* = 10,2, 9,1 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 6,3, 3,0 Hz, 1H), 6,84 (dt, *J* = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 6,47 (dt, *J* = 11,3, 7,4 Hz, 1H), 5,88 (dt, *J* = 11,5, 1,5 Hz, 1H), 4,55 (dt, *J* = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 3,06 (cd, *J* = 7,6, 1,4 Hz, 2H), 2,96 - 2,79 (m, 2H), 1,40-1,31 (m, 6H).

10 Ejemplo 15

Generación de diazometano: A una solución agitada a 0 °C de KOH ac. al 50 % (10 ml) y Et₂O (10 ml) a 0 °C se añadió en porciones *N*-metil-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidina (390 mg, 2,65 mmol). Después de 30 min, la fase acuosa se congeló enfriando la mezcla a -78 °C; la capa etérea de diazometano se decantó. A una mezcla a 0 °C de ácido (Z)-5-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)pent-2-enoico (290 mg, 0,883 mmol), Pd(OAc)₂ (20 mg, 0,088 mmol) en Et₂O (10 ml) se añadió la solución de diazometano generada anteriormente. La mezcla se dejó calentar lentamente a ta durante una noche, después de lo cual se añadió AcOH (0,51 ml, 8,83 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min a ta, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (inyección de 2 ml; Método: Sistema de Disolv. de Grad.: De 40 % de A: 60 % de B a 0 % de A: 100 % de B; (A = 10 % de MeOH/90 % de H₂O+0,1 % de TFA); (B = 90 % de MeOH/10 % de H₂O + 0,1 % de TFA); Detección a 220 nm; gradiente de 10 min; PHENOMENEX® Axia, 5 μ, C18, 30 x 100 mm) para proporcionar el compuesto del título (165 mg, 0,467 mmol, rendimiento de 52,9 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 2H), 7,34 - 7,23 (m, 2H), 7,06 (dd, *J* = 10,0, 8,9 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 6,5, 3,2 Hz, 1H), 6,83 (dt, *J* = 8,8, 3,6 Hz, 1H), 4,53 (dt, *J* = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 2,76 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,99 (cd, *J* = 11,8, 7,3 Hz, 2H), 1,83 - 1,67 (m, 1H), 1,47 - 1,39 (m, 1H), 1,39 - 1,33 (m, 6H), 1,15 (td, *J* = 8,2, 4,5 Hz, 1H), 1,05 (dt, *J* = 7,4, 5,0 Hz, 1H).

Ejemplo 16

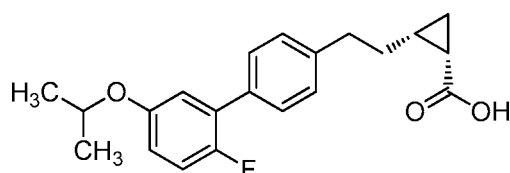
30 Ácido (1*R*,2*S*)-2-(2-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)ciclopropanocarboxílico (Enantiómero 1; estereoquímica absoluta representada de manera arbitraria)



y

35 Ejemplo 17

40 Ácido (1*S*,2*R*)-2-(2-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)ciclopropanocarboxílico (Enantiómero 2; estereoquímica absoluta representada de manera arbitraria)



Los dos enantiómeros del Ejemplo 15 se separaron por HPLC preparativa quiral (Instrumento = Berger Multigram II SFC; Columna: CHIRALPAK® AD-H, 30 x 250 mm, 5 μ; Fase móvil: 8 % de EtOH/92 % de CO₂; Condiciones de flujo: 85 ml/min, 100 Bar, 35 °C; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de Inyección: 0,5 ml de 30 mg/ml en EtOH) para proporcionar los compuestos del título.

Ejemplo 16, el primer isómero de elusión (47 mg, 0,135 mmol, rendimiento de 30,8 %) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo pálido. ee = > 99,5 %. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,53 - 7,43 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,15 - 7,04 (m, 1H), 6,99 (dd, *J* = 6,3, 3,0 Hz, 1H), 6,85 (dt, *J* = 9,0, 3,5 Hz, 1H), 4,56 (dt, *J* = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 2,88 - 2,67 (m, 2H), 1,99 (tt, *J* = 14,5, 7,1 Hz, 2H), 1,84 - 1,68 (m, 1H), 1,53 - 1,41 (m, 1H), 1,41 - 1,29 (m, 6H), 1,18 (td, *J* = 8,0, 4,5 Hz, 1H), 1,07 (dt, *J* = 6,9, 5,1 Hz, 1H).

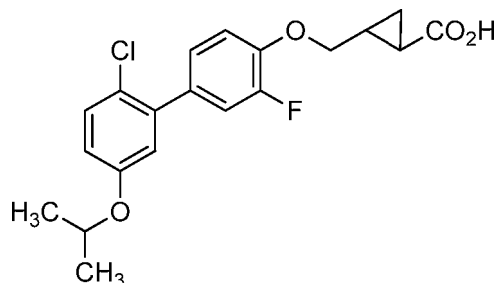
Ejemplo 17, el segundo isómero de elusión (56 mg, 0,163 mmol, rendimiento de 37,2 %) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo pálido. ee = 96 %. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,55 - 7,43 (m, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,38 - 7,24 (m, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,08 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,01 - 6,94 (m, 1H), 6,93 - 6,77 (m, 1H), 4,55 (dt, *J* = 12,0, 5,9 Hz, 1H),

2,77 (s a, 2H), 2,10 - 1,89 (m, 2H), 1,86 - 1,68 (m, 1H), 1,54 - 1,40 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 1,18 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 1,13 - 0,99 (m, 1H).

Ejemplo 18

5

Ácido trans-2-(((2'-cloro-3-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)

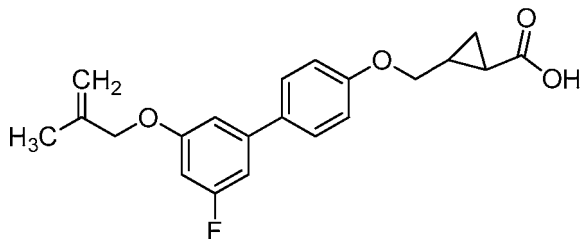


- 10 El Ejemplo 18 se sintetizó usando la misma secuencia sintética que para la síntesis del Ejemplo 9, excepto porque se usó ácido (2-cloro-5-isopropoxifenil)borónico en lugar de ácido (2-fluoro-5-fenoxifenil)borónico. El compuesto del título se obtuvo (14 mg, 53 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM, $[M+Na]^+ = 401,1$. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 12,1, 2,2$ Hz, 1H), 7,17 - 7,09 (m, 1H), 6,99 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,85 - 6,82 (m, 1H), 6,82 - 6,77 (m, 1H), 4,59 - 4,46 (m, 1H), 4,09 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 2,13 - 1,96 (m, 1H), 1,84 - 1,71 (m, 1H), 1,44 - 1,37 (m, 1H), 1,35 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 1,15 (ddd, $J = 8,5, 6,4, 4,7$ Hz, 1H).

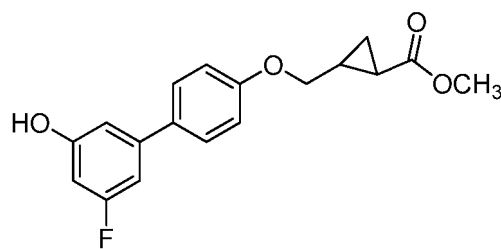
Ejemplo 19

20

Ácido trans-2-(((3'-fluoro-5'-((2-metilalil)oxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)



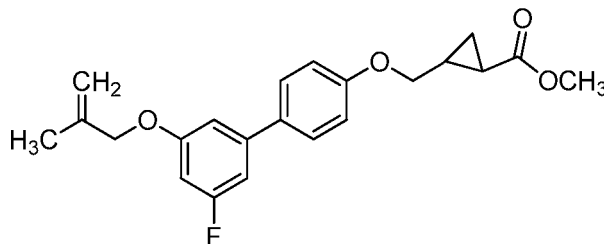
19A. Trans-2-(((3'-fluoro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxilato de metilo (racemato)



25

- Una mezcla de trans-2-((4-bromofenoxi)metil) ciclopropanocarboxilato de metilo racémico (112 mg, 0,39 mmol), 3-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (140 mg, 0,59 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (45 mg, 0,039 mmol) y K_2CO_3 (217 mg, 1,57 mmol) en THF (1,5 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 min en una atmósfera de Ar, después se enfrió a ta. La mezcla se acidificó con HCl ac. 1 N a pH = 2~3, después se extrajo con EtOAc (4 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO_2 ; 24 g; gradiente continuo de 0 a 100 % de Disolvente B durante 20 min, parada a 100 % de Disolvente B durante 5 min, donde Disolvente A = hexanos y Disolvente B = EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (112 mg, 0,35 mmol, rendimiento de 90 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM, $[M-H]^+ = 315$. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 - 7,41 (m, 2H), 6,91 - 6,88 (m, 2H), 6,81 - 6,74 (m, 2H), 6,50 (dt, $J = 2,3, 9,9$ Hz, 1H), 3,97 (dd, $J = 5,9, 10,1$ Hz, 1H), 3,84 (dd, $J = 6,6, 10,1$ Hz, 1H), 3,7 (s, 3H), 1,96 - 1,89 (m, 1H), 1,73 (dt, $J = 4,5, 8,7$ Hz, 1H), 1,32 (dt, $J = 4,7, 9,2$ Hz, 1H), 1,02 (ddd, $J = 4,6, 6,3, 8,5$ Hz, 1H).

19B. Trans-2-(((3'-fluoro-5'-((2-metilalil)oxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxilato de metilo (racemato)



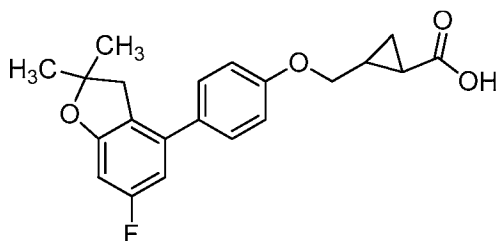
- 5 A una solución de trans-2-(((3'-fluoro-5'-((2-metilalil)oxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxilato de metilo (68 mg, 0,22 mmol) en DMF (1 ml) se añadieron K_2CO_3 (65 mg, 0,47 mmol) y KI (2 mg, 11 μ mol) en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se calentó a 65 °C y se añadió 3-cloro-2-metilprop-1-eno (39 mg, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 16 h, después se enfrió a ta, después se repartió entre agua (3 ml) y EtOAc (10 ml). La capa orgánica se lavó con y salmuera (3 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO_2 ; 12 g; gradiente continuo de 0 a 50 % de Disolvente B durante 20 min, parada a 50 % de Disolvente B durante 5 min, donde Disolvente A = hexanos y Disolvente B = EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (72 mg, 0,19 mmol, rendimiento de 90 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. CLEM, $[M+Na]^+$ = 393. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 - 7,44 (m, 2H), 6,93 - 6,90 (m, 2H), 6,88 - 6,86 (m, 1H), 6,84 - 6,80 (m, 1H), 6,55 (dt, J = 2,3, 10,6 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 5,0 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,98 (dd, J = 5,9, 10,1 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 6,6, 10,1 Hz, 1H), 3,7 (s, 3H), 1,96 - 1,88 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,74 - 1,70 (m, 1H), 1,31 (dt, J = 4,7, 9,2 Hz, 1H), 1,01 (ddd, J = 4,5, 6,2, 8,3 Hz, 1H).

Ejemplo 19

- 20 A una solución de trans-2-(((3'-fluoro-5'-((2-metilalil)oxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxilato de metilo (5 mg, 0,013 mmol) en THF (0,3 ml) se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (11 mg, 0,27 mmol) en agua (0,3 ml). La mezcla se agitó a ta durante 48 h, después se acidificó con HCl ac. 1 N a pH = 2~3. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 3 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Gradiente: 45-100 % de B durante 15 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el compuesto del título (2,6 mg, rendimiento de 54 %). CLEM, $[M-H]^+$ = 357. RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,63 - 7,60 (m, 2H), 7,04 - 6,98 (m, 4H), 6,75 (dt, J = 2,2, 10,9 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,0 (dd, J = 6,32, 10,5 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 7,4, 10,5 Hz, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,70 - 1,63 (m, 1H), 1,56 (dt, J = 4,4, 8,6 Hz, 1H), 1,03 (dt, J = 4,3, 8,7 Hz, 1H), 0,91 - 0,86 (m, 1H). HPLC-4: TR = 1,84 min, pureza = 100 %; HPLC-5: TR = 2,2 min, pureza = 100 %.

Ejemplo 20

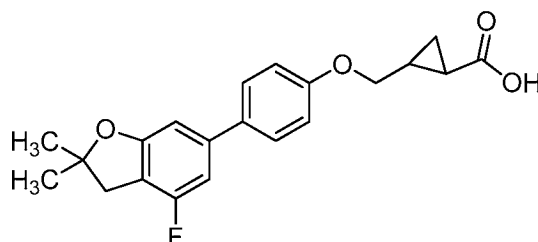
- 35 Ácido trans-2-(((4-(6-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)fenoxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)



40 y

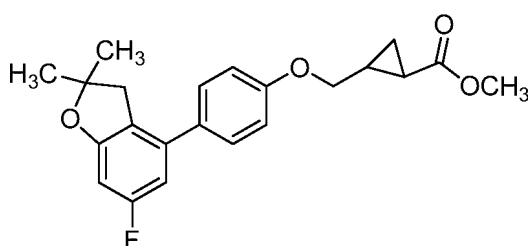
Ejemplo 21

Ácido trans-2-((4-(4-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)fenoxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)



5

20A. Trans-2-((4-(6-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)fenoxi) metil)ciclopropanocarboxilato de metilo (racemato)

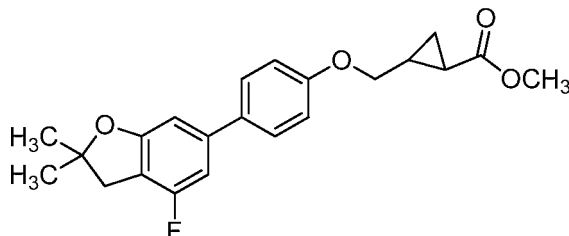


10

y

21A. Trans-2-((4-(4-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-il) fenoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de metilo (racemato)

15



20

Se calentó trans-2-(((3'-fluoro-5'-((2-metilalil)oxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi) metil)ciclopropanocarboxilato de metilo (67 mg, 0,18 mmol) puro a 195 °C durante 28 h, después se enfrió a ta, se disolvió en DMF y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (columna YMC de fase inversa, ODS-A-5 μ , 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, Disolvente B de 0 a 100 % durante 30 min, parada a 40 min, donde Disolvente A = 90:10:0,1 de H₂O:MeCN:TFA y Disolvente B = 90:10:0,1 de MeCN:H₂O:TFA) para dar 20A (8 mg, 0,022 mmol, rendimiento de 12 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM, [M+H]⁺ = 371. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,34 - 7,31 (m, 2H), 6,92 - 6,89 (m, 2H), 6,57 (dd, J = 2,3, 10,4 Hz, 1H), 6,40 (dt, J = 2,3, 9,2 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 5,9, 10,1 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 6,6, 10,1 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,01 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 1,95 - 1,88 (m, 1H), 1,74 - 1,70 (m, 1H), 1,45 (s, 6H), 1,31 (dt, J = 4,7, 9,2 Hz, 1H), 1,01 (ddd, J = 4,5, 6,2, 8,4 Hz, 1H). También se obtiene 20B (4 mg, 10,8 μ mol, rendimiento de 6 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM, [M+H]⁺ = 371. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,44,7,41 (m, 2H), 6,91 - 6,88 (m, 2H), 6,72 - 6,68 (m, 2H), 3,97 (dd, J = 5,9, 10,1 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 6,6, 10,1 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,03 (s, 2H), 1,94 - 1,88 (m, 1H), 1,73 - 1,70 (m, 1H), 1,50 (s, 6H), 1,30 (dt, J = 4,7, 9,1 Hz, 1H), 1,0 (ddd, J = 4,5, 6,2, 8,4 Hz, 1H).

25

30

La regioquímica de estos dos compuestos se determinó mediante experimentos nOe de los protones de metileno de dihidrobenzofurano a los protones orto en el anillo central de fenilo.

Ejemplo 20

35

Una solución de 20A (8 mg, 0,02 mmol) y LiOH·H₂O (18 mg, 0,43 mmol) en THF (0,8 ml), agua (0,8 ml) y MeOH (0,8 ml) se agitó a TA durante 2 h, después se concentró al vacío para retirar el MeOH. La mezcla se acidificó con HCl ac. 1 N a pH = 2~3 y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa YMC, ODS-A-5 μ , 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, Disolvente B de 0 a 100 % durante 30 min, parada a 40 min, donde Disolvente A = 90:10:0,1 de H₂O:MeCN:TFA y Disolvente B = 90:10:0,1 de MeCN:H₂O:TFA) para dar el Ejemplo 20 (6,9 mg, 0,019 mmol, rendimiento de 89 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM, [M-H]⁺ = 355. RMN ¹H (500 MHz,

40

CDCl₃) δ 7,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,57 (dd, *J* = 2,1, 10,4 Hz, 1H), 6,40 (dt, *J* = 2,0, 9,2 Hz, 1H), 4,02 (dd, *J* = 5,7, 10,1 Hz, 1H), 3,88 (dd, *J* = 6,6, 10,0 Hz, 1H), 3,02 (s, 2H), 2,0 - 1,94 (m, 1H), 1,75 - 1,72 (m, 1H), 1,45 (s, 6H), 1,37 (dt, *J* = 4,6, 9,0 Hz, 1H), 1,12 - 1,08 (m, 1H). HPLC-1: TR = 11,4 min, pureza = 100 %; HPLC-2: TR = 10,2 min, pureza = 100 %.

5

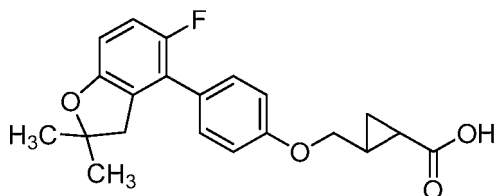
Ejemplo 21

El Ejemplo 21 se preparó usando un procedimiento análogo al de la síntesis del Ejemplo 20 excepto porque se reemplazó trans-2-((4-(6-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)fenoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de metilo por trans-2-((4-(4-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)fenoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de metilo. CLEM, [M-H]⁺ = 355. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,87 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,99 (dd, *J* = 6,3, 10,4 Hz, 1H), 3,85 (dd, *J* = 7,5, 10,3 Hz, 1H), 3,04 (s, 2H), 1,70 - 1,63 (m, 1H), 1,56 (dt, *J* = 4,2, 8,4 Hz, 1H), 1,44 (s, 6H), 1,04 (dt, *J* = 4,2, 8,6 Hz, 1H), 0,91 - 0,87 (m, 1H). HPLC-4: TR = 1,64 min, pureza = 100 %; HPLC-5: TR = 2,07 min, pureza = 100 %.

15

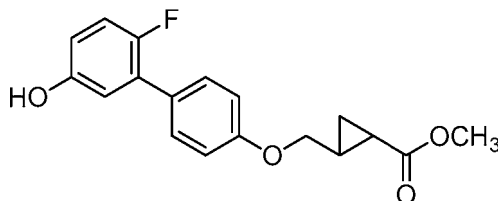
Ejemplo 22

Ácido 2-((4-(5-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)fenoxi)metil)ciclopropanocarboxílico



20

22A. 2-(((2'-Fluoro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxilato de metilo

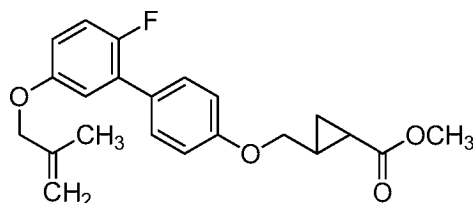


25

Una mezcla de **1D** (500 mg, 1,754 mmol), ácido (5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2-fluorofenil)borónico (569 mg, 2,104 mmol), Pd(PPh₃)₄ (203 mg, 0,175 mmol) y K₂CO₃ (727 mg, 5,26 mmol) en THF (9 ml) y agua (3 ml) se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 min en una atmósfera de Ar, después se enfrió a ta. La mezcla se acidificó con HCl ac. 1 N a pH = 2~3 y se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 80 g; gradiente continuo de 0 a 40 % de Disolvente B durante 30 min, parada a 40 % de Disolvente B durante 20 min, donde Disolvente A = hexanos y Disolvente B = EtOAc) para dar el compuesto del título (283,5 mg, 0,896 mmol, rendimiento de 51 %) en forma de un aceite transparente. CLEM, [M+Na]⁺ = 339,1.

30

35 22B. 2-(((2'-Fluoro-5'-((2-metilalil)oxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxilato de metilo

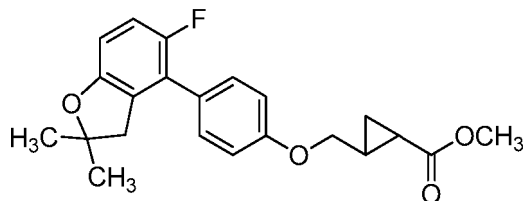


40

A una solución de 22A (80 mg, 0,253 mmol) en DMF (3 ml) se añadieron K₂CO₃ (77 mg, 0,556 mmol), KI (2 mg, 0,013 mmol) en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C y se añadió 3-cloro-2-metilprop-1-eno (0,050 ml, 0,506 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 16 h (la CL/EM indicó la formación del producto deseado), después se enfrió a ta. Se añadieron agua (5 ml) y EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lavó con H₂O (3 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 12 g; gradiente continuo de 0 a 15 % de Disolvente B durante 20 min, parada a 15 % de Disolvente B durante 10 min, donde Disolvente A = hexanos y Disolvente B = EtOAc) para dar el compuesto del título (84,4 mg, 0,228 mmol, rendimiento de 90 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM, [M+Na]⁺ = 393,1.

45

22C. 2-((4-(5-Fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)fenoxi)metil) ciclopropanocarboxilato de metilo



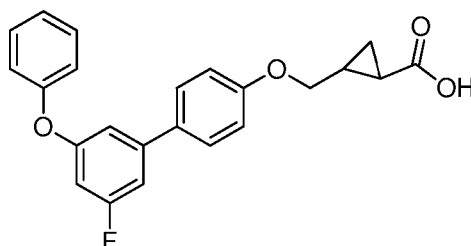
- 5 22B (84 mg, 0,227 mmol) se destiló azeotrópicamente varias veces y se calentó en un bloque de calentamiento durante 16 h a 195 °C. El líquido de color pardo se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa PHENOMENEX®, ODS-A-5 μ , 21,2 x 250 mm; caudal = 25 ml/min, de 30 a 100 % de Disolvente B durante 30 min, parada a 37 min, donde Disolvente A = 90:10:0,1 de H₂O:ACN:TFA y Disolvente B = 90:10:0,1 de ACN:H₂O:TFA) para dar el compuesto del título (14 mg, 0,038 mmol, rendimiento de 17 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM, [M+Na]⁺ = 393,1.
- 10 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,36 - 7,31 (m, 2H), 6,97 - 6,93 (m, 2H), 6,92 - 6,87 (m, 1H), 6,61 (dd, J = 8,7, 3,7 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 10,0, 5,9 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 10,2, 6,6 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,98 (s, 2H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,77 - 1,72 (m, 1H), 1,46 (s, 6H), 1,34 (dt, J = 8,9, 4,6 Hz, 1H), 1,04 (ddd, J = 8,5, 6,3, 4,5 Hz, 1H).

Ejemplo 22

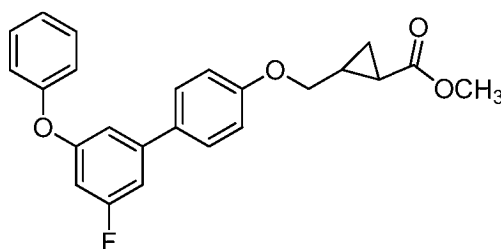
- 15 Una mezcla de LiOH·H₂O (6 mg, 0,140 mmol) y 22C (13 mg, 0,035 mmol) en THF (1 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a TA durante una noche, después se repartió entre EtOAc (5 ml) y H₂O (2 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 1 ml). La capa orgánica se extrajo con H₂O (3 x 2 ml). Los extractos acuosos combinados se acidificaron con HCl ac. 1 N a pH ~3 y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron al vacío. El residuo se purificó por CL/EM preparativa usando las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Columna Protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Gradiente: 50-90 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 0,035 mmol, rendimiento de 99 %). CLEM, [M-H]⁺ = 355,1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,36 - 7,34 (m, 2H), 7,04 - 6,94 (m, 3H), 6,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,06 - 3,99 (m, 1H), 3,88 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 2,97 (s, 2H), 1,73 - 1,71 (m, 1H), 1,63 - 1,61 (m, 1H), 1,38 (s, 6H), 1,10 - 1,08 (m, 1H), 0,98 - 0,96 (m, 1H). HPLC-4: TR = 1,54 min, pureza = 100 %; HPLC-5: TR = 1,91 min, pureza = 100 %.

Ejemplo 23

Ácido trans-2-(((3'-fluoro-5'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)



- 35 23A. Trans-2-(((3'-fluoro-5'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxilato de metilo (racemato)



- 40 A una mezcla de 19A y ácido fenilborónico (26 mg, 0,21 mmol), tamices moleculares 4A (0,2 g), Et₃N (0,06 ml, 0,43 mmol), piridina (0,04 ml, 0,43 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió Cu(OAc)₂ (39 mg, 0,21 mmol). La reacción se agitó a ta en una atmósfera de aire durante 72 h, después se recogió en CH₂Cl₂ (5 ml) y se filtró a través de un lecho de CELITE®. El filtrado se concentró al vacío. El aceite en bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; 4 g; gradiente continuo de 0 a 40 % de Disolvente B durante 12 min, donde Disolvente A = hexanos y Disolvente B = EtOAc) para

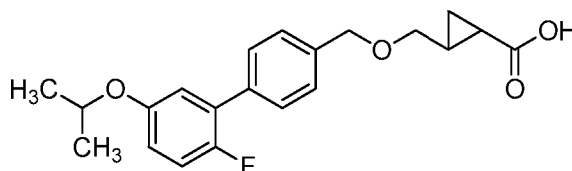
proporcionar 23A (20 mg, 0,05 mmol, rendimiento de 72 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM, $[M+Na]^+$ = 415,1. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 - 7,41 (m, 2H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 7,16 - 7,12 (m, 1H), 7,07 - 7,04 (m, 2H), 6,97 - 6,94 (m, 2H), 6,92 - 6,88 (m, 2H), 6,6 (dt, $J = 2,2, 9,9$ Hz, 1H), 3,98 (dd, $J = 5,9, 10,1$ Hz, 1H), 3,86 (dd, $J = 6,6, 10,1$ Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 1,94 - 1,87 (m, 1H), 1,73 - 1,69 (m, 1H), 1,30 (dt, $J = 4,7, 9,2$ Hz, 1H), 1,0 (ddd, $J = 4,5, 6,2, 8,5$ Hz, 1H).

Ejemplo 23

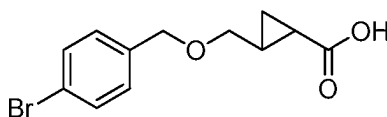
El compuesto del título se preparó usando un procedimiento análogo al de la síntesis del Ejemplo 22 a partir de 23A. CLEM, $[M+Na]^+$ = 401. RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,60 - 7,56 (m, 2H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,21 - 7,18 (m, 1H), 7,13 - 7,09 (m, 2H), 7,07 (t, $J = 1,72$ Hz, 1H), 7,0 - 6,97 (m, 2H), 6,74 (dt, $J = 2,2, 10,0$ Hz, 1H), 4,0 (dd, $J = 6,3, 10,5$ Hz, 1H), 3,86 (dd, $J = 7,4, 10,5$ Hz, 1H), 1,94 - 1,87 (m, 1H), 1,60 - 1,56 (m, 1H), 1,06 (dt, $J = 4,3, 8,8$ Hz, 1H), 0,93 (ddd, $J = 4,1, 6,1, 8,4$ Hz, 1H). HPLC-4: TR = 1,92 min, pureza = 100 %; HPLC-5: TR = 2,27 min, pureza = 100 %.

Ejemplo 24

Ácido trans-2-(((2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)



24A. Ácido trans-2-(((4-bromobencil)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)



A una solución a 0 °C de ácido trans-2-(hidroximetil)ciclopropanocarboxílico (200 mg, 1,72 mmol) en DMF (5 ml) se añadió NaH (152 mg, 3,79 mmol, 60 % en aceite mineral). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después de lo cual se añadió 1-bromo-4-(bromometil)benceno (1,076 g, 4,31 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min, después a ta durante 100 min. Se añadió una solución de KOH (97 mg, 1,72 mmol) en agua (3 ml) y la mezcla se agitó a ta durante una noche, después se enfrió a 0 °C y se inactivó con HCl ac. 1 N (5 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa YMC, ODS-A-5 μ , 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, Disolvente B de 0 a 100 % durante 30 min, parada a 40 min, donde Disolvente A = 90:10:0,1 de H_2O :MeCN:TFA y Disolvente B = 90:10:0,1 de MeCN: H_2O :TFA) para dar trans-2-(((4-bromobencil)oxi)metil)ciclopropanocarboxilato de etilo (180 mg, 0,63 mmol, rendimiento de 36,7 %) en forma de un sólido ligeramente coloreado. CLEM, $[M-H]^+$ = 283. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 - 7,43 (m, 2H), 7,19 - 7,16 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,46 (dd, $J = 5,8, 10,4$ Hz, 1H), 3,32 (dd, $J = 6,6, 10,4$ Hz, 1H), 1,80 - 1,73 (m, 1H), 1,57 - 1,53 (m, 1H), 1,26 (dt, $J = 4,6, 9,1$ Hz, 1H), 0,92 (ddd, $J = 4,4, 6,4, 8,3$ Hz, 1H).

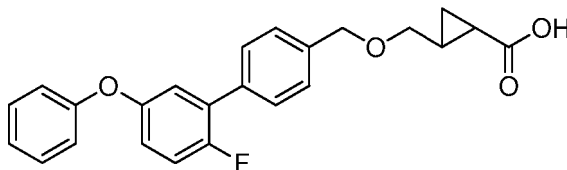
Ejemplo 24

Una mezcla de 24A (11 mg, 0,037 mmol), $Pd(Ph_3P)_4$ (4 mg, 3,7 μ mol) y ácido (2-fluoro-5-isopropoxifenil)borónico (11 mg, 0,055 mmol) y K_2CO_3 (18 mg, 0,13 mmol) en THF (1 ml) y agua (0,3 ml) se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 min en una atmósfera de Ar,

después se enfrió a ta y se acidificó con HCl ac. 1 N a pH = 2-3. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por CL/EM preparativa (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Columna Protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Gradiente: 35-85 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min) para dar el compuesto del título (7,2 mg; rendimiento de 55 %). CLEM, $[M-H]^+$ = 357, RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,53 - 7,50 (m, 2H), 7,40 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,19 (dd, $J = 9,0, 10,3$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 3,1, 6,5$ Hz, 1H), 6,92 (dt, $J = 3,6, 9,0$ Hz, 1H), 4,65 - 4,58 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,48 (dd, $J = 5,9, 10,5$ Hz, 1H), 3,34 (dd, $J = 6,6, 10,4$ Hz, 1H), 1,56 - 1,5 (m, 1H), 1,46 (dt, $J = 4,4, 8,7$ Hz, 1H), 1,26 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 0,99 (dt, $J = 4,2, 8,7$ Hz, 1H), 0,86 - 0,80 (m, 1H). HPLC-4: TR = 1,66 min, pureza = 97 %; HPLC-5: TR = 2,05 min, pureza = 97 %.

Ejemplo 25

Ácido trans-2-(((2'-fluoro-5'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)



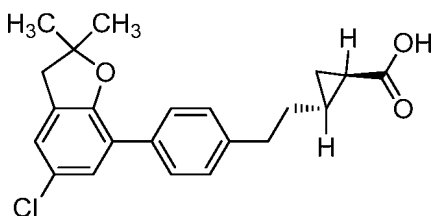
5 El compuesto del título se preparó usando una secuencia análoga a la de la síntesis del Ejemplo 24. CLEM, $[M-H]^+ = 391$, RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,53 - 7,50 (m, 2H), 7,42 - 7,37 (m, 4H), 7,33 (dd, $J = 9,0, 10,3$ Hz, 1H), 7,17 - 7,11 (m, 2H), 7,06 - 7,01 (m, 3H), 4,51 (s, 2H), 3,46 (dd, $J = 5,9, 10,5$ Hz, 1H), 3,32 (dd, $J = 6,6, 10,4$ Hz, 1H), 1,55 - 1,48 (m, 1H), 1,47 - 1,43 (dt, $J = 4,4, 8,7$ Hz, 1H), 0,97 (dt, $J = 4,4, 8,7$ Hz, 1H), 0,83 - 0,78 (m, 1H). HPLC-4: TR = 1,82 min, pureza = 97 %; HPLC-5: TR = 2,19 min, pureza = 97 %.

10

Ejemplo 26

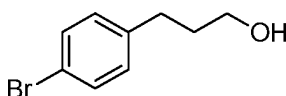
Ácido (1*R*,2*R*)-2-(4-(5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)fenetil) ciclopropanocarboxílico (Enantiómero 1; la estereoquímica absoluta mostrada es arbitraria)

15



26A. 3-(4-Bromofenil)propan-1-ol

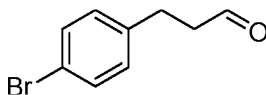
20



A una solución a 0 °C de ácido 3-(4-bromofenil)propanoico (7,5 g, 32,7 mmol) y THF (100 ml) se añadió gota a gota $BH_3 \cdot THF$ (32,7 ml de una solución 1 M en THF, 32,7 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente a ta, después se interrumpió con AcOH (5 ml) y se agitó durante 30 min, se neutralizó con $NaHCO_3$ ac. sat. (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO_2 ; 80 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 30 min de 0 % de B a 100 % de B; caudal = 60 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (7,0 g, 32,5 mmol, rendimiento de 99 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 - 7,37 (m, 1H), 7,15 - 7,01 (m, 1H), 3,67 (t, $J = 6,3$ Hz, 1H), 2,79 - 2,59 (m, 1H), 1,96 - 1,81 (m, 1H).

30

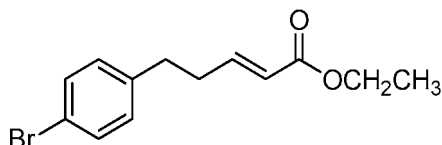
26B 3-(4-Bromofenil)propanal



35 A una mezcla a 0 °C de 26A (7 g, 32,5 mmol) y $NaHCO_3$ (3,28 g, 39,1 mmol) en DCM (200 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (16,56 g, 39,1 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente a ta durante una noche. La reacción se diluyó con $NaHCO_3$ ac. sat. (150 ml) y se extrajo con DCM (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO_2 ; 80 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 20 min de 0 % de B a 40 % de B; caudal = 60 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (4,06 g, 19,1 mmol, rendimiento de 58,5 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,82 (t, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 2H), 7,19 - 6,97 (m, 2H), 3,02 - 2,88 (m, 2H), 2,83 - 2,70 (m, 2H).

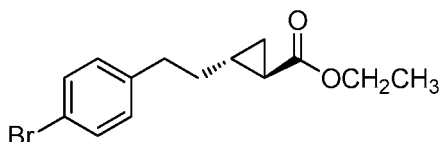
40

26C. 5-(4-Bromofenil)pent-2-enoato de (E)-etilo



- 5 A una mezcla a 0 °C de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (6,41 g, 28,6 mmol), LiCl (1,212 g, 28,6 mmol) en MeCN (47,6 ml) se añadió DBU (4,31 ml, 28,6 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. A esta mezcla se añadió 26B (4,06 g, 19,05 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 80 g; A = Hex, B = EtOAc; 10 gradiente de 20 min de 0 % de B a 40 % de B; caudal = 60 ml/min) para proporcionar el compuesto del título (4,5 g, 15,89 mmol, rendimiento de 83 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 - 7,39 (m, 2H), 7,16 - 7,04 (m, 2H), 6,98 (dt, *J* = 15,6, 6,8 Hz, 1H), 5,85 (dt, *J* = 15,6, 1,5 Hz, 1H), 4,20 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,83 - 2,68 (m, 2H), 2,59 - 2,41 (m, 2H), 1,44 - 1,21 (m, 3H).

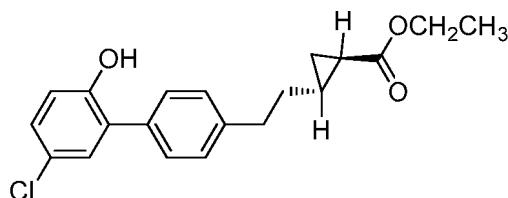
- 15 26D. 2-(4-Bromofenil)ciclopropanocarboxilato de etilo (Enantiómero 1; la estereoquímica absoluta mostrada es arbitraria)



- 20 Generación de diazometano: A una solución agitada a 0 °C de KOH ac. al 50 % (100 ml) y Et₂O (100 ml) a 0 °C se añadió en porciones *N*-metil-*N*'-nitro-*N*'-nitrosoguanidina (4,68 g, 31,8 mmol). Después de 30 min, la fase acuosa se congeló enfriando la mezcla a -78 °C; la capa etérea de diazometano se decantó. A una mezcla a 0 °C de 5-(4-bromofenil)pent-2-enoato de (E)-etilo (4,50 g, 15,9 mmol) y Pd(OAc)₂ (0,357 g, 1,589 mmol) en Et₂O (100 ml) se decantó lentamente la solución etérea anterior de diazometano. La mezcla se dejó calentar lentamente a ta durante 25 una noche, después de lo cual se añadió AcOH (9,10 ml, 159 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a ta, después se basificó con NaHCO₃ ac. sat. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 80 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 30 min de 0 % de B a 40 % de B; caudal = 60 ml/min) para proporcionar el 2-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxilato de trans-etilo racémico (4,29 g, 14,44 mmol, rendimiento de 91 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. Los 2 enantiómeros de 2-(4-bromofenil) ciclopropanocarboxilato de trans-etilo racémico se separaron por SFC quiral (CHIRALPAK® AD-H 25 X 5 cm, 5 cm, Fase móvil: CO₂/MEOH = 88/12, Caudal: 227 ml/min, Temp. columna 35 °C. Longitud de onda del detector: 220 nm).

- 35 El Ejemplo 26D es el enantiómero que se eluye antes: RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,50 - 7,37 (m, 2H), 7,14 - 6,98 (m, 2H), 4,13 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,70 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,71 - 1,54 (m, 2H), 1,42 - 1,32 (m, 2H), 1,31-1,24 (m, 3H), 1,21 - 1,09 (m, 1H), 0,70 (ddd, *J* = 8,3, 6,3, 4,1 Hz, 1H).

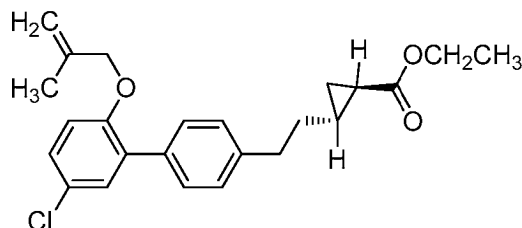
- 40 26E. 2-(2-(5'-Cloro-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil) ciclopropanocarboxilato de *trans*-etilo (Enantiómero 1; la estereoquímica absoluta mostrada es arbitraria)



- 45 Una mezcla de 26D (70 mg, 0,236 mmol), ácido (5-cloro-2-hidroxifenil)borónico (49 mg, 0,283 mmol), Pd(PPh₃)₄ (27 mg, 0,024 mmol) y K₂CO₃ (98 mg, 0,707 mmol) en THF (3 ml) y agua (1 ml) se calentó en un reactor de microondas a 80 °C durante 20 min en una atmósfera de Ar, después se enfrió a ta. La reacción se acidificó con HCl ac. 1 N a pH = 2~3 y se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 12 g; gradiente de EtOAc/Hexano de 0 % a 20 % durante 20 min) para dar el compuesto del título (60 mg, 0,174 mmol, rendimiento de 74 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM, [M-H]⁺ = 343,2.

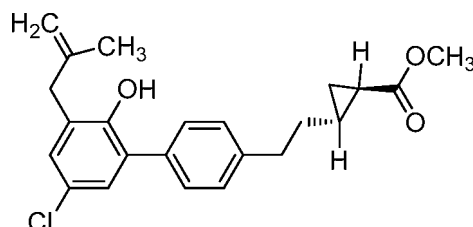
50

26F. 2-(2-(5'-Cloro-2'-((2-metilalil)oxi)-[1,1'-bifenilo]-4-il)etil) ciclopropanocarboxilato de trans-etilo



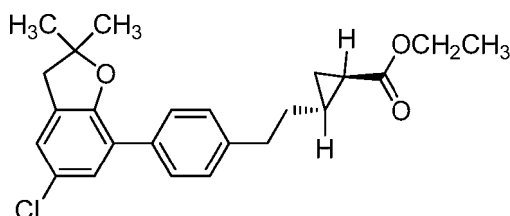
5 A una solución de 26E (60 mg, 0,174 mmol) en DMF (2 ml) se añadió K_2CO_3 (53 mg, 0,383 mmol) y KI (2 mg, 8,70 μ mol) en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se calentó a 65 °C y se añadió 3-cloro-2-metilprop-1-eno (0,034 ml, 0,348 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 16 h (la CL/EM indicó la formación del producto deseado), después se enfrió a ta. Se añadieron agua (5 ml) y EtOAc (20 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O (3 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El producto en bruto se sometió a
10 cromatografía (SiO_2 ; 12 g; gradiente continuo de 0 a 10 % de Disolvente B durante 20 min, parada a 10 % de Disolvente B durante 10 min, donde Disolvente A = hexanos y Disolvente B = EtOAc) para dar el compuesto del título (65 mg, 0,163 mmol, rendimiento de 94 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM, $[M+H]^+$ = 399,1.

15 26G. 2-(2-(5'-Cloro-2'-hidroxi-3'-(2-metilalil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)ciclopropanocarboxilato de trans-etilo



20 Se destiló azeotrópicamente 26F (60 mg, 0,150 mmol) varias veces a partir de tolueno y se calentó puro en un bloque de calentamiento durante 16 h a 195 °C. El líquido de color pardo resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM, $[M-H]^+$ = 397,2.

26H. 2-(4-(5-Cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)fenetil) ciclopropanocarboxilato de trans-etilo



25 Una solución de 26G (60 mg, 0,150 mmol) en ácido fórmico (1 ml) y agua (0,1 ml) se calentó a 110 °C durante 30 h, después se enfrió a ta. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se destiló azeotrópicamente en tolueno para retirar el ácido fórmico restante. El residuo se trituró en tolueno y se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

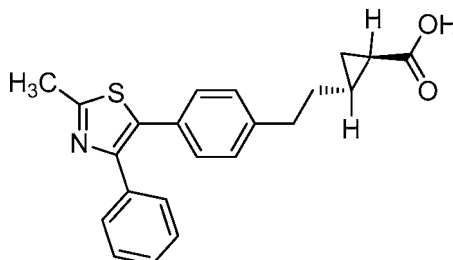
30 Ejemplo 26

Una mezcla de $LiOH \cdot H_2O$ (25 mg, 0,60 mmol) y 2-(4-(5-cloro-2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-7-il)fenetil) ciclopropanocarboxilato de trans-etilo (60 mg, 0,150 mmol) en THF (1 ml), agua (0,5 ml) y MeOH (1 ml) se agitó a ta durante una noche. La reacción se repartió entre EtOAc (10 ml) y H_2O (2 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos se extrajeron con H_2O (3 x 5 ml). Las capas acuosas combinadas se acidificaron con HCl ac. 1 N a pH ~3 y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μ m; Columna Protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μ m; Fase móvil A: 5:95 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Gradiente: 50-90 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (26 mg, 0,070 mmol, rendimiento de 47 %). CLEM, $[M-H]^+$ = 369,0. RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,29 - 7,24 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 3,06 (s, 2H), 2,69 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,63 - 1,55 (m, 2H), 1,35 (dt, J = 8,1, 4,2 Hz, 1H), 1,27 - 1,18 (m, 1H), 0,97 (dt, J = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 0,77 - 0,71 (m, 1H). HPLC-4: TR = 2,06 min, pureza = 100 %; HPLC- 5: TR =

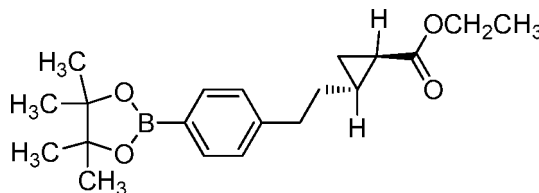
2,42 min, pureza = 98 %.

Ejemplo 27

- 5 Ácido trans-2-(4-(2-metil-4-feniltiazol-5-il)fenil)ciclopropanocarboxílico (un solo enantiómero; la estereoquímica absoluta mostrada es arbitraria)

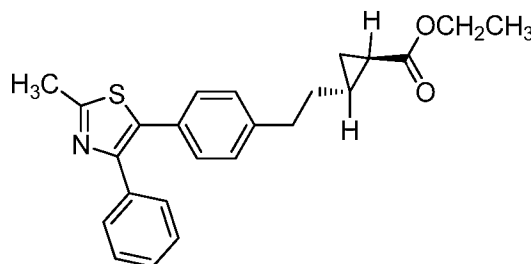


- 10 27A. 2-(4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) ciclopropanocarboxilato de trans-etilo



- 15 Después de haber desgasificado una mezcla de 26D (60 mg, 0,202 mmol), acetato potásico (59 mg, 0,606 mmol) y bis(pinacolato)diboro (62 mg, 0,242 mmol) en DMSO (1 ml) con N₂ durante 15 min, se añadió PdCl₂(Pppf) (8 mg, 10,09 μmol) y la mezcla se desgasificó de nuevo con N₂ durante 15 min. El recipiente de reacción cerrado herméticamente se calentó a 85 °C durante 5 h, después se enfrió a ta y se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc y los filtrados combinados se concentraron al vacío. El producto en bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; 12 g; gradiente continuo de 0 a 10 % de Disolvente B durante 20 min, parada a 10 % de Disolvente B durante 10 min, donde
- 20 Disolvente A = hexanos y Disolvente B = EtOAc) para dar el compuesto del título (42 mg, 0,122 mmol, rendimiento de 60 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM, [M+H]⁺ = 345,2.

27B. 2-(4-(2-Metil-4-feniltiazol-5-il)fenil) ciclopropanocarboxilato de trans-etilo



- 25 Una mezcla de 27A (40 mg, 0,116 mmol), 5-bromo-2-metil-4-feniltiazol (59 mg, 0,232 mmol), Pd(PPh₃)₄ (13 mg, 0,012 mmol) y K₂CO₃ (48 mg, 0,349 mmol) en THF (3 ml) y agua (1 ml) se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 min en una atmósfera de Ar, después se enfrió a ta. La reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en bruto. Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM, [M+H]⁺ = 392,1.
- 30

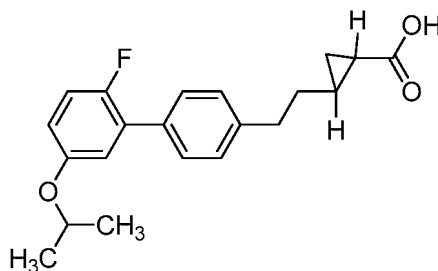
Ejemplo 27

- 35 Una solución de LiOH·H₂O (19 mg, 0,464 mmol) y 27B (45 mg, 0,116 mmol) en THF (1 ml), agua (0,5 ml) y MeOH (1 ml) se agitó a ta durante una noche, después se repartió entre EtOAc (5 ml) y H₂O (15 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con H₂O (3 x 10 ml). Los extractos acuosos combinados se acidificaron con HCl ac. 1 N a pH ~3 y se extrajeron con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄, y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 μm; Columna Protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Gradiente: 50-90 % de B durante
- 40

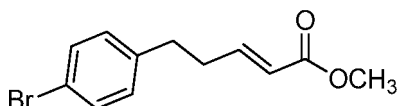
20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se evaporaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 0,055 mmol, rendimiento de 48 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM, $[M-H]^+$ = 362,0. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,42 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 2H), 7,32 - 7,24 (m, 3H), 7,22 - 7,18 (m, 4H), 2,71 - 2,63 (m, 5H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,29 (dt, J = 8,1, 4,1 Hz, 1H), 1,22-1,12 (m, 1H), 0,93 - 0,88 (m, 1H), 0,69 - 0,61 (m, 1H). HPLC-4: TR = 1,66 min, pureza = 95 %; HPLC-5: TR = 1,89 min, pureza = 95 %.

Ejemplo 30

10 Ácido *trans*-2-(2-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)ciclopropanocarboxílico (racemato)

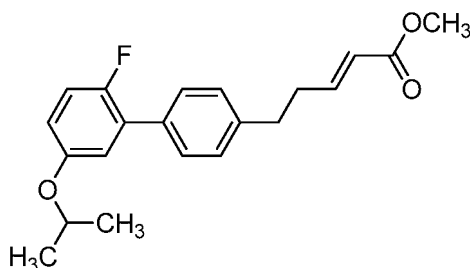


15 30A. 5-(4-Bromofenil)pent-2-enoato de (E)-metilo



20 Se añadió fosfonoacetato de trimetilo (1 ml, 7,04 mmol) y DBU (1 ml, 7,04 mmol) a una suspensión de LiCl (0,298 g, 7,04 mmol) en MeCN (10 ml) a 0 °C en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y se añadió 3-(4-bromofenil)propanal (1,0 g, 4,69 mmol). La reacción se calentó a ta y se agitó durante 2 h a ta, después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó en sucesión con HCl ac. 1 N, $NaHCO_3$ ac. sat., y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró al vacío. El aceite en bruto se sometió a cromatografía (SiO_2 ; 80 g; gradiente de EtOAc/Hexanos de 0 % a 15 % durante 30 min) para dar el compuesto del título (1,08 g, 4,01 mmol, rendimiento de 86 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM, $[M+H]^+$ = 269,0. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,08 - 7,04 (m, 2H), 6,97 (dt, J = 15,4, 6,9 Hz, 1H), 5,84 (dt, J = 15,7, 1,5 Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,74 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,54 - 2,48 (m, 2H).

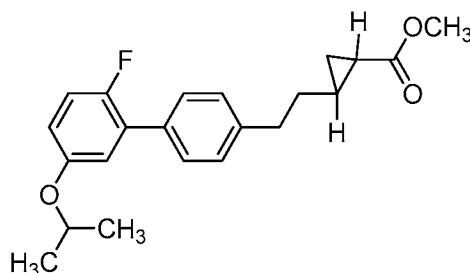
30B. 5-(2'-Fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)pent-2-enoato de (E)-metilo



35 Una mezcla de 5-(4-bromofenil)pent-2-enoato de (E)-metilo (100 mg, 0,372 mmol), ácido (2-fluoro-5-isopropoxifenil)borónico (110 mg, 0,557 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (43 mg, 0,037 mmol) y K_2CO_3 (154 mg, 1,115 mmol) en THF (9 ml) y agua (3 ml) se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 min en una atmósfera de Ar, después se enfrió a ta. La reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. Este producto en bruto se sometió a cromatografía (SiO_2 ; 12 g; gradiente de EtOAc/Hexanos de 0 a 15 % durante 20 min) para proporcionar el compuesto del título (119 mg, 0,347 mmol, rendimiento de 93 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM, $[M+H]^+$ = 343,1.

40

30C. 2-(2-(2'-Fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil) ciclopropanocarboxilato de *trans*-metilo



5 30C se preparó usando el mismo procedimiento que para la síntesis del Ejemplo 28C. El compuesto del título se obtuvo (99 mg, 0,277 mmol, rendimiento de 99 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM, $[M+H]^+ = 357,1$. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,24 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,04 (dd, $J = 10,0, 8,9$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 6,3, 3,0$ Hz, 1H), 6,81 (dt, $J = 8,9, 3,5$ Hz, 1H), 4,51 (dt, $J = 12,1, 6,1$ Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,77 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,70 - 1,63 (m, 2H), 1,49 - 1,38 (m, 2H), 1,20 (dt, $J = 8,8, 4,4$ Hz, 1H), 0,74 (ddd, $J = 8,1, 6,5, 4,4$ Hz, 1H).

10

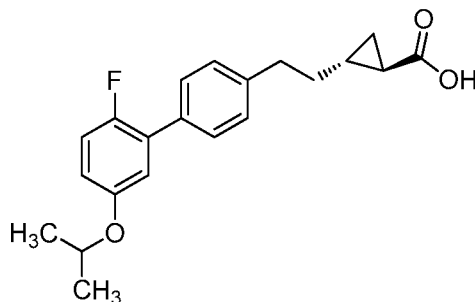
Ejemplo 30

El Ejemplo 30 se preparó usando un procedimiento análogo al de la síntesis del Ejemplo 28. El compuesto del título se obtuvo (68 mg, 0,196 mmol, rendimiento de 71 %) en forma de un aceite transparente. CLEM, $[M-H]^+ = 341,1$. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 - 7,45 (m, 2H), 7,25 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,04 (dd, $J = 10,0, 8,9$ Hz, 1H), 6,96 - 6,92 (m, 1H), 6,81 (dt, $J = 8,9, 3,5$ Hz, 1H), 4,51 (dt, $J = 12,1, 6,1$ Hz, 1H), 2,78 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,71 - 1,65 (m, 2H), 1,56 - 1,48 (m, 1H), 1,42 (dt, $J = 8,2, 4,3$ Hz, 1H), 1,27 (dt, $J = 8,8, 4,4$ Hz, 1H), 0,83 (ddd, $J = 8,1, 6,5, 4,4$ Hz, 1H). HPLC-1: TR = 11,82 min, pureza = 99 %; HPLC-2: TR = 9,80 min, pureza = 96 %.

15

20 Ejemplo 31

Ácido (1*R*,2*R*)-2-(2-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)ciclopropanocarboxílico



25

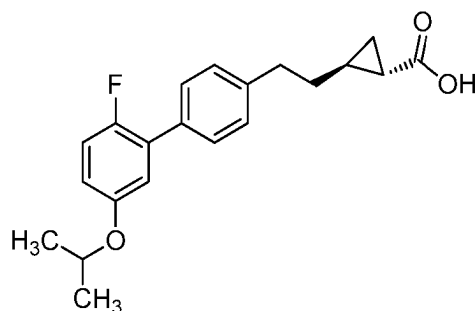
ácido carboxílico

(Enantiómero 1, estereoquímica absoluta representada de manera arbitraria) y

Ejemplo 32

30

Ácido (1*S*,2*S*)-2-(2-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)ciclopropanocarboxílico



35

(Enantiómero 2, estereoquímica absoluta representada de manera arbitraria)

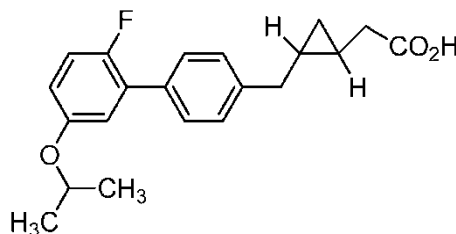
Los dos enantiómeros del Ejemplo 30 se separaron por HPLC preparativa quirál (Instrumento: Berger Multigram II SFC; Columna: CHIRALPAK® AD-H, 21 x 250 mm, 5 µ; Fase móvil: 10 % de MeOH/90 % de CO₂; Condiciones de flujo: 45 ml/min, 100 Bar, 35 °C; Longitud de onda del detector: 246 nm; Detalles de Inyección: 0,5 ml de ~32 mg/ml en MeOH).

5 Ejemplo 31: Enantiómero 1: CLEM, [M-H]⁺ = 341,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,04 (dd, J = 10,0, 8,9 Hz, 1H), 6,97 - 6,92 (m, 1H), 6,80 (dt, J = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 4,51 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 2,78 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,72 - 1,64 (m, 2H), 1,56 - 1,38 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,29 - 1,23 (m, 1H), 0,84 - 0,78 (m, 1H). HPLC-1: Tr = 11,89 min, pureza = 98 %; HPLC-2: TR = 9,89 min, pureza = 96 %.

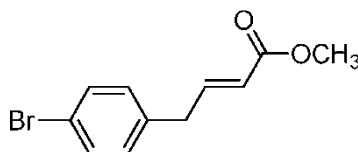
10 Ejemplo 32: Enantiómero 2: CLEM, [M-H]⁺ = 341,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,04 (dd, J = 9,9, 9,1 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 6,3, 3,0 Hz, 1H), 6,80 (dt, J = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 4,51 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 2,78 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,72 - 1,64 (m, 2H), 1,55 - 1,38 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,30 - 1,21 (m, 1H), 0,84 - 0,78 (m, 1H). HPLC-1: Tr = 11,90 min, pureza = 99 %; HPLC-2: TR = 9,89 min, pureza = 96 %.

15 Ejemplo 33

Ácido trans-2-(2-((2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)ciclopropil)acético (racemato)

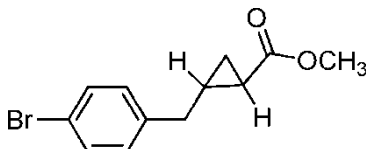


20 33A. 4-(4-Bromofenil)but-2-enoato de trans-metilo



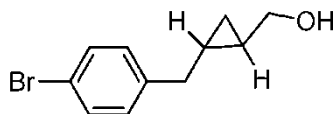
25 Una mezcla de 1-alil-4-bromobenceno (0,64 g, 3,25 mmol), acrilato de metilo (0,877 ml, 9,74 mmol), catalizador de metátesis Grubbs de 2ª generación (0,138 g, 0,162 mmol) y CuI (0,031 g, 0,162 mmol) en THF (5 ml) se agitó a 40 °C en una atmósfera de N₂ durante 3 h, después se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente de 0 % a 30 % de EtOAc:hexanos) para dar el compuesto del título (0,677 g, 2,65 mmol, rendimiento de 82 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,52 - 7,43 (m, 2H), 7,13 - 7,03 (m, 3H), 5,83 (dt, J = 15,4, 1,7 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,50 (dd, J = 6,9, 1,4 Hz, 2H).

30 33B. 2-(4-Bromobencil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (racemato)



35 A una mezcla agitada vigorosamente de Et₂O (10 ml) y KOH al 40 % (10 ml) se añadió en porciones N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (0,781 g, 5,31 mmol) durante 15 min a 0 °C. Después de que se completara la adición, se detuvo la agitación. La capa orgánica se separó y se secó con microgránulos de KOH. La solución etérea a 0 °C se vertió en una solución a 0 °C de 4-(4-bromofenil)but-2-enoato de trans-metilo (0,677 g, 2,65 mmol) en THF (5 ml). Después, se añadió Pd(OAc)₂ (0,060 g, 0,265 mmol) y la reacción se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante 1 h. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; gradiente de 0 a 30 % de EtOAc:hexanos) para dar el compuesto del título (0,70 g, 2,60 mmol, rendimiento de 98 %) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,46 - 7,42 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,72 - 2,65 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 1H), 1,72- 1,64 (m, 1H), 1,54 (dt, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 1,27 (dt, J = 8,7, 4,6 Hz, 1H), 0,85 (ddd, J = 8,3, 6,3, 4,4 Hz, 1H)

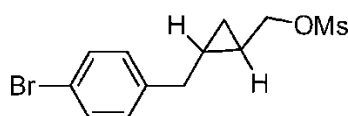
33C. Trans-(2-(4-bromobencil)ciclopropil)metanol (racemato)



- 5 Se añadió en porciones LiAlH_4 (197 mg, 5,20 mmol) a una solución de 2-(4-bromobencil)ciclopropanocarboxilato de transmetilo (0,70 g, 2,60 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante 3 h. Se añadió CELITE® (1 g) y la reacción se enfrió a -78 °C y se interrumpió con NH_4Cl ac. sat. (1 ml), después se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante 30 min, después de lo cual se añadió MgSO_4 (1 g). La mezcla se agitó a ta durante 30 min y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se sometió a cromatografía (SiO_2 ; gradiente de 0 % a 30 % de EtOAc:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (470 mg, 1,949 mmol, rendimiento de 74,9 %) en forma de un aceite transparente. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 - 7,36 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 3,54 - 3,38 (m, 2H), 2,59 - 2,51 (m, 2H), 1,40 (s a, 1H), 1,07 - 0,95 (m, 1H), 0,95 - 0,83 (m, 1H), 0,56 - 0,43 (m, 2H).

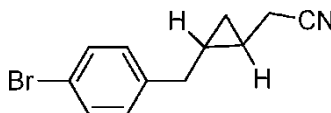
33D. Metanosulfonato de trans-(2-(4-bromobencil)ciclopropil)metilo (racemato)

15



- 20 Se añadió en porciones MsCl (0,182 ml, 2,339 mmol) a una solución a 0 °C de trans-(2-(4-bromobencil)ciclopropil)metanol (470 mg, 1,949 mmol) y TEA (0,543 ml, 3,90 mmol) en DCM (5 ml). La reacción se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante 18 h, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (5 ml) y se lavó con HCl ac. 1 N y agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en bruto (622 mg, 1,949 mmol, rendimiento de 100 %) en forma de un aceite amarillento, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

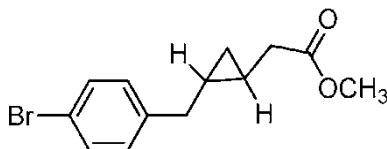
25 33E. Trans-2-(2-(4-bromobencil)ciclopropil)acetonitrilo (racemato)



- 30 Una mezcla de metanosulfonato de trans-(2-(4-bromobencil)ciclopropil)metilo (622 mg, 1,95 mmol) y NaCN (955 mg, 19,5 mmol) en DMSO (10 ml) se agitó a 100 °C durante 18 h, después se enfrió a ta y se disolvió en EtOAc (5 ml). La solución se lavó con agua (2 x), se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El aceite en bruto se sometió a cromatografía (SiO_2 ; gradiente continuo de 0 a 20 % de EtOAc:hexanos) para dar el compuesto del título (130 mg, 0,520 mmol, rendimiento de 26,7 %) en forma de un aceite transparente. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,46 - 7,42 (m, 2H), 7,14 - 7,09 (m, 2H), 2,67 - 2,51 (m, 2H), 2,43 - 2,39 (m, 2H), 1,07 - 0,93 (m, 2H), 0,66 - 0,57 (m, 2H).

35

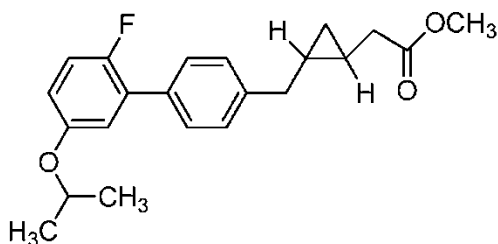
33F. 2-(2-(4-Bromobencil)ciclopropil)acetato de trans-metilo (racemato)



- 40 Una mezcla de cloruro de acetilo (0,370 ml, 5,20 mmol) y MeOH (2,103 ml, 52,0 mmol) se agitó a 0 °C durante 30 min. Después, se añadió trans-2-(2-(4-bromobencil)ciclopropil) acetonitrilo (130 mg, 0,520 mmol). La reacción se agitó a ta durante 18 h, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (5 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO_2 (gradiente de 0 % a 30 % de EtOAc:hexanos) para dar el compuesto del título (134 mg, 0,473 mmol, rendimiento de 91 %) en forma de un aceite transparente. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,41 - 7,36 (m, 2H), 7,11 - 7,07 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,53 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,24 (cd, $J = 15,8, 7,2$ Hz, 2H), 1,00 - 0,92 (m, 1H), 0,86 - 0,78 (m, 1H), 0,48 (dt, $J = 8,3, 5,1$ Hz, 1H), 0,43 (dt, $J = 8,3, 5,0$ Hz, 1H).

45

33G. 2-(2-((2'-Fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metil) ciclopropil)acetato de trans-metilo (racemato)



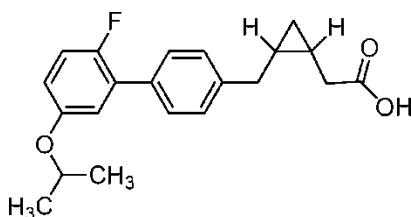
- 5 Una mezcla de 2-(2-(4-bromobencil)ciclopropil)acetato de trans-metilo (130 mg, 0,459 mmol), ácido (2-fluoro-5-isopropoxifenil)borónico (109 mg, 0,551 mmol) y K_2CO_3 (317 mg, 2,30 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) se desgasificó con N_2 durante 10 min y después se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (27 mg, 0,023 mmol) a ta. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C en una atmósfera de N_2 durante 2 h, después se enfrió a ta y se añadió $MgSO_4$. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO_2 ; gradiente de 0 a 30 % de EtOAc:hexanos) para dar el compuesto del título (148 mg, 0,415 mmol, rendimiento de 90 %) en forma de un aceite transparente. CLEM $[M+NH_4]^+$ = 374,3; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,06 (dd, J = 9,9, 9,1 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 6,5, 3,2 Hz, 1H), 6,83 (dt, J = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 4,53 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,67 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,32 - 2,28 (m, 2H), 1,37 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,08 - 1,00 (m, 1H), 0,98 - 0,90 (m, 1H), 0,57 (dt, J = 8,3, 5,1 Hz, 1H), 0,49 (dt, J = 8,3, 5,0 Hz, 1H); RMN ^{19}F (471 MHz, $CDCl_3$) δ -128,61 (s, 1F).

Ejemplo 33

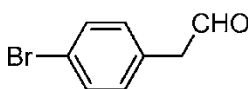
- 20 Una mezcla de 2-(2-((2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)ciclopropil)acetato de trans-metilo (148 mg, 0,415 mmol) y NaOH ac. 1 N (0,415 ml, 0,415 mmol) en THF (3 ml) se agitó a ta durante 4 h y después se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó sucesivamente con HCl ac. 1 N y agua, después se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna PHENOMENEX® Axia 5 μ C18 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo de 50 % de B a 100 % de B durante 10 min + tiempo de parada de 2 min a 100 % de B, donde A = 90:10:0,1 de H_2O :MeOH:TFA y B = 90:10:0,1 de MeOH: H_2O :TFA) para dar el compuesto del título (118 mg, 0,327 mmol, rendimiento de 79 %) en forma de un aceite transparente. CLEM $[M-H]^+$ = 341,1; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,98 (dd, J = 6,5, 3,2 Hz, 1H), 6,83 (dt, J = 8,9, 3,4 Hz, 1H), 4,57 - 4,49 (m, 1H), 2,74 (dd, J = 14,9, 6,6 Hz, 1H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,42 - 2,26 (m, 2H), 1,40 - 1,33 (m, 6H), 1,08 - 1,00 (m, 1H), 0,99 - 0,90 (m, 1H), 0,59 (dt, J = 8,2, 5,0 Hz, 1H), 0,51 (dt, J = 8,4, 4,9 Hz, 1H); RMN ^{19}F (471 MHz, $CDCl_3$) δ -128,53 (s, 1F).

Ejemplo 34

Ácido cis-2-(2-((2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)ciclopropil)acético (racemato)

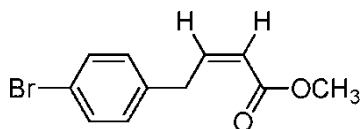


34A. 2-(4-Bromofenil)acetaldehído



- 40 Se añadió gota a gota DIBAL-H (4,64 ml de una solución 1,0 M en DCM, 4,64 mmol) a una solución de 2-(4-bromofenil)acetonitrilo (0,70 g, 3,57 mmol) en DCM (50 ml) a ta en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h, después de lo cual se añadió HCl ac. 1 N (40 ml). La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO_2 (gradiente de 0 % a 50 % de EtOAc:hexanos) para proporcionar el compuesto del título (0,42 g, 2,110 mmol, rendimiento de 59,1 %) en forma de un aceite transparente amarillento. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,76 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,68 (d, J = 2,2 Hz, 2H).

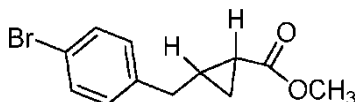
34B. 4-(4-Bromofenil)but-2-enoato de cis-metilo



5 A una solución a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ de fosfonato de bis(2,2,2-trifluoroetilmetoxycarbonilmetilo) (0,536 ml, 2,53 mmol) y 18-Corona-6 (2,79 g, 10,55 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota KHMDS (5,06 ml de una solución 0,5 M en tolueno, 2,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 min, después de lo cual se añadió gota a gota una solución de 2-(4-bromofenil) acetaldehído (0,42 g, 2,11 mmol) en THF (4 ml) durante 15 min. La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min y después se inactivó con NH_4Cl ac. sat. (10 ml). La mezcla se dejó calentar a ta y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO_2 ; gradiente de 0 % a 20 % de EtOAc: hexanos) para proporcionar el

10 compuesto del título (0,22 g, 0,862 mmol, rendimiento de 40,9 %) en forma de un aceite transparente de color amarillento claro. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,32 (dt, $J = 11,4$, 7,5 Hz, 1H), 5,89 (dt, $J = 11,3$, 1,8 Hz, 1H), 3,99 (dd, $J = 7,6$, 1,5 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H).

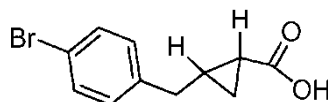
15 34C. 2-(4-Bromobencil)ciclopropanocarboxilato de cis-metilo (racemato)



20 A una mezcla agitada vigorosamente de Et_2O (5 ml) y KOH al 40 % (3 ml) se añadió en porciones una solución al 50 % de *N*-metil-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidina (1,015 g, 3,45 mmol) en agua durante 15 min a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después de que se completara la adición, se detuvo la agitación. La capa orgánica se separó y se secó sobre microgránulos de KOH. La solución etérea de diazometano se vertió en una solución de 4-(4-bromofenil)but-2-enoato de cis-metilo (0,220 g, 0,862 mmol) en THF (5 ml). Después, se añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,019 g, 0,086 mmol) y la reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 h a ta. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se sometió a cromatografía sobre SiO_2 (de 0 % a 20 % de EtOAc:hexanos) para dar el compuesto del título (0,129 g, 0,479 mmol, rendimiento de 55,6 %) en forma

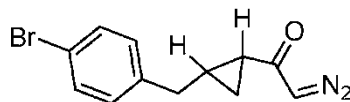
25 de un aceite transparente. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,43 - 7,39 (m, 2H), 7,12 - 7,06 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,95 - 2,74 (m, 2H), 1,82 (ddd, $J = 8,7$, 7,8, 5,8 Hz, 1H), 1,58 - 1,49 (m, 1H), 1,18-1,12 (m, 2H); RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 173,8, 140,3, 131,4, 130,0, 119,8, 51,8, 32,3, 22,5, 18,3, 13,9.

30 34D. Ácido cis-2-(4-bromobencil)ciclopropanocarboxílico (racemato)



35 Una mezcla de 2-(4-bromobencil)ciclopropanocarboxilato de cis-metilo (0,129 g, 0,479 mmol) y HCl conc. (0,472 g, 4,79 mmol) en HOAc (1 ml) se agitó a $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 días, después se recogió en EtOAc (10 ml). La mezcla se lavó con agua (5 ml x 4), se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO_2 ; gradiente de 0 a 100 % de EtOAc:hexanos) para dar el compuesto del título (0,103 g, 0,404 mmol, rendimiento de 84 %) en forma de un sólido de color amarillento claro. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,46 - 7,40 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,15 - 7,11 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 2,99 - 2,85 (h, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,88 - 1,79 (m, 1H), 1,67 - 1,55 (m, 1H), 1,28 - 1,15 (m, 2H).

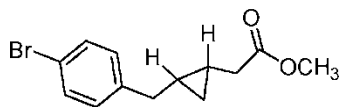
40 34E. Cis-1-(2-(4-bromobencil)ciclopropil)-2-diazoetanona (racemato)



45 Se añadió cloruro de oxalilo (0,392 ml de una solución 2 M en hexano, 0,784 mmol) a una solución de ácido cis-2-(4-bromobencil)ciclopropanocarboxílico (0,1 g, 0,392 mmol) en DCM (1 ml) junto con una cantidad catalítica de DMF a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se agitó a ta durante 1 h y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF/MeCN (1:1, 1 ml) y se añadió $\text{Me}_3\text{SiCHN}_2$ (0,294 ml de una solución 2 M en hexano, 0,588 mmol) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. La reacción se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante 1 h, después se concentró al vacío para dar el compuesto del título en bruto (0,10 g, 0,358 mmol, rendimiento de 91 %) en forma de un aceite amarillento, que se usó en la siguiente etapa sin

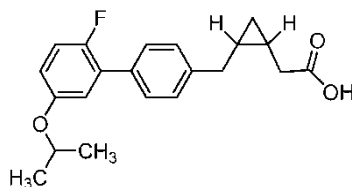
50 purificación adicional.

34F. 2-(2-(4-Bromobencil)ciclopropil)acetato de cis-metilo (racemato)



- 5 Una solución de benzoato de plata (0,164 g, 0,717 mmol) en TEA (0,250 ml, 1,79 mmol) se añadió gota a gota a una solución de cis-1-(2-(4-bromobencil)ciclopropil)-2-diazoetanonona (0,1 g, 0,358 mmol) en MeOH (1 ml) a 0 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h, después se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (5 ml) y se lavó con HCl ac. 1 N, agua y se concentró al vacío. El residuo se purificó en HPLC prep. (columna PHENOMENEX® Axia 5 μ, C18, 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo de 30 % de B a 100 % de B durante 10 min + tiempo de parada de 2 min a 100 % de B, donde A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA y B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para dar el compuesto del título (0,035 g, 0,124 mmol, rendimiento de 34,5 %) en forma de un aceite de color amarillento claro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,45 - 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,18-7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,72 - 3,67 (s, 3H), 2,74 - 2,65 (dd, J = 15,4, 6,6 Hz, 1H), 2,57 - 2,49 (dd, J = 15,3, 8,0 Hz, 1H), 2,46 - 2,33 (m, 2H), 1,33 - 1,22 (m, 1H), 1,20-1,10 (m, 1H), 0,94 - 0,85 (td, J = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 0,14 - 0,07 (c, J = 5,4 Hz, 1H); RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ 173,93, 140,69, 131,35, 129,90, 119,62, 51,71, 33,99, 33,86, 15,95, 11,85, 11,21.

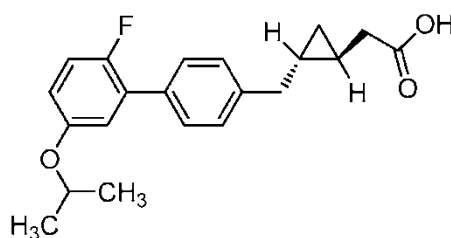
34G. Ácido cis-2-((2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)ciclopropil)acético (racemato)



- 20 El compuesto del título se preparó usando la misma secuencia que para la síntesis del Ejemplo 33G y 33H a partir de 34F. El compuesto del título (40 mg, 0,111 mmol, rendimiento de 90 %) se obtuvo en forma de un aceite de color parduzco claro. CLEM [M-H]⁺ = 341,1; RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,75 - 9,55 (s a, 1H), 7,55 - 7,48 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 2H), 7,42 - 7,32 (m, 2H), 7,12 - 7,02 (dd, J = 10,1, 8,9 Hz, 1H), 7,03 - 6,94 (dd, J = 6,5, 3,1 Hz, 1H), 6,88 - 6,79 (dt, J = 8,9, 3,4 Hz, 1H), 4,58 - 4,47 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 2,88 - 2,60 (m, 2H), 2,60 - 2,40 (m, 2H), 1,45-1,18 (m, 8H), 1,01 - 0,88 (td, J = 8,4, 4,9 Hz, 1H), 0,24 - 0,12 (c, J = 5,4 Hz, 1H); RMN ¹⁹F (CDCl₃) δ: -128,47 (s).

Ejemplo 35

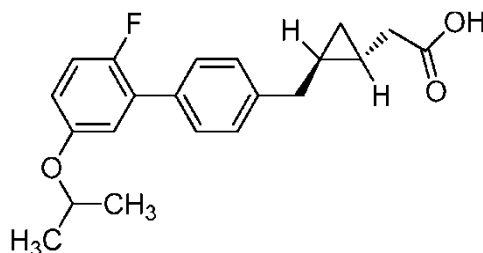
- 30 Ácido trans-2-((2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)ciclopropil)acético (Enantiómero 1)



- 35 y

Ejemplo 36

- 40 Ácido trans-2-((2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metil)ciclopropil)acético (Enantiómero 2)



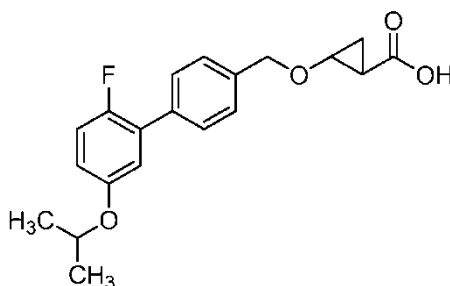
Los enantiómeros individuales del Ejemplo 35 y el Ejemplo 36 se separaron del Ejemplo 33 racémico por HPLC preparativa quirál (CHIRALPAK® AD-H, 20 x 250 mm, columna de 5 µm; detección a 254 nm; caudal = 45 ml/min, 100 Bar, 35 °C; Fase móvil: 15 % de iPrOH/85 % de CO₂; Inyección: 1 ml de iPrOH a 50 mg/ml) para proporcionar el Ejemplo 35 como el isómero de elusión más rápida en la HPLC y el Ejemplo 36 en forma del isómero de elusión más lenta en la HPLC.

Análisis para el Ejemplo 35 (Enantiómero 1, aceite transparente): [M-H]⁺ = 341,1; RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,37 - 7,30 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,10 - 7,03 (dd, J = 10,1, 8,9 Hz, 1H), 7,02 - 6,96 (dd, J = 6,4, 3,1 Hz, 1H), 6,87 - 6,80 (dt, J = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 4,62- 4,45 (sept., J = 6,1 Hz, 1H), 2,81 - 2,57 (ddd, J = 61,6, 14,8, 6,6 Hz, 2H), 2,54 - 2,20 (s, 2H), 1,42 - 1,33 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,10 - 0,88 (m, 2H), 0,66 - 0,45 (m, 2H); RMN ¹⁹F (CDCl₃) δ: -128,49 (s).

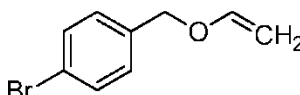
Análisis para el Ejemplo 36 (Enantiómero 2, aceite transparente): [M-H]⁺ = 341,1; RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,37 - 7,30 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,10 - 7,03 (dd, J = 10,1, 8,9 Hz, 1H), 7,02 - 6,96 (dd, J = 6,4, 3,1 Hz, 1H), 6,87 - 6,80 (dt, J = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 4,62- 4,45 (sept., J = 6,1 Hz, 1H), 2,81 - 2,57 (ddd, J = 61,6, 14,8, 6,6 Hz, 2H), 2,54- 2,20 (s, 2H), 1,42 - 1,33 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,10 - 0,88 (m, 2H), 0,66 - 0,45 (m, 2H); RMN ¹⁹F (CDCl₃) δ: -128,49 (s); HPLC analítica quirál (Instrumento: Berger; Columna: AD-H, 4,6 x 250 mm, 5 µ; Fase móvil: 15 % de Isopropanol/85 % de CO₂; Condiciones de flujo: 2,0 ml/min, 100 Bar, 35 °C; Longitud de onda del detector: 254 nm; Detalles de Inyección: 10 µl de 1 mg/ml en isopropanol): TR= 14,8 min para el Ejemplo 35; TR = 18,0 min para el Ejemplo 36.

20 Ejemplo 37

Ácido trans-2-((2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopropanocarboxílico

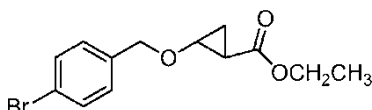


37A. 1-Bromo-4-((viniloxi)metil)benceno



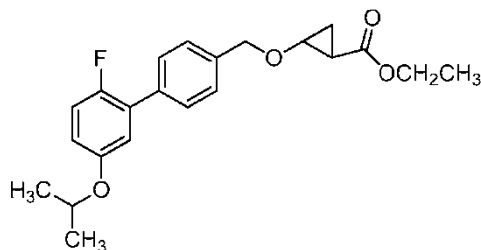
A una solución a ta de (4-bromofenil)metanol (1 g, 5,35 mmol) y etoxieteno (6,43 ml, 64,2 mmol) se añadió Hg(OAc)₂ (0,060 g, 0,188 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C. Se añadió más Hg(OAc)₂ (20 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 5,5 h, después se enfrió a ta y se repartió entre EtOAc y K₂CO₃ ac. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (gradiente de 0 % a 30 % de EtOAc:hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. (550 mg, rendimiento de 47,3 %; pureza de 98 %), RMN ¹H (400 M Hz, CDCl₃) δ 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,54 (dd, J = 14,3, 6,8 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,28 (dd, J = 14,3, 2,2 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 6,8, 2,2 Hz, 1H). Tiempo de retención = 7,28 min (columna Agilent ZORBAX® S3,5 ODS, 4,6 x 75 mm; detección a 220 nm; caudal = 2,5 ml/min; gradiente continuo de 0 % de B a 100 % de B durante 8 min + tiempo de parada de 2 min a 100 % de B, donde A = 90:10:0,2 de H₂O:MeOH:H₃PO₄ y B = 90:10:0,2 de MeOH:H₂O: H₃PO₄).

37B. 2-((4-Bromobencil)oxi)ciclopropanocarboxilato de trans-etilo



A una solución a 40 °C de 1-bromo-4-((viniloxi)metil)benceno (150 mg, 0,704 mmol) y Rh₂(OAc)₄ (31 mg, 0,070 mmol) en DCM (4 ml) se añadió diazoacetato de etilo (0,110 ml, 1,06 mmol) en DCM (4 ml) durante 2 h. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 1 h, después se enfrió a ta y se agitó a ta durante una noche. La mezcla se filtró a través de CELITE®; el filtrado se concentró al vacío y se sometió a cromatografía sobre SiO₂ (gradiente de 0 % a 30 % de EtOAc:hexanos) para dar el isómero trans deseado (una fracción de elusión posterior en HPLC; 80 mg, rendimiento de 19 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,16 - 4,06 (t, 2H), 3,65 (td, J = 5,4, 2,1 Hz, 1H), 1,85 - 1,71 (m, 1H), 1,35 - 1,21 (m, 5H).

37C. 2-((2'-Fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi) ciclopropanocarboxilato de trans-etilo



5

A una solución de 2-((4-bromobencil)oxi)ciclopropanocarboxilato de trans-etilo (40 mg, 0,134 mmol), ácido (2-fluoro-5-isopropoxifenil)borónico (26,5 mg, 0,134 mmol) y Cs_2CO_3 (131 mg, 0,401 mmol) en (DMF/ H_2O 10:1) se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (8 mg, 6,7 μmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 6 h, después se enfrió a TA y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO_2 ; gradiente de 0 % a 30 % de EtOAc: hexanos) para dar el compuesto del título (15 mg, rendimiento de 39 %) en forma de un aceite incoloro. $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 395$.

10

Ejemplo 37

A una solución de 2-((2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)metoxi)ciclopropanocarboxilato de trans-etilo (15 mg, 0,024 mmol) en THF (1,5 ml)/MeOH (0,05 ml) se añadió NaOH (0,400 ml, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h, después se diluyó con EtOAc. La mezcla de reacción se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna PHENOMENEX® Axia, 5 μ , C18, 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo de 30 % de B a 100 % de B durante 10 min + tiempo de parada de 5 min a 100 % de B, donde A = 90:10:0,1 de H_2O :MeOH:TFA y B = 90:10:0,1 de MeOH: H_2O :TFA) para dar el compuesto del título (2 mg, rendimiento de 14 %) en forma de un aceite incoloro. $[\text{M}-\text{H}]^+ = 343,2$. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,04 (dd, $J = 9,9, 9,0$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 6,5, 3,2$ Hz, 1H), 6,81 (dt, $J = 9,0, 3,4$ Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,50 (dt, $J = 12,1, 6,1$ Hz, 1H), 3,84 - 3,72 (m, 1H), 1,85 (ddd, $J = 9,4, 6,1, 1,9$ Hz, 1H), 1,44 - 1,36 (m, 1H), 1,34 (d, $J = 5,9$ Hz, 6H). HPLC1:TR = 11,0 min, pureza = 98 %; HPLC-2: TR = 9,29 min, pureza = 97 %.

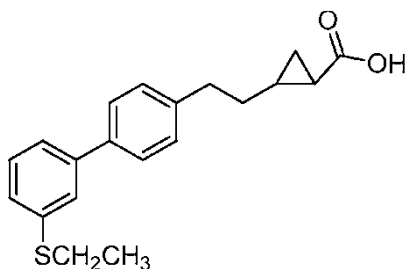
20

25

Ejemplo 38

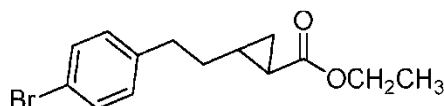
Ácido trans-2-(2-(3'-(etil)io)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)ciclopropanocarboxílico (racemato)

30



38A. 2-(4-Bromofenil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (racemato)

35

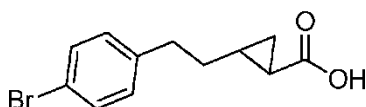


A una solución de Et_2O (5 ml) y KOH ac. al 40 % (2 ml) se añadió en porciones *N*-metil- *N'*-nitro-*n*-nitrosoguanidina (1000 mg, 6,80 mmol) durante 15 min a 0 °C. La capa de éter se secó con microgránulos de KOH a 0 °C, después se vertió en una solución a 0 °C de 30A (930 mg, 3,46 mmol) en THF (10 ml). Después, se añadió $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (78 mg, 0,35 mmol) y la reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 1 h a ta, después se concentró al vacío. El aceite en bruto se sometió a cromatografía (SiO_2 de 40 g; de 0 % a 15 % de EtOAc/hexanos en 40 min) para dar el compuesto del título (863 mg, 3,05 mmol, rendimiento de 88 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,96 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,70 - 2,53 (m, 1H), 1,57 - 1,48 (m, 4H), 1,34 - 1,24 (m, 1H), 1,13 - 0,98 (m, 1H), 0,62 (ddd, $J = 8,1, 6,5, 4,4$ Hz, 1H).

40

45

38B. Ácido trans-2-(4-bromofenil)ciclopropanocarboxílico (racemato)



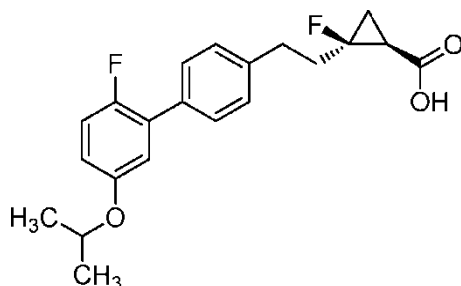
Se añadió LiOH·H₂O (510 mg, 12,2 mmol) a una solución de 38A (860 mg, 3,04 mmol) en THF (10 ml) y agua (5,00 ml) a ta. La reacción se agitó a ta durante una noche, después se repartió entre EtOAc (30 ml) y H₂O (20 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se extrajeron con H₂O (3 x 20 ml). Los extractos acuosos combinados se acidificaron con HCl ac. 1 N a pH ~3 y se extrajeron con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄, y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (810,2 mg, 3,01 mmol, rendimiento de 99 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM, [M+H]⁺ = 269,1.

Ejemplo 38

Una mezcla de 38B (25 mg, 0,093 mmol), ácido (3-(etilfeno)borónico (22 mg, 0,121 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (10,73 mg, 9,29 μmol) y Cs₂CO₃ (45,4 mg, 0,139 mmol) en 5 ml de dioxano se desgasificó y se cargó con Ar. La mezcla se agitó durante 2 h a 90 °C, después se enfrió a ta durante 18 h y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y HCl ac. 1 N. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna PHENOMENEX® Axia 5 μ, C18, 30 x 100 mm; detección a 220 nm; caudal = 40 ml/min; gradiente continuo de 60 % de B a 100 % de B durante 10 min, donde A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA y B = 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para dar el compuesto del título (26 mg, 0,078 mmol, rendimiento de 84 %). CLEM, [M-H]⁺ = 325,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (t, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,41-7,30 (m, 3 H), 7,27 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 3,02 (c, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,80 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 1,73 - 1,67 (m, 2 H), 1,53 (ddd, J = 8,8, 6,8, 4,1 Hz, 1 H), 1,43 (dt, J = 8,12, 4,2 Hz, 1 H), 1,37 (t, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,31-1,24 (m, 1 H), 0,84 (ddd, J = 8,0, 6,5, 4,4 Hz, 1 H). HPLC-1: TR = 10,7 min, pureza = 95,8 %; HPLC-2: TR = 8,9 min, pureza = 96,5 %.

Ejemplo 39

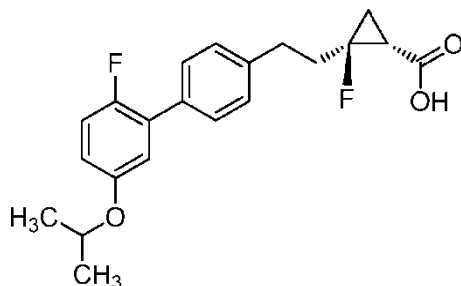
Ácido cis-2-fluoro-2-(2-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil) ciclopropanocarboxílico (racemato)



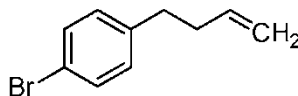
y

Ejemplo 40

Ácido trans-2-fluoro-2-(2-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil) ciclopropanocarboxílico (racemato)

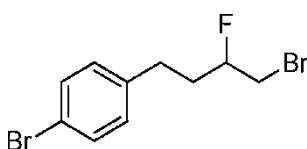


39A. 1-Bromo-4-(but-3-en-1-il)benceno



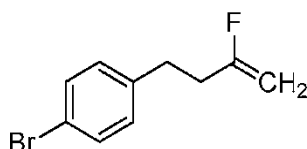
5 A una solución a 0 °C de cloruro de alilmagnesio (15,0 ml, 30,0 mmol) se añadió en porciones 1-bromo-4-(bromometil)benceno (5,0 g, 20,0 mmol) durante ~10 min. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y a ta durante 8 h, después se inactivó cuidadosamente con agua a 0 °C, seguido de la adición de HCl ac. 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂ de 40 g; 10 % de EtOAc/hexanos; 30 min) para dar el compuesto del título (4,1 g, 18,84 mmol, rendimiento de 94 %), RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,44-7,38 (m, 2 H), 7,11-6,96 (m, 2 H), 5,85 (ddt, J = 16,9, 10,2, 6,6, 6,6 Hz, 1 H), 5,09 - 4,96 (m, 2 H), 2,75 - 2,62 (m, 2 H), 2,44 - 2,29 (m, 2 H).

39B. 1-Bromo-4-(4-bromo-3-fluorobutil)benceno



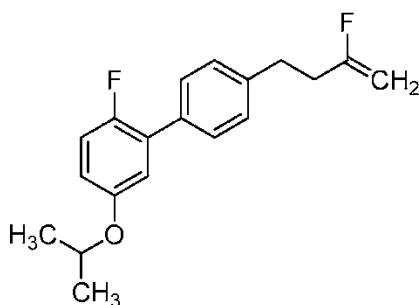
15 A una solución de 1-bromo-4-(but-3-en-1-il)benceno (1,0 g, 4,74 mmol) y trihidrofluoruro de trietilamina (1,17 g, 7,25 mmol) en DCM (5 ml) se añadió N-bromo succinimida (1,01 g, 5,68 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar gradualmente a ta y se agitó durante 20 h a ta. La solución de color pardo oscuro se vertió en 10 ml de hielo y NH₄OH ac. y se extrajo con DCM (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl ac. 1 N, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂ de 40 g; 5 % de EtOAc/hexanos; 30 min) para dar el compuesto del título (1,25 g, 3,63 mmol, rendimiento de 77 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,46 - 7,41 (m, 2 H), 7,12 - 7,08 (m, 2 H), 4,74 - 4,53 (m, 1 H), 3,50 (dd, J = 19,3, 5,2 Hz, 2 H), 2,87 - 2,65 (m, 2 H), 2,14 - 1,99 (m, 2 H).

39C. 1-Bromo-4-(3-fluorobut-3-en-1-il)benceno



30 A una solución a 0 °C de *tert*-butóxido potásico (6 ml, 6,00 mmol) en THF se añadió una solución de 1-bromo-4-(4-bromo-3-fluorobutil)benceno (0,65 g, 2,097 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a ta; después se añadió salmuera. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂ de 24 g; 5 % de EtOAc/hexanos; 30 min) para dar el compuesto del título (0,35 g, 1,451 mmol, rendimiento de 69,2 %). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 4,55 (dd, J = 17,5, 2,9 Hz, 1 H), 4,28 - 4,10 (m, 1 H), 2,81 (t, J = 7,7 Hz, 2 H), 2,54 - 2,42 (m, 2 H).

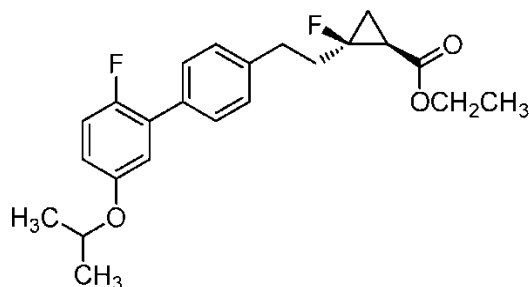
39D. 2-Fluoro-4'-(3-fluorobut-3-en-1-il)-5-isopropoxi-1,1'-bifenilo



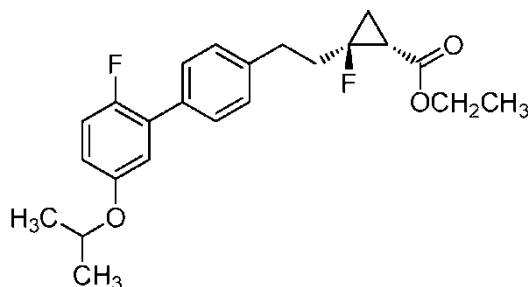
40 Una mezcla de 39C (0,30 g, 1,310 mmol), ácido (2-fluoro-5-isopropoxifenil)borónico (0,285 g, 1,440 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (0,151 g, 0,131 mmol) y Cs₂CO₃ (0,512 g, 1,571 mmol) en 10 ml de dioxano se desgasificó y se lavó abundantemente con Ar varias veces. La mezcla se agitó durante 7 h a 90 °C y durante 2 días a ta, después se repartió entre salmuera y EtOAc. La fase ac. se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se

concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂ de 40 g; 5 % de EtOAc/hexanos; 30 min) para dar el compuesto del título (0,31 g, 0,974 mmol, rendimiento de 74,4 %). RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,62 - 7,38 (m, 3H), 7,36 - 7,31 (m, 1H), 7,13 - 7,05 (m, 1H), 7,01 - 6,95 (m, 1H), 6,90 - 6,82 (m, 1H), 4,61 - 4,50 (m, 2H), 2,98 - 2,88 (m, 2H), 2,66 - 2,53 (m, 2H), 1,40 - 1,34 (m, 6H).

- 5 39E. 2-Fluoro-2-(2-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil) ciclopropanocarboxilato de cis-etilo (racemato, estereoquímica asignada arbitrariamente)



- 10 39F. 2-Fluoro-2-(2-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil) ciclopropanocarboxilato de trans-etilo (racemato, estereoquímica asignada arbitrariamente)



- 15 A una mezcla de 2-fluoro-4'-(3-fluorobut-3-en-1-il)-5-isopropoxi-1,1'-bifenilo (0,15 g, 0,496 mmol) y 2,4-pentanodiona, Cu(acac)₂ (0,052 g, 0,198 mmol) en DCM (5 ml) se añadió una solución de diazoacetato de etilo (0,077 ml, 0,744 mmol) en DCM (4,5 ml) a 40 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 40 °C y a ta durante 18 h. La mezcla se sometió a cromatografía (SiO₂ de 24 g; 10 % de EtOAc/hexanos en 30 min) para dar los dos enantiómeros 39E (56 mg, 0,144 mmol, rendimiento de 29,1 %) y 39F (45 mg, 0,116 mmol, rendimiento de 23,4 %). 39E: CLEM, [M+H]⁺ = 389,2; 39F: CLEM, [M+H]⁺ = 389,2.

Ejemplo 39

- 25 A una solución de 2-fluoro-2-(2-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)ciclopropanocarboxilato de cis-etilo (40 mg, 0,103 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió NaOH ac. (0,5 ml de una solución 1 M, 0,500 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h a ta, después se acidificó con HCl ac. 1 N y se concentró al vacío. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó con HPLC prep. (columna Axia Luna, PHENOMENEX®, 30 x 100 mm, con 70-100 % de B durante 10 min) para dar el compuesto del título (20 mg, 0,054 mmol, rendimiento de 52,8 %) en forma de un aceite transparente. CLEM, [M-H]⁺ = 359,2. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,52 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 2 H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 2 H), 7,09 (dd, J = 10,1, 9,0 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 6,6, 3,0 Hz, 1 H), 6,85 (dt, J = 8,8, 3,4 Hz, 1 H), 4,55 (sept., J = 6,0 Hz, 1 H), 3,00 (t, J = 7,5 Hz, 2 H), 2,27 - 2,08 (m, 2 H), 1,96 - 1,87 (m, 1 H), 1,86-1,81 (m, 1 H), 1,36 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 1,23 - 1,16 (m, 1 H). HPLC-1: TR = 10,1 min, pureza = 99,9 %; HPLC-2: TR = 8,6 min, pureza = 99,7 %.

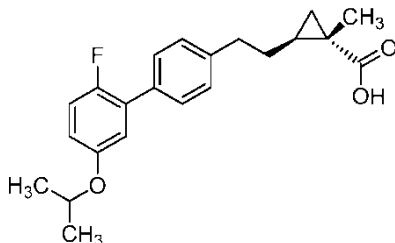
Ejemplo 40

- 40 A una solución de 2-fluoro-2-(2-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil) ciclopropanocarboxilato de trans-etilo (50 mg, 0,129 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió NaOH ac. (0,5 ml de una solución 1 M, 0,50 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h a ta, después se acidificó con HCl ac. 1 N y se concentró al vacío. La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna Axila Luna, PHENOMENEX®, 30 x 100 mm, con 70-100 % de B durante 10 min) para dar el compuesto del título (29 mg, 0,079 mmol, rendimiento de 61,3 %) en forma de un aceite transparente. CLEM, [M-H]⁺ = 359,2. RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,48 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 2 H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,07 (dd, J = 10,1, 8,8 Hz, 1 H), 6,96 (dd, J = 6,3, 3,0 Hz, 1 H), 6,81 - 6,87 (m, 1 H), 4,54 (dt, J = 12,1, 6,0 Hz, 1 H), 2,81 - 3,04 (m, 2 H), 2,26 - 2,50 (m, 2 H), 2,20 (ddd, J = 18,6, 10,6, 7,5 Hz, 1 H), 2,01 (s, 1 H). 1,63 (dddd, J = 19,0, 10,3, 6,8, 1,1 Hz, 1 H), 1,36 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 1,24 - 1,32 (m, 1 H). HPLC-1: TR = 10,6 min, pureza = 99,9 %; HPLC-2: TR = 8,9 min,

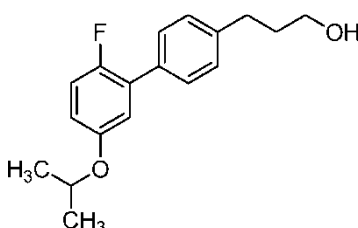
pureza = 99,9 %.

Ejemplo 41

5 Ácido trans-2-(2-(2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1-metilciclopropanocarboxílico (racemato)

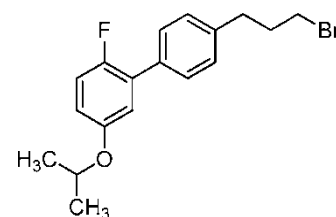


10 41A. 3-(2'-Fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)propan-1-ol



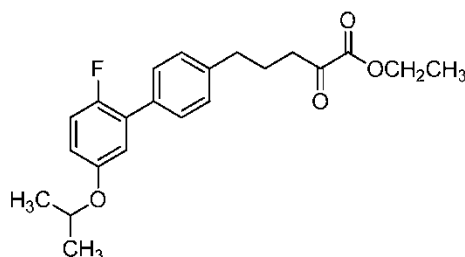
15 A una solución de 3-(4-bromofenil)propan-1-ol (1,5 g, 6,97 mmol) en dioxano (20 ml) se añadió ácido (2-fluoro-5-isopropoxifenil)borónico (1,381 g, 6,97 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (0,806 g, 0,697 mmol) y Cs₂CO₃ (2,95 g, 9,07 mmol). La mezcla se desgasificó y se cargó con Ar. La mezcla se agitó en una atmósfera de Ar durante 10 h a 100 °C, después se enfrió a ta y se agitó durante 8 h a ta, después de lo cual se añadió NaHCO₃ ac. sat. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 40 g; EtOAc/Hexano = 1/4) y después se purificó por HPLC preparativa (columna Axia Luna, PHENOMENEX®, 30 x 100 mm, con 65-100 % de B durante 10 min, A = 90:10:0,1 de H₂O:MeOH:TFA y B = 20
20 90:10:0,1 de MeOH:H₂O:TFA) para dar el compuesto del título (1,62 g, 5,34 mmol, rendimiento de 77 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,54 - 7,45 (m, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 10,1, 9,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 6,4, 3,1 Hz, 1H), 6,85 (dt, J = 9,0, 3,5 Hz, 1H), 4,55 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,85 - 2,71 (m, 2H), 1,97 (dd, J = 7,8, 6,7 Hz, 2H), 1,36 (d, J = 5,9 Hz, 6H).

25 41B. 4'-(3-Bromopropil)-2-fluoro-5-isopropoxi-1,1'-bifenilo



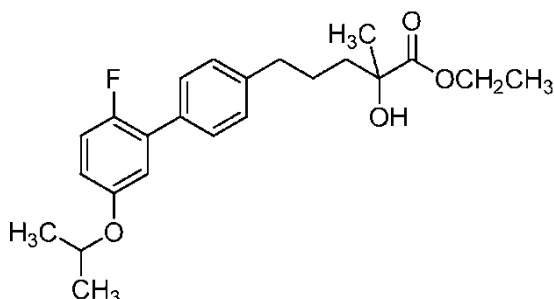
30 A una solución de 41A (1,5 g, 5,20 mmol) y CBr₄ (2,59 g, 7,80 mmol) en 20 ml de DCM se añadió Ph₃P (1,774 g, 6,76 mmol) a 0 °C. La solución se calentó a ta y se agitó durante 1 h a ta, después se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 40 g; EtOAc/Hexano = 1/9) para dar el compuesto del título (1,51 g, 4,21 mmol, rendimiento de 81 %). CLEM, [M+H]⁺ = 353,2.

35 41C. 5-(2'-Fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-oxopentanoato de etilo



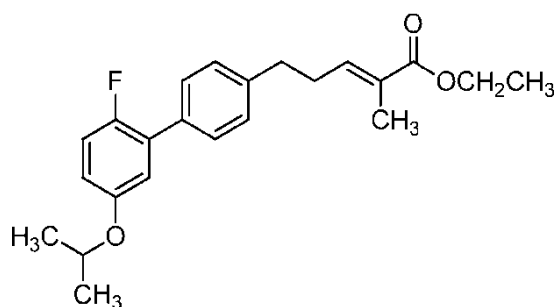
A una mezcla de magnesio (0,235 g, 9,68 mmol) en THF (2 ml) se añadió 1,2-dibromoetano (0,535 g, 2,85 mmol). La mezcla se sometió a ultrasonidos para iniciar la reacción; apareció desprendimiento de gas vigorosamente después de ~2 min. Después de haber disminuido el burbujeo, se añadió 1 cristal de yodo y 10 gotas del bromuro 41B. La mezcla se sometió a ultrasonidos y se agitó durante 5 min, después de lo cual se añadió gota a gota el resto de la solución de 41B (2,0 g, 5,69 mmol) en 5 ml de THF. Después de haber añadido la mitad del bromuro 41B, la reacción había decelerado y por tanto se calentó a 65 °C y se continuó la adición del bromuro 41B. La mezcla se agitó durante 1 h más a 65 °C después haberse completado la adición de del bromuro, después se enfrió a ta. Después de agitar a ta durante 2 h, la mezcla se volvió un semisólido y se añadió THF (10 ml). Después, esta mezcla de reactivo de Grignard se añadió a una solución a -78 °C de oxalato de dietilo (0,832 g, 5,69 mmol) en 5 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a -78 °C y durante 14 h a -40 °C. A la mezcla a -40 °C se añadió HCl ac. 1 N y se calentó a ta. La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 40 g; EtOAc/Hexano = 1/4) para dar el compuesto del título (1,33 g, 3,21 mmol, rendimiento de 56 %). RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,56 - 7,45 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,08 (dd, J = 10,2, 8,8 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 6,5, 3,2 Hz, 1H), 6,89 - 6,78 (m, 1H), 4,55 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 4,39 - 4,34 (m, 2H), 4,12 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,36 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

41D. 5-(2'-Fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-hidroxi-2-metilpentanoato de etilo (racemato)



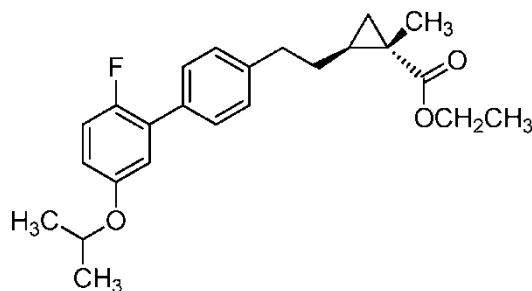
A una solución de 41C (0,2 g, 0,537 mmol) en 5 ml de THF se añadió CH₃MgBr (0,179 ml de una solución 3 M en THF, 0,537 mmol) a -78 °C. La solución se agitó durante 1 h a -78 °C, después de lo cual se añadió HCl ac. 1 N. La mezcla se calentó a ta y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 24 g; EtOAc/Hexano) para dar el compuesto del título (0,11 g, 0,27 mmol, rendimiento de 50,1 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,49 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,08 (dd, J = 10,2, 9,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 6,3, 3,0 Hz, 1H), 6,85 (dt, J = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 4,55 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 4,31 - 4,16 (m, 2H), 3,16 (s, 1H), 2,77 - 2,61 (m, 2H), 1,92 - 1,68 (m, 2H), 1,62 - 1,47 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,30 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

41E. 5-(2'-Fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-metilpent-2-anoato de (E)-etilo



A una solución de 41D (75 mg, 0,193 mmol) en 5 ml de DCM se añadió DAST (0,031 ml, 0,232 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante 30 min a ta y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 12 g; EtOAc/Hexano = 1/19) para dar el compuesto del título (40 mg, 0,103 mmol, rendimiento de 53,1 %). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 - 7,41 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 10,3, 8,9 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 6,6, 3,3 Hz, 1H), 6,92 (dt, J = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 6,63 (s a, 1H), 4,63 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 2,76 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,51 - 2,42 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,27 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

41F. 2-(2-(2'-Fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)-1- metilciclopropanocarboxilato de trans-etilo (racemato)

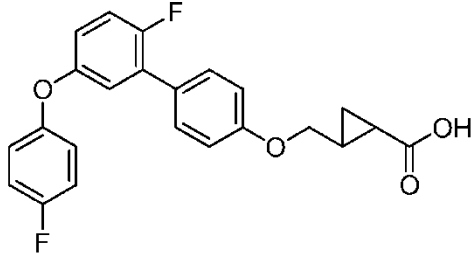
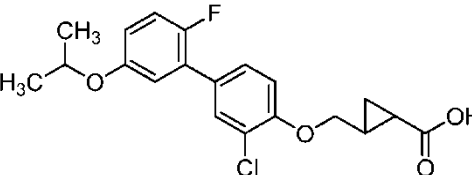
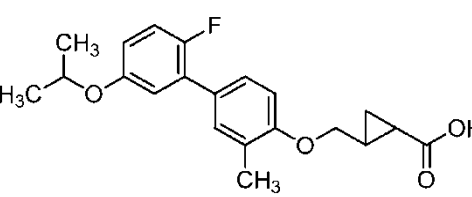
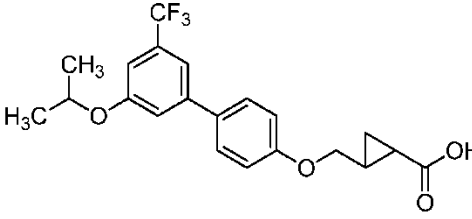
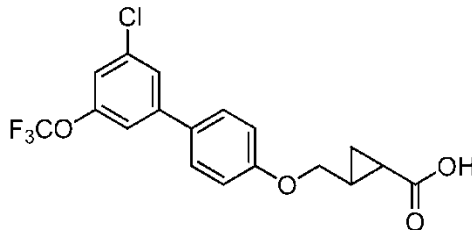


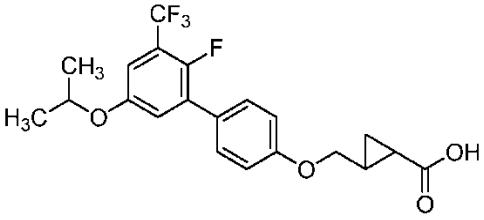
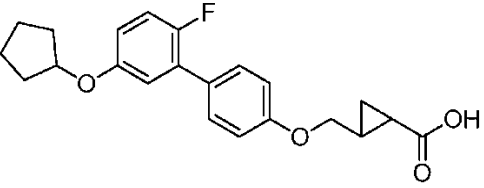
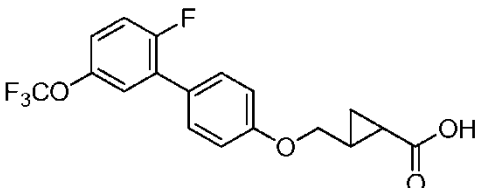
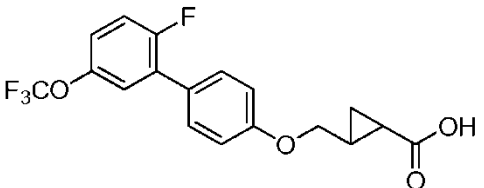
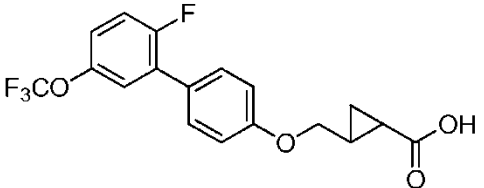
5 A una mezcla agitada vigorosamente de Et₂O (5 ml) y KOH ac. al 40 % (3 ml) se añadió en porciones una solución al 50 % de *N*-metil-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidina (159 mg, 0,54 mmol) en agua durante 15 min a 0 °C. Después de que se completara la adición, se detuvo la agitación. La capa orgánica se separó y se secó sobre microgránulos de KOH. Esta solución etérea de diazometano se añadió a una mezcla de 41E (20 mg, 0,054 mmol) y Pd(OAc)₂ (12 mg, 0,054 mmol) en 5 ml de THF a 0 °C. La mezcla se calentó a ta y se agitó durante 18 h a ta. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂; 12 g; EtOAc/Hexano = 1/9) para dar el compuesto del título (15 mg, 0,031 mmol, rendimiento de 57,8 %). RMN ¹H (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,42 - 7,34 (m, 2H), 7,23 - 7,15 (m, 2H), 6,99 - 6,92 (m, 1H), 6,87 - 6,82 (m, 1H), 6,75 - 6,69 (m, 1H), 4,46 - 4,38 (m, 1H), 4,03 - 3,92 (m, 2H), 2,68 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 1,64 (dd, *J* = 13,8, 7,4 Hz, 2H), 1,23 (d, *J* = 6,1 Hz, 9H), 0,86 - 0,77 (m, 2H), 0,30 (dd, *J* = 6,6, 3,9 Hz, 1H).

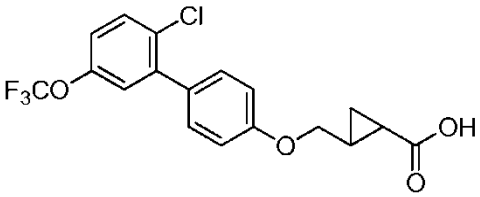
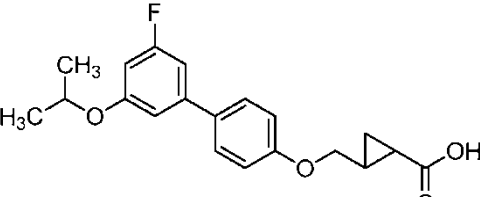
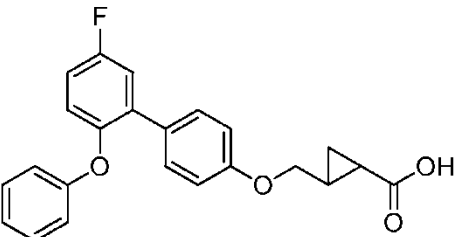
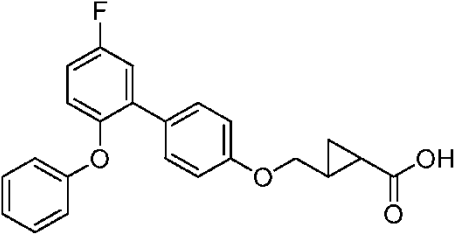
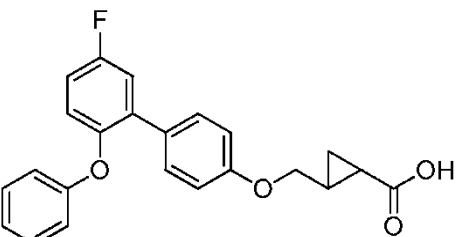
15 Ejemplo 41

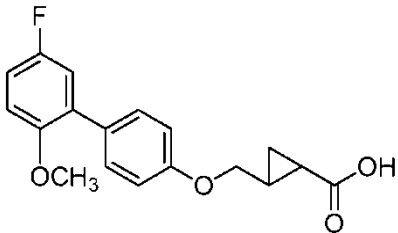
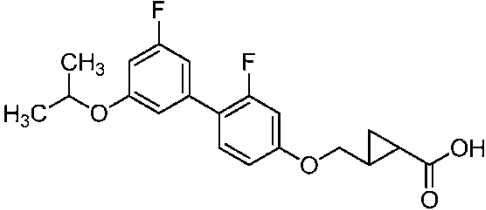
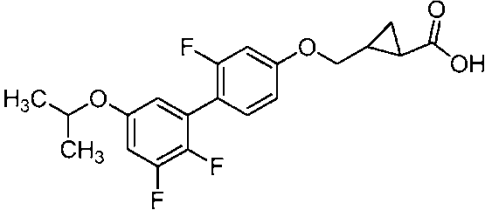
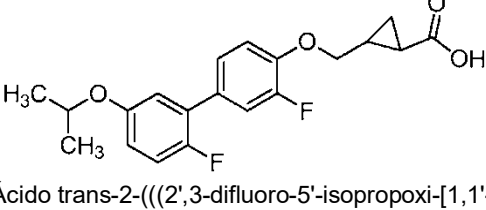
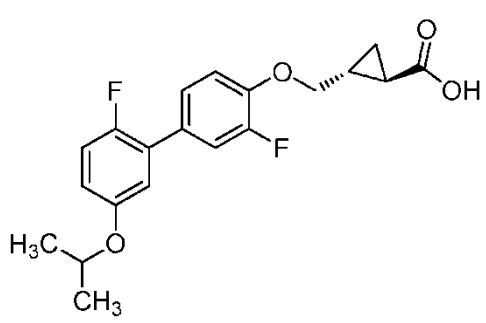
A una solución de 41F (12 mg, 0,031 mmol) en MeOH (2 ml) se añadió NaOH ac. (0,2 ml de una solución 1 M, 0,200 mmol). La mezcla se agitó durante 15 h a ta. La mezcla se neutralizó con HCl ac. 1 N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC prep. (Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 µm; Columna Protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de MeCN: agua con NH₄OAc ac. 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:agua con NH₄OAc ac. 10 mM; Gradiente: 35-75 % de B durante 10 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min.) para dar el Ejemplo 41. CLEM, [M-H]⁺ = 355,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,46 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 2H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 7,19 (dd, *J* = 10,3, 8,9 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 6,6, 3,3 Hz, 1H), 6,91 (dt, *J* = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 4,63 (dt, *J* = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 2,79 - 2,69 (m, 2H), 1,77 - 1,62 (m, 2H), 1,39 - 1,31 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 5,8 Hz, 6H), 1,19 (s, 3H), 1,03 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 0,72 - 0,64 (m, 1H), 0,42 (dd, *J* = 6,6, 3,6 Hz, 1H). HPLC-4: TR = 2,2 min, pureza = 67,7 %.

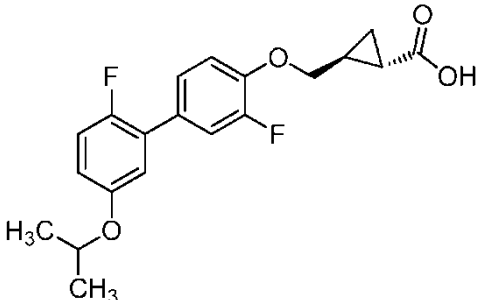
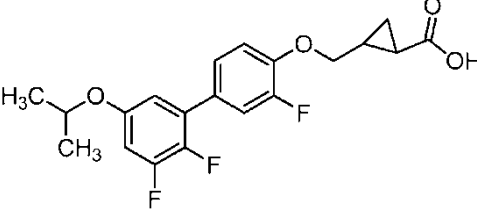
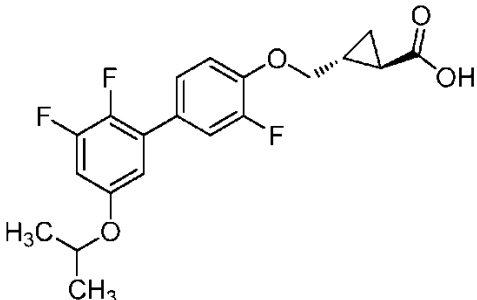
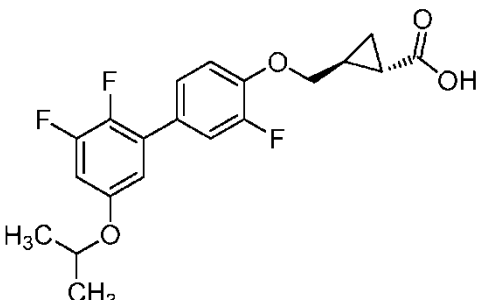
Ej. N.º	Estructura y Nombre	Datos analíticos	Método
42	<p>Ácido trans-2-(((2'-fluoro-5'-(3-fluorofenoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	CLEM, [M-H] ⁺ = 395,0. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,50 - 7,48 (m, 2H), 7,45 - 7,30 (m, 2H), 7,22 - 7,20 (m, 1H), 7,11 - 6,83 (m, 6H), 4,08 - 4,00 (m, 1H), 3,93 - 3,85 (m, 1H), 1,73 - 1,71 (m, 1H), 1,63 - 1,61 (m, 1H), 1,10- 1,08 (m, 1H), 0,98 - 0,96 (m, 1H).	Ej. 1
43	<p>Ácido trans-2-(((5'-(3,5-difluorofenoxi)-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico</p>	CLEM, [M-H] ⁺ = 413,0. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,51 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 2H), 7,36 (t, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 7,30 - 7,25 (m, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 1H), 7,06 - 6,95 (m, 3H), 6,76 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 4,06 - 4,00 (m, 1H), 3,89 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 1,72 - 1,70 (m, 1H), 1,62 (d, <i>J</i> = 3,3 Hz, 1H), 1,09 - 1,07 (m, 1H), 0,98 - 0,96 (m, 1H).	Ej. 1

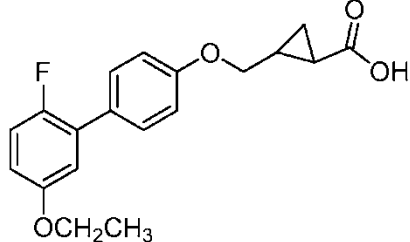
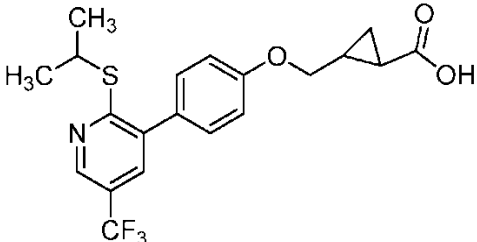
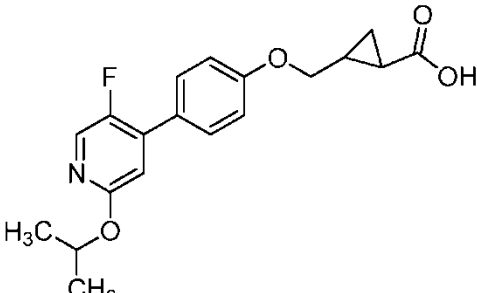
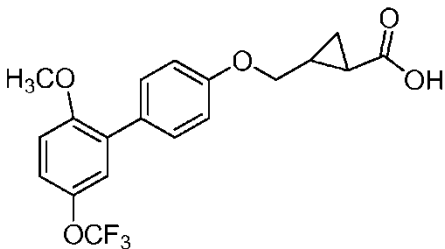
44	 <p>Ácido trans-2-(((2'-fluoro-5'-(4-fluorofenoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, [M-H]⁺ = 395,0. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 7,14 - 7,08 (m, 3H), 7,02 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,99 - 6,94 (m, 1H), 4,05 - 3,99 (m, 1H), 3,91 - 3,85 (m, 1H), 1,72 - 1,71 (m, 1H), 1,61 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 1,11 - 1,05 (m, 1H), 0,97 - 0,95 (m, 1H).</p>	Ej. 1
45	 <p>Ácido trans-2-(((3-cloro-2'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, [M-H]⁺ = 377,0. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,61 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,00 (dd, J = 6,3, 3,0 Hz, 1H), 6,93 - 6,88 (m, 1H), 4,64 (dt, J = 12,0, 5,9 Hz, 1H), 4,13 (dd, J = 10,5, 6,1 Hz, 1H), 4,03 (dd, J = 10,3, 7,0 Hz, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,66 (dt, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,10 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 1,04-0,98 (m, 1H).</p>	Ej. 1
46	 <p>Ácido trans-2-(((2'-fluoro-5'-isopropoxi-3-metil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, [M-H]⁺ = 357,0. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,35 - 7,30 (m, 2H), 7,15 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 6,5, 2,9 Hz, 1H), 6,89 - 6,84 (m, 1H), 4,61 (dt, J = 12,0, 5,9 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 10,5, 6,1 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 10,6, 7,0 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,77-1,69 (m, 1H), 1,63 (dt, J = 8,3, 4,4 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 5,8 Hz, 6H), 1,09 (dt, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 1,02- 0,96 (m, 1H).</p>	Ej. 1
47	 <p>Ácido trans-2-(((3'-isopropoxi-5 (trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, [M-H]⁺ = 393,1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 16,0 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,85 (dt, J = 11,8, 5,9 Hz, 1H), 4,08-4,01 (m, 1H), 3,90 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 1,76- 1,59 (m, 2H), 1,30 (d, J = 5,8 Hz, 6H), 1,12- 1,06 (m, 1H), 1,01 -0,94 (m, 1H).</p>	Ej. 1
48	 <p>Ácido trans-2-(((3'-cloro-5'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, [M-H]⁺ = 385,0. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,78 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,05 (dd, J = 10,3, 6,2 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 10,5, 7,4 Hz, 1H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,62 (dt, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 1,09 (dt, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 1,00-0,94 (m, 1H).</p>	Ej. 1

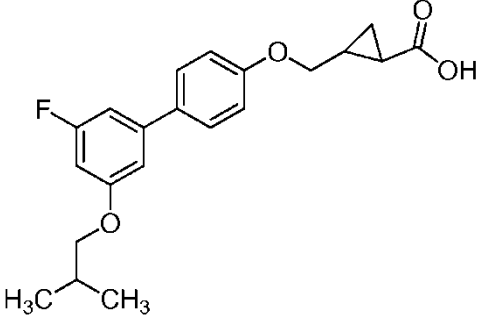
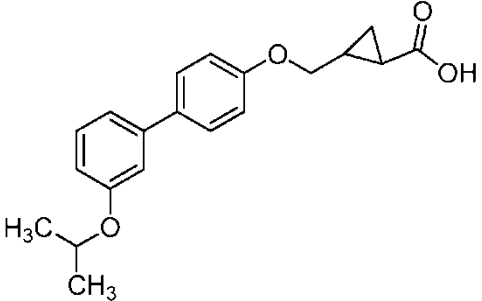
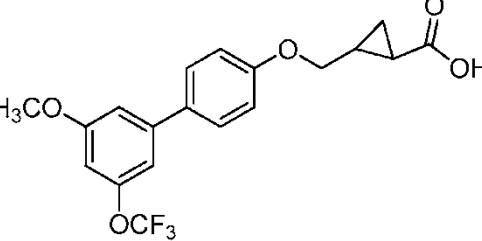
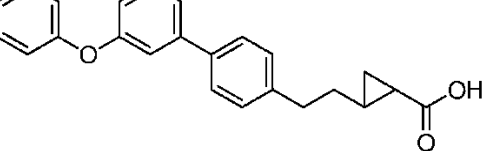
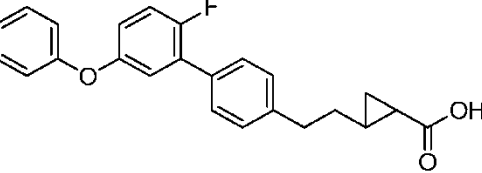
49	 <p>Ácido trans-2-(((2'-fluoro-5'-isopropoxi-3'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, [M-H]⁺ = 411,1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,48 - 7,42 (m, 2H), 7,30 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 6,99 - 6,94 (m, 2H), 4,64 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 10,2, 5,5 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 10,2, 6,6 Hz, 1H), 2,07- 1,97 (m, 1H), 1,80- 1,74 (m, 1H), 1,45 - 1,38 (m, 7H), 1,13 (ddd, J = 8,5, 6,4, 4,7 Hz, 1H).</p>	Ej. 1
50	 <p>Ácido trans-2-(((5'-(ciclopentiloxi)-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, [M-H]⁺ = 369,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,92 (dd, J = 6,3, 3,0 Hz, 1H), 6,85 (dt, J = 8,7, 3,5 Hz, 1H), 4,84 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 10,5, 6,3 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 10,5, 7,4 Hz, 1H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,76 - 1,52 (m, 8H), 1,04 (dt, J = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 0,93- 0,85 (m, 1H).</p>	Ej. 1
51	 <p>Ácido trans-2-(((2'-fluoro-5'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, [M-H]⁺ = 369,0. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 7,46- 7,36 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,04 (dd, J = 10,5, 6,3 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 10,2, 7,4 Hz, 1H), 1,75 - 1,67 (m, 1H), 1,61 (dt, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 1,08 (dt, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 0,98 - 0,91 (m, 1H).</p>	Ej. 1
52	 <p>Ácido trans-2-(((2'-fluoro-5'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico (quiral, Enantiómero 1)</p>	<p>CLEM, [M-H]⁺ = 369,0. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,54 - 7,49 (m, 3H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,05 (dd, J = 10,0, 6,5 Hz, 1H), 3,93-3,86 (m, 1H), 1,76- 1,58 (m, 2H), 1,12- 1,06 (m, 1H), 1,01 - 0,94 (m, 1H).</p>	Ej. 1
53	 <p>Ácido trans-2-(((2'-fluoro-5'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico (quiral, Enantiómero 2)</p>	<p>CLEM, [M-H]⁺ = 369,0. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 3H), 7,47- 7,36 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,05 (dd, J = 10,2, 6,3 Hz, 1H), 3,94 - 3,87 (m, 1H), 1,77- 1,59 (m, 2H), 1,12- 1,06 (m, 1H), 1,00-0,94 (m, 1H).</p>	Ej. 1

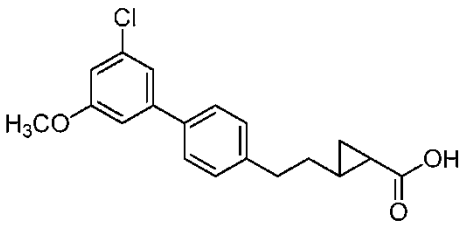
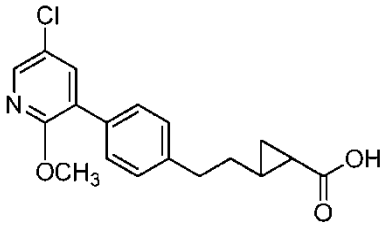
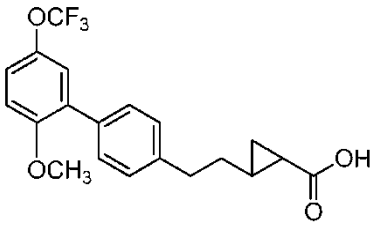
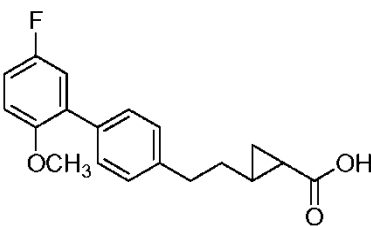
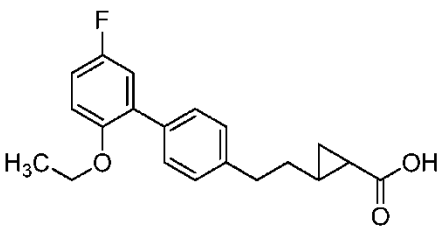
54	 <p>Ácido trans-2-(((2'-cloro-5 (trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	CLEM, [M-H] ⁺ = 385,0. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 4H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,02 (dd, J = 10,5, 6,3 Hz, 1H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,60 (dt, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 1,06 (dt, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 0,96 - 0,89 (m, 1H).	Ej. 1
55	 <p>Ácido trans-2-(((3'-fluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	CLEM, [M-H] ⁺ = 343,1. RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,64 - 7,58 (m, 2H), 7,02 - 6,94 (m, 4H), 6,73 (dt, J = 11,0, 2,2 Hz, 1H), 4,72 (quint., J = 6,1 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 10,6, 6,2 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 10,5, 7,2 Hz, 1H), 1,74- 1,66 (m, 1H), 1,60 (dt, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,07 (dt, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 0,94 (ddd, J = 8,3, 5,8, 4,3 Hz, 1H).	Ej. 1
56	 <p>Ácido trans-2-(((2'-fluoro-5'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	CLEM, [M-H] ⁺ = 377. RMN ¹ H (500 MHz, 1:1 de CDCl ₃ :CD ₃ OD) δ 7,58 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 1,5, 8,7 Hz, 2H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 7,11- 7,05 (m, 2H), 7,03 (dd, J = 3,0, 6,5 Hz, 1H), 6,99 - 6,96 (m, 2H), 6,95 - 6,91 (m, 2H), 6,91 - 6,87 (m, 1H), 4,0 (dd, J = 5,9, 10,2 Hz, 1H), 3,86 (dd, J = 6,7, 10,2 Hz, 1H), 1,90- 1,83 (m, 1H), 1,73 - 1,63 (m, 1H), 1,28 - 1,23 (m, 1H), 1,02 - 0,96 (m, 1H).	Ej. 1
57	 <p>Ácido trans-2-(((2'-fluoro-5'-fenoxi-[1,1' bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (quiral, Enantiómero 1)</p>	CLEM, [M-H] ⁺ = 377. RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,44 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,10 - 7,04 (m, 3H), 6,99 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 6,93 - 6,87 (m, 3H), 4,0 (dd, J = 5,8, 10,1 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 6,5, 10,1 Hz, 1H), 2,0 - 1,93 (m, 1H), 1,75 - 1,71 (m, 1H), 1,36 (dt, J = 4,7, 9,2 Hz, 1H), 1,11 - 1,05 (m, 1H).	Ej. 1
58	 <p>Ácido trans-2-(((2'-fluoro-5'-fenoxi-[1,1' bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (quiral, Enantiómero 2)</p>	CLEM, [M-H] ⁺ = 377. RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 7,44 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,10 - 7,04 (m, 3H), 6,99 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,93 - 6,87 (m, 3H), 4,0 (dd, J = 5,8, 10,1 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 6,5, 10,1 Hz, 1H), 2,0 - 1,93 (m, 1H), 1,75 - 1,71 (m, 1H), 1,36 (dt, J = 4,7, 9,2 Hz, 1H), 1,11 - 1,05 (m, 1H).	Ej. 1

59	 <p>Ácido trans-2-(((2'-fluoro-5'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, $[M-H]^+ = 315$. RMN 1H (500 MHz, 1:1 de $CDCl_3:CD_3OD$) δ 7,43 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 2H), 7,02 (dd, $J = 9,0, 10,1$ Hz, 1H), 6,96 - 6,92 (m, 2H), 6,89 (dd, $J = 3,2, 6,4$ Hz, 1H), 6,78 (dt, $J = 3,5, 8,9$ Hz, 1H), 4,02 (dd, $J = 5,9, 10,2$ Hz, 1H), 3,88 (dd, $J = 6,8, 10,2$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,91 - 1,84 (m, 1H), 1,69 - 1,64 (m, 1H), 1,29 - 1,23 (m, 1H), 1,01 (ddd, $J = 4,5, 6,2, 8,4$ Hz, 1H).</p>	Ej. 1
60	 <p>Ácido trans-2-(((2,3'-difluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, $[M-H]^+ = 361$. RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,47 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 6,93 - 6,82 (m, 3H), 6,80 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 4,72 - 4,65 (m, 1H), 4,05 - 4,0 (m, 1H), 3,92-3,86 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 1H), 1,61 - 1,55 (m, 1H), 1,27 (d, $J = 5,8$ Hz, 6H), 1,08 - 1,03 (m, 1H), 0,95 - 0,89 (m, 1H).</p>	Ej. 1
61	 <p>Ácido trans-2-(((2,2',3'-trifluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi) metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, $[M-H]^+ = 381$. RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,38 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 6,97 (d, $J = 12,2$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,71 (s a, 1H), 4,67 - 4,59 (m, 1H), 4,08 - 4,02 (m, 1H), 3,90 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 1,75 - 1,67 (m, 1H), 1,64- 1,58 (m, 1H), 1,25 (s a, 6H), 1,11 - 1,05 (m, 1H), 0,99 - 0,93 (m, 1H).</p>	Ej. 1
62	 <p>Ácido trans-2-(((2',3-difluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, $[M-H]^+ = 361$. RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,43 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,24-7,15 (m, 2H), 7,01 - 6,97 (m, 1H), 6,96 - 6,87 (m, 1H), 4,66 - 4,60 (m, 1H), 4,12 - 4,06 (m, 1H), 3,99 - 3,93 (m, 1H), 1,76 - 1,69 (m, 1H), 1,65 - 1,60 (m, 1H), 1,25 (d, $J = 5,6$ Hz, 6H), 1,11 - 1,06 (m, 1H), 0,99-0,94 (m, 1H).</p>	Ej. 1
63	 <p>Ácido (1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-(((2',3-difluoro-5 isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi) metil)ciclopropanocarboxílico (quiral, Enantiómero 1)</p>	<p>CLEM, $[M-H]^+ = 361$. RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,43 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,24-7,15 (m, 2H), 7,01 - 6,97 (m, 1H), 6,96 - 6,87 (m, 1H), 4,66 - 4,60 (m, 1H), 4,12 - 4,06 (m, 1H), 3,99 - 3,93 (m, 1H), 1,76 - 1,69 (m, 1H), 1,65 - 1,60 (m, 1H), 1,25 (d, $J = 5,6$ Hz, 6H), 1,11 - 1,06 (m, 1H), 0,99-0,94 (m, 1H).</p>	Ej. 1

64	 <p>Ácido (1S,2S)-2-(((2',3-difluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi) metil)ciclopropanocarboxílico (quiral, Enantiómero 2)</p>	<p>CLEM, $[M-H]^+ = 361$. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,43 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,24-7,15 (m, 2H), 7,01 - 6,97 (m, 1H), 6,96 - 6,87 (m, 1H), 4,66 - 4,60 (m, 1H), 4,12 - 4,06 (m, 1H), 3,99 - 3,93 (m, 1H), 1,76 - 1,69 (m, 1H), 1,65 - 1,60 (m, 1H), 1,25 (d, $J = 5,6$ Hz, 6H), 1,11 - 1,06 (m, 1H), 0,99-0,94 (m, 1H).</p>	Ej. 1
65	 <p>Ácido trans-2-(((2',3,3'-trifluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi) metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, $[M+Na]^+ = 403$, RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,47 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 7,34 (d a, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 6,82 (s a, 1H), 4,70 - 4,63 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 4,0-3,95 (m, 1H), 1,76 - 1,69 (m, 1H), 1,65 - 1,60 (m, 1H), 1,25 (d, $J = 2,6$ Hz, 6H), 1,11 - 1,06 (m, 1H), 0,99 - 0,93 (m, 1H).</p>	Ej. 1
66	 <p>Ácido (1R,2R)-2-(((2',3,3'-trifluoro-5' isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi) metil)ciclopropanocarboxílico (quiral, Enantiómero 1)</p>	<p>CLEM, $[M-H]^+ = 379$. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,47 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 7,34 (d a, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,82 (s a, 1H), 4,70 - 4,63 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 4,0-3,95 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,65 - 1,60 (m, 1H), 1,25 (d, $J = 2,6$ Hz, 6H), 1,11 - 1,06 (m, 1H), 0,99 - 0,93 (m, 1H).</p>	Ej. 1
67	 <p>Ácido (1S,2S)-2-(((2',3,3'-trifluoro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi) metil)ciclopropanocarboxílico (quiral, Enantiómero 2)</p>	<p>CLEM, $[M-H]^+ = 379$. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,47 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 7,34 (d a, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 6,82 (s a, 1H), 4,70 - 4,63 (m, 1H), 4,13-4,07 (m, 1H), 4,0-3,95 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,65 - 1,60 (m, 1H), 1,25 (d, $J = 2,6$ Hz, 6H), 1,11 - 1,06 (m, 1H), 0,99 - 0,93 (m, 1H).</p>	Ej. 1

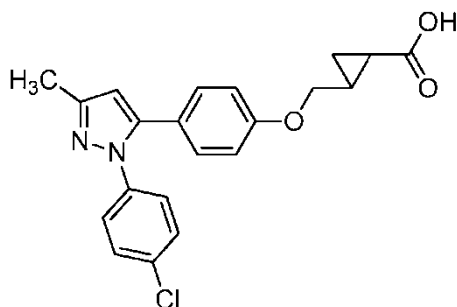
68	 <p>Ácido trans-2-(((5'-etoxi-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, [M+H]⁺ = 331,1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,49 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,22 - 7,15 (m, 1H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,97 (dd, J = 6,1, 3,1 Hz, 1H), 6,89 (dt, J = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 4,14 - 3,99 (m, 3H), 3,89 (dd, J = 10,4, 7,3 Hz, 1H), 1,72 (s a, 1H), 1,67 - 1,57 (m, 1H), 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,16- 1,06 (m, 1H), 0,99 (s a, 1H).</p>	Ej. 1
69	 <p>Ácido trans-2-(((4-(2-(isopropiltio)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)fenoxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, [M+H]⁺ = 412,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,11 -3,96 (m, 2H), 3,94- 3,84 (m, 1H), 1,74 (s a, 1H), 1,67- 1,59 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,10 (dt, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 1,03 -0,93 (m, 1H).</p>	Ej. 1
70	 <p>Ácido trans-2-(((4-(5-fluoro-2-isopropoxipiridin-4-il)fenoxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, [M+H]⁺ = 346,1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 6,88 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,26 -5,13 (m, 1H), 4,06 (dd, J = 10,6, 6,2 Hz, 1H), 3,91 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 1,80 - 1,68 (m, 1H), 1,65 - 1,55 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,14- 1,06 (m, 1H), 0,97 (s a, 1H).</p>	Ej. 1
71	 <p>Ácido trans-2-(((2'-metoxi-5'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, [M+H]⁺ = 383,1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,03 (dd, J = 10,7, 6,4 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 10,4, 7,3 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 1,79- 1,69 (m, 1H), 1,63 (dt, J = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 1,10 (dt, J = 8,5, 4,3 Hz, 1H), 1,02-0,93 (m, 1H).</p>	Ej. 1

72	 <p>Ácido trans-2-(((3'-fluoro-5'-isobutoxi-[1,1'-bifenil]-4-yl)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, $[M+H]^+ = 359,2$. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,09- 6,96 (m, 4H), 6,75 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 4,04 (dd, $J = 10,4, 6,1$ Hz, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 3H), 2,03 (dt, $J = 13,0, 6,4$ Hz, 1H), 1,72 (s a, 1H), 1,65 - 1,57 (m, 1H), 1,14- 1,06 (m, 1H), 1,00 (d, $J = 6,7$ Hz, 7H).</p>	Ej. 1
73	 <p>Ácido trans-2-(((3'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-yl)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, $[M+H]^+ = 327,2$. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,32 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,89 - 6,74 (m, 1H), 4,71 (dt, $J = 12,1, 6,1$ Hz, 1H), 4,03 (dd, $J = 10,3, 6,2$ Hz, 1H), 3,94-3,80 (m, 1H), 1,72 (s a, 1H), 1,63 (dt, $J = 8,2, 4,3$ Hz, 1H), 1,29 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 1,10 (dt, $J = 8,8, 4,4$ Hz, 1H), 1,02-0,92 (m, 1H).</p>	Ej. 1
74	 <p>Ácido trans-2-(((3'-metoxi-5'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-yl)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, $[M-H]^+ = 381,1$. RMN 1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,87 (s a, 1H), 4,10- 3,99 (m, 1H), 3,93 - 3,78 (m, 4H), 1,71 (s a, 1H), 1,61 (s a, 1H), 1,09 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 0,97 (s a, 1H).</p>	Ej. 1
75	 <p>Ácido trans-2-(2-(3'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-yl)etil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, $[M-H]^+ = 357,1$. RMN 1H (500 MHz, CD$_3$OD) δ 7,47 - 7,43 (m, 2H), 7,39 - 7,29 (m, 4H), 7,24-7,18 (m, 3H), 7,12- 7,07 (m, 1H), 7,05 - 6,99 (m, 2H), 6,94 - 6,89 (m, 1H), 2,74 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,67- 1,58 (m, 2H), 1,42- 1,29 (m, 2H), 1,13 (dt, $J = 8,8, 4,3$ Hz, 1H), 0,72 (ddd, $J = 8,2, 6,4, 4,2$ Hz, 1H).</p>	Ej. 30
76	 <p>Ácido trans-2-(2-(2'-fluoro-5'-fenoxi-[1,1'-bifenil]-4-yl)etil) ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, $[M-H]^+ = 375,1$. RMN 1H (500 MHz, CD$_3$OD) δ 7,40 (dd, $J = 8,1, 1,5$ Hz, 2H), 7,34- 7,28 (m, 2H), 7,22 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,12-7,04 (m, 3H), 7,00- 6,96 (m, 2H), 6,91 (dt, $J = 8,8, 3,4$ Hz, 1H), 2,74 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,67- 1,59 (m, 2H), 1,42- 1,30 (m, 2H), 1,13 (dt, $J = 8,8, 4,4$ Hz, 1H), 0,72 (ddd, $J = 8,0, 6,4, 4,3$ Hz, 1H).</p>	Ej. 30

77	 <p>Ácido trans-2-(2-(3'-cloro-5'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil) ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	CLEM, [M-H] ⁺ = 329,1. RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,11 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 2,2, 1,7 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,77-2,71 (m, 2H), 1,65 - 1,58 (m, 2H), 1,37 - 1,27 (m, 2H), 1,08 (dt, J = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 0,69 - 0,60 (m, 1H).	Ej. 30
78	 <p>Ácido trans-2-(4-(5-cloro-2-metoxipiridin-3-il)fenetil) ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	CLEM, [M-H] ⁺ = 330,0. RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 7,63 - 7,58 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 2,76 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,70- 1,58 (m, 2H), 1,42-1,31 (m, 2H), 1,14 (dt, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 0,74 (ddd, J = 8,1, 6,3, 4,3 Hz, 1H).	Ej. 30
79	 <p>Ácido trans-2-(2-(2'-metoxi-5'-(trifluorometoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	CLEM, [M-H] ⁺ = 379,1. RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,16-7,12 (m, 2H), 6,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,75 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,64 (cd, J = 7,3, 2,5 Hz, 2H), 1,43 - 1,31 (m, 2H), 1,13 (dt, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 0,77 - 0,69 (m, 1H).	Ej. 30
80	 <p>Ácido trans-2-(2-(2'-fluoro-5'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil) ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	CLEM, [M-H] ⁺ = 313,1. RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,03 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 6,3, 3,3 Hz, 1H), 6,81 (dt, J = 8,8, 3,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,76 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,64 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,41 - 1,31 (m, 2H), 1,13 (dt, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 0,76 - 0,68 (m, 1H).	Ej. 30
81	 <p>Ácido trans-2-(2-(5'-etoxi-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)etil) ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	CLEM, [M-H] ⁺ = 327,1. RMN ¹ H (500 MHz, metanol-d ₄) δ 7,42 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,01 (dd, J = 10,0, 8,9 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 6,3, 3,0 Hz, 1H), 6,79 (dt, J = 8,9, 3,5 Hz, 1H), 4,02 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,75 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,64 (cd, J = 7,4, 2,3 Hz, 2H), 1,42 - 1,31 (m, 5H), 1,13 (dt, J = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 0,73 (ddd, J = 8,0, 6,3, 4,1 Hz, 1H).	Ej. 30

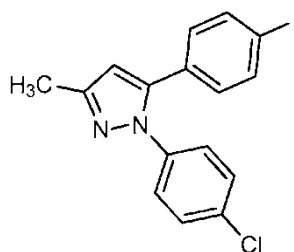
Ejemplo 82

Ácido trans-2-((4-(1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)



5

82A. 1-(4-Clorofenil)-5-(4-yodofenil)-3-metil-1H-pirazol



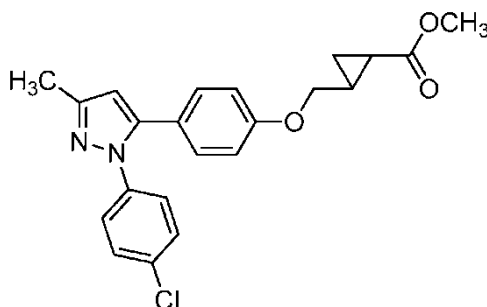
10

Se añadió 1-(4-yodofenil)butano-1,3-diona (330 mg, 1,15 mmol) a una solución de clorhidrato de (4-clorofenil)hidrazina (205 mg, 1,15 mmol) en EtOH (5 ml). La mezcla se agitó a ta durante 60 h, después se calentó a reflujo durante 4 h y se enfrió a ta y se concentró al vacío. El producto en bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; 40 g; gradiente continuo de 0 a 25 % de Disolvente B durante 25 min, parada a 25 % de Disolvente B durante 10 min, donde Disolvente A = hexanos y Disolvente B = EtOAc) para dar el compuesto del título (187 mg, 0,47 mmol, rendimiento de 41 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. CL-EM, [M+H]⁺ = 395,1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,68 - 7,61 (m, 2H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,23 - 7,17 (m, 2H), 6,96 - 6,91 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 2,37 (s, 3H).

15

20

82B. 2-((4-(1-(4-Clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi) metil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo



25

Una mezcla de 1-(4-clorofenil)-5-(4-yodofenil)-3-metil-1H-pirazol (50 mg, 0,13 mmol), 2-(hidroximetil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (27 mg, 0,19 mmol), Cs₂CO₃ (165 mg, 0,51 mmol), CuI (4,8 mg, 0,025 mmol) y 3,4,7,8- tetrametil -1,10-fenantrolina (12 mg, 0,05 mmol) en tolueno (0,3 ml) en un tubo cerrado herméticamente se calentó en una atmósfera de Ar durante 16 h. La mezcla se enfrió a TA, se filtró a través de CELITE® y se lavó con EtOAc. Los filtrados combinados se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM, [M+H]⁺ = 397,1.

Ejemplo 82

35

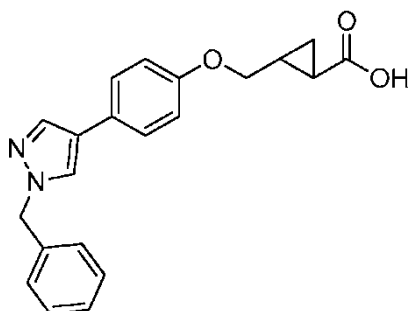
Una mezcla del 2-((4-(1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)fenoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo en bruto (52 mg, 0,13 mmol), LiOH·H₂O (107 mg, 2,5 mmol) en THF (2 ml) y agua (2 ml) se agitó durante 18 h a ta, después se acidificó con HCl ac. 1 N a pH = 2~3. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml); los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 µm; Columna

Protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de MeCN:agua con NH₄OAC 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:agua con NH₄OAC 10 mM; Gradiente: 30- 70 % de B durante 10 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (20 mg, rendimiento de 41 %).

- 5 CLEM, [M+H]⁺ = 383,1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,37 (s, 1H), 3,98 (dd, J = 10,4, 6,3 Hz, 1H), 3,83 (dd, J = 10,5, 7,4 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,73 - 1,63 (m, 1H), 1,59 (dt, J = 8,7, 4,4 Hz, 1H), 1,06 (dt, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 0,93 (ddd, J = 9,5, 6,1, 3,9 Hz, 1H). HPLC-4: TR = 1,48 min, pureza = 100 %; HPLC-5: TR = 1,83 min, pureza = 100 %.

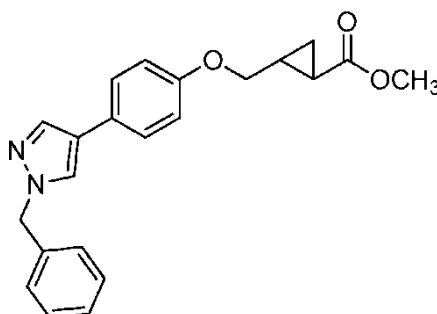
10 Ejemplo 83

Ácido trans-2-((4-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)



15

83A. 2-((4-(1-Bencil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)metil) ciclopropanocarboxilato de trans-metilo



- 20 Una mezcla de 2-((4-bromofenoxi)metil) ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (15 mg, 0,053 mmol), 1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (22 mg, 0,08 mmol), K₂CO₃ (22 mg, 0,16 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (6 mg, 5,3 µmol) en THF (1,5 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 min. La mezcla se enfrió a TA y se usó en la siguiente reacción sin tratamiento adicional. CLEM, [M+H]⁺ = 363,2.

25 Ejemplo 83

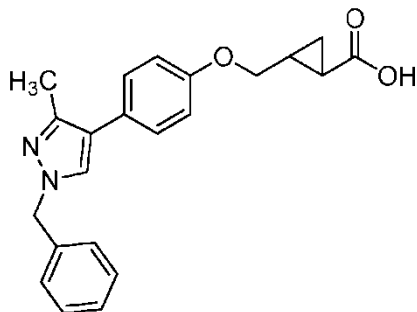
A la mezcla de producto en bruto anterior se añadió MeOH (0,5 ml), agua (0,5 ml) y KOH (60 mg, 1,06 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 30 min en un reactor de microondas, después se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se acidificó con HCl ac. 1 N a pH = 2~3, después se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante

- 30 CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 µm; Columna Protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Gradiente: 25-65 % de B durante 20 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (14 mg, rendimiento de 72 %).
- 35 CLEM, [M+H]⁺ = 349,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,98 (dd, J = 10,9, 5,5 Hz, 1H), 3,87 - 3,76 (m, 1H), 1,69 (s, 1H), 1,60 (s, 1H), 1,07 (s, 1H), 0,95 (s, 1H). HPLC-4: TR = 1,33 min, pureza = 96 %; HPLC-5: TR = 1,67 min, pureza = 96 %.

40

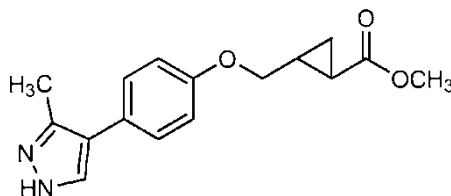
Ejemplo 84

Ácido trans-2-((4-(1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)



5

84A. 2-((4-(3-Metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)metil) ciclopropanocarboxilato de trans-metilo



10

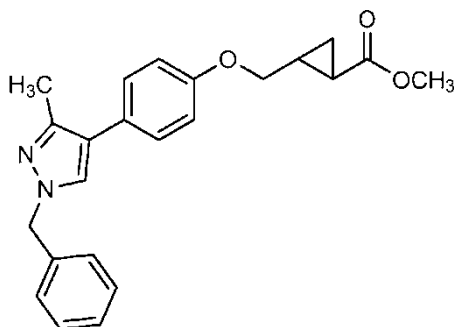
Una mezcla de 2-((4-bromofenoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de metilo (88 mg, 0,31 mmol), 3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (96 mg, 0,463 mmol), K_2CO_3 (171 mg, 1,23 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (36 mg, 0,031 mmol) en THF (1,5 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 min, después se enfrió a ta. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 3 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentró al vacío. Este producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (columna de fase inversa YMC, ODS-A-5 μ , 30 x 100 mm; caudal = 40 ml/min, Disolvente B de 0 a 100 % durante 30 min, parada a 40 min, donde Disolvente A = 90:10:0,1 de $H_2O:MeCN:TFA$ y Disolvente B = 90:10:0,1 de $CH_3CN:H_2O:TFA$) para dar 2-((4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi) metil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (40 mg, rendimiento de 45 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM, $[M+H]^+ = 287,1$. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11,50 (s, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,32 - 7,27 (m, 2H), 7,00-6,88 (m, 2H), 4,00 (dd, $J = 10,1, 5,9$ Hz, 1H), 3,88 (dd, $J = 10,1, 6,6$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,93 (dcd, $J = 12,6, 6,3, 4,0$ Hz, 1H), 1,74 (dt, $J = 8,8, 4,6$ Hz, 1H), 1,33 (dt, $J = 9,2, 4,7$ Hz, 1H), 1,02 (ddd, $J = 8,4, 6,2, 4,5$ Hz, 1H).

15

20

25

84B. 2-((4-(1-Bencil-3-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)metil) ciclopropanocarboxilato de trans-metilo



Una solución de 2-((4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)metil) ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (10 mg, 0,035 mmol), (bromometil)benceno (12 mg, 0,07 mmol) y K_2CO_3 (17 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 ml) se calentó a 130 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a TA y se usó en la siguiente etapa sin tratamiento adicional. CLEM, $[M+H]^+ = 377,2$.

30

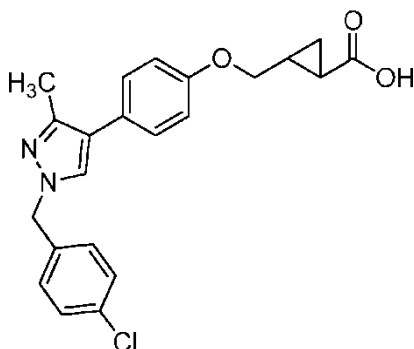
Ejemplo 84

35 A la mezcla de reacción en bruto anterior se añadió MeOH (0,5 ml), agua (0,5 ml) y $LiOH \cdot H_2O$ (17 mg, 0,7 mmol). La mezcla se calentó a 100 °C durante 30 min en un reactor de microondas, después se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo se acidificó con HCl ac. 1 N a pH = 2~3, después se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos

orgánicos combinados se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 μm ; Columna Protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Gradiente: 20-60 % de B durante 30 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (8 mg, rendimiento de 62 %). CLEM, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 363,2$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,37 - 7,25 (m, 7H), 6,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,99 (dt, $J = 9,8, 4,1$ Hz, 1H), 3,88 - 3,77 (m, 1H), 2,25 (d, $J = 3,0$ Hz, 3H), 1,70 (s, 1H), 1,60 (h, $J = 4,0$ Hz, 1H), 1,08 (dc, $J = 8,3, 4,1$ Hz, 1H), 0,96 (dt, $J = 8,7, 4,5$ Hz, 1H). HPLC-4: TR = 1,32 min, pureza = 99 %; HPLC-5: TR = 1,61 min, pureza = 99 %.

Ejemplo 85

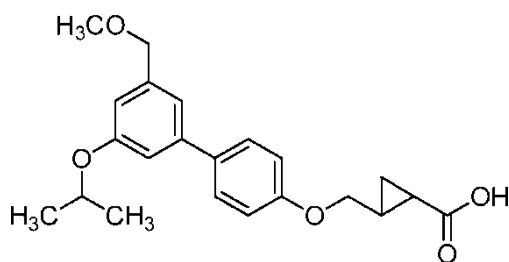
15 Ácido trans-2-((4-(1-(4-clorobencil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)



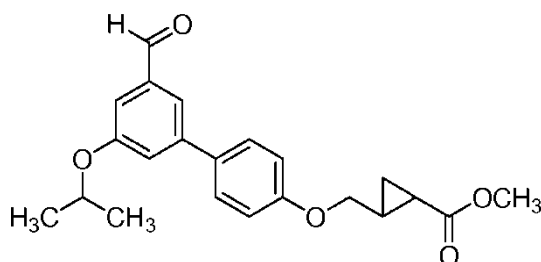
20 El compuesto del título se sintetizó mediante la misma ruta que para la síntesis del Ejemplo 84 a partir de 2-((4-(3-metil-1H-pirazol-4-il)fenoxi)metil) ciclopropanocarboxilato de trans-metilo y 1-(bromometil)-4-clorobenceno. CLEM, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 397,2$. RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,94 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 8,3, 2,8$ Hz, 2H), 7,30 (dt, $J = 9,8, 5,4$ Hz, 4H), 6,94 (dd, $J = 8,6, 2,9$ Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,87 - 3,79 (m, 1H), 2,25 (d, $J = 2,9$ Hz, 3H), 1,70 (s, 1H), 1,60 (dc, $J = 8,3, 4,0$ Hz, 1H), 1,08 (dt, $J = 8,8, 4,3$ Hz, 1H), 0,96 (h $J = 3,6$ Hz, 1H). HPLC-4: TR = 1,45 min, pureza = 94 %; HPLC-5: TR = 1,8 min, pureza = 94 %.

25 Ejemplo 86

Ácido trans-2-(((3'-isopropoxi-5'-(metoximetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)



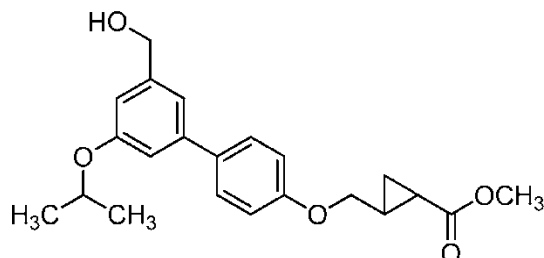
30 86A. 2-(((3'-Formil-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (racemato)



35 Una mezcla de 2-((4-bromofenoxi)metil) ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (1,37 g, 4,81 mmol), ácido 3-formil-5-isopropoxifenil)borónico (1 g, 4,81 mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,56 g, 0,48 mmol) y K_2CO_3 (1,99 g, 14,42 mmol) en THF (10 ml) y agua (3 ml) se calentó en un reactor de microondas a 130 $^\circ\text{C}$ durante 20 min en una atmósfera de Ar, después

se enfrió a ta. La mezcla se acidificó con HCl ac. 1 N a pH = 2~3 y se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; 220 g; gradiente continuo de 0 a 30 % de Disolvente B durante 40 min, parada a 30 % de Disolvente B durante 20 min, donde Disolvente A = hexanos y Disolvente B = EtOAc) para dar el compuesto del título (760 mg, 2,06 mmol, rendimiento de 43 %) en forma de un aceite transparente. CLEM, [M+Na]⁺ = 391,1.

86B. 2-(((3'-(Hidroximetil)-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo



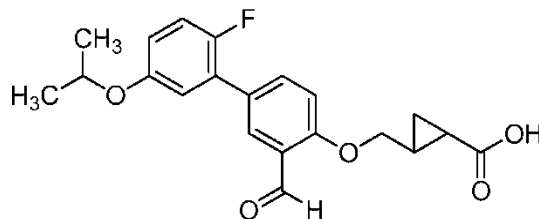
A una solución de 2-(((3'-formil-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (50 mg, 0,14 mmol) en MeOH (1 ml) se añadió NaBH₄ (10 mg, 0,27 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante una noche, después se acidificó con HCl ac. 1 N a pH = 2~3 y se extrajo con EtOAc (4 x 15 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; 8 g; gradiente continuo de 0 a 50 % de Disolvente B durante 15 min, parada a 50 % de Disolvente B durante 10 min, donde Disolvente A = hexanos y Disolvente B = EtOAc) para dar el compuesto del título (49 mg, 0,13 mmol, rendimiento de 97 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM, [M+Na]⁺ = 393,1.

Ejemplo 86

A una suspensión a 0 °C de 2-(((3'-(hidroximetil)-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (15 mg, 0,04 mmol), 2,6-di-*terc*-butilpiridina (0,03 ml, 0,14 mmol) y AgOTf (31 mg, 0,12 mmol) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) se añadió MeI (18 mg, 0,13 mmol); se formó un precipitado de color amarillo en unos pocos minutos. Después de agitar a ta durante una noche, la reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró a través de un lecho de CELITE®. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto de metilación en bruto deseado. Se añadió LiOH·H₂O (8 mg, 0,200 mmol) a una solución del producto de metilación en bruto anterior en THF (1 ml), agua (0,5 ml) y MeOH (1 ml) a ta; la reacción se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl ac. 1 N a pH ~3 y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 µm; Columna Protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Gradiente: 45-85 % de B durante 10 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrifuga para dar el compuesto del título (8 mg, 0,02 mmol, rendimiento de 52 %). CLEM, [M-H]⁺ = 369,1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 6,79 (s, 1H), 4,69 (sept, J = 6,0 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,02 (dd, J = 10,5, 6,3 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 10,2, 7,4 Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,75 - 1,67 (m, 1H), 1,61 (dt, J = 8,3, 4,4 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,08 (dt, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 0,99 - 0,93 (m, 1H). HPLC-4: TR = 1,59 min, pureza = 100 %; HPLC-5: TR = 1,97 min, pureza = 100 %.

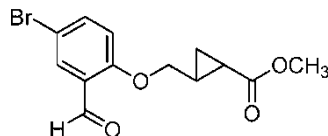
Ejemplo 87

Ácido trans-2-(((2'-fluoro-3'-formil-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)



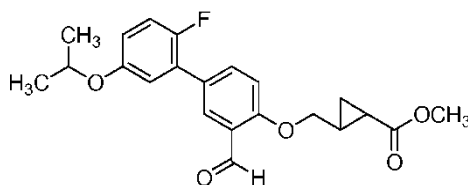
45

87A. 2-((4-Bromo-2-formilfenoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (racemato)



5 Una mezcla de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído (219 mg, 1,09 mmol), 2-(bromometil)ciclopropanocarboxilato de transmetilo (200 mg, 1,04 mmol) y K_2CO_3 (286 mg, 2,07 mmol) en DMF (1,5 ml) se agitó durante una noche a ta, después se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se sometió a cromatografía (SiO_2 ; 12 g; gradiente continuo de 0 a 30 % de Disolvente B durante 25 min, parada a 30 % de
10 Disolvente B durante 10 min, donde Disolvente A = hexanos y Disolvente B = EtOAc) para dar el compuesto del título (326 mg, 1,04 mmol, rendimiento de 100 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM, $[M+Na]^+ = 336,9$.

87B. 2-(((2'-Fluoro-3-formil-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi) metil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo



15 Una mezcla de 2-((4-bromo-2-formilfenoxi)metil) ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (120 mg, 0,38 mmol), ácido (2-fluoro-5-isopropoxifenil)borónico (114 mg, 0,58 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (44 mg, 0,04 mmol) y K_2CO_3 (159 mg, 1,15 mmol) en THF (1,8 ml) y agua (0,6 ml) se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 min en una atmósfera de Ar, después se enfrió a ta. La reacción se acidificó con HCl ac. 1 N a pH = 2~3 y se extrajo con EtOAc (4 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se sometió a cromatografía (SiO_2 ; 12 g; gradiente continuo de 0 a 30 % de Disolvente B durante 20 min, parada a 30 % de Disolvente B durante 10 min, donde Disolvente A = hexanos y Disolvente B = EtOAc) para dar el compuesto del título (146 mg, 0,38 mmol, rendimiento de 98 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM, $[M+Na]^+ = 409,1$.

25

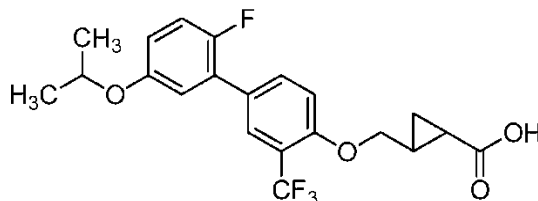
Ejemplo 87

Se añadió $LiOH \cdot H_2O$ (5 mg, 0,13 mmol) a 2-(((2'-fluoro-3-formil-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (10 mg, 0,03 mmol) en THF (1 ml) y agua (0,5 ml) a ta; después la reacción se agitó a ta durante una noche. La reacción se acidificó con HCl ac. 1 N a pH ~3 y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó mediante CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 μm ; Columna Protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μm ; Fase móvil A: 5:95 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Gradiente: 45-85 % de B durante 10 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el compuesto del título (5 mg, 0,01 mmol, rendimiento de 46 %). CLEM, $[M-H]^+ = 371,0$. RMN 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 10,41 (s, 1H), 7,86 - 7,82 (m, 2H), 7,35 - 7,30 (m, 1H), 7,21 (dd, $J = 10,3, 9,2$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 6,6, 3,3$ Hz, 1H), 6,93 (dt, $J = 9,0, 3,5$ Hz, 1H), 4,68 - 4,59 (m, 1H), 4,23 (dd, $J = 10,5, 6,3$ Hz, 1H), 4,11 (dd, $J = 10,5, 7,2$ Hz, 1H), 1,83 - 1,75 (m, 1H), 1,69 (dt, $J = 8,3, 4,4$ Hz, 1H), 1,26 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 1,11 (dt, $J = 8,7, 4,3$ Hz, 1H), 1,07 - 1,00 (m, 1H). HPLC-4: TR = 1,59 min, pureza = 96 %; HPLC-5: TR = 1,97 min, pureza = 96 %.

40

Ejemplo 88

45 Ácido trans-2-(((2'-fluoro-5'-isopropoxi-3-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)



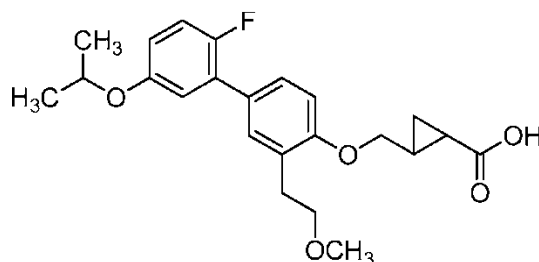
El compuesto del título se sintetizó usando la misma secuencia sintética que para la síntesis del Ejemplo 87, excepto porque se usó 4-bromo-2-(trifluorometil)fenol en lugar de 5-bromo-2-hidroxibenzaldehído. El compuesto del título se

50

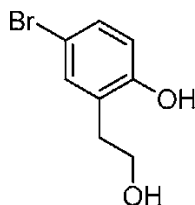
obtuvo (24 mg, 0,06 mmol, rendimiento de 100 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CLEM, $[M-H]^+ = 411,0$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,79 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,69 - 4,61 (m, 1H), 4,26 - 4,20 (m, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 1,77 - 1,69 (m, 1H), 1,67 - 1,61 (m, $J = 3,9$ Hz, 1H), 1,26 (d, $J = 1,0$ Hz, 6H), 1,12-1,06 (m, $J = 4,4$ Hz, 1H), 1,03 - 0,96 (m, 1H). HPLC- 4: TR = 1,91 min, pureza = 100 %; HPLC-5: TR = 2,23 min, pureza = 100 %.

Ejemplo 89

Ácido trans-2-(((2'-fluoro-5'-isopropoxi-3-(2-metoxietil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)

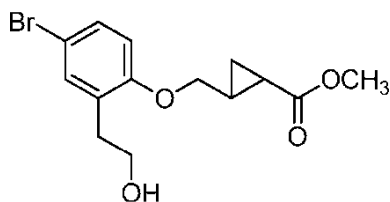


89A. 4-Bromo-2-(2-hidroxi-etil)fenol



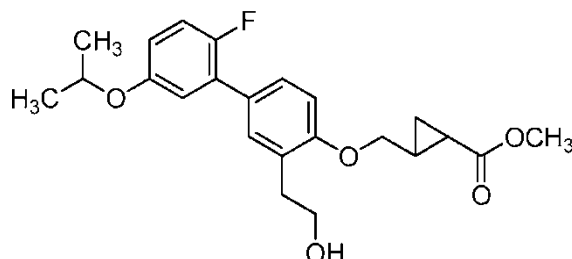
Se añadieron H_2SO_4 conc. (11 μ l, 0,20 mmol) y *N*-bromo succinimida (779 mg, 4,38 mmol) a una solución de 2-(2-hidroxi-etil)fenol (550 mg, 3,98 mmol) en THF (7 ml) a -25 °C. La mezcla se dejó calentar a ta y se agitó durante una noche. Se añadieron tiosulfato sódico ac. (solución ac. al 10 %, 10 ml) y agua (5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se sometió a cromatografía (SiO_2 ; 40 g; gradiente continuo de 0 a 40 % de Disolvente B durante 35 min, parada a 40 % de Disolvente B durante 10 min, donde Disolvente A = hexanos y Disolvente B = EtOAc) para dar el compuesto del título (558 mg, 2,57 mmol, rendimiento de 65 %) en forma de un sólido de color beige, RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3-d$) δ 7,91 (s, 1H), 7,27 - 7,23 (m, 1H), 7,19 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,01 (td, $J = 5,2, 3,4$ Hz, 2H), 2,89 - 2,85 (m, 2H), 2,28 (t, $J = 3,2$ Hz, 1H).

89B. 2-((4-Bromo-2-(2-hidroxi-etil)fenoxi)metil) ciclopropanocarboxilato de trans-metilo



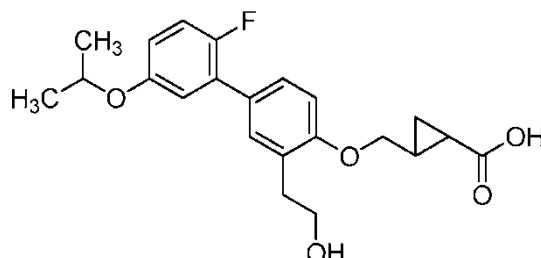
Una mezcla de 4-bromo-2-(2-hidroxi-etil)fenol (118 mg, 0,54 mmol), 2-(bromometil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (100 mg, 0,52 mmol) y K_2CO_3 (143 mg, 1,04 mmol) en DMF (0,8 ml) se agitó durante una noche a ta. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se sometió a cromatografía (SiO_2 ; 12 g; gradiente continuo de 0 a 40 % de Disolvente B durante 25 min, parada a 40 % de Disolvente B durante 10 min, donde Disolvente A = hexanos y Disolvente B = EtOAc) para dar el compuesto del título (113 mg, 0,34 mmol, rendimiento de 66 %) en forma de un aceite incoloro. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32 - 7,27 (m, 2H), 6,68 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 3,97 (dd, $J = 10,2, 5,8$ Hz, 1H), 3,89 - 3,81 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,87 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,94 - 1,86 (m, 1H), 1,76 - 1,69 (m, 1H), 1,33 (dt, $J = 9,0, 4,7$ Hz, 1H), 1,01 (ddd, $J = 8,5, 6,3, 4,5$ Hz, 1H).

89C. 2-(((2'-Fluoro-3-(2-hidroxi-etil)-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo



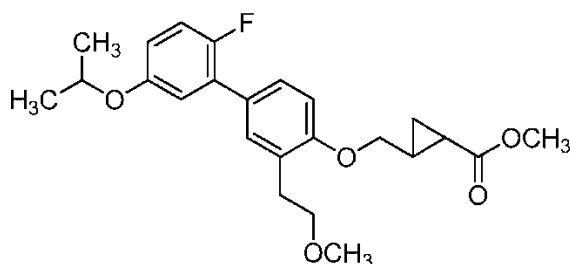
- 5 Una mezcla de 2-((4-bromo-2-(2-hidroxi-etil)fenoxi)metil) ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (113 mg, 0,34 mmol), ácido (2-fluoro-5-isopropoxifenil)borónico (102 mg, 0,52 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (40 mg, 0,03 mmol) y K₂CO₃ (142 mg, 1,03 mmol) en THF (1,5 ml) y agua (0,5 ml) se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 min en una atmósfera de Ar, después se enfrió a ta. La reacción se acidificó con HCl ac. 1 N a pH = 2~3 y se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

89D. Ácido trans-2-(((2'-fluoro-3-(2-hidroxi-etil)-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico



- 15 A una solución de 2-(((2'-fluoro-3-(2-hidroxi-etil)-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo en bruto (138 mg, 0,34 mmol) en THF (1 ml) y agua (0,5 ml) se añadió KOH (577 mg, 10,3 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C en un vial de microondas durante 30 min, después se enfrió a ta. La mezcla se acidificó con HCl ac. 1 N a pH = 2~3, después se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título en bruto (109 mg, 0,28 mmol, rendimiento de 80 %), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM, [M+Na]⁺ = 412,1.

89E. 2-(((2'-Fluoro-5'-isopropoxi-3-(2-metoxi-etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo



- 25 Una suspensión de ácido trans-2-(((2'-fluoro-3-(2-hidroxi-etil)-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico (15 mg, 0,04 mmol), 2,6-di-*tert*-butilpiridina (0,03 ml, 0,14 mmol) y AgOTf (30 mg, 0,12 mmol) en CH₂Cl₂ (0,8 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió MeI (18 mg, 0,12 mmol) y se formó un precipitado de color amarillo en unos pocos minutos. Después de agitar a TA durante una noche, la reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se filtró a través de un lecho de CELITE®. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en bruto, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

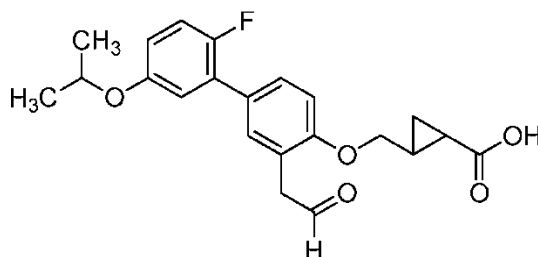
Ejemplo 89

- 35 Se añadió LiOH·H₂O (8 mg, 0,20 mmol) a una solución de 2-(((2'-fluoro-5'-isopropoxi-3-(2-metoxi-etil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (16 mg, 0,04 mmol) en THF (1 ml), agua (0,5 ml) y MeOH (1 ml) a ta; después la reacción se agitó a ta durante una noche. La solución se acidificó con HCl ac. 1 N a pH ~3 y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 µm; Columna Protectora: Waters XBridge C18, 19 x

10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Gradiente: 45-85 % de B durante 10 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el compuesto del título (6 mg, 0,02 mmol, rendimiento de 38 %). CLEM, $[M+Na]^+ = 401,0$. RMN 1H (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 7,35 (s. a., 2H), 7,16 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 4,57-4,66 (m, 1H), 4,06-4,13 (m, 1H), 3,87-3,94 (m, 1H), 3,51- 3,57 (m, 2H), 3,25 (s a, 3H), 2,82-2,88 (m, 2H), 1,70-1,78 (m, 1H), 1,61-1,67 (m, 1H), 1,26 (d a, $J = 1,0$ Hz, 6H), 1,07-1,12 (m, 1H), 0,96-1,03 ppm (m, 1H). HPLC-4: TR = 1,76 min, pureza = 100 %; HPLC-5: TR = 2,10 min, pureza = 100 %.

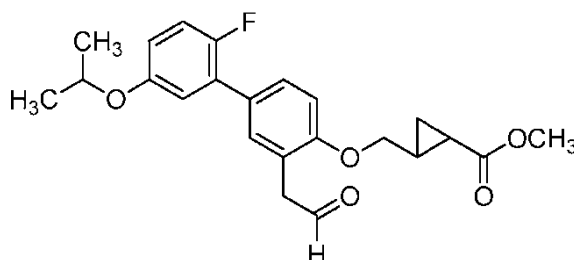
10 Ejemplo 90

Ácido trans-2-(((2'-fluoro-5'-isopropoxi-3-(2-oxoetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)



15

90A. 2-(((2'-Fluoro-5'-isopropoxi-3-(2-oxoetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi) metil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo



20 A una solución de 2-(((2'-fluoro-3-(2-hidroxietyl)-5'-isopropoxi- [1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (310 mg, 0,77 mmol) en CH_2Cl_2 (4 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (392 mg, 0,92 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La TLC (hexanos/EtOAc = 3/1) mostró la desaparición del material de partida y la aparición de un nuevo punto (producto). El sólido de color blanco se retiró por filtración usando CELITE® y la torta de filtro se aclaró con EtOAc. Los filtrados combinados se lavaron con $NaHCO_3$ ac. sat., agua y salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO_2 ; gradiente de 0 % de EtOAc/hexanos a 30 % de EtOAc/hexanos durante 35 min) para proporcionar el compuesto del título (245 mg, 0,61 mmol, rendimiento de 79 %) en forma de un aceite incoloro. RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,75 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,46 (dt, $J = 8,5, 1,9$ Hz, 1H), 7,36 - 7,34 (m, 1H), 7,03 (dd, $J = 10,0, 8,9$ Hz, 1H), 6,94 - 6,89 (m, 2H), 6,79 (dt, $J = 8,8, 3,4$ Hz, 1H), 4,51 (sept, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,05 (dd, $J = 10,2, 5,8$ Hz, 1H), 3,99 - 3,94 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,05 (s, 2H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 1,75 - 1,69 (m, 1H), 1,38 - 1,30 (m, 7H), 1,01 (ddd, $J = 8,4, 6,2, 4,7$ Hz, 1H).

25

30

Ejemplo 90

Una solución de $LiOH \cdot H_2O$ (8 mg, 0,19 mmol) y 2-(((2'-fluoro- 5'-isopropoxi-3-(2-oxoetil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (15 mg, 0,04 mmol) en THF (1 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a ta durante una noche. La reacción se acidificó con HCl ac. 1 N a pH ~3 y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 µm; Columna Protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Gradiente: 45-85 % de B durante 10 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el compuesto del título (4 mg, 2,59 µmol, rendimiento de 28 %). CLEM, $[M+Na]^+ = 385,0$. RMN 1H (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 10,41 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 1,9$ Hz, 2H), 7,30- 7,34 (m, 1H), 7,17-7,24 (m, 1H), 7,01 (dd, $J = 6,6, 3,0$ Hz, 1H), 6,90-6,95 (m, 1H), 4,64 (sept, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,23 (dd, $J = 10,5, 6,3$ Hz, 1H), 4,12 (dd, $J = 10,3, 7,0$ Hz, 1H), 3,30- 3,35 (s, 2H), 1,75-1,83 (m, 1H), 1,70 (dt, $J = 8,3, 4,4$ Hz, 1H), 1,26 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 1,09-1,15 (m, 1H), 1,01-1,07 ppm (m, 1H). HPLC-4: TR = 1,91 min, pureza = 100 %; HPLC-5: TR = 2,00 min, pureza = 98 %.

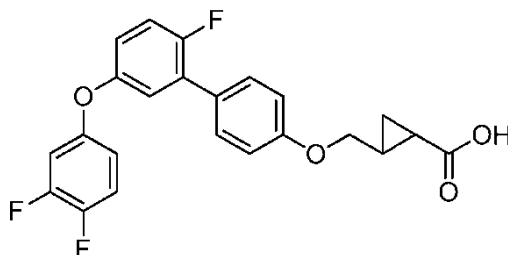
35

40

45

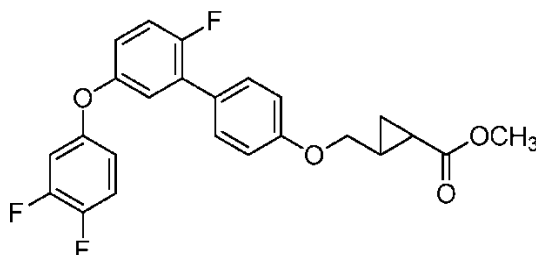
Ejemplo 91

Ácido trans-2-(((5'-(3,4-difluorofenoxi)-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)



5

91A. 2-(((5'-(3,4-Difluorofenoxi)-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi) metil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (racemato)



10

A una mezcla de 22A (15 mg, 0,05 mmol), ácido (3,4-difluorofenil)borónico (15 mg, 0,10 mmol), tamices moleculares (4Å, 0,1 g), TEA (0,03 ml, 0,24 mmol) y piridina (0,02 ml, 0,24 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió Cu(OAc)₂ (17 mg, 0,10 mmol). La reacción se agitó a ta en una atmósfera de aire durante una noche. La CL-EM mostró que la reacción estaba completa en ese momento. La reacción se filtró, se concentró al vacío. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM, [M+Na]⁺ = 451,1.

15

Ejemplo 91

A una solución de 2-(((5'-(3,4-difluorofenoxi)-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo en bruto (20 mg, 0,05 mmol) en THF (1 ml) y agua (0,5 ml) se añadió KOH (79 mg, 1,41 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C en un vial de microondas durante 30 min, después se enfrió a ta. La mezcla se acidificó con HCl ac. 1 N a pH = 2~3, se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. Este producto en bruto se disolvió en DMF (2 ml) y se purificó mediante CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 µm; Columna Protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Gradiente: 45-85 % de B durante 10 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contienen el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 0,03 mmol, rendimiento de 67 %). CLEM, [M-H]⁺ = 413,1. RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 7,41-7,51 (m, 3H), 7,33 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 7,21-7,27 (m, 1H), 7,18 (dd, J = 6,6, 3,0 Hz, 1H), 7,00-7,06 (m, 3H), 6,86-6,91 (m, 1H), 4,03 (dd, J = 10,5, 6,3 Hz, 1H), 3,88 (dd, J = 10,3, 7,6 Hz, 1H), 1,67-1,76 (m, 1H), 1,61 (dt, J = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 1,08 (dt, J = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 0,93-1,00 ppm (m, 1H). HPLC-4: TR = 1,91 min, pureza = 100 %; HPLC-5: TR = 2,28 min, pureza = 100 %.

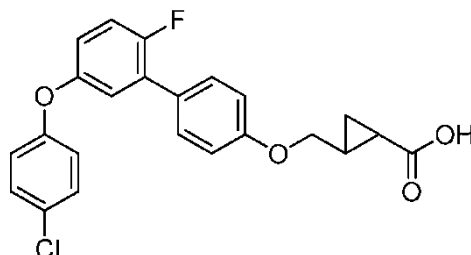
20

25

30

Ejemplo 92

Ácido trans-2-(((5'-(4-clorofenoxi)-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)



40

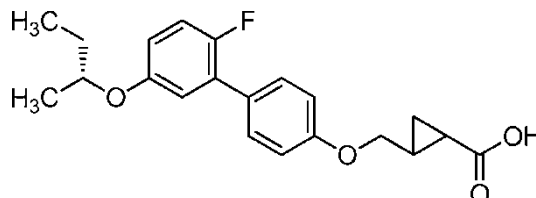
El compuesto del título se sintetizó usando la misma secuencia sintética que para la síntesis del Ejemplo 91, excepto porque se usó ácido (4-clorofenil)borónico en lugar de ácido (3,4-difluorofenil)borónico. El compuesto del título se obtuvo (14 mg, 0,03 mmol, rendimiento de 100 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. CLEM, [M-H]⁺ =

411,1. RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 7,47 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,40-7,44 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,16 (dd, J = 6,6, 3,0 Hz, 1H), 7,00-7,08 (m, 5H), 4,03 (dd, J = 10,5, 6,3 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 10,5, 7,4 Hz, 1H), 1,67-1,75 (m, 1H), 1,61 (dt, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 1,08 (dt, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 0,93-1,00 ppm (m, 1H). HPLC-4: TR = 1,92 min, pureza = 100 %; HPLC-5: TR = 2,30 min, pureza = 100 %.

5

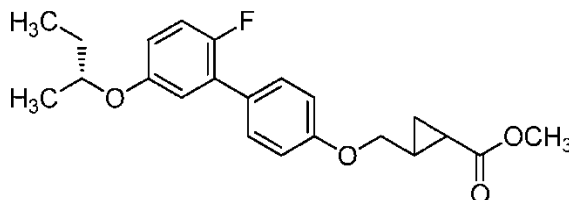
Ejemplo 93

Ácido trans-2-(((5'-((R)-sec-butoxi)-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico



10

93A. 2-(((5'-((R)-Sec-butoxi)-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxilato de trans-metilo



15

A una solución a 0 °C de 2-(((2'-fluoro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (15 mg, 0,05 mmol), (S)-butan-2-ol (9 µl, 0,10 mmol) y Ph₃P (19 mg, 0,07 mmol) en THF (0,5 ml) se añadió gota a gota DIAD (0,014 ml, 0,07 mmol). La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante una noche a ta en una atmósfera de Ar. La CL-EM mostró que el material de partida se había convertido en el producto deseado. Los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (10 ml) y H₂O (2 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH ac. 1 N (5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron sobre MgSO₄, y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. CLEM, [M+Na]⁺ = 395,1.

20

Ejemplo 93

Una mezcla de LiOH.H₂O (8 mg, 0,19 mmol) y 2-(((5'-((R)-sec-butoxi)-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (18 mg, 0,05 mmol) en THF (1 ml), agua (0,5 ml) y MeOH (1 ml) se calentó en un microondas a 80 °C durante 30 min, después se enfrió a ta. La reacción se repartió entre EtOAc (5 ml) y H₂O (5 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 1 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (3 x 2 ml). Las capas acuosas combinadas se acidificaron con HCl ac. 1 N a pH ~3 y se extrajeron con EtOAc (3 x 5 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó por CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 µm; Columna Protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Gradiente: 45-85 % de B durante 10 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el compuesto del título (12,5 mg, 0,04 mmol, rendimiento de 74 %). CLEM, [M-H]⁺ = 357,1. RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 7,47 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,34-4,43 (m, 1H), 4,00-4,07 (m, 1H), 3,85-3,92 (m, 1H), 1,51-1,77 (m, 4H), 1,20-1,25 (m, 3H), 1,09 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 0,88-1,01 ppm (m, 4H). HPLC-4: TR = 1,81 min, pureza = 100 %; HPLC-5: TR = 2,19 min, pureza = 100 %.

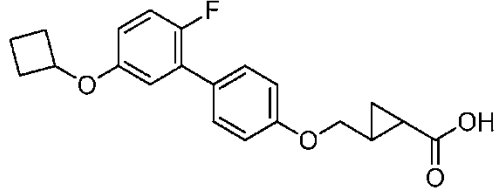
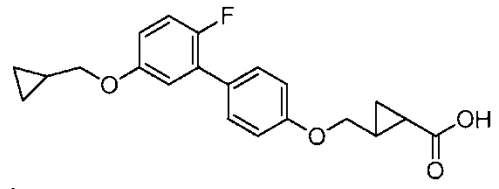
30

35

40

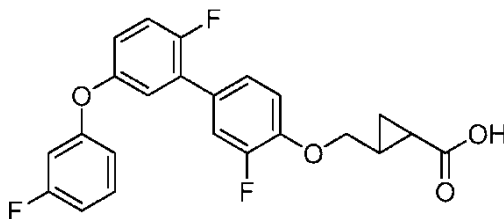
Los siguientes Ejemplos se sintetizaron usando una secuencia similar a la utilizada para la preparación del Ejemplo 93.

45

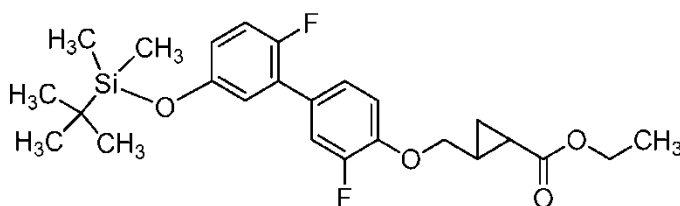
Ej. N.º	Estructura y Nombre	Datos analíticos
94	 <p>Ácido trans-2-(((5'-ciclobutoxi-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	CLEM, [M-H] ⁺ = 355,0. RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 500 MHz): δ 7,46 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,67-4,76 (m, 1H), 4,00-4,07 (m, 1H), 3,85-3,92 (m, 1H), 2,37-2,46 (m, 2H), 2,03 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 1,59-1,83 (m, 4H), 1,05-1,13 (m, 1H), 0,94-1,01 ppm (m, 1H). HPLC-4: TR = 1,76 min, pureza = 100 %; HPLC-5: TR = 2,14 min, pureza = 100 %.
95	 <p>Ácido trans-2-(((5'-(ciclopropilmetoxi)-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi) metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	CLEM, [M-H] ⁺ = 355,0. RMN ¹ H (DMSO-d ₆ , 500 MHz): δ 7,48 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 6,94-6,98 (m, 1H), 6,88 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,00-4,06 (m, J = 5,0 Hz, 1H), 3,81-3,92 (m, 3H), 1,67-1,75 (m, 1H), 1,58-1,64 (m, 1H), 1,16-1,26 (m, 1H), 1,04-1,11 (m, 1H), 0,92-0,99 (m, 1H), 0,53-0,60 (m, 2H), 0,28-0,35 ppm (m, 2H). HPLC-4: TR = 1,69 min, pureza = 100 %; HPLC-5: TR = 2,04 min, pureza = 100 %.

Ejemplo 96

- 5 Ácido trans-2-(((2',3-difluoro-5'-(3-fluorofenoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico

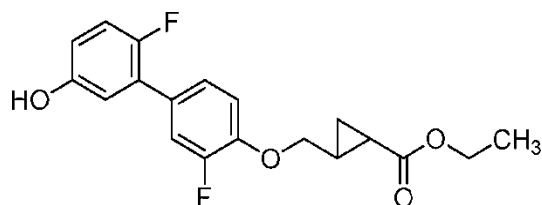


- 10 96A. 2-(((5'-((*Terc*-butildimetilsilil)oxi)-2',3-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxilato de trans-etilo (racemato)



- 15 Una mezcla de 2-((4-bromo-2-fluorofenoxi)metil) ciclopropanocarboxilato de trans-etilo (150 mg, 0,47 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (55 mg, 0,05 mmol) y K₂CO₃ (196 mg, 1,42 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,7 ml) se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 min en una atmósfera de Ar, después se enfrió a ta. La reacción se acidificó con HCl ac. 1 N a pH = 2~3 y se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío. El producto en bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; 40 g; gradiente continuo de 0 a 20 % de Disolvente B durante 30 min, parada a 20 % de Disolvente B durante 20 min, donde Disolvente A = hexanos y Disolvente B = EtOAc) para dar el compuesto del título (137 mg, 0,30 mmol, rendimiento de 63 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. CLEM, [M+Na]⁺ = 485,2.

- 96B. 2-(((2',3-Difluoro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxilato de trans-etilo (racemato)



A una solución de 2-(((5'-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2',3-difluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxilato de trans-etilo (135 mg, 0,29 mmol) en THF (2,5 ml) se añadió gota a gota TBAF (0,58 ml, 0,58 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h. La reacción se interrumpió con HCl ac. 1 N (10 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se sometió a cromatografía (SiO₂; 12 g; gradiente continuo de 0 a 40 % de Disolvente B durante 20 min, parada a 40 % de Disolvente B durante 10 min, donde Disolvente A = hexanos y Disolvente B = EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (102 mg, 0,29 mmol, rendimiento de 100 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM, [M+Na]⁺ = 371,0.

10 Ejemplo 96

A una solución de 2-(((2',3-difluoro-5'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (30 mg, 0,09 mmol) y ácido (3-fluorofenil)borónico (25 mg, 0,18 mmol) en DCM (1 ml) se añadieron tamices moleculares (4Å, 0,1 g), TEA (0,06 ml, 0,45 mmol) y piridina (0,04 ml, 0,45 mmol), seguido de Cu(OAc)₂ (33 mg, 0,18 mmol). La reacción se agitó a ta en una atmósfera de aire durante una noche. La CL-EM mostró que la reacción había finalizado. La reacción se filtró y se concentró al vacío. El producto de aril éter en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución del producto de aril éter anterior en bruto en THF (1 ml) y agua (0,5 ml) se añadió KOH (151 mg, 2,70 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C en un vial de microondas durante 30 min, después se enfrió a ta. La mezcla se acidificó con HCl ac. 1 N a pH = 2~3. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El producto en bruto se disolvió en DMF (2 ml) y se purificó mediante CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 µm; Columna Protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Gradiente: 45-85 % de B durante 10 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el compuesto del título (22 mg, 0,05 mmol, rendimiento de 58 %). CLEM, [M-H]⁻ = 413,0. RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 7,32-7,50 (m, 4H), 7,28 (dd, J = 6,6, 2,8 Hz, 1H), 7,21-7,26 (m, 1H), 7,07-7,12 (m, 1H), 6,94-6,99 (m, 1H), 6,90 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 10,5, 6,3 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 10,3, 7,6 Hz, 1H), 1,68-1,77 (m, 1H), 1,63 (dt, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 1,09 (dt, J = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 0,94-1,00 ppm (m, 1H). HPLC-4: TR = 1,90 min, pureza = 100 %; HPLC-5: TR = 2,27 min, pureza = 100 %. Los dos enantiómeros del Ejemplo 96 se separaron por HPLC preparativa quiral (Instrumento: Berger Multigram II SFC; Columna: CHIRALPAK® AD-H, 30 x 250 mm, 5 µm; Fase móvil: 15 % de MeOH/85 % de CO₂; Condiciones de flujo: 85 ml/min, 150 Bar, 40 °C; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de Inyección: 0,75 ml de 7 mg/ml en MeCN).

35 Ejemplo 97

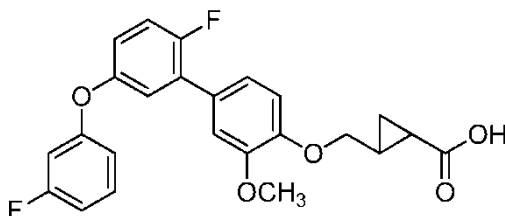
Enantiómero 1: El primer pico de elusión. CLEM, [M-H]⁺ = 413,1. RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 7,31-7,49 (m, 4H), 7,19-7,30 (m, 2H), 7,09 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,82- 6,99 (m, 3H), 4,06-4,14 (m, 1H), 3,94-4,02 (m, 1H), 1,55-1,77 (m, 2H), 1,03-1,11 (m, 1H), 0,88-0,97 ppm (m, 1H). HPLC-4: Tr = 1,84 min, pureza = 100 %; HPLC-5: Tr = 2,22 min, pureza = 100 %.

Ejemplo 98

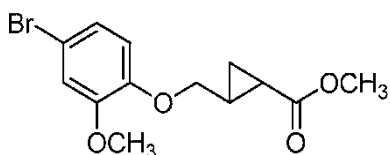
Enantiómero 2: El segundo pico de elusión. CLEM, [M-H]⁺ = 413,0. RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz): δ 7,31-7,49 (m, 4H), 7,19-7,30 (m, 2H), 7,09 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,82- 6,99 (m, 3H), 4,06-4,14 (m, 1H), 3,93-4,01 (m, 1H), 1,55-1,77 (m, 2H), 1,03-1,12 (m, 1H), 0,88-0,98 ppm (m, 1H). HPLC-4: Tr = 1,90 min, pureza = 100 %; HPLC-5: Tr = 2,33 min, pureza = 100 %.

Ejemplo 99

Ácido trans-2-(((2'-fluoro-5'-(3-fluorofenoxi)-3-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico



99A. 2-((4-Bromo-2-metoxifenoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (racemato)



5

Una mezcla de 4-bromo-2-metoxifenol (110 mg, 0,54 mmol), 2-(bromometil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (100 mg, 0,52 mmol) y K_2CO_3 (143 mg, 1,04 mmol) en DMF (2,5 ml) se agitó durante una noche a ta. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El producto en bruto se sometió a cromatografía (SiO_2 ; 12 g; gradiente continuo de 0 a 30 % de Disolvente B durante 20 min, parada a 30 % de Disolvente B durante 10 min, donde Disolvente A = hexanos y Disolvente B = EtOAc) para dar el compuesto del título (116 mg, 0,37 mmol, rendimiento de 71 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM, $[M+Na]^+ = 337,0$.

10

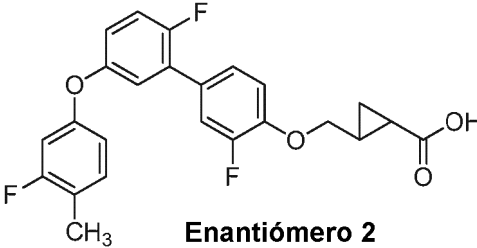
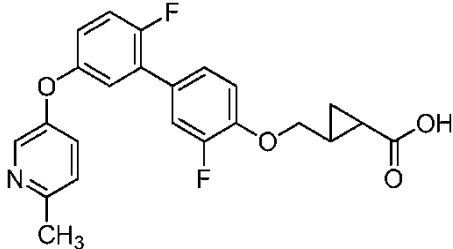
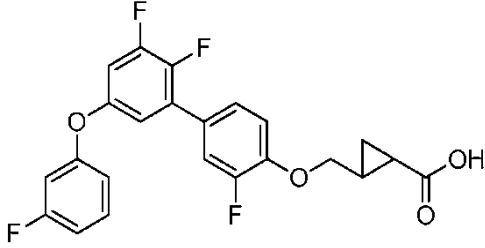
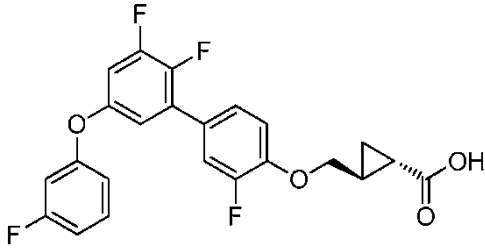
15 **Ejemplo 99**

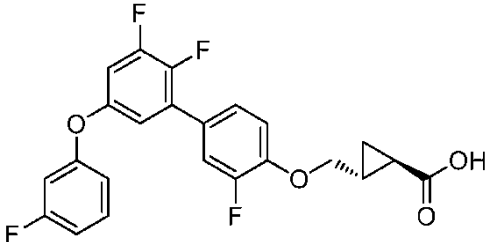
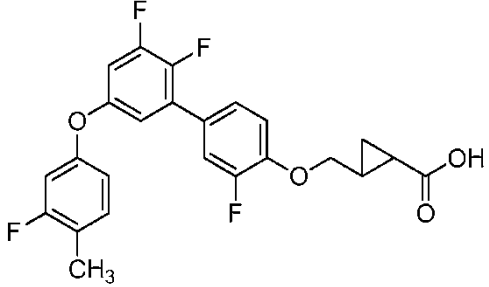
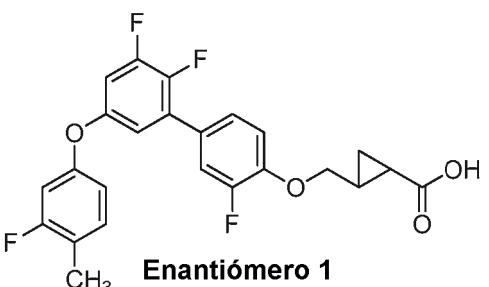
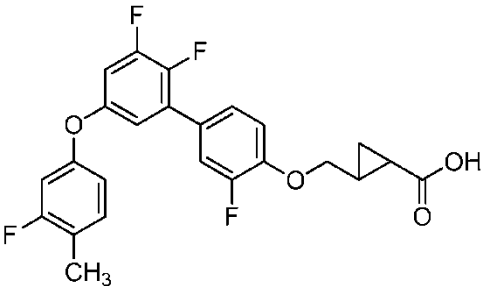
El compuesto del título se sintetizó usando la misma secuencia sintética que la utilizada para la síntesis del Ejemplo 96, excepto porque se usó 2-((4-bromo-2-metoxifenoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo en lugar de 2-((4-bromo-2-fluorofenoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de trans-etilo. El compuesto del título se obtuvo (8 mg, 0,02 mmol, rendimiento de 42 %). CLEM, $[M-H]^+ = 425,1$. RMN 1H (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ 7,38-7,43 (m, 1H), 7,33 (dd, $J = 10,2, 9,1$ Hz, 1H), 7,26-7,30 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,04-7,10 (m, 2H), 7,00-7,03 (m, 1H), 6,95 (td, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 6,89 (dt, $J = 10,6, 2,3$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 3,99 (dd, $J = 10,6, 6,2$ Hz, 1H), 3,86 (dd, $J = 10,5, 7,4$ Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,65-1,74 (m, 1H), 1,59 (dt, $J = 8,4, 4,3$ Hz, 1H), 1,06 (dt, $J = 8,8, 4,4$ Hz, 1H), 0,89-0,96 ppm (m, 1H). HPLC-4: TR = 1,72 min, pureza = 99 %; HPLC-5: TR = 2,20 min, pureza = 96 %.

25

Los siguientes Ejemplos se sintetizaron usando una secuencia similar a la utilizada para la preparación del Ejemplo 99.

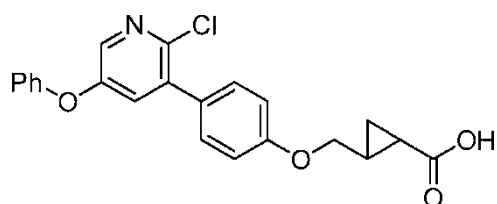
Ej. N.º	Estructura y Nombre	Datos analíticos
100	<p>Ácido trans-2-(((2',3-difluoro-5'-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, $[M-H]^+ = 427,0$. RMN 1H (DMSO-d_6, 500 MHz): δ 7,44 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 7,19-7,36 (m, 5H), 7,04 (dt, $J = 8,8, 3,4$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 11,0, 2,5$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 8,3, 2,5$ Hz, 1H), 4,11 (dd, $J = 10,5, 6,3$ Hz, 1H), 3,97 (dd, $J = 10,6, 7,6$ Hz, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,69- 1,77 (m, 1H), 1,63 (dt, $J = 8,5, 4,4$ Hz, 1H), 1,09 (dt, $J = 8,9, 4,5$ Hz, 1H), 0,94- 1,02 ppm (m, 1H). HPLC-4: TR = 1,95 min, pureza = 100 %; HPLC-5: TR = 2,35 min, pureza = 96 %.</p>
101	<p>Enantiómero 1 Ácido trans-2-(((2',3-difluoro-5'-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico</p>	<p>CLEM, $[M-H]^+ = 427,3$. RMN 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 7,30 (dd, $J = 12,1, 1,7$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,10- 7,16 (m, 2H), 7,06 (dd, $J = 6,3, 3,0$ Hz, 1H), 7,00 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,95 (td, $J = 4,5, 3,2$ Hz, 1H), 6,67-6,73 (m, 2H), 4,07-4,12 (m, 1H), 3,99-4,05 (m, 1H), 2,25 (d, $J = 1,7$ Hz, 3H), 1,96-2,08 (m, 1H), 1,73-1,85 (m, 1H), 1,36-1,44 (m, 1H), 1,08-1,17 ppm (m, 1H). HPLC-1: TR = 12,53 min, pureza = 100 %; HPLC-2: TR = 10,95 min, pureza = 100 %.</p>

102	 <p style="text-align: center;">Enantiómero 2</p> <p style="text-align: center;">Ácido trans-2-(((2',3-difluoro-5'-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico</p>	<p>CLEM, $[M-H]^+ = 427,3$. RMN 1H ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 7,30 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,09-7,17 (m, 2H), 7,06 (dd, $J = 6,1, 2,8$ Hz, 1H), 6,92-7,03 (m, 2H), 6,66-6,75 (m, 2H), 3,98-4,13 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,96-2,08 (m, 1H), 1,74-1,86 (m, 1H), 1,35-1,45 (m, 1H), 1,07-1,18 ppm (m, 1H). HPLC-1: TR = 12,55 min, pureza = 100 %; HPLC-2: TR = 10,97 min, pureza = 100 %.</p>
103	 <p style="text-align: center;">Ácido trans-2-(((2',3-difluoro-5'-(6-metilpiridin-3-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, $[M-H]^+ = 410,0$. RMN 1H ($DMSO-d_6$, 500 MHz): δ 8,28 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 12,7$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,4, 2,9$ Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,21-7,29 (m, 3H), 7,04 (dt, $J = 8,9, 3,5$ Hz, 1H), 4,11 (dd, $J = 10,7, 6,3$ Hz, 1H), 3,98 (dd, $J = 10,7, 7,4$ Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,69-1,78 (m, 1H), 1,63 (dt, $J = 8,4, 4,3$ Hz, 1H), 1,09 (dt, $J = 8,8, 4,4$ Hz, 1H), 0,98 ppm (ddd, $J = 8,3, 6,1, 4,1$ Hz, 1H). HPLC-4: TR = 1,53 min, pureza = 95 %; HPLC-5: TR = 1,36 min, pureza = 99 %.</p>
104	 <p style="text-align: center;">Ácido trans-2-(((2',3,3'-trifluoro-5'-(3-fluorofenoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, $[M-H]^+ = 431,0$. RMN 1H ($DMSO-d_6$, 500 MHz): δ 7,40-7,52 (m, 2H), 7,36 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,10 (s a, 1H), 6,88-7,03 (m, 3H), 4,08-4,15 (m, 1H), 3,94-4,03 (m, 1H), 1,69-1,78 (m, 1H), 1,58-1,67 (m, $J = 3,9$ Hz, 1H), 1,06-1,13 (m, $J = 4,1$ Hz, 1H), 0,93-1,02 ppm (m, 1H). HPLC-4: TR = 1,93 min, pureza = 100 %; HPLC-5: TR = 2,27 min, pureza = 95 %.</p>
105	 <p style="text-align: center;">Enantiómero 1</p> <p style="text-align: center;">Ácido (1S,2S)-2-(((2',3,3'-trifluoro-5'-(3-fluorofenoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico</p>	<p>CLEM, $[M-H]^+ = 431,0$. RMN 1H ($DMSO-d_6$, 500 MHz): δ 7,39-7,51 (m, 2H), 7,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,25 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,08 (s a, 1H), 6,87-7,03 (m, 3H), 4,12 (dd, $J = 10,2, 6,3$ Hz, 1H), 3,93-4,00 (m, 1H), 1,69-1,78 (m, 1H), 1,58-1,67 (m, 1H), 1,05-1,13 (m, 1H), 0,94-1,02 ppm (m, 1H). HPLC-4: TR = 1,79 min, pureza = 100 %; HPLC-5: TR = 2,30 min, pureza = 99 %.</p>

106	 <p style="text-align: center;">Enantiómero 2</p> <p>Ácido (1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-(((2',3,3'-trifluoro-5'-(3-fluorofenoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico</p>	<p>CLEM, [M-H]⁺ = 431,0. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,51 - 7,39 (m, 2H), 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 7,08 (s a, 1H), 7,03 - 6,88 (m, 3H), 4,12 (dd, J = 10,1, 6,4 Hz, 1H), 4,00 - 3,93 (m, 1H), 1,78 - 1,68 (m, 1H), 1,67 - 1,59 (m, 1H), 1,12-1,06 (m, 1H), 1,02 - 0,93 (m, 1H). HPLC-4: TR = 1,79 min, pureza = 99 %; HPLC-5: TR = 2,30 min, pureza = 95 %.</p>
107	 <p>Ácido trans-2-(((2',3,3'-trifluoro-5'-(3-fluorofenoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, [M-H]⁺ = 445,1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,48 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 7,37 - 7,16 (m, 4H), 7,04 (s a, 1H), 6,95 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 10,6, 6,5 Hz, 1H), 4,02 - 3,95 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,77 - 1,70 (m, 1H), 1,63 (dt, J = 8,3, 4,1 Hz, 1H), 1,09 (dt, J = 8,6, 4,1 Hz, 1H), 1,01 - 0,94 (m, 1H). HPLC-4: TR = 2,02 min, pureza = 95 %; HPLC-5: TR = 2,37 min, pureza = 95 %.</p>
108	 <p style="text-align: center;">Enantiómero 1</p> <p>Ácido trans-2-(((2',3,3'-trifluoro-5'-(3-fluorofenoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico</p>	<p>CLEM, [M-H]⁺ = 445,1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,47 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,22 (m, 3H), 7,19 (ddd, J = 11,3, 6,3, 3,0 Hz, 1H), 7,05 - 7,01 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 11,0, 2,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 10,6, 6,5 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 10,5, 7,4 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,77 - 1,68 (m, 1H), 1,62 (dt, J = 8,3, 4,2 Hz, 1H), 1,08 (dt, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 0,99 - 0,93 (m, 1H). HPLC-4: TR = 2,43 min, pureza = 100 %; HPLC-5: TR = 2,43 min, pureza = 100 %.</p>
109	 <p style="text-align: center;">Enantiómero 2</p> <p>Ácido trans-2-(((2',3,3'-trifluoro-5'-(3-fluorofenoxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico</p>	<p>CLEM, [M-H]⁺ = 445,1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,47 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 7,36 - 7,22 (m, 3H), 7,18 (ddd, J = 11,3, 6,3, 3,0 Hz, 1H), 7,03 (dt, J = 5,2, 2,5 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 11,0, 2,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 4,10 (dd, J = 10,7, 6,3 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 10,7, 7,4 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,76 - 1,69 (m, 1H), 1,62 (dt, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 1,08 (dt, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 0,99 - 0,93 (m, 1H). HPLC-4: TR = 1,99 min, pureza = 100 %; HPLC-5: TR = 2,44 min, pureza = 100 %.</p>

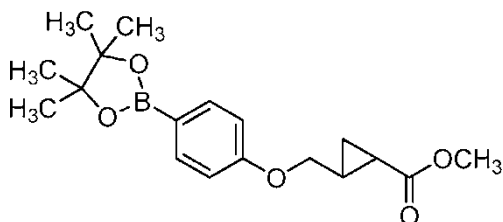
Ejemplo 110

Ácido trans-2-((4-(2-cloro-5-fenoxipiridin-3-il)fenoxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)



110A. 2-((4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)metil) ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (racemato)

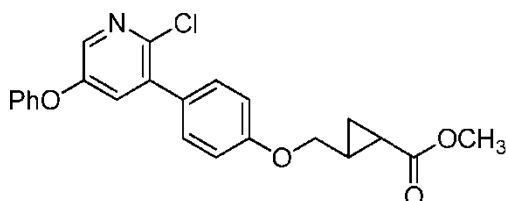
5



Una mezcla de 2-((4-bromofenoxi)metil) ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (400 mg, 1,40 mmol), KOAc (413 mg, 4,21 mmol) y bis(pinacolato)diboro (427 mg, 1,68 mmol) en DMSO (1,6 ml) se desgasificó con N₂ durante 15 min; después se añadió PdCl₂(Pppf) (103 mg, 0,14 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo con N₂ durante 15 min. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 85 °C durante 5 h, después se enfrió a ta y se filtró. La torta de filtro se lavó con EtOAc y los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía (SiO₂: 80 g; A = Hex, B = EtOAc; gradiente de 30 min; de 0 % de B a 20 % de B; caudal = 60 ml/min) para dar el compuesto del título (385 mg, 1,16 mmol, rendimiento de 83 %) en forma de un aceite incoloro. CLEM, [M+Na]⁺ = 355,1.

15

110B. 2-((4-(2-Cloro-5-fenoxipiridin-3-il)fenoxi)metil) ciclopropanocarboxilato de trans-metilo



20

Una mezcla de 2-((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)metil)ciclopropanocarboxilato de trans-metilo (21 mg, 0,06 mmol), 3-bromo-2-cloro-5-fenoxipiridina (15 mg, 0,05 mmol), Pd(Ph₃P)₄ (6 mg, 5,27 μmol) y K₂CO₃ (22 mg, 0,16 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,7 ml) se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 20 min en una atmósfera de Ar, después se enfrió a ta. La reacción se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío para dar el producto en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25

Ejemplo 110

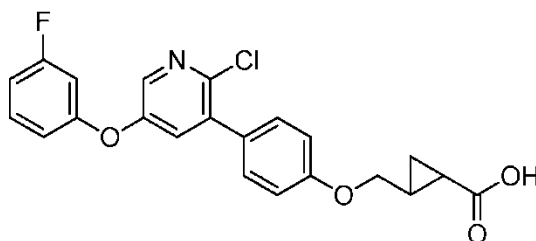
Al producto en bruto anterior en THF (1 ml) y agua (0,5 ml) se añadió KOH (89 mg, 1,59 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C en un vial de microondas durante 30 min, después se enfrió a ta. La mezcla se acidificó con HCl ac. 1 N a pH = 2~3, después se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El producto en bruto se disolvió en DMF (2 ml) y se purificó mediante CL/EM preparativa con las siguientes condiciones: Columna: Waters XBridge C18, 19 x 100 mm, partículas de 5 μm; Columna Protectora: Waters XBridge C18, 19 x 10 mm, partículas de 5 μm; Fase móvil A: 5:95 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Fase móvil B: 95:5 de MeCN:agua con 0,1 % de TFA; Gradiente: 45-85 % de B durante 10 min, después una parada de 5 min a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga para dar el compuesto del título (2 mg, 4,6 μmol, rendimiento de 9 %). CLEM, [M+H]⁺ = 396,1. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 5H), 7,23 - 7,14 (m, 3H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,03 (dd, J = 10,3, 6,2 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 10,2, 7,4 Hz, 1H), 1,76 - 1,68 (m, 1H), 1,62 (dt, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 1,09 (dt, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 1,00 - 0,94 (m, 1H). HPLC-4: TR = 1,64 min, pureza = 86 %; HPLC- 5: TR = 2,04 min, pureza = 83 %.

35

40

Ejemplo 111

45 Ácido trans-2-((4-(2-cloro-5-(3-fluorofenoxi)piridin-3-il)fenoxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)



El compuesto del título se sintetizó usando la misma secuencia sintética que la utilizada para la síntesis del Ejemplo 110, excepto porque se usó 3-bromo-2-cloro-5-(3-fluoro-fenoxi)piridina en lugar de 3-bromo-2-cloro-5-fenoxipiridina.

- 5 El compuesto del título se obtuvo (25 mg, 0,06 mmol, rendimiento de 45 %). CLEM, $[M-H]^+ = 412,1$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,21 (s a, 1H), 7,53 (s a, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 3H), 7,09 - 6,94 (m, 5H), 4,07 - 4,00 (m, 1H), 3,86 (t, $J = 8,7$ Hz, 1H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,65 - 1,58 (m, 1H), 1,11 - 1,05 (m, 1H), 1,01 - 0,94 (m, 1H). HPLC-4: TR = 1,60 min, pureza = 100 %; HPLC-5: TR = 2,03 min, pureza = 100 %. Los dos enantiómeros del Ejemplo 111 se separaron por HPLC preparativa quiral (Instrumento: Berger Multigram II SFC; Columna: CHIRALPAK® OJ-H, 21 x 250 mm, 5 μ m; 10 Fase móvil: 18 % de EtOH-0,1 % de TFA/82 % de CO $_2$; Condiciones de flujo: 45 ml/min, 150 Bar, 40 °C; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de Inyección: 1 ml de 6,6 mg/ml en EtOH).

Ejemplo 112

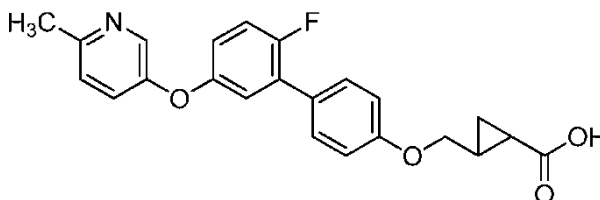
- 15 Enantiómero 1: El primer pico de elusión. CLEM, $[M-H]^+ = 412,1$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,21 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 3H), 7,08 - 6,94 (m, 5H), 4,03 (dd, $J = 10,7, 6,1$ Hz, 1H), 3,89 - 3,83 (m, 1H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,64 - 1,57 (m, 1H), 1,11 - 1,05 (m, 1H), 1,01 - 0,94 (m, 1H). HPLC-4: Tr = 1,64 min, pureza = 100 %; HPLC-5: TR = 2,05 min, pureza = 95 %.

20 Ejemplo 113

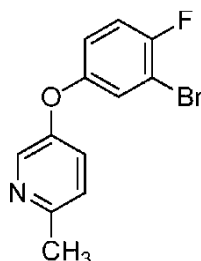
- Enantiómero 2: El segundo pico de elusión. CLEM, $[M-H]^+ = 412,1$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,20 (s a, 1H), 7,53 (s a, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 3H), 7,08 - 6,94 (m, 5H), 4,06 - 4,00 (m, 1H), 3,89 - 3,82 (m, 1H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,64 - 1,57 (m, 1H), 1,11 - 1,04 (m, 1H), 1,01 - 0,94 (m, 1H). HPLC-4: Tr = 1,65 min, pureza = 100 %; HPLC-5: TR = 2,05 min, pureza = 100 %.

Ejemplo 114

- 30 Ácido trans-2-(((2'-fluoro-5'-((6-metilpiridin-3-il)oxi)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)



114A. 5-(3-Bromo-4-fluorofenoxi)-2-metilpiridina



- 35 A una solución de 6-metilpiridin-3-ol (299 mg, 2,74 mmol) y ácido (3-bromo-4-fluorofenil)borónico (500 mg, 2,29 mmol) en DCM (10 ml) se añadieron tamices moleculares (4Å, 0,1 g), TEA (1,59 ml, 11,4 mmol) y piridina (0,92 ml, 11,4 mmol), seguido de Cu(OAc) $_2$ (830 mg, 4,57 mmol). La reacción se agitó a ta en una atmósfera de aire durante una noche. La CL-EM mostró que la reacción estaba completa en ese momento. La reacción se filtró, se concentró al vacío y el producto en bruto se sometió a cromatografía (SiO $_2$; 80 g; gradiente continuo de 0 a 80 % de Disolvente B durante 30 min, parada a 80 % de Disolvente B durante 10 min, donde Disolvente A = hexanos y Disolvente B = EtOAc) para dar el compuesto del título (261 mg, 0,92 mmol, rendimiento de 40 %) en forma de un aceite de color pardo.

CLEM, $[M+H]^+ = 283,9$.

Ejemplo 114

5 El compuesto del título se sintetizó usando la misma secuencia sintética que la utilizada para la síntesis del Ejemplo 110, excepto porque se usó 5-(3-bromo-4-fluorofenoxi)-2-metilpiridina en lugar de 3-bromo-2-cloro-5-fenoxipiridina. El compuesto del título se obtuvo (32 mg, 0,08 mmol, rendimiento de 100 %). CLEM, $[M-H]^+ = 392,1$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,39 (dd, $J = 8,4, 2,9$ Hz, 1H), 7,32 - 7,26 (m, 2H), 7,11 (dd, $J = 6,6, 2,9$ Hz, 1H), 7,03 - 6,97 (m, 3H), 4,03 (dd, $J = 10,7, 6,1$ Hz, 1H), 3,83 (dd, $J = 10,4, 7,3$ Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,60 (dt, $J = 8,4, 4,3$ Hz, 1H), 1,07 (dt, $J = 8,9, 4,4$ Hz, 1H), 1,00 - 0,94 (m, $J = 9,3, 9,3$ Hz, 1H). HPLC-4: TR = 1,51 min, pureza = 99 %; HPLC-5: TR = 1,33 min, pureza = 100 %. Los dos enantiómeros del Ejemplo 114 se separaron por HPLC preparativa quirral (Instrumento: Berger Multigram II SFC; Columna: CHIRALPAK® OJ-H, 21 x 250 mm, 5 μ ; Fase móvil: 15 % de EtOH-0,1 % de FA/85 % de CO₂; Condiciones de flujo: 45 ml/min, 150 Bar, 40 °C; Longitud de onda del detector: 220 nm; Detalles de Inyección: 2 ml de 1,4 mg/ml en EtOH-5 % de DMF).

Ejemplo 115

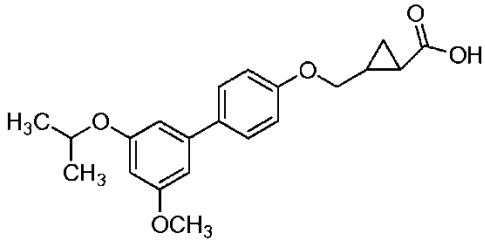
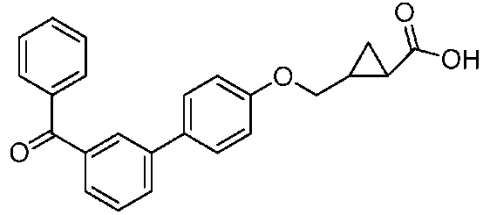
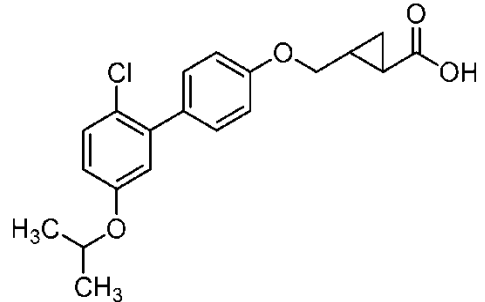
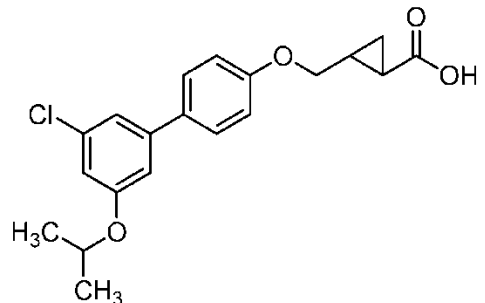
20 El primer pico de elusión (Enantiómero 1) se aisló como el Ejemplo 115. CLEM, $[M-H]^+ = 392,1$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,27 (s a, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 3H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,13 (dd, $J = 6,6, 2,9$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,5$ Hz, 3H), 4,03 (dd, $J = 10,7, 6,1$ Hz, 1H), 3,84 (dd, $J = 10,5, 7,5$ Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,61 (dt, $J = 8,2, 4,4$ Hz, 1H), 1,11 - 1,05 (m, 1H), 1,01-0,93 (m, 1H). HPLC-4: Tr = 1,50 min, pureza = 98 %; HPLC-5: Tr = 1,34 min, pureza = 100 %.

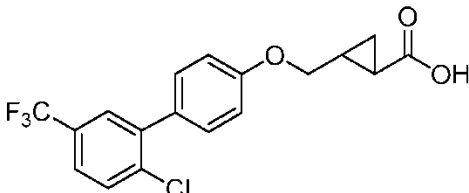
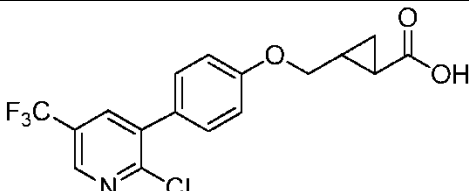
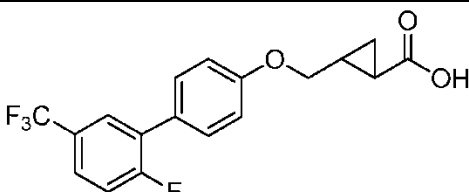
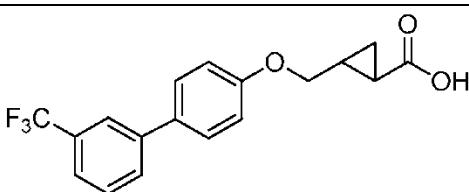
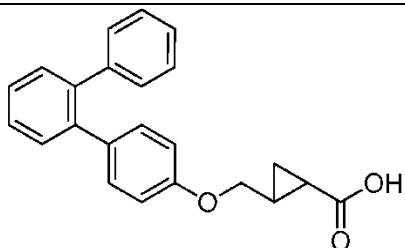
Ejemplo 116

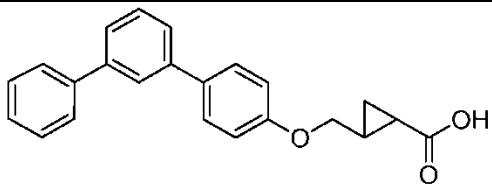
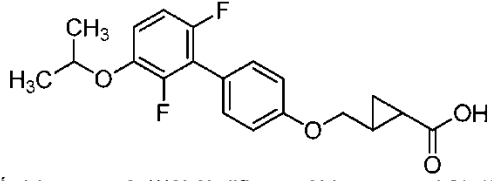
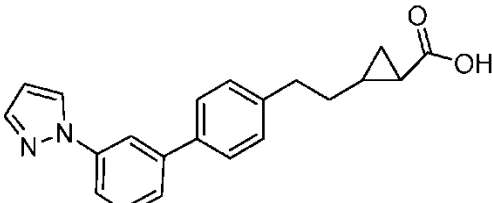
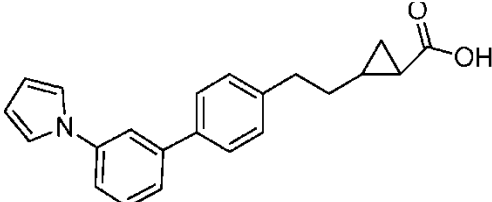
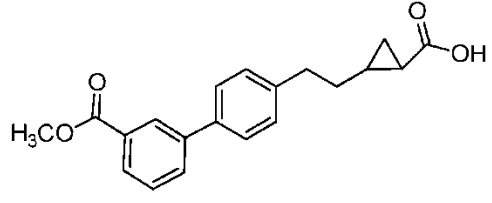
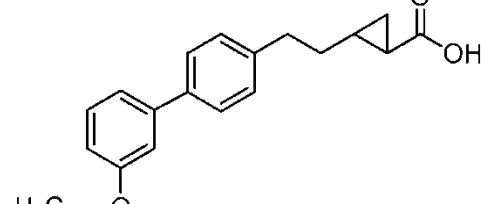
30 El segundo pico de elusión (más lento) (Enantiómero 2) se aisló como el Ejemplo 116. CLEM, $[M-H]^+ = 392,1$. RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,25 (s a, 1H), 7,45 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,39 (dd, $J = 8,5, 2,7$ Hz, 1H), 7,33 - 7,24 (m, 2H), 7,14 - 7,09 (m, 1H), 7,04 - 6,96 (m, 3H), 4,03 (dd, $J = 10,4, 6,1$ Hz, 1H), 3,84 (dd, $J = 10,4, 7,6$ Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,61 (dt, $J = 8,4, 4,3$ Hz, 1H), 1,08 (dt, $J = 8,9, 4,4$ Hz, 1H), 1,00 - 0,94 (m, $J = 9,3, 9,3$ Hz, 1H). HPLC-4: Tr = 1,48 min, pureza = 100 %; HPLC-5: Tr = 1,34 min, pureza = 100 %.

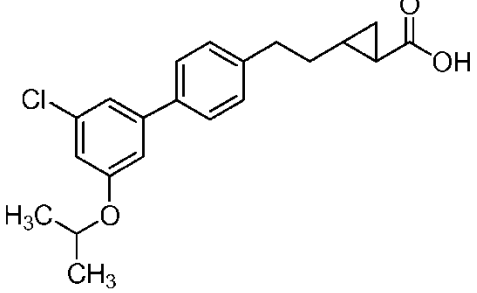
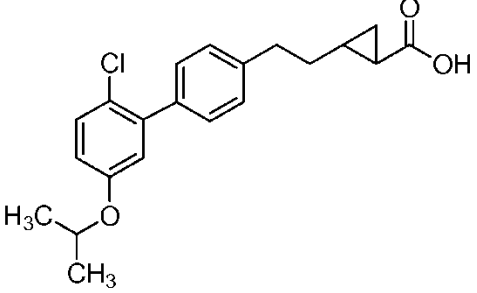
Los siguientes Ejemplos se sintetizaron usando una secuencia análoga a la utilizada para la preparación del Ejemplo 1 o el Ejemplo 38.

35

Ej. N.º	Estructura y Nombre	Datos analíticos	Método
117	 <p>Ácido trans-2-(((3'-isopropoxi-5'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, [M+H]⁺ = 357,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,68 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,68 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 4,02 (dd, J = 10,4, 6,2 Hz, 1H), 3,91 -3,81 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,70 (c, J = 8,2, 6,7 Hz, 1H), 1,61 (dt, J = 8,7, 4,4 Hz, 1H), 1,27 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 1,08 (dt, J = 8,9, 4,5 Hz, 1H), 0,97 (dt, J = 9,6, 4,9 Hz, 1H).</p>	Ej. 1
118	 <p>Ácido trans-2-(((3'-benzoiil-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, [M+H]⁺ = 373,2. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 -7,85 (m, 2H), 7,78 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,69 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,67 - 7,53 (m, 6H), 7,04 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,03 (dd, J = 10,4, 6,2 Hz, 1H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 1,72 (c, J = 7,3, 6,3 Hz, 1H), 1,62 (dt, J = 9,3, 4,4 Hz, 1H), 1,09 (dt, J = 8,9, 4,2 Hz, 1H), 0,97 (c, J = 6,1 Hz, 1H).</p>	Ej. 1
119	 <p>Ácido trans-2-(((2'-cloro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, [M+H]⁺ = 361,1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,97 - 6,89 (m, 2H), 6,86 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 4,53 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 10,2, 5,8 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 10,0, 6,5 Hz, 1H), 2,09 - 1,95 (m, 1H), 1,76 (dt, J = 8,4, 4,3 Hz, 1H), 1,40 (dt, J = 9,1, 4,6 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,13 (ddd, J = 8,4, 6,5, 4,7 Hz, 1H).</p>	Ej. 1
120	 <p>Ácido trans-2-(((3'-cloro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, [M+H]⁺ = 361,1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,95 - 6,89 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 4,61 - 4,47 (m, 1H), 4,04 - 3,95 (m, 1H), 3,91 - 3,82 (m, 1H), 1,97 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 1,77 - 1,66 (m, 1H), 1,39 - 1,27 (m, 8H), 1,07 (d, J = 2,8 Hz, 1H).</p>	Ej. 1

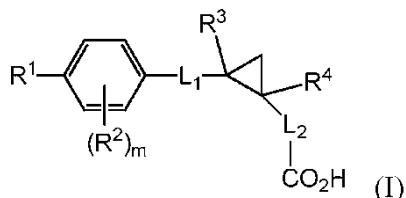
121	 <p>Ácido trans-2-(((2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, [M-H]⁺ = 369,1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,61 - 7,57 (m, 2H), 7,53 - 7,49 (m, 1H), 7,40 - 7,36 (m, 2H), 7,00 - 6,95 (m, 2H), 4,04 (dd, J = 10,0, 5,9 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 9,9, 6,6 Hz, 1H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,79-1,74 (m, 1H), 1,35 (dt, J = 9,0, 4,7 Hz, 1H), 1,05 (ddd, J = 8,5, 6,3, 4,5 Hz, 1H). HPLC-1: TR = 11,47 min, pureza = 100 %; HPLC-2: TR = 9,67 min, pureza = 100 %.</p>	Ej. 1
122	 <p>Ácido trans-2-(((4-(2-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-il)fenoxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, [M-H]⁺ = 370,2. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (dd, J = 2,2, 0,8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 2H), 7,02 - 6,97 (m, 2H), 4,08 (dd, J = 10,2, 5,8 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 10,0, 6,7 Hz, 1H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,81 - 1,74 (m, 1H), 1,42 (dt, J = 9,1, 4,6 Hz, 1H), 1,14 (ddd, J = 8,4, 6,5, 4,7 Hz, 1H). HPLC-1: TR = 9,95 min, pureza = 97 %; HPLC-2: TR = 8,39 min, pureza = 97 %.</p>	Ej. 1
123	 <p>Ácido trans-2-(((2'-fluoro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, [M-H]⁺ = 353,1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,06 (dd, J = 10,2, 5,8 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 9,9, 6,6 Hz, 1H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,77 (dt, J = 8,3, 4,1 Hz, 1H), 1,41 (dt, J = 8,9, 4,6 Hz, 1H), 1,17-1,09 (m, 1H). HPLC-1: TR = 10,99 min, pureza = 100 %; HPLC-2: TR = 9,29 min, pureza = 100 %.</p>	Ej. 1
124	 <p>Ácido trans-2-(((3'-cloro-5 (trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, [M-H]⁺ = 369,1. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, J = 17,1 Hz, 2H), 7,58 - 7,48 (m, 3H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,07 (dd, J = 9,9, 5,8 Hz, 1H), 3,91 (dd, J = 10,2, 6,6 Hz, 1H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,81 - 1,74 (m, 1H), 1,41 (dt, J = 8,9, 4,5 Hz, 1H), 1,17 - 1,10 (m, 1H). HPLC-1: TR = 12,20 min, pureza = 95 %; HPLC- 2: TR = 9,99 min, pureza = 95 %.</p>	Ej. 1
125	 <p>Ácido trans-2-(((1,1':2',1''-terfenil]-4-il)oxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,47 - 7,36 (m, 4H), 7,27 (s a, 3H), 7,12 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 3,98 - 3,91 (m, 1H), 3,84 - 3,77 (m, 1H), 1,73-1,64 (m, 1H), 1,63 - 1,56 (m, 1H), 1,11 - 1,04 (m, 1H), 0,98-0,91 (m, 1H)</p>	Ej. 1

126	 <p>Ácido trans-2-((1,1'-terfenil)-4-iloxi)metil)ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 - 7,83 (m, 1H), 7,76 (s a, 2H), 7,73 - 7,69 (m, 2H), 7,65 - 7,59 (m, 2H), 7,58 - 7,48 (m, 3H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 2H), 4,10 - 4,03 (m, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,68 - 1,62 (m, 1H), 1,15- 1,08 (m, 1H), 1,04-0,96 (m, 1H)</p>	Ej. 1
127	 <p>Ácido trans-2-(((2',6'-difluoro-3'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)oxi)metil) ciclopropanocarboxílico</p>	<p>RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,36 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,13-7,02 (m, 3H), 4,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,91 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 1,72 (s a, 1H), 1,61 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 1,30 (s a, 6H), 1,09 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 0,95 (s a, 1H)</p>	Ej. 1
128	 <p>Ácido trans-2-(2-(3'-(1 H-pirazol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil) ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, [M+H]⁺ = 333,2; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,09 (s a, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,88 - 7,75 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,63- 7,51 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,65 - 6,50 (m, 1H), 2,76- 2,69 (m, 2H), 1,70 - 1,54 (m, 2H), 1,43-1,31 (m, 1H), 1,23 (s a, 1H), 0,97 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 0,74 (s a, 1H)</p>	Ej. 38
129	 <p>Ácido trans-2-(2-(3'-(1 H-pirrol-1-il)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil) ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, [M-H]⁺ = 330,2; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 (s, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 18,3 Hz, 5H), 7,33 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 6,29 (s, 2H), 2,77 - 2,68 (m, 2H), 1,62 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 1,41 - 1,29 (m, 1H), 1,24 (s a, 1H), 1,02-0,92 (m, 1H), 0,75 (t, J = 9,2 Hz, 1H).</p>	Ej. 38
130	 <p>Ácido trans-2-(2-(3'-(metoxicarbonil)-[1,1'-bifenil]-4-il)etil) ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, [M-H]⁺ = 323,2</p>	Ej. 38
131	 <p>Ácido trans-2-(2-(3'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil) ciclopropanocarboxílico (racemato)</p>	<p>CLEM, [M+H]⁺ = 325,2; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,54 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,37 - 7,30 (m, 1H), 7,27 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,91 - 6,84 (m, 1H), 4,69 (dt, J = 12,0, 6,1 Hz, 1H), 2,69 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,59 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,37 - 1,17 (m, 8H), 0,95 (dt, J = 8,5, 4,2 Hz, 1H), 0,77 - 0,68 (m, 1H)</p>	Ej. 38

132	 <p>Ácido trans-2-(2-(3'-cloro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil) ciclopropanocarboxílico</p>	<p>CLEM, $[M+H]^+ = 359,1$; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,02 - 6,98 (m, 1H), 6,89 - 6,86 (m, 1H), 4,61 (sept., $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,79 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,74 - 1,65 (m, 2H), 1,56 - 1,48 (m, 1H), 1,46 - 1,34 (m, 7H), 1,31 - 1,24 (m, 1H), 0,83 (ddd, $J = 7,9, 6,5, 4,3$ Hz, 1H)</p>	Ej. 38
133	 <p>Ácido trans-2-(2-(2'-cloro-5'-isopropoxi-[1,1'-bifenil]-4-il)etil) ciclopropanocarboxílico</p>	<p>CLEM, $[M+H]^+ = 359,1$; RMN 1H (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 - 7,33 (m, 3H), 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 8,5, 3,0$ Hz, 1H), 4,55 (sept., $J = 6,1$ Hz, 1H), 2,81 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,74 - 1,68 (m, 2H), 1,59 - 1,50 (m, 1H), 1,43 (dt, $J = 8,2, 4,3$ Hz, 1H), 1,36 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 1,29 (dt, $J = 8,8, 4,4$ Hz, 1H), 0,84 (ddd, $J = 8,0, 6,5, 4,4$ Hz, 1H)</p>	Ej. 38

REIVINDICACIONES

1. El compuesto de la fórmula



5

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, en la que:

10 R^1 se selecciona independientemente entre: fenilo y un heteroarilo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^b , O y $S(O)_p$; en donde dichos fenilo y heteroarilo están sustituidos con 0-4 R^5 ;

L_1 es independientemente $-CH_2CH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2O-$ u $-OCH_2-$;

L_2 es independientemente un enlace o $-CH_2-$;

15 R^2 , en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-1 R^a , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} ;

R^3 y R^4 , en cada caso, se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} ;

20 R^5 en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $-O$ -alqueno C_{2-6} , SO_2 (alquilo C_{1-4}) y $-(O)_{0-1}-(CH_2)_{0-2}-R^6$;

como alternativa, dos grupos R^5 , donde estos están unidos a dos átomos de carbono adyacentes, y junto con los átomos de carbono a los que están unidos, se combinan para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 0-3 heteroátomos seleccionados entre N, NR^b , O y $S(O)_p$; en donde dicho heterociclo está sustituido con 0-2 R^c ;

25 R^6 se selecciona independientemente entre: carbociclo C_{3-6} y un heterociclo de 5 a 6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^b , O y S; en donde dichos carbociclo y heterociclo están sustituidos con 0-3 R^c ;

R^a , en cada caso, se selecciona independientemente entre: alcoxi C_{1-4} y $C(=O)H$;

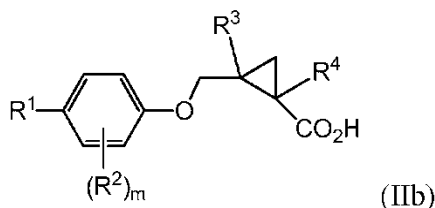
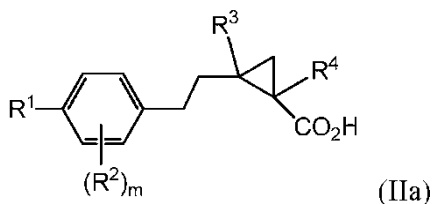
R^b , en cada caso, se selecciona independientemente entre: H, alquilo C_{1-4} y $-(CH_2)_{0-2}$ -fenilo;

30 R^c , en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-4} , alquiltio C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , CO_2 (alquilo C_{1-4}) y $COPh$;

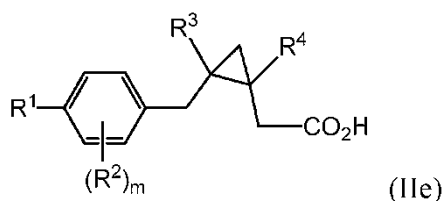
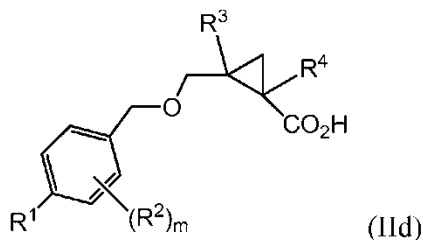
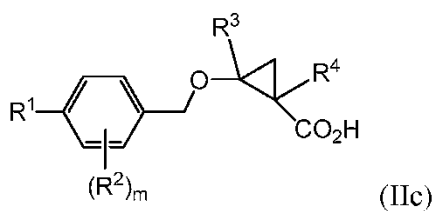
m es independientemente 0, 1 o 2; y

p, independientemente en cada caso, se selecciona entre 0, 1 y 2.

35 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de Fórmulas (IIa), (IIb), (IIc), (II d) o (IIe)



40



5

o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo,

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2

10 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, en el que:

R^2 se selecciona independientemente entre: halógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^3 es independientemente H o halógeno;

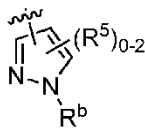
15 R^4 es independientemente H o alquilo C_{1-4} ; y

m es independientemente 0 o 1.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3

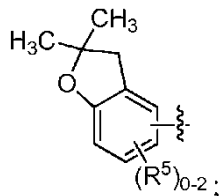
20 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, en el que:

R^1 se selecciona independientemente entre: fenilo sustituido con 0-3 R^5 , piridilo sustituido con 0-2 R^5 , tiazolilo sustituido con 0-2 R^5 ,



25

y



30

y

R^5 en cada caso, se selecciona independientemente entre: halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquiltio C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , -O-alqueno C_{2-6} , -O(cicloalquilo C_{3-6}), -OCH₂(cicloalquilo C_{3-6}), -(O)₀₋₁-(fenilo sustituido con 0-2 R^c) y -(O)₀₋₁-(piridilo sustituido con 0-2 R^c).

35

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un polimorfo o un solvato del mismo, en el que:

5 R³ es independientemente H o F; y
R⁴ es independientemente H o Me.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo, en el que:
10 R³ y R⁴ son H.

7. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o un estereoisómero, un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
15

8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende además uno o más de otros agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente, incluyendo: agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes anti retinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiateroscleróticos, agentes antiisquémicos, agentes antihipertensores, agentes antiobesidad, agentes antidislipidémicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes antipancreáticos, agentes hipolipemiantes, agentes anorexigénicos y supresores del apetito.
20

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adecuados seleccionados de: un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV, un inhibidor del transportador 2 de sodio-glucosa y un inhibidor de 1 lb-HSD-1.
25

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de la diabetes, hiperglucemia, tolerancia alterada a la glucosa, diabetes gestacional, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retinopatía, neuropatía, nefropatía, nefropatía diabética, lesión renal aguda, síndrome cardiorrenal, cicatrización retardada de las heridas, aterosclerosis y sus secuelas, función cardíaca anómala, insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia miocárdica, ictus, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, esteatosis hepática, dislipidemia, dislipidemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), niveles altos de lipoproteínas de baja densidad (LDL), trastornos lipídicos y enfermedades hepáticas tales como NASH (esteatohepatitis no alcohólica), NAFLD (enfermedad del hígado graso no alcohólica) y cirrosis hepática.
30
35

11. Un compuesto para su uso según la reivindicación 10, en donde el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 se usa simultáneamente, por separado o secuencialmente con uno o más agentes terapéuticos adicionales.
40